



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 Glicosídeos 2,3-Insaturados, Aminoaçúcares e Compostos Glicoconjugados

Ronaldo Nascimento de Oliveira

Recife-PE Brasil

Março / 2006



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

Síntese de Glicosídeos 2,3-Insaturados, Aminoaçúcares e Compostos Glicoconjugados

Ronaldo Nascimento de Oliveira

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

Orientador: Prof. Dr. Rajendra Mohan Srivastava

Bolsista: CNPq

Recife-PE Brasil

Março / 2006

Oliveira, Ronaldo Nascimento de
Síntese de glicosídeos 2,3-insaturados,
aminoaçúcares e compostos glicoconjugados /
Ronaldo Nascimento de Oliveira. – Recife : O Autor,
2006.

141 folhas : il., fig., tab.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de
Pernambuco. CCEN. Química Fundamental, 2006.

Inclui bibliografia e anexos.

1. Química orgânica – Síntese. 2. Carboidratos –
Glicosídeos 2,3-insaturados – Catalisadores de
paládio – Síntese estereosseletiva. 3. Síntese de
aminoaçúcares – Manopiranosídeos e
altropiranosídeos. 4. Acoplamento de heterociclos
com açúcares – Reagentes de paládio – Catálise com
cobre. I. Título.

547.455
547.59

CDU (2.ed.)
CDD (22.ed.)

UFPE
BC2006-320

THESE en Co-tutelle
présentée
devant l'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1- France
et
l'UNIVERSITE FEDERALE DE PERNAMBUCO-RECIFE- Brésil
pour l'obtention
du DIPLOME DE DOCTORAT

présentée et soutenue publiquement le

10 Mars 2006

par

Mr Ronaldo NASCIMENTO DE OLIVEIRA

TITRE :

**Synthèse de glycosides 2,3-insaturés,
aminosucres et composés glycoconjugués**

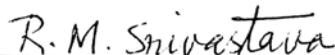
Directeurs de thèse :

Professeur R. M. Srivastava (Université Fédérale de Pernambuco, Brésil)
Professeur D. Sinou (Université Lyon 1, France)

JURY: Mr. R. M. Srivastava, Professeur (Récife, Brésil), Président
Mr. D. Sinou, Professeur (Lyon, France), Directeur
Mr. C. R. D. Correia, Professeur (Campinas-São Paulo, Brésil), Rapporteur
Mr. P. Rollin, Professeur (Orléans, France), Rapporteur
Mr. P. Lhoste, MCF (Lyon, France), Examineur
Mr. M. Navarro, MCF (Récife, Brésil), Examineur
Mme. R. M. Souto Maior, MCF (Récife, Brésil), Examineur

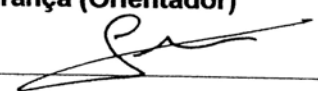
Tese submetida ao Corpo Docente do Programa de Pós-Graduação em Química do Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco em Co-tutela com a Universidade Claude Bernard Lyon 1 UMR 5181 – França, como parte dos requisitos necessários para a obtenção do Grau de Doutor em Química.

Aprovada:

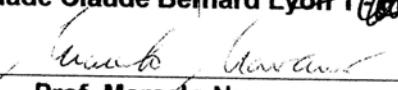


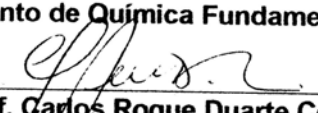
Prof. Rajendra Mohan Srivastava
Departamento de Química Fundamental da UFPE (Orientador)

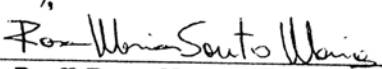
Prof. Denis Sinou
Universidade Claude Bernard Lyon 1 - França (Orientador)

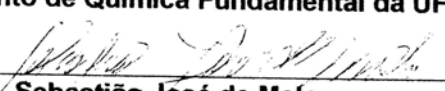

Prof. Patrick Rollin
Universidade de Orléans - França


Prof. Paul Lhoste
Universidade Claude Bernard Lyon 1 - França


Prof. Marcelo Navarro
Departamento de Química Fundamental da UFPE


Prof. Carlos Roque Duarte Correia
Instituto de Química da UNICAMP


Prof.ª Rosa Maria Souto Maior
Departamento de Química Fundamental da UFPE


Sebastião José de Melo
Departamento de Antibióticos da UFPE

"Síntese de Glicosídeos 2,3-insaturados, Aminoaçúcares e Compostos Glicoconjugados"

por

Ronaldo Nascimento de Oliveira

Departamento de Química Fundamental
Centro de Ciências Exatas e da Natureza
Universidade Federal de Pernambuco
Recife-PE-Brasil
10 de Março de 2006

Agradecimentos

Ao Professor Rajendra Mohan Srivastava, que como orientador foi um exemplo de cientista com influência na minha formação profissional, ao qual tenho muito a agradecer.

Ao Professor Denis Sinou agradeço por me receber em seu laboratório, e pela indispensável orientação durante minha estadia na França.

Ao *Monsieur* Louis Cottier não conseguiria dizer apenas com palavras o que representou sua ajuda. Esta tese em co-tutela só foi possível graças ao seu empenho. Não bastando isto, e além de seus preciosos conselhos, contei ainda com sua amizade e generosidade.

Aos amigos no Recife: Íris Raquel, Adriana Melo, Ricardo Neves, Natália, Natércia, Paula Tereza, Maria da Conceição, Vera Sena, Maria Joselice, Ricardo Oliveira, Wagner Mendonça, Maria José, João Carlos, Ladjane, Juliano e as Julianas...; Na França: Reine Saya, Nicolas, Jérôme, Norbert, Annia, P. Lhoste, Eric, Nathalie, A. Briant, P. Boullanger e Lafont. Em fim, a todos que fazem parte dos laboratórios SASYM e LCOII.

Aos Professores do Departamento de Química Fundamental da UFPE pela contribuição em minha formação acadêmica.

A Central Analítica do Departamento de Química Fundamental e seus técnicos (Eliete, Severino e Ricardo). Ao pessoal da RMN e espectrometria de massa da UCB Lyon1, especialmente Marie-France e Mr A. Bouchu. Aos funcionários do DQF (Maurílio, Patrícia, Marta, Deyse...) e as bibliotecárias do CCEN Ana e Joana.

Ao CNPq-Brasil, CNRS-França e ao convênio CAPES/COFECUB pelos recursos financeiros que tornaram possível a realização deste trabalho.

Agradeço finalmente aos meus familiares por suportarem minha constante ausência.

SUMÁRIO

Resumo

Abstract

Résumé

Capítulo 1 : Introdução Geral	01
1.1 Aminoaçúcares: uma classe de antibióticos	04
1.2 Glicoeterocíclicos	07
1.3 Objetivos	10
 Capítulo 2: Síntese de Glicosídeos 2,3-Insaturados	
2.1 Introdução: Rearranjo alílico (reação de Ferrier)	12
2.2 Catálise ácida na síntese de <i>O</i> -, <i>C</i> -, <i>N</i> -, <i>S</i> -glicosídeos	16
2.3 Efeito anomérico	18
2.4 Resultados e discussão	20
2.4.1 Uso de NbCl ₅ como ácido de Lewis na reação de Ferrier	21
2.4.2 Síntese de derivados e estratégia sintética	24
2.5 Conclusão	26
 Capítulo 3: Síntese de Azidoaçúcares Mediada Por Pd(0)	
3.1 Introdução	27
3.2 Mecanismo geral de reação através de catalisadores de paládio	30
3.3 Resultados e discussão	35
3.4 Conclusão	39

Capítulo 4: Síntese de Glicopiranosídeos Ligados aos Heterocícl

4.1	Introdução	40
4.2	Resultados e discussão	41
4.2.1	Síntese de benzo-heterocícl	41
4.2.2	Síntese de heterocícl	47
4.2.3	Síntese do etil-6-O-acetil-2,3,4-tridesoxi-4-(1 <i>H</i> -benzimidazol)- α -D- <i>eritro</i> -hex-2-enopyranosídeo (67)	51
4.3	Conclusão	53

Capítulo 5: Síntese de 1,2,3-Triazóis e seus Derivados a partir dos 4-Azido açúcares

5.1	Introdução	54
5.2	Resultados e discussão	56
5.2.1	Síntese de glicoconjugados com simetria C ₂	61
5.2.2	Síntese dos glicoconjugados com simetria C ₃	62
5.3	Conclusão	64

Capítulo 6: Síntese de Aminoaçúcares

6.1	Introdução	65
6.2	Resultados e discussão	66
6.2.1	Redução de azidoaçúcares para aminoaçúcares via reação de Staudinger	66
6.2.2	Síntese de desoxi-aminoaçúcares 94-98 e aminoaçúcares 100,102	68
6.2.3	Adição de óxidos de nitrilas às enonas: síntese de novos precursores dos aminoaçúcares	73
6.3	Conclusão	76

Conclusão Geral	77
------------------------	-----------

Capítulo 7: Procedimento Experimental

7.1 Procedimentos gerais	78
7.2 Equipamentos	78
7.3 Síntese dos O-glicosídeos 2,3-insaturados 4a-j	79
7.4 Síntese dos 2,3-didesoxi- α -D- <i>eritro</i> -hex-2-enopiranosídeos 26a-e	80
7.5 Reação de proteção com TBDMSCl (30a-c,e), Mitsunobu (32a,b,e) e de carbonatação (31a-c,e e 33a,b,e)	80
7.6 Reação de oxidação para preparar o composto 34a,d	82
7.7 Síntese dos azidoaçúcares 43-45 e 47-49	83
7.8 Procedimento dos glicopiranosídeos ligados aos heterocíclicos 54,55 e 61-66	83
7.9 Síntese dos derivados de 1,2,3-triazol açúcares	88
7.9.1 Síntese dos compostos 70b,c,f-l	88
7.9.2 Procedimento geral para a preparação dos 4-triazóis 2,3-insaturados carboidratos 73a-f	90
7.9.3 Procedimento geral para a preparação de 4-triazol açúcares 2,3-insaturados 74 e 75	93
7.9.4 Procedimento para síntese “one-pot” do composto 75	94
7.9.5 Procedimento para a bis-hidroxilação de 4-triazol açúcar 2,3-insaturado 76 e 77 .	94
7.9.6 Procedimento geral para a síntese de 4-bifenil-1-(etil 2,3,4-tridesoxi- α -D- <i>eritro</i> -hex-2-enopirano-4-il)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (78)	95
7.9.7 Síntese dos compostos 79, 80 e 81	96
7.9.8 Procedimento geral para a síntese dos compostos 82-85	96
7.10 Procedimento para a síntese de aminoaçúcares insaturados 91-93	98
7.11 Síntese de desoxi-aminoaçúcares 94-98 e aminoaçúcares 100,102	99
7.12 Síntese de dibromoformaldoxima (Br ₂ CNOH) 105	99
7.13 Procedimento para preparar o composto 109	100
7.14 Procedimento para preparar o composto 110	100
ANEXO 1 Artigos Publicados	101
ANEXO 2 Espectros de RMN ¹ H e ¹³ C dos compostos 54, 55, 62-68	117

Resumo

A reação de tri-*O*-acetil-D-glucal **1** com vários álcoois na presença de NbCl₅/CH₂Cl₂/t.a. ou NbCl₅/THF/refluxo, ou montmorillonite K-10/ CH₂Cl₂/refluxo leva a formação de alquil α -glicosídeos insaturados **4a-j** em altos rendimentos. A estes glicosídeos aplicamos as reações de hidrólise, proteção seletiva no C-6, desproteção, oxidação e carbonatação na síntese de diversos intermediários.

Os alquil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo **4a-c** foram submetidos a reação de azidação via complexo de paládio, fornecendo uma mistura de azidoaçúcares com predominância de 2-azidoaçúcares quando utilizamos Pd(PPh₃)₄. Esta reação de azidação tornou-se régio- e estereosseletiva quando adicionamos o ligante dppb. A utilização dos carbonatos alílicos **31a-c**, usando Pd₂(dba)₃/PPh₃ como catalítico, nesta reação, forneceu exclusivamente os 4-azidoaçúcares **47a-c** de configuração *eritro*.

Os 4-azidoaçúcares e 2-azidoaçúcares sintetizados foram submetidos à reação de bis-hidroxilação e acetilação seguida de hidrogenação, fornecendo respectivamente os 4-amino- α -D-manopiranosídeo **100** e o 2-amino- α -D-altropiranosídeo **102**.

Dando continuidade à reação de substituição alílica, usamos o sistema de Pd(PPh₃)₄/dppb na síntese de uma série de glicosídeos insaturados contendo várias aminas heterocíclicas, por exemplo benzotriazol, benzimidazol, tio-benzotiazol e uracilas. Este método mostrou ser extremamente importante com respeito a preparação clássica destes compostos. Por esse método, foram preparados os produtos **54**, **55**, **61-66** com interesse de no futuro testar suas atividades biológicas.

Na funcionalização de açúcares insaturados por catálise organometálica, aplicamos a catálise com Cu(I) na reação de 4-azidoaçúcares **43a** e **47a** com diversos alcinos funcionalizados contendo funções do tipo álcool, ácido, éster, cetona, fitalimida e NHBoc; isto nos permitiu de obter açúcares insaturados substituídos na posição 4 por 1,2,3-triazóis em ótimos rendimentos. Este método também foi empregado na síntese de neoglicoconjugados. A estrutura e configuração destes novos e interessantes açúcares foram estabelecidas.

Abstract

In this work, we describe the synthesis of several new sugar derivatives employing different methodologies. The reaction of tri-*O*-acetyl-D-glucal **1** with various alcohols in the presence of NbCl₅/CH₂Cl₂/0°C or NbCl₅/THF/reflux, or montmorillonite K-10/ CH₂Cl₂/reflux leads to 2,3-unsaturated alkyl α-glycosides **4a-j** in high yields. The products were deacetylated, protected selectively at C-6 and then further syntheses were carried out.

Palladium(0)-catalyzed allylic substitution of alkyl 4,6-di-*O*-acetyl-α-D-*erythro*-hex-2-enopyranosides **4a-c** gave predominantly 2-azido sugars. However, 4-azido sugars were the major products when Pd(PPh₃)₄ was used as a catalyst in the presence of dppb as the added ligand. Sugar carbonates **31a-c** gave exclusively 4-azido sugars **47a-c** in the presence of Pd₂(dba)₃/PPh₃ as the catalyst. 2- and 4-azido sugars were bis-hydroxylated and acetylated followed by hydrogenation to afford 2-amino-α-D-altropyranoside **102** and 4-amino-α-D-mannopyranoside **100**.

Next, benzotriazole, benzoimidazole and other heterocyclic compounds attached to the carbohydrate moiety were synthesized using Pd(PPh₃)₄/dppb catalyst. Overall, eight products **54,55,61-66** were prepared with a view to evaluate their biological properties in the future.

The Cu(I)-catalyzed [3+2] cycloaddition of the 4-azido glycosides with various functionalized acetylenic compounds were carried out which led to the synthesis of novel triazole containing sugars. The method developed in this thesis is very simple and furnishes glycoconjugate sugars in high yields. The structure and configuration of these new and fascinating sugar molecules have been established without any doubt.

Résumé

Cette recherche décrit la synthèse de sucres inédits par différentes méthodes. Tout d'abord, nous avons effectué la synthèse de divers O-glycosides 2,3-insaturés *via* la réaction de Ferrier. Ce procédé a été modifié en utilisant comme acide de Lewis NbCl_5 et comme solvants le CH_2Cl_2 et le THF; ces conditions nous ont permis d'accéder à ces divers composés avec d'excellents résultats. En vue de la synthèse ultérieure de différents intermédiaires, nous avons soumis ces glycosides insaturés à des réactions d'hydrolyse, de protection, de déprotection, d'oxydation et de formation de carbonates.

Nous avons appliqué la réaction d'azidation catalysée par les complexes de palladium aux alkyl 4,6-di-O-acétyl-2,3-didéoxy- α -D-érythro-hex-2-énopyranosides, nous permettant d'obtenir un mélange d'azidosucres, avec en particulier une plus grande proportion de 2-azidosucre en présence de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. Avec le ligand dppb, la réaction d'azidation s'est montrée régio- et stéréosélective pour conduire aux 4-azidosucres. L'utilisation des carbonates allyliques insaturés en présence $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{PPh}_3$ comme catalyseur conduit exclusivement aux 4-azidosucres de configuration *erythro*.

Les 4-azidosucres et les 2-azidosucres ainsi synthétisés ont été soumis à une réaction de bis-hydroxylation et acétylation, suivie d'une réduction de la fonction azide pour conduire aux amino-D-mannopyranoside et amino-D-altropyranoside.

Cette réaction de substitution allylique *via* le système $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4/\text{dppb}$ a également été mise à profit pour la synthèse d'une série de glycosides insaturés portant une amine hétérocyclique, par exemple de type benzotriazole, benzimidazole, thio-benzothiazole et uracile. Cette méthode s'est révélée extrêmement intéressante par rapport à la préparation classique de ces composés.

Lié à notre intérêt concernant la synthèse d'hétérocycles glycosylés et la fonctionalisation de sucres insaturés par catalyse organométallique, nous avons appliqué la catalyse par le Cu(I) à la condensation des 4-azidosucres avec divers alcynes portant des fonctions du type alcool, acide, ester, cétone, phthalimide, NHBoc; ceci nous a permis d'accéder à divers sucres insaturés portant une fonction de type 1,2,3-triazole en position 4 avec d'excellents rendements. Cette méthode a aussi été employée dans la synthèse de néoglycoconjugués. Certains 1,2,3-triazoles sucres 2,3-insaturés ont été convertis en alkyl (2,3,6-tri-O-acétyl-2,3-didéoxy- α -D-manopyranos-1-yl)-1*H*-1,2,3-triazoles par bis-hydroxylation suivie d'acétylation.

CAPÍTULO 1
INTRODUÇÃO GERAL
E OBJETIVOS

CAPITULO 1 : INTRODUÇÃO GERAL

1. QUIMICA DOS CARBOIDRATOS

Além do DNA, das proteínas e dos lipídeos, os carboidratos são importantes biomoléculas que constituem a estrutura celular dos tecidos. Embora os carboidratos possam estar ligados a vários tipos de moléculas, na maioria dessas, os açúcares estão conjugados a proteínas ou lipídeos, sendo estes glicoconjugados conhecidos como glicoproteínas e glicolipídeos, respectivamente [1]. Algumas fontes de glicoconjugados como fosfatos de adenosina são chamados “mensageiros” e detêm uma importante função no armazenamento de energia celular na forma de ATP, GTP e glicogênios [2].

Os carboidratos possuem a maior parte de suas interações com as proteínas e vários são os fatores estruturais dos açúcares que contribuem nestas interações: ligação de hidrogênio, associação com metais e propriedade hidrofóbica [1]. A Figura 1 (a) mostra interações de pontes de hidrogênio em uma proteína via interações dos grupos de hidroxilas e aminas de açúcares. As interações iônicas também são observadas na complexação das proteínas ou ácidos nucleicos com açúcares fosforilados, sulfatados e aminoaçúcares. A Figura 1 (b) mostra interações entre aminoaçúcares com o diéster fosfórico de ácidos nucleicos e com uma das faces da guanina [1]. São estas interações que potencializam a importância dos carboidratos, pois elas são responsáveis pelas propriedades e ações particulares das glicoproteínas.

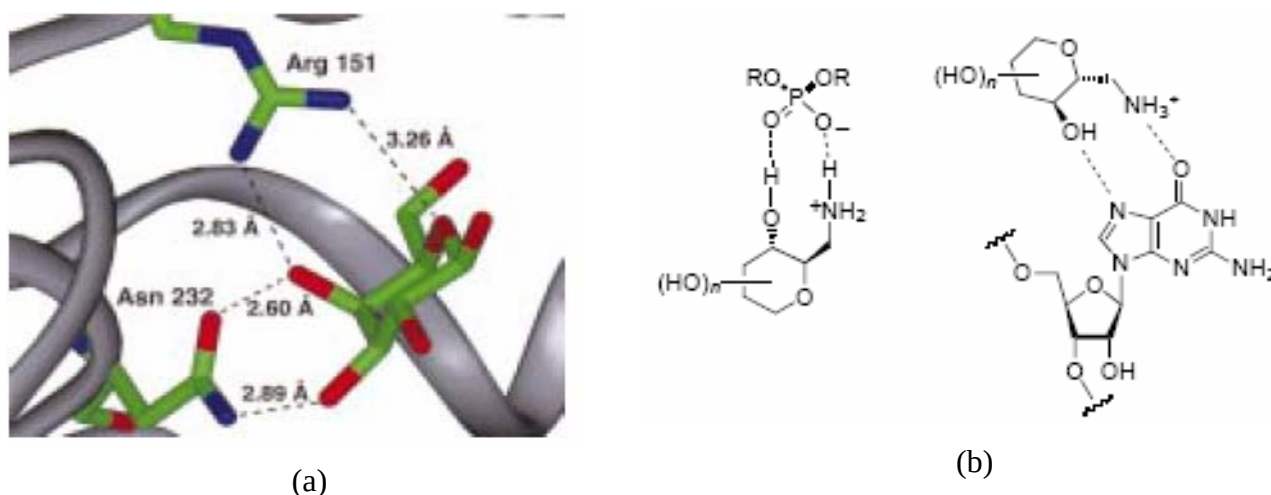


Figura 1

[1] Sears, P.;Wong, C.-H. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, 38, 2300. [2] Hollingsworth, R.I.; Wang, G. *Chem. Rev.*, **2000**, 100, 4267.

Os carboidratos podem ainda atuar em processos de inibição enzimática. Por exemplo, a tunicamicina (Figura 2a), um potente inibidor da UDP:GlcNAc:dolicilfosfato *N*-acetilglucosaminil transferase e a moenomicina A (Figura 2b), um inibidor da transglicosilase.

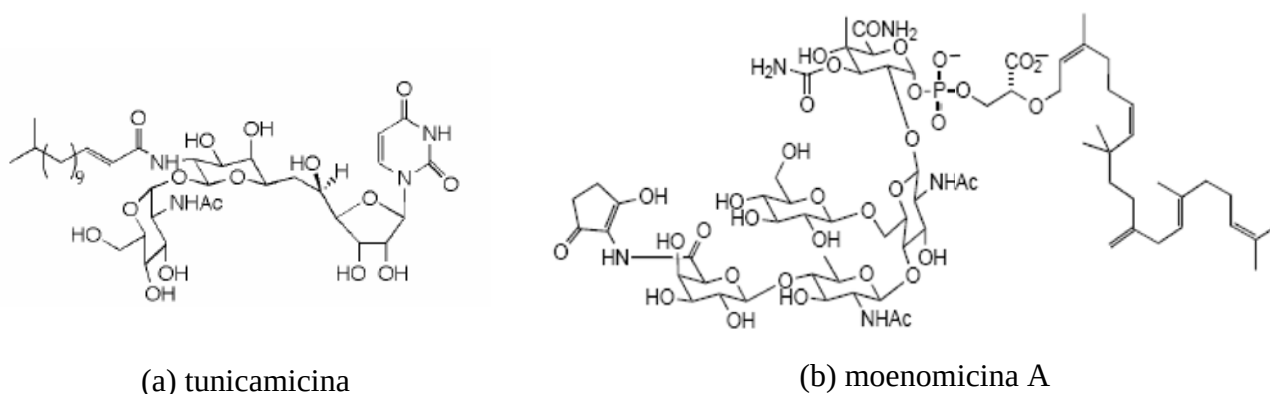


Figura 2

Um dos temas centrais na área de terapia humana do século 20 tem sido a descoberta e desenvolvimento de antibióticos, dentre os quais os glicopeptídeos constituem uma importante classe. Duas linhas de investigação química vêm sendo propostas: a primeira trata do isolamento de produtos naturais com atividade antibiótica a partir de fontes microbianas e a segunda propõe a síntese de agentes antibacterianos a partir de aspectos estudados pela química medicinal [3].

A Figura 3 mostra estruturas de vários antibióticos naturais ligados aos carboidratos por ligação glicosídica, esta ligação do carbono 1 com uma série substituintes, que é uma das mais importantes ligação dos açúcares [4,5]. A reação de glicosidação é uma das etapas mais empregadas para modificações estruturais nos açúcares. São vários os produtos de partida utilizados para estes fins, tais como, glicosil halogênios, tioliglicosídeos, tricloroimidatos, 1-hidroxil-açúcares, 1-*O*- e 1-*S*-carbonatos, entre outros [4].

[3] Walsh, C. *Chem. Rev.*, **2005**, 105, 391. [4] Toshima, K.; Tatsuta, K. *Chem. Rev.*, **1993**, 93, 1503. [5] Fu, X.; Albermann, C.; Jiang, J.; Liao, J.; Zhang, C.; Thorson, J. *Nat. Biotechnol.*, **2003**, 21, 1467.

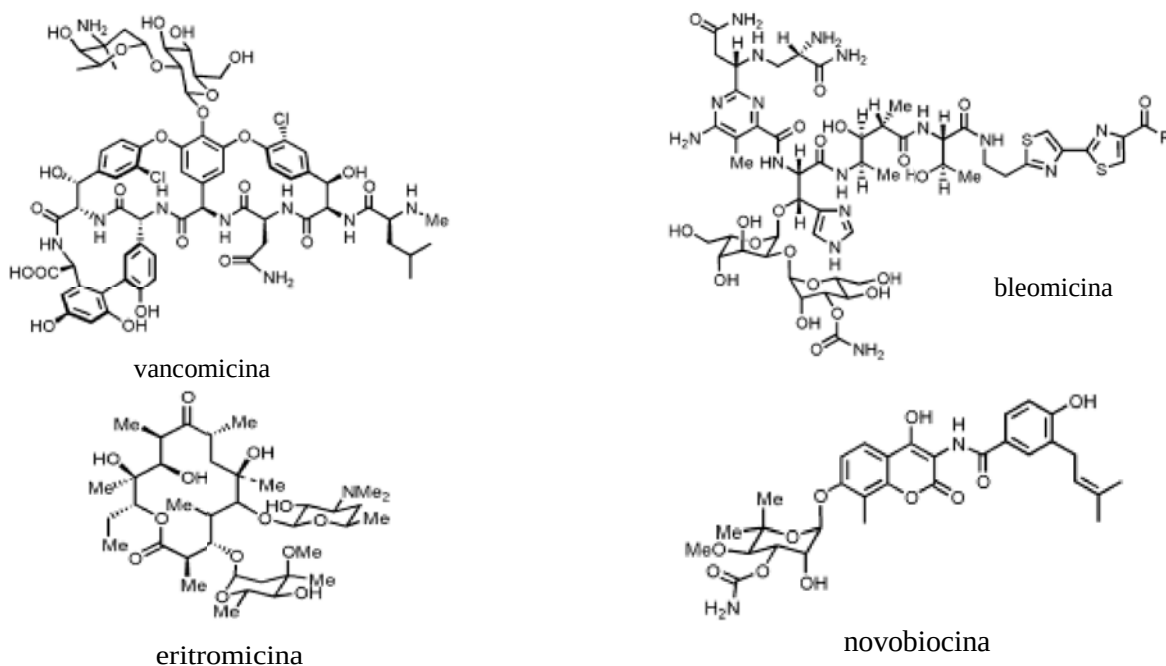
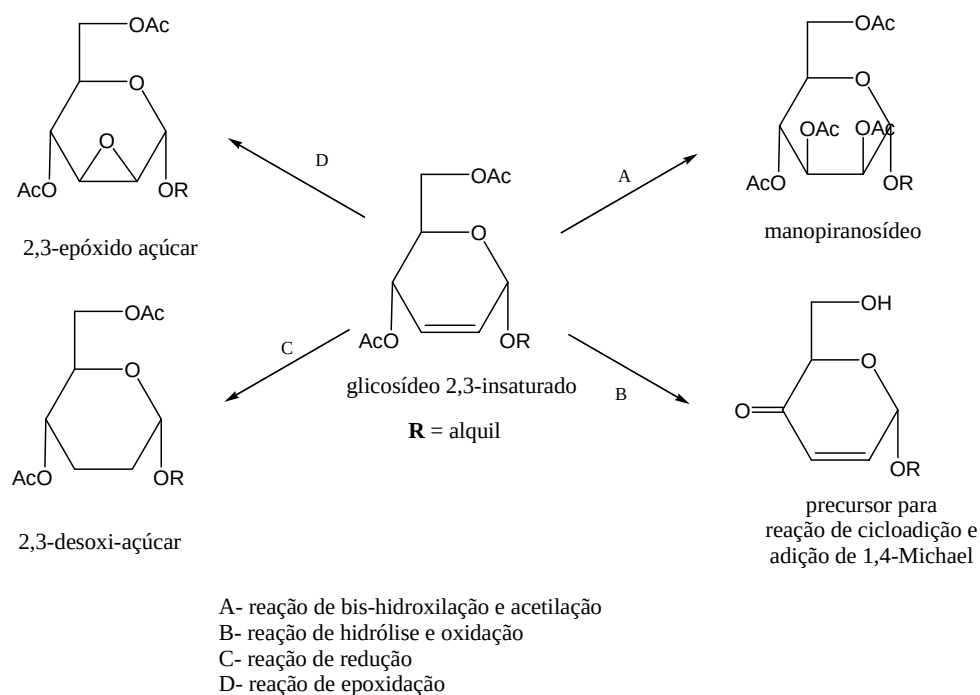


Figura 3

Dentre as reações de glicosidação, destacamos, para nosso interesse, a *O*-glicosidação pelo método de Ferrier na síntese de açúcares 2,3-insaturados a partir de glicais [6]. Uma vez pronto o glicosídeo contendo uma insaturação, este glicosídeo 2,3-insaturado pode ser empregado na síntese de diversos derivados de carboidratos. A versatilidade deste açúcar insaturado é mostrada no Esquema 1, onde é possível notar reações do tipo bis-hidroxilação, oxidação, redução e epoxidação.



Esquema 1

1.1. AMINOACÚCARES: UMA CLASSE DE ANTIBIÓTICOS

Fu *et al.* [5] relata otimização da estrutura da vancomicina e sua atividade antibiótica contra bactérias Gram-positivas (*S. aureus* e *E. faecium*). A necessidade da descoberta de novos antibióticos é cada vez mais intensa, dado que, conforme descrito na literatura, as bactérias adquirem resistência aos mesmos. A literatura relata vários destes compostos e seus análogos, que contêm aminoacúcares, tais como neomicina B, trombamicina, acarbose, e salbostatina [7-11], como mostra a Figura 4.

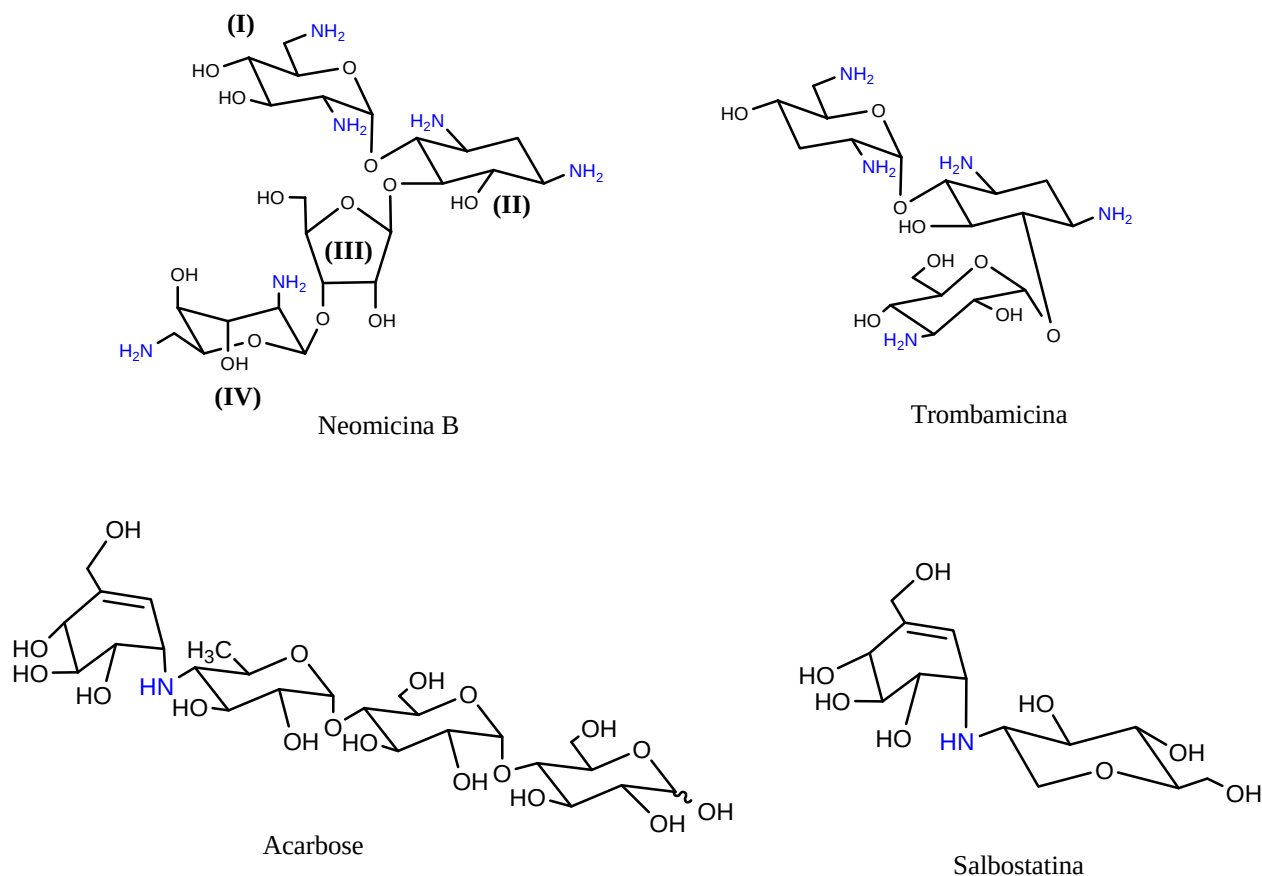


Figura 4

[7] Coben, M.L. *Science*, **2002**, 257, 1050. [8] Neu, H.C. *Science*, **2002**, 257, 1064. [9] Lin, H.; Walsh, C.T. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 13998. [10] McAuliffe, J. C.; Stick, R.V.; Stone, B.A. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 2479. [11] Chang, C.-W. T.; Hui, Y.; Elchert, B.; Wang, J.; Li, J.; Rai, R. *Org. Lett.*, **2002**, 4, 4603.

Dentre a classe de antibióticos dos aminoglicosídeos, recentemente os 4-aminoaçúcares vêm sendo bastante estudados, tais como as piramicinas [11,12], aebramicina e apramicina [13], apicamicina [14]. Na Figura 5, apresentamos exemplos de 4-aminoaçúcares, as piramicinas, e a apramicina.

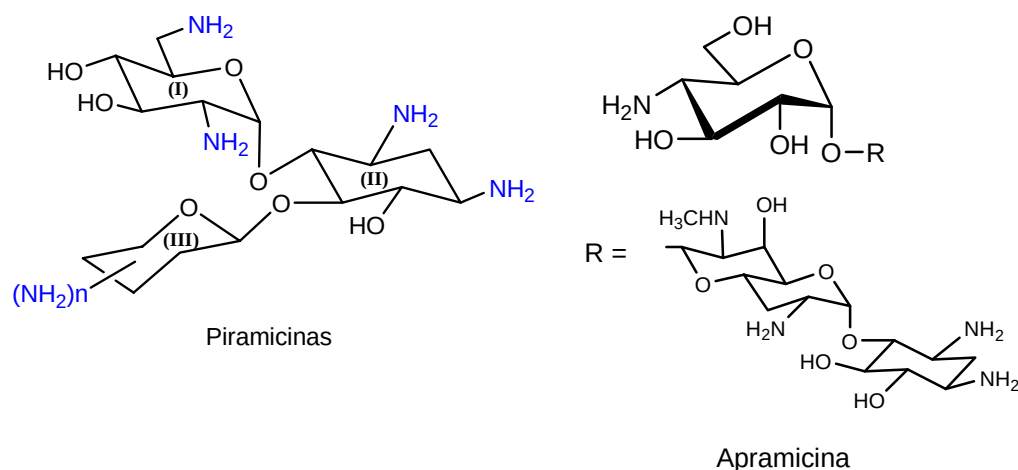


Figura 5

Chang *et al.* [11] fizeram um estudo da relação entre a estrutura e a atividade de várias piramicinas com modificações no anel **III** (ver Figura 6). Entre outros resultados, foi mostrado que um grupo NH_2 ligado ao carbono C-4 foi favorável à atividade biológica, enquanto que a presença deste grupo na posição C-3 foi desfavorável. Esta é uma evidência de que os 4-aminoaçúcares têm sua importância e devem ser mais estudados.

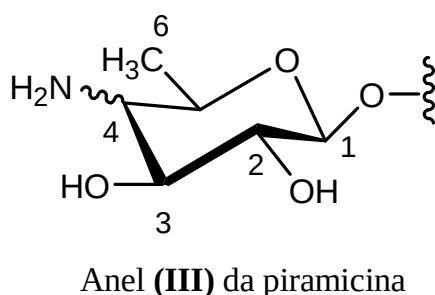
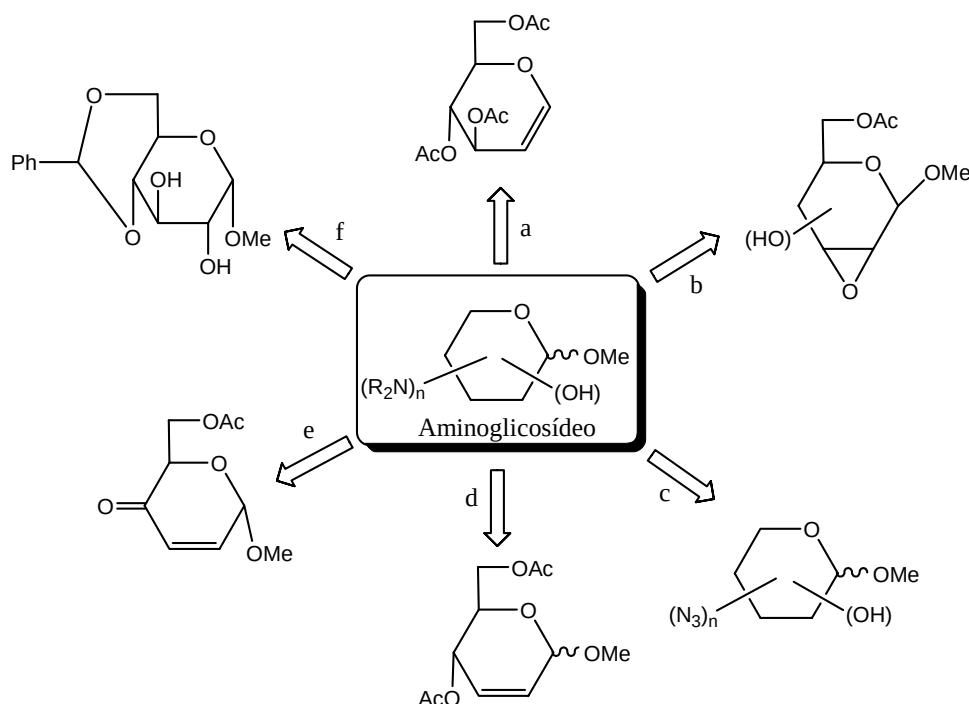


Figura 6

[12] Elchert, B.; Li, J.; Wang, J.; Hui, Y.; Rai, R.; Ptak, R.; Ward, P.; Takemoto, J.Y.; Bensaci, M.; Chang, C.-W. T. *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 1513-1523. [13] O'Connor, S.; Lam, L.K.T.; Jones, N.D.; Chaney, M.O. *J. Org. Chem.*, **1976**, 41, 2087. [14] Suzuki, T.; Suzuki, S.T.; Yamada, I.; Koashi, Y.; Yamanda, K.; Chida, N. *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 2874.

São vários os caminhos sintéticos para a obtenção dos aminoaçúcares, como mostra o Esquema 2.



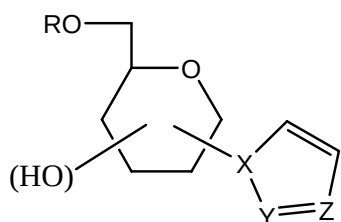
Esquema 2

No caminho “a”, o aminoaçúcar foi obtido a partir do tri-*O*-acetil-D-glucal, que sofre adição de IN_3 para fornecer o azido açúcar, que após reação com PPh_3 na presença de álcool fornece o aminoaçúcar correspondente [15]. Pelo caminho “b” a opção é pela abertura de epóxido, pela reação com azida de sódio, fornecendo o respectivo azidoaçúcar [16]. Pelos caminhos “c e f”, a síntese de azidoaçúcares também é uma excelente estratégia como precursor direto do grupo amina pela simples redução com $Pd-C/H_2$ [12,17,18]. Aminas terciárias foram introduzidas diretamente na posição alílica de açúcares 2,3-insaturados, por método régio- e estereosseletivo (caminho “d”). A síntese consiste na complexação π -alílica do $Pd(0)$ com posterior aminólise para fornecer aminoaçúcares 2,3-insaturados [19]. O caminho “e” trata da adição 1,3-dipolar de diazometano formando um bicíclico que, após hidrogenação com Pt/H_2 fornece diaminoaçúcares [20].

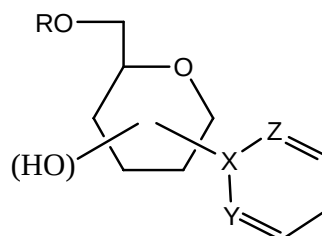
[15] Lafont, D. ; Wollny, A.; Boullanger, P. *Carbohydr.Res.*, **1998**, 310, 9. [16] a) Lafont, D.; Descotes, G. *Carbohydr.Res.*, **1987**, 166, 195. b) Lafont, D.; Guilloux, P. ; Descotes, G. *Carbohydr.Res.*, **1989**, 193, 61. [17] Liberek, B. ; Dabrowska, A. ; Frankowski, R. ; Matuszewska, M. ; Smiatcz, Z. *Carbohydr.Res.*, **2002**, 337, 1803. [18] Knapp, S. *Chem. Soc. Rev.*, **1999**, 28, 61. [19] a) Baer, H. H.; Hanna, Z. S. *Can. J. Chem.* **1981**, 59, 889. b) de Brito, T. M. B.; da Silva, L. P.; Siqueira, V. L.; Srivastava, R. M. *J. Carbohydr. Chem.* **1999**, 18, 609. [20] a)Primeu, J.L.; Anderson, R.C.; Fraser-Reid, B. *Chem. Comm.*, **1980**, 6. b) Srivastava, R.M.; Carthy, B.J.; Fraser-Reid, B. *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 2175.

1.2 GLICOETEROCÍCLOS

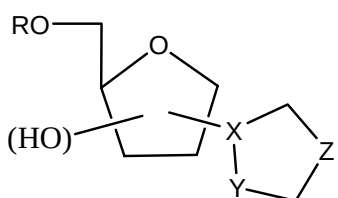
Tentar generalizar o tópico dos glicoeterocícllos não é tarefa fácil, uma vez que cada heterocícllo tem sua particularidade. Na Figura 7, tentamos generalizar o acoplamento do anel dos açúcares (piranose e/ou furanose) com heterocícllos de 5 e 6 membros.



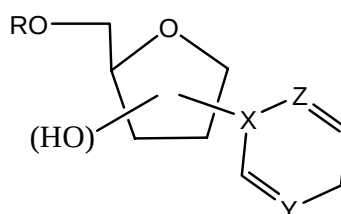
anel piranose ligado a heterocícllo de 5 membros



anel piranose ligado a heterocícllo de 6 membros



anel furanose ligado a heterocícllo de 5 membros

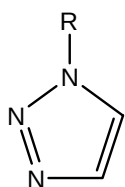


anel furanose ligado a heterocícllo de 6 membros

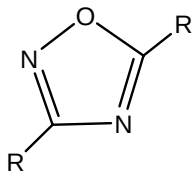
R = H, alquil, acil
X, Y, Z = C, O, N, S

Figura 7

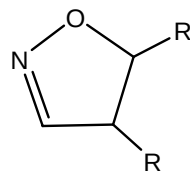
Nosso interesse são os anéis de piranose ligados aos heterocícllos de 5 e 6 membros. Dentre os heterocícllos, gostaríamos de destacar principalmente os nitrogenados, tais como o triazol, o oxadiazol, a oxazolina e a uracila representados na Figura 8.



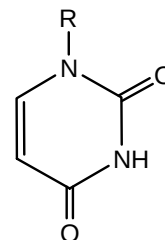
1,2,3-triazol



1,2,4-oxadiazol



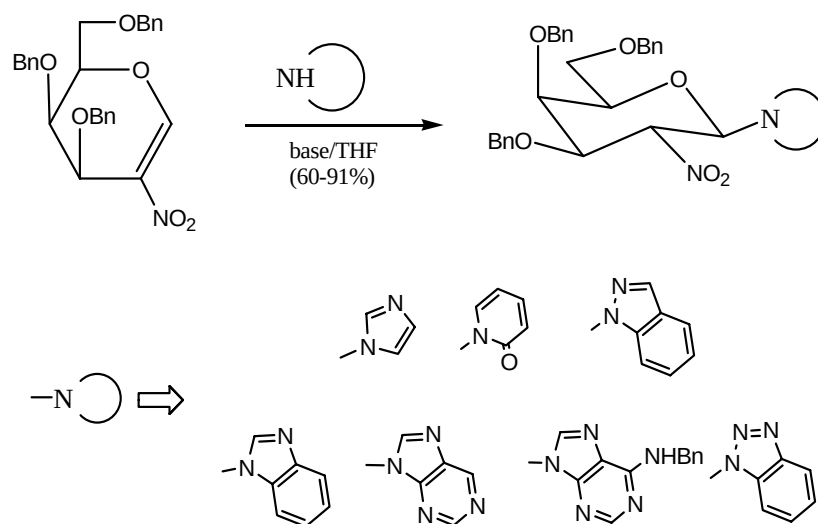
1,2-oxazolina



uracil

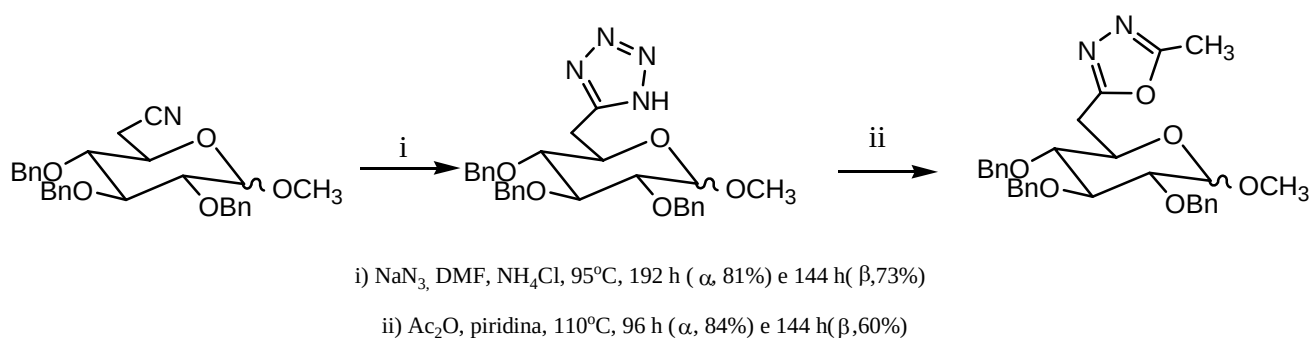
Figura 8

Como mencionamos, as particularidades dos heterocíclis ligados aos carboidratos podem agregar valor aos mesmos e vários trabalhos surgiram, valorizando esta ligação [21,22]. Entretanto a literatura relata poucos exemplos de anéis piranosídicos ligados aos heterocíclicos, sendo, em geral, ligados via posição anomérica [23-25]. O Esquema 3 representa heterocíclicos de 2-deoxi-2-nitro-D-galactose nessa posição [25].



Esquema 3

Pedrosa *et al.* [23] descrevem a síntese de tetrazóis na posição C-6 em glicopiranosídeos como precursores de oxadiazóis após tratamento com anidrido acético e piridina a 110°C (ver Esquema 4).



Esquema 4

[21] Jiménez, C.A.; Marco-Contelles, J. *Tetrahedron*, **1999**, 55, 10511. [22] Srivastava, R.M.; de Freitas Filho, J.R.; Silva, M.J.; Souto, S.C.M.; Carpenter, G.B.; Faustino, W.M. *Tetrahedron*, **2004**, 60, 10761. [23] Pedrosa, M. T. C.; Alves, R.B.; Prado, M.A.F.; de Souza Filho, J.D.; Alves, R.J.; D'Accorso, N.B. *J. Carbohydr. Chem.*, **2003**, 22, 433. [24] Ronchi, S.; Prosperi, D.; Compostella, F. Panza, L. *Synlett*, **2004**, 6, 1007. [25] Winterfeld, G. A.; Das, J.; Schmidt, R.R. *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, 3047.

Entre os *N*-heterocíclos, aqueles que nos chamaram a atenção foram os *N*-triazóis, pois este núcleo tem mostrado importantes atividades biológicas, como descrito na literatura [26-29]. Para este tipo heterocíclico ligado aos carboidratos, a literatura ainda é escassa [21,30,31]. Recentemente, devido ao seu grande potencial biológico, os glicoeterocíclos vem sendo investigados, sendo estes associados aos glicopeptídeos [4], aminoácidos [32], estruturas supramoleculares [33], neoglicoconjugados [34], e inibição enzimática [35].

-
- [26] Lalezari, I.; Gómez, L.A.; Khorshidi, M. *J. Heterocyclic Chem.*, **1990**, 27, 687. [27] Alvarez, R.; Velazquez, S.; San, F.; Aquaro, S.; De, C.; Perno, C.F.; Karlsson, A.; Balzarini, J.; Camarasa, M.J. *J. Med. Chem.*, **1994**, 37, 4185. [28] Genin, M.J.; Hutchinson, D.K.; Allwine, D.A.; Hester, J.B.; Emmert, D.E.; Garmon, S.A.; Ford, C.W.; Zurenko, G.E.; Hamel, J.C.; Schaadt, R.D.; Stapert, D.; Yagi, B.H.; Friis, J.M.; Shobe, E.M.; Adams, W.J. *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 5144. [29] Genin, M.J.; Allwine, D.A.; Anderson, D.J.; Barbachyn, M.R.; Emmert, D.E.; Garmon, S.A.; Graber, D.R.; Grega, K.C.; Hester, J.B.; Hutchinson, D.K.; Morris, J.; Reischer, R.J.; Ford, C.W.; Zurenko, G.E.; Hamel, J.C.; Shaadt, R.D.; Yagi, B.H. *J. Med. Chem.*, **2000**, 43, 963. [30] a) Bröder, W.; Kunz, H.; *Carbohydr. Res.*, **1993**, 249, 221. b) Petö, C.; Batta, G.; Györgydeák, Z.; Sztaricskai, F. *J. Carbohydr. Chem.*, **1996**, 15, 465. [31] Al-Masoudi, N.A.; Al-Soud, Y.A. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 4021. b) Pérez-Balderas, F.; Ortega-Munoz, M.; Morales-Sanfrutos, J.; Hernández-Mateo, F.; Calvo-Flores, F.G.; Calvo-Asin, J.A.; Isac-Garcia, J.; Santoyo-González, F. *Org. Lett.*, **2003**, 5, 1951. [32] a) Dondoni, A.; Giovannini, P.P.; Massi, A. *Org. Lett.*, **2004**, 6, 2929. b) Kuijpers, B. H. M.; Groothuys, S.; Keereweer, A. B. R.; Quaedflieg, P. J. L. M.; Blaauw, R. H.; van Delft, F. L.; Rutjes, F. P. J. T. *Org. Lett.*, **2004**, 6, 3123-3126. [33] a) Calvo-Flores, F.G.; Isac-Garcia, J.; Hernández-Mateo, F.; Pérez-Balderas, F.; Calvo-Asin, J.A.; Sánchez-Vaquero, E.; Santoyo-González, F. *Org. Lett.*, **2000**, 2, 2499. [34] a) Kolb, H.C.; Sharpless, K.B. *Drug Discovery Today*, **2003**, 8, 1128. b) Chittaboina, S.; Xie, F.; Wang, Q. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 2331. [35] Périon, R.; Ferrières, V.; García-Moreno, M.I.; Mellet, C.O.; Duval, R.; Fernández, J.M.G.; Plusquellec, D. *Tetrahedron*, **2005**, 61, 9118.

1.3 OBJETIVOS

O tema central do nosso trabalho é a síntese de glicosídeos insaturados, de aminoaçúcares e açúcares contendo anel heterocíclico. São vários os métodos sintético conhecidos da literatura. Nossa estratégia sintética geral está descrita no Esquema 5.

Primeiramente, trataremos da reação de glicosidação (reação de Ferrier) que será descrita no capítulo 2. Neste capítulo, faremos uma revisão de metodologias utilizadas para este rearranjo alílico. Discutiremos a síntese de derivados dos *O*-glicosídeos 2,3-insaturados obtidos por reações de desproteção/proteção e modificações alílicas. Aliás, é na posição C-4 que faremos a maior parte de nossas modificações estruturais: primeiro, porque há poucos relatos na literatura de modificações dos carboidratos nesta posição, segundo, pelo fato de ser a posição alílica susceptível a diversas reações, por exemplo, processos de oxidação de álcool alílico e substituição alílica.

Nos capítulos 3 e 4, trataremos das substituições alílicas via complexo π -alílico de paládio. Nesta fase do trabalho, discutiremos as reações de azidação e os efeitos régio- e estereosseletivos. O acoplamento de heterocíclicos via complexo π -alílico de Pd(0) também será discutido.

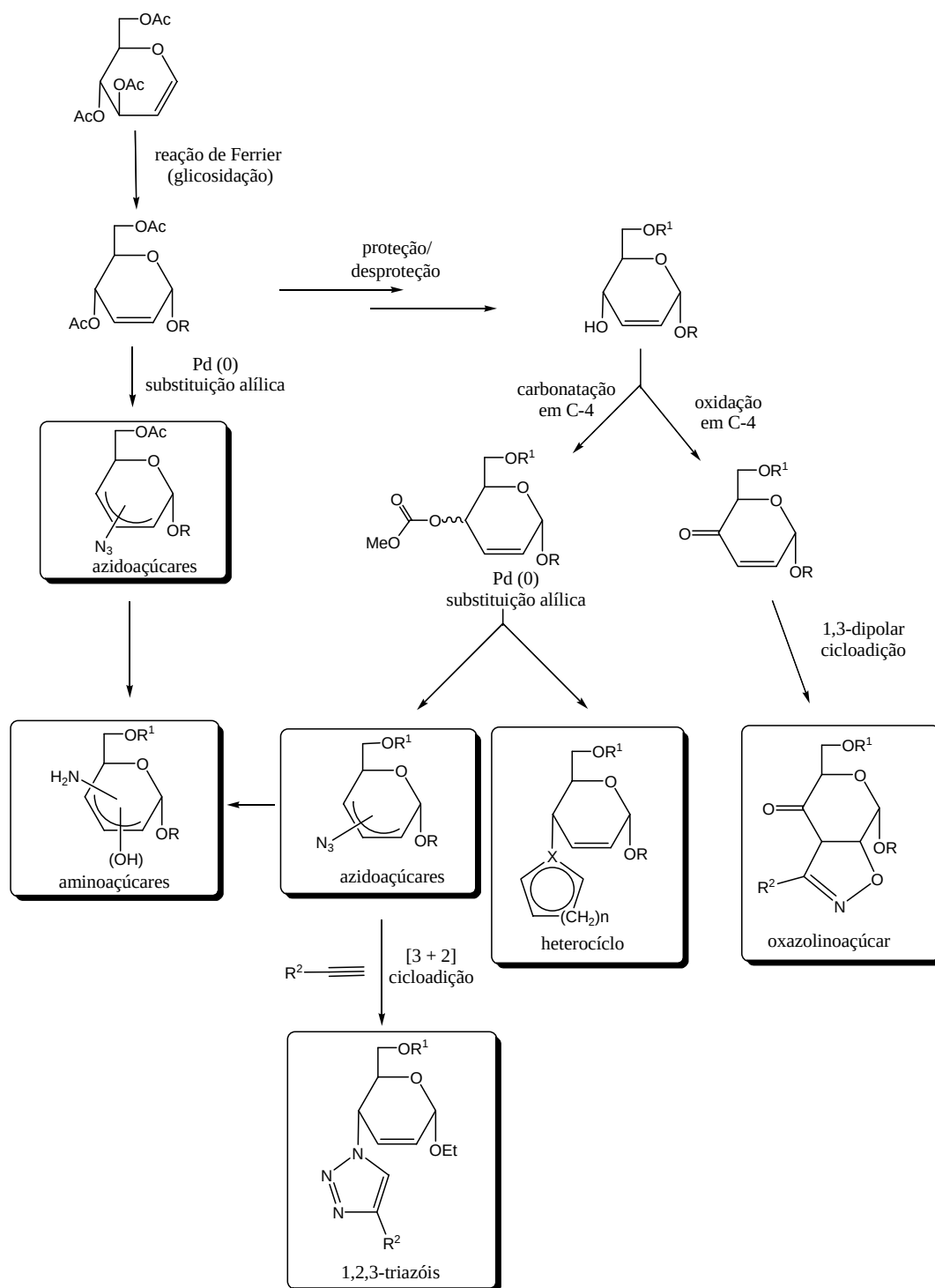
No capítulo 5, serão descritas as sínteses de novos heterocíclis a partir dos 4-azidoaçúcares para fornecer anéis de 5 membros do tipo 1,2,3-triazol. Isto foi possível através da reação de cicloadição [3 + 2] das azidas com diversos alcinos, via catálise com Cu(I), para fornecer os 4-triazóis açúcares e seus derivados.

Finalmente, no capítulo 6, descreveremos a preparação de aminoaçúcares a partir dos azidoaçúcares. Em um primeiro momento tentamos preparar aminoaçúcares insaturados; em seguida desoxi-aminoaçúcares e aminoaçúcares foram preparados por processos de hidrogenação e hidroxilação. Novos açúcares bicíclicos foram preparados pela reação de cicloadição 1,3-dipolar entre óxidos de nitrila e as enonas, esta reação é um processo promissor na síntese de aminoaçúcares de cadeia ramifica.

Com base no que foi descrito anteriormente, nossos objetivos sintéticos são:

- 1- Sintetizar *O*-glicosídeos 2,3-insaturados utilizando o método de Ferrier, com metodologia conhecida e modificada;
- 2- Utilizar reação de catálise com Pd (0) para:
 - 2.1 Sintetizar azido açúcares alílicos
 - 2.2. Sintetizar glicoeterocíclis alílicos com acoplamentos C-N e C-S;

- 3- Sintetizar novos açúcares contendo o anel do triazol a partir da reação de cicloadição [3 + 2] dos azidoaçúcares com os alcinos terminais via catálise de cobre (Cu).
- 4- Sintetizar aminoglicosídeos e alguns precursores do tipo oxazolinoaçúcares.



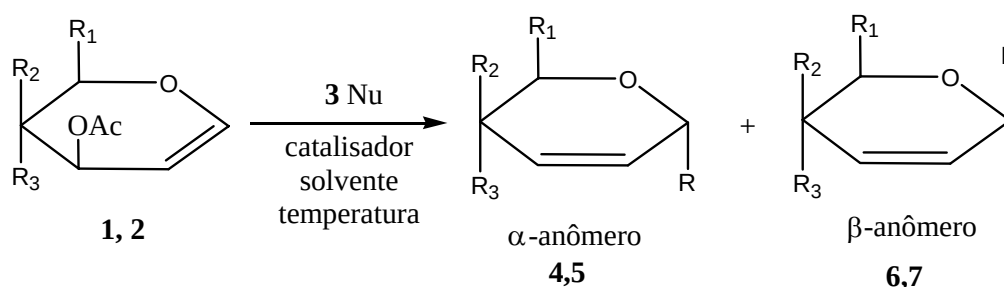
Esquema 5

CAPÍTULO 2
SÍNTESE DE GLICOSÍDEOS
2,3-INSATURADOS

CAPÍTULO 2: SÍNTESE DE GLICOSÍDEOS 2,3-INSATURADOS

2.1 Introdução: Rearranjo Alílico (Reação de Ferrier)

O desenvolvimento histórico da química de glicosidação está associado particularmente a problemas de estereosseletividade [1]. Desde a primeira reação de glicosidação de Fischer [2] até os dias atuais, muitos métodos foram desenvolvidos a fim de obter melhor controle desta reação. A reação de Ferrier é um método introduzido em 1969 [3] para sintetizar glicosídeos 2,3-insaturados a partir de glicais, como mostra o Esquema 6.



R (OR, SR, NR₂, CR₃) = alquil, aril, sulfonamida, carbamato, N₃
 R₁ = H, CH₂OAc

1, 4, 6: R₁ = CH₂OAc; R₂ = H; R₃ = OAc

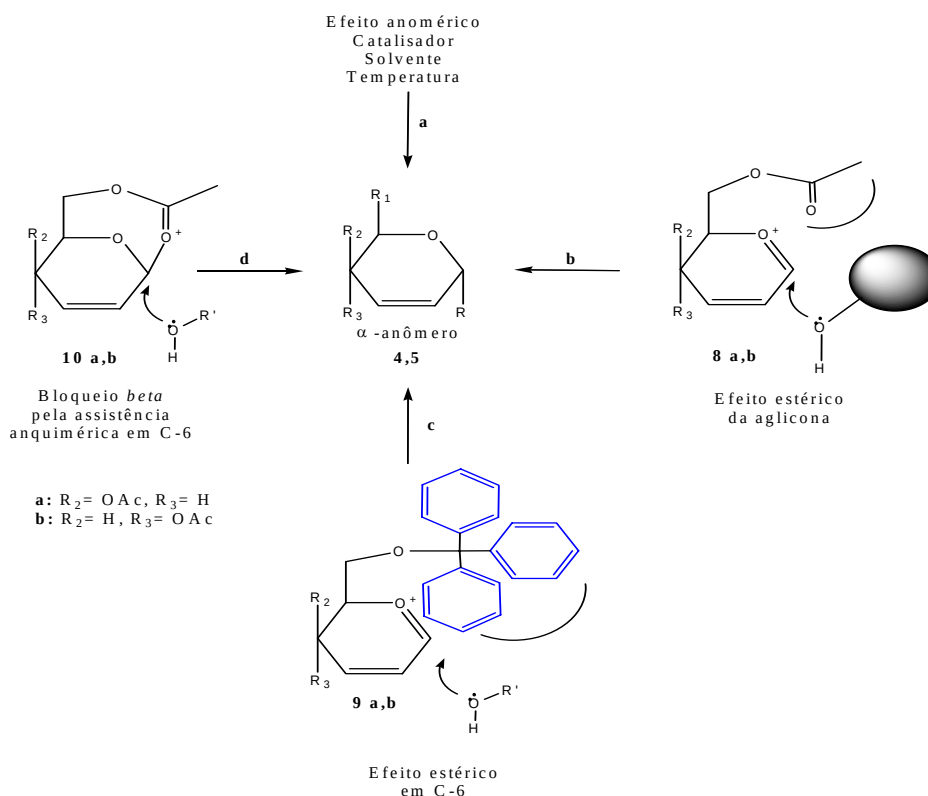
2, 5, 7: R₁ = CH₂OAc; R₂ = OAc; R₃ = H

Esquema 6

Nas últimas três décadas vários catalisadores foram utilizados para promover a reação de Ferrier, tais como BF₃.Et₂O [3,4], SnCl₄ [5], FeCl₃ [6], InCl₃ [7], InBr₃ [8], In(Ar) [9], BiCl₃ [10], Yb(OTf)₃ [11], Sc(OTf)₃ [12], LiBF₄ [13], ZnCl₂ [14], ZrCl₄ [15], LiBF₄-CH₃CN [16], NbCl₅-CH₃CN [17], e montmorillonita K-10 [18].

[1] Demchenko, A. V. *Synlett*, **2003**, 9, 1225. [2] Fischer, E. *Ber.*, **1893**, 26, 2400. [3] Ferrier, R.J.; Prasad, N. *J. Chem. Soc., (C)*, **1969**, 570. [4] a) Descotes, G.; Martin, J.-C. *Carbohydr. Res.*, **1977**, 56, 168. b) Nguefack, J.-F.; Bolitt, V.; Sinou, D. *J. Org. Chem.*, **1997**, 6827. [5] Gryniewicz, G.; Priebe, W.; Zamojski, A. *Carbohydr. Res.*, **1979**, 68, 33. [6] a) Masson, C.; Soto, J.; Bessodes, M. *Synlett*, **2000**, 9, 1281. b) Tilve, R.D.; Alexander, M.V.; Khandekar, A.C.; Samant, S.D.; Kanetkar, V.R. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2004**, 223, 237. [7] a) Babu, B. S.; Balasuramanian, K. K. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 1271. b) Das Kumar, S.; Reddy, K.A.; Roy, J. *Synlett*, **2003**, 11, 1607. c) Ghosh, R.; Chakraborty, A.; Maiti, S. *Arkivoc*, **2004**, xiv, 1. [8] Yadav, J.S.; Reddy, B.V.S. *Synthesis*, **2002**, 511. [9] Price, S.; Edwards, S.; Wu, T.; Minehan, T. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 5197. [10] Raghvendra, Swamy, N.; Venkateswarlu, A. *Synthesis*, **2002**, 598. [11] Takhi, M.; Abdel-Rahman; Adel, A.-H.; Schmidt, R.-R. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 4053.

Novas condições reacionais na síntese de glicosídeos pela reação de Ferrier também foram desenvolvidas, por exemplo, $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})\text{Cl}_2\text{-AgOTf}$ [19], $\text{CeCl}_3\cdot\text{H}_2\text{O-NaI}$ [20], $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ [21], $\text{K}_5\text{CoW}_{12}\text{O}_{40}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ [22], $\text{Dy}(\text{OTf})_3$ -líquido iônico [23], $\text{HClO}_4\text{-SiO}_2$ [24], K-10/PhCl/Microondas [25] e K-10/Microondas na ausência de solventes [26]. O Esquema 7 fornece uma visão geral de diversos fatores (ver caminhos **a-d**) que podem influenciar a estereosseletividade na reação de Ferrier.

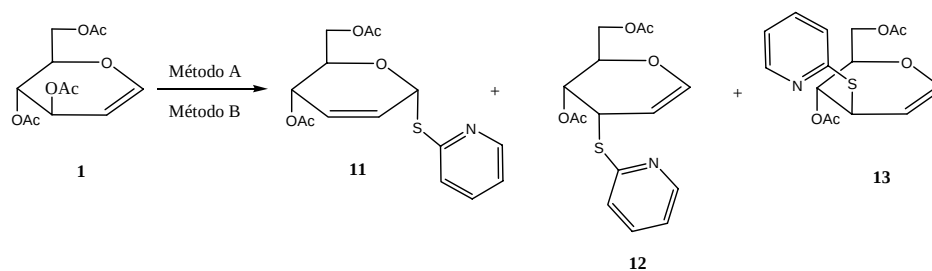


Esquema 7

[12] Yadav, J.S.; Reddy, B.V.S.; Murthy, C.V.S.R.; Mahesh Kumar, G. *Synthesis*, **2000**, 511. [13] a) Yadav, J.S.; Reddy, B.V.S.; Chandraiah, L.; Reddy, K.S. *Carbohydr. Res.*, **2001**, 332, 221; b) Babu, B.S.; Balasubramanian, K.K. *Synth. Commun.*, **1998**, 29, 4299. [14] Bettadaiah, B.K.; Srinivas, P. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 7257. [15] a) Snitha, G.; Reddy, C.S. *Synthesis*, **2004**, 6, 834. b) Venkateswarlu, Y.; Goud, T.V.; Reddy, T. S.; Srinivasulu, M.; Swamy, N.R. *J. Carbohydr. Chem.*, **2004**, 23, 435. [16] a) Babu, B.S.; Balasubramanian, K.K. *Synlett*, **1999**, 10, 1680; b) Babu, B.S.; Balasubramanian, K.K. *Synlett*, **1999**, 8, 1261. [17] Hotha, S.; Tripathi, A. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 4555. [18] a)Toshima, K.; Ishizuka, T.; Malsuo, G.; Nakata, M. *Synlett*, **1995**, 306. b) de Freitas Filho, J.R.; Srivastava, R.M.; Soro, Y.; Cottier, L.; Descotes, G. *J. Carbohydr. Chem.*, **2001**, 20, 561. [19] Takeda, K.; Nakamura, H.; Ayabe, A.; Akiyama, A.; Harigaya, Y.; Mizuno, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 125. [20] Yadav, J.S.; Reddy, B.V.S.; Reddy, K.B.; Satyanarayana, M. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 7009. [21] Chandrasekhar, S.; Reddy, Ch.R.; Chandrasekhar, G. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 6481. [22] Rafiee, E.; Tangestaninejad, S.; Habibi, M.H.; Mirkhani, V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, 14, 3611. [23] Yadav, J.S.; Reddy, B.V.S.; Reddy, J.S.S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 2390.

Demchenko [1] chama atenção a influência do efeito estérico do grupo protetor em C-6 no cátion **9**, como mostrado no Esquema 7, pelo caminho **c**. Acreditamos que o uso de um álcool com substituinte suficientemente grande pode provocar também um efeito estérico da aglicona, ver caminho **b** a partir do intermediário **8**. Resultados anteriores em nosso laboratório mostram que álcoois ftalimídicos resultam em excelente estereosseletividade em favor do anômero α ($\alpha:\beta>94:6$) [27]. Outros estudos recentes com cálculos teóricos mostram a participação anquimérica do substituinte do carbono C-6 (oxigênio da carbonila), no carbono anomérico, como mostrado no Esquema 7, caminho **d**. Isto é possível via cátion **10** com formação de anel de 7 membros, bloqueando a posição beta [28]. O efeito anomérico é a principal contribuição da seletividade da reação de glicosidação a partir de glicais, uma vez que um ataque nucleofílico S_N2' deve ocorrer do mesmo lado do grupo de saída OAc em C-3, sendo o anômero alfa, em geral, encontrado em maior proporção. O mecanismo tipo S_N1 também é possível via o carbocátion **8**. Todos esses fatores e efeitos de catalisadores, solventes e temperatura contribuem, em geral, para a estereosseletividade de vários métodos empregados no rearranjo de Ferrier.

Takeda *et al.* [19] relata o efeito da concentração do ácido de Lewis, concentração do tiol, temperatura e tempo de reação na síntese dos compostos **11-13** a partir da reação entre mercapto álcoois e do tri-*O*-acetil-D-glucal **1** (Esquema 8) e a partir do tri-*O*-acetil-D-galactal (Esquema 9).



Método A: 1.1 equiv. do tiol/1.1 equiv. de $\text{SnCl}_4/\text{CH}_2\text{Cl}_2/20 \text{ min.}/\text{temperatura ambiente}$

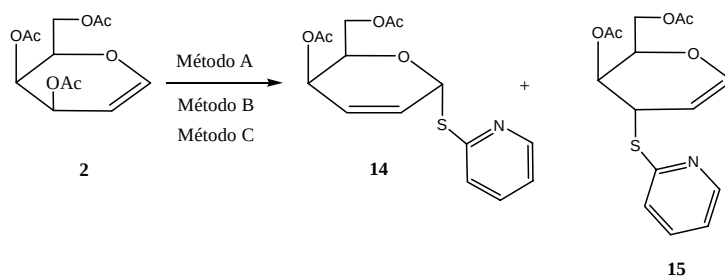
11 (25%), **12** (37%), **13** (29%).

Método B: 1.5 equiv. do tiol/1.5 equiv. de $\text{SnCl}_4/\text{CH}_2\text{Cl}_2/20 \text{ min.}/-20^\circ\text{C}$.

11 (69%)

Esquema 8

[24] a) Tiwari, P.; Agnihotri, G.; Misra, A.K. *Carbohydr. Res.*, **2005**, 340, 749. b) Agarwal, A.; Rani, S.; Vankar, Y.D. *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 6137. [25] Shanmugasundaram, B.; Bose, A. K.; Balasubramanian, K.K. *Tetrahedron Lett.*, 43, **2002**, 6795. [26] de Oliveira, R.N.; de Freitas Filho, J.R.; Srivastava, R.M. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 2141. [27] de Oliveira, R.N.; Rocha, K.H.L.; Srivastava, R.M. 25^a RASBQ, **2002**. Resultados não publicados. [28] de Oliveira, R.N. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Pernambuco, **2002**, p.35.



Método A: 1.2 equiv. do tiol/1.5 equiv. de $\text{SnCl}_4/\text{CH}_2\text{Cl}_2/24\text{h}/0^\circ\text{C}$ à temperatura ambiente
 2(6%), 14(15%), 15 (65%).

Método B: 1.1 equiv. do tiol/1.0 equiv. de $\text{SnCl}_4/\text{CH}_2\text{Cl}_2/5\text{h}/-20^\circ\text{C}$.
 2(63%), 14(24%), 15 (traços).

Método C: 1.5 equiv. do tiol/2.0 equiv. de $\text{SnCl}_4/\text{CH}_2\text{Cl}_2/24\text{h}/\text{temperatura ambiente}$
 2(6%), 14(15%), 15 (65%).

Esquema 9

A regiosseletividade no rearranjo de Ferrier depende da natureza do álcool utilizado, sendo racionalizada pelos princípios ácido-base e duro-mole [29]. Em geral, reações com *O*- e *C*-nucleófilos (organometálico) resultam em glicosídeos 2,3-insaturados, por outro lado, compostos *N*- e *S*-nucleófilos tendem a formar compostos 1,2-insaturados [30].

O cátion **8** é o intermediário chave nessa etapa da reação (Figura 9). Cálculos *ab initio* realizados [28], mostraram que as cargas atômicas de C-1 e C-3 são 0,70 e 0,29, respectivamente. Isto significa que o carbono 1, como esperado, é mais duro que o carbono 3, conseqüentemente, álcoois tendem a ligar-se no C-1 e tióis no C-3, como indica alguns dados da literatura [19].

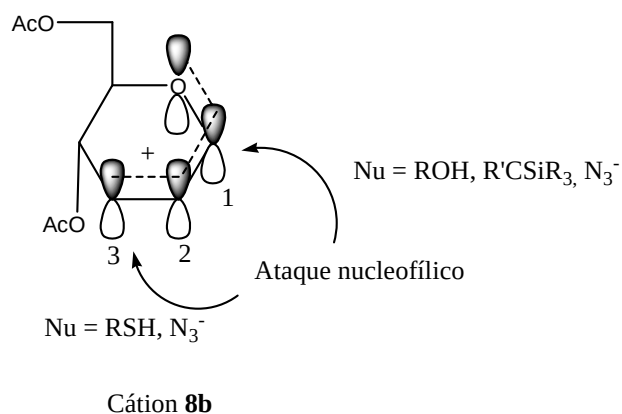


Figura 9

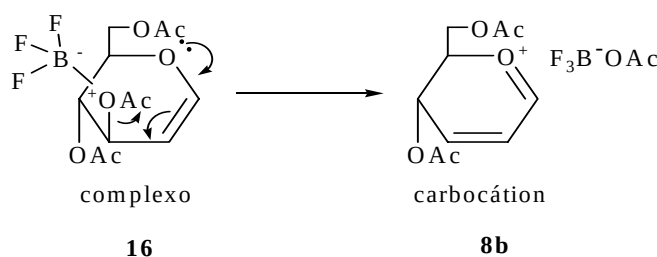
[29]Priebe, W.; Zamojski, A. *Tetrahedron*, **1980**, 36, 287.

[30] Ferrier, R.J. *Top. Curr. Chem.*, **2001**, 215, 153.

2.2 Catálise Ácida na Síntese de O-,C-,N-,S-Glicosídeos

Como mencionamos anteriormente, diversos catalisadores foram utilizados na reação de Ferrier, e apesar desta reação já ter sido realizada em condições neutras [31], ainda encontramos publicações recentes que exploram novos ácidos de Lewis, buscando reações mais limpas e de fácil manuseio. Os seguintes metais já foram utilizados: boro, índio, ferro, estanho, zinco, zircônio, ytérbio, escândio, bismuto, nióbio, cério e lítio. Sendo em geral na forma de seu cloreto (Bi, Zr, Ti, In, Fe, Sn, Zn, Nb), fluoreto (B, Li), brometo (In) e OTf (Sc, Yb).

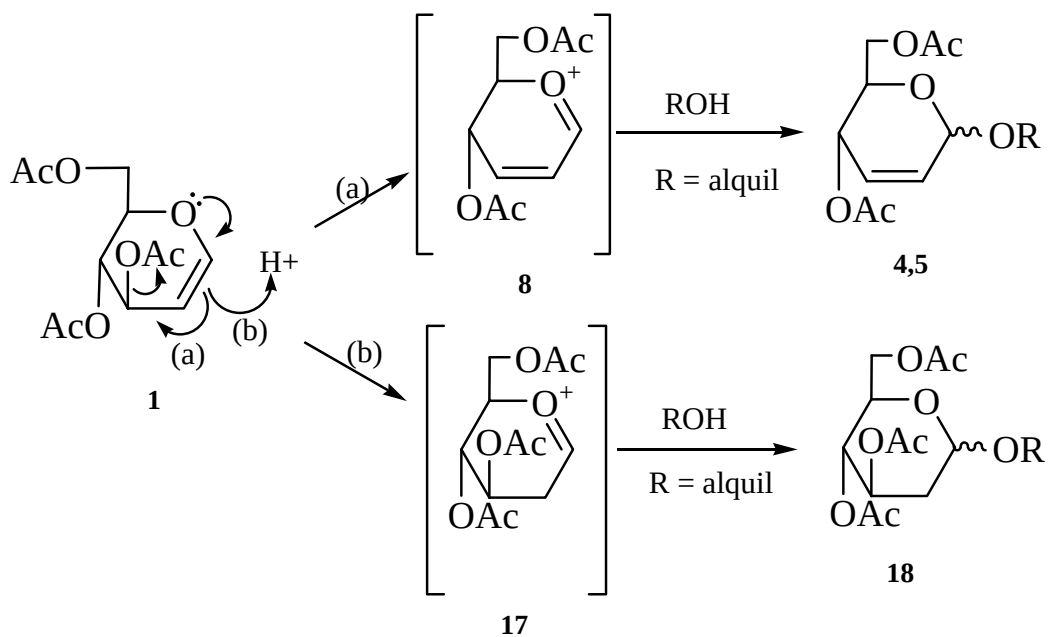
Um ácido de Lewis é uma substância que atua como receptora de par eletrônico. Desta forma os átomos com orbitais incompletos aceitam um par de elétrons para completar estes. Por exemplo, o BF_3 é utilizado como catalisador, com a função de extrair bases ligadas ao carbono gerando carbocátions do tipo **8**, como mostra o Esquema 10. A formação de complexos do tipo **16** é essencial para o rearranjo de Ferrier, com posterior eliminação do grupo OAc na posição alílica e formação dos glicosídeos insaturados.



Esquema 10

[31] Lopes, J.C.; Gómez, A.M.; Valverdes, S.; Fraser-Reid, B., *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 3851. [32] Figuera, N.; Forns, P.; Fernández, J.-C.; Fiol, S.; Fernández-Fornier, D.; Albericio, F. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 7221. [33] Wicczorek, E.; Thiem, J. *J. Carbohydr. Chem.*, **1998**, 17, 785. [34] Isobe, M.; Nishizawa, R.; Hosokawa, S.; Nishikawa, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1998**, 2665.

Em algumas situações o rearranjo alílico (caminho **a**) pode não acontecer. Na presença de sistemas ácidos, tais como TPHB ($\text{PPh}_3\cdot\text{HCl}$) [35], TFA [36] ou neutro $\text{CeCl}_3\cdot 7\text{H}_2\text{O}$ [20], o rearranjo de Ferrier não ocorre, prevalecendo a formação de glicosídeos do tipo 2-desoxi **18**, via intermediário **17** pelo caminho **b** (Esquema 11).



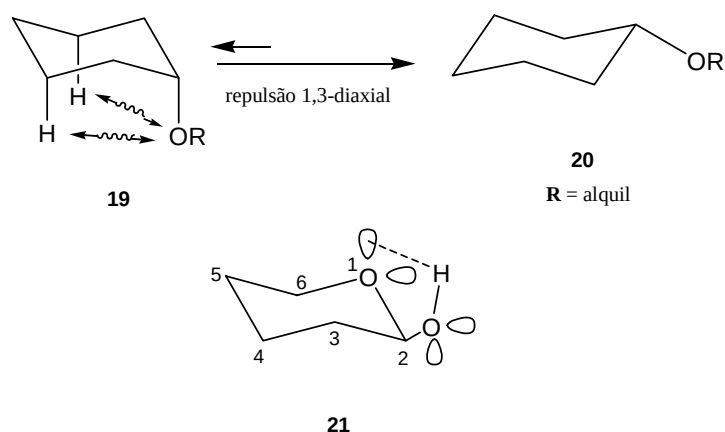
Esquema 11

[35] Bolit, V.; Mioskowski, C. *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 5812.

[36] Lin, H-C.; Du, W.P.; Chang, C-C.; Lin, C-H. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 5071.

2.3 Efeito Anomérico

Na análise de anéis de seis membros em cicloexanos, é conhecido que os substituintes em anéis de ciclohexanos têm preferência conformacional na posição equatorial (confômero 20), por ser mais favorável energeticamente, devido a interações de repulsão 1,3-diaxial, como mostra o Esquema 12 [37]. No caso de tetraidropiranos, esta regra é aplicada apenas para derivados 2-hidroxi, que são estabilizados na posição beta, via ligação intramolecular do hidrogênio com o oxigênio do anel, ver composto **21** do Esquema 12.



Esquema 12

Quando analisamos outros substituintes no C-2, do tipo OR e SR, verificamos a preferência pela orientação axial. Lemieux [38] denominou este fenômeno como *efeito anomérico*. Basicamente o efeito anomérico possui duas contribuições que são conhecidas como efeito *exo-anomérico* e efeito *endo-anomérico* (Figura 10).

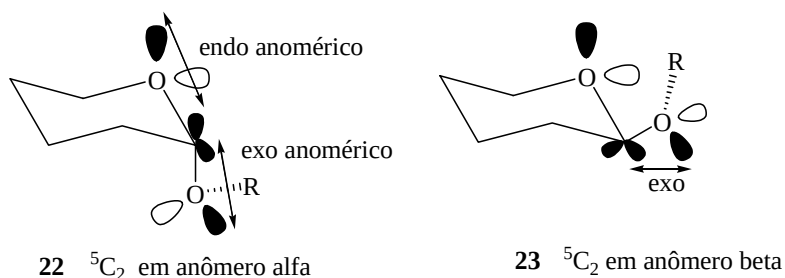


Figura 10

[37] Juaristi, E. "Introduction to Stereochemistry and Conformational Analysis." John Wiley & Sons, Inc. New York, 1991. [38] Lemieux, R.U. "Explorations with Sugars: How Sweet It Was." American Chemical Society, Washington, DC, 1990.

Como percebemos pela Figura 10, a estabilidade do anômero alfa se deve aos efeitos “endo” e “exo-anoméricos”. No caso do β -anômero, esta estabilidade é devida apenas ao efeito “exo-anomérico”. Uma substituição axial em C-2 é estabilizada via interação do tipo “overlap” do orbital não ligante de O-1 com o orbital antiligante da ligação C₂-OR (η - σ^*) no 2-alcoxitetraidropirano. O efeito exo-anomérico ocorre pelo “overlap” do orbital não ligante do oxigênio de OR com o antiligante da ligação O₁-C₂.

No caso dos glicosídeos 2,3-insaturados, além do efeito anomérico existe um efeito adicional conhecido como efeito alílico [39], que é a interação do orbital π da dupla ligação com o antiligante da ligação RO-C₁ (Figura 11). Esta interação é responsável pela contribuição na configuração pseudoaxial do substituinte OR (aglicona) em glicosídeos 2,3-insaturados. Resumindo, temos um total de três interações do tipo η - σ^* (endo), η - σ^* (exo) e π - σ^* (alílico). Esta última pode ser estendida à interação π com o antiligante σ^* da outra ligação alílica C₄-R₂.

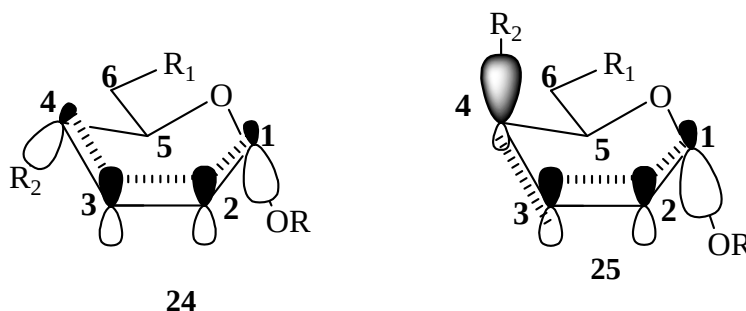


Figura 11

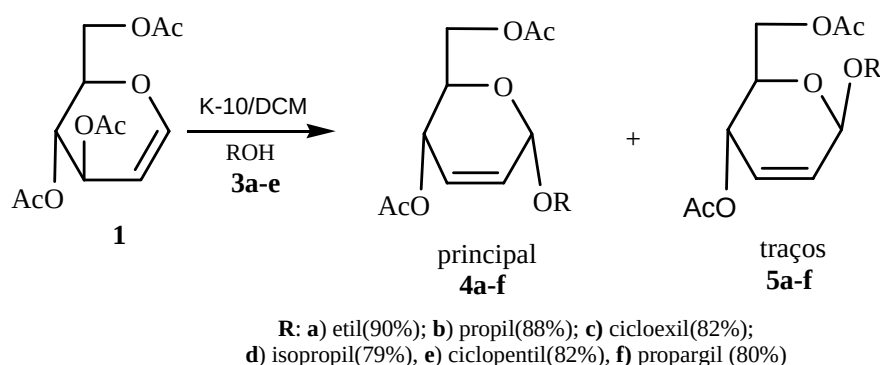
Na estrutura **24**, a interação entre o antiligante σ^* da ligação C₄-R₂ e o orbital π em C-3, quando existe, é fraca, pois os orbitais não são totalmente paralelos. Já na estrutura **25** esta interação é mais favorável pela superposição $\sigma^*_{C-4}-\pi_{C-3}$.

Com estes fatores adicionais, o *efeito anomérico* no sistema 2,3-insaturado (em carboidratos) é mais pronunciado e o anômero α em O-glicosídeos 2,3-insaturados predomina.

[39] a) Doboszewski, B.; Blaton, N.; Herdewijn, P. *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 7909. b) Katsuhara, M.; Wakahara, S.; Tokuyama, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1968**, *41*, 1208.

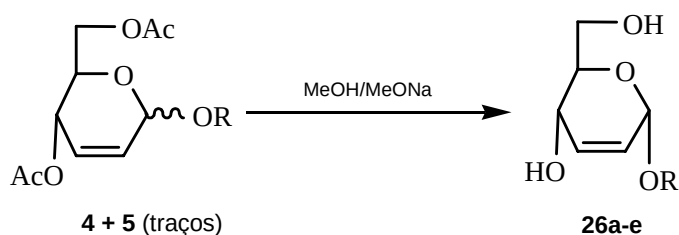
2.4 Resultados e Discussão

Nossa estratégia é sintetizar *O*-glicosídeos 2,3-insaturados aplicando a reação de Ferrier com o objetivo de obter, a partir destes, novos derivados, tais como carbonatos, enonas e azidas alílicas. Inicialmente sintetizamos o tri-*O*-acetil-D-glucal **1** empregando metodologia recente [40]. Depois foi aplicada a reação de Ferrier para obtenção dos *O*-glicosídicos 2,3-insaturados utilizando montmorilonita K-10 em DCM (Esquema 13).



Esquema 13

Os glicosídeos **4a-f** foram sintetizados empregando-se o método de Toshima [18] com rendimentos de 82-90%. Todos esses compostos foram hidrolisados pelos métodos MeOH/MeONa [41] ou MeOH/H₂O/Et₃N [42], ver Esquema 14. Traços dos compostos **5a-e** foram eliminados após a cromatografia do composto hidrolisado, fornecendo os compostos **26a-e**.



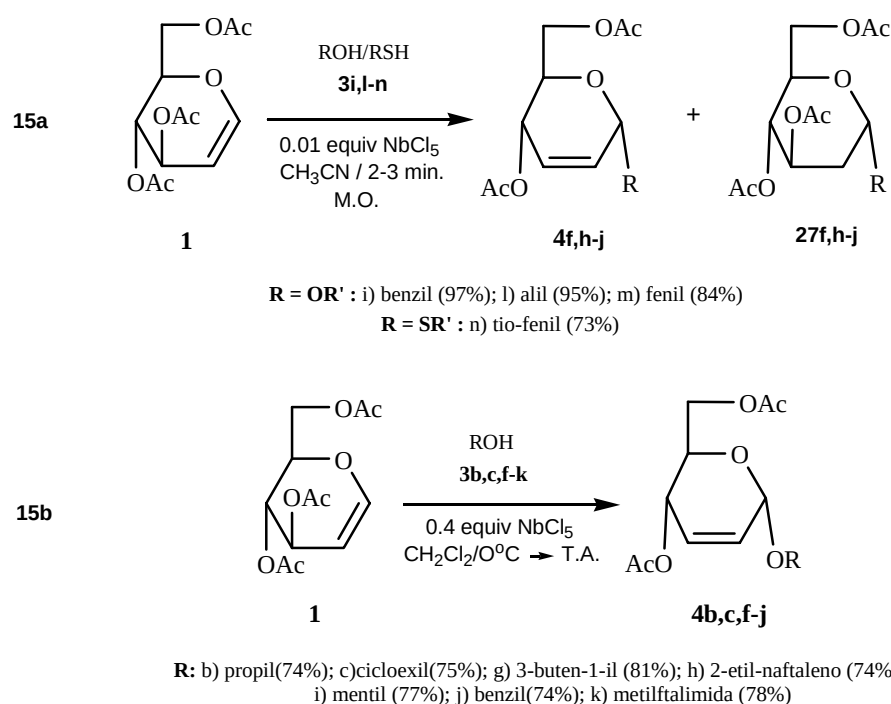
R: a) etil(71%); b) propil(75%); c) cicloexil(72%); d) isopropil(77%), e) ciclopentil(75%)

Esquema 14

[40] a) Shull, B.K.; Wu, Z.; Korreda, M. *J. Carbohydr. Chem.*, **1996**, 15(8), 955. b) Somsák, L. *J. Carbohydr. Chem.*, **1997**, 16(7), 1075. [41] Zemlen, G.; Pacsu, E. *Ber.*, **1929**, 62, 1613. [42] Fraser-Reid, B.; Mclean, A.; Usherwood, E.W.; Yunker, M. *Can. J. Chem.*, **1970**, 48, 2877.

2.4.1 Uso de NbCl_5 como Ácido de Lewis na Reação de Ferrier

O pentacloreto de nióbio (NbCl_5) tem um grande potencial em síntese orgânica [43]. Seguindo a teoria receptor-ácido de Lewis, no que se refere à vacância no orbital d, imaginamos a possibilidade do uso do NbCl_5 como ácido de Lewis na reação de Ferrier. O NbCl_5 é de fácil obtenção comercial e o Brasil é o maior produtor de nióbio, contribuindo com cerca de 60% da produção mundial [44]. Uma outra vantagem de utilizar o NbCl_5 é a sua forte propriedade oxofílica, ou seja, tem grande atração pelo oxigênio [43,44]. Durante este trabalho, a literatura relatou o uso de 0,01 equivalentes de NbCl_5 como ácido de Lewis em acetonitrila, sob irradiação de microondas, obtendo os α -anômeros e os 2-deoxi-glicosídeos, na proporção 4:1, ver Esquema 15a [17]. Nossos resultados preliminares mostraram uma boa estereosseletividade desta reação, com formação exclusiva dos α -anômeros quando usamos 0,4 equivalente de NbCl_5 em diclorometano, ver Esquema 15b [45].



Esquema 15

[43] Andrade, C.K.Z. *Curr. Org. Synthesis*, **2004**, 1, 227. [44] a) Andrade, C.K.Z.; Azevedo, N.R. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 6473. b) Andrade, C.K.Z.; Oliveira, G. R. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 1935. [45] de Oliveira, R.N.; Melo, A.C.N.; Srivastava, R.M. *XLIV Congresso Brasileiro de Química*, Síntese de O-glicosídeos 2,3-insaturados catalizada por NbCl_5 , **2004**.

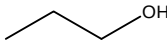
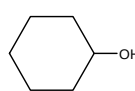
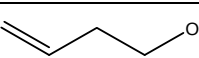
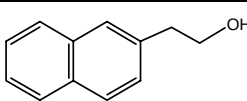
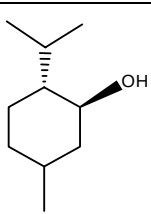
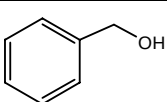
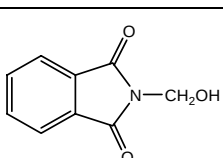
Como será discutido, várias condições reacionais foram testadas. Procedemos primeiramente com a adição de 0,05, 0,10, 0,20 e 0,30 equivalentes de NbCl_5 em diclorometano, mas não houve consumo total do reagente de partida. Somente quando utilizamos 0,4 equivalentes ocorreu a formação do complexo NbCl_5 -glucal **28**. O catalisador pode complexar com o átomo de oxigênio, mais provavelmente na posição C-6 ou C-3 do glicosídeo insaturado. Em algum momento ocorre a formação de um precipitado sendo necessária a adição de mais catalisador para continuidade da reação. Um outro fato importante é que 1,5 equivalentes de álcool não consome todo o complexo glucal- NbCl_5 , apenas quando são adicionados 3 equivalentes do álcool observamos o consumo total do material de partida. É possível que parte deste álcool reaja com o NbCl_5 , pois é conhecido da literatura a cloração de álcoois com NbCl_5 [46].

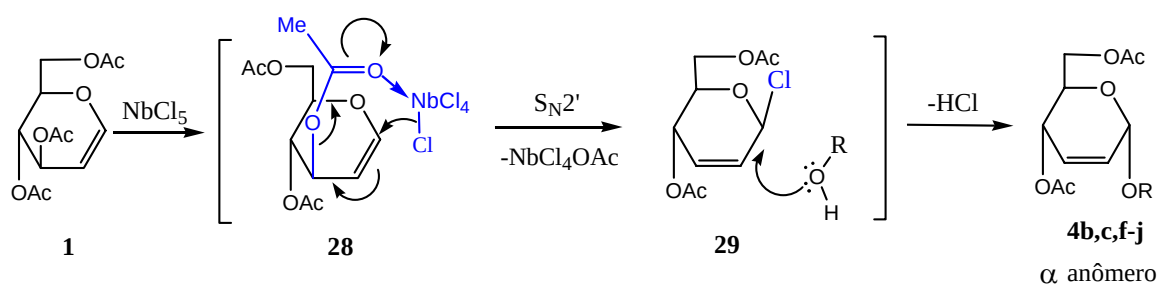
Em seguida, ao sistema $\text{NbCl}_5/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, contendo 0,1 equivalentes de NbCl_5 , adicionamos gotas de acetonitrila que ajudou, mas ainda de forma incompleta, na formação do produto desejado. A adição de DMF não causou incremento na reatividade do sistema. Finalmente, substituindo o CH_2Cl_2 por THF seco, empregando apenas 0,1 equivalentes de NbCl_5 , os reagentes foram totalmente consumidos em 50 minutos. O complexo foi solúvel em solução de THF e o rendimento médio foi de 76%. A Tabela 1 mostra os rendimentos da reação com NbCl_5 nas condições A e B. Os tempos de reação foram menores que os usuais e os rendimentos dos compostos foram bons 70-87%. O anômero alfa foi obtido exclusivamente, mostrando a estereosseletividade do método utilizado.

Uma explicação para a seletividade desta reação é sugerida no Esquema 16. Primeiro, ocorre a coordenação do NbCl_5 com o oxigênio do grupo acetoxi da posição C-3, grupo de partida, formando o complexo **28**. Posteriormente um “Cl” ataca o carbono C-1 via mecanismo $\text{S}_{\text{N}}2'$ intramolecular, causando a eliminação do grupo acetoxi para gerar o β -cloro açúcar **29** que na presença do álcool reage rapidamente via $\text{S}_{\text{N}}2$ para formar o α -glicosídeo. A anomerização é mais lenta que o ataque nucleofílico, isto justificaria a formação exclusiva do α -anômero.

[46] Coe, M.E.; Jones, C.J. *Polyhedron*, **1992**, 11, 3123.

Tabela 1

Álcool	Produto	Condição A (0,4 equiv NbCl ₅ /CH ₂ Cl ₂)		Condição B (0,1 equiv NbCl ₅ /THF)	
		Tempo (min)	Rendimento (%)	Tempo (min)	Rendimento (%)
3b 	4b	60	70	50	74
3c 	4c	30	75	50	71
3g 	4f	30	81	50	87
3h 	4g	30	74	50	73
3i 	4h	60	77	50	75
3j 	4i	30	74	50	73
3k 	4j	60	78	50	80



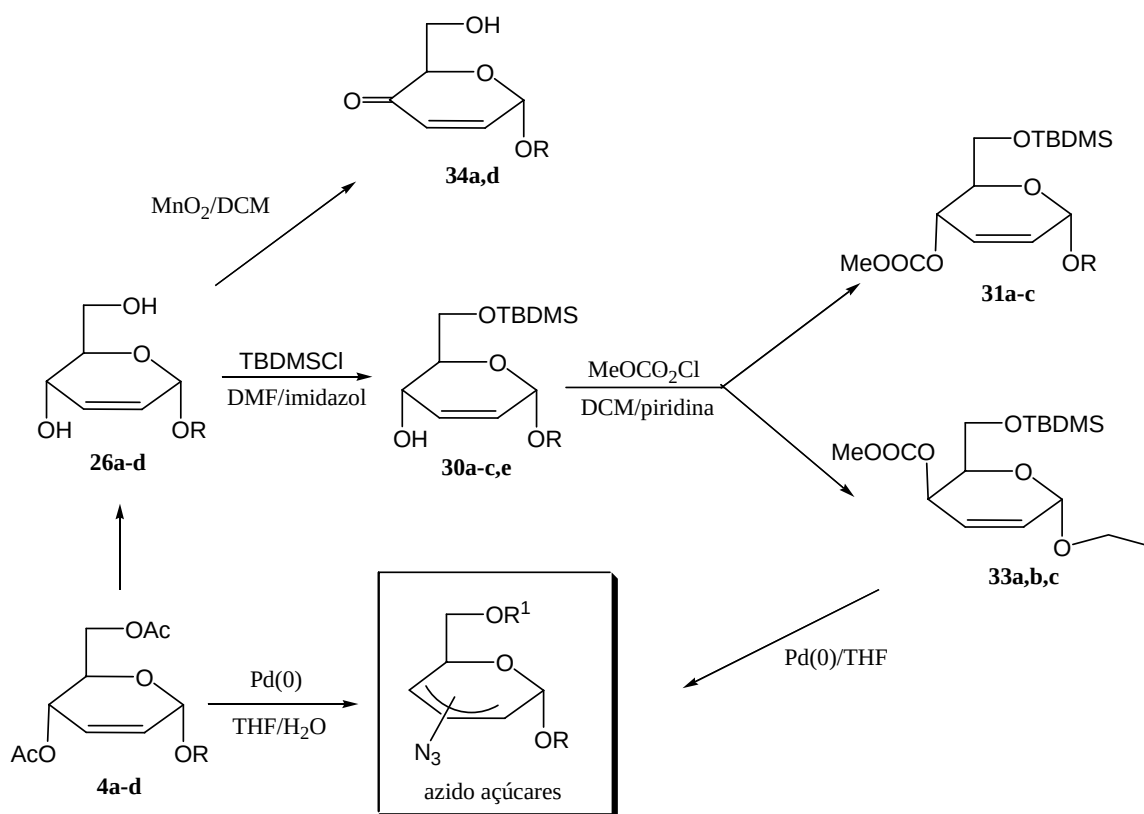
Esquema 16

2.4.2 Síntese de Derivados dos Glicosídeos 2,3-Insaturados e Estratégia Sintética

Após a obtenção dos glicosídeos 2,3-insaturados **4a-c** é necessário sintetizar os derivados com o objetivo de preparar outras modificações estruturais, através de reações de oxidação, azidação e cicloadições. Neste capítulo, trataremos da síntese dos primeiros precursores que são os glicosídeos protegidos com o grupo TBDMS no carbono 6 e carbonato ou grupo cetônico no carbono 4.

Síntese dos compostos de partida

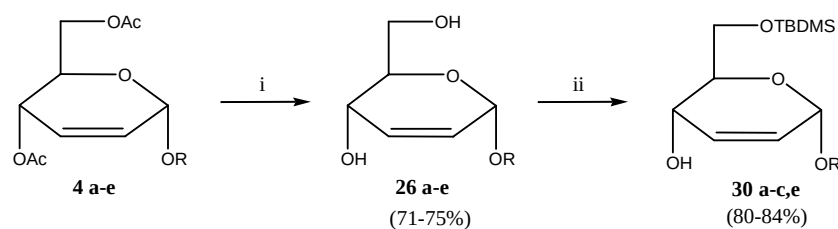
A primeira etapa do trabalho é sintetizar os azido açúcares (Esquema 17), que são os precursores de nossas moléculas-alvo, isto é, amino- e triazóis açúcares.



Esquema 17

Reações de hidrólise, de oxidação, de proteção com TBDMS, de carbonatação e de Mitsunobu

Obtivemos os compostos hidrolisados **26a-e** e estes foram seletivamente protegidos no carbono primário com cloreto de *ter*-butildimetilsilil [47]. O Esquema 18 representa a síntese dos compostos **30a-c,e**.

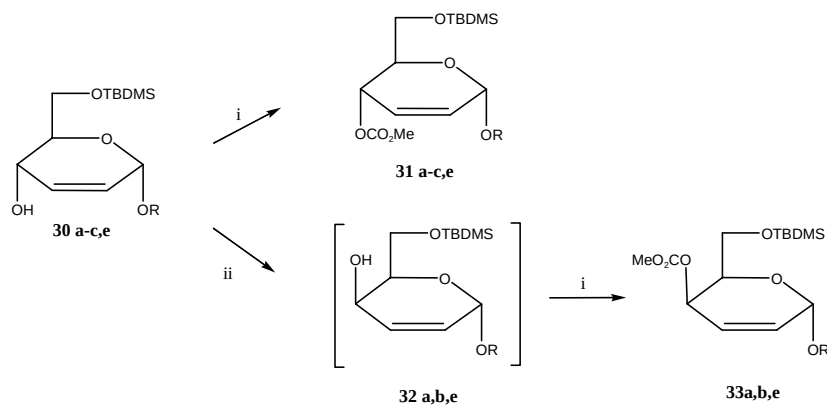


R = a) etil; b) propil; c) cicloexil; e) ciclopentil

reagentes: i) MeOH/H₂O/Et₃N, 3h; ii) TBDMSCl, Imidazol, DMF, 0°C, 12h

Esquema 18

Depois da reação de proteção foi realizada a reação de carbonatação no carbono C-4, fornecendo os carbonatos **31a-c,e** e **33a-b,e**, segundo o Esquema 19.



R = a) etil; b) propil; c) cicloexil; e) ciclopentil

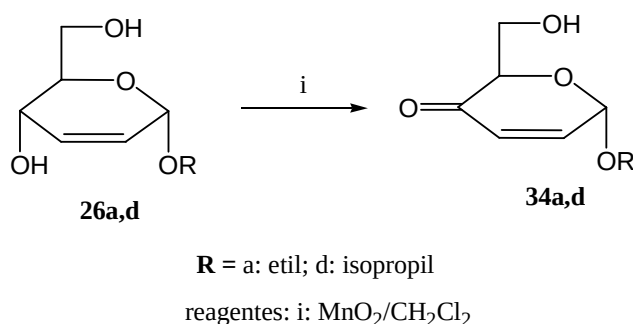
reagentes: i) CH₃OCOCl, piridina, DMAP, CH₂Cl₂, 0°C;
 ii) a: PPh₃, ClCH₂CO₂H, DEAD, tolueno; b: MeONa, MeOH

Esquema 19

[47] Corey, E.J.; Venkateswarlu, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 6190.

A reação de Mitsunobu [48], após adaptação do método descrito na literatura [49,50], forneceu os carbonatos com a estrutura *treo* **33a,b,e** com inversão de configuração no carbono 4 (Esquema 19).

Oxidação com MnO_2/DCM de **26a,d** forneceu os compostos **34a,d**, sendo substâncias versáteis na síntese de carboidratos (Esquema 20). Em nosso caso estes cetos-açúcares α,β -insaturados serão utilizados em reações de cicloadição 1,3-dipolar.



Esquema 20

2.5 Conclusão

Nesta primeira etapa, foram sintetizados os *O*-glicosídeos 2,3-insaturados **4a-j**, com aplicação de um novo procedimento para a reação de Ferrier. Estes glicosídeos foram precursores de derivados importantes para o andamento deste trabalho. Também sintetizamos outros derivados fundamentais envolvendo reações de hidrólise (**26a-e**), proteção (**30a-c,e**) e oxidação (**34a,d**), Mitsunobu e carbonatação (**31a-c,e** e **33a,b,e**).

[48] Mitsunobu, O. *Synthesis*, **1980**, 1. [49] Georges, M.; Mackay, D.; Fraser-Reid, B. *Can. J. Chem.*, **1984**, 62, 1539. [50] Frappa, I.; Kryczka, B.; Lhoste, P.; Porwanski, S.; Sinou, D. *J. Carbohydr. Chem.*, **1997**, 16, 891.

CAPÍTULO 3
SÍNTESE DE AZIDOAÇÚCARES
MEDIADA POR Pd(0)

CAPÍTULO 3: SÍNTESE DE AZIDOACÚCARES MEDIADA POR Pd(0)

3.1 Introdução

A aminação de compostos alílicos mediada por catalisadores de paládio(0) tem sido empregada para sintetizar aminas terciárias [1] e compostos biologicamente ativos, tais como alcalóides [2] e açúcares insaturados [3].

A rota sintética mais conhecida para sintetizar os aminoaçúcares é via introdução de um grupo azida por reações de substituição nucleofílicas de haletos, triflatos, sulfonatos, sendo finalmente convertido para o grupo amino por processos usuais de redução com Pd-C/H₂ [4-14]. Alguns aminoaçúcares tais como, propil 4-amino-4-desoxi- α -D-glicopiranosídeo **35** e metil 2,3,6-tri-O-benzil-4-amino-4-desoxi-4-N-(2'-piridil)- α -D-glicopiranosídeo **36**, demonstraram recentemente uma potente atividade inibidora de substratos enzimáticos (Figura 12) [15,16].

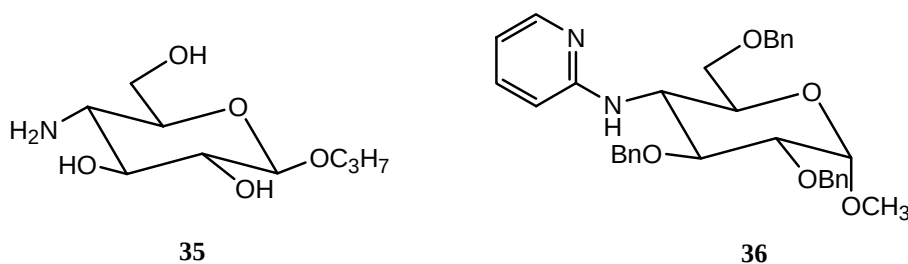
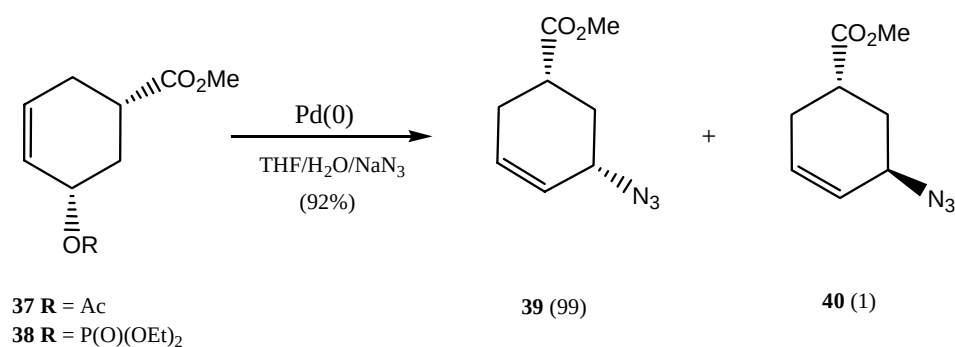


Figura 12

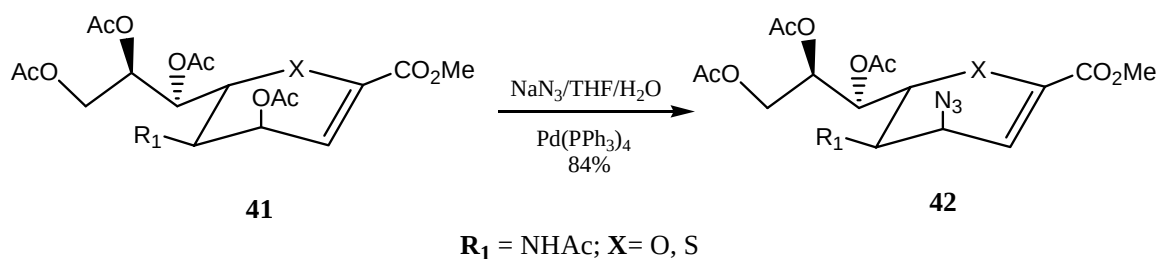
-
- [1] Taniguawa, Y.; Nishimura, K.; Kawasaki, A.; Murahashi, S.-I. *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 23, 5549. [2] (a) Backvall, J.E.; Nordberg, R.E.; Nystrom, J.E.; Högberg, T.; Ulff, B. *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 3479. (b) Andriamialisoa, R.Z.; Langois, N.; Langois, Y. *Heterocycles*, **1980**, 14, 1457. (c) Trost, B.M.; Godleski, S.A.; Genét, J. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100, 3930. [3] (a) Baer, H.H.; Hanna, Z.S. *Can. J. Chem.*, **1981**, 59, 889. (b) Brito, T.M.B.; Silva, L.P.; Siqueira, V.L.; Srivastava, R.M. *J. Carbohydr. Chem.*, **1999**, 18, 609. [4] Chang, C.-W. T.; Hui, Y.; Elchert, B.; Wang, J.; Li, J.; Rai, R. *Org. Lett.*, **2002**, 4, 4603. [5] Elchert, B.; Li, J.; Wang, J.; Hui, Y.; Rai, R.; Ptak, R.; Ward, P.; Takemoto, J.Y.; Bensaci, M.; Chang, C.-W. T. *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 1513-1523. [6] Reist, E.J.; Spencer, R.R.; Calkins, D.F.; Baker, B.R.; Goodman, L. *J. Org. Chem.*, **1965**, 30, 2312. [7] Watanabe, K.A.; Goody, R.S.; Fox, J.J. *Tetrahedron*, **1970**, 26, 3883. [8] Lichtenhalter, F.W.; Heidel, P. *J. Org. Chem.*, **1974**, 39, 1457. [9] Malik, A.; Afza, N.; Voelter, W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **1**, **1983**, 2103. [10] Bassily, R.W.; El-Sokkary, R.I.; Silwanis, B.A.; Nematalla, A.S.; Nashed, M.A. *Carbohydr. Res.*, **1993**, 239, 197. [11] Monneret, C.; Risse, S.; Ardouin, P.; Gouyette, A. *Eur. J. Méd. Chem.*, **2000**, 35, 137. [12] Fava, C.; Galeazzi, R. Mobbili, G.; Orena, M. *Tetrahedron: Asymm.*, **2001**, 12, 2731. [13] Hui, Y.; Chang, C.W-T. *Org. Lett.*, **2002**, 4, 2245. [14] Nocolaou, K.C.; Daines, R.A.; Chakraborty, T.K.; Ogawa, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 2821. [15] Panza, L.; Chiappini, P.L.; Russo, G.; Monti, D.; Riva, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 1255. [16] Nkansah, P.A.; Haines, A.H.; Stamford, N.P.J. *Chem. Comm.*, **2003**, 784.

Murahashi e colaboradores [17] examinaram a reação de azidação dos ésteres 1-il (*Z*)- e (*E*)-5-(metoxycarbonil)-2-cicloexeno **37** e **38** (Esquema 21) utilizando azida de sódio na presença de 5% de $\text{Pd}[(\text{PPh}_3)_4]$ à temperatura de 50°C por duas horas, e obtiveram uma mistura de (*Z*) e (*E*)-metil-5-azido-3-cicloexeno-carboxilatos (**39** e **40**) (38:62). A adição de compostos bidendatos de fosfina $\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_n\text{PPh}_2$, como por exemplo, 1,4-bis(difenilfosfino)butano (dppb) para $n = 4$, favoreceu a estereosseletividade da reação na razão (99:1) em favor do isômero **40** com rendimento da reação de 92%.



Esquema 21

Este método também foi aplicado por von Itzstein [18] para introduzir um grupamento azida na posição alílica de ácidos *N*-acetilneurâmicos **41** (Esquema 22).



Esquema 22

[17] Murahashi, S.-I.; Taniguchi, Y.; Imada, Y.; Tanigawa, Y. *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 3292.

[18] von Itzstein, M.; Kok, G. B. *Carbohydr., Res.*, **1997**, 302, 237.

Catalisadores de paládio têm grandes aplicações em síntese assimétrica, apesar do custo elevado, apresentam a vantagem de serem menos sensíveis à oxidação se comparados com Rh, Pt e Os. Outra importante vantagem é a tolerância de reagentes de paládio a grupos funcionais tais como carbonílicos e hidroxílicos, não sendo necessária sua proteção [19].

Neste capítulo abordaremos inicialmente questões sobre mecanismos de reações com paládio e depois descreveremos o método que aplicamos para introduzir o grupo azido nas posições C-4 e C-2 a partir dos glicosídeos 2,3-insaturados.

[19] Tsuji, J. *Palladium Reagents and Catalysts*, John Wiley & Sons, Inc.: New York, 1996.

3.2 Mecanismo geral de reação através de catalisadores de paládio

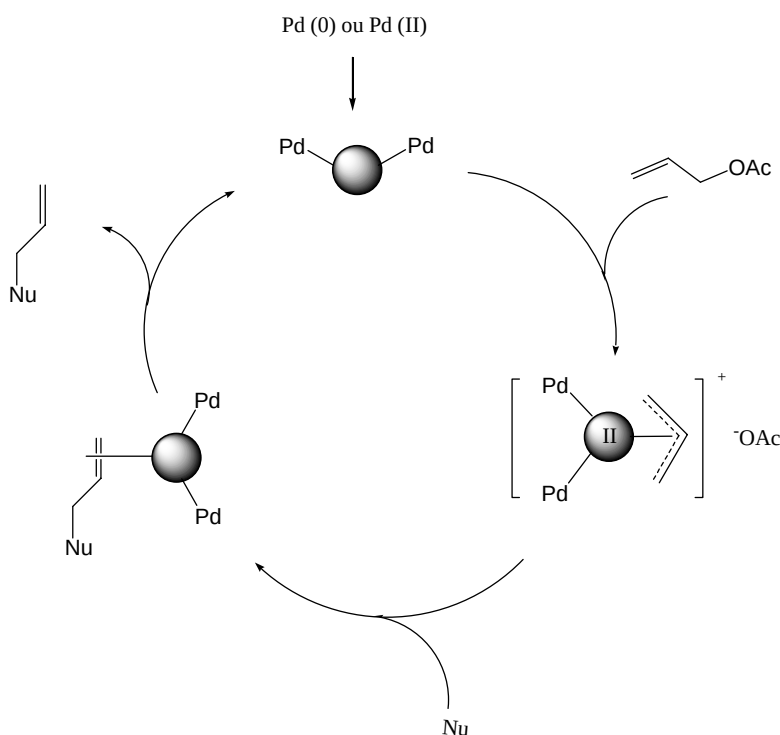
A indução de quiralidade na síntese química por métodos catalíticos representa uma das mais importantes fronteiras da química orgânica. A literatura descreve diversos estudos reacionais de catálise assimétrica utilizando metais de transição envolvendo transferência de hidrogênio [20] e oxigênio (epoxidação e bis-hidroxilação) [21] com formação de diferentes tipos de acoplamentos carbono-carbono e carbono-heteroátomo.

A formação e a reatividade de complexos π -alílicos de paládio constituem uma grande família de reações catalisadas pelos complexos de paládio [22]. A alquilação alílica envolvendo complexos (π -alil)metal tem emergido como uma ferramenta poderosa nas reações que envolvem transformações régio- e estereosseletivas.

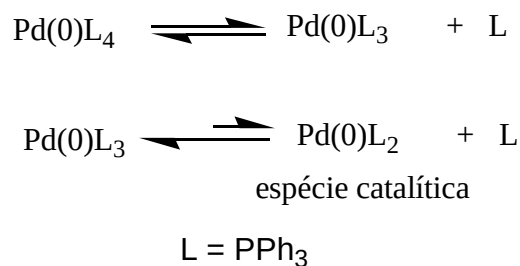
Podemos resumir o mecanismo reacional que envolve espécies catalíticas de paládio em quatro operações sucessivas, segundo o Esquema 23.

- [1] Início do ciclo catalítico formando a espécie catalítica $\text{Pd}(0)\text{L}_2$ à partir de sais estáveis de Pd^0 ou Pd^{II} (pré-catalisador);
- [2] Reação do acetato ou carbonato alílico com a espécie catalítica $\text{Pd}(0)\text{L}_2$ para formar o complexo π -alílico, chamada de etapa de adição oxidativa;
- [3] Introdução do nucleófilo (R_2) que transforma a espécie organopaládio;
- [4] Eliminação redutiva com regeneração da espécie catalítica $\text{Pd}(0)\text{L}_2$ e formação do produto da reação.

[20] Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Inc.: New York, 1994. [21] a) Jacobsen, E.N.; Zhang, W.; Muci, A.R.; Ecker, J.R.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 7063. b) Kolb, H.C.; VanNieuwenhze, M.S.; Sharpless, K.B. *Chem. Rev.*, **1994**, 94, 2483. [22] Campagne, J-M.; Prim, D. *Les Complexes de Palladium en Synthèse Organique*, CNRS Editions, Paris, 2001.

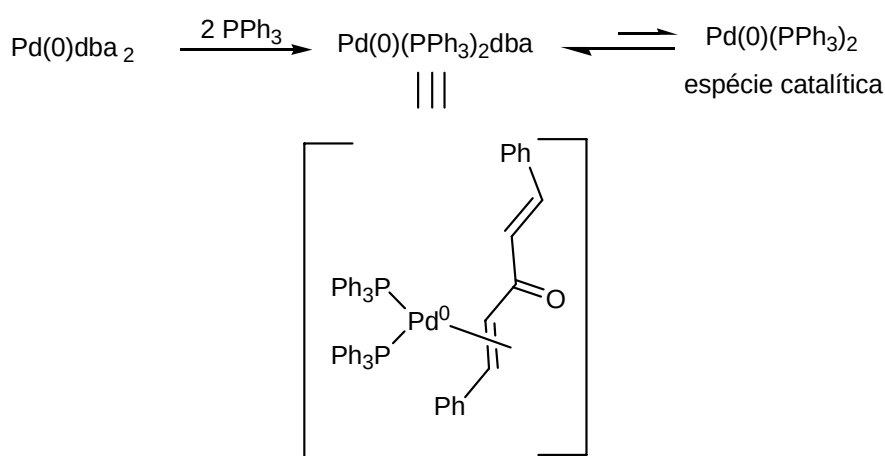
**Esquema 23**

Existem várias classes de reações que se beneficiam da química do paládio, por exemplo, transmetalção, inserção e complexação π -alílica, sendo esta última o alvo do nosso trabalho. Há também vários tipos de catalisadores de paládio que são utilizados. O paládio(0) tetrakis trifenilfosfina $\text{Pd}[(\text{PPh}_3)_4]$ conduz à espécie catalítica através da perda sucessiva do ligante fosfina, segundo as equações de equilíbrio mostradas no Esquema 24 [23].

**Esquema 24**

[23] Amatore, C.; Jutand, A.; Khalil, F.; M'Barki, M. A.; Mottier, L. *Organometallics*, **1993**, 12, 3168.

No paládio(0) di-benzilidenoacetona [$\text{Pd}(0)\text{dba}_2$], a formação da espécie catalítica acontece pela simples troca do ligante dba pela trifenilfosfina (Esquema 25). Amatore [24] sugere, com base em estudos da RMN de fósforo, que a espécie $[\text{Pd}(0)\text{dba}(\text{PPh}_3)_2]$ é mais estável que a espécie $[\text{Pd}(0)(\text{PPh}_3)_2]$. Misturas de $\text{Pd}(0)\text{dba}_2$ com dois ou quatro moles de trifenilfosfina são usualmente consideradas equivalentes à $\text{Pd}(0)(\text{PPh}_3)_2$ e $\text{Pd}(0)(\text{PPh}_3)_4$, respectivamente [23]. Todavia, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ é, em geral, mais eficiente que $[\text{Pd}(0)\text{dba}_2 + 4\text{PPh}_3]$, que por sua vez, é mais eficiente que $[\text{Pd}(0)\text{dba}_2 + 2\text{PPh}_3]$, indicando, portanto, que uma mistura de $\text{Pd}(0)\text{dba}_2$ com 2PPh_3 não é equivalente à $\text{Pd}(0)(\text{PPh}_3)_2$.



Esquema 25

A forma mais conhecida de formar complexos π -alílicos de paládio consiste em utilizar compostos que possuam grupos de saída, tais como acetato, carbonato e fosfato, na posição alílica. Neste caso, a primeira etapa do ciclo catalítico corresponde formalmente a uma adição oxidante: o grau de oxidação do paládio passa de zero (0) para (II). Esta adição oxidante significa a adição de uma molécula X-Y ao $\text{Pd}(0)$ com quebra da ligação covalente, formando duas novas ligações X-Pd(II)-Y [25]

Teoricamente, os complexos π -alílicos de paládio podem existir sob duas formas. Na forma catiônica com 16 elétrons ou na forma neutra com 18 elétrons. Neste último caso o grupamento de partida se liga com o paládio (Figura 13).

[24] Amatore, C.; Jutand, A. *J. Organomet. Chem.*, **1999**, 576, 254. [25] Stille, J.K. ; Lau, K.S.Y., *Acc. Chem. Res.*, **1977**, 10, 434.

Esta questão ainda não é clara e depende de fatores como solventes e ligantes utilizados [22]. No caso do grupo de partida acetato, a literatura relata que existe a formação do complexo catiônico [26].

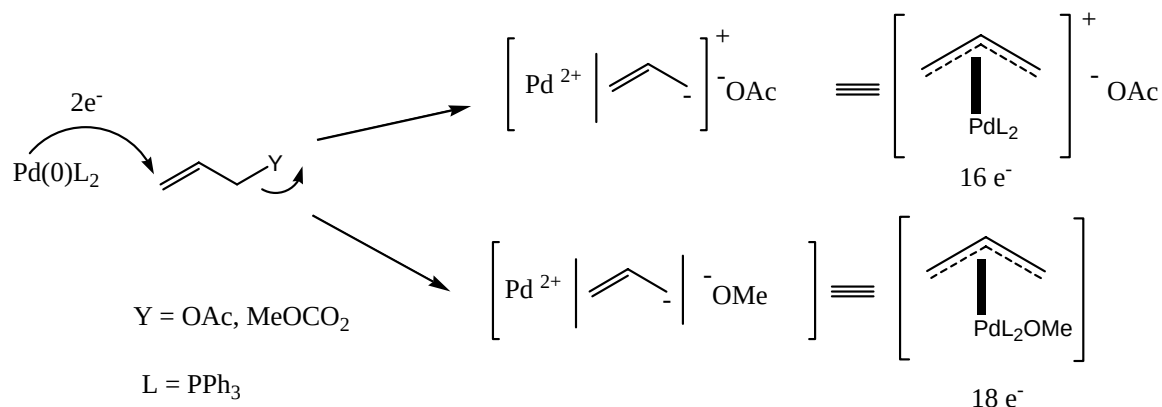
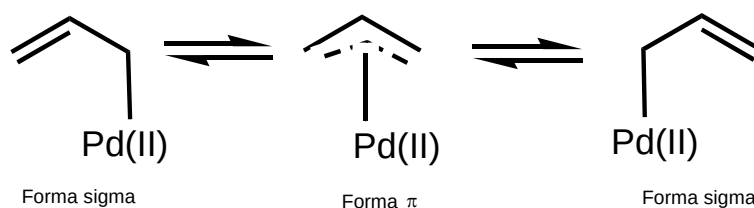


Figura 13

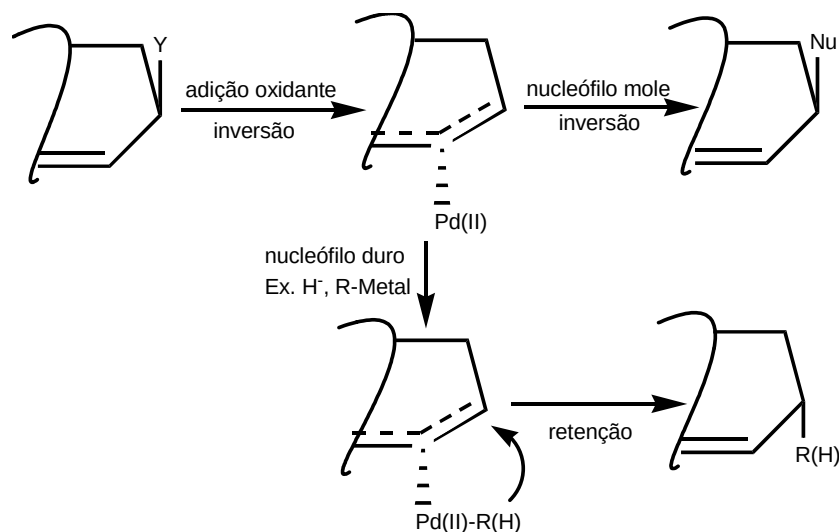
Uma questão mais intrigante é o equilíbrio σ - π - σ do complexo π -alílico, podendo apresentar além da forma π suas formas σ (Esquema 26).



Esquema 26

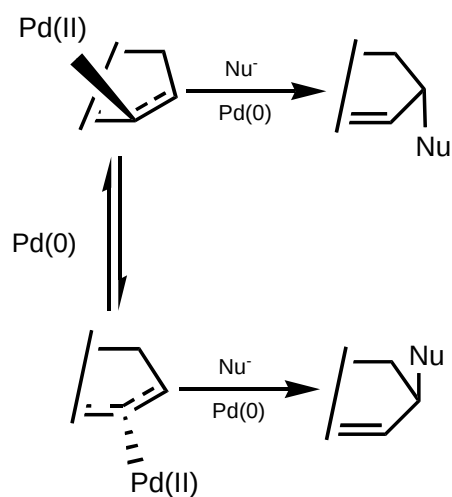
Após a formação do complexo π -alílico, a próxima etapa do ciclo catalítico é a adição nucleofílica a este complexo. Em geral, a adição oxidante (formação do complexo π -alílico) ocorre via inversão de configuração do átomo substituído. A adição posterior do nucleófilo também se dá pela inversão, desta forma uma dupla inversão caracteriza uma retenção de configuração. Assim, este é um bom método para manter a configuração no átomo substituído. Vale a pena mencionar que nucleófilos duros tendem a se ligar ao metal, resultando numa retenção de configuração (Esquema 27) [27].

[26] Amatore, C.; Jutand, A; Mottier, L. *Chem. Eur. J.*, **1999**, 5, 466. [27] Safi, M.; Fahrang, R.; Sinou, D. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 527.



Esquema 27

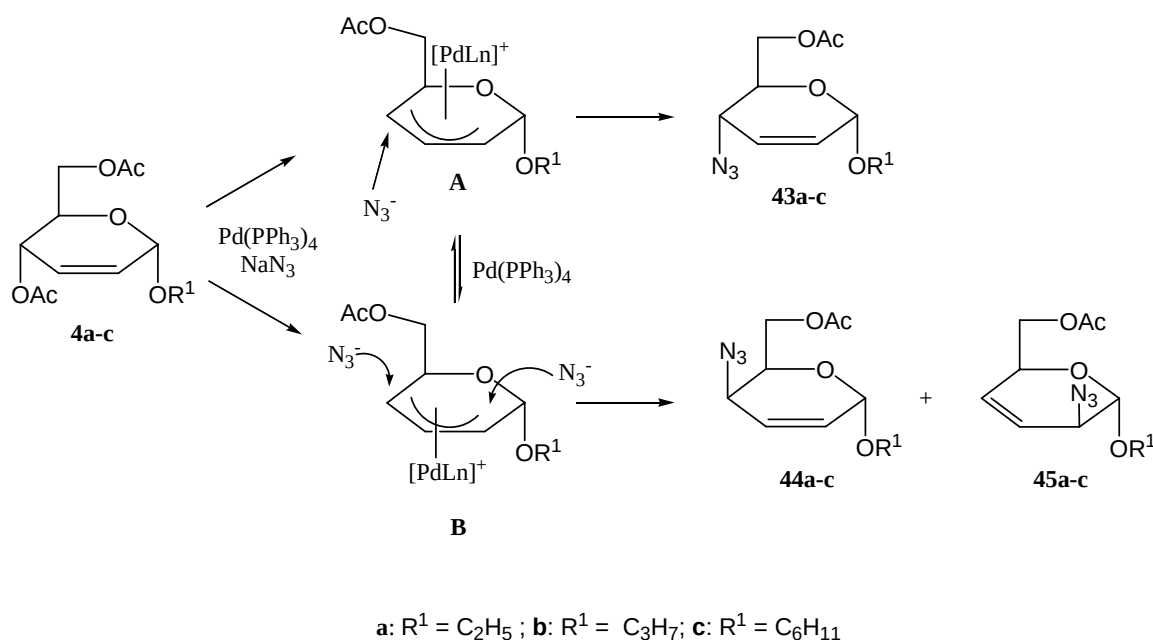
Em alguns casos ocorre perda de estereosseletividade. A literatura traz algumas explicações para este fenômeno [22], e o mais discutido deles é o rearranjo π - σ - π do complexo de paládio. Este tipo de rearranjo conduz à inversão da configuração do carbono que contém o grupo de partida. Podemos notar no Esquema 28 este processo de racemização. Murahashi [17] relata que quando aumentamos a quantidade de catalisador ocorre a diminuição da estereosseletividade destas reações, uma vez que o rearranjo π - σ - π é favorecido.



Esquema 28

3.3 Resultados e Discussão

A azidação de carboidratos insaturados **4a-c** foi examinada com detalhe, primeiramente utilizando-se $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ como catalisador e azida de sódio como um típico exemplo de nucleófilo (Esquema 29). A reação foi realizada em uma mistura de THF/ H_2O a 50°C . Os resultados estão resumidos na Tabela 2, mostrando que a azidação ocorre com 72-78% de rendimento após cromatografia líquida, formando uma mistura de três azido açúcares insaturados **43-45a-c**, com resultados similares independentes da aglicona utilizada. O produto esperado **43** foi obtido em menor quantidade quando se utilizou $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, enquanto o 2-azido açúcar **45** foi obtido em maior proporção (Tabela 2, entradas 1-3). A adição de 5 equivalentes de PPh_3 praticamente não alterou os resultados (Tabela 2, entradas 4 e 5). No entanto, a substituição da trifenilfosfina pelo ligante bidentado dppb [1,4 bis(difenilfosfino)butano] (2 equivalentes do ligante por paládio) resultou em uma alta régio- e estereosseletividade do azido açúcar **43**, com traços dos isômeros **44** e **45** (Tabela 2, entradas 6-8).



Esquema 29

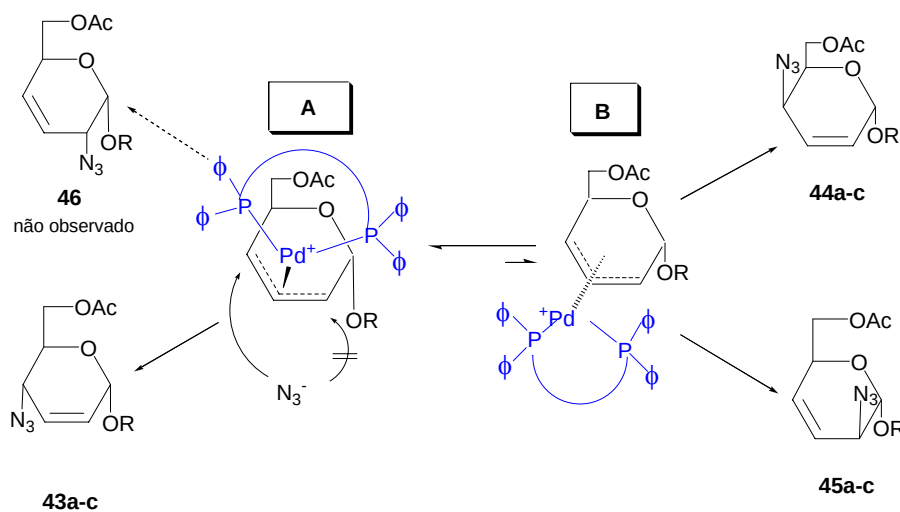
Notamos ainda que adicionando mais dppb (Tabela 2, entrada 9) obtivemos aproximadamente as mesmas razões dos produtos **43c-45c**, embora o rendimento da reação tenha sido menor. Este resultado foi reproduzido utilizando-se $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ e 4dppb como catalisador (Tabela 2, entrada 10).

Tabela 2

Entrada	Carboidrato	Catalisador	Tempo (h)	Rendimento (%) ^a	Razão dos Produtos 43:44:45 ^b
1	4a	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	1	76	14:32:54
2	4b	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	1	72	15:32:53
3	4c	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	1	78	14:36:50
4	4a	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4 + 5 \text{ PPh}_3$	2	69	14:30:56
5	4b	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4 + 5 \text{ PPh}_3$	2	68	19:29:52
6	4a	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4 + 2 \text{ dppb}$	1	70	91:2:7
7	4b	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4 + 2 \text{ dppb}$	1	69	92:4:4
8	4c	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4 + 2 \text{ dppb}$	1	72	86:8:6
9	4c	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4 + 4 \text{ dppb}$	1	46	76:13:11
10	4a	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3 + 4 \text{ dppb}$	2	45	84:11:5

^a calculado da mistura dos compostos **43-45** após cromatografia. ^b Determinado pelo RMN ^1H da mistura.

A formação destes três isômeros pode ser racionalizada de acordo como o Esquema 29 e pelo Esquema 30 quando utilizamos o ligante dppb.



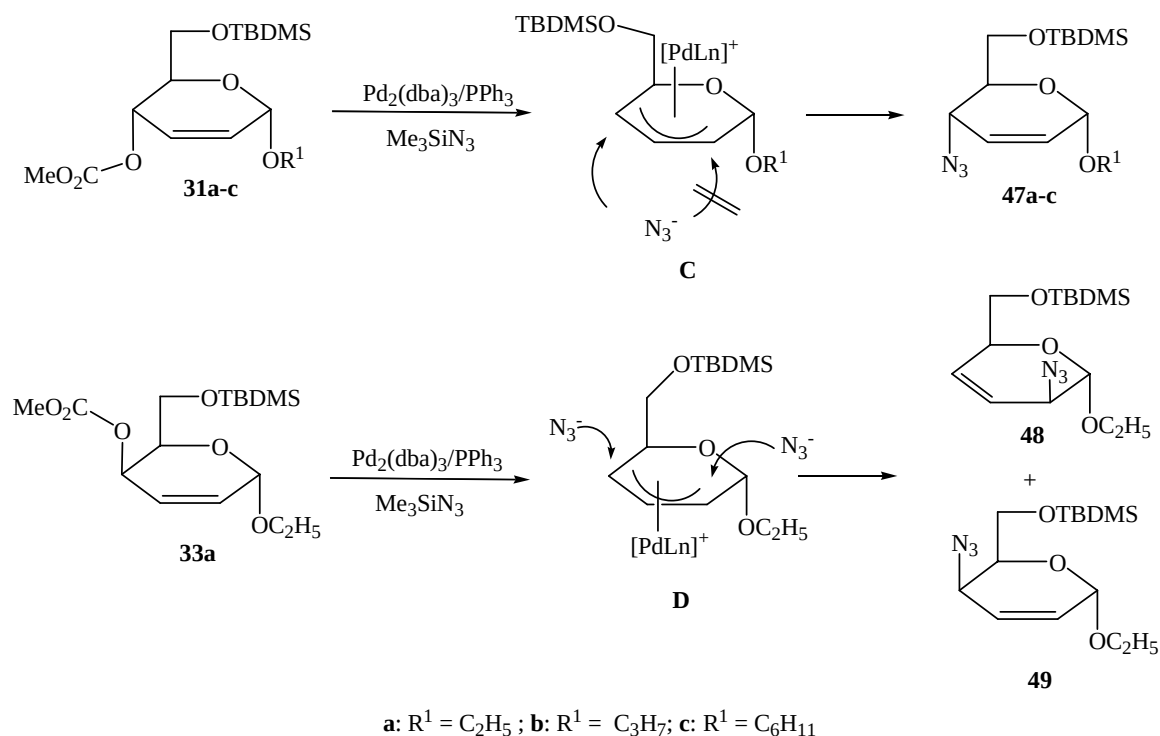
Esquema 30

O primeiro passo é a adição oxidativa do açúcar insaturado **4a-c** pela espécie de Pd(0), resultando no complexo de paládio π -alílico **A** com inversão de configuração no carbono alílico (Esquemas 29 e 30). O ataque de N_3^- ocorre *trans* ao complexo de paládio π -alílico **A** com retenção de configuração no carbono C-4 para formar **43**, uma vez que o C-2 está estericamente bloqueado, conseqüentemente não foi observado o composto **46**.

Devido ao ataque de espécies de paládio ao complexo **A**, forma-se a espécie **B**, estabelecendo-seum equilíbrio entre **A** e **B**. Assim, o ataque do íon azido à espécie **B** pode formar dois produtos **44** e **45** com inversão de configuração. A formação do azido açúcar **45** como produto majoritário, é provavelmente devida ao impedimento estérico do substituinte em C-6 que tem maior efeito em C-4 do que em C-2 (Esquema 29). Aparentemente, na presença do ligante dppb o processo de equilíbrio entre as espécies **A** e **B** é lento e deslocado para a espécie **A**, conseqüentemente observa-se apenas traços dos compostos **44** e **45** (Esquema 30).

Uma outra possibilidade é a isomerização das azidas alílicas na presença de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. Para estudarmos este processo tratamos os compostos **43a**, **44a** e **45a** sob as mesmas condições do experimento, ou seja, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4/\text{THF-H}_2\text{O}/50^\circ\text{C}/1\text{h}$. O composto **43a** forneceu uma mistura com 94:3:3 de **43a:44a:45a**, o composto **44a** uma mistura com 11:67:22 e o composto **45a** uma mistura com 18:30:52 de **43a:44a:45a**. Efetivamente podemos concluir que há isomerização, mas isto ocorre lentamente. Também foi estudada a possibilidade de isomerização térmica da azida alílica **45a** nas mesmas condições sem adicionar $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, e apenas 3% do composto **44a** foi formado. No entanto após 14h a 70°C houve uma conversão de 26%. Estas proporções foram analisadas por espectroscopia de RMN ^1H .

Quando examinamos a azidação do alquil 6-*O*-(*tert*-butildimetilsilil)-4-*O*-metoxycarbonil-2,3-dideoxi- α -D-hex-2-enopiranosídeos **31a-c** usando TMSN_3 como nucleofílico na presença de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ou di-paládio tris(dibenzilidenoacetona) e PPh_3 em THF a 50°C (Esquema 31), formou exclusivamente o composto **47a-c**. A Tabela 3 contém as condições de otimização desta reação, os melhores resultados foram obtidos quando utilizamos 10% Pd na razão $[\text{PPh}_3]/[\text{Pd}] = 4$, com rendimentos entre 69-73% após cromatografia (entradas 3, 4 e 5).



Esquema 31

Tabela 3

Entrada	Carboidrato	%Pd	[PPh ₃]/[Pd]	Tempo (h)	Conversão de 31 (%) ^a	Rendimento de 47 (%) ^b
1	31a	5	2/1	24	40	15
2	31a	5	4/1	5	80	54
3	31a	10	4/1	2	100	73
4	31b	10	4/1	2	100	69
5	31c	10	4/1	2	100	71

a) determinado pelo RMN ¹H da mistura bruta; b) após cromatografia.

Visando avaliar a régio- e estereosseletividade da reação com compostos do tipo **33a**, ou seja, em que ocorre inversão da configuração do carbono C-4 (estrutura *treo*), aplicamos o método anterior (sistema Pd₂dba₃/PPh₃) para azidação, e observamos a

formação de dois compostos **48** e **49** na proporção de 60 e 40, respectivamente, com rendimento total de 76% (Esquema 31). A mistura não foi separada e a razão foi determinada por RMN ^1H , integrando os dois sinais do próton anomérico H-1. Para confirmação da estrutura, a mistura inseparável foi desililada usando $n\text{-Bu}_4\text{NF}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (TBAF) em THF e a mistura resultante foi acetilada (Ac_2O /piridina) com rendimento global de 77%. Somente então a separação foi possível e os compostos **44** e **45** foram isolados e sua estrutura confirmada. A formação de dois regioisômeros na reação de azidação resulta do ataque nucleófilo nos C-4 e C-2 do complexo π -alílico **D** (Esquema 31).

As estruturas dos compostos **43-45** e **47-49** foram verificadas pela RMN (^1H e ^{13}C), análise elementar e/ou massa de alta resolução pela identificação do íon quasimolecular $[\text{M} + \text{H}]^+$. A constante de acoplamento vicinal $J_{4,5} = 9,4\text{-}10,0$ Hz para o H-4 observada para os compostos **43a-c** e **47a-c** indica uma relação *trans* axial entre H-4 e H-5, provando a configuração *eritro*. Já para os compostos **44a-c** o H-4 aparece a $\delta = 3,35\text{-}3,36$, com constante de acoplamento $J_{4,5} = 1,5\text{-}2,3$ Hz característico para uma relação *cis* entre H-4 e H-5, podendo ser atribuída a configuração *treo* para **44**.

3.4 Conclusão

O uso de Pd(0) em substituições alílicas de acetato ou carbonatos derivados dos alquil $\alpha\text{-D-eritro-hex-2-enopiranosídeos}$ mostrou ser uma excelente método para preparação dos 4-azido ou 2-azidopiranosídeos insaturados. A seletividade desta reação depende da natureza deste catalisador e do grupo de saída no C-4 do açúcar. Os alquil 4,6-di-*O*-acetil- $\alpha\text{-D-eritro-hex-2-enopiranosídeos}$ **4a-c** formaram predominantemente alquil 2-azido-2,3,4-tridesoxi- $\alpha\text{-D-eritro-hex-3-enopiranosídeos}$ **45a-c** na presença de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, quando utilizamos o mesmo catalisador na presença de dppb como ligante os alquil 4-azido-2,3,4-tridesoxi- $\alpha\text{-D-eritro-hex-2-enopiranosídeos}$ **43a-c** foram obtidos como produtos majoritários.

Partindo-se dos alquil 6-*O*-(*ter*-butildimetilsilil)-4-*O*-metoxycarbonil-2,3-dideoxi- $\alpha\text{-D-hex-2-enopiranosídeos}$ **31a-c** foram obtidos exclusivamente os alquil 6-*O*-(*ter*-butildimetilsilil)-4-*O*-metoxycarbonil-2,3-dideoxi- $\alpha\text{-D-hex-2-enopiranosídeos}$ **47a-c** na presença de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{PPh}_3$.

CAPÍTULO 4

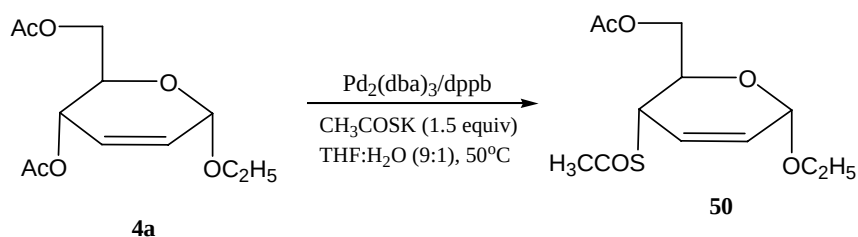
SÍNTESE DOS GLICOPIRANOSÍDEOS

LIGADOS A HETEROCÍCLOS

Capítulo 4: Síntese de Glicopiranosídeos Ligados a Heterocícos

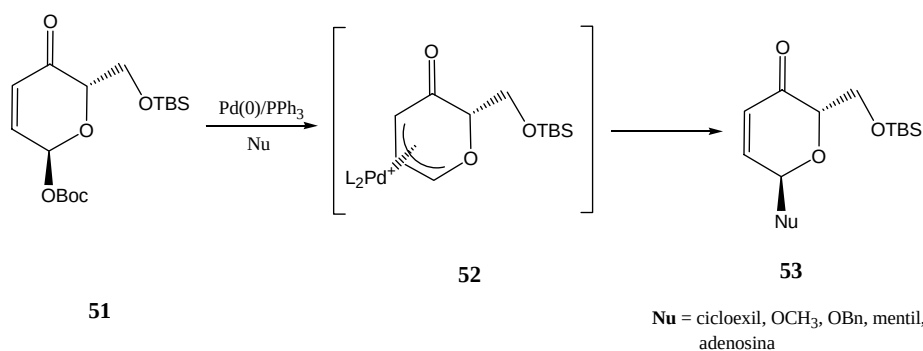
4.1 Introdução

A bibliografia sobre o uso de catalisadores de paládio no acoplamento entre açúcares e nucleófilos é escassa [1]. A maioria dos dados encontrados refere-se a alguns acoplamentos na posição anomérica a partir de glicais [2]. Divekar *et al.* relata a substituição alílica do grupo acetil pelo grupo tio-acetil utilizando $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{dppb}$ como mostra o Esquema 32 [3].



Esquema 32

Relatam-se também acoplamentos de heterocíclicos na posição anomérica via catalisadores de paládio [4,5]. O'Doherty *et al.* [2c,d] descreve um método de glicosidação via catálise com paládio onde novamente um intermediário Pd π -alílico **52** é a chave para a régio- e estereosseletividade da reação (Esquema 33).



Esquema 33

[1] a) Frappa, I.; Kryczka, B.; Lhoste, P.; Porwanski, S.; Sinou, D. *J. Carbohydr. Chem.*, **1997**, *16*, 891. b) Zawisza, A.; Kryczka, B.; Lhoste, P.; Porwanski, S.; Sinou, D. *J. Carbohydr. Chem.*, **2000**, *19*, 795. [2] a) Figueira, N.; Forns, P.; Fernández, J.-C.; Fiol, S.; Fernández-Forner, D.; Alberício, F. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 7271. b) Gupta, A.; Vankar, Y.D. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 8525. c) Babu, R.S.; O'Doherty, G.A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 12406. d) Guppi, S.R.; Zhou, M.; O'Doherty, G.A. *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 293. [3] Divekar, S.; Safi, M.; Sinou, D. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 4369. [4] Winterfeld, G. A.; Das, J.; Schmidt, R.R. *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, 3047. [5] Arai, I.; Lee, T.D.; Hanna, R.; Daves, G.D., Jr. *Organometallics*, **1982**, *1*, 742.

Dando continuidade ao nosso interesse na substituição alílica em carboidratos com o uso de catalisadores de paládio, decidimos investigar esta reação utilizando alquil hex-2-enopiranosídeos 2,3 insaturados substituídos com heterocíclon no carbono C-4.

4.2 Resultados e Discussão

4.2.1 Síntese de benzo-heterocíclon ligados ao C-4 carboidrato

Podemos considerar os seguintes heterocíclon como análogos de bases nucleotídicas tais como a purina, a adenina e a guanina, importantes por serem constituintes dos RNA e DNA. A literatura relata importante atividade inibidora de enzimas desses análogos ligados a heterocíclon do tipo o benzotriazol e benzimidazol [6].

Discutiremos a seguir a síntese de açúcares ligados a benzo-heterocíclon, e estes estão definidos na Figura 14.

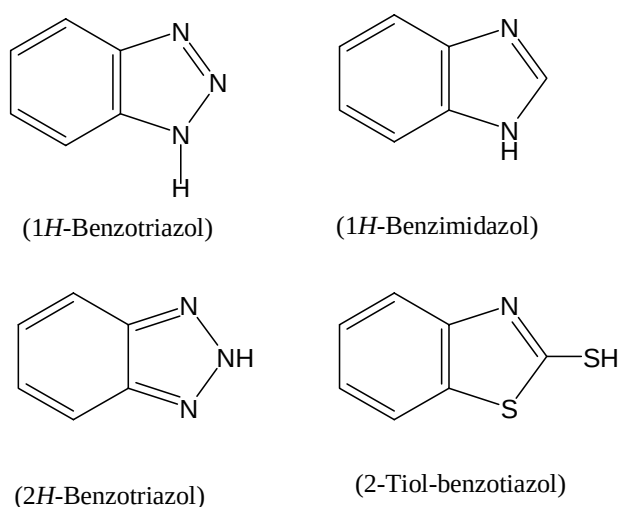
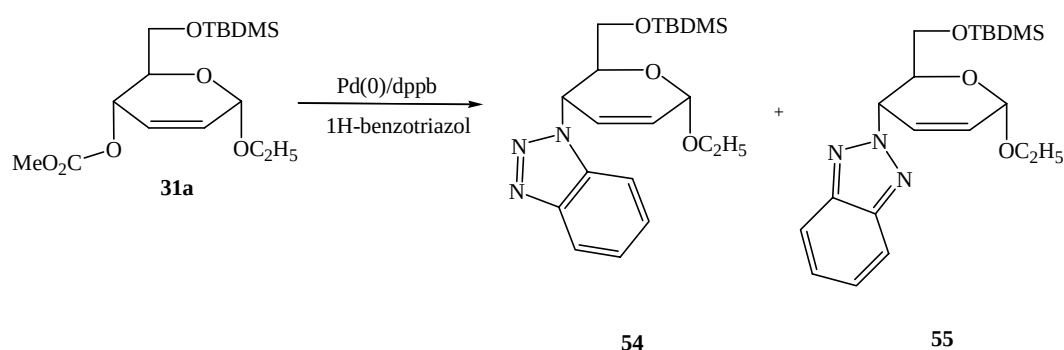


Figura 14

[6] Sági, G.; Szucz, K.; Vereb, G.; Ötvös, L. *J. Med. Chem.*, **1992**, 35, 4549.

Nossos primeiros testes foram realizados a partir do composto **31a**, isto é, tendo a função *O*-metoxycarbonil no C-4 do açúcar insaturado. Os heterocíclcos usados foram o imidazol e o indol, e como sistema catalítico o $[\text{PdCl}(\pi\text{-alil})]_2/\text{dppb}$ [7], estas reações não tiveram bons resultados e apresentaram uma mistura complexa em cromatografia de camada delgada (CCD). No segundo experimento utilizamos o mesmo sistema catalítico, mas usamos o benzotriazol como heterocíclico (Esquema 34).

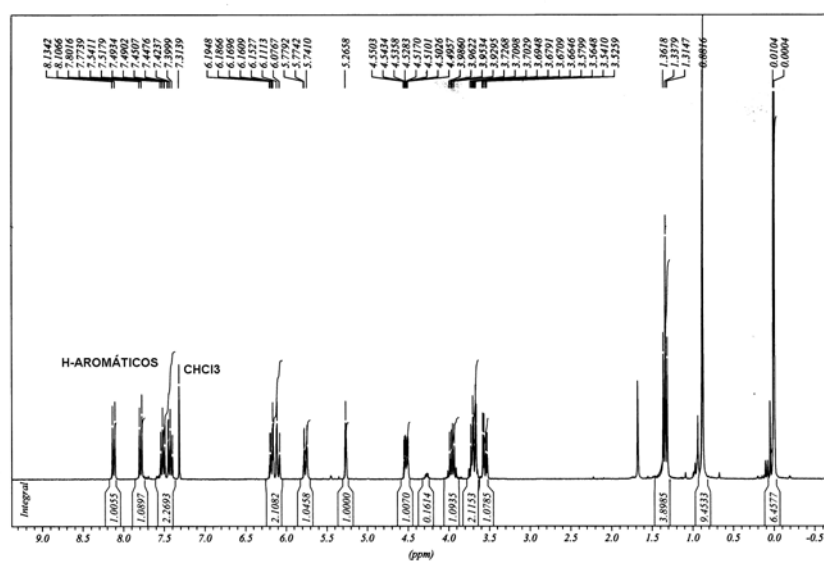
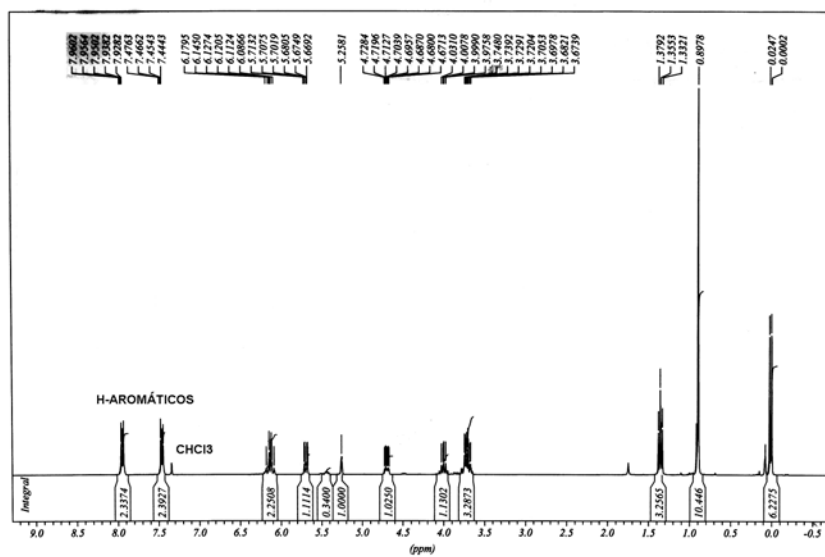


<u>Pd(0)/Ligante</u>	<u>Rendimento (%)</u>	<u>Razão 54:55</u>
$[\text{PdCl}(\pi\text{-alil})]_2/\text{dppb}$	66	73:27
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4/\text{dppb}$	62	71:29

Esquema 34

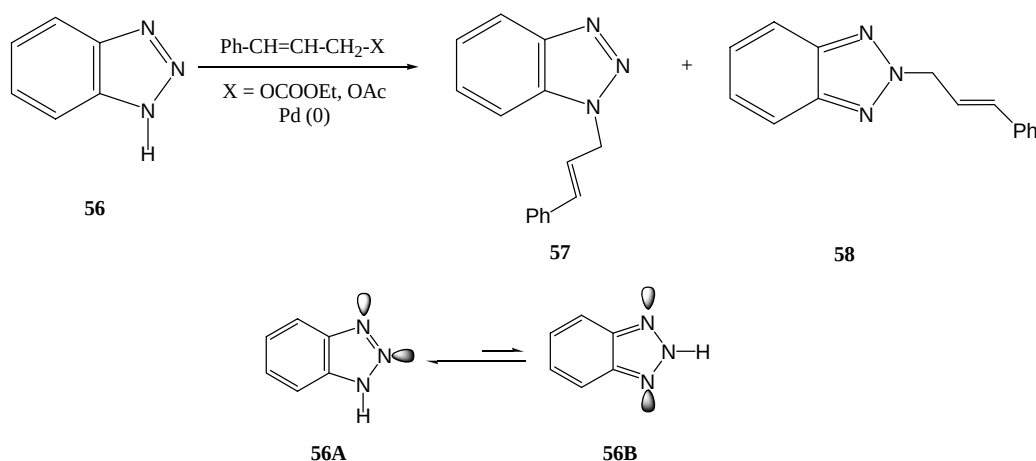
Quando usamos o $[\text{PdCl}(\pi\text{-alil})]_2/\text{dppb}$, na proporção de $[\text{Pd}]/\text{dppb} = 1/2$, obtivemos como rendimento total da reação 66%, sendo 48% e 18% para os compostos **54** e **55**, respectivamente (Esquema 34). Um sistema mais acessível como o $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4/\text{dppb}$ foi testado e os resultados foram similares, com rendimento global 62%, sendo 44% para **54** e 18% para o composto **55**, com proporção **54:55** = 71:29. A análise dos espectros de RMN ^1H , ^{13}C e ultravioleta evidenciaram a formação dos compostos **54** e **55**. No espectro de RMN ^1H notamos que na porção açúcar do espectro, os dois compostos diferem pouco. Já na região aromática, os compostos **54** e **55** diferem bastante mostrando no caso do composto **55** dois tipos de prótons aromáticos a δ 7.93-7.96 e δ 7.44-7.48 e para o composto **54** esta região mostra quatro tipos de prótons a δ 7.42, 7.50, 7.79 e 8.12 estando de acordo com a estrutura proposta (Figura 15, Anexo 2).

[7] Bandini, M.; Melloni, A.; Umani-Ronchi, A. *Org. Lett.*, **2004**, 6, 3199.

(a) Espectro RMN ¹H do composto 54(b) Espectro RMN ¹H do composto 55**Figura 15**

Outro estudo que diferenciou os dois compostos foi a espectroscopia de ultravioleta. O composto **54** mostrou transições π - π^* com absorções em 257 nm ($\epsilon = 31128$ L/mol.cm), 263 nm ($\epsilon = 30230$ L/mol.cm), 286 nm ($\epsilon = 20579$ L/mol.cm). Enquanto o composto **55** mostrou uma banda larga com absorção em 282 nm ($\epsilon = 12202$ L/mol.cm), sendo a estrutura fina do benzeno destruída; outro fato é o valor do λ_{max} calculado acrescido de 30 nm para o valor padrão de 253 nm (dieno homoanular). Os espectros encontram-se no Anexo 2.

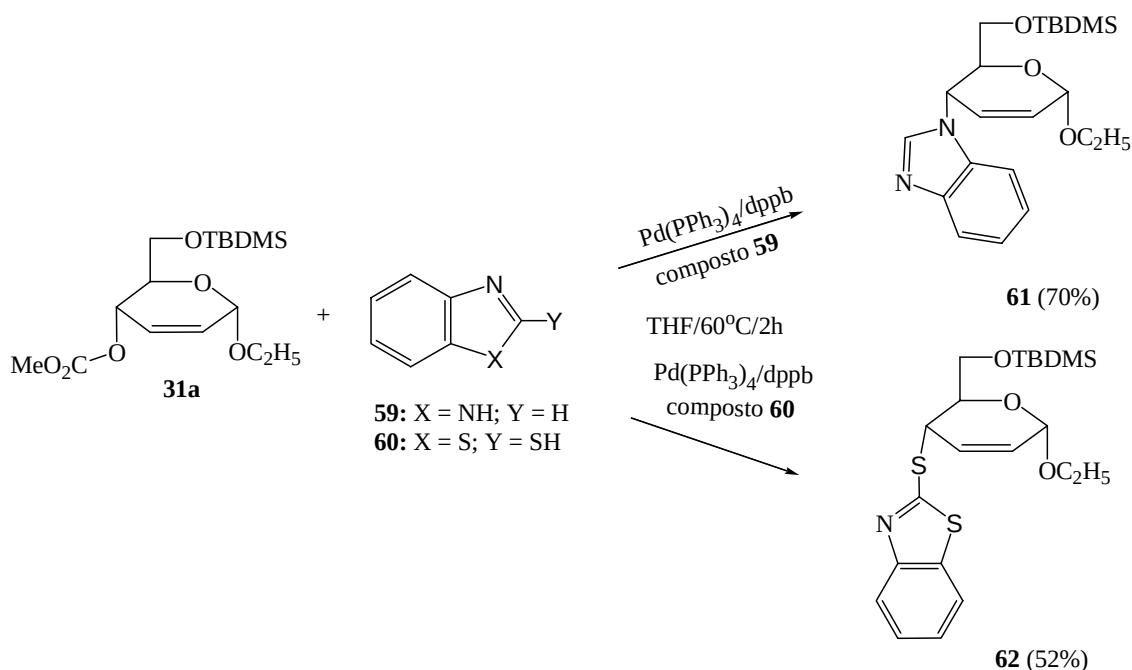
Uma explicação para a formação de dois produtos, a partir de benzotriazol **56** e carbonato ou acetato de etil cinamil, foi dada por Arnal *et al.*[8] que observaram a formação de dois isômeros alílicos, N-1 (**57**) e N-2 (**58**) substituídos, durante a alquilação do benzotriazol **56**. Os autores relatam o equilíbrio entre os tautômeros **56A** e **56B**, sendo **56A** mais estável em solução (Esquema 35). O melhor resultado obtido foi utilizando o sistema $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4/\text{NaH}/\text{THF}$, rendimento 79% (**57:58** = 54:46) e a melhor regiosseletividade $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{DBU}/\text{THF-H}_2\text{O}$ (60:40). Também observaram que não existe isomerização entre os compostos **57** e **58** na presença de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ em refluxo com dioxano.



Esquema 35

[8] Arnau, N.; Arredondo, Y.; Moreno-Mañas, M.; Pleixats, R.; Vilarroya, M. *J. Heterocycl. Chem.*, **1995**, 32, 1325.

Em um segundo momento de nosso trabalho, foi investigado os heterocíclicos 1H-benzimidazol **59** e 2-tiol benzotiazol **60**, fornecendo os glicoeterocícos **61** (70%) e **62** (52%), respectivamente (Esquema 36). Na Tabela 4 mostramos dados dos espectros de ressonância magnética nuclear de próton dos compostos **61** e **62**.



Esquema 36

Analisando a estrutura dos compostos **61** e **62**, a parte do carboidrato difere apenas no substituinte do carbono C-4. Como mostra a Tabela 4, a maior influência é nos deslocamentos químicos dos prótons H-4, para composto **61** δ 5,22 ($J = 9,8$ Hz) e para o composto **62** δ 4,65 ($J = 10,4$ Hz), sendo uma diferença de 0,57 ppm. O próton H-4 mais ácido do composto **61** se deve ao fato do C-4 (δ 50,3 ppm) estar ligado diretamente ao nitrogênio do sistema aromático do benzimidazol. Já no composto **62** o C-4 (δ 42,5 ppm) é ligado ao átomo de enxofre menos eletronegativo. Outro fato é o acoplamento entre H-4 e H-5, foi observado para o composto **61**, $J_{H4-H5} = 9,8$ Hz e para o composto **62**, $J_{H4-H5} = 10,4$ Hz. As estruturas também foram elucidadas com espectros de RMN ^{13}C , DEPT-135 e g-COSY (Anexo 2). Outros detalhes são mostrados na parte experimental.

Tabela 4

<u>Composto</u>	<u>H-1</u>	<u>H-2</u>	<u>H-3</u>	<u>H-4</u>	<u>H-5</u>	<u>H-6</u>	<u>H-6'</u>
Prótons do carboidrato							
61	5,14 sl	6,07 ddd $J=10,2; 2,1; 2,1$	6,02 dl $J=10,2$	5,22 dl $J=9,8$	4,19 ddd $J=9,8; 3,4; 2,3$	3,40 dd $J=11,9; 3,4$	3,55- 3,65 m
62	5,05 sl	5,84 ddd $J=10,0; 2,8; 2,8$	6,13 dl $J=10,3$	4,65 dl $J=10,4$	4,01 ddd $J=10,4; 4,9; 2,3$	3,90-3,95 m	
Prótons do heterocíclico							
H-aromáticos							
61		7,21-7,28 m, 2H	7,56-7,60 m, 1H	7,76- 7,80 m, 1H	7,92 s, 1H		
62		7,28 dd, 1H $J = 7,9, 7,9$ Hz	7,39 dd, 1H $J = 7,9, 7,9$ Hz	7,73 d, 1H $J = 7,9$	7,84 d, 1H $J = 7,9$		

4.2.2 Síntese de heterocíclis do tipo pirimidinona ligados ao carboidrato

A base uracila é uma das pirimidinas predominantes do ácido nucléico (RNA). Na Figura 16 estão mostradas a uracila, as uracilas substituídas e tio-uracila, que foram empregadas na síntese de açúcares 2,3-insaturados substituídos na posição alílica por estas bases.

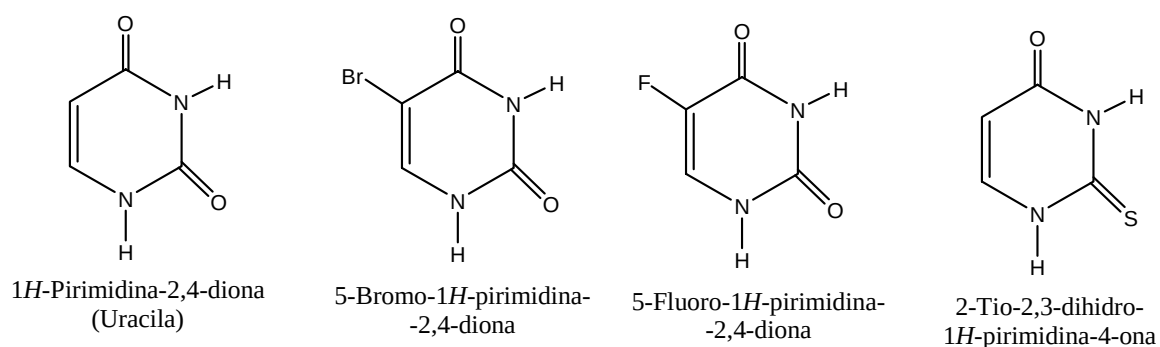
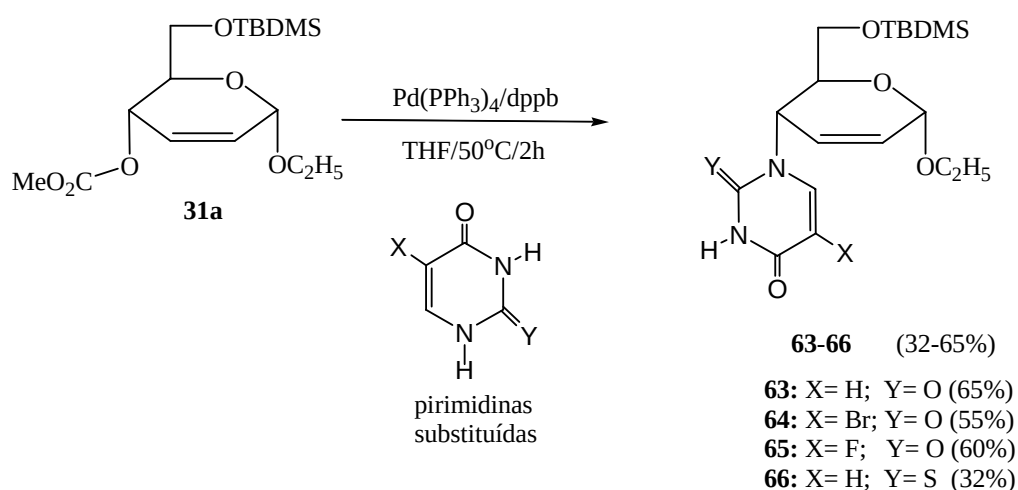


Figura 16

A partir do carbonato continuamos com o sistema catalítico $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4/\text{dppb}$ para obter os 4-pirimidinas açúcares com rendimentos de moderados a bons de 32-65% (Esquema 37).



Esquema 37

Na Tabela 5 estão descritos dados de propriedades físicas tais como o ponto de fusão e a rotação óptica, além da composição elementar ou massa de alta resolução por ionização química (IC) fornecendo o íon quasimolecular $[M + H]^+$ dos compostos **63-66**. Com exceção do composto **65**, todos os outros compostos são sólidos. Os compostos **63**, **65** e **66** apresentaram rotações específicas negativas de - 6, -11 e -24, respectivamente. Para o composto **64**, este valor foi positivo de + 66. As análises elementares e/ou massa de alta resolução foram de acordo com a estrutura proposta.

Tabela 5

Composto	R _f	Ponto Fusão (°C)	Rotação $[\alpha]_D^{20}$, CH ₂ Cl ₂	CHNO/[M+H] ⁺ (calc) encontrado
63	0,4 (éter de petróleo/ AcOEt = 1:1)	174-176	- 6 (c = 1,0)	C (56,52) 56,50 H (7,90) 8,02
64	0,4 (éter de petróleo/ AcOEt = 7:3)	115-117	+ 66 (c = 1,4)	C (46,85) 47,14 H (6,33) 6,31
65	0,4 (éter de petróleo/ AcOEt = 7:3)	óleo	- 11 (c = 1,9)	$[M + H]^+$ (401,1908)* 401,1905*
66	0,5 (éter de petróleo/ AcOEt = 7:3)	157-159	- 24 (c = 0,8)	C (54,24) 54,38 H (7,59) 7,30

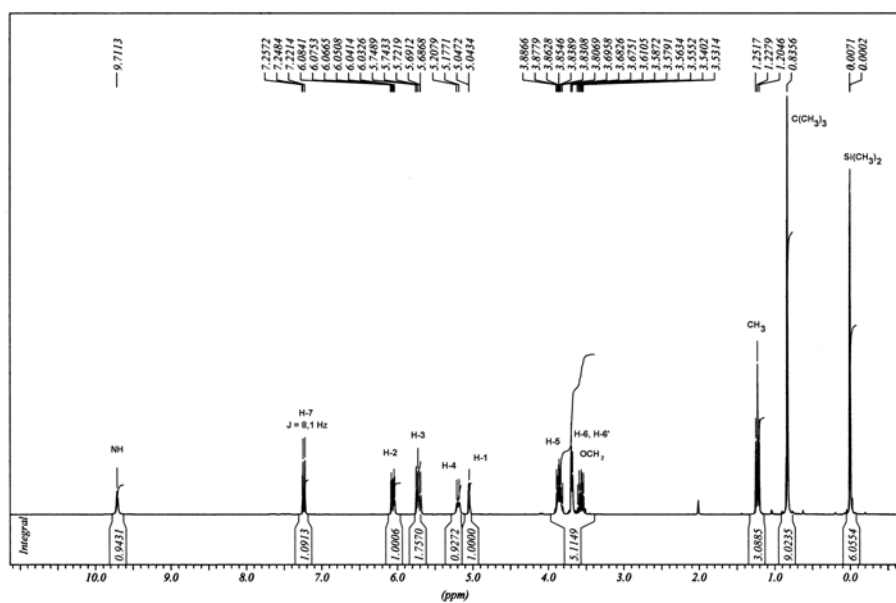
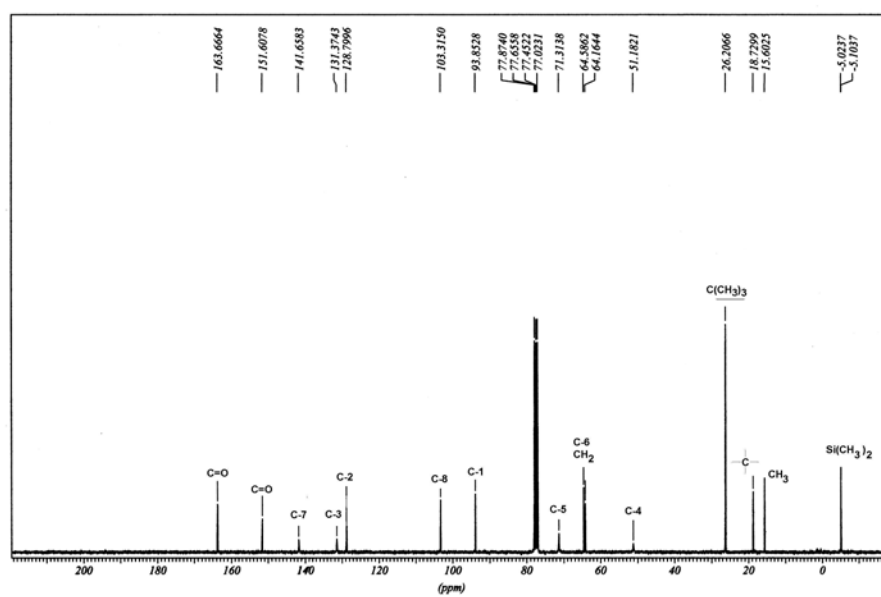
A Tabela 6 descreve os dados do espectro de RMN ¹H e ¹³C. Os compostos **63-66** são muito próximos no que se refere aos deslocamentos químicos. O destaque é para o próton H-4 que sempre aparece como um dubleto largo em aproximadamente δ 5,20 ppm devido ao efeito quadrupolar do átomo de nitrogênio diretamente ligado ao C-4. O H-4 mostrou acoplamentos J_{H4-H5} entre 8,3-9,2 Hz, tendo menor acoplamento para o composto **64**. Estes espectros encontram-se no Anexo 2.

Tabela 6

Composto	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-6'
63	5,04, sl	6,06, ddd $J=10,4; 2,6; 2,6$	5,70, dl $J=10,4$	5,20, dl $J=9,2$	3,80- 3,91 m	3,67, dd $J=11,6; 6,0$	3,71, dd $J=11,6; 4,2$
64	5,05, sl	6,09, ddd $J=10,0; 2,5; 2,5$	5,73, dd $J=10,0; 1,7$	5,20, dl $J=8,3$	3,79- 3,91 m	3,6, dd $J=11,1; 5,5$	3,66, dd $J=11,1; 5,5$
65	5,04, sl	6,07, ddd $J=10,2; 2,6; 2,6$	5,70, dd $J=10,2; 1,7$	5,19, dl $J=9,2$	3,79- 3,90 m	3,66, dd $J=11,2; 5,6$	3,71, dd $J=11,2; 4,3$
66	5,06, sl	6,08, ddd $J=10,2; 2,8; 2,8$	5,70, dd $J=10,0; 1,9$	6,23, dd $J=9,0; 1,3$	3,83- 3,92 m	3,69, dd $J=11,3; 6,6$	3,80, dd $J=11,3; 3,8$
	C-1	C-2, C-3		C-4	C-5	C-6, OCH ₂	
63	93,9	128,8; 131,4		51,2	71,3	64,2; 64,6	
64	94,0	128,6; 131,7		52,1	71,1	64,3; 64,8	
65	93,8	Não identificado		51,8	70,9	64,2; 64,7	
66	93,8	128,2; 131,7		56,6	72,3	64,1; 64,7	

O composto **65** (5-fluor substituído) apresentou algumas particularidades tais como, $^3J_{\text{HF}} = 5,8$ Hz, do H-7 do anel pirimidínico em δ 7,30 ppm. O espectro de carbono também mostrou os acoplamentos $^1J_{\text{CF}} = 237,8$ Hz e $^2J_{\text{OCF}} = 26,2$ Hz da carbonila.

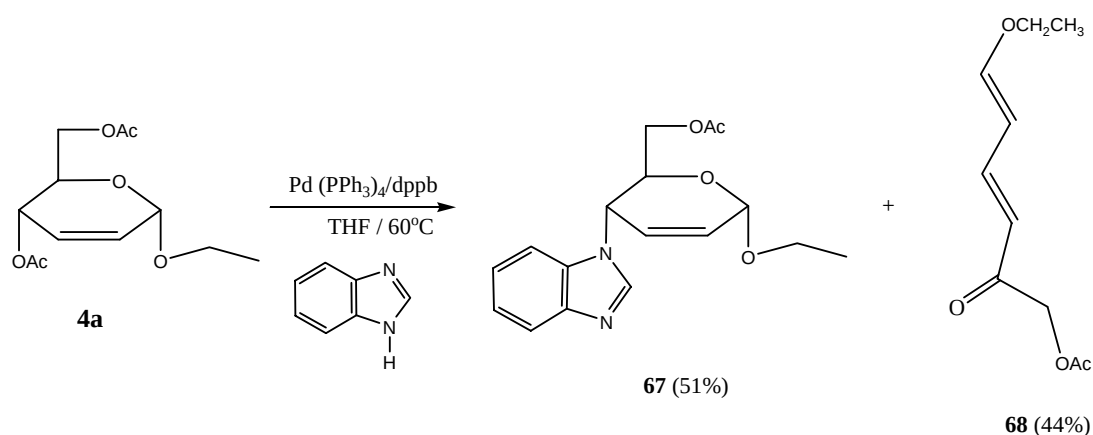
A Figura 17 é um espectro representativo de RMN ^1H e ^{13}C do composto **63**. Os espectros dos compostos **64** e **65** são similares (Anexo 2).

a) Espectro de RMN ^1H do composto **63**b) Espectro de RMN ^{13}C do composto **63****Figura 17**

Observamos alguma particularidade referente ao composto **66** (tiouracila). No espectro de RMN ^1H e ^{13}C notamos deslocamentos químicos para campo mais baixo: no caso do próton H-4 o deslocamento foi de δ 6,23 ppm e para o carbono C-4 foi de 56,6 ppm, bem acima dos deslocamentos dos composto **63-65**, que são em média 5,20 ppm para o H-4 e 51,4 ppm para o C-4. Uma possível explicação para este fato é a forma ressonante entre os elétrons livres do nitrogênio, que é diretamente ligado ao C-4, e a ligação C=S, fornecendo o híbrido “=N $^+$ =C-S $^-$ ”. Isto justificaria a desblindagem do carbono C-4 e conseqüentemente maior deslocamento químico de H-4 e C-4.

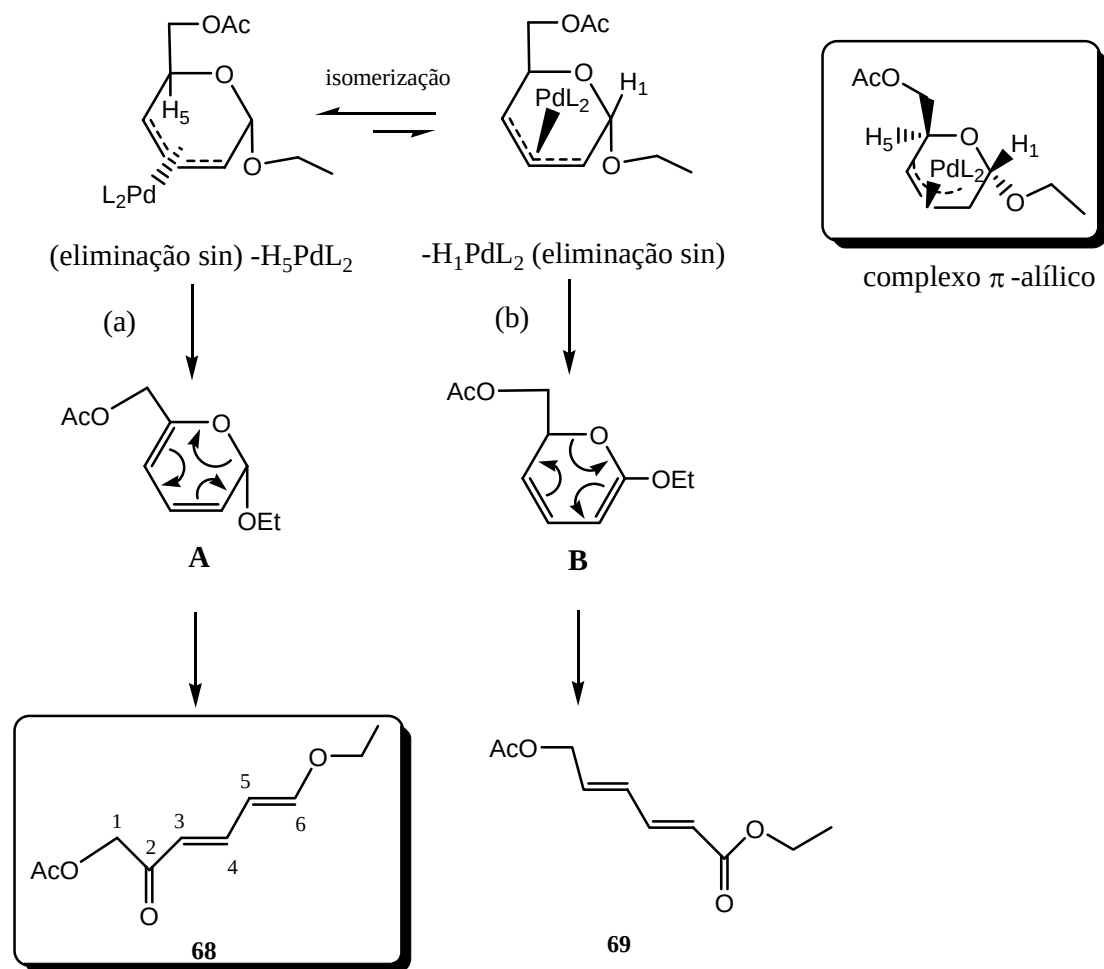
4.2.3 Síntese do etil-6-O-acetil-2,3,4-tridesoxi-4-(1H-benzimidazol)- α -D-eritro-hex-2-enopyranosídeo (**67**)

Na tentativa de obter o composto **67** diretamente a partir do composto di-acetilado **4a**, utilizamos o mesmo sistema Pd(PPh $_3$) $_4$ /dppb obtendo um rendimento de 51% para **67** (Esquema 38). Um subproduto foi caracterizado por RMN ^1H , e pensamos ser o composto **68**, uma vez que o intermediário **A** é instável e tivemos muita dificuldade para isolamento e purificação (Esquema 39).



Esquema 38

A explicação para a formação do composto **68** pode ser dada de acordo com o Esquema 39. O equilíbrio das duas formas isoméricas do complexo π -alílico de paládio, gera por eliminação *sin* (caminhos (a) e (b)) os ciclodienos **A** e **B**, respectivamente. Estes processos de β -eliminação são conhecidos na literatura [5,9]. A instabilidade destes intermediários após rearranjo com clivagem do anel piranosídico pode fornecer os compostos **68** e **69**. Em nosso caso o equilíbrio das formas organopaládio levou a β -eliminação da espécie H_5PdL_2 .



Esquema 39

[9] a) Yu, J.; Whitney, P.-S.; Spencer, J.B. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **1999**, 146, 199. b) Anderson, P.G.; Schab, S. *Organometallics*, **1995**, 14, 1. c) Takacs, J.M.; Lawson, E.C.; Clement, F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 5956.

O espectro de RMN ^1H do composto **68** descreve os deslocamentos e acoplamentos que estão de acordo com a estrutura proposta. O grupo $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ aparece como um tripleto em δ 1,33 ppm ($J = 7,2$ Hz) e um quarteto em δ 3,93 ppm ($J = 7,2$ Hz). Um singlete é mostrado em δ 2,17 ppm referente a metila do grupo OAc. Um outro singlete com integração de 2H tem deslocamento químico de δ 4,78 ppm correspondente ao grupo CH_2 do C-1. Então, os quatro prótons vinílicos são bem caracterizados: δ 5,67 (dd, 1H, $J_{5,6} = 12,0$, $J_{5,4} = 11,7$ Hz, H-5), 6,09 (d, 1H, $J_{3,4} = 15,2$ Hz, H-3), 6,96 (d, 1H, $J_{6,5} = 12,0$ Hz, H-6), 7,29 (dd, 1H, $J_{4,3} = 15,2$ e $J_{4,5} = 11,7$ Hz, H-4). O espectro encontra-se no Anexo 5.

4.3 Conclusão

Neste capítulo exploramos a aplicação de uma metodologia simples para introduzir heterocíclon na posição alílica de açúcares 2,3-insaturados. A reação com os heterocíclon mostraram em geral rendimentos satisfatórios para o caso dos benzo-heteroíclicos 62-70% e moderados para o caso das pirimidinonas 55-65%. Nos casos com tio-compostos os rendimentos foram de 32% para a tio-uracila e 52% para o benzotiazol.

CAPÍTULO 5

SÍNTESE DE 1,2,3-TRIAZÓIS E SEUS

DERIVADOS A PARTIR DOS 4-AZIDOAÇÚCARES

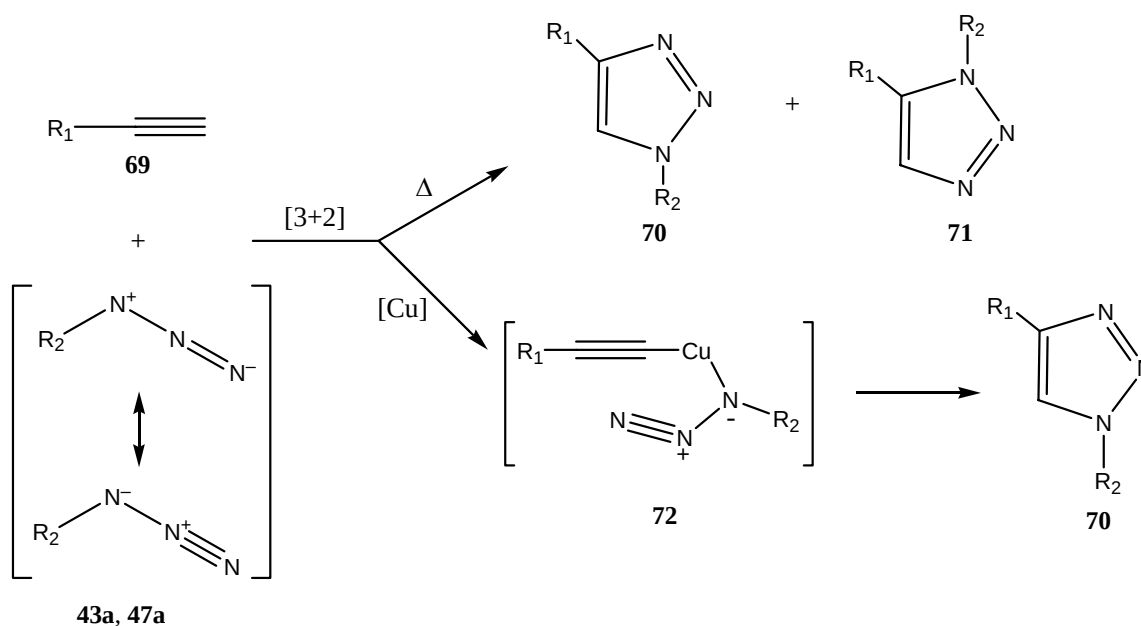
Capítulo 5: Síntese de 1,2,3-triazóis e seus derivados a partir dos 4-azidoaçúcares

5.1 Introdução

Glicoconjugados são muito importantes em processos biológicos [1], incluindo particularmente reconhecimento celular nos casos de inflamação [2], metástase tumoral [3], resposta imunológica [4], infecções virais e bacterianas [1a]. Nossa pesquisa está centrada na síntese de derivados de 1,2,3-triazóis ligados no carbono C-4 de açúcares 2,3-insaturados, triazóis substituídos têm mostrado importantes atividades biológicas [5], mas a literatura não relata uma grande variedade de açúcares ligados no nitrogênio de 1,2,3-triazóis. Os exemplos citam a ligação deste heterocíclico na posição anomérica [6-14].

Vários esforços têm sido realizados na preparação de 1,2,3-triazóis por processos térmicos de cicloadição 1,3-dipolar entre alcinos e azidas [15]. No entanto este processo não é catalítico e mostra várias desvantagens: a) o processo requer altas temperaturas e as decomposições são freqüentes nestas condições; b) a síntese dos 1,2,3-triazóis em geral tem baixo rendimento; c) baixa regioseletividade fornecendo uma mistura de 1,4- e 1,5-dissubstituídos (Esquema 40).

-
- [1] a) Varski, A. *Glycobiology*, **1993**, 3, 97. b) Bertozzi, C.R.; Kiessling, L.L. *Science*, **2001**, 291, 2355. [2] a) Phillips, M.L.; Nudelman, E.; Gacta, F.C. A.; Perez, M.; Singhal, A.K.; Hakomori, S.; Paulson, J.C. *Science*, **1990**, 250, 1130. b) Giannis, A. *Angew.Chem., Int. Ed.*, **1994**, 33, 178. [3] Feizi, T. *Curr. Opin. Struct. Biol.*, **1993**, 3, 701. [4] Rudd, P.M.; Elliott, T.; Cresswell, P.; Wilson, I.A.; Dwek, R.A. *Science*, **2001**, 291, 2370. [5] a) Lalezari, R.; Gomez, L.A.; Khorshidi, M. *J. Heterocycl. Chem.*, **1990**, 27, 687. b) Alvarez, R.; Velazquez, S.; San, F.; Aquaro, S.; De, C.; Perno, C.F.; Karlsson, A.; Balzarini, J.; Camarasa, M.J. *J. Med. Chem.*, **1994**, 37, 4185. c) Genin, M.J.; Allwine, D.A.; Anderson, D.J.; Barbachyn, M.R.; Emmert, D.E.; Garmon, S.A.; Graber, D.R.; Grega, K.C.; Hester, J.B.; Hutchinson, D.K.; Morris, J.; Reischer, R.J.; Ford, C.W.; Zurenko, G.E.; Hamel, J.C.; Schaadt, R.D.; Stapert, D.; Yagi, B.H. *J. Med. Chem.*, **2000**, 43, 953. [6] a) Bröder, W.; Kunz, H. *Carbohydr. Res.*, **1993**, 249, 221. b) Salameh, B.A.; Leffler, H.; Nilsson, U.J. *Biorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, 15, 3344. [7] Marco-Contelles, J.; Jiménez, C.A. *Tetrahedron*, **1999**, 55, 10511. [8] Al-Masoudi, N.A.; Al-Soud, Y.A.; *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 4021. [9] Calvo-Flores, F.G.; Isac-Garcia, J.; Hernández-Mateo, F.; Pérez-Balderas, F.; Calvo-Asin, J.A.; Sanchéz-Vaquero, E.; Santoyo-González, F. *Org. Lett.*, **2000**, 2, 2499. [10] Pérez-Balderas, F.; Ortega-Munoz, M.; Morales-Sanfrutos, J.; Hernández-Mateo, F.; Calvo-Flores, F.G.; Calvo-Asin, J. A.; Isac-Garcia, J.; Santoyo-González, F. *Org. Lett.*, **2003**, 5, 1951. [11] Casas-Solvas, J.; Vargas-Berenguel, A.; Capitán-Vallvey, L. F.; Santoyo-González, F. *Org. Lett.*, **2004**, 6, 3687. [12] Dondoni, A.; Giovannini, P.P.; Massi, A. *Org. Lett.*, **2004**, 6, 2929. [13] Kuijpers, B.H.M.; Groothuys, S.; Keereweer, A.B.R.; Quaedflieg, P.J.L.M.; Blaauw, R.H.; van Delft, F.L.; Rutjes, F.P.J.T. *Org. Lett.*, **2004**, 6, 3123. [14] a) Chittaboina, S.; Xie, F.; Wang, Q. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 2331. b) Péron, R.; Ferrières, V.; García-Moreno, M.J.; Mellet, C.O.; Duval, R.; Fernández, J.M.G.; Plusquellec, D., *Tetrahedron*, **2005**, 61, 9118. [15] a) Karlsson, S.; Hogberg, H.E. *Org. Prep. Proced. Int.*, **2001**, 33, 103. b) Gothelf, K. V.; Jorgensen, K. A. *Chem. Rev.*, **1998**, 98, 863.



Esquema 40

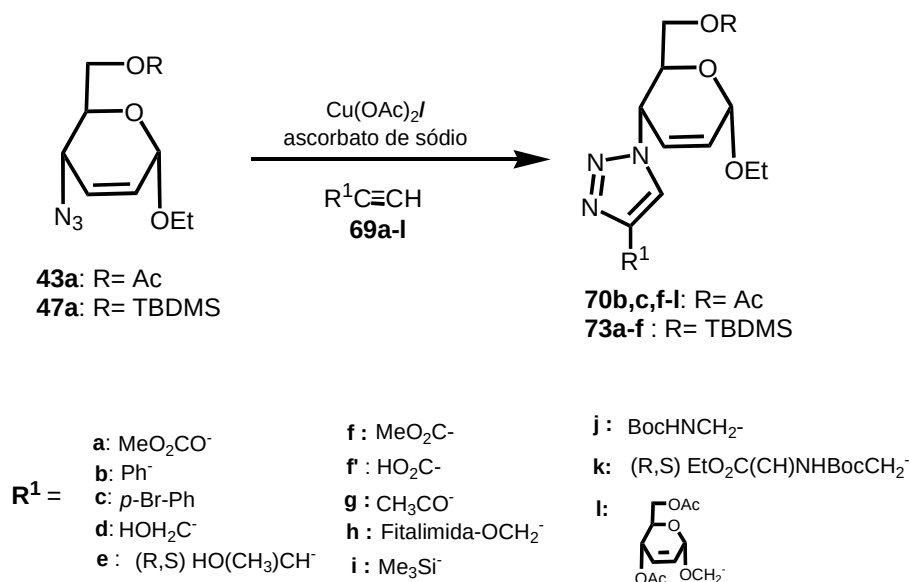
A literatura relata algumas tentativas de controle regioseletivo desta reação [16], mas este problema foi resolvido pelo uso de catalisadores de Cu(I) [17]. Esta reação é em geral 10^7 vezes mais rápida comparando com o método tradicional, com rendimentos maiores que 80%, e 100% de regioseletividade [17,18]. Himo *et al.* [17c] descreve o mecanismo desta reação destacando o intermediário 72 (Esquema 40).

Considerando as vantagens deste método, decidimos aplicá-lo na azida ligada no C-4 dos açúcares insaturados. A síntese destes compostos será discutida a seguir.

[16] a) Palácios, F.; Ochoa de Retana, A.M.; Pagalday, J.; Sanchez, J.M. *Org. Prep. Proced. Int.*, **1995**, 27, 603. b) Hlasta, D.J.; Ackerman, J.H. *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 6184. c) Mock, W.L.; Irra, T.A.; Wepsiec, J.P.; Adhya, M. *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 5302. [17] a) Rostovtsev, V.V.; Green, L.G.; Fokin, V.V.; Sharpless, K.B. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41, 2596. b) Tornøe, C.W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 3057. c) Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V.R.; Noodleman, L.; Sharpless, K.B.; Fokin, V.V. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 210. [18] a) Appukkuttan, P.; Dehaen, W.; Fokin, V.V.; der Eycken, E.V. *Org. Lett.*, **2004**, 6, 4223. b) Orgueira, H.A.; Fokas, D.; Isome, Y.; Chan, P. C.-M. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 2911.

5.2 Resultados e Discussão

Na continuidade do nosso trabalho, destacamos como produtos de partida os 4-azido açúcares **43a** e **47a**. A síntese destes açúcares já foi discutida no capítulo 3. Os alcenos **69b-e** e **69g-i** são de fonte comercial, enquanto os alcenos **69a**, **69f**, **69j**, **69k**, **69l** foram preparados de acordo com procedimentos da literatura [19]. O Esquema 41 representa a síntese dos 1,2,3-triazóis açúcares 2,3-insaturados e os rendimentos destes produtos são apresentados na Tabela 7.



Esquema 41

Vários grupos funcionais foram tolerantes às condições reacionais, tais como: carbonato, fenil, *p*-bromo fenil, álcool, éster, ftalimida e cetona. Os grupos protetores Boc, TBDMS e acetil mostraram boa resistência. Apenas o grupo TMS sofreu desililação, e este problema será discutido mais adiante.

[19] a) Kotha, S.; Halder, S.; Brahmachary, E. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 9203. b) Wolf, C.; Christopher, J.F.; Hawes, P.A.; Shah, M. *Tetrahedron: Asymm.*, **2002**, 13, 1733. c) Jung, M.E.; Buszek, K.R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 110, 3965. d) Lindsell, W.E.; Preston, P.N.; Rettie, A.R. *Carbohydr. Res.*, **1994**, 254, 311. e) Toshima, K.; Ishizuka, T.; Malsuo, G.; Nakata, M. *Synlett*, **1995**, 306.

Tabela 7

Entrada	R	R ¹	Produto	Rendimento % ^a
1	TBDMS	CH ₂ OCO ₂ Me	73a	79
2	TBDMS	Ph	73b	75 ^b
3	Ac	Ph	70b	82
4	TBDMS	<i>p</i> -Br-Ph	73c	85 ^b
5	Ac	<i>p</i> -Br-Ph	70c	67 ^b
6	TBDMS	CH ₂ OH	73d	70
7	TBDMS	(R,S) CH ₃ CHOH	73e	75
8	TBDMS	CO ₂ Me	73f	78 ^b
9	Ac	CO ₂ Me	70f	75 ^b
10	H	CO ₂ H	70f'	35
11	Ac	CH ₃ CO	70g	86
12	Ac	Ftalimida-OCH ₂	70h	80 ^b
13	Ac	TMS	70i	30 ^{c,e}
	Ac	H	70i'	53 ^{c,e}
14	Ac	CH ₂ NHBoc	70j	82
15	Ac	(R,S) CH ₂ NHBoc(CH)CO ₂ Me	70k	88 ^b
16	Ac	Açúcar 2,3-insaturado	70l	80

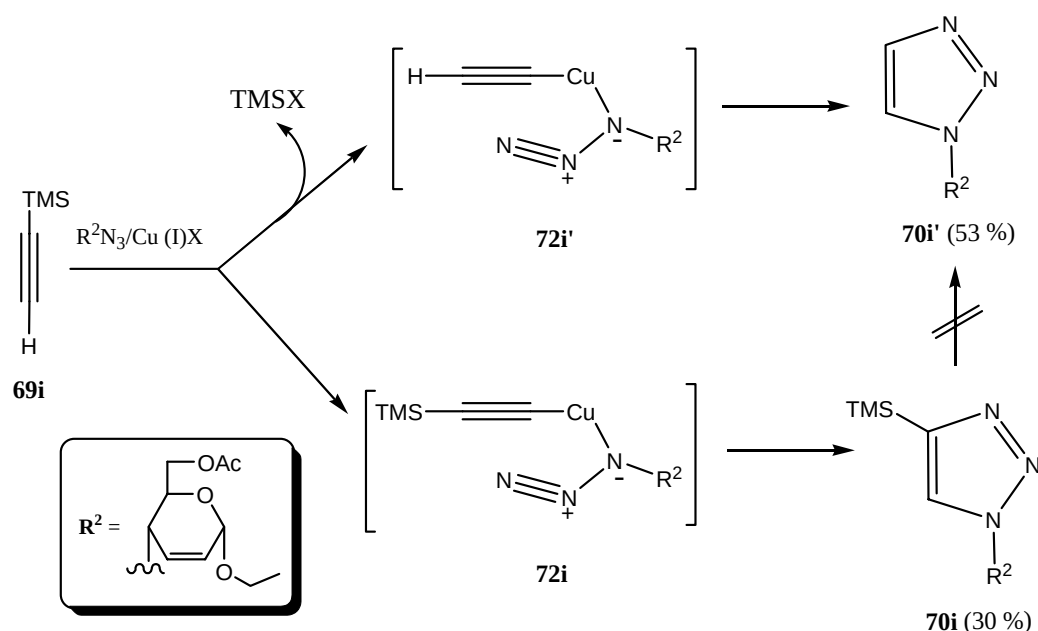
^a Rendimento após cromatografia; ^b Adicionado THF como co-solvente; ^c Reação com **69i** forneceu uma mistura de **70i** (30%) e **70i'** (53%); ^e adicionado mais 10% de Cu(OAc)₂ e 20% de Na-ascorbato para conversão total após 24h.

A partir do composto **43a** foram obtidos os compostos **70b,c,f-l** com rendimentos entre 67-88% (Tabela 7). O grupo acetil mostrou-se resistente às condições reacionais, exceto quando utilizamos o ácido propargílico **69f'**, neste caso o rendimento foi 35% de um produto hidrolisado **70f'** (entrada 10). O resultado a partir do éster **69f** foi estável com 75% de rendimento para o composto **70f** (entrada 9). Esta mesma reação, quando feita com o grupo protetor TBDMS no carbono C-6 apresentou resultado degradativo, uma vez que este grupo protetor é sensível ao meio ácido. No entanto, a partir do éster **69f** o composto **73f** foi obtido em bom rendimento (78%, entrada 8).

Para sintetizar os compostos **70k** e **70l**, os alcinos **69k** e **69l** tiveram o grupo amina livre protegidos com Boc, pois na tentativa de reação com a amina livre não obtivemos sucesso. Recentemente, a literatura relatou que sais de cloridratos de aminas fornecem rendimentos acima de 90% [18b].

Na presença do grupo TMS obtivemos dois produtos: um minoritário, referente à resistência do grupo TMS, fornecendo o composto **70i** (30%, Tabela 7, entrada 13), e outro, o composto **70i'** em maior proporção e igual a 53%.

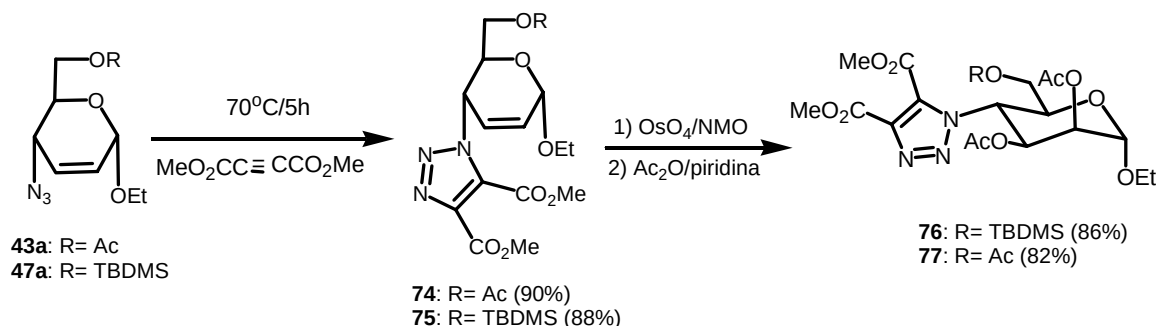
Para explicar a formação do produto desililado **70i'**, especulamos que a complexação do CuL_n é possível pelos dois lados do alcino **69i**. A exclusão do TMSX (X = OAc) pode ocorrer, sendo o intermediário **72i'** formado preferencialmente. A formação dos dois produtos é observada desde o início da reação e a conversão de **70i** para **70i'** não ocorre (Esquema 42). A literatura relata a eliminação de TMSCl na presença de CuCl [20].



Esquema 42

[20] Kamijo, S.; Jin, T.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 689.

Os *N*-substituídos triazóis açúcares **74** e **75** foram sintetizados a partir do dimetil acetileno dicarboxilato e dos respectivos 4-azido açúcares, em rendimentos de 90% e 88%, respectivamente. Este tipo de reação em geral é feita em refluxo com tolueno por várias horas ou dias [6,7,21]. Em nosso caso, estes compostos foram preparados na ausência de solvente a 70°C por 5 horas de aquecimento, é possível que a ausência de solvente tenha facilitado o processo térmico de cicloadição [3+2] (Esquema 43).



Esquema 43

Os 1,2,3-triazóis são heterocíclis não naturais e são conhecidos por sua estabilidade nas condições de hidrólise, oxidação e redução [6c]. Partindo dos triazóis insaturados **74** e **75** realizamos a bis-hidroxilação na presença de OsO_4 (tetróxido de ósmio) e NMO (*N*-óxido-*N*-metilmorfolina), seguida por acetilação. O anel triazólico mostrou resistência a esta condição oxidante, fornecendo exclusivamente os manopiranosídeos **76** e **77**, com rendimentos 86% e 81%, respectivamente (Esquema 43).

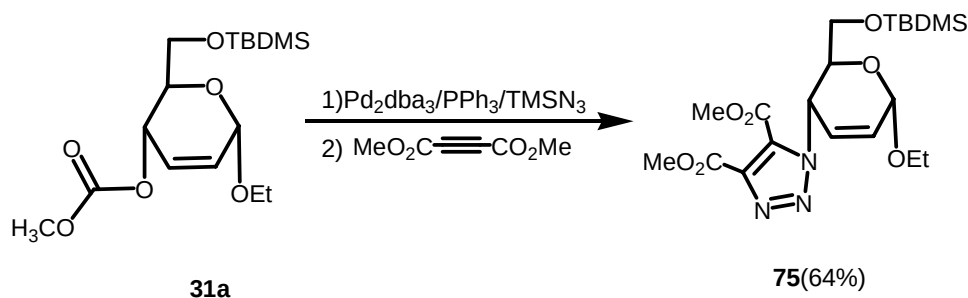
A Tabela 8 mostra algumas propriedades físicas dos compostos **76** e **77**, e dados espectroscópicos de RMN ^1H dos prótons H-2, H-3, H-4 e H-5. Os acoplamentos relacionados principalmente aos prótons H-2 ($J_{2,3} = 3,1 \text{ Hz}$; $J_{2,1}=1,6 \text{ Hz}$) e H-3 ($J_{3,2} = 3,1 \text{ Hz}$; $J_{3,4} = 10,9 \text{ Hz}$) estão de acordo com a estrutura proposta para o composto **76**.

Tabela 8

Composto	P.f. (°C)	$[\alpha]_D^{20}$	H-2	H-3	H-4	H-5
76 (R= TBDMS)	101-103	+ 98,6	5,35 (dd, $J = 3,1; 1,6 \text{ Hz}$)	5,73 (dd, $J = 10,9; 3,1 \text{ Hz}$)	5,49 (dd, $J = 10,9; 10,9 \text{ Hz}$)	4,69 (dl, $J = 10,9 \text{ Hz}$)
77 (R = Ac)	124-127	+ 80,0	5,36 (dd, $J = 3,2; 1,7 \text{ Hz}$)	5,72 (dd, $J = 10,9; 3,2 \text{ Hz}$)	5,38 (dd, $J = 10,9; 10,5 \text{ Hz}$)	4,93 (ddd, $J = 3,3; 10,5; 3,5; \text{ Hz}$)

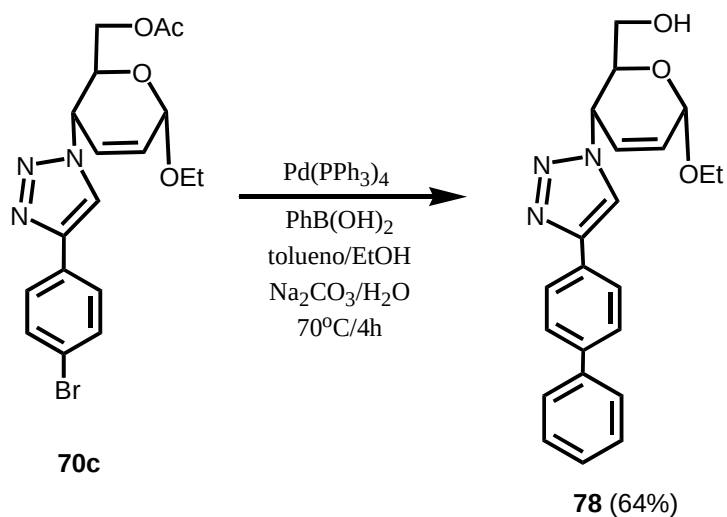
[21] Pető, C.; Batta, G.; Györgydeák, Z.; Sztaricskai, F. *J. Carbohydr. Chem.*, **1996**, 15, 465.

O composto **75** também foi sintetizado diretamente a partir do carbonato **31a** em duas etapas, fazendo-se purificação apenas na última etapa. Esta reação “one-pot, two steps” forneceu **75** com rendimento total de 64% (Esquema 44).



Esquema 44

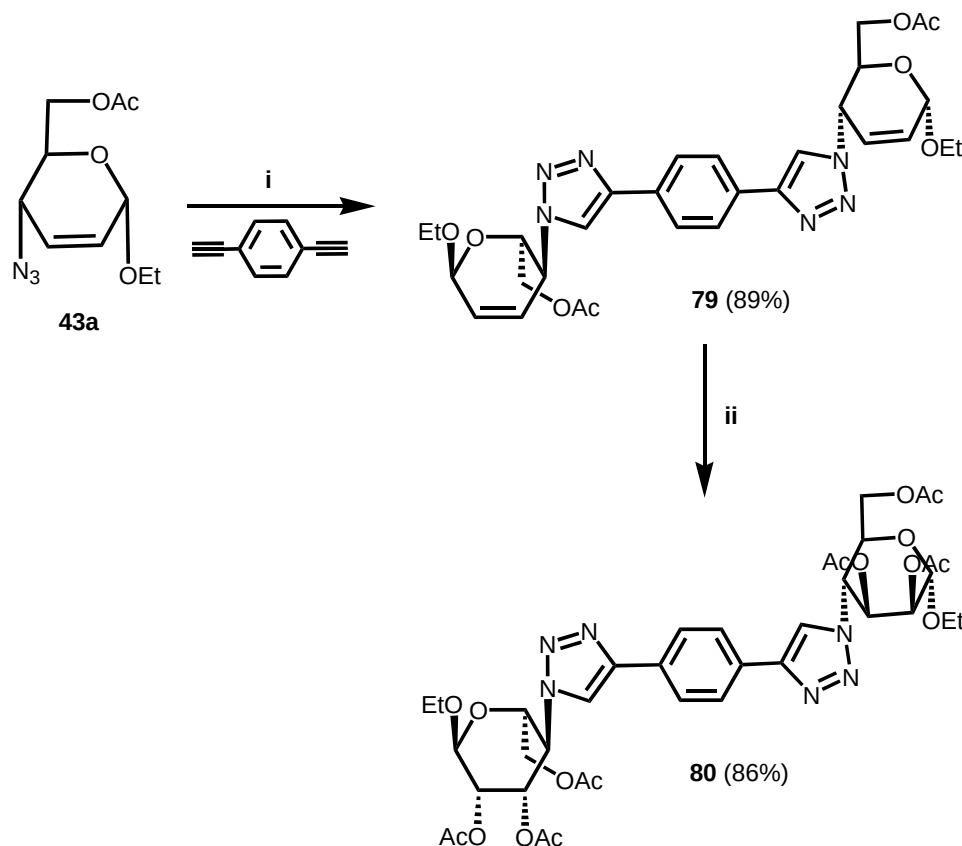
O nosso próximo esforço foi a realização da reação de Suzuki para introduzir um grupo fenil no composto **70c**. A reação forneceu o produto de acoplamento **78** em 64% de rendimento. No entanto o grupamento *O*-acetil do carbono C-6 foi hidrolisado nestas condições, o produto obtido foi um sólido de ponto de fusão 143-145°C. A estrutura foi assinalada por RMN ^1H e ^{13}C , e análise elementar. Possivelmente, a presença de carbonato de sódio na presença de água hidrolisou o acetato para fornecer **78** (Esquema 45).



Esquema 45

5.2.1 Síntese de glicoconjugados com simetria C₂

A reação do azido açúcar **43a** com o 1,4-dietinilbenzeno forneceu o composto **79** com rendimento de 89%. Após bis-hidroxilação e *O*-acetilação o glicoconjugado com 1,2,3-triazóis, do tipo manopiranosídeo **80** foi obtido com 86% de rendimento como um único composto. No espectro de RMN ¹H e ¹³C constatamos a simetria dos compostos, mostrando apenas um conjunto de prótons e carbonos dos açúcares **79** e **80**. Análise elementar e massa de alta resolução também corroboram para a estrutura proposta. A configuração foi assinalada com base nas constantes de acoplamento $J_{4,5} = 10,6$ Hz e $J_{3,4} = 10,9$ Hz, que são características dos acoplamentos axial-axial de H-4/H-5 e H-3/H-4.

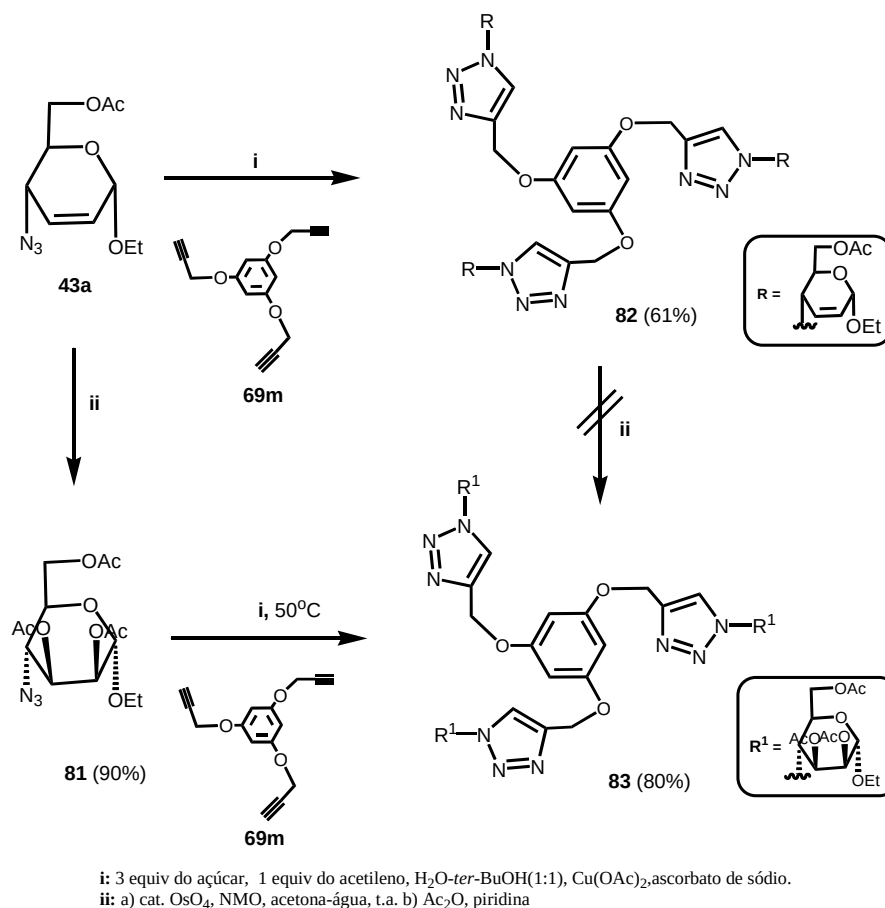


i: 2 equiv de **43a**, 1 equiv do acetileno, H₂O-*ter*-BuOH(1:1), Cu(OAc)₂, ascorbato de sódio.
ii: a) cat. OsO₄, NMO, acetona-água, t.a. b) Ac₂O, piridina

Esquema 46

5.2.2 Síntese dos glicoconjugados com simetria C₃

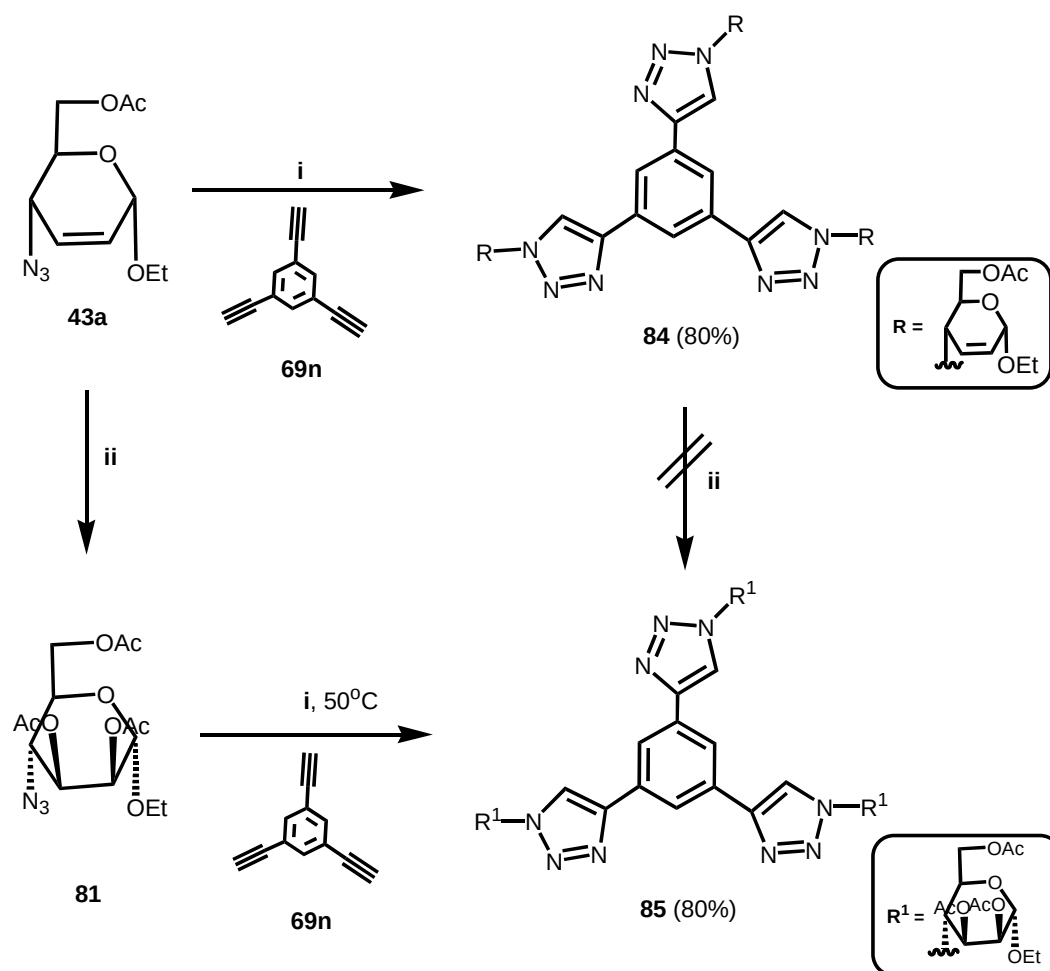
Recentemente a literatura relatou a síntese de açúcares com simetria C₃ em sistemas glicoconjugados [22]. Em nosso estudo o composto **82** foi preparado a partir de 3 equivalentes do 4-azido açúcar **43a** e de 1 equivalente do alcino **69m**, com rendimento de 61% (Esquema 47). Tentativas de bis-hidroxilação de **82** para **83** falharam e obtivemos uma mistura complexa. É possível que tenha ocorrido uma reação parcial ou uma reação não estereosseletiva devido ao volume da molécula. Nossa opção foi preparar o composto **81** aplicando o mesmo método de bis-hidroxilação e acetilação, fornecendo o composto **81** com rendimento de 90%. Uma vez preparado o manopiranosídeo **81**, a reação com **69m** ocorreu facilmente fornecendo **83** com 80% de rendimento, necessitando apenas ser aquecida a 50°C (Esquema 47).



Esquema 47

[22] Chen, Q.; Yang, F.; Du, Y. *Carbohydr. Res.*, **2005**, 340, 2476.

A síntese dos glicoconjugados **84** e **85**, espaçados por 1,2,3-triazóis, seguiu o mesmo procedimento anterior, os rendimentos foram de 80% para cada uma das etapas. Problemas na conversão de **84** para **85** exigiram a rota sintética proposta, ou seja, via o azido composto **81** (Esquema 48).



Esquema 48

Os espectros de RMN ¹H e ¹³C, bem como as análises elementares e massa de alta resolução de **81-85** confirmam as estruturas sugeridas.

5.3 Conclusão

A condensação via cicloadição [3+2] de azidoaçúcares **43a** e **47a** com diversos alcinos contendo grupos funcionais forneceu uma variedade de triazóis açúcares **70b,c,f-l** e **73a-f** inéditos na literatura com excelentes rendimentos químicos e grande potencial de atividade biológica. Os manopiranosídeos **76** e **77** foram preparados a partir da bis-hidroxilação seguido de acetilação, mostrando a resistência do grupo triazol a este processo oxidativo. Outros 1,2,3-triazóis açúcares foram preparados, como glicoconjugados que formaram compostos exóticos de simetria C_2 e C_3 .

CAPÍTULO 6
SÍNTESE DE AMINOAÇÚCARES

Capítulo 6: Síntese de aminoaçúcares

6.1 Introdução

Além da já discutida atividade antibiótica dos aminoaçúcares [1], outros compostos desta classe apresentam atividade biológica inibidora de enzimas, tais como trealase [2], glicosidase e galactosil transferase, esta última é a atividade do composto **35** [3]. A Figura 19 mostra dois exemplos de aminoaçúcares. Se observarmos a treazolina veremos que sua aglicona é um tipo oxazolina que tem ocorrência natural [4].

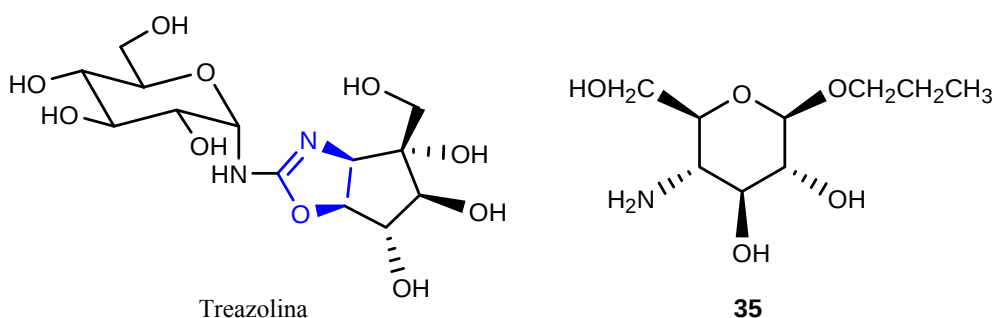
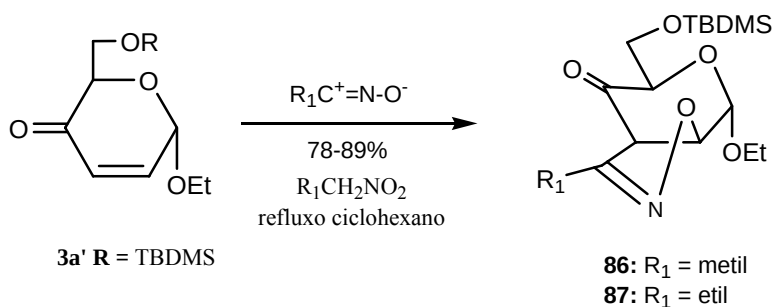


Figura 19

Recentemente, foi relatada a síntese de isoxazolinas piranosídicas via cicloadição 1,3-dipolar de óxido de nitrila a piranose-4-uloses (enonas α,β -insaturadas) como potenciais precursores de aminoaçúcares [5], como mostrado no Esquema 49.



Esquema 49

[1] a) Coben, M.L. *Science*, **2002**, 257, 1050. b) Neu, H.C. *Science*, **2002**, 257, 1064. [2] Qian, X.; Li, Z.; Liu, Z.; Song, G.; Li, Z. *Carbohydr. Res.*, **2001**, 336, 79. [3] a) Kobayashi, Y.; Shiozaki, M. *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 2570. b) Panza, L.; Chiappini, P.L.; Russo, G.; Monti, D.; Riva, S. *J. Chem.Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 1255. [4] Gallos, J.K.; Koumbis, A.E.; Xiraphari, V.P.; Dellios, C.C.; Coutouli-Argyropoulou, E. *Tetrahedron*, **1999**, 55, 5167. [5] a) de Freitas Filho, J.R.; Cottier, L.; Srivastava, R.M.; Sinou, D. *Synlett*, **2003**, 9, 1358. b) de Freitas Filho, J.R.; Srivastava, R.M.; da Silva, W.J.P.; Cottier, L.; Sinou, D. *Carbohydr. Res.*, **2003**, 338, 673.

Diante do exposto, temos então duas estratégias para sintetizar os aminoaçúcares. A primeira, discutida no capítulo 3, sintetiza os precursores azidoaçúcares, reduzindo-os posteriormente para aminoaçúcares. A segunda estratégia será a síntese de precursores do tipo isoxazolina que discutiremos neste capítulo.

6.2 Resultados e Discussão

6.2.1 Redução de Azidoaçúcares para Aminoaçúcares via Reação de Staudinger

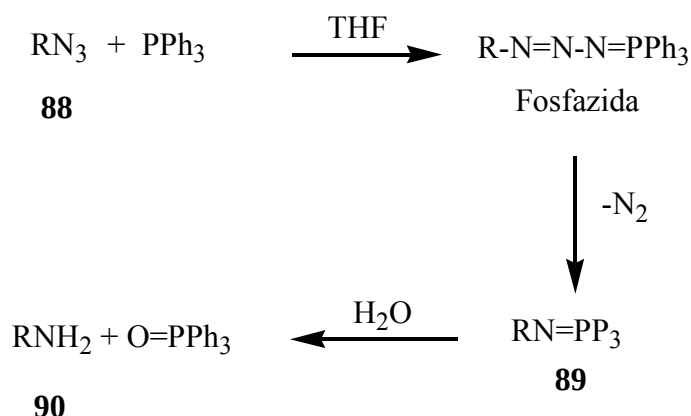
A síntese de aminoaçúcares que possuem um grupo amino primário na posição alílica em O-glicosídeos 2,3-insaturados continua inexplorada. A preparação de tais carboidratos seria interessante porque alilaminas primárias agem como inibidores de enzimas e possuem muitas outras propriedades farmacológicas [6].

No capítulo 3 já discutimos a importância da síntese de azidas alílicas, na ocasião foram sintetizados os azidoaçúcares. O grupamento azida destes carboidratos pode ser facilmente reduzido pela reação de Staudinger [7,8].

No Esquema 50 é mostrado o tratamento da função azida **88** com um equivalente de trifetilfosfina em THF anidro, conduzindo ao respectivo iminofosforano **89** [8]. O intermediário iminofosforano **89** é um bom precursor e pode ser convertido para aminas [9], iminas [10] e amidas [11].

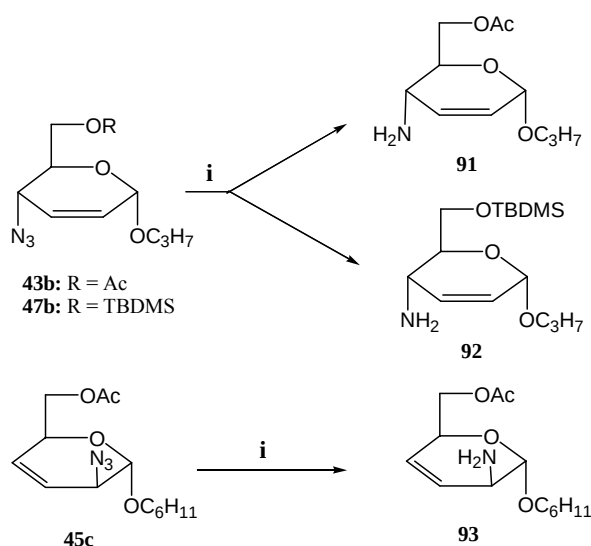
Esta reação, extremamente sensível à presença de água, fornece a amina correspondente **90** e o óxido de trifetilfosfina (Esquema 50).

[6] a) Bargar, T.M.; Broersma, R.J.; Creemer, L.C.; McCarthy, J.R.; Hornsperger, J.-M.; Palfreyman, M.G.; Wagner, J.; Jung, M.J. *J. Med. Chem.*, **1986**, 29, 315. b) Silverman, R.B.; Hiebert, C.K.; Vazquez, M.L. *J. Biol. Chem.*, **1985**, 260, 14648. c) McDonald, I.A.; Palfreyman, M.G.; Jung, M.; Bey, P. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 4091. [7] Staudinger, H.; Meyer, J. *Helv. Chim. Acta*, **1919**, 2, 635. [8] Vaultier, M.; Knouzi, N.; Carrié, R. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 763. [9] (a) Kasumoto, S.; Sakai, K.; Shiba, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1986**, 59, 1296. (b) Garcia, J.; Vilarrasa, J.; Bordas, X.; Banaszek, A. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 639. [10] Lambert, P.H.; Vaultier, M.; Carrié, R. *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 5352. [11] Garcia, J.; Uрпи, F.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 4841.



Esquema 50

Este é um método suave que utilizamos para a redução dos azidoaçúcares **43b**, **44b** e **45c** que forneceram os compostos **91-93** (Esquema 51). Infelizmente, a dificuldade de eliminar o óxido de trifenilfosfina impediu resultados precisos quanto aos rendimentos, rotações específicas e análises elementares. De um modo geral, a redução do grupo azida foi caracterizada pelo espectro de infravermelho com o desaparecimento da absorção em 2100 cm^{-1} e o aparecimento de uma banda larga entre $3700\text{-}3100\text{ cm}^{-1}$. Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C concordaram com a estrutura dos aminoaçúcares insaturados **91-93**.



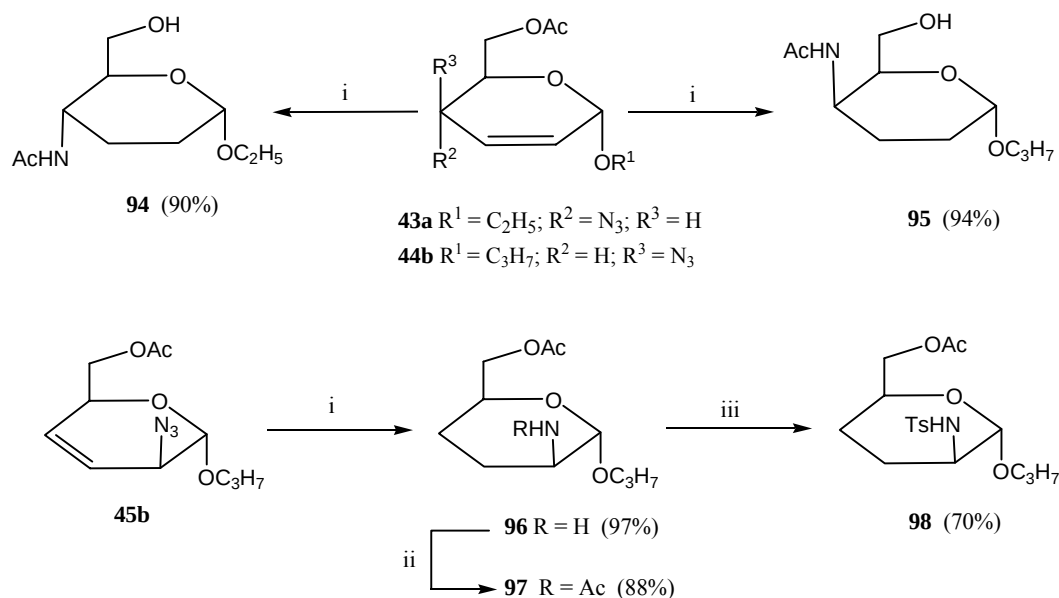
i: a) THF/ PPh_3 ; b) H_2O

Esquema 51

A reação também foi acompanhada por RMN ^{31}P . Foram caracterizados 3 sinais durante a reação: o primeiro sinal em aproximadamente -4 ppm identificando a trifenilfosfina; o segundo sinal em torno 12 ppm, que podemos atribuir a espécie intermediária iminofosforano **89**; finalmente um terceiro pico em 30 ppm, característico do óxido de trifenilfosfina. No final da reação o pico correspondente ao intermediário **89** em 12 ppm desapareceu.

6.2.2 Síntese de desoxi-aminoaçúcares **94-98** e aminoaçúcares **100,102**

Além dos aminoaçúcares possuírem atividades biológicas reconhecidas, os desoxi-aminoaçúcares também são importantes, e esforços têm sido realizados na síntese desta classe de compostos [12]. Os desoxi-aminoaçúcares **94-98** foram preparados com o objetivo principal de confirmar as estruturas dos azidoaçúcares **43-45** que já foram discutidos no capítulo 3. Os compostos **43a**, **44b** e **45b** foram reduzidos com hidrogênio na presença de Pd/C 5%, sendo então convertidos nos correspondentes aminoaçúcares **94**, **95** e **96**, respectivamente em ótimos rendimentos. A partir de **96** preparamos outros derivados *N*-acetilado **97** e *N*-tosilado **98** (Esquema 52).



Esquema 52

Para os compostos **94** e **95** foi observada a migração do grupo acetil ($O \rightarrow N$) formando os 4-acetoamido açúcares. Este tipo de migração tem sido relatado quando um grupo amino e um grupo *O*-acetil estão do mesmo lado [13]. Em nosso caso a proximidade dos grupos amino e acetil em **94** e **95** forma anéis de seis membros nos respectivos estados de transição durante uma migração intramolecular, e isto condiz com o resultado encontrado; por outro lado no composto **96** não identificamos a migração, neste caso é necessário um anel de oito membros durante a migração intramolecular, o que não seria favorável.

Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C estão de acordo com a estrutura proposta. As constantes de acoplamento $J_{5,4} = 9,8$ e $1,4$ Hz são observadas para os compostos **94** e **95**, respectivamente, característico de um relacionamento *trans* e *cis* entre H-4 e H-5. O infravermelho mostrou duas bandas correspondentes às amida ($1640, 1570\text{ cm}^{-1}$) próximo à vibração da carbonila (1730 cm^{-1}), bem como a banda OH (3300 cm^{-1}). Para o sinal de NHAc, a RMN ^1H mostrou um dubleto a $5,48$ ppm para o composto **94** e $6,27$ ppm para **95**, sendo este sinal suprimido em D_2O .

Para confirmar a estrutura de **45b**, reduzimos o grupo azida para amina fornecendo o composto **96**; o sinal largo de H-2 a $\delta 2,84$ ppm dificultou a observação dos acoplamentos entre H-2 e H-3. Então acetilamos para obter o composto **97**, uma vez acetilado (NHAc) o próton H-2 foi deslocado para campo mais baixo, e seu sinal ficou junto com H-5, H-6 e H-6' em $\delta 3,97\text{-}4,10$ ppm. Finalmente, quando tosilamos o aminoaçúcar **96**, obtendo **98**, o próton H-2 ficou em $\delta 3,34$ ppm como um dubleto largo numa região limpa do espectro. A constante de acoplamento observada foi de $9,6$ Hz referente ao acoplamento com o próton do grupo NHTs. Foi feito então um desacoplamento multiseletivo dos prótons NH e H-1. Neste caso observamos um pseudotripleto relacionado, na verdade, com um dubleto de dubleto de constante igual a $3,0$ Hz (Figura 20).

[13] Liberek, B.; Dabrowska, A.; Frankowski, R.; Matuszewska, M.; Smiatacz, Z. *Carbohydr. Res.*, **2002**, 337, 1803.

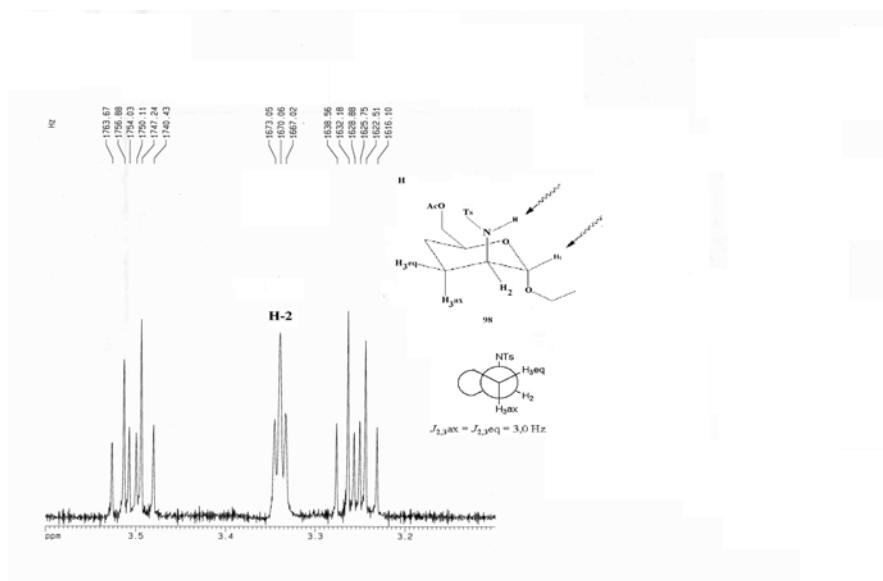


Figura 20

O espectro de H,H COSY foi importante para identificar os prótons H-2 e H-3 (axial e equatorial) em δ 1,57 e 1,98 ppm, e entre H-5 e H-4 (axial e equatorial) a δ 1,41 e 1,49 ppm. O espectro de H,H NOESY mostrou uma relação *syn* entre NH e H-1, H-3eq e H-4ax. A Figura 21 mostra uma expansão do espectro de NOESY na região entre δ 1,2 e 2,0 ppm.

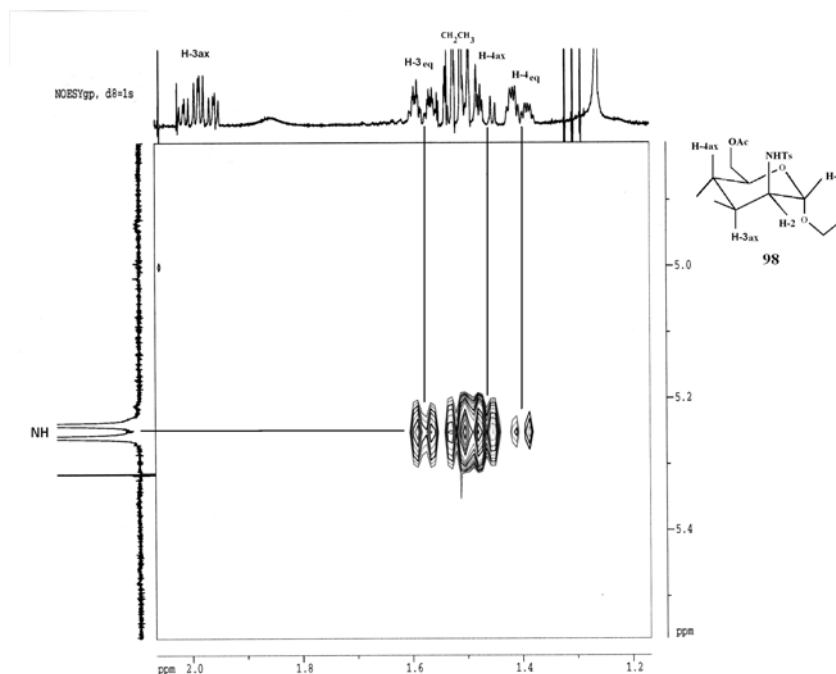
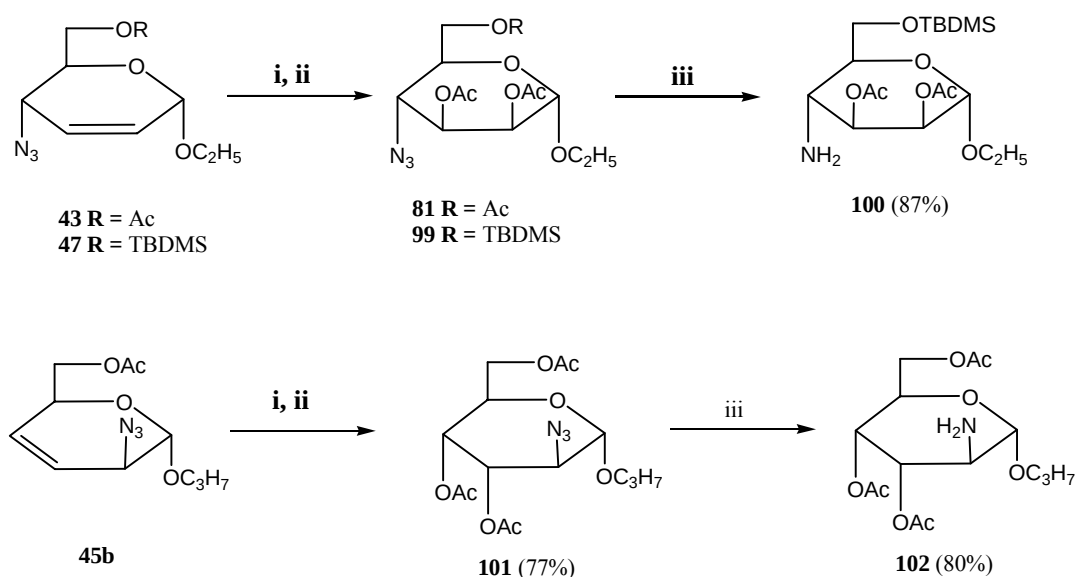


Figura 21

Uma vez sintetizado os desoxi-aminoaçúcares e elucidadas suas estruturas, partimos para a síntese dos aminoaçúcares do tipo mano- e altropiranosose.

Etil 4-azido- α -D-erythro-hex-2-enopiranosídeos **43a** e **47a** foram submetidos à reação de bis-hidroxilação na presença de uma quantidade catalítica de OsO₄, seguida pela acetilação do material não purificado (Esquema 53). Como esperado etil 2,3-di-O-acetil-4-azido-4-desoxi- α -D-manopiranosídeos **81** e **99** foram obtidos com rendimento total das duas etapas de 91 e 85%, respectivamente, como únicos produtos. A bis-hidroxilação destes compostos ocorreu do lado menos impedido da dupla ligação, como relatado na literatura [14,15].



i: cat. OsO₄, NMO, acetona-água, ta; ii: Ac₂O, piridina, 0oC; iii: H₂, Pd/C, AcOEt

Esquema 53

[14] Stevens, C.L.; Filippi, J.B.; Taylor, K.G. *J. Org. Chem.*, **1996**, 31, 1292. [15] Donohoe, T.J.; Garg, R.; Moore, P.R. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 3407.

A confirmação das configurações é baseada, principalmente na constante de acoplamento de H-4 a δ 3,82 ppm ($J_{4,5} = 10,3$ e $J_{4,3} = 9,9$ Hz) e δ 3,88 ppm ($J_{4,5} = 10,6$ e $J_{4,3} = 10,6$ Hz) para os compostos **81** e **99**, respectivamente. Isto é característico de um arranjo tri-axial para H-3, H-4 e H-5. A redução posterior do azidoaçúcar **99** com hidrogênio/Pd-C forneceu o 4-amino-4-desoxi- α -D-manopiranosídeo **100** em 87% de rendimento, caracterizado pelo acoplamento axial-axial $J_{4,5} = J_{3,4} = 10,5$ Hz.

Bis-hidroxilação do propil 2-azido-2,3,4-tridesoxi- α -D-*threo*-hex-3-enopiranosídeos **45b** sob as mesmas condições anteriores, depois da acetilação, foi obtido um único produto propil 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-azido-2-desoxi- α -D-altropiranosídeo **101** com rendimento de 77%, sendo posteriormente reduzido para o composto correspondente 2-aminoaltropiranosídeo **102** com rendimento de 80%.

A configuração altrose de **102** é consistente com os dados de RMN ^1H . O acoplamento $J_{4,5} = 8,1$ Hz para H-4 a δ 5,24 ppm está de acordo com a relação entre H-4 e H-5 para uma constante axial-axial. A análise do espectro H,H NOESY revelou que não há interação NOE entre H-5 e H-3, estando coerente com a bis-hidroxilação na dupla ligação de **45b** ocorrendo do lado oposto ao grupamento alílico da azida.

6.2.3 Adição de óxidos de nitrilas às enonas: síntese de novos precursores dos aminoaçúcares

Os carboidratos dienófilos mais populares têm sido as enonas piranosídicas, como mostra a Figura 22 [16]. Especialmente o composto do tipo **34** nos interessa, sua síntese já foi discutida no capítulo 2.

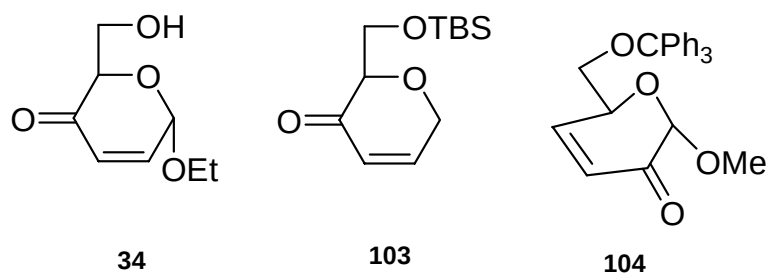


Figura 22

Estas enonas sintetizadas foram submetidas às reações de cicloadição 1,3-dipolar. Um tipo de reagente clássico para esta reação são as nitronas. É geralmente aceito que estes compostos adicionam em uma etapa concertada formando duas novas ligações sigmas [17].

Nós projetamos inicialmente as reações a partir das *N*-oximas **105** e **107**, para gerar óxido de nitrilas **106** e **108**, respectivamente, como mostra a Figura 23.

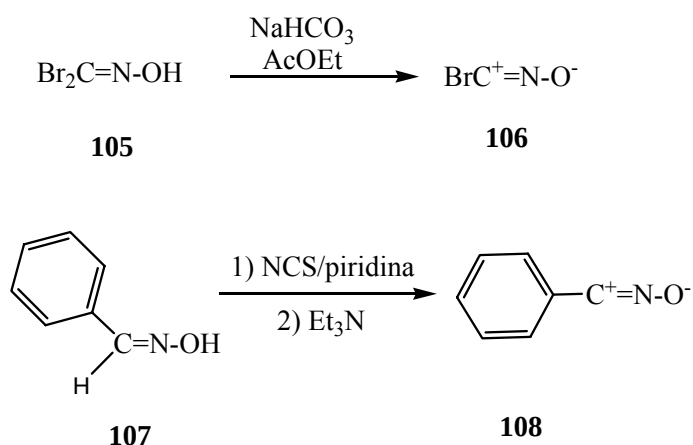


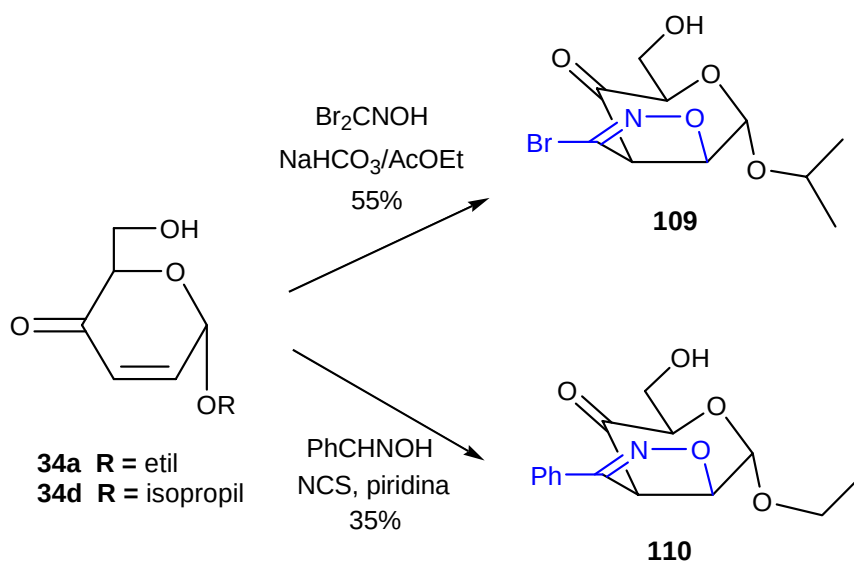
Figura 23

[16] Giuliano, R. *Cycloaddition Reaction in Carbohydrate Chemistry*. ACS, Washington, D.C., **1992**.

[17] Belzecki, C.; Panfil, I. *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 1212.

A óxido de bromonitrila **106** (BrC^+NO^-) foi gerado *in situ* a partir da dibromoformaldoxima **105** e bicarbonato de sódio [18].

Nosso primeiro esforço foi sintetizar anéis bicíclicos isoxazolinícos acoplados aos açúcares a partir da reação das enonas **34a** e **34d** com óxido de bromonitrila **105** e a benzaldoxima **107**, respectivamente (Esquema 54), para formar os bicíclicos correspondentes **109** com 55% de rendimento e **110** com rendimento de 35%.



Esquema 54

No composto **109**, o deslocamento químico para o próton H-1 foi de 5,18 ppm como um singlete largo. O próton H-5 aparece em δ 3,82 ppm como um tripleto. Para o próton H-2 observa-se deslocamento químico em 4,84 ppm como um dubleto ($J = 11,2$ e $0,9$ Hz). Os prótons H-3, H-6, H-6' e CHO aparecem em um multipletto com integração de 4 prótons. O espectro de RMN ^{13}C mostrou um sinal em δ 133,8 ppm característico para Br-C=N .

[18] a) Caldirola, P.; Ciancaglione, M.; Amici, M.De.; Micheli, C.De. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 4647. b) Vyas, D.M.; Chiang, Y.; Doyle, T.W. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 487. [19] Gnichtel, H.; Autenrieth-Ansorge, L. *Liebigs Ann. Chem.*, **1985**, 2217.

Com os espectros de RMN ^1H e H,H COSY do composto **110**, identificamos os prótons H-2, H-3 e H-5, e seus relacionamentos. O próton anomérico apresentou um singleto largo com pequeno acoplamento 0,9 Hz em δ 5,15 Hz. Para o próton H-2 em δ 4,96 ppm observamos os acoplamentos $J_{2,3} = 11,3$ e $J_{2,1} = 1,2$ Hz e para o próton H-3 em 4,65 ppm temos os acoplamentos $J_{3,2} = 11,3$ Hz e $^4J = 0,9$ Hz. A otimização da geometria por cálculos *ab initio* a nível Hartree-Fock com a base 6-31G (Gaussian 94) demonstraram que o ângulo de torção entre H1-C1-C2-H-2 é $-72,6^\circ$, isto corresponde a uma constante de acoplamento entre H1-H2 de aproximadamente 1,0 Hz. A partir destes dados acreditamos que a configuração deste composto é α -D-lixo-hexopiranosídica, e relatos da literatura suportam esta hipótese [5,19].

Para justificar a formação exclusiva dos compostos **109** e **110**, propomos dois estados de transição A e B (Figura 24). Podemos notar que a aproximação via o estado de transição A é oposta a aglicona $-\text{OC}_2\text{H}_5$ e ocorre com mais facilidade quando comparamos com B.

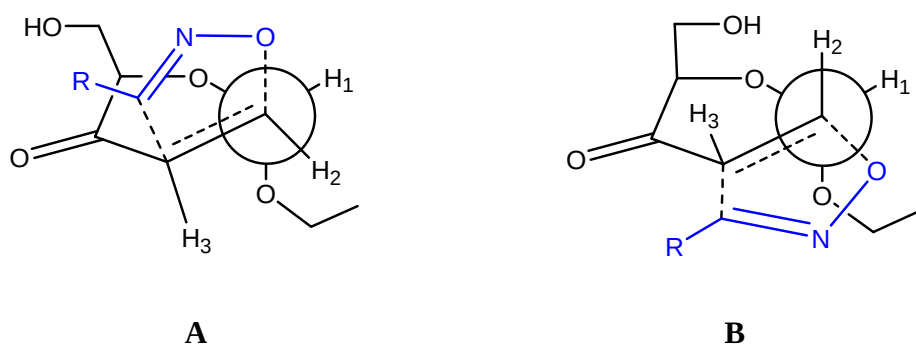


Figura 24

6.3 Conclusão

A síntese de aminoaçúcares foi tratada de três formas diferentes. Primeiramente reduzimos as azidas alílicas via reação de Staudinger para as amins alílicas em sistemas piranosídeos. Numa segunda abordagem, desoxi-aminoaçúcares e aminoaçúcares foram preparados via processos de redução com Pd-C/H₂ ou bis-hidroxilação seguida de redução, para formar os 4-amino- e 2-aminoaçúcares da série manopirranose e altropirranose.

A síntese de precursores do tipo bicíclico isoxazolínico parece ser promissora na obtenção de aminoaçúcares via reação de cicloadição 1,3-dipolar a partir de enonas e óxidos de nitrilas.

CONCLUSÃO GERAL

Conclusão Geral

De acordo com o nosso interesse em valorizar os açúcares insaturados, uma variedade de metodologias foi aplicada e desenvolvida para a síntese de diversos carboidratos. Nossa estratégia sintética teve o intuito de preparar os aminoaçúcares e os glicoconjugados principalmente com os triazóis, imidazóis e pirimidinas.

Um método eficiente para o rearranjo de Ferrier utilizando $\text{NbCl}_5/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ou NbCl_5/THF foi aplicado pela primeira vez na síntese estereosseletiva de α -glicosídeos 2,3-insaturados. Os acetatos **4a-j** e os carbonatos alílicos **31** e **33** foram convertidos em azidoaçúcares **43-45** e **47** através da reação de azidação alílica catalisada por paládio (0). Esta metodologia mostrou ser régio- e estereosseletiva na síntese dos 4-azido (**43a-c** e **47a-c**) e 2-azidoaçúcares (**45a-c**). A partir destes azidoaçúcares alílicos, aminoaçúcares foram preparados de forma eficiente por processos de bis-hidroxilação e redução dos 4- e 2-azidoaçúcares para fornecer carboidratos da série α -D-manopirranose e α -D-altropirranose, respectivamente. Concluímos que um novo método de acessar 4-amino e 2-aminoaçúcares a partir de açúcares 2,3-insaturados foi desenvolvido com sucesso.

O processo de complexação π -alílica foi aplicado de forma inédita na síntese de vários glicoheterocíclicos substituídos **54,55,61-66** na posição C-4 de O-glicosídeos 2,3-insaturados. Estes compostos representam interessante classe de análogos de nucleotídeos do tipo piranose. Esses produtos podem ter fascinante atividade biológica, valendo a pena no futuro investigar suas propriedades.

Uma variedade de açúcares **70,73-80, 82-85** contendo triazóis ligados na posição C-4, foi preparada a partir dos 4-azidoaçúcares e acetilenos aplicando-se a reação de cicloadição [3+2]. Sintetizamos diversos compostos glicoconjugados inéditos.

As estruturas de todos os compostos foram estabelecidas por espectroscopia de RMN ^1H e ^{13}C e análise elemental.

CAPÍTULO 7

PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

Capítulo 7: Procedimento Experimental

7.1 Procedimentos Gerais

Os reagentes e solventes utilizados neste trabalho foram dos fornecedores Merck, Acros e Aldrich. Os catalisadores de paládio Pd_2dba_3 foram obtidos da Aldrich. Os solventes, éter de petróleo (45-60°C), cicloexano e acetato de etila foram destilados em sistema com coluna de Vigreux. O THF foi destilado depois de tratamento em sódio/benzofenona em atmosfera de nitrogênio.

As reações foram acompanhadas em cromatografia de camada delgada (CCD) utilizando sílica gel 60 misturado com indicador fluorescente F_{254} da Merck. Em geral os sistemas eluentes utilizados foram CHCl_3 e $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{AcOEt}$ (9:1). Para revelação das manchas utilizamos lâmpada ultravioleta, cuba com vapores de iodo e solução ácida (5% $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{EtOH}$). Na cromatografia em coluna usamos sílica-gel 60 (230-480 mesh).

7.2 Equipamentos

Os pontos de fusão foram medidos no Electro-thermal série IA 9100 Digital Melting Point, e não são corrigidos.

Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C foram feitos nos instrumentos Varian modelo Unity Plus (300 MHz) e Bruker AM 300 MHz, utilizando o clorofórmio deuterado (CDCl_3) e a acetona- d_6 como solventes e o tetrametilsilano (TMS) como padrão interno. Para os espectros de infravermelho utilizamos o instrumento Bruker Modelo IFS 66. A rotação óptica foi medida em polarímetro Perkin-Elmer 241.

Nas reações de catálise com paládio, a água utilizada foi deionizada e degaseificada com argônio. As reações envolvendo complexos de paládio foram feitas em tubo Schlenk sob atmosfera de nitrogênio.

7.3 Síntese dos O-glicosídeos 2,3-insaturados 4a-j

Os glicosídeos **4a-f** foram preparados de acordo com método da literatura [Capítulo 2, ref. 18]. Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C dos glicosídeos **4a-j** estão de acordo com os dados da literatura [capítulo 2, ref. 4,18]. Utilizando o NbCl_5 foram aplicados dois métodos, que estão descritos abaixo.

Uso do catalisador NbCl_5 na síntese de 4b,c,f-j

Método A: Ao glucal **1** (1 mmol) dissolvido em diclorometano (10 mL) em ambiente inerte (nitrogênio) foi adicionado NbCl_5 (0,5 moles) e após 2 minutos adicionado 3,0 moles do álcool **3b,c,f-j** à 0°C, deixando a temperatura ambiente por tempo de 30 a 60 minutos.

Método B: Ao glucal **1** (1 mmol) dissolvido em THF contendo NbCl_5 (0,1 moles) e 1,5 moles do álcool **3b,c,f-j** à 0°C. A mistura reacional foi refluxada por 1 hora.

Tratamento (Métodos A e B): Após término da reação, 5 mL de água foi adicionado sendo depois neutralizado com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. O material foi extraído (3 x 15 mL) com acetato de etila, lavado e seco com sulfato de sódio anidro. Filtração e evaporação do solvente forneceu um material que foi cromatografado em coluna contendo sílica gel, empregando ciclohexano:acetato de etila (9:1) como eluente. As frações contendo o glicosídeo foram combinadas e o solvente evaporado. Os detalhes para dos compostos inéditos da literatura, são dados abaixo.

2-naftalenoetil 4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (4g).

Rendimento 74%; óleo; $R_f = 0.4$ (éter de petróleo/AcOEt, 8:2); $[\alpha]_D^{20} = +73$ ($c = 0.55$, CH_2Cl_2). **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3):** δ 2.04 (s, 3H, CH_3CO), 2.06 (s, 3H, CH_3CO), 3.1 (t, 3H, CH_3 , $J = 7.0$ Hz), 3.83 (dt, 2H, OCH_2 , $J = 7.0, 9.6$ Hz), 3.96 (ddd, 1H, H-5, $J = 2.4, 5.4, 9.5$ Hz), 4.03 (dd, 1H, H-6, $J = 2.4, 12.3$ Hz), 4.13 (dd, 1H, H-6', $J = 5.4, 12.3$ Hz), 5.03 (sl, 1H, H-1), 5.28 (dd, 1H, H-4, $J = 1.5, 9.6$ Hz), 5.81 (ddd, 1H, H-2, $J = 1.8, 2.4, 10.2$ Hz), 5.87 (dl, 1H, 1H, H-3, $J = 10.2$ Hz), 7.36-7.49 (m, 3H, arom.), 7.68 (sl, 1H, arom.), 7.77-7.83 (m, 3H, arom.). **RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3):** δ 20.9, 20.7, 36.4, 62.8,

65.1, 66.8, 69.4, 94.4, 125.4, 126.0, 127.2, 127.4, 127.6, 127.7, 127.9, 129.1, 132.1, 133.5, 136.2, 170.2 e 170.7. **Anal. Calc.** $C_{22}H_{24}O_6 \cdot 1/4H_2O$: C, 67.94; H, 6.35. **Encontrado**: C, 67.80; H, 6.55.

(1S, 2R, 5S) Mentil 4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (4h).

Rendimento 77%; óleo; $[\alpha]_D^{20} = +46$ ($c = 0.75$, CH_2Cl_2); **RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$)**: δ 0.78 (d, 3H, CH_3 , $J = 7.0$ Hz), 0.91 (m, 6H, $2CH_3$, $J = 7.0$ Hz), 0.77-2.05 (m, 9H, mentil), 2.08 (s, 3H, CH_3CO), 2.11 (s, 3H, CH_3CO), 3.42 (dt, 1H, CHO, $J = 10.6, 4.5$ Hz), 4.16-4.23 (m, 3H, H-6, H-6', H-5), 5.10 (sl, 1H, H-1), 5.29 (dl, 1H, H-4, $J = 10.5$ Hz), 5.87 (sl, 2H, H-2, H-3). **RMN ^{13}C (75.5 MHz, $CDCl_3$)**: δ 16.6, 21.1, 21.4, 21.5, 22.8, 23.5, 26.0, 32.1, 34.7, 43.7, 49.2, 63.7, 65.7, 67.1, 81.5, 96.5, 128.4, 129.0, 170.7, 171.2. **Anal. Calc.** $C_{20}H_{32}O_6$: C, 65.19; H, 8.75. **Encontrado**: C, 65.22; H, 8.81.

7.4 Síntese dos 2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeos 26a-e

A reação foi feita segundo métodos da literatura [capítulo 2, ref. 41,42]. Os espectros de RMN 1H e ^{13}C dos hidrolisados **26a-e** estão de acordo com os dados da literatura [capítulo 6, ref. 5].

7.5 Reação de proteção com TBDMSCl (30a-c,e), Mitsunobu (32a,b,e) e de carbonatação (31a-c,e e 33a,b,e)

O procedimento geral bem como dados experimentais estão descritos na publicação (Anexo 1). A baixo relatamos os compostos que não foram descritos no artigo em anexo.

Ciclopentil 6-O-ter-butildimetilsilil-2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo

(30e). **26e** (1.20 g, 5.6 mmol) fornece **30e** (1.6 g, 4.9 mmol, 88 %); óleo; $R_f = 0.5$ ($CHCl_3$); $[\alpha]_D^{20} = +19$ ($c = 1.00$, $CHCl_3$); **IV**: 3350, 1080 cm^{-1} . **RMN 1H (300MHz, $CDCl_3$)**: δ 0.1 (s, 6H, Me_2Si), 0.8 (s, 9H, Me_3CSi), 1.4-1.7 (m, 8H, CH_2), 2.8 (d, 1H, OH, $J = 4.4$ Hz), 3.8-3.9 (m, 3H, H-4, H-6, H-6'), 4.0-4.1 (m, 2H, CHO, H-5), 4.9 (nt, 1H, H-1, $J = 1.1$ Hz), 5.6 (dt, 1H, H-2, $J_{2,3} = 10.2$, $J = 2.4$ Hz), 5.8 (dl, 1H, H-3, $J_{3,2} = 10.2$ Hz). **RMN ^{13}C (75.5 MHz, $CDCl_3$)**: δ -5.1 (Me_2Si), 18.3 (CMe_3), 23.6, 23.9 ($2CH_2$), 26.3 (Me_3C), 32.6, 34.0 ($2CH_2$),

65.7 (C-6), 67.4, 70.6, 80.4 (C-4, C-5, CHO), 93.6 (C-1), 126.8, 132.9 (C-2, C-3). **Anal. Calc. C₁₇H₃₂O₄Si** : C, 62.15, H, 9.82. **Encontrado:** C, 61.89; H, 9.98.

Ciclopentil 6-O-ter-butildimetilsilil-4-O-metoxycarbonil-2,3-dideoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosideo (31e). Rendimento: 66 %; óleo; **R_f** = 0.8 (diclorometano/ éter de petróleo: 6/2 v/v); $[\alpha]_D^{25} = +84$ (c = 1, CH₂Cl₂). **IV:** 1270, 1440, 1755 cm⁻¹. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):** δ 0.07, 0.08 (s, 6H, Me₂Si), 0.91 (s, 9H, Me₃C), 1.54-1.78 (m; 8H, 4CH₂), 3.81 (m, 5H, OMe, H-6, H-6'), 3.97 (m, 1H, H-5), 4.3 (m, 1H, CHO), 5.09 (s, 1H, H-1), 5.16 (ddd, 1H, $J_{4,1} = 1.5$, $J_{4,3} = 3.0$, $J_{4,5} = 9.4$ Hz, H-4), 5.81 (ddd, 1H, $J_{2,4} = 1.9$, $J_{2,1} = 2.1$, $J_{2,3} = 10.2$, H-2), 5.94 (dl, 1H, $J_{3,2} = 10.2$ Hz, H-3). **RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃):** δ -5.03, -5.05 (Me₂Si), 18.8 (C-Me₃), 23.6, 23.8 (CH₂), 26.3 (Me₃C), 32.5, 33.9 (2CH₂), 55.3 (MeO), 63.1 (C-6), 69.4, 69.5 (C-4, C-5), 80.3 (CHO), 93.5 (C-1), 128.8, 129.2 (C-2, C-3), 155.6 (CO). **Anal. Calc. C₁₉H₃₄O₆Si·1/10H₂O:** C, 59.03%; H, 8.87%. **Encontrado:** C, 59.28%; H, 8.89%.

Propil 6-O-ter-butildimetilsilil-2,3-dideoxi- α -D-treo-hex-2-enopiranosideo (32b).

Rendimento: 40 %; óleo; **R_f** = 0.7 (CHCl₃); $[\alpha]_D^{25} = -80$ (c = 0.8, CH₂Cl₂). **IV:** 3580-3200 cm⁻¹ (largo, OH). **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):** δ -0.003 (s, 6H, Me₂Si), 0.81 (s, 9H, Me₃C), 0.85 (t, 3H, CH₃), 1.49-1.57 (m, 2H, CH₂), 1.98 (d, 1H, OH), 3.34 (m, 1H, CH_aO), 3.66 (m, 1H, CH_bO), 3.75-3.94 (m, 3H, H-4, H-6, H-6'), 3.96 (m, 1H, H-5), 4.91 (d, 1H, $J = 3.0$ Hz, H-1), 5.81 (dd, 1H, $J_{2,1} = 3.0$, $J_{2,3} = 9.9$ Hz, H-2), 6.06 (dd, 1H, $J_{3,4} = 5.4$, $J_{3,2} = 9.9$ Hz, H-3). **RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃):** δ -5.05, -5.01 (Me₂Si), 11.0 (Me), 18.6 (C-Me₃), 23.3 (CH₂), 26.2 (Me₃C), 62.3 (C-4), 63.3 (C-6), 70.3 (CH₂O), 71.0 (C-5), 94.6 (C-1), 129.0, 129.9 (C-2, C-3). **Anal. Calc. C₁₅H₃₀O₄Si·1/10H₂O:** C, 59.56%; H, 9.99%. **Encontrado:** C, 59.57%; H, 9.95%.

Ciclopentil 6-O-ter-butildimetilsilil-2,3-dideoxi- α -D-treo-hex-2-enopiranosideo (32e).

Rendimento: 46 %; óleo; **R_f** = 0.8 (CHCl₃); $[\alpha]_D^{25} = -77$ (c = 0.6, CH₂Cl₂). **IV:** 3580-3200 cm⁻¹ (largo, OH). **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):** δ 0.07 (s, 6H, Me₂Si), 0.88 (s, 9H, Me₃C), 1.50-1.70 (m, 8H, 4CH₂), 2.36 (d, 1H, OH), 3.80 (m, 3H, H-4, H-6, H-6'), 4.01 (m, 1H, H-5), 4.25 (m, 1H, CHO), 5.04 (sl, 1H, H-1), 5.82 (dd, 1H, $J_{2,1} = 3.0$, $J_{2,3} = 9.99$ Hz, H-2),

6.10 (dd, 1H, $J_{3,4} = 5.46$, $J_{3,2} = 9.99$ Hz, H-3). **RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3)**: δ -5.06, -5.02 (Me_2Si), 18.6 (C-Me_3), 23.6, 23.9, 32.4, 33.9 (4CH_2), 26.2 (Me_3C), 62.1 (C-4), 63.1 (C-6), 71.0 (C-5), 79.9 (CHO), 93.6 (C-1), 129.3, 129.7 (C-2, C-3).

Propil 6-O-ter-butildimetilsilil-4-O-metoxycarbonil-2,3-dideoxi- α -D-treo-hex-2-enopiranosídeo (33b). Rendimento: 80 %; óleo; $R_f = 0.7$ (CH_2Cl_2 / éter de petróleo : 6/2 v/v); $[\alpha]_D^{25} = -154$ ($c = 0.6$, CH_2Cl_2). **IV**: 1260, 1440, 1750 cm^{-1} . **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)**: δ -0.01 (s, 6H, Me_2Si), 0.82 (s, 9H, Me_3C), 0.83 (t, 3H, Me), 1.55 (m; 2H, CH_2), 3.37 (m, 2H, CH_2O), 3.65-3.73 (m, 6H, OMe, CH_2O , H-6, H-6'), 3.87 (m, 1H, H-5), 4.82 (dd, 1H, $J_{4,3} = 2.46$, $J_{4,5} = 5.46$, H-4), 4.97 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.0$ Hz, H-1), 5.97 (dd, 1H, $J_{2,3} = 9.96$, $J_{2,1} = 3.0$ Hz, H-2), 6.13 (d, 1H, $J_{3,2} = 9.96$ Hz, H-3). **RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3)**: δ -5.30, -5.14 (Me_2Si), 10.9 (Me), 18.5 (C-Me_3), 23.3 (CH_2), 26.1 (Me_3C), 55.1 (MeO), 61.9 (C-6), 66.6 (C-4), 69.5 (C-5), 70.5 (CH_2O), 94.2 (C-1), 125.2, 131.8 (C-2, C-3), 155.7 (CO). Anal. Calc. $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{O}_6\text{Si}$: C, 56.64%; H, 8.95%. Encontrado: C, 56.55%; H, 9.24%.

Ciclopentil 6-O-ter-butildimetilsilil-4-O-metoxycarbonil-2,3-dideoxi- α -D-treo-hex-2-enopiranosídeo (33e). Rendimento: 71 %; óleo; $R_f = 0.7$ (CH_2Cl_2 / éter de petróleo: 6/2 v/v); $[\alpha]_D^{25} = -126$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2). **IV**: 1260, 1440, 1750 cm^{-1} . **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)**: δ -0.01 (s, 6H, Me_2Si), 0.82 (s, 9H, Me_3C), 1.46-1.66 (m; 8H, 4CH_2), 3.7-3.72 (m, 5H, OMe, H-6, H-6'), 4.12 (m, 1H, H-5), 4.21 (m, 1H, CHO), 4.81 (dd, 1H, $J_{4,3} = 2.45$, $J_{4,5} = 5.27$, H-4), 5.03 (d, 1H, $J_{1,2} = 3$ Hz, H-1), 5.92 (dd, 1H, $J_{2,1} = 3$, $J_{2,3} = 9.96$ Hz, H-2), 6.12 (d, 1H, $J_{3,2} = 9.96$ Hz, H-3). **RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3)**: δ -5.29, -5.13 (Me_2Si), 18.5 (C-Me_3), 23.6, 23.8, 32.4, 33.9, (4CH_2), 26.1 (Me_3C), 55.1 (MeO), 61.9 (C-6), 66.7 (C-4), 69.4 (C-5), 80.1 (CHO), 93.2 (C-1), 125.0, 132.2 (C-2, C-3), 155.7 (CO). Anal. Calc. $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{O}_6\text{Si}$: C, 59.03%; H, 8.86%. Encontrado: C, 59.26%; H, 9.08%.

7.6 Reação de oxidação para preparar o composto 34a,d

A reação foi feita segundo métodos da literatura. O espectros de RMN ^1H de **34a,d** estão de acordo com os dados da literatura [capítulo 6-ref. 5 e ref.: *Tetrahedron*, **2004**, 60, 11399].

7.7 Síntese dos azidoaçúcares 43-45 e 47-49

O procedimento geral bem como dados experimentais estão descritos na publicação, ver Anexo 1. O composto **47e** é descrito abaixo por não se encontrar relatado na literatura.

Ciclopentil 6-*O*-*ter*-butildimetilsilil-4-azido-2,3,4-trideoxi- α -D-*erito*-hex-2-enopiranosídeo (47e). Rendimento: 71 %; óleo; R_f = 0.80 (CH₂Cl₂/ eter de petróleo: 6/2 v/v); $[\alpha]_D^{25}$ = + 124 (c = 1.2, CH₂Cl₂). **IV:** 1250, 1460, 2100 cm⁻¹. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):** δ 0.0002 (s, 6H, Me₂Si), 0.82 (s, 9H, Me₃C), 1.42-1.64 (m, 8H, 4CH₂), 3.62 (m, 1H, $J_{5,4}$ = 9.6 Hz, H-5), 5.75 (m, 2H, H-6, H-6'), 3.86 (dd, 1H, $J_{4,1}$ = 1.5, $J_{4,5}$ = 9.60 Hz, H-4), 4.14-4.19 (m, 1H, CHO), 4.96 (sl, 1H, H-1), 5.75 (ddd, 1H, $J_{2,1}$ = 4.89, $J_{2,4}$ = 2.25, $J_{2,3}$ = 10.17 Hz, H-2), 5.84 (dl, 1H, $J_{3,2}$ = 10.17Hz, H-3). **RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃):** δ -7.24, -7.13 (Me₂Si), 16.6 (CMe₃), 21.4, 21.6, 30.3, 31.7 (4CH₂), 24.1 (Me₃C), 52.2 (C-4), 61.1 (C-6), 68.4 (C-5), 78.1 (CHO), 91.2 (C-1), 126.1, 127.3 (C-2, C-3). **Anal. Calc. C₁₇H₃₁O₃SiN₃:** C, 57.75%; H, 8.84%. **Encontrado:** C, 58.09%; H, 9.02%.

7.8 Procedimento para síntese dos Glicopiranosídeos Ligados aos Heterocíclicos 54-55 e 61-66

Para uma mistura de 5% Pd(PPh₃)₄ (17mg, 0.014 mmol), dppb (12 mg, 0.028 mmol) e o açúcar insaturado **31a** (100 mg, 0.028 mmol) em THF (5 mL) foi adicionado o correspondente heterocíclico (1.5 equiv). A solução foi agitada a 60°C por 2h. Evaporação do solvente sob pressão reduzida forneceu um resíduo que foi purificado por cromatografia com sílica gel e eluente éter de petróleo/AcOEt fornecendo o correspondente carboidrato.

Etil 6-*O*-*ter*-butildimetilsilil-2,3,4-tridesoxi-4-(1*H*-benzotriazol)- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo (54). **31a** (100 mg, 0.289 mmol) fornece **54** (50 mg, 0.128 mmol, 44%); óleo; R_f = 0.2 (éter de petróleo/EtOAc = 9 :1); $[\alpha]_D^{20}$ = + 94 (c = 0.7, CH₂Cl₂); **UV** (c = 1 mg/10 mL): 257 nm (ϵ = 31128 L/mol.cm), 263 nm (ϵ = 30230 L/mol.cm), 286 nm (ϵ = 20579 L/mol.cm). **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):** δ 0.01 (s, 6H, Me₂Si), 0.88 (s, 9H, Me₃C), 1.34 (t, 3H, CH₃, J = 7.1 Hz), 3.55 (dd, 1H, H-6', J = 11.7, 4.5 Hz), 3.65-3.75 (m, 2H, H-6,

OCH₂CH₃), 3.96 (dq, 1H, OCH₂CH₃, $J = 7.1, 9.6$ Hz), 4.52 (ddd, 1H, H-5, $J = 10.0, 4.5, 2.1$ Hz), 5.27 (sl, 1H, H-1), 5.77 (dl, 1H, H-4, $J = 10.0$ Hz), 6.09 (dl, 1H, H-3, $J = 10.3$ Hz), 6.18 (ddd, 1H, H-2, $J = 10.3, 2.4, 2.4$ Hz), 7.43 (dd, 1H, H_{Ar}, $J = 7.0, 7.0$ Hz), 7.51 (dd, 1H, H_{Ar}, $J = 7.0, 7.0$ Hz), 7.79 (d, 1H, H_{Ar}, $J = 8.4$ Hz), 8.12 (d, 1H, H_{Ar}, $J = 8.4$ Hz). **RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃):** δ -5.1 (Me₂Si), 15.7 (CH₃), 18.7 (CMe₃), 26.2 (Me₃C), 54.3 (C-4), 62.9, 64.5 (C-6, OCH₂), 69.7 (C-5), 94.3 (C-1), 111.0, 120.5, 124.4, 127.7, 128.4, 129.5, 132.8, 146.8. **Anal. Calc. C₂₀H₃₁O₃N₃Si:** C, 61.66; H, 8.02. **Encontrado:** C, 62.29; H, 7.97.

Etil 6-*O*-*ter*-butildimetilsilil-2,3,4-tridesoxi-4-(2*H*-benzotriazol)- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo (55). **31a** (100 mg, 0.289 mmol) fornece **55** (20 mg, 0.051 mmol, 18%); óleo; $R_f = 0.4$ (éter de petróleo/AcOEt = 9 :1); $[\alpha]_D^{20} = +179$ ($c = 0.7$, CH₂Cl₂); **UV** ($c = 0.2$ mg/10 mL): 282 nm ($\epsilon = 12202$ L/mol.cm). **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):** δ 0.02 (s, 6H, Me₂Si), 0.90 (s, 9H, Me₃C), 1.35 (t, 3H, CH₃, $J = 7.1$ Hz), 3.63-3.79 (m, 3H, H-6, H-6', OCH₂CH₃), 4.00 (dq, 1H, OCH₂CH₃, $J = 7.1, 9.6$ Hz), 4.70 (ddd, 1H, H-5, $J = 9.8, 4.7, 2.6$ Hz), 5.26 (sl, 1H, H-1), 5.69 (dd, 1H, H-4, $J = 9.8, 1.7$ Hz), 6.09 (ddd, 1H, H-2, $J = 10.2, 2.1, 2.1$ Hz), 6.16 (dl, 1H, H-3, $J = 10.2$ Hz), 7.43-7.49 (m, 2H, H_{Ar}), 7.92-7.96 (m, 2H, H_{Ar}). **RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃):** δ -5.1 (Me₂Si), 15.7 (CH₃), 18.7 (CMe₃), 26.2 (Me₃C), 61.0 (C-4), 63.2, 64.5 (C-6, OCH₂), 71.0 (C-5), 94.5 (C-1), 118.5, 126.9, 128.4, 128.5, 144.7. **Anal. Calc. C₂₀H₃₁O₃N₃Si:** C, 61.66; H, 8.02. **Encontrado:** C, 62.21; H, 8.20.

Etil 6-*O*-*ter*-butildimetilsilil-2,3,4-tridesoxi-4-(1*H*-benzoimidazol)- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo (61): **31a** (100 mg, 0.289 mmol) fornece **61** (79 mg, 0.203 mmol, 70%); óleo; $R_f = 0.45$ (éter de petróleo/AcOEt = 4 :6); $[\alpha]_D^{20} = +73$ ($c = 1.5$, CH₂Cl₂). **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):** δ 0.00 (s, 6H, Me₂Si), 0.87 (s, 9H, Me₃C), 1.25 (t, 3H, CH₃, $J = 7.1$ Hz), 3.40 (dd, 1H, H-6, $J = 11.9, 3.4$ Hz), 3.55-3.65 (m, 2H, H-6', OCH₂CH₃), 3.84 (dq, 1H, OCH₂CH₃, $J = 7.1, 9.6$ Hz), 4.19 (ddd, 1H, H-5, $J = 9.8, 3.4, 2.3$ Hz), 5.14 (sl, 1H, H-1), 5.22 (dl, 1H, H-4, $J = 9.8$ Hz), 6.02 (dl, 1H, H-3, $J = 10.2$ Hz), 6.07 (ddd, 1H, H-2, $J = 10.2, 2.1, 2.1$ Hz), 7.21-7.28 (m, 2H, H_{Ar}), 7.56-7.60 (m, 1H, H_{Ar}), 7.76-7.80 (m, 1H, H_{Ar}),

7.92 (s, 1H, N=CH). **RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3):** δ -5.1, -4.9 (Me_2Si), 15.7 (CH_3), 18.8 (CMe_3), 26.3 (Me_3C), 50.3 (C-4), 62.5, 64.5 (C-6, OCH_2), 70.1 (C-5), 94.5 (C-1), 111.5, 120.8, 122.7, 123.3, 129.5, 129.7, 133.7, 142.4 (N=CH), 144.4. **Anal. Calc. $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{N}_2\text{Si}$:** C, 64.91; H, 8.30. **Encontrado:** C, 65.20; H, 8.43.

Etil 6-*O*-ter-butildimetilsilil-2,3,4-tridesoxi-4-(benzotiazol-2-il-sulfanil)- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (62). **31a** (100 mg, 0.289 mmol) fornece **62** (65 mg, 0.149 mmol, 52 %); óleo; **R_f** = 0.4 (éter de petróleo/AcOEt = 9.5:0.5); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = + 157 (c = 1.4, CH_2Cl_2). **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3):** δ 0.00, 0.01 (s, 6H, Me_2Si), 0.83 (s, 9H, Me_3C), 1.22 (t, 3H, CH_3 , J = 7.1 Hz), 3.54 (dq, 1H, OCH_2CH_3 , J = 7.1, 9.6 Hz), 3.87 (dq, 1H, OCH_2CH_3 , J = 7.1, 9.6 Hz), 3.90-3.95 (m, 2H, H-6, H-6'), 4.01 (ddd, 1H, H-5, J = 10.4, 4.9, 2.3 Hz), 4.65 (dl, 1H, H-4, J = 10.4 Hz), 5.05 (sl, 1H, H-1), 5.84 (ddd, 1H, H-2, J = 10.0, 2.8, 2.8 Hz), 6.13 (dl, 1H, H-3, J = 10.0 Hz), 7.28 (dd, 1H, H_{Ar} , J = 7.9, 7.9 Hz), 7.39 (dd, 1H, H_{Ar} , J = 7.9, 7.9 Hz), 7.73 (d, 1H, H_{Ar} , J = 7.9 Hz), 7.84 (d, 1H, H_{Ar} , J = 7.9 Hz). **RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3):** δ -4.9, -4.9 (Me_2Si), 15.7 (CH_3), 18.8 (CMe_3), 26.3 (Me_3C), 42.5 (C-4), 64.1 (C-6, OCH_2), 71.1 (C-5), 94.2 (C-1), 121.4, 122.2, 124.9, 126.5, 127.6, 131.1, 136.0, 153.4, 164.8. **Anal. Calc. $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{O}_3\text{NS}_2\text{Si}$:** C, 57.63; H, 7.14. **Encontrado:** C, 57.90; H, 7.23.

Etil 6-*O*-ter-butildimetilsilil-2,3,4-tridesoxi-4-(1H-pirimidina-2,4-diona)- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (63): **31a** (100 mg, 0.289 mmol) fornece **63** (72 mg, 0.188 mmol, 65 %); sólido; **pf** = 174-176°C; **R_f** = 0.4 (éter de petróleo/AcOEt = 1:1); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -5.5 (c = 1.0, CH_2Cl_2). **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3):** δ 0.01 (s, 6H, Me_2Si), 0.84 (s, 9H, Me_3C), 1.23 (t, 3H, CH_3 , J = 7.1 Hz), 3.56 (dq, 1H, OCH_2CH_3 , J = 7.1, 9.6 Hz), 3.67 (dd, 1H, H-6, J = 6.0, 11.6 Hz), 3.71 (dd, 1H, H-6', J = 4.2, 11.6 Hz), 3.80-3.91 (m, 2H, H-5, OCH_2CH_3), 5.04 (sl, 1H, H-1), 5.20 (dl, 1H, H-4, J = 9.2 Hz), 5.70 (dl, 1H, H-3, J = 10.4 Hz), 5.74 (d, 1H, H-8, J = 8.1 Hz), 6.06 (ddd, 1H, H-2, J = 10.4, 2.6, 2.6 Hz), 7.24 (d, 1H, H-7, J = 8.1 Hz), 9.7 (sl, 1H, NH). **RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3):** δ -5.1 (Me_2Si), 15.6 (CH_3), 18.7 (CMe_3), 26.2 (Me_3C), 51.2 (C-4), 64.2, 64.6 (C-6, OCH_2), 71.3 (C-5), 93.9 (C-1), 103.3, 128.8,

131.4, 141.7, 151.6, 163.7. **Anal. Calc.** $C_{18}H_{30}O_5N_2Si$: C, 56.52; H, 7.90. **Encontrado:** C, 56.50; H, 8.02.

Etil 6-O-ter-butildimetilsilil-2,3,4-tridesoxi-4-(5-bromo-1H-pirimidina-2,4-diona)- α -D-eritro-hex-2-enopiranosideo (64): **31a** (100 mg, 0.289 mmol) fornece **65** (73 mg, 0.158 mmol, 55 %); sólido; **pf** = 115-117 °C; **R_f** = 0.4 (éter de petróleo/EtOAc = 7:3); $[\alpha]_D^{20}$ = + 66 (*c* = 1.4, CH₂Cl₂). **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):** δ 0.00 (s, 6H, Me₂Si), 0.83 (s, 9H, Me₃C), 1.25 (t, 3H, CH₃, *J* = 7.1 Hz), 3.57 (dq, 1H, OCH₂CH₃, *J* = 7.1, 9.6 Hz), 3.66 (dd, 1H, H-6, *J* = 5.5, 11.1 Hz), 3.71 (dd, 1H, H-6', *J* = 4.5, 11.1 Hz), 3.79-3.91 (m, 2H, H-5, OCH₂CH₃), 5.05 (sl, 1H, H-1), 5.20 (dl, 1H, H-4, *J* = 8.3 Hz), 5.73 (dd, 1H, H-3, *J* = 10.0, 1.7 Hz), 6.09 (ddd, 1H, H-2, *J* = 10.0, 2.5, 2.5 Hz), 7.52 (sl, 1H, H-7), 9.20 (sl, 1H, NH). **RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃):** δ -5.1 (Me₂Si), 15.6 (CH₃), 18.8 (CMe₃), 26.2 (Me₃C), 52.1 (C-4), 64.3, 64.8 (C-6, OCH₂), 71.1 (C-5), 94.0 (C-1), 97.6 (C-Br), 128.6 (C-2), 131.7 (C-3), 141.2 (C-7), 150.8, 159.2. **Anal. Calc.** $C_{18}H_{29}O_5N_2SiBr$: C, 46.85; H, 6.33. **Encontrado:** C, 47.14; H, 6.31.

Etil 6-O-ter-butildimetilsilil-2,3,4-tridesoxi-4-(5-fluoro-1H-pirimidina-2,4-diona)- α -D-eritro-hex-2-enopiranosideo (65). **31a** (100 mg, 0.289 mmol) fornece **64** (69 mg, 0.172 mmol, 60 %); óleo; **R_f** = 0.4 (éter de petróleo/AcOEt = 7:3); $[\alpha]_D^{20}$ = -11 (*c* = 1.9, CH₂Cl₂). **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):** δ 0.01 (s, 6H, Me₂Si), 0.83 (s, 9H, Me₃C), 1.23 (t, 3H, CH₃, *J* = 7.1 Hz), 3.56 (dq, 1H, OCH₂CH₃, *J* = 7.1, 9.8 Hz), 3.67 (dd, 1H, H-6, *J* = 5.6, 11.2 Hz), 3.71 (dd, 1H, H-6', *J* = 4.3, 11.2 Hz), 3.79-3.90 (m, 2H, H-5, OCH₂CH₃), 5.04 (sl, 1H, H-1), 5.19 (dl, 1H, H-4, *J* = 9.2 Hz), 5.70 (dd, 1H, H-3, *J* = 10.2, 1.7 Hz), 6.07 (ddd, 1H, H-2, *J* = 10.2, 2.6, 2.6 Hz), 7.30 (d, 1H, H-7, *J_{HF}* = 5.8 Hz), 9.30 (sl, 1H, NH). **RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃):** δ -5.1 (Me₂Si), 15.6 (CH₃), 18.7 (CMe₃), 26.2 (Me₃C), 51.8 (C-4), 64.2, 64.7 (C-6, OCH₂), 70.9 (C-5), 93.8 (C-1), 128.2 (C-2, C-3), 132.0 (C-7), 141.0 (d, ¹*J_{CF}* = 237.8 Hz), 150.2, 156.8, 157.2 (d, ²*J_{OCF}* = 26.2 Hz). **Anal. Calc. for** $C_{18}H_{29}O_5N_2SiF$ **HRMS [M+H]:** calc.: 401.1908. **Encontrado:** 401.1905.

Etil 6-*O*-*ter*-butildimetilsilil-2,3,4-tridesoxi-4-(2-tioxo-2,3-dihidro-1*H*-pirimidina-4-ona)- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo (66). **31a** (100 mg, 0.289 mmol) fornece **66** (37 mg, 0.093 mmol, 32 %); sólido; **pf** = 157-159 °C; **R_f** = 0.5 (éter de petróleo/AcOEt = 7:3); $[\alpha]_D^{20}$ = - 24 (*c* = 0.8, CH₂Cl₂). **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):** δ 0.00 (s, 6H, Me₂Si), 0.83 (s, 9H, Me₃C), 1.22 (t, 3H, CH₃, *J* = 7.1 Hz), 3.56 (dq, 1H, OCH₂CH₃, *J* = 7.1, 9.6 Hz), 3.69 (dd, 1H, H-6, *J* = 6.6, 11.3 Hz), 3.80 (dd, 1H, H-6', *J* = 3.8, 11.3 Hz), 3.83-3.92 (m, 2H, H-5, OCH₂CH₃), 5.06 (sl, 1H, H-1), 5.70 (dd, 1H, H-3, *J* = 10.0, 1.9 Hz), 6.00 (dd, 1H, H-8, *J* = 8.0, 2.1 Hz), 6.08 (ddd, 1H, H-2, *J* = 10.2, 2.8, 2.8 Hz), 6.23 (dd, 1H, H-4, *J* = 9.0, 1.3 Hz), 7.36 (d, 1H, H-7, *J* = 8.0 Hz), 10.6 (sl, 1H, NH). **RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃):** δ - 5.0 (Me₂Si), 15.6 (CH₃), 18.7 (CMe₃), 26.2 (Me₃C), 56.6 (C-4), 64.1, 64.7 (C-6, OCH₂), 72.3 (C-5), 93.8 (C-1), 107.8, 128.2 (C-2), 131.7 (C-3), 142.1 (C-7), 160.0, 177.8 (C=S). **Anal. Calc.** C₁₈H₃₀O₄N₂SSi: C, 54.24; H, 7.59. **Encontrado:** C, 54.38; H, 7.30.

Etil 6-*O*-acetil-2,3,4-tridesoxi-4-(1*H*-benzoimidazol)- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo (67). **4a** (100 mg, 0.390 mmol) fornece **67** (63 mg, 0.199 mmol, 51%); óleo; **R_f** = 0.4 (éter de petróleo/EtOAc = 2 :8); $[\alpha]_D^{20}$ = + 254 (*c* = 0.14 , CH₂Cl₂). **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):** δ 1.29 (t, 3H, CH₃, *J* = 7.1 Hz), 2.01 (s, 3H, COCH₃), 3.65 (dq, 1H, OCH₂CH₃, *J* = 7.1, 9.9 Hz), 3.86 (dq, 1H, OCH₂CH₃, *J* = 7.1, 9.9 Hz), 3.93 (dd, 1H, H-6, *J* = 12.1, 4.5 Hz), 4.14 (dd, 1H, H-6', *J* = 12.1, 3.0 Hz), 4.50 (ddd, 1H, H-5, *J* = 9.9, 3.6, 3.6 Hz), 5.13 (dl, 1H, H-4, *J* = 9.9 Hz), 5.20 (sl, 1H, H-1), 6.01 (dl, 1H, H-3, *J* = 10.2 Hz), 6.13 (ddd, 1H, H-2, *J* = 10.2, 2.7, 2.7 Hz), 7.27-7.33 (m, 2H, H_{Ar}), 7.48-7.54 (m, 1H, H_{Ar}), 7.80-7.85 (m, 1H, H_{Ar}), 8.02 (s, 1H, N=CH). **RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃):** δ 15.2 (CH₃), 20.6 (CH₃), 51.2 (C-4), 63.0, 64.5 (C-6, OCH₂), 67.0 (C-5), 94.1 (C-1), 110.6, 120.5, 122.8, 123.5, 128.6, 129.4, 132.9, 142.0 (N=CH), 143.3, 170.3 (C=O). **Anal. Calc.** C₁₇H₂₀O₄N₂ **HRMS [M+H]:** 317.1501. **Encontrado:** 317.1501.

1-Acetóxido 6-etóxido-3,5-hexadieno-2-ona (68): **4a** (100 mg, 0.390 mmol) fornece **68** (34 mg, 0.172 mmol, 44 %); óleo; **R_f** = 0.3 (éter de petróleo/EtOAc = 8 :2); **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):** δ 1.33 (t, 3H, CH₃, *J* = 7.2 Hz), 2.17 (s, 3H, COCH₃), 3.94 (q, 2H,

OCH₂CH₃, $J = 7.1$ Hz), 4.78 (s, 2H, H-6, H-6'), 5.67 (dd, 1H, $J = 11.7, 12.2$ Hz), 6.09 (d, 1H, $J = 15.2$ Hz), 6.96 (d, 1H, $J = 12.2$ Hz), 7.28 (dd, 1H, $J = 11.7, 15.2$ Hz).

7.9 Síntese dos derivados de 1,2,3-triazol açúcares

7.9.1 Síntese dos compostos 70b,c,f-l

O procedimento geral bem como dados experimentais estão descritos no Anexo 1. Os compostos descritos abaixo não estão relatados na literatura.

4-(Ácido carboxílico)-1-(etil 2,3,4-trideoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosose-4-il)-1H-1,2,3-triazol (70f'). Rendimento 35%; sólido branco; **p.f.** = 155 °C (decomposição); **R_f** = 0.3 (metanol/AcOEt 1:1); $[\alpha]_D^{20} +104$ ($c = 0.5$, CH₃OH); **RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD):** δ 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, CH₂CH₃), 3.45 (dd, $J = 12.4, 4.6$ Hz, 1 H, H-6), 3.41 (dd, $J = 12.4, 2.1$ Hz, 1 H, H-6), 3.64 (dq, $J = 9.6, 7.1$ Hz, 1 H, OCH₂CH₃), 3.91 (dq, $J = 9.6, 7.1$ Hz, 1 H, OCH₂CH₃), 4.18 (ddd, $J = 9.9, 4.6, 2.1$ Hz, 1 H, H-5), 5.19 (br s, 1 H, H-1), 5.42 (br d, $J = 9.9$ Hz, 1 H, H-4), 6.03 (br d, $J = 10.2$ Hz, 1 H, H-3), 6.08 (br dd, $J = 10.2, 2.1$ Hz, 1 H, H-2), 8.15 (s, 1 H, =CH-N). **RMN ¹³C (75.5 MHz, CD₃OD):** δ 16.0, 56.5, 62.1, 65.7, 72.5, 95.8, 127.0, 129.2, 130.5, 148.0, 168.3. **HRMS-FAB [M+H] Calc. C₁₁H₁₆O₅N₃:** 270.1090; **Encontrado:** 270.1091.

4-[(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)oxi]metil}-1-(etil 6-O-acetil-2,3,4-tridesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosose-4-il)-1H-1,2,3-triazol (70h). Rendimento 80%; sólido branco; **p.f.** = 86-88 °C; **R_f** = 0.6 (éter de petróleo/EtOAc 1:1); $[\alpha]_D^{20} + 52$ ($c = 1.2$, CH₂Cl₂). **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):** δ 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, CH₂CH₃), 2.09 (s, 3 H, CH₃CO), 3.63 (dq, $J = 9.6, 7.1$ Hz, 1 H, OCH₂CH₃), 3.87 (dq, $J = 9.6, 7.1$ Hz, 1 H, OCH₂CH₃), 3.99 (dd, $J = 12.4, 4.8$ Hz, 1 H, H-6), 4.19 (dd, $J = 12.4, 2.5$ Hz, 1 H, H-6), 4.34 (ddd, $J = 10.0, 4.8, 2.5$ Hz, 1 H, H-5), 5.17 (sl, 1 H, H-1), 5.34 (s, 2 H, CH₂OFitalimida), 5.43 (dd, $J = 10.0, 1.5$ Hz, 1 H, H-4), 5.98 (dl, $J = 10.2$ Hz, 1 H, H-3), 6.10 (ddd, $J = 10.2, 2.6, 2.6$ Hz, 1 H, H-2), 7.71-7.76 (m, 2 H, arom), 7.77-7.81 (m, 2 H, arom), 7.95 (s, 1 H, =CH-N). **RMN ¹³C (75.5 MHz CDCl₃):** δ 15.7, 21.2, 55.6, 63.0, 65.0, 70.5, 68.8, 94.5,

124.0, 129.1, 127.5, 130.1, 134.9, 142.7, 140.90, 163.8, 170.9. **Anal. Calc.** $C_{21}H_{22}O_7N_4$: C, 57.01; H, 5.01. **Encontrado:** C, 56.31; H, 5.02.

1-(Etil 6-O-acetil-2,3,4-tridesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosil-4-il)-4-trimetilsilil-1H-1,2,3-triazol (70i). Rendimento 30%; óleo incolor; $R_f = 0.8$ (éter de petróleo/AcOEt 1:1); $[\alpha]_D^{20} + 99$ ($c = 1.8$, CH_2Cl_2). **RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$):** δ 0.34 (s, 9 H, $SiMe_3$), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, CH_2CH_3), 2.07 (s, 3 H, CH_3CO), 3.65 (dq, $J = 9.7, 7.1$ Hz, 1 H, OCH_2CH_3), 3.88 (dq, $J = 7.1, 9.7$ Hz, 1 H, OCH_2CH_3), 4.07 (dd, $J = 12.2, 5.3$ Hz, 1 H, H-6), 4.17 (dd, $J = 12.2, 2.9$ Hz, 1 H, H-6), 4.29 (ddd, $J = 10.0, 5.3, 3.0$ Hz, 1 H, H-5), 5.18 (br s, 1 H, H-1), 5.48 (dd, $J = 10.0, 1.9$ Hz, 1 H, H-4), 5.98 (dl, $J = 10.0$ Hz, 1 H, H-3), 6.09 (ddd, $J = 10.0, 2.6$ Hz, 1 H, H-2), 7.58 (s, 1 H, =CH-N). **RMN ^{13}C (75.5 MHz, $CDCl_3$):** δ 0.0, 16.4, 21.8, 55.9, 64.1, 65.8, 69.5, 95.2, 128.2, 128.9, 130.3, 148.6, 171.6. **Anal. Calc.** $C_{15}H_{25}O_4N_3Si$: C, 53.07; H, 7.42. **Encontrado:** C, 53.11; H, 7.50.

1-(Etil 6-O-acetil-2,3,4-tridesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosil-4-il)-1H-1,2,3-triazol (70i'). Rendimento 53%; óleo incolor; $R_f = 0.4$ (éter de petróleo/AcOEt 1:1); $[\alpha]_D^{20} + 43$ ($c = 1.2$, CH_2Cl_2); **RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$):** δ 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, CH_2CH_3), 2.06 (s, 3 H, CH_3CO), 3.63 (dq, $J = 9.8, 7.1$ Hz, 1 H, OCH_2CH_3), 3.86 (dq, $J = 7.1, 9.8$ Hz, 1 H, OCH_2CH_3), 4.02 (dd, $J = 12.1, 5.1$ Hz, 1 H, H-6), 4.17 (dd, $J = 12.1, 2.7$ Hz, 1 H, H-6), 4.29 (ddd, $J = 10.0, 5.1, 2.7$ Hz, 1 H, H-5), 5.16 (sl, 1 H, H-1), 5.45 (dd, $J = 10.0, 1.5$ Hz, 1 H, H-4), 5.97 (dl, $J = 10.2$ Hz, 1 H, H-3), 6.09 (ddd, $J = 10.2, 2.6, 2.6$ Hz, 1 H, H-2), 7.63 (s, 1 H, =CH-N=), 7.76 (s, 1 H, =CH-N). **RMN ^{13}C (75.5 MHz, $CDCl_3$):** δ 15.6, 21.1, 55.5, 63.2, 65.0, 68.7, 94.4, 122.7, 127.7, 129.9, 134.8, 170.8. **Anal. Calc.** $C_{16}H_{21}O_8N_3$: C, 53.92; H, 6.41. **Encontrado:** C, 54.35; H, 6.56.

Etil 6-O-acetil-2,3,4-tridesoxi-4-(4-[(4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosil)oxi]metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (70l). Rendimento 80%; sólido branco; **p.f.** = 99-101 °C; $R_f = 0.3$ (éter de petróleo/EtOAc 4:6); $[\alpha]_D^{20} + 99$ ($c = 2.8$, CH_2Cl_2). **RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$):** δ 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, CH_2CH_3), 2.07 (s, 3 H, CH_3CO), 2.09 (s, 3 H, CH_3CO), 2.12 (s, 3 H, CH_3CO), 3.63 (dq, $J = 9.7, 7.1$ Hz, 1 H, OCH_2CH_3), 3.86 (dq, $J = 9.7, 7.1$ Hz, 1 H, OCH_2CH_3), 4.05 (dd, $J = 12.2,$

5.3 Hz, 1 H, H-6), 4.10-4.31 (m, 5 H, 2 x H-5, 3 x H-6), 4.71 (d, $J = 12.2$ Hz, 1 H, CH₂), 4.94 (d, $J = 12.2$ Hz, 1 H, CH₂), 5.16 (s, 1 H, H-1), 5.19 (sl, 1 H, H-1), 5.35 (dd, $J = 9.6, 1.3$ Hz, 1 H, CH-N), 5.40 (dd, $J = 9.9, 1.5$ Hz, 1 H, OCHOCH=), 5.85 (ddd, $J = 10.3, 2.3, 2.3$ Hz, 1 H, H-2), 5.92 (dl, $J = 10.3$ Hz, 1 H, H-3), 5.96 (dl, $J = 10.3$ Hz, 1 H, H-3), 6.09 (ddd, $J = 10.0, 2.6, 2.6$ Hz, 1 H, H-2), 7.63 (s, 1 H, =CH-N). **RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃):** δ 15.6, 21.1, 21.2, 21.3, 55.6, 62.0, 63.1, 63.2, 65.0, 65.6, 67.4, 68.6, 94.3, 94.4, 121.5, 127.6, 127.7, 130.0, 145.6, 170.6, 170.8, 171.2. **Anal. Calc. C₂₃H₃₁O₁₀N₃:** C, 54.22; H, 6.13. **Encontrado:** C, 54.17; H, 6.14.

7.9.2 Procedimento Geral para a preparação dos 4-triazóis 2,3-insaturados carboidratos 73a-f. O 4-azido açúcar **47a** (1 mmol) e o alcino **69a-f** (3 mmol) foi dissolvido em uma mistura de 1:1 de *ter*-butanol e água (4 mL). Para esta solução foi adicionado Cu(OAc)₂ (36 mg, 0.2 mmol) e ascorbato de sódio (79 mg, 0.4 mmol) em *ter*-BuOH:H₂O (1 mL). A reação foi agitada sob nitrogênio a temperatura ambiente até análise de CCD indicar o consumo completo do produto; 3 mL de água foi adicionada e o produto foi extraído com CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). O combinado orgânico foi seco com Na₂SO₄. A evaporação do solvente e purificação por cromatografia forneceu os correspondentes açúcares **73a-f**.

1-(Etil 6-*O-ter*-butildimetilsilil-2,3,4-tridesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranos-4-il)-4-(metoximetilcarbonil)-1*H*-1,2,3-triazol (73a). Rendimento 79%; óleo incolor; $R_f = 0.6$ (éter de petróleo/AcOEt 6:4); $[\alpha]_D^{20} + 66$ ($c = 2.0$, CH₂Cl₂); **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):** δ 0.04 (s, 3 H, SiMe₂), 0.05 (s, 3 H, SiMe₂), 0.85 (s, 9 H, CMe₃), 1.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH₃CH₂), 3.52-3.60 (m, 2H, H-6, OCH₂CH₃), 3.65 (dd, $J = 11.7, 2.1$ Hz, 1H, H-6), 3.78 (s, 3 H, OCH₃), 3.87 (dq, $J = 7.3, 9.6$ Hz, 1 H, OCH₂CH₃), 4.07 (ddd, $J = 9.9, 4.9, 2.1$ Hz, 1 H, H-5), 5.11 (sl, 1 H, H-1), 5.26 (br s, 2 H, CH₂OCO₂Me), 5.34 (br dd, $J = 9.9, 1.5$ Hz, 1 H, H-4), 5.92 (dl, $J = 10.0$ Hz, 1 H, H-3), 6.01 (ddd, $J = 10.0, 2.8, 2.8$ Hz, 1 H, H-2), 7.69 (s, 1 H, =CH-N). **RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃):** δ -5.1, -5.0, 15.6, 18.7, 26.2, 55.3, 55.4, 61.3, 62.8, 64.6, 71.4, 94.2, 123.0, 127.9, 129.8, 143.0, 156.0. **Anal. Calc. C₁₉H₃₃O₆N₃Si:** C, 53.37; H, 7.78. **Encontrado:** C, 53.91; H, 8.16.

1-(Etil 6-*O*-*ter*-butildimetilsilil-2,3,4-tridesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranos-4-il)-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol (73b). Rendimento 75%; óleo amarelo; $R_f = 0.4$ (éter de petróleo/EtOAc 9:1); $[\alpha]_D^{20} + 120$ ($c = 1.2$, CH_2Cl_2); **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3):** δ -0.02 (s, 3 H, SiMe_2), 0.00 (s, 3 H, SiMe_2), 0.84 (s, 9 H, CMe_3), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, CH_2CH_3), 3.53-3.63 (m, 2 H, H-6, OCH_2CH_3), 3.68 (dd, $J = 11.7, 2.2$ Hz, 1 H, H-6), 3.88 (dq, $J = 9.6, 7.1$ Hz, 1 H, OCH_2CH_3), 4.11 (ddd, $J = 9.8, 5.0, 2.2$ Hz, 1 H, H-5), 5.13 (sl, 1 H, H-1), 5.38 (dd, $J = 9.8, 1.7$ Hz, 1 H, H-4), 5.98 (dl, $J = 10.0$ Hz, 1 H, H-3), 6.05 (ddd, $J = 10.0, 2.5, 2.5$ Hz, 1 H, H-2), 7.30-7.42 (m, 3 H, H-arom), 7.78-7.81 (m, 3 H, H-arom, =CH-N). **RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3):** δ -5.0, 15.6, 18.7, 26.3, 55.3, 62.8, 64.7, 71.6, 94.2, 118.7, 126.1, 129.3, 128.3, 128.7, 129.8, 130.8, 148.5. **Anal. Calc. $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{O}_3\text{N}_3\text{Si}$:** C, 63.58; H, 8.00. **Encontrado:** C, 64.17; H, 8.32.

1-(Etil 6-*O*-*ter*-butildimetilsilil-2,3,4-tridesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranos-4-il)-4-(4-bromofenil)-1*H*-1,2,3-triazol (73c). Rendimento 85%; óleo incolor; $R_f = 0.4$ (éter de petróleo/EtOAc 9:1); $[\alpha]_D^{20} + 133$ ($c = 2.8$, CH_2Cl_2). **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3):** δ 0.02 (s, 6 H, SiMe_2), 0.86 (s, 9 H, CMe_3), 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H, CH_2CH_3), 3.55-3.66 (m, 2 H, OCH_2CH_3 , H-6), 3.70 (dd, $J = 11.7, 2.3$ Hz, 1 H, H-6), 3.90 (dq, $J = 9.6, 7.1$ Hz, 1 H, OCH_2CH_3), 4.12 (ddd, $J = 9.8, 4.7, 2.3$ Hz, 1 H, H-5), 5.14 (sl, 1 H, H-1), 5.40 (ddd, $J = 9.8, 3.4, 1.7$ Hz, 1 H, H-4), 5.99 (dl, $J = 10.2$ Hz, 1 H, H-3), 6.07 (ddd, $J = 10.2, 2.5, 2.5$ Hz, 1 H, H-2), 7.53 (dd, $J = 6.6, 1.9$ Hz, 2 H, H-arom), 7.69 (dd, $J = 6.6, 1.9$ Hz, 2 H, H-arom), 7.82 (s, 1 H, =CH-N). **RMN ^{13}C (75.5 MHz CDCl_3):** δ -5.0, 15.6, 18.7, 26.2, 55.4, 62.8, 64.7, 71.6, 94.2, 118.8, 122.7, 127.6, 128.1, 129.8, 129.9, 132.4, 147.5. **Anal. Calc. $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{BrN}_3\text{Si}$:** C, 53.44; H, 6.52. **Encontrado:** C, 53.44; H, 6.84.

1-(Etil 6-*O*-*ter*-butildimetilsilil-2,3,4-tridesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranos-4-il)-4-(hidroximetil)-1*H*-1,2,3-triazol (73d). Rendimento 70%; óleo incolor; $R_f = 0.3$ (éter de petróleo/AcOEt 4:6); $[\alpha]_D^{20} + 80$ ($c = 0.5$, CH_2Cl_2); **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3):** δ -0.01 (s, 6 H, SiMe_2), 0.85 (s, 9 H, CMe_3), 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, CH_2CH_3), 2.49 (t, $J = 5.8$ Hz, 1 H, OH), 3.53-3.60 (m, 2 H, H-6, OCH_2CH_3), 3.65 (dd, $J = 11.7, 2.3$ Hz, 1 H, H-6), 3.85 (dq, $J = 9.4, 7.0$ Hz, 1 H, OCH_2CH_3), 4.07 (ddd, $J = 9.8, 4.9, 2.3$ Hz, 1 H, H-5), 4.77 (d, $J = 5.8$ Hz, 2 H, CH_2OH), 5.11 (sl, 1 H, H-1), 5.34 (dd, $J = 9.8, 1.7$ Hz, 1 H, H-4), 5.92 (dl, J

= 10.4 Hz, 1 H, H-3), 6.02 (ddd, J = 10.4, 2.6, 2.6 Hz, 1 H, H-2), 7.59 (s, 1 H, =CH-N). **RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3):** δ -5.0, 15.6, 18.7, 26.3, 55.2, 57.0, 62.8, 64.6, 71.5, 94.2, 121.0, 128.1, 129.7, 148.3. **Anal. Calcd $\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{O}_4\text{N}_3\text{Si}$:** C, 55.25; H, 8.46. **Encontrado:** C, 55.77; H, 8.29.

1-(Etil 6-*O*-*ter*-butildimetilsilil-2,3,4-tridesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosose-4-il)-4-[(*R,S*)-1-hidroxietyl]-1*H*-1,2,3-triazol (73e). Rendimento 75%; óleo incolor; R_f = 0.4 (éter de petróleo/AcOEt 4:6); **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3):** δ -0.01 (s, 6 H, SiMe_2), 0.84 (s, 9 H, CMe_3), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3 H, CH_2CH_3), 1.55 (d, J = 6.4 Hz, 3 H, CH_3CHOH), 2.58 (d, J = 4.5 Hz, 0.5 H, OH), 2.61 (d, J = 4.5 Hz, 0.5 H, OH), 3.53-3.60 (m, 2 H, H-6, OCH_2CH_3), 3.64 (dd, J = 11.7, 2.5 Hz, 1 H, H-6), 3.86 (dq, J = 9.6, 7.1 Hz, 1 H, OCH_2CH_3), 4.06 (ddd, J = 9.8, 5.1, 2.5 Hz, 1 H, H-5), 5.06 (dq, J = 6.4, 4.5 Hz, 1 H, CHOH), 5.11 (br s, 1 H, H-1), 5.31 (br d, J = 9.8 Hz, 1 H, H-4), 5.92 (br d, J = 10.2 Hz, 1 H, H-3), 6.02 (ddd, J = 10.2, 2.5, 2.5 Hz, 1 H, H-2), 7.53 (s, 1 H, =CH-N). **RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3):** δ -5.0, 15.6, 18.7, 23.4 (0.5 CHOH), 23.5 (0.5 CHOH), 26.3, 55.2 (0.5 C-4), 55.3 (0.5 C-4), 62.8, 64.5, 71.5 (0.5 C-5), 71.4 (0.5 C-5), 94.1, 119.2, 119.3, 128.1, 129.6. **Anal. Calc. $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{O}_4\text{N}_3\text{Si}$:** C, 56.37; H, 8.67. **Encontrado:** C, 56.64; H, 8.66.

1-(Etil 6-*O*-*ter*-butildimetilsilil-2,3,4-tridesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosose-4-il)-4-(metoxicarbonil)-1*H*-1,2,3-triazole (73f). Rendimento 78%; óleo incolor; R_f = 0.6 (éter de petróleo/EtOAc 6:4); $[\alpha]_D^{20}$ +81 (c 1.1, CH_2Cl_2); **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3):** δ -0.01 (s, 6 H, SiMe_2), 0.85 (s, 9 H, CMe_3), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3 H, CH_2CH_3), 3.55 (dd, J = 11.7, 4.7 Hz, 1H, H-6), 3.60 (dq, J = 9.8, 7.1 Hz, 1 H, OCH_2CH_3), 3.68 (dd, J = 11.7, 2.4 Hz, 1 H, H-6), 3.88 (dq, J = 9.8, 7.1 Hz, 1 H, OCH_2CH_3), 3.94 (s, 3 H, OCH_3), 4.08 (ddd, J = 9.7, 4.7, 2.4 Hz, 1 H, H-5), 5.12 (sl, 1 H, H-1), 5.43 (dd, J = 9.7, 1.7 Hz, 1 H, H-4), 5.93 (dl, J = 10.1 Hz, 1 H, H-3), 6.07 (ddd, J = 10.1, 2.6, 2.6 Hz, 1 H, H-2), 8.15 (s, 1 H, =CH-N). **RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3):** δ -5.1, 15.6, 18.7, 26.2, 52.6, 55.5, 62.6, 64.7, 71.4, 94.2, 127.0, 127.3, 130.3, 140.6, 161.4. **HRMS-FAB Calc. $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{O}_5\text{N}_3\text{Si}$ [$\text{M} + \text{H}$]:** 398.2111. **Encontrado:** 398.2107.

7.9.3 Procedimento geral para a preparação de 4-triazol açúcares 2,3-insaturados 74 e 75

Para uma mistura de azido açúcar **47a** (0.16 mmol) e dimetil acetilenodicarboxilato (34 mg, 0.24 mmol) foi aquecida a 70°C por 5 h. A mistura foi diretamente purificada por cromatografia em sílica gel fonecendo os correspondentes triazóis açúcares **74** e **75**.

4,5-Di(metoxycarbonil)-1-(etil 6-O-acetil-2,3,4-tridesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranos-4-il)-1H-1,2,3-triazol (74). Rendimento 90%; sólido branco; **p.f.** = 66-68°C; **R_f** = 0.3 (éter de petróleo/AcOEt 6:4); $[\alpha]_D^{20}$ +68 (*c* = 1.0, CH₂Cl₂); **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):** δ 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, CH₂CH₃), 2.01 (s, 3 H, CH₃CO), 3.6 (dq, *J* = 9.6, 7.1 Hz, 1 H, OCH₂CH₃), 3.86 (dq, *J* = 9.6, 7.1 Hz, 1 H, OCH₂CH₃), 3.96 (s, 3 H, CH₃O), 3.99 (s, 3 H, CH₃O), 3.69 (dd, *J* = 12.2, 3.8 Hz, 1 H, H-6), 3.69 (dd, *J* = 12.2, 3.8 Hz, 1 H, H-6), 4.74 (ddd, *J* = 9.9, 3.8, 3.8 Hz, 1 H, H-5), 5.15 (sl, 1 H, H-1), 5.67 (ddd, *J* = 9.9, 3.8, 1.5 Hz, 1 H, H-4), 5.92 (dl, *J* = 10.2 Hz, 1 H, H-3), 6.02 (ddd, *J* = 10.2, 2.5, 2.5 Hz, 1 H, H-2). **RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃):** δ 15.6, 20.9, 53.1, 54.1, 56.0, 63.0, 65.0, 67.7, 94.6, 127.5, 129.0, 131.6, 139.9, 159.3, 160.6, 170.7. **Anal. Calc. C₁₆H₂₁O₈N₃:** C, 50.13; H, 5.52. **Encontrado:** C, 50.34; H, 5.53.

4,5-Di(metoxycarbonil)-1-(etil 6-O-ter-butildimetilsilil-2,3,4-tridesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopyranos-4-il)-1H-1,2,3-triazol (75). Rendimento 88%; óleo incolor; **R_f** = 0.5 (éter de petróleo/AcOEt 7:3); $[\alpha]_D^{20}$ +58 (*c* = 2.4, CH₂Cl₂); **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):** δ -0.03 (s, 6 H, SiMe₂), 0.80 (s, 9 H, CMe₃), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, CH₂CH₃), 3.52 (dd, *J* = 11.7, 3.8 Hz, 1 H, H-6), 3.60 (dq, *J* = 9.6, 7.1 Hz, 1 H, OCH₂CH₃), 3.69 (dd, *J* = 11.7, 2.8 Hz, 1 H, H-6), 3.87 (dq, *J* = 9.6, 7.1 Hz, 1 H, OCH₂CH₃), 3.96 (s, 3 H, CH₃O), 3.98 (s, 3 H, CH₃O), 4.55 (ddd, *J* = 9.7, 3.8, 2.8 Hz, 1 H, H-5), 5.11 (sl, 1 H, H-1), 5.70 (ddl, *J* = 9.7, 1.1 Hz, 1 H, H-4), 5.93 (dl, *J* = 10.2 Hz, 1 H, H-3), 5.98 (ddd, *J* = 10.2, 2.2, 2.2 Hz, 1 H, H-2). **RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃):** δ -5.1, 15.6, 18.7, 26.2, 53.0, 54.0, 55.7, 62.8, 64.6, 69.9, 94.5, 128.0, 128.9, 132.0, 139.6, 159.4, 160.7. **Anal. Calc. C₂₀H₃₃O₇N₃Si:** C, 52.73; H, 7.30. **Encontrado:** C, 52.61; H, 7.14.

7.9.4 Procedimento para síntese “one-pot” do composto 75

Para uma mistura de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (13 mg, 14 μmol), PPh_3 (30 mg, 112 μmol) em THF (2 mL) foi adicionado a solução de etil 6-*O*-(*ter*-butildimetilsilil)-4-*O*-metoxycarbonil-2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo **31a** (98 mg, 0.28 mmol) em THF (1 mL), seguido por TMSN_3 (102 mg, 0.84 mmol). A solução ficou sob agitação por 2h a 50 °C. Eliminação do solvente sob pressão reduzida permitiu obter a mistura bruta do composto **47a**. Dimetil acetilenodicarboxilato (120 mg, 0.84 mmol) foi adicionado a este resíduo, e a mistura foi aquecida a 70°C por 2h. O material obtido foi purificado por cromatografia em sílica gel usando éter de petróleo/AcOEt (7:3) como eluente para fornecer o composto **75** (82 mg, 64% de rendimento).

7.9.5 Procedimento para a bis-hidroxilação de 4-triazol açúcar 2,3-insaturado 76 e 77

Para uma solução de 4-triazol carboidrato 2,3-insaturado **74** e **75** (1 mmol) em uma mistura de 4:1 de acetona-água (2 mL) foi adicionado OsO_4 (0.25 mg, 2 mol%) e *N*-metilmorfolina-*N*-óxido (465 mg, 4 mmol) a 0°C. A mistura reacional foi agitada por toda noite a temperatura ambiente, depois adicionamos NaHSO_3 (500 mg), deixando sob agitação por 30 minutos a temperatura ambiente. A reação foi diluída com água (5 mL), e extraída com AcOEt (2 x 10 mL). A fase orgânica foi separada, e secada com Na_2SO_4 e o solvente foi evaporado dando o diol correspondente. Este resíduo foi diretamente acetilado usando Ac_2O (306 mg, 3 mmol) em piridina (4 mL) por 24h. Após remoção do solvente sob pressão reduzida e purificação por cromatografia líquida usando sílica gel obtivemos o 4-triazol carboidrato **76** e **77**.

4,5-Di(metoxycarbonil)-1-(etil 2,3,6-tri-*O*-acetil-4-desoxi- α -D-manopiranosose-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol (76). Rendimento 86%; sólido branco; **pf** = 124-127°C; **R_f** = 0.3 (éter de petróleo/AcOEt 1:1); $[\alpha]_D^{20} +80$ ($c = 0.5$, CH_2Cl_2); **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)**: δ 1.31 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H, CH_2CH_3), 1.82 (s, 3 H, CH_3CO), 2.04 (s, 3 H, CH_3CO), 2.19 (s, 3 H, CH_3CO), 3.61 (dq, $J = 9.8, 7.0$ Hz, 1 H, OCH_2CH_3), 3.85 (dq, $J = 9.8, 7.0$ Hz, 1 H, OCH_2CH_3), 3.98 (s, 3 H, CH_3O), 4.02 (s, 3 H, CH_3O), 4.07 (dd, $J = 12.4, 3.5$ Hz, 1 H, H-6), 4.12 (dd, $J = 12.4, 3.3$ Hz, 1 H, H-6), 4.93 (ddd, $J = 10.5, 3.5, 3.3$ Hz, 1 H, H-5), 4.95 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H, H-1), 5.36 (dd, $J = 3.2, 1.7$ Hz, 1 H, H-2), 5.38 (dd, $J = 10.9, 10.5$ Hz, 1 H,

H-4), 5.72 (dd, $J = 10.9, 3.2$ Hz, 1 H, H-3). **RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3):** δ 14.7, 19.6, 19.8, 20.0, 52.1, 52.8, 61.6, 63.7, 67.3, 68.0, 96.9, 158.1, 159.4, 167.9, 169.0, 169.5. **Anal. Calcd $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{O}_{12}\text{N}_3$:** C, 47.90; H, 5.43. **Encontrado:** C, 47.71; H, 5.61.

4,5-Di(metoxicarbonil)-1-(etil 2,3-di-*O*-acetil-6-*O*-ter-butildimetilsilil- α -D-manopirano-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol (77). Redimento 81%; sólido branco; **pf** = 101-103°C; **R_f** = 0.4 (éter de petróleo/AcOEt 7:3); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 99$ ($c = 1.2$, CH_2Cl_2); **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3):** δ 0.02 (s, 6 H, SiMe_2), 0.87 (s, 9 H, CMe_3), 1.30 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H, CH_2CH_3), 1.84 (s, 3 H, CH_3CO), 2.17 (s, 3 H, CH_3CO), 3.46 (dd, $J = 11.9, 3.2$ Hz, 1 H, H-6), 3.58 (dq, $J = 9.7, 7.0$ Hz, 1 H, OCH_2CH_3), 3.70 (dd, $J = 11.9, 2.1$ Hz, 1 H, H-6), 3.82 (dq, $J = 9.7, 7.0$ Hz, 1 H, OCH_2CH_3), 3.98 (s, 3 H, CH_3O), 4.00 (s, 3 H, CH_3O), 4.69 (br d, $J = 10.9$ Hz, 1 H, H-5), 4.91 (d, $J = 1.6$ Hz, 1 H, H-1), 5.35 (dd, $J = 3.1, 1.6$ Hz, 1 H, H-2), 5.49 (dd, $J = 10.9, 10.9$ Hz, 1 H, H-4), 5.73 (dd, $J = 10.9, 3.1$ Hz, 1 H, H-3). **RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3):** δ -5.1, 15.3, 18.7, 20.8, 21.1, 26.1, 53.1, 53.7, 62.2, 64.3, 69.4, 71.0, 97.8, 137.1, 139.6, 160.7, 169.3, 170.2, 170.8. **Anal. Calcd $\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{O}_{11}\text{N}_3\text{Si}$:** C, 50.25; H, 6.85. **Encontrado:** C, 50.68; H, 7.05.

7.9.6 Procedimento geral para a síntese de 4-bifenil-1-(etil 2,3,4-tridesoxi- α -D-eritrohex-2-enopirano-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol (78)

Para uma solução do açúcar **70c** (80 mg, 0.19 mmol), ácido fenil borônico (35 mg, 0.286 mmol), e $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (14 mg, 12 μmol), numa mistura de tolueno (2 mL) e etanol (1 mL) em um tubo de Schlenk sob argônio, foi adicionada uma solução de Na_2CO_3 (76 mg, 0.714 mmol) em água (0.5 mL). A mistura foi agitada a 70 °C por 4 h. Após resfriar a temperatura ambiente, uma solução 1:1 de etanol/água (4 mL) foi adicionada, a solução foi extraída com tolueno (3 x 10 mL), e a fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 . Evaporação do solvente a pressão reduzida fornece um resíduo que foi purificado por cromatografia em sílica usando éter de petróleo/AcOEt 6:4 como eluente para fornecer o composto **78** (46 mg, 64%). Sólido branco; **p.f.** = 143-145 °C; **R_f** = 0.3 (éter de petróleo/AcOEt 6:4); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 145$ ($c = 1.2$, CH_2Cl_2). **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3):** δ 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, CH_2CH_3), 3.59-3.69 (m, 2 H, H-6, OCH_2CH_3), 3.76 (dl, $J = 12.5$ Hz, 1 H, H-6), 3.89 (dq, $J = 9.6, 7.1$ Hz, 1 H, OCH_2CH_3), 4.15 (ddd, $J = 9.9, 4.0, 2.4$ Hz, 1 H, H-5), 5.20 (sl, 1 H, H-

1), 5.55 (dd, $J = 9.9, 1.1$ Hz, 1 H, H-4), 6.08 (dl, $J = 10.5$ Hz, 1 H, H-3), 6.13 (ddd, $J = 10.5, 2.1, 2.1$ Hz, 1 H, H-2), 7.26 (m, 1 H, H-arom), 7.46 (m, 2 H, H-arom), 7.65 (m, 4 H, H-arom), 7.88-7.92 (m, 3 H, H-arom, =CH-N). **RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3):** δ 15.7, 54.9, 61.9, 65.0, 71.0, 94.4, 118.7, 126.5, 127.4, 127.9, 128.0, 129.2, 129.6, 129.9, 140.9, 141.5, 148.4. **Anal. Calc.** $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}_3$: C, 70.01; H, 6.14. **Encontrado:** C, 70.31; H, 6.40.

7.9.7 Síntese dos compostos 79, 80 e 81

O procedimento geral bem como dados experimentais estão descritos no Anexo 1 para os compostos **81**, **79** e **80**.

7.9.8 Procedimento geral para a síntese dos compostos 82-85.

Açúcar 4-azido **43a** (386 mg, 1.6 mmol) ou **81** (574.4 mg, 1.6 mmol) e o derivado do alcino (0.4 mmol) foi suspenso em uma solução de 1:1 de *ter*-butanol e água (4 mL). A esta solução foi adicionada uma mistura de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (43 mg, 0.24 mmol) e ascorbato de sódio (95 mg, 0.48 mmol) em *ter*-BuOH:H₂O (1 mL). A reação foi agitada sob nitrogênio a temperatura ambiente até verificado em CCD total consumo material de partida; água (3 mL) foi adicionada e o produto foi extraído com CH_2Cl_2 (3 x 5 mL). O combinado orgânico foi seco em Na_2SO_4 . Evaporação do solvente e purificação em coluna forneceu os açúcares triazólicos.

1,3,5-Tris{metilenoxi[4-(etil 6-O-acetil-2,3,4-tridesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopirranose-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]}benzeno (82). Rendimento 61%; óleo incolor; $R_f = 0.5$ (AcOEt); $[\alpha]_D^{20} +123$ ($c = 1.5$, CH_2Cl_2). **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3):** δ 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 9 H, CH_2CH_3), 2.07 (s, 6 H, CH_3CO), 3.62 (dq, $J = 9.6, 7.1$ Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 3.86 (dq, $J = 9.6, 7.1$ Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 4.05 (dd, $J = 12.2, 5.0$ Hz, 3 H, H-6), 4.19 (dd, $J = 12.2, 2.6$ Hz, 3 H, H-6), 4.31 (ddd, $J = 9.9, 5.0, 2.6$ Hz, 3 H, H-5), 5.15 (sl, 9 H, H-1, CH_2OAr), 5.42 (dd, $J = 9.9, 1.7$ Hz, 3 H, H-4), 5.98 (dl, $J = 10.2$ Hz, 3 H, H-3), 6.09 (ddd, $J = 10.2, 2.6, 2.6$ Hz, 3 H, H-2), 6.29 (s, 3H, H-arom), 7.73 (s, 3 H, =CH-N). **RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3):** δ 15.7, 21.1, 55.8, 62.5, 63.2, 65.0, 68.6, 94.4, 95.4, 121.8, 127.6, 130.0,

144.9, 160.5, 170.8. **Anal. Calc.** $C_{45}H_{57}O_{15}N_9$: C, 56.07; H, 5.96. **Encontrado:** C, 55.77; H, 6.17. **HRMS-FAB Calc.** $C_{45}H_{58}O_{15}N_9$ [M + H]: 964.4052; **Encontrado:** 964.4059.

1,3,5-Tris{metilenoxi[4-(etil 2,3,6-tri-O-acetil-4-desoxi- α -D-manopirano-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]}benzeno (83). Rendimento 80%; sólido branco; **p.f.** = 93-95°C; R_f = 0.3 (éter de petróleo/AcOEt 2:8); $[\alpha]_D^{20} + 48$ (c 1.8, CH_2Cl_2). **RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$):** δ 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 9 H, CH_2CH_3), 1.77 (s, 9 H, CH_3CO), 2.04 (s, 9 H, CH_3CO), 2.18 (s, 9 H, CH_3CO), 3.60 (dq, J = 9.6, 7.1 Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 3.80 (dq, J = 9.6, 7.1 Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 3.92 (dd, J = 12.3, 4.2 Hz, 3 H, H-6), 4.15 (dd, J = 12.3, 2.6 Hz, 3 H, H-6), 4.35 (ddd, J = 10.4, 4.2, 3.0 Hz, 3 H, H-5), 4.93 (br s, 3 H, H-1), 4.90 (dd, J = 11.0, 10.2 Hz, 3 H, H-4), 5.13 (br s, 6 H, CH_2OAr), 5.32 (dd, J = 3.2, 1.7 Hz, 3 H, H-2), 5.81 (br d, J = 11.0, 3.2 Hz, 3 H, H-3), 6.20 (s, 3 H, H-arom), 7.70 (s, 3 H, =CH-N). **RMN ^{13}C (75.5 MHz, $CDCl_3$):** δ 15.3, 20.6, 21.0, 21.2, 57.7, 62.4, 62.9, 64.7, 68.8, 68.9, 69.2, 95.4, 97.9, 123.3, 144.5, 160.4, 169.4, 170.2, 170.7. **HRMS-FAB Calc.** $C_{57}H_{76}O_{27}N_9$ [M + H]: 1318.4851; **Encontrado:** 1318.4846.

1,3,5-Tris[4-(etil 6-O-acetil-2,3,4-tridesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopirano-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzeno (84). Rendimento 80%; sólido branco; **p.f.** = 98-100°C; R_f = 0.6 (AcOEt); $[\alpha]_D^{20} + 280$ (c 0.5, CH_2Cl_2). **RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$):** δ 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 9 H, CH_2CH_3), 2.09 (s, 9 H, CH_3CO), 3.67 (dq, J = 9.6, 7.2 Hz, 9 H, OCH_2CH_3), 3.90 (dq, J = 9.6, 7.2 Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 4.12 (dd, J = 12.2, 5.0 Hz, 3 H, H-6), 4.23 (dd, J = 12.2, 2.6 Hz, 3 H, H-6), 4.38 (ddd, J = 10.0, 5.0, 2.6 Hz, 3 H, H-5), 5.20 (sl, 3 H, H-1), 5.49 (br d, J = 10.0 Hz, 3 H, H-4), 6.04 (dl, J = 10.1 Hz, 1 H, H-3), 6.17 (ddd, J = 10.1, 2.5, 2.5 Hz, 1 H, H-2), 8.06 (s, 3 H, =CH-N), 8.32 (s, 3 H, H_{arom}). **RMN ^{13}C (75.5 MHz, $CDCl_3$):** δ 15.6, 21.1, 55.8, 63.2, 65.0, 68.7, 94.4, 119.2, 122.8, 131.9, 127.4, 130.2, 147.9, 170.8. **HRMS-FAB Calc.** $C_{42}H_{52}O_{12}N_9$ [M + H]: 874.3735; **Encontrado:** 874.3730.

1,3,5-Tris[4-(etil 2,3,6-tri-O-acetil-4-desoxi- α -D-manopirano-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzeno (85). Rendimento 80%; sólido branco; **p.f.** > 250 °C; R_f = 0.4 (éter de petróleo/AcOEt 1:4); $[\alpha]_D^{20} + 51$ (c = 2.0, CH_2Cl_2). **RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$):** δ 1.29 (t,

$J = 7.0$ Hz, 9 H, CH_2CH_3), 1.98 (s, 9 H, CH_3CO), 2.27 (s, 18 H, CH_3CO), 3.70 (dq, $J = 10.1, 7.1$ Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 3.82 (dq, $J = 10.1, 7.1$ Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 3.91 (sl, 6 H, H-6), 4.50 (dl, $J = 10.5$ Hz, 3 H, H-5), 5.00 (sl, 3 H, H-1), 5.27 (dd, $J = 10.7, 10.5$ Hz, 3 H, H-4), 5.40 (sl, 3 H, H-2), 6.31 (dl, $J = 10.7$ Hz, 3 H, H-3), 7.62 (sl, 3 H, H-arom), 8.74 (sl, 3 H, $=\text{CH-N}$). **RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3):** δ 15.1, 21.0, 21.4, 21.5, 58, 63.1, 64.3, 68.0, 69.2, 69.7, 97.9, 119.3, 131.5, 147.8, 170.4, 170.7. **Anal. Calc. $\text{C}_{54}\text{H}_{69}\text{O}_{24}\text{N}_9$:** C, 52.81; H, 5.66. **Encontrado:** C, 51.91; H, 5.71. **HRMS-FAB Calc. $\text{C}_{54}\text{H}_{70}\text{O}_{24}\text{N}_9$ $[\text{M}+\text{H}]$:** 1228.4534; **Encontrado:** 1228.4539.

7.10 Procedimento para a síntese de aminoaçúcares instaturados 91-93

1mmol do composto **91**, **92** ou **93** foram tratados com 1,5 mmol de PPh_3 em THF e deixados sob agitação por 8 horas. Adicionar 5 mmol ($\sim 0,1$ mL) de água e deixar mais 8 horas. A reação foi acompanhada por CCD até o seu término. O solvente foi evaporado à pressão reduzida. Depois, o material bruto foi lavado com uma mistura de éter etílico e éter de petróleo 1/1 para precipitar o $\text{O}=\text{PPh}_3$. Após filtração a solução foi concentrada e purificada. Para isolar a amina, o material foi eluído em placa preparativa num sistema $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 30/1. O resíduo do óxido de trifenilfosfina foi difícil de ser eliminado, e foi observado em RMN ^1H e ^{13}C mesmo após purificação. Portanto para estes compostos não foi realizada análise elementar. Os detalhes da RMN são dados a baixo.

Propil 4-amino-6-O-acetil-2,3,4-trideoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (91).

Rendimento: 60 %; óleo; $R_f = 0.42$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 30/1, v/v). **IV:** 1230, 1450, 1740, 3100-3690 cm^{-1} . **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3):** δ 0.94 (t, 3H, CH_3), 1.60 (m, 2H, CH_2), 2.07 (s, 3H, CH_3CO), 3.45 (m, 2H, CH_2O , H-6'), 3.65 (m, 2H, CH_2O , H-6), 4.20 (m, 1H, H-5), 4.35 (dl, 1H, $J = 9.4$ Hz, H-4), 5.01 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, H-1), 6.05 (m, 2H, H-2, H-3). **RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3):** δ 11.0 (CH_3), 23.4 (CH_2), 42.9 (C-4), 61.3 (C-6), 69.8 (C-5), 70.6 (CH_2O), 94.6 (C-1), 127.6, 130.4 (C-2, C-3), 171.0 (CO).

Propil 4-amino-6-O-ter-butildimetilsilil-2,3,4-trideoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (92). Rendimento 55%; óleo; $R_f = 0.40$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 30/2, v/v). **IV:** 3100-3500 cm^{-1} . **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3):** δ 0.005 (s, 6H, Me_2Si), 0.81 (s, 3H, CH_3), 0.82 (s, 9H, Me_3C), 1.34 (sl, 2H, NH_2), 1.6 (m, 2H, CH_2), 3.2 (d, 1H, $J_{4,5} = 9.2$ Hz, H-4), 3.45 (m, 2H, CH_2O), 3.76 (m, 3H, H-5, H-6, H-6'), 4.87 (s, 1H, H-1), 5.65 (m, 2H, H-2, H-3). **RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3):** δ -4.96, -4.94 (Me_2Si), 11.1 (CH_3), 15.7 (CMe_3), 18.7 (CH_2), 26.3 (Me_3C), 47.8 (C-4), 64.0 (C-6), 64.9 (C-5), 74.0 (CH_2O), 94.2 (C-1), 126.0, 128.8, (C-2, C-3).

Ciclohexil 2-amino-6-O-acetil-2,3,4-trideoxi- α -D-treo-hex-3-enopiranosídeo (93). Rendimento: 55%; óleo; $R_f = 0.55$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 30/1, v/v). **IV:** 1740, 3100-3600 cm^{-1} . **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3):** δ 1.27-1.92 (m, 12H, 5CH_2 , NH_2), 2.09 (s, 3H, CH_3CO), 3.08 (dd, 1H, $J_{2,1} = 0.93$, $J_{2,3} = 2.43$ Hz, H-2), 3.62 (m, 1H, CHO), 4.20 (m, 2H, H-6, H-6'), 4.4 (m, 1H, H-5), 4.85 (sl, 1H, H-1), 5.70 (dl, 1H, $J_{4,3} = 10.2$ Hz, H-4), 5.95 (dddd, 1H, $J_{3,1} = 0.9$, $J_{3,2} = 2.3$, $J_{3,5} = 5.6$, $J_{3,4} = 10.0$ Hz, H-3). **RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3):** δ 21.2, 24.5, 25.9, 32.2, 33.9 (5CH_2), 24.7 (CH_3), 48.8 (C-2), 65.8 (C-6), 67.9 (C-5), 77.0 (CHO), 100.2 (C-1), 126.4, 129.3 (C-2, C-3), 171.2 (CO).

7.11 Síntese de desoxi-aminoaçúcares 94-98 e aminoaçúcares 100,102

O procedimento geral bem como dados experimentais estão descritos no Anexo 1.

7.12 Síntese de dibromoformaldoxima (Br_2CNOH) 105

Foi seguido o procedimento da literatura [capítulo 6, Ref. 18]. Ponto de fusão 68°-69°C (Literatura 65°-66°C).

7.13 Procedimento para preparar o composto 109

Em uma suspensão de dibromoformaldoxima (1,5 mmol) e bicarbonato de sódio (10 mmol) em 15 mL de acetato de sódio, foi adicionado 1 mmol da enona. Após 42 horas a temperatura ambiente a mistura foi filtrada para eliminar excesso de bicarbonato e a solução foi evaporada. Uma coluna cromatográfica rápida foi realizada em sistema diclorometano/acetato de etila: 8/2, para obter o produto desejado.

Isopropil 3-desoxi-4',5'-dihidro-3'-bromo- α -D-lixo-hexopiranosídeo-1,3-isoxazol-4-ulose (109). Rendimento: 55%; óleo; $R_f = 0.6$ (AcOEt). **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3):** δ 1.17 (d, 3H, CH_3), 1.25 (d, 3H, CH_3), 2.58 (sl, 1H, OH), 3.82 (t, 1H, H-5), 4.19 (m, 4H, H-3, H-6, H-6', CHO), 4.84 (d, 1H, $J = 11.2, 0.9$ Hz, H-2), 5.18 (sl, 1H, H-1). **RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3):** δ 21.4 (CH_3), 22.9 (CH_3), 61.8 (C-3), 63.0 (C-6), 70.7 (C-5), 76.9 (CHO), 82.9 (C-2), 93.0 (C-1), 133.8 (N=C-Br), 198.7 (C-4).

7.14 Procedimento para preparar o composto 110

A uma mistura de 0,3 mmol de óxido de nitrila dissolvido em 2 mL de clorofórmio foi adicionado 0,3 mmol de piridina e 0,3 mmol de NCS. Esta mistura foi deixada em refluxo por 6 horas. Depois uma mistura de gotas de trietilamina e 0,3 mmol da enona dissolvida em clorofórmio foi adicionada, e deixada sob agitação à temperatura ambiente por 12 horas. Após término da reação o material foi precipitado em hexano/clorofórmio, filtrado e o filtrado foi evaporado em rotoevaporador. Uma coluna cromatográfica foi feita para purificação utilizando como eluente ciclohexano/acetato de etila 8/2.

Isopropil 3-desoxi-4',5'-diidro-3'-bromo- α -D-lixo-hexopiranosídeo-1,3-isoxazol-4-ulose (110): Rendimento 35%; óleo. $R_f = 0.4$ (AcOEt/ CHCl_3 , 2/8). **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3):** δ 1.25 (t, 3H, CH_3 , $J = 7,2$ Hz), 1.70 (sl, 1H, OH), 3.58-3.71(m, 3H, H-6, H-6' e CH_2CH_3), 3.82 (dq, 1H, $J = 7.2, 9.9$ Hz), 4.12 (t, 1H, $J = 3,6$ Hz, H-5), 4.65 (dd, 1H, $J = 11.3, 1.1$ Hz, H-3), 4.97 (dd, 1H, $J = 11.3, 1.2$ Hz, H-2), 5.15 (sl, 1H, H-1, $J = 0.9$ Hz), 7.36-7.41 (m, 3H, arom), 7.75-7.78 (m, 2H, arom). **RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3):** δ 14.7, 57.5, 62.6, 64.5, 82.5, 95.2, 127.2, 127.5, 128.7, 128.8, 130.5, 152.7, 201.3.

ANEXO 1

ARTIGOS PUBLICADOS



Stereocontrolled palladium(0)-catalyzed preparation of unsaturated azidosugars: an easy access to 2- and 4-aminoglycosides

Ronaldo N. de Oliveira,^{a,b} Louis Cottier,^a Denis Sinou^{a,*} and Rajendra M. Srivastava^{b,*}

^aLaboratoire de Synthèse Asymétrique, UMR 5181, ESCPE Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, 43 boulevard du 11 Novembre 1918, 69662 Villeurbanne Cedex, France

^bDepartamento de Química Fundamental, Universidade Federal de Pernambuco, Cidade Universitaria, 50740-540 Recife, PE, Brazil

Received 26 April 2005; revised 7 June 2005; accepted 8 June 2005

Available online 1 July 2005

Abstract—The palladium-catalyzed substitution of alkyl 4,6-di-*O*-acetyl- α -D-erythro-hex-2-eno-pyranosides using NaN_3 as the nucleophile gave predominantly the corresponding alkyl 2-azido-2,3,4-trideoxy- α -D-threo-hex-2-enopyranosides in the presence of $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. However, alkyl 6-*O*-acetyl-4-azido-2,3,4-trideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosides were obtained as the major products using $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ as the catalyst in the presence of dppb as the added ligand. Conversely, alkyl 6-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-4-*O*-methoxycarbonyl-2,3-dideoxy- α -D-hex-2-enopyranosides gave exclusively alkyl 4-azido-6-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-2,3,4-trideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosides in the presence of $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{PPh}_3$ as the catalyst and Me_3SiN_3 as the nucleophile. The bis-hydroxylation followed by hydrogenation of ethyl 4-azido-2,3,4-trideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranoside afforded the corresponding 4-amino- α -D-mannopyranoside, when propyl 2-azido-2,3,4-trideoxy- α -D-threo-hex-3-enopyranoside gave the 2-amino- α -D-altropyranoside under the same conditions.

© 2005 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Various aminosugars are present in nature.^{1,2} They also represent an important class of carbohydrate units, some of them being found in numerous oligosaccharides and glycoconjugates.^{3–14} For instance 4-aminosugars are major structural elements in some compounds exhibiting very important biological properties such as pyranmycin,^{15,16} acarbose,^{17–20} apramycin,²¹ apicamycin,²² aebramycin,^{21,23,24} and trehalosamine derivatives.^{25–28}

Due to the very large spectrum of their possible applications in chemistry, biochemistry, medicine, as well as pharmaceutical fields,^{3,15,16,29–34} extensive studies have thus been performed towards the synthesis of these aminosugars.

One of the most convenient routes to aminosugars is the introduction on the appropriate carbohydrate of a nitrogen substituent via the use of a tethered nitrogen nucleophile.³⁵ The amino group was most often introduced and masked via a nucleophilic displacement of halides or sulfonates as an azido group, which was finally converted into the amino group at the end of the synthesis.^{15,16,36–43}

In connection with our interest on the valorisation of unsaturated carbohydrates as starting materials for the synthesis of biologically active compounds, and particularly the metal-catalyzed functionalization of these unsaturated compounds,^{44–55} we expected that the azido group could be introduced stereospecifically at position 4 of 2,3-unsaturated substrates under very mild conditions using a palladium-catalyzed reaction. Secondary and tertiary amines have already been introduced on this position under palladium-catalysis.^{56,57} Palladium-catalyzed azidation of allylic esters has also been investigated using sodium azide^{58,59} or trimethylsilyl azide as the nucleophile.^{60–62} These unsaturated 4-azido-2,3-dideoxyhexopyranosides would be valuable starting materials for the synthesis of 4-amino-2,3-dideoxyhexopyranosides or various 4-aminohexopyranosides.

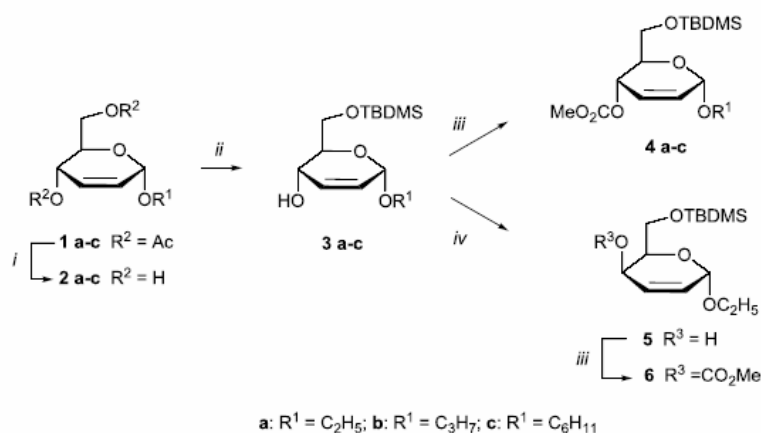
In this paper, we described the methodologies used for the introduction of the azido function at C-4 and C-2 on 2,3-dideoxyhex-2-enopyranosides and the transformation of the latter to some aminosugars.

2. Results and discussion

The starting alkyl 2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosides **1a–c** were prepared via a Ferrier reaction of 3,4,6-tri-*O*-acetyl-D-glucal with the corresponding alcohol (Scheme 1).^{63,64} Deacetylation of unsaturated carbohydrates

Keywords: Palladium catalyst; Azidation; Alkyl azidohehexopyranoside; Amino carbohydrate.

* Corresponding authors. Tel.: +33 4 72448183; fax: +33 4 78898914; e-mail: sinou@univ-lyon1.fr



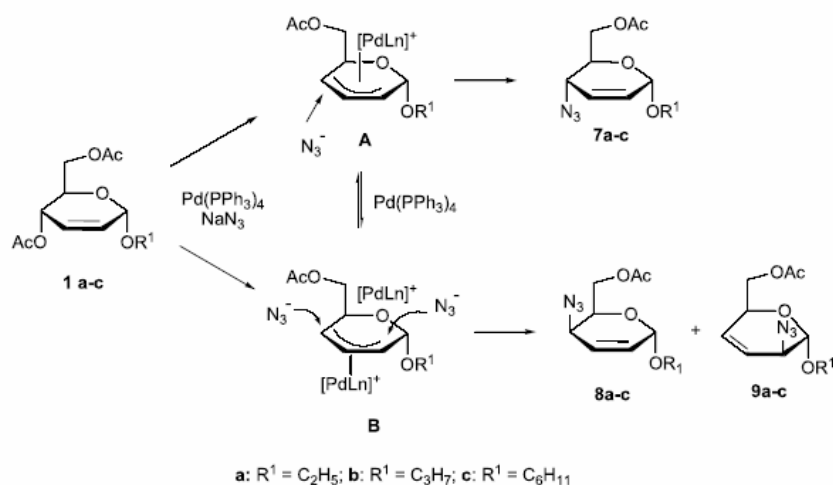
Scheme 1. Reagents and conditions: i: cat. MeONa, MeOH; ii: *tert*-BuMe₂SiCl, imidazole, DMF, 0 °C; iii: CH₃OCOCl, pyridine, DMAP, CH₂Cl₂, 0 °C; iv: PPh₃, ClCH₂CO₂H, diethyl azodicarboxylate, toluene, then cat. MeONa, MeOH.

1a-c with sodium methoxide in methanol (Zemplén procedure⁶⁵) afforded quantitatively the corresponding unsaturated diols **2a-c**. The regioselective monoprotection of the primary hydroxyl function of compounds **2a-c** with TBDMSCl gave the corresponding monosilylated unsaturated derivatives **3a-c** in quite good yields (Scheme 1). Reaction of compounds **3a-c** with methyl chloroformate in the presence of pyridine afforded the corresponding unsaturated carbonates **4a-c**. The *threo* derivative **6** was obtained from the *erythro* derivative **3a** in a two-step sequence, involving an inversion of configuration at C-4 via a Mitsunobu reaction using chloroacetic acid in presence of triphenylphosphine and diethyl azodicarboxylate, followed by saponification with sodium methoxide in methyl alcohol, and subsequent treatment with methylchloroformate in the presence of pyridine.

The azidation of unsaturated carbohydrates **1a-c** was first examined in detail using Pd(PPh₃)₄ as the catalyst and sodium azide as the nucleophile as a typical example (Scheme 2), the reaction being performed in a THF/H₂O mixture at 50 °C. The

results summarized in Table 1 showed that azidation occurred in 72–78% yields after column chromatography, affording a mixture of three unsaturated azides **7-9 a-c** in a quite similar ratio whatever the aglycon present; however, the expected 4-azido compound **7** was the minor one and 2-azido compound **9** was the major product (Table 1, entries 1–3). Even performing the azidation reaction in the presence of Pd(PPh₃)₄ and 5 equiv of PPh₃ gave practically the same results (Table 1, entries 4 and 5). Fortunately, substitution of PPh₃ by the chelating bidentate ligand dppb [or 1,4-bis(diphenylphosphino)butane] (2 equiv of ligand per palladium) resulted in a very highly regio- and stereoselectivity, the expected unsaturated azide **7** being obtained with chemical yields up to 92%, the two other allylic azides **8** and **9** being observed as traces (Table 1, entries 6–8). It is noteworthy that adding more dppb (Table 1, entry 9) gave the same ratio of isomers **7c-9c**, although the catalyst seemed more sluggish. The same behaviour was observed using Pd₂(dba)₃ and 4 dppb as the catalyst (Table 1, entry 10).

The formation of these three isomers could be rationalized



Scheme 2.

Table 1. Palladium-catalyzed azidation of carbohydrates 1a–c using NaN_3 as the nucleophile

Entry	Carbohydrate	Catalyst	Time (h)	Yield (%) ^a	Ratio 7:8:9 ^b
1	1a	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	1	76	14:32:54
2	1b	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	1	72	15:32:53
3	1c	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	1	78	14:36:50
4	1a	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4 + 5 \text{ PPh}_3$	2	69	14:30:56
5	1b	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4 + 5 \text{ PPh}_3$	2	68	19:29:52
6	1a	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4 + 2 \text{ dppb}$	1	70	91:2:7
7	1b	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4 + 2 \text{ dppb}$	1	69	92:4:4
8	1c	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4 + 2 \text{ dppb}$	1	72	86:8:6
9	1c	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4 + 4 \text{ dppb}$	1	46	76:13:11
10	1a	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3 + 4 \text{ dppb}$	2	45	84:11:5

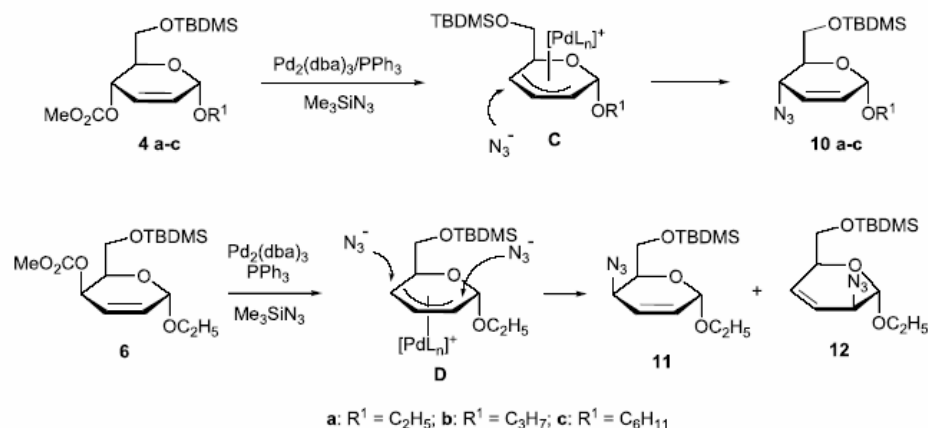
^a Calculated on the mixture of compounds 7–9 after column chromatography.^b Determined by ^1H NMR on the mixture.

according to Scheme 2. The first step is the oxidative addition of the unsaturated carbohydrate **1** to $\text{Pd}(0)$ species giving the $(\pi\text{-allyl})\text{palladium}$ intermediate **A** with inversion of configuration at the allylic carbon. The attack of N_3^- occurs *trans* to the palladium on the $\pi\text{-allyl}$ complex **A** at C-4 only, the C-2 position being crowded by the aglycon moiety, affording allylic azide **7**. However, this $\pi\text{-allyl}$ palladium complex **A** could be in equilibrium with the $\pi\text{-allyl}$ palladium complex **B** formed by the attack of the palladium species on complex **A**. The attack of the azide ion on complex **B** afforded the two unsaturated azides **8** and **9** with inversion of configuration; the formation of azide **9** as the major product is probably due also to steric hindrance at C-4, the position at C-2 being less crowded. Another possibility is the isomerization of the allylic azides in the presence of $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. In order to underline this isomerization, the three allylic azides **7a**, **8a**, and **9a** were treated separately under similar reaction conditions ($\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$) in the presence of $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ at 50°C for 1 h. Compound **7a** gave a 94:3:3 mixture of **7a**, **8a**, and **9a**, compound **8a** a 11:67:22 mixture of **7a**, **8a**, and **9a**, and compound **9a** a 18:30:52 mixture of **7a**, **8a**, and **9a**. Isomerization effectively occurred, but it seems that this reaction is slow. It is to be noticed that the thermal isomerization of allylic azide **9a** under the same conditions but without added $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ does not occur, only 3% of compound **8a** being formed; however, heating the mixture at 70°C for 14 h increased the amount of **8a** to 26%. The difference observed using PPh_3 or dppb as the ligand, quite similar to the results

of Murahashi and coll.⁵⁸ could be related to the bulkiness of the palladium catalyst, which prevents the attack of the free palladium complex on the $\pi\text{-allyl}$ palladium intermediate **A**.

We then examined the azidation of alkyl 6-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-4-*O*-methoxycarbonyl-2,3-dideoxy- α -D-hex-2-enopyranosides (**4a–c**) using Me_3SiN_3 as the nucleophile in the presence of $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ or tris(dibenzylideneacetone)dipalladium and PPh_3 in THF at 50°C (Scheme 3). Starting from unsaturated carbohydrate **4a**, the highest conversion and chemical yield were obtained using 10% Pd and a ratio $[\text{PPh}_3]/[\text{Pd}]=4$, with a chemical yield up to 73% for **10a** after column chromatography (Table 2, entries 1–3). Using these optimised conditions, the unsaturated carbohydrates **4b** and **4c** gave the corresponding unsaturated azides **10b** and **10c** in 69 and 71% chemical yields, respectively. It is to be noticed that the sole formation of the azide **10** was observed under these conditions; this could be due probably to the use of the more reactive allylic carbonate instead of the acetate, avoiding the presence of any palladium(0) complex in solution.⁶⁶ The retention of configuration resulted from an *exo* attack of the nucleophile at the C-4 of the $\pi\text{-allyl}$ palladium complex **C**.

The structures of compounds **7–10** were assigned on the basis of their ^1H and ^{13}C NMR spectral analysis. The vicinal coupling constants $J_{4,5}=9.4\text{--}10.0\text{ Hz}$ observed for the hydrogen atom H-4 for compounds **7a–c** and **10a–c**



Scheme 3.

Table 2. Palladium-catalyzed azidation of carbohydrates **4a–c** using Me₃SiN₃ as the nucleophile

Entry	Carbohydrate	% Pd	[PPh ₃]/[Pd]	Time (h)	Conversion of 4 (%) ^a	Yield of 10 (%) ^b
1	4a	5	2/1	24	40	15
2	4a	5	4/1	5	80	54
3	4a	10	4/1	2	100	73
4	4b	10	4/1	2	100	69
5	4c	10	4/1	2	100	71

^a Determined by ¹H NMR on the crude product.^b Chemical yield of pure product **10** after column chromatography.

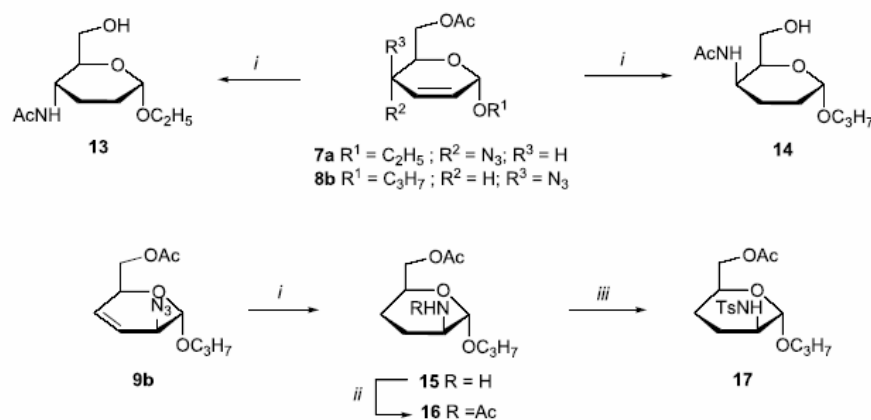
indicated a *trans* diaxial relationship between H-4 and H-5, proving the *erythro* configuration. Conversely, the signal for the same proton H-4 in compounds **8a–c** appeared at δ = 3.35–3.36 ppm, with a coupling constant $J_{4,5}$ = 1.5–2.3 Hz, characteristic for a *cis* relationship between H-4 and H-5, and therefore, a *threo* configuration for **8**. We noticed also that the H-4 signal for *erythro* compounds **7a–c** and **10a–c** appeared at higher δ values than that of the analogous hydrogen atom for *threo* compounds **8a–b** ($\Delta\delta$ = 0.53 ppm), owing to the respective axial and equatorial orientation of H-4. The ¹³C NMR spectra, and particularly the chemical shift of the anomeric carbon, also gave some informations. These signals appeared at δ 99.2, 99.3 and 97.3 ppm for compounds **9a**, **9b**, **9c**, respectively, compared to 94.2, 94.4 and 92.8 ppm for compounds **8a**, **8b**, and **8c**; this is characteristic for a 3,4-insaturation versus a 2,3-insaturation in enopyranose chemistry.⁵⁶ In addition, a very weak $J_{1,2}$ coupling constant observed for compounds **8a–c** is also in agreement with 2,3-enopyranosides having the α -D-*threo* configuration.⁵⁶ Further, spectral data for compounds **8** and **9** are in agreement with those published for quite similar structures.⁴²

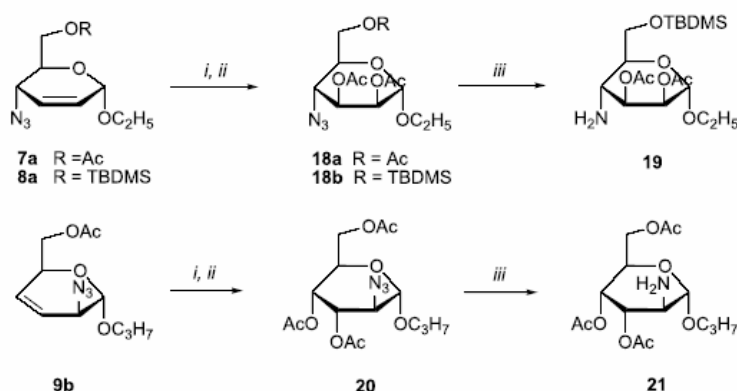
In order to confirm unambiguously the assigned configurations, azidocarbohydrates **7a**, **8b**, and **9b**, were transformed to the corresponding saturated amines **13**, **14**, and **15** (Scheme 4). Reduction of 4-azido- α -D-hex-2-enopyranosides **7a** and **8b**, having, respectively, the *erythro* and *threo* configuration, with hydrogen in the presence of palladium on charcoal gave the corresponding saturated compounds **13** and **14** bearing a 4-acetamido group in quite good chemical yields. Such O $\rightarrow$ N migration of an acetate during hydrogenation in carbohydrate chemistry has already been

observed.⁶⁷ The ¹H and ¹³C NMR spectra are in good agreement with the proposed structures. Coupling constants $J_{5,4}$ = 9.8 and 1.4 Hz are observed for compounds **13** and **14**, respectively, characteristic of a *trans* and a *cis* relationship for H-4 and H-5. The IR spectra showed two amide bands (1640, 1570 cm⁻¹) next to C=O vibration (1730 cm⁻¹), as well as a OH band (3300 cm⁻¹). Furthermore, the ¹H NMR spectra showed only one proton for the NHAc signal as a doublet (δ 5.48 and 6.27 ppm for **13** and **14**, respectively).

Reduction of unsaturated 2-azido-3,4-dideoxy- α -D-*threo*-pyranoside **9b** gave quantitatively the 2-amino-2,3,4- α -D-*threo*-pyranoside **15** that was transformed into the acetamido and toluenesulfonamido derivatives **16** and **17** (Scheme 3). The configuration of toluenesulfonamido derivative **17** was confirmed by NMR. The H-2 signal appeared as a dd with coupling constants $J_{2,3eq}$ = $J_{2,3ax}$ = 3.0 Hz, and $J_{2,1}$ = 0 Hz, suggesting that H-2 is equatorial. Moreover, the relation between H-2 and NH was clearly showed using a H,H COSY spectrum, when a H,H NOESY experiment showed a NOE contact due to a *syn* relationship, between NH and H-1, H-3_{eq} and H-4_{ax}.

We finally, turned our attention to the palladium-catalyzed reaction of ethyl 6-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-4-*O*-methoxycarbonyl-2,3-dideoxy- α -D-*threo*-hex-2-enopyranoside (**6**) with Me₃SiN₃ under the above optimized conditions (Scheme 3). A 40:60 mixture of 4-azido-2,3,4-trideoxy- α -D-*threo*-hex-2-enopyranoside **11** and 2-azido-2,3,4-trideoxy- α -D-*threo*-hex-2-enopyranoside **12** was obtained in 76% chemical yield. The structures of compounds **11** and **12** were assigned from the ¹H and ¹³C NMR spectra of the mixture, which showed some similarities with the spectra of

Scheme 4. Reagents and conditions: i: H₂ (1 bar), Pd/C, CH₃OH; ii: Ac₂O, pyridine, 0 °C; iii: TsCl, pyridine, CH₂Cl₂, 0 °C.



Scheme 5. Reagents and conditions: i: cat. OsO₄, NMO, acetone/water, rt; ii: Ac₂O, pyridine; iii: H₂, Pd/C, CH₃CO₂Et.

compounds **8a** and **9a**, respectively. However, since these two compounds **11** and **12** could not be separated, the mixture was desilylated using *n*-Bu₄NF·3H₂O in THF, and the resulting mixture was acetylated using (CH₃CO)₂O in C₅H₅N to give in 77% global yield a mixture of two compounds, whose characteristics, after separation, are similar to those of compounds **8a** and **9a**. The formation of these two regioisomers having the *threo* configuration resulted from the attack of the nucleophile at the two termini C-4 and C-2 of the π -allyl complex **D**; such behaviour has already been observed in palladium-catalyzed alkylation starting from the *threo* derivative.⁴⁹

Ethyl 4-azido- α -D-erythro-hex-2-enopyranosides **7a** and **10a** were subjected to the bis-hydroxylation reaction in the presence of a catalytic amount of OsO₄, followed by acetylation of the obtained mixture (Scheme 5). As expected ethyl 4-azido-4-deoxy- α -D-mannopyranosides **18a** and **18b** were obtained in 91 and 85% chemical yield, respectively, as the unique products. These compounds resulted from the bishydroxylation on the less hindered side of the double bond, as expected from preceding results in this field.^{68,69} The assigned configurations are mainly based on the coupling constant $J_{4,5}$ = 10.3, 10.6 Hz, and $J_{3,4}$ = 9.9, 10.6 Hz (δ 3.82 and 3.88 ppm, respectively, for H-4) for **18a** and **18b**, characteristics of an axial-axial disposition for H-3, H-4 and H-5. Moreover reduction of the azido derivative **18b** with molecular hydrogen in the presence of Pd/C afforded ethyl 4-amino-4-deoxy- α -D-mannopyranoside **19** in 87% yield, characterized again by the axial-axial couplings $J_{4,5}$ = $J_{3,4}$ = 10.5 Hz.

Bis-hydroxylation of propyl 2-azido-2,3,4-trideoxy- α -D-threo-hex-3-enopyranoside **9b** under the same conditions gave, after acetylation, the unique propyl 3,4,6-tri-O-acetyl-2-azido-2-deoxy- α -D-altropyranoside (**20**) in 77% yield, which was reduced in 80% yield to the corresponding triacetylated 2-aminoaltropyranoside **21** (Scheme 5). The bis-hydroxylation occurred again on the less hindered side of the double bond of the azido carbohydrate **9b**. The altrose configuration is consistent with the NMR data. The coupling constant $J_{4,5}$ = 8.1 Hz for H-4 at δ 5.24 ppm is in agreement with an axial-axial disposition of H-4 and H-5. Moreover, a H,H NOESY experiment showed no NOE contact between

H-5 and H-3, which should be expected if the bis-hydroxylation occurred on the other side of the double bond.

3. Conclusion

In conclusion, the palladium-catalyzed substitution of allylic acetate or carbonate derivatives of alkyl α -D-erythro-hex-2-enopyranosides is a useful methodology for the preparation of unsaturated 4-azido or 2-azidopyranosides. The selectivity of the palladium-catalyzed substitution is dependent on the nature of the catalyst used and the leaving group at C-4 of the carbohydrate. Alkyl 4,6-di-O-acetyl- α -D-erythro-hex-2-eno-pyranosides gave predominantly alkyl 2-azido-2,3,4-trideoxy- α -D-threo-hex-2-enopyranosides in the presence of Pd(PPh₃)₄, when alkyl 6-O-acetyl-4-azido-2,3,4-trideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosides were obtained as the major products in the presence of dppb as the added ligand. Conversely, alkyl 6-O-(*tert*-butyldimethylsilyl)-4-O-methoxycarbonyl-2,3-dideoxy- α -D-hex-2-enopyranosides gave exclusively alkyl 4-azido-6-O-(*tert*-butyldimethylsilyl)-2,3,4-trideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosides in the presence of Pd(0)/PPh₃ as the catalyst. These readily accessible 2- or 4-azido unsaturated carbohydrates are key intermediates for the preparation of aminocarbohydrates. For example, the bishydroxylation of ethyl 4-azido-2,3,4-trideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranoside **10a** afforded 4-amino- α -D-mannopyranoside **19**, when propyl 2-azido-2,3,4-trideoxy- α -D-threo-hex-3-enopyranoside **9b** gave the corresponding 2-amino- α -D-altropyranoside **21** under the same conditions.

4. Experimental

Melting points were determined on a Buchi melting point apparatus and are uncorrected. Optical rotations were measured on a Perkin Elmer Model 241 polarimeter. The IR spectra were obtained on a Perkin Elmer Model 681. ¹H (300 MHz) and ¹³C NMR (75.5 MHz) spectra were recorded on a Bruker AM 300 spectrometer; chemical shifts are reported with reference to SiMe₄ or CDCl₃ as an internal standard. Exact mass spectra were recorded on a Finnigan Mat 95 XL spectrometer. Thin layer chromatography (TLC) was carried out on plates coated with silica

gel (60 F-254), and column chromatography on Silica gel 60 or Silica Florisil Merck, the ratio of solvents being measured in volume.

Alkyl 4,6-di-*O*-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-*erythro*-hex-2-enopyranosides (**1a–c**) and alkyl 2,3-dideoxy- α -D-*erythro*-hex-2-enopyranosides (**2a–c**) have been prepared according to literature procedures.^{53,64,70,71}

4.1. General procedure for the preparation of alkyl 6-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-2,3-dideoxy- α -D-*erythro*-hex-2-enopyranosides (**3a–c**)

To a solution of unsaturated carbohydrate **2** (1 mmol) and imidazole (75 mg, 1.1 mmol) in DMF (4 mL) maintained at 0 °C was slowly added *tert*-butyldimethylsilyl chloride (166 mg, 1.1 mmol). The solution was stirred at rt until TLC showed no more starting material. After addition of water (15 mL), and extraction with ether (3 × 15 mL), the organic layer was dried. After evaporation of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography using petroleum ether/EtOAc (9:1) as the eluent to give the corresponding alkyl 6-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-2,3-dideoxy- α -D-*erythro*-hex-2-enopyranoside **3**.

4.1.1. Ethyl 6-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-2,3-dideoxy- α -D-*erythro*-hex-2-enopyranoside (3a**).** Yield 83%; oil; R_f = 0.4 (CHCl₃); $[\alpha]_D^{20}$ +23 (c 1.0, CH₂Cl₂) [lit.⁷² +22.1 (c 1.0, CH₂Cl₂)]; the ¹H and ¹³C NMR data are in agreement with the literature.⁷²

4.1.2. Propyl 6-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-2,3-dideoxy- α -D-*erythro*-hex-2-enopyranoside (3b**).** Yield 84%; oil; R_f = 0.4 (CHCl₃); $[\alpha]_D^{20}$ +25 (c 1.5, CH₂Cl₂). IR: 3500, 1080 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ -0.01 (s, 6H, SiMe₂), 0.80 (s, 9H, CMe₃), 1.51 (m, 2H, CH₂CH₃), 2.80 (d, 1H, OH, J = 4.3 Hz), 3.33 (dt, 1H, OCH₂CH₂, J = 9.4, 6.6 Hz), 3.55–3.72 (m, 3H, OCH₂CH₂, H-5, H-6), 3.79 (dd, 1H, H-6', J = 9.8, 5.1 Hz), 4.04 (ddd, 1H, H-4, J = 6.3, 4.3, 2.0 Hz), 4.82 (br s, 1H, H-1), 5.59 (ddd, 1H, H-2, J = 10.2, 2.5, 2.0 Hz), 5.80 (br d, 1H, H-3, J = 10.2 Hz); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ -5.1, 10.9, 18.5, 23.2, 26.2, 64.5, 65.6, 70.4, 71.6, 94.3, 126.2, 133.5. Anal. Calcd for C₁₅H₃₀O₄Si: C, 59.56; H, 10.0. Found: C, 59.15; H, 10.39.

4.1.3. Cyclohexyl 6-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-2,3-dideoxy- α -D-*erythro*-hex-2-enopyranoside (3c**).** Yield 80%; oil; R_f = 0.5 (CHCl₃); $[\alpha]_D^{20}$ +31 (c 1.0, CHCl₃); IR: 3450, 1060 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ -0.1 (s, 6H, SiMe₂), 0.81 (s, 9H, CMe₃), 1.27–1.80 (m, 10H, 5 × CH₂), 2.70 (d, 1H, OH, J = 4.3 Hz), 3.50 (m, 1H, C₅H₁₀CHO), 3.65–3.78 (m, 3H, H-5, H-6, H-6'), 4.01 (m, 1H, H-5), 4.98 (br s, 1H, H-1), 5.60 (ddd, 1H, H-2, J = 10.2, 2.6, 2.2 Hz), 5.80 (br d, 1H, H-3, J = 10.2 Hz); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ -5.1, 18.6, 24.0, 24.6, 26.0, 26.2, 34.1, 34.3, 65.7, 67.4, 70.5, 76.5, 92.8, 127.0, 132.8. Anal. Calcd for C₁₈H₃₄O₄Si: C, 63.11; H, 10.00. Found: C, 62.93; H, 10.02.

4.2. General procedure for the preparation of alkyl 6-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-4-*O*-methoxycarbonyl-2,3-dideoxy- α -D-hex-2-enopyranoside (**4a–c**)

To a solution of unsaturated carbohydrate **3** (1.2 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) maintained at 0 °C was added pyridine, (200 mg, 2.4 mmol), DMAP (50 mg), and methyl chloroformate (227 mg, 2.4 mmol). After being stirred at rt for 24 h, the solution was diluted with water (5 mL) and extracted with CH₂Cl₂ (3 × 15 mL). Evaporation of the solvent followed by column chromatography gave the corresponding carbonate **4** as an oil.

4.2.1. Ethyl 6-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-4-*O*-methoxycarbonyl-2,3-dideoxy- α -D-*erythro*-hex-2-enopyranoside (4a**).** Yield 74%; oil; R_f = 0.8 (CHCl₃); $[\alpha]_D^{20}$ +91 (c 1.1, CH₂Cl₂); IR: 1750, 1270 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.01 (s, 6H, SiMe₂), 0.8 (s, 9H, CMe₃), 1.12 (t, 3H, CH₃CH₂, J = 7.2 Hz), 3.49 (dq, 1H, OCH₂CH₃, J = 9.7, 7.0 Hz), 3.73 (s, 3H, CH₃O), 3.68–3.75 (m, 2H, H-6, H-6'), 3.79 (dq, 1H, OCH₂CH₃, J = 9.4, 7.1 Hz), 3.89 (ddd, 1H, H-5, J = 9.7, 4.3, 3.0 Hz), 4.96 (br s, 1H, H-1), 5.10 (br dd, 1H, H-4, J = 9.4, 1.4 Hz), 5.77 (ddd, 1H, H-2, J = 10.2, 2.6, 2.6 Hz), 5.89 (br d, 1H, H-3, J = 10.2 Hz); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ -5.1, 15.6, 18.8, 26.3, 55.3, 63.0, 64.4, 69.5, 94.4, 128.7, 129.1, 155.6. Anal. Calcd for C₁₆H₃₀O₆Si: C, 55.46; H, 8.73. Found: C, 55.68; H, 8.56.

4.2.2. Propyl 6-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-4-*O*-methoxycarbonyl-2,3-dideoxy- α -D-*erythro*-hex-2-enopyranoside (4b**).** Yield 79%; oil; R_f = 0.7 (CHCl₃); $[\alpha]_D^{20}$ +92 (c 1.0, CH₂Cl₂); IR: 1750, 1270 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ -0.01 (s, 6H, SiMe₂), 0.84 (s, 9H, CMe₃), 1.16 (t, 3H, CH₂CH₃, J = 7.1 Hz), 1.55 (m, 2H, CH₂CH₃), 3.38 (dt, 1H, OCH₂CH₂, J = 13.1, 6.6 Hz), 3.48 (dt, 1H, OCH₂CH₂, J = 13.1, 7.0 Hz), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 3.62–3.82 (m, 2H, H-6, H-6'), 3.88 (m, 1H, H-5), 4.94 (br s, 1H, H-1), 5.08 (br d, 1H, H-4, J = 9.4 Hz), 5.75 (ddd, 1H, H-2, J = 10.2, 2.6, 2.3 Hz), 5.87 (br d, 1H, H-3, J = 10.2 Hz); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ -5.2, 10.9, 18.6, 23.2, 26.2, 55.0, 62.9, 64.1, 69.3, 69.4, 94.2, 128.6, 128.9, 155.4. Anal. Calcd for C₁₇H₃₂O₆Si: C, 56.64; H, 8.95. Found: C, 57.00; H, 9.28.

4.2.3. Cyclohexyl 6-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-4-*O*-methoxycarbonyl-2,3-dideoxy- α -D-*erythro*-hex-2-enopyranoside (4c**).** Yield 69%; oil; R_f = 0.7 (CHCl₃); $[\alpha]_D^{20}$ +88 (c 1.0, CH₂Cl₂); IR: 1750, 1270 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ -0.1 (s, 6H, SiMe₂), 0.91 (s, 9H, CMe₃), 1.20–1.90 (m, 10H, 5 × CH₂), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.60–3.90 (m, 3H, C₅H₁₀CHO, H-6, H-6'), 4.02 (ddd, 1H, H-5, J = 9.4, 4.3, 3.2 Hz), 5.16 (dd, 1H, H-4, J = 9.4, 1.7 Hz), 5.19 (br s, 1H, H-1), 5.82 (ddd, 1H, H-2, J = 10.1, 2.5, 1.7 Hz), 5.95 (br d, 1H, H-3, J = 10.1 Hz); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ -5.1, 18.8, 24.6, 24.8, 26.0, 26.3, 32.3, 34.1, 55.3, 63.2, 69.4, 69.6, 76.3, 92.6, 128.8, 129.3, 155.6. Anal. Calcd for C₂₀H₃₆O₆Si: C, 59.97; H, 9.06. Found: C, 60.31; H, 9.49.

4.2.4. Ethyl 6-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-4-*O*-methoxycarbonyl-2,3-dideoxy- α -D-*threo*-hex-2-enopyranoside (6**).** To a solution of unsaturated carbohydrate **3a** (1.3 g, 4.8 mmol) in toluene (2.5 mL) was added triphenylphosphine (2.5 g,

9.6 mmol) and chloroacetic acid (0.9 g, 9.6 mmol). After being stirred for 30 min at rt, diethyl azodicarboxylate (1.7 g, 9.6 mmol) was added and the solution was stirred for 24 h. The solution was filtered, then washed with hexane (10×5 mL) and concentrated. The resulting oil was dissolved in methanol (30 mL) and treated with a catalytic amount of sodium methanolate. After 2 h, the solution was concentrated, the oil was dissolved in CH₂Cl₂ (30 mL) and the solution washed with a 0.1 N aqueous solution of ammonium chloride (10 mL). Evaporation of the solvent under reduced pressure gave the *threo* derivative **5** (950 mg, 73% yield) as an oil, whose characteristics were in agreement with the literature.¹³ Following the procedure described for **4**, the carbonate **6** was obtained (750 mg, 48% from **3a**) as an oil. *R*_f=0.6 (eluent hexane/ethyl acetate 9:1); [α]_D²⁰ −148 (c 1, CH₂Cl₂); IR: 1750, 1270 cm^{−1}; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ −0.06 (s, 3H, SiMe), −0.01 (s, 3H, SiMe), 0.82 (s, 9H, CMe₃), 1.17 (t, 3H, CH₃CH₂, *J*=7.2 Hz), 3.48 (dq, 1H, OCH₂CH₃, *J*=9.6, 7.2 Hz), 3.65–3.75 (m, 2H, H-6, H-6'), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 3.79 (dq, 1H, OCH₂CH₃, *J*=9.6, 7.2 Hz), 4.13 (ddd, 1H, H-5, *J*=6.9, 6.6, 2.3 Hz), 4.82 (dd, 1H, H-4, *J*=5.5, 2.3 Hz), 4.98 (d, 1H, H-1, *J*=3.0 Hz), 5.97 (dd, 1H, H-2, *J*=10.0, 3.0 Hz), 6.13 (dd, 1H, H-3, *J*=10.0, 5.5 Hz); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ −5.3, δ −5.1, 15.6, 18.5, 26.1, 55.1, 61.9, 64.2, 66.6, 69.5, 94.0, 125.3, 131.8, 155.8. Anal. Calcd for C₁₆H₃₀O₆Si: C, 55.46; H, 8.73. Found: C, 55.23; H, 8.75.

4.3. Palladium-catalyzed azidation using sodium azide. General procedure

The catalytic system was prepared by stirring for 1 h in a Schlenk tube under argon the palladium complex (3%) and the corresponding ligand in tetrahydrofuran (3 mL). This solution was added under argon to a Schlenk tube containing the unsaturated carbohydrate **1** (1 mmol) and sodium azide (72 mg, 1.1 mmol) in a mixture THF/water (3 mL/2 mL). The mixture was stirred at 50 °C for 1 h, and then extracted with ether (3×10 mL), and the combined extracts were washed successively with 1 M HCl (30 mL), saturated NaHCO₃ (30 mL) and brine (30 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄. Removal of the solvent under reduced pressure gave a residue that was submitted to column chromatography on silica gel using petroleum ether/EtOAc as the eluent to afford the pure corresponding allyl azide **7**, **8** and **9**.

4.3.1. Ethyl 6-*O*-acetyl-4-azido-2,3,4-trideoxy-α-*D*-erythro-hex-2-enopyranoside (7a). Oil; *R*_f=0.6 (petroleum ether/EtOAc 4:1); [α]_D²⁰ +219 (c 1.0, CH₂Cl₂); IR: 2100, 1740 cm^{−1}; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.25 (t, 3H, CH₃CH₂, *J*=7.2 Hz), 2.11 (s, 3H, CH₃CO), 3.58 (dq, 1H, OCH₂CH₃, *J*=9.6, 7.0 Hz), 3.80 (dq, 1H, OCH₂CH₃, *J*=9.6, 7.2 Hz), 3.89 (br d, 1H, H-4, *J*=10.0 Hz), 3.94 (ddd, 1H, H-5, *J*=10.0, 4.4, 2.4 Hz), 4.28 (dd, 1H, H-6', *J*=11.9, 4.4 Hz), 4.35 (dd, 1H, H-6, *J*=11.9, 2.4 Hz), 5.03 (d, 1H, H-1, *J*=2.3 Hz), 5.94 (ddd, 1H, H-2, *J*=10.3, 2.3, 1.7 Hz), 6.00 (br d, 1H, H-3, *J*=10.3 Hz); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 15.6, 21.1, 54.8, 63.8, 64.6, 68.0, 94.4, 128.0, 129.3, 171.0. Anal. Calcd for C₁₀H₁₅O₄N₃: C, 49.79; H, 6.27. Found: C, 49.99; H, 6.37.

4.3.2. Ethyl 6-*O*-acetyl-4-azido-2,3,4-trideoxy-α-*D*-threo-

hex-2-enopyranoside (8a). Oil; *R*_f=0.6 (petroleum ether/EtOAc 4:2); [α]_D²⁰ −255 (c 2.0, CH₂Cl₂); IR: 2100, 1745 cm^{−1}; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.25 (t, 3H, CH₃CH₂, *J*=7.0 Hz), 2.09 (s, 3H, CH₃CO), 3.36 (dd, 1H, H-4, *J*=5.2, 1.5 Hz), 3.59 (dq, 1H, OCH₂CH₃, *J*=9.8, 7.0 Hz), 3.84 (dq, 1H, OCH₂CH₃, *J*=9.8, 7.0 Hz), 4.25–4.34 (m, 3H, H-5, H-6, H-6'), 5.07 (d, 1H, H-1, *J*=2.8 Hz), 6.09 (dd, 1H, H-3, *J*=10.1, 5.2 Hz), 6.16 (dd, 1H, H-2, *J*=10.1, 2.8 Hz); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 15.6, 21.1, 52.8, 64.2, 64.4, 68.4, 94.2, 124.4, 131.4, 171.0. HRMS: Calcd for C₁₀H₁₆O₄N₃ [M+H−N₂]⁺: 214.1079. Found: 214.1080.

4.3.3. Ethyl 6-*O*-acetyl-2-azido-2,3,4-trideoxy-α-*D*-threo-hex-3-enopyranoside (9a). Oil; *R*_f=0.7 (petroleum ether/EtOAc 4:1); [α]_D²⁰ +370 (c 0.7, CHCl₃); IR: 2100, 1740 cm^{−1}; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.24 (t, 3H, CH₃CH₂, *J*=7.2 Hz), 2.09 (s, 3H, CH₃CO), 3.35 (br d, 1H, H-2, *J*=4.0 Hz), 3.62 (dq, 1H, OCH₂CH₃, *J*=9.8, 7.2 Hz), 3.82 (dq, 1H, OCH₂CH₃, *J*=9.8, 7.0 Hz), 4.2 (d, 2H, H-6, H-6', *J*=5.1 Hz), 4.42 (m, 1H, H-5), 5.00 (br s, 1H, H-1), 5.90 (dddd, 1H, H-3, *J*=10.5, 5.1, 2.1, 1.1 Hz), 6.1 (br d, 1H, H-4, *J*=10.5 Hz); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 15.0, 21.2, 55.0, 64.7, 65.6, 66.9, 99.2, 121.1, 131.3, 171.0. HRMS: Calcd for C₁₀H₁₆O₄N₃ [M+H]⁺: 242.1141. Found: 242.1142.

4.3.4. Propyl 6-*O*-acetyl-4-azido-2,3,4-trideoxy-α-*D*-erythro-hex-2-enopyranoside (7b). Oil; *R*_f=0.7 (petroleum ether/EtOAc 4:1); [α]_D²⁰ +145 (c 1.0, CH₂Cl₂); IR: 2100, 1740 cm^{−1}; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.94 (t, 3H, CH₃CH₂, *J*=7.4 Hz), 1.62 (m, 2H, CH₂CH₃), 2.11 (s, 3H, CH₃CO), 3.48 (dt, 1H, OCH₂CH₂, *J*=9.4, 6.4 Hz), 3.71 (dt, 1H, OCH₂CH₂, *J*=9.4, 6.8 Hz), 3.88 (br d, 1H, H-4, *J*=9.9 Hz), 3.94 (ddd, 1H, H-5, *J*=9.9, 4.7, 2.3 Hz), 4.28 (dd, 1H, H-6', *J*=12.1, 4.7 Hz), 4.35 (dd, 1H, H-6, *J*=12.1, 2.3 Hz), 5.01 (br d, 1H, H-1, *J*=1.5 Hz), 5.9 (ddd, 1H, H-2, *J*=10.3, 1.8, 1.8 Hz), 6.00 (br d, 1H, H-3, *J*=10.3 Hz); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 11.1, 21.2, 23.3, 54.8, 63.9, 71.0, 68.1, 94.5, 128.0, 129.3, 171.1. HRMS: Calcd for C₁₁H₁₈O₄N₃ [M+H]⁺: 256.1297. Found: 256.1299.

4.3.5. Propyl 6-*O*-acetyl-4-azido-2,3,4-trideoxy-α-*D*-threo-hex-2-enopyranoside (8b). Oil; *R*_f=0.6 (petroleum ether/EtOAc 8:2); [α]_D²⁰ −273 (c 0.6, CH₂Cl₂); IR: 2100, 1735 cm^{−1}; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.94 (t, 3H, CH₃CH₂, *J*=7.4 Hz), 1.64 (m, 2H, CH₂CH₃), 2.09 (s, 3H, CH₃CO), 3.35 (dd, 1H, H-4, *J*=5.4, 1.7 Hz), 3.50 (dt, 1H, OCH₂CH₂, *J*=9.1, 6.4 Hz), 3.73 (dt, 1H, OCH₂CH₂, *J*=9.1, 6.7 Hz), 4.25–4.35 (m, 3H, H-5, H-6, H-6'), 5.06 (d, 1H, H-1, *J*=2.7 Hz), 6.07 (dd, 1H, H-3, *J*=10.2, 5.4 Hz), 6.17 (dd, 1H, H-2, *J*=10.2, 2.7 Hz); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 11.0, 21.1, 23.3, 52.8, 64.2, 70.6, 68.5, 94.4, 124.3, 131.4, 170.9. HRMS: Calcd for C₁₁H₁₈O₄N₃ [M+H]⁺: 256.1297. Found: 256.1291.

4.3.6. Propyl 6-*O*-acetyl-2-azido-2,3,4-trideoxy-α-*D*-threo-hex-3-enopyranoside (9b). Oil; *R*_f=0.7 (petroleum ether/EtOAc 4:1); [α]_D²⁰ +421 (c 1.0, CH₂Cl₂); IR: 2100, 1740 cm^{−1}; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.92 (t, 3H, CH₃CH₂), 1.60 (m, 2H, CH₂CH₃), 2.09 (s, 3H, CH₃CO), 3.35 (br d, 1H, H-2, *J*=4.0 Hz), 3.50 (dt, 1H,

OCH₂CH₂, $J=9.6, 6.6$ Hz), 3.70 (dt, 1H, OCH₂CH₂, $J=9.6, 6.8$ Hz), 4.24 (m, 2H, H-6, H-6'), 4.42 (m, 1H, H-5), 4.98 (br s, 1H, H-1), 5.91 (dddd, 1H, H-3, $J=10.4, 4.5, 2.1, 1.1$ Hz), 6.11 (br d, 1H, H-4, $J=10.4$ Hz); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 10.9, 21.2, 23.1, 55.0, 65.6, 69.9, 70.8, 99.3, 121.1, 131.3, 171.3. Anal. Calcd for C₁₁H₁₇O₄N₃: C, 51.76; H, 6.71. Found: C, 51.70; H, 6.85.

4.3.7. Cyclohexyl 6-*O*-acetyl-4-azido-2,3,4-trideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranoside (7c). Oil; $R_f=0.7$ (petroleum ether/EtOAc 4:1); $[\alpha]_D^{20} +139$ (c 1.5, CH₂Cl₂); IR: 2100, 1740 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.10–1.90 (m, 10H, 5×CH₂), 2.11 (s, 3H, CH₃CO), 3.63 (m, 1H, C₅H₁₀CHO), 3.87 (dd, 1H, H-4, $J=9.9, 1.4$ Hz), 3.98 (ddd, 1H, H-5, $J=9.9, 5.3, 2.6$ Hz), 4.29 (dd, 1H, H-6', $J=12.1, 5.3$ Hz), 4.32 (dd, 1H, H-6, $J_{6,5}=12.1, 2.6$ Hz), 5.15 (br s, 1H, H-1), 5.90 (ddd, 1H, H-2, $J=10.2, 2.4, 2.0$ Hz), 5.98 (br d, 1H, H-3, $J=10.2$ Hz); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 21.2, 24.6, 24.8, 25.9, 32.5, 34.1, 54.9, 64.0, 68.0, 77.0, 93.0, 127.8, 129.9, 171.1. Anal. Calcd for C₁₄H₂₁O₄N₃: C, 56.94; H, 7.17. Found: C, 57.41; H, 7.61.

4.3.8. Cyclohexyl 6-*O*-acetyl-4-azido-2,3,4-trideoxy- α -D-threo-hex-2-enopyranoside (8c). Oil; $R_f=0.6$ (petroleum ether/EtOAc 4:1); $[\alpha]_D^{20} -207$ (c 2.4, CH₂Cl₂); IR: 2100, 1740 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.3–1.9 (m, 10H, 5×CH₂), 2.08 (s, 3H, CH₃CO), 3.35 (dd, 1H, H-4, $J=5.3, 2.3$ Hz), 3.67 (m, 1H, C₅H₁₀CHO), 4.29 (d, 2H, H-6, H-6', $J=5.8$ Hz), 4.38 (dt, 1H, H-5, $J=5.8, 2.3$ Hz), 5.21 (d, 1H, H-1, $J=2.7$ Hz), 6.06 (dd, 1H, H-3, $J=10.0, 5.3$ Hz), 6.15 (dd, 1H, H-2, $J=10.0, 2.7$ Hz); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 21.1, 24.5, 24.8, 25.9, 32.5, 34.1, 52.9, 64.3, 68.4, 76.8, 92.8, 124.1, 131.9, 170.9. HRMS: Calcd for C₁₄H₂₂O₄N₃ [M+H]⁺: 296.1610. Found: 296.1608.

4.3.9. Cyclohexyl 6-*O*-acetyl-2-azido-2,3,4-trideoxy- α -D-threo-hex-3-enopyranoside (9c). Oil; $R_f=0.7$ (petroleum ether/EtOAc 4:1); $[\alpha]_D^{20} +231$ (c 2.3, CH₂Cl₂); IR: 2100, 1740 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.11–1.91 (m, 10H, 5×CH₂), 2.09 (s, 3H, CH₃CO), 3.32 (d, 1H, H-2, $J=5.1$ Hz), 3.64 (m, 1H, C₅H₁₀CHO), 4.24 (d, 2H, H-6, H-6', $J=4.9$ Hz), 4.46 (m, 1H, H-5), 5.12 (br s, 1H, H-1), 5.89 (dddd, 1H, H-3, $J=10.3, 5.1, 2.3, 1.0$ Hz), 6.10 (br d, 1H, H-4, $J=10.3$ Hz); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 21.2, 24.3, 24.6, 25.9, 32.0, 33.7, 55.5, 65.7, 67.1, 76.5, 97.3, 121.3, 131.3, 171.3. HRMS: Calcd for C₁₄H₂₂O₄N₃ [M+H]⁺: 296.1610. Found: 296.1611.

4.4. Palladium-catalyzed azidation using trimethylsilyl azide. General procedure

To a mixture of Pd₂(dba)₃ (45 mg, 0.05 mmol), PPh₃ 5% (104 mg, 0.4 mmol), and the unsaturated carbohydrate **4** (0.1 mmol) in THF (2.5 mL) was added TMSN₃ (172 mg, 1.5 mmol). The solution was stirred at 50 °C for 2 h. Evaporation of the solvent under reduced pressure gave a residue that was purified by column chromatography on silica using petroleum ether/EtOAc (95:5) as the eluent to give the corresponding allylic azides **10a–c**.

4.4.1. Ethyl 4-azido-6-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-2,3,4-trideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranoside (10a). Yield

73%; oil; $R_f=0.6$ (petroleum ether/EtOAc 49:1); $[\alpha]_D^{20} +129$ (c 1.1, CH₂Cl₂); IR: 2100 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.00 (s, 6H, SiMe₂), 0.81 (s, 9H, CMe₃), 1.13 (t, 3H, CH₃CH₂), $J=7.2$ Hz), 3.45 (dq, 1H, OCH₂CH₃, $J=9.6, 7.0$ Hz), 3.64 (dq, 1H, OCH₂CH₃, $J=9.6, 3.4$ Hz), 3.72–3.78 (m, 3H, H-5, H-6, H-6'), 3.86 (br d, 1H, H-4, $J=9.6$ Hz), 4.91 (br s, 1H, H-1), 5.80 (ddd, 1H, H-2, $J=10.3, 2.4, 2.3$ Hz), 5.88 (br d, 1H, H-3, $J=10.3$ Hz); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ -5.0, 15.6, 18.8, 26.3, 54.4, 63.3, 64.3, 70.7, 94.2, 128.7, 129.1. Anal. Calcd for C₁₄H₂₇O₃N₃Si: C, 53.64; H, 8.68. Found: C, 53.49; H, 8.58.

4.4.2. Propyl 4-azido-6-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-2,3,4-trideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranoside (10b). Yield 69%; oil; $R_f=0.7$ (petroleum ether/EtOAc 49:1); $[\alpha]_D^{20} +117$ (c 1.5, CH₂Cl₂); IR: 2100 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.00 (s, 6H, Me₂Si), 0.80 (t, 3H, CH₃CH₂, $J=7.2$ Hz), 0.82 (s, 9H, CMe₃), 1.52 (m, 2H, CH₃CH₂), 3.34 (dt, 1H, OCH₂CH₂, $J=9.4, 6.6$ Hz), 3.57–3.71 (m, 2H, OCH₂CH₂, H-5), 3.75 (d, 2H, H-6, H-6', $J=4.0$ Hz), 3.85 (br d, 1H, H-4, $J=9.7$ Hz), 4.89 (br s, 1H, H-1), 5.80 (ddd, 1H, H-2, $J=10.2, 2.3, 2.3$ Hz), 5.87 (br d, 1H, H-3, $J=10.2$ Hz); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ -5.0, 11.0, 18.8, 23.3, 26.3, 54.5, 63.3, 70.6, 70.7, 94.4, 128.6, 129.1. Anal. Calcd for C₁₅H₂₉O₃N₃Si: C, 55.01; H, 8.93. Found: C, 55.28; H, 9.14.

4.4.3. Cyclohexyl 4-azido-6-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-2,3,4-trideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranoside (10c). Yield 71%; oil; $R_f=0.8$ (petroleum ether/EtOAc 49:1); $[\alpha]_D^{20} +105$ (c 1.0, CH₂Cl₂); IR: 2100 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.01 (s, 6H, SiMe₂), 0.82 (s, 9H, CMe₃), 1.10–1.80 (m, 10H, 5×CH₂), 3.30–3.75 (m, 4H, C₅H₁₀CHO, H-5, H-6, H-6'), 3.82 (br d, 1H, H-4, $J=9.4$ Hz), 5.04 (br s, 1H, H-1), 5.77 (ddd, 1H, H-2, $J=10.0, 2.6, 2.1$ Hz), 5.86 (br d, 1H, H-3, $J=10.0$ Hz); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ -5.0, 18.9, 24.6, 24.8, 26.0, 32.4, 34.2, 26.3, 54.5, 63.5, 70.6, 76.5, 92.5, 128.3, 129.7. Anal. Calcd for C₁₈H₃₃O₃N₃Si: C, 58.82; H, 9.05. Found: C, 58.39; H, 9.32.

4.4.4. Ethyl 4-azido-6-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-2,3,4-trideoxy- α -D-threo-hex-2-enopyranoside (11) and ethyl 2-azido-6-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-2,3,4-trideoxy- α -D-threo-hex-3-enopyranoside (12). The title compounds were obtained as described before using Me₃SiN₃ as the azido nucleophile starting from carbonate **6** (500 mg 1.4 mmol). Purification by silica gel chromatography using petroleum ether/ethyl acetate (95:5) as the eluent gave the regioisomeric azides **11** and **12** as a 40:60 inseparable mixture (340 mg, 76% yield), which gave, however, distinct signals patterns in the ¹H and ¹³C NMR spectra. Colourless oil; $R_f=0.8$ (petroleum ether/EtOAc 9:1). Anal. Calcd for C₁₄H₂₇O₃N₃Si: C, 53.64; H, 8.68. Found: C, 53.96; H, 8.89.

4.4.5. Ethyl 4-azido-6-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-2,3,4-trideoxy- α -D-threo-hex-2-enopyranoside (11). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ -0.01 (s, 3H, SiMe), 0.01 (s, 3H, SiMe), 0.82 (s, 9H, CMe₃), 1.15 (t, 3H, CH₃CH₂, $J=7.2$ Hz), 3.33 (dd, 1H, H-4, $J=4.8, 2.1$ Hz), 3.50–3.65 (m, 1H, OCH₂CH₃), 3.76–3.88 (m, 3H, OCH₂CH₃, H-6, H-6'),

4.16 (ddd, 1H, $J=9.0, 6.8, 2.4$ Hz, H-5), 4.96 (br s, 1H, H-1), 6.08 (dm, 1H, H-3, $J=10.0$ Hz), 6.13 (dd, 1H, H-2, $J=10.0, 2.4$ Hz); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ -5.0, 15.6, 18.7, 26.2, 52.7, 63.0, 64.4, 70.9, 94.2, 125.0, 131.2.

4.4.6. Ethyl 2-azido-6-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-2,3,4-trideoxy- α -D-threo-hex-3-enopyranoside (12). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ -0.01 (s, 3H, SiMe), 0.01 (s, 3H, SiMe), 0.82 (s, 9H, CMe_3), 1.15 (t, 3H, CH_3CH_2 , $J=7.2$ Hz), 3.27 (br d, 1H, H-2, $J=4.3$ Hz), 3.50–3.65 (m, 2H, OCH_2CH_3), 3.76–3.88 (m, 2H, H-6, H-6'), 4.22 (m, 1H, H-5), 4.87 (br s, 1H, H-1), 5.74 (br dd, 1H, H-3, $J=10.4, 4.3$ Hz), 6.17 (br d, 1H, H-4, $J=10.4$ Hz); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ -5.0, 15.6, 18.7, 26.2, 0.82, 15.0, 21.2, 55.6, 64.1, 66.1, 69.3, 98.9, 119.3, 133.1.

4.4.7. Ethyl 4-acetylamino-2,3,4-trideoxy- α -D-erythro-hexopyranoside (13). A solution of azide **7a** (100 mg, 0.4 mmol) in methanol (10 mL) was stirred under H_2 (2 bar) for 17 h in the presence of 10% Pd-C (20 mg). The catalyst was removed by filtration and evaporation of the solvent under reduced pressure afforded the amino sugar **13** (79 mg, 90% yield) as a solid; mp = 119–121 °C; $R_f=0.3$ (petroleum ether/EtOAc/methanol 6:3:1); $[\alpha]_D^{20} +108$ (c 0.5, CH_2Cl_2); IR: 3400, 1730, 1640, 1540 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.21 (t, 3H, CH_3CH_2 , $J=7.0$ Hz), 1.83 (br s, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 2.04 (s, 3H, CH_3CO), 3.39 (br d, 1H, H-5, $J=9.8$ Hz), 3.48 (dq, 1H, OCH_2CH_3 , $J=9.8, 6.8$ Hz), 3.58 (dd, 1H, H-6, $J=13.0, 1.7$ Hz), 3.67 (dd, 1H, H-6', $J=13.0, 2.7$ Hz), 3.73 (m, 1H, OCH_2CH_3), 3.95 (m, 1H, H-4), 4.89 (br s, 1H, H-1), 5.48 (d, 1H, NH, $J=7.4$ Hz); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ 16.6, 24.6, 26.2, 30.9, 46.7, 63.5, 63.9, 70.4, 97.5, 172.9. Anal. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{N}$: C, 55.28; H, 8.81. Found: C, 54.79; H, 8.74.

4.4.8. Propyl 4-acetylamino-2,3,4-trideoxy- α -D-threo-hexopyranoside (14). Reduction of **8b** following the procedure already described for the preparation of **13** gave compound **14** in 94% yield as a solid; mp = 45–47 °C; $R_f=0.2$ (petroleum ether/EtOAc/methanol 6:3:1); $[\alpha]_D^{20} +36$ (c 0.5, CH_2Cl_2); IR: 3400, 1700, 1570, 1480 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.93 (t, 3H, CH_3CH_2 , $J=7.4$ Hz), 1.50–1.80 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$), 2.07 (s, 3H, CH_3CO), 3.05 (br s, 1H, OH), 3.33 (dd, 1H, H-6, $J=11.7, 8.5$ Hz), 3.35 (dt, 1H, OCH_2CH_3 , $J=13.4, 6.6$ Hz), 3.52 (dd, 1H, H-6', $J=11.7, 5.7$ Hz), 3.58 (dt, 1H, OCH_2CH_3 , $J=13.4, 7.0$ Hz), 4.01 (ddd, 1H, H-5, $J=8.2, 5.9, 1.4$ Hz), 4.15 (dm, 1H, H-4, $J=7.1$ Hz), 4.81 (br s, 1H, H-1), 6.27 (d, 1H, NH, $J=7.1$ Hz); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ 11.0, 23.1, 23.2, 23.6, 25.2, 44.2, 62.0, 69.4, 69.4, 96.9, 171.9. HRMS: Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 232.1549. Found: 232.1543.

4.4.9. Propyl 6-*O*-acetyl-2-amino-2,3,4-trideoxy- α -D-threo-hexopyranoside (15). Reduction of **9b** following the procedure already described for the preparation of **13** gave compound **15** in 97% yield; $R_f=0.1$ (petroleum ether/EtOAc/methanol 6:3:1); $[\alpha]_D^{20} +24$ (c 0.3, CH_2Cl_2); IR: 3400, 1740 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.94 (t, 3H, CH_3CH_2 , $J=7.4$ Hz), 1.45–1.70 (m, 8H, $3\times\text{CH}_2$, NH_2), 2.09 (s, 3H, CH_3CO), 2.84 (br s, 1H, H-2), 3.39 (dt, 1H, OCH_2CH_3 , $J=9.6, 6.4$ Hz), 3.64 (dt, 1H, OCH_2CH_3 , $J=9.6, 7.0$ Hz), 3.94–4.12 (m, 3H, H-6, H-6', H-5), 4.58 (br s, 1H, H-1); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ

11.1, 21.3, 21.5, 23.2, 25.8, 47.9, 67.1, 67.2, 69.4, 102.0, 171.3. HRMS: Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 232.1548. Found: 232.1548.

4.4.10. Propyl 2-acetylamino-6-*O*-acetyl-2,3,4-trideoxy- α -D-threo-hexopyranoside (16). To a solution of amino carbohydrate **15** (75 mg, 0.32 mmol) in pyridine (1.5 mL) at 0 °C was added acetic anhydride (1 mL), and the mixture was stirred for 13 h at rt. The solution was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by chromatography on Silica Fluorisil using petroleum ether/EtOAc (4:6) as the eluent to give **16** (78 mg, 88% yield) as a solid; mp = 60–63 °C; $R_f=0.4$ (petroleum ether/EtOAc/methanol 6:3:1); $[\alpha]_D^{20} +77$ (c 1.0, CH_2Cl_2); IR: 3300, 1740, 1650, 1540 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.94 (t, 3H, CH_3CH_2 , $J=7.4$ Hz), 1.42–1.72 (m, 6H, CH_2), 2.01 (s, 3H, CH_3CO), 2.09 (s, 6H, CH_3CO), 3.39 (dt, 1H, OCH_2CH_3 , $J=9.4, 6.4$ Hz), 3.62 (dt, 1H, OCH_2CH_3 , $J=9.4, 6.6$ Hz), 3.97–4.10 (m, 4H, H-6, H-6', H-5, H-2), 4.61 (br s, 1H, H-1), 6.09 (br d, 1H, NH, $J=8.5$ Hz); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ 11.0, 21.1, 23.0, 22.3, 22.7, 23.6, 46.0, 66.7, 67.0, 69.5, 98.9, 170.1, 171.2. Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{N}$: C, 57.13; H, 8.48. Found: C, 57.11; H, 8.53.

4.4.11. Propyl 6-*O*-acetyl-2-*p*-toluenesulfonylamino-2,3,4-trideoxy- α -D-threo-hexopyranoside (17). To a solution of amino carbohydrate **15** (50 mg, 0.21 mmol) in pyridine (1 mL) and CH_2Cl_2 (2 mL) at 0 °C was added *p*-toluenesulfonyl chloride (42 mg, 0.22 mmol), and the mixture was stirred for 16 h at rt. The reaction mixture was then diluted with water (10 mL), and extracted with dichloromethane (2×5 mL). Evaporation of the solvent under reduced pressure gave a residue that was purified by chromatography on Silica Fluorisil using petroleum ether/EtOAc (7:3) as the eluent to give **17** (58 mg, 70% yield) as an oil. $R_f=0.7$ (petroleum ether/EtOAc/methanol 6:3:1); $[\alpha]_D^{20} +38$ (c 2.0, CH_2Cl_2); IR: 3300, 1740 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 0.79 (t, 3H, CH_3CH_2 , $J=7.4$ Hz), 1.41 (m, 1H, H-4_{eq}), 1.49 (m, 1H, H-4_{ax}), 1.52 (m, 2H, CH_2CH_3), 1.57 (m, 1H, H-3_{eq}), 1.98 (m, 1H, H-3_{ax}), 2.00 (s, 3H, CH_3CO), 2.35 (s, 3H, CH_3Ar), 3.18 (dt, 1H, OCH_2CH_3 , $J=9.6, 6.4$ Hz), 3.34 (ddd, 1H, H-2, $J=9.6, 3.0, 3.0$ Hz), 3.43 (dt, 1H, OCH_2CH_3 , $J=9.6, 6.8$ Hz), 3.93 (m, 1H, H-5), 4.00 (dd, 1H, H-6, $J=11.6, 6.5$ Hz), 4.04 (dd, 1H, H-6', $J=11.6, 3.6$ Hz), 4.27 (br s, 1H, H-1), 5.21 (d, 1H, NH, $J=9.6$ Hz), 7.23 (d, 2H, Ar, $J=8.3$ Hz), 7.69 (d, 2H, Ar, $J=8.3$ Hz); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ 11.0, 21.2, 22.9, 21.8, 21.9, 23.7, 50.0, 66.6, 66.9, 69.4, 98.7, 127.3, 127.4, 130.2, 138.3, 143.9, 171.3. Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{O}_6\text{NS}$: C, 56.08; H, 7.06. Found: C, 55.65; H, 7.39.

4.5. General procedure for bis-hydroxylation

The unsaturated azide **7a**, **9b**, or **10a** (1 mmol) was dissolved in a 4:1 mixture of acetone/water (5 mL) in the presence of a catalytic amount of osmium tetroxide (2%) and *N*-methylmorpholine-*N*-oxide (458 mg, 4 mmol). The mixture was stirred overnight at rt, NaHSO_3 (500 mg) was then added, and the mixture was stirred for 30 min. A saturated aqueous solution of NaCl (10 mL) was added, and the mixture was extracted with EtOAc (2×10 mL). The organic layer was dried over Na_2SO_4 . After evaporation of the solvent under reduced pressure, the crude mixture

obtained was acetylated using Ac₂O/pyridine for 1 day. After removing the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography on silica gel using petroleum ether/EtOAc (8:2) as the eluent to afford the corresponding pure saturated azido carbohydrate.

4.5.1. Ethyl 2,3,6-tri-*O*-acetyl-4-azido-4-deoxy- α -D-mannopyranoside (18a). Yield 91%; oil; R_f =0.3 (petroleum ether/EtOAc 4:1); $[\alpha]_D^{20}$ +101 (c 1.7, CH₂Cl₂); IR: 1750, 2100 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.23 (t, 3H, CH₃CH₂), J =7.0 Hz), 2.08 (s, 3H, CH₃CO), 2.14 (s, 3H, CH₃CO), 2.15 (s, 3H, CH₃CO), 3.52 (dq, 1H, OCH₂CH₃, J =9.8, 7.1 Hz), 3.72 (dq, 1H, OCH₂CH₃, J =9.8, 7.1 Hz), 3.82 (dd, 1H, H-4, J =10.3, 9.9 Hz), 3.70–3.80 (m, 1H, H-5), 4.31 (dd, 1H, H-6', J =12.1, 4.1 Hz), 4.37 (dd, 1H, H-6, J =12.1, 2.1 Hz), 4.81 (d, 1H, H-1, J =1.7 Hz), 5.21 (dd, 1H, H-2, J =3.2, 1.7 Hz), 5.30 (dd, 1H, H-3, J =9.9, 3.2 Hz); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 15.2, 21.1, 21.1, 21.2, 57.5, 63.7, 64.4, 69.0, 69.4, 70.9, 97.8, 169.9, 170.3, 171.0. Anal. Calcd for C₁₄H₂₁O₈N₃: C, 46.80; H, 5.89. Found: C, 46.30; H, 5.92.

4.5.2. Ethyl 2,3-di-*O*-acetyl-4-azido-6-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-4-deoxy- α -D-mannopyranoside (18b). Yield 85%; oil; R_f =0.6 (petroleum ether/EtOAc 9:1); $[\alpha]_D^{20}$ +108 (c 0.5, CH₂Cl₂); IR: 1750, 2100 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.00 (s, 6H, SiMe₂), 0.83 (s, 9H, CMe₃), 1.09 (t, 3H, CH₃CH₂, J =7.0 Hz), 1.98 (s, 3H, CH₃CO), 2.01 (s, 3H, CH₃CO), 3.38 (dq, 1H, OCH₂CH₃, J =9.8, 7.0 Hz), 3.44 (ddd, 1H, H-5, J =10.6, 3.4, 1.7 Hz), 3.6 (dq, 1H, OCH₂CH₃, J =9.8, 7.1 Hz), 3.71 (dd, 1H, H-6', J =11.5, 1.7 Hz), 3.81 (dd, 1H, H-6, J =11.5, 3.4 Hz), 3.88 (dd, 1H, H-4, J =10.6, 10.6 Hz), 4.68 (d, 1H, H-1, J =1.7 Hz), 5.06 (dd, 1H, H-2, J =3.3, 1.8 Hz), 5.17 (dd, 1H, H-3, J =10.6, 3.4 Hz); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ -5.0, 15.2, 18.7, 21.2, 26.2, 57.0, 62.6, 63.9, 69.6, 70.9, 71.8, 97.6, 170.4, 170.1. Anal. Calcd for C₁₈H₃₃O₇N₃Si: C, 50.10; H, 7.71. Found: C, 49.80; H, 7.69. HRMS: Calcd for C₁₈H₃₄O₇N₃Si [M+H]⁺: 432.2166. Found: 432.2165.

4.5.3. Propyl 3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-azido-2-deoxy- α -D-altropyranoside (20). Yield 77%; oil; R_f =0.4 (petroleum ether/EtOAc 4:1); $[\alpha]_D^{20}$ +148 (c 2.3, CH₂Cl₂); IR: 1740, 2100 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.97 (t, 3H, CH₃CH₂, J =7.4 Hz), 1.64 (m, 2H, CH₃CH₂), 2.08 (s, 3H, CH₃CO), 2.09 (s, 3H, CH₃CO), 2.11 (s, 3H, CH₃CO), 3.45 (dt, 1H, OCH₂CH₂, J =9.4, 6.3 Hz), 3.71 (dt, 1H, OCH₂CH₂, J =9.4, 6.7 Hz), 3.83 (dd, 1H, H-2, J =6.6, 3.5 Hz), 4.15 (dd, 1H, H-6', J =11.8, 2.9 Hz), 4.25 (ddd, 1H, H-5, J =7.0, 5.6, 2.9 Hz), 4.35 (dd, 1H, H-6, J =11.8, 5.6 Hz), 4.76 (d, 1H, H-1, J =3.5 Hz), 5.12 (dd, 1H, H-3, J =6.6, 3.6 Hz), 5.19 (dd, 1H, H-4, J =7.0, 3.6 Hz); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 11.0, 21.1, 23.1, 60.6, 62.8, 70.8, 66.0, 68.3, 68.8, 99.1, 170.0, 170.3, 170.9. Anal. Calcd for C₁₅H₂₃O₈N₃: C, 48.25; H, 6.21. Found: C, 48.41; H, 6.40.

4.6. General procedure for the synthesis of amino sugars 19 and 21.

A solution of unsaturated azido carbohydrate 18b or 20 (1 mmol) in ethyl acetate (5 mL) was stirred under H₂ atmosphere (1 atm) for 16 h in the presence of 10% Pd–C

(10% w/w of azido sugar). The catalyst was then removed by filtration and the solvent was evaporated under reduced pressure. The obtained residue was purified by chromatography on Silica Florisil using 4% MeOH in CH₂Cl₂ as the eluent affording the corresponding amino sugar 19 and 21, respectively.

4.6.1. Ethyl 2,3-di-*O*-acetyl-4-amino-6-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-4-deoxy- α -D-mannopyranoside (19). Yield 87%; oil; R_f =0.6 (CH₂Cl₂/MeOH 19:1); $[\alpha]_D^{20}$ +96 (c 1, CH₂Cl₂); IR: 3400, 1740 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ -0.01 (s, 6H, SiMe₂), 0.82 (s, 9H, CMe₃), 1.11 (t, 3H, CH₃CH₂, J =7.0 Hz), 1.28 (br s, 2H, NH₂), 1.97 (s, 3H, CH₃CO), 1.99 (s, 3H, CH₃CO), 3.13 (dd, 1H, H-4, J =10.5, 10.5 Hz), 3.32–3.48 (m, 2H, OCH₂CH₃, H-5), 3.63 (dq, 1H, OCH₂CH₃, J =9.6, 7.1 Hz), 3.77 (dd, 1H, H-6, J =11.3, 3.2 Hz), 3.83 (dd, 1H, H-6', J =11.3, 4.3 Hz), 4.67 (d, 1H, H-1, J =1.3 Hz), 4.98 (dd, 1H, H-3, J =10.5, 3.2 Hz), 5.05 (dd, 1H, H-2, J =3.2, 1.3 Hz); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ -4.9, 15.3, 18.7, 21.2, 21.3, 26.3, 48.7, 63.6, 63.9, 69.7, 73.2, 74.4, 97.7, 170.6, 170.9. Anal. Calcd for C₁₈H₃₅O₇NSi: C, 53.31; H, 8.70. Found: C, 53.99; H, 8.80.

4.6.2. Propyl 3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-amino-2-deoxy- α -D-altropyranoside (21). Yield 80%; oil; R_f =0.5 (CH₂Cl₂/MeOH 19:1); $[\alpha]_D^{20}$ +78 (c 1.5, CH₂Cl₂); IR: 3400, 1740 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.97 (t, 3H, CH₃CH₂, J =7.5 Hz), 1.55–1.68 (m, 4H, NH₂, CH₃CH₂), 2.05 (s, 3H, CH₃CO), 2.08 (s, 3H, CH₃CO), 2.10 (s, 3H, CH₃CO), 3.24 (dd, 1H, H-2, J =5.5, 2.8 Hz), 3.40 (dt, 1H, OCH₂CH₂, J =9.4, 6.2 Hz), 3.68 (dt, 1H, OCH₂CH₂, J =9.4, 6.8 Hz), 4.15 (dd, 1H, H-6', J =11.3, 2.1 Hz), 4.27–4.40 (m, 2H, H-5, H-6), 4.66 (d, 1H, H-1, J =2.8 Hz), 5.04 (1H, H-3, J =5.5, 3.6 Hz), 5.24 (dd, 1H, H-4, J =8.1, 3.6 Hz); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 11.1, 21.1, 21.2, 21.3, 23.2, 54.5, 63.1, 70.4, 66.0, 68.3, 68.8, 101.9, 170.2, 170.8, 171.1. Anal. Calcd for C₁₅H₂₅O₈N: C, 51.87; H, 7.25. Found: C, 52.05; H, 7.58.

Acknowledgements

We are indebted to the CAPES/COFECUB programme no. 334/01 for financial support and CNPq-Brazil for providing a fellowship to one of us (R. N. de O.).

References and notes

- Kennedy, J. F.; White, C. A. *Bioactive Carbohydrates in Chemistry, Biochemistry and Biology*; Ellis Horwood: Chichester, UK, 1983.
- Horton, D.; Wander, J. D. In Pigman, W., Horton, D., Eds. 2nd ed.; *The Carbohydrates, Chemistry and Biochemistry*; Academic: London, 1980; Vol. IB, pp 644–740.
- Hanessian, S.; Haskell, T. H. In Pigman, W., Horton, D., Eds. 2nd ed.; *The Carbohydrates, Chemistry and Biochemistry*; Academic: London, 1970; Vol. IIA, pp 138–212.
- Hooper, I. R. *Aminoglycoside Antibiotics*; Springer: New York, 1982.

5. Haddad, J.; Kotra, L. P.; Mobashery, S. In *Glycochemistry Principles, Synthesis, and Applications*; Wang, P. G., Bertozzi, C. R., Eds.; Marcel Dekker: New York, 2001.
6. Banoub, J.; Boullanger, P.; Lafont, D. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1167–1195.
7. Dweck, R. A. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 683–720.
8. Michael, K.; Tor, Y. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 2091–2098.
9. Sears, P.; Wong, C.-H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 2300–2324.
10. Bernfield, M.; Gotte, M.; Park, P. W.; Reizes, O.; Fitzgerald, M. L.; Lincecum, J.; Zako, M. *Annu. Rev. Biochem.* **1999**, *68*, 729–777.
11. Wang, Y.; Kalka-Moll, W. M.; Roehrl, M. H.; Kasper, D. L. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2000**, *97*, 13478–13483.
12. Kotra, L. P.; Mobashery, S. *Curr. Org. Chem.* **2001**, *5*, 193–205.
13. Choi, Y.-H.; Roehrl, M. H.; Kasper, D. L.; Wang, J. Y. *Biochemistry* **2002**, *41*, 15144–15151.
14. Kalka-Moll, W. M.; Tzianabos, A. O.; Bryant, P. W.; Niemeyer, M.; Ploegh, H. L.; Kasper, D. L. *J. Immunol.* **2002**, *169*, 6149–6153.
15. Elchert, B.; Li, J.; Wang, J.; Hui, Y.; Rai, R.; Ward, P.; Takemoto, J. Y.; Bensaci, M.; Chang, C.-W.T. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1513–1523.
16. Chang, C.-W.T.; Hui, Y.; Elchert, B.; Wang, J.; Li, J.; Rai, R. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4603–4606.
17. Truscheit, E.; Frommer, W.; Junge, B.; Müller, L.; Schmidt, D. D.; Wingender, W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1981**, *20*, 744–761.
18. Puls, W.; Keup, U.; Kranse, H. P.; Thomas, G.; Hoffmeister, F. *Naturwissenschaften* **1977**, *64*, 536–537.
19. Clissold, S. P.; Edwards, C. *Drugs* **1988**, *35*, 214–243.
20. McAuliffe, J. C.; Stick, R. V.; Stone, B. A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2479–2482.
21. O'Connor, S.; Lam, L. K. T.; Jones, N. D.; Chaney, M. O. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2087–2092.
22. Suzuki, T.; Suzuki, S. T.; Yamada, I.; Koashi, Y.; Yamada, K.; Chida, N. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2874–2880.
23. Koch, K. F.; Rhoades, J. A. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1971**, *1970*, 309–313.
24. Koch, K. F.; Davis, F. A.; Rhoades, J. A. *J. Antibiot.* **1973**, *28*, 745–751.
25. Naganawa, H.; Usui, N.; Takita, T.; Hamada, M.; Maeda, K.; Umezawa, H. *J. Antibiot.* **1974**, *27*, 145–146.
26. Dolak, L. A.; Castle, T. M.; Laborde, A. L. *J. Antibiot.* **1980**, *33*, 690–694.
27. Baer, H. H.; Radatus, B. *Carbohydr. Res.* **1986**, *146*, 73–88.
28. Datta, A. K.; Takayama, K.; Nashed, M. A.; Anderson, L. *Carbohydr. Res.* **1992**, *218*, 95–109.
29. Kedar, P. S.; Abbotts, J.; Kovács, T.; Lesiak, K.; Torrence, P.; Wilson, S. H. *Biochemistry* **1990**, *29*, 3603–3611.
30. Priebe, W.; Van, N. T.; Burke, T. G.; Perez-Soler, R. *Anticancer Drugs* **1993**, *4*, 37–48.
31. Lothstein, L.; Sweatman, T. W.; Priebe, W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 1807–1812.
32. Kirschning, A.; Bechthold, A. F.-W.; Rohr, J. *Top. Curr. Chem.* **1997**, *188*, 1–84.
33. Weymouth-Wilson, A. C. *Nat. Prod. Rep.* **1997**, *99*–110.
34. Johnson, D. A.; Liu, H.-W. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1998**, *2*, 642–649.
35. Knapp, S. *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *9286*, 61–72.
36. Reist, E. J.; Spencer, R. R.; Calkins, D. F.; Baker, B. R.; Goodman, L. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 2312–2317.
37. Watanabe, K. A.; Goody, R. S.; Fox, J. *J. Tetrahedron* **1970**, *26*, 3883–3903.
38. Lichtenhalter, F. W.; Heidel, P. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1457–1462.
39. Malik, A.; Afza, N.; Voelter, W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1983**, 2103–2109.
40. Bassily, R. W.; El-Sokkary, R. I.; Silwanis, B. A.; Nematalla, A. S.; Nashed, M. A. *Carbohydr. Res.* **1993**, *239*, 197–207.
41. Monneret, C.; Rissé, S.; Ardouin, P.; Gouyette, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 137–146.
42. Fava, C.; Galeazzi, R.; Mobbili, G.; Orena, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2731–2741.
43. Hui, Y.; Chang, C.-W.T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2245–2248.
44. Brakta, M.; Lhoste, P.; Sinou, D. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1890–1896.
45. Bolitt, V.; Chaguir, B.; Sinou, D. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2481–2484.
46. Sinou, D.; Frappa, I.; Lhoste, P.; Porwanski, S.; Kryczka, B. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1251–1254.
47. Frappa, I.; Kryczka, B.; Lhoste, P.; Porwanski, S.; Sinou, D.; Zawisza, A. *J. Carbohydr. Chem.* **1998**, *17*, 1117–1130.
48. Moineau, C.; Bolitt, V.; Sinou, D. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 582–591.
49. Frappa, I.; Kryczka, B.; Lhoste, P.; Porwanski, S.; Sinou, D. *J. Carbohydr. Chem.* **1997**, *16*, 891–910.
50. Zawisza, A.; Kryczka, B.; Lhoste, P.; Porwanski, S.; Sinou, D. *J. Carbohydr. Chem.* **2000**, *19*, 795–804.
51. Sinou, D.; Bedjeguelal, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 4071–4077.
52. Xu, X.; Fakha, G.; Sinou, D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7539–7544.
53. de Freitas Filho, J. R.; Srivastava, R. M.; da Silva, W. J. P.; Cottier, L.; Sinou, D. *Carbohydr. Res.* **2003**, *338*, 673–680.
54. Wernicke, A.; Sinou, D. *J. Carbohydr. Chem.* **2001**, *20*, 181–190.
55. de Freitas Filho, J. R.; Cottier, L.; Srivastava, R. M.; Sinou, D. *Synlett* **2003**, 1358–1360.
56. Baer, H. H.; Hanna, Z. S. *Can. J. Chem.* **1981**, *59*, 889–906.
57. de Brito, T. M. B.; da Silva, L. P.; Siqueira, V. L.; Srivastava, R. M. *J. Carbohydr. Chem.* **1999**, *18*, 609–610.
58. Murahashi, S. I.; Taniguchi, Y.; Imada, Y.; Tanigawa, Y. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3292–3303.
59. Kok, G. B.; von Itzstein, M. *Carbohydr. Res.* **1997**, *302*, 237–240.
60. Safi, M.; Fahrang, R.; Sinou, D. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 527–530.
61. Sigismondi, S.; Sinou, D. *J. Chem. Res. (S)* **1996**, 46–47.
62. Shapiro, G.; Buechler, D. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5421–5424.
63. Toshima, K.; Ishizuka, T.; Matsuo, G.; Nakata, M. *Synlett* **1995**, *4*, 306–308.
64. de Freitas Filho, J. R.; Srivastava, R. M.; Soro, Y.; Cottier, L.; Descotes, G. *J. Carbohydr. Chem.* **2001**, *20*, 561–568.
65. Zemplén, G.; Pacsu, E. *Ber.* **1929**, *62*, 1613–1614.
66. Bäckvall, J. E.; Granberg, K. L.; Heumann, A. *Israel J. Chem.* **1991**, *31*, 17–24.
67. Liberek, B.; Dabrowska, A.; Frankowski, R.; Matuszewska, M.; Smiatcz, Z. *Carbohydr. Res.* **2002**, *337*, 1803–1810.
68. Stevens, C. L.; Filippi, J. B.; Taylor, K. G. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 1292–1293.
69. Donohoe, T. J.; Garg, R.; Moore, P. R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3407–3410.
70. Ferrier, R. J.; Prasad, N. *J. Chem. Soc.* **1969**, 570–575.
71. Kelly, D. R.; Piston, M. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2000**, 1559–1569.
72. Nguefack, J.-F.; Bolitt, V.; Sinou, D. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1341–1347.

With compliments of the Author

A Very Simple Synthesis of 1-(Ethyl 6-*O*-Acetyl-2,3,4-trideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranos-4-yl)-1,2,3-triazole Derivatives

Ronaldo N. de Oliveira,^{a,b} Denis Sinou,^{*a} Rajendra M. Srivastava^{*b}

^a Laboratoire de Synthèse Asymétrique, UMR 5181, ESCPE Lyon, Université Claude Bernard Lyon1, 43 boulevard du 11 Novembre 1918, 69662, Villeurbanne Cedex, France

Fax +33(4)78898914; E-mail: sinou@univ-lyon1.fr

^b Departamento de Química Fundamental, Universidade Federal de Pernambuco, Cidade Universitária, 50740-540, Recife, PE, Brazil

Received 25 July 2005; revised 16 August 2005

Abstract: The copper-catalyzed reaction of ethyl 4-azido-6-*O*-acetoxy-2,3,4-trideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranoside with various functionalized alkynes gave the corresponding 1-(ethyl 6-*O*-acetyl-2,3,4-trideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranos-4-yl)-1,2,3-triazole derivatives in quite good yields, which could be transformed into (ethyl 2,3,6-tri-*O*-acetyl-4-deoxy- α -D-mannopyranosyl)-1*H*-1,2,3-triazole by a simple bis-hydroxylation.

Key words: 1,2,3-triazole based-carbohydrate, hexenopyranoside, cycloaddition, Cu catalyst

Glycoconjugates play important roles in many biological processes,^{1–3} including particularly cellular recognition in the case of inflammation,^{4–6} tumor metastasis,⁷ immune response,^{8,9} and bacterial and viral infections.¹ In the course of a project involving the synthesis and biological evaluation of a series of new aminosugars,^{10–13} we were attracted by *N*-triazole derivatives of unsaturated carbohydrates where this heterocyclic nucleus is located at C-4 of the pyranosyl structure. Substituted triazoles have been shown to display important biological activity.^{14–17} Surprisingly, in view of the ready availability of these potential glycomimetics, the literature reports only a handful examples of *N*-substituted triazole carbohydrates, most of them bearing the triazole structure at the anomeric position.^{18–26} Herein, we describe some preliminary results dealing with the synthesis of some 1-(ethyl 6-*O*-acetyl-2,3,4-trideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranos-4-yl)-1,2,3-triazole derivatives.

We have recently described an easy access to ethyl 4-azido-6-*O*-acetoxy-2,3,4-trideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranoside (**2**) from unsaturated carbohydrate **1** by reaction of the latter with NaN₃ in the presence of Pd(PPh₃)₄ and 1,4-bis(diphenylphosphino)butane (dppb).²⁷ We expected that this unsaturated azido carbohydrate could be the precursor of the corresponding unsaturated 1,2,3-triazole derivative, which could be synthesized via a copper-catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition reaction with the appropriate alkyne.^{28,29} It is noteworthy that this copper-catalyzed reaction generally proceeds quantitatively under very mild conditions with very high regioselectivity and high tolerance of functionalities.

Ethyl 6-*O*-acetyl-4-azido-2,3,4-trideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranoside (**2**) reacted with ethynylbenzene in a 1:1 mixture of water and *tert*-butyl alcohol in the presence of copper(II) acetate and sodium ascorbate at room temperature to give ethyl 6-*O*-acetyl-2,3,4-trideoxy-4-(4-phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)- α -D-erythro-hex-2-enopyranoside (**3a**) as the sole product in 82% yield after column chromatographical purification (Scheme 1). The regioselectivity of the 1,3-dipolar cycloaddition reaction was explained according to the previous results using this methodology and to the mechanism proposed by Sharpless.²⁸

The scope of this copper-catalyzed introduction of the triazole moiety at C-4 of the unsaturated carbohydrate is remarkably efficient and can be used to link a variety of functionalities to this position of monosaccharides. Condensation of azido carbohydrate **2** with propargylic alcohol, methyl propiolate, and but-3-yn-2-one, gave the corresponding triazoles **3b**, **3c**, and **3d**, in 70%, 75%, and 83% yields, respectively, after purification by column chromatography. Reaction of *tert*-butyl prop-2-ynylcarbamate with azido carbohydrate **2** gave the unsaturated triazolyglycoside **3e** in 82% yield, showing the compatibility of the Boc group with the reaction conditions. Moreover, reaction of a racemic mixture of *N*-Boc-propargylglycine methyl ester gave triazole **3f** in 88% yield as a 1:1 mixture of the two epimers.

Condensation of unsaturated azido carbohydrate **2** (2 equiv) with 1,4-diethynylbenzene (1 equiv) afforded also cleanly 4,4'-[(1,4-phenylene)-bis(ethyl 6-*O*-acetyl-2,3,4-trideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosyl)]-di-1*H*-1,2,3-triazole (**4**) in 89% yield after column chromatography (Scheme 2). Compound **4** was then subjected to the bis-hydroxylation reaction in the presence of a catalytic amount of OsO₄ and *N*-methylmorpholine-*N*-oxide (NMO). As expected, 4,4'-[(1,4-phenylene)-bis(ethyl 2,3,6-*O*-acetyl-4-deoxy- α -D-mannopyranosyl)]-1*H*-1,2,3-triazole (**5**) was obtained in 86% yield after acetylation of the crude mixture as the unique product. This compound resulted from the bis-hydroxylation on the less hindered side of the double bond, as expected from preceding results in this field.^{30,31} The assigned configurations are mainly based on the coupling constants $J_{4,5} = 10.6$ Hz and $J_{3,4} = 10.9$ Hz, which are characteristic for axial-axial coupling of H-4/H-5 and H-3/H-4.

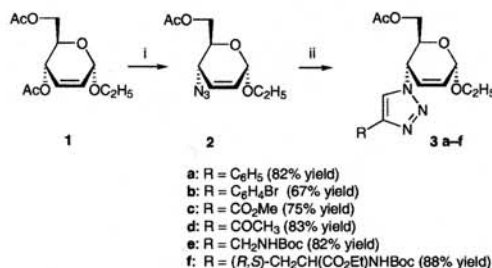
SYNTHESIS 2006, No. 3, pp 0467–0470

Advanced online publication: 11.01.2006

DOI: 10.1055/s-2006-926280; Art ID: Z14905SS

© Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York

Copper-catalyzed [3+2] cycloaddition of ethyl 4-azido-2,3,4-trideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranoside (**2**) with various functionalized alkynes afforded the corresponding 1-(ethyl 2,3,4-trideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranos-4-yl)-1,2,3-triazole derivatives **3a–f** in quite good yields. Bis-hydroxylation of these intermediates gave the corresponding (4-deoxy- α -D-mannopyranosyl)-1*H*-1,2,3-triazole.



Scheme 1 Reagents and conditions: i) NaN₃, cat. Pd(PPh₃)₄ + dppb, THF, 25 °C; ii) R–C≡C–H, H₂O–*tert*-BuOH (1:1), Cu(OAc)₂ (20 mol%), and sodium ascorbate (40 mol%)

All commercially available reagents were used as received. All reactions were monitored by TLC analysis (TLC plates GF₂₅₄, Merck). Air- and moisture-sensitive reactions were performed with inert-atmosphere techniques. Melting points were determined on a Büchi apparatus and are uncorrected. Column chromatography was performed on silica gel 60 (230–240 mesh, Merck). Optical rotations were recorded using a Perkin-Elmer 241 polarimeter. NMR spectra were recorded with a Bruker AMX 300 spectrometer and were referenced as follows: ¹H (300 MHz), internal standard SiMe₄ at δ = 0.00 ppm,

¹³C (75 MHz), internal standard CDCl₃ at δ = 77.23 ppm. Ethyl 4-azido-6-*O*-acetoxy-2,3,4-trideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranoside (**2**)²⁷ and racemic *N*-Boc-propargylglycine methyl ester³² were prepared according to the literature. Hexanes used have bp 40–65 °C.

Preparation of 1,4-Disubstituted 1,2,3-Triazoles (**3**); General Procedure

4-Azido sugar **2** (241 mg, 1.05 mmol) and alkyne derivative (3 mmol) were suspended in *tert*-BuOH–H₂O (1:1, 4 mL). To this solution was added a mixture of Cu(OAc)₂ (36 mg, 0.20 mmol) and sodium ascorbate (79.5 mg, 0.401 mmol) in *tert*-BuOH–H₂O (1:1, 1 mL). The contents were stirred overnight under N₂ at r.t. When TLC analysis indicated complete consumption of the product, H₂O (3 mL) was added and the product was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 5 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄. Evaporation of the solvent under reduced pressure gave a residue that was purified by column chromatography (hexanes–EtOAc, ratios as specified below) to give compounds **3**.

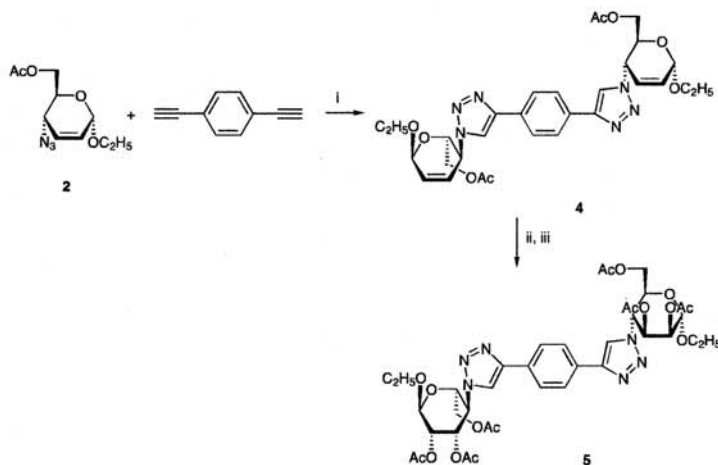
Ethyl 6-*O*-Acetyl-2,3,4-trideoxy-4-(4-phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)- α -D-erythro-hex-2-enopyranoside (**3a**)

Colorless oil; yield: 295 mg (82%); *R*_f = 0.3 (hexanes–EtOAc, 7:3); [α]_D²⁰ +169 (c 2.0, CH₂Cl₂).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, CH₃), 2.08 (s, 3 H, CH₃CO), 3.67 (dq, *J* = 9.7, 7.1 Hz, 1 H, OCH₂CH₃), 3.90 (dq, *J* = 9.7, 7.1 Hz, 1 H, OCH₂CH₃), 4.12 (dd, *J* = 12.2, 5.1 Hz, 1 H, H-6), 4.23 (dd, *J* = 12.2, 2.8 Hz, 1 H, H-6), 4.35 (ddd, *J* = 9.9, 5.1, 2.8 Hz, 1 H, H-5), 5.20 (br s, 1 H, H-1), 5.47 (dd, *J* = 9.9, 1.7 Hz, 1 H, H-4), 6.05 (br d, *J* = 10.0 Hz, 1 H, H-3), 6.40 (ddd, *J* = 10.0, 2.8, 2.8 Hz, 1 H, H-2), 7.36 (dd, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 1 H, H_{arom}), 7.43 (dd, *J* = 7.5 Hz, 2 H, H_{arom}), 7.83–7.87 (m, 3 H, H_{arom}, H_{triaz}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 15.7, 21.1, 55.8, 63.3, 65.0, 68.7, 94.4, 118.4, 126.1, 129.3, 127.8, 128.8, 130.0, 130.6, 148.8, 170.8.

Anal. Calcd for C₁₈H₂₁O₄N₃: C, 62.96; H, 6.16. Found: C, 62.66; H, 5.98.



Scheme 2 Reagents and conditions: i) H₂O–*tert*-BuOH (1:1), Cu(OAc)₂ (20 mol%), and sodium ascorbate (40 mol%); ii) cat. OsO₄, NMO, acetone–water, r.t.; iii) Ac₂O, pyridine

Ethyl 6-*O*-Acetyl-[4-(4-bromophenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]-2,3,4-trideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranoside (3b)

Colorless oil; yield: 297 mg (67%); $R_f = 0.4$ (hexanes–EtOAc, 6:4); $[\alpha]_D^{20} +154.6$ (c 1.0, CH₂Cl₂).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.29$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, CH₃), 2.06 (s, 3 H, CH₃CO), 3.64 (dq, $J = 9.7, 7.1$ Hz, 1 H, OCH₂CH₃), 3.87 (dq, $J = 9.7, 7.1$ Hz, 1 H, OCH₂CH₃), 4.09 (dd, $J = 12.2, 5.1$ Hz, 1 H, H-6), 4.22 (dd, $J = 12.2, 2.9$ Hz, 1 H, H-6), 4.32 (ddd, $J = 10.0, 5.1, 2.9$ Hz, 1 H, H-5), 5.18 (br s, 1 H, H-1), 5.44 (br dd, $J = 10.0, 1.7$ Hz, 1 H, H-4), 6.01 (br d, $J = 10.2$ Hz, 1 H, H-3), 6.13 (ddd, $J = 10.2, 2.8, 2.8$ Hz, 1 H, H-2), 7.55 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H, H_{arom}), 7.70 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H, H_{arom}), 7.84 (s, 1 H, H_{triaz}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 15.7, 21.1, 55.8, 63.2, 65.1, 68.7, 94.4, 118.5, 122.7, 127.6, 130.1, 127.6, 132.4, 129.6, 129.6, 147.8, 170.8$.

Anal. Calcd for C₁₈H₂₀O₄N₃Br: C, 51.20; H, 4.77. Found: C, 51.26; H, 4.95.

Ethyl 6-*O*-Acetyl-2,3,4-trideoxy-4-(4-methoxycarbonyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)- α -D-erythro-hex-2-enopyranoside (3c)

Colorless oil; yield: 256 mg (75%); $R_f = 0.2$ (hexanes–EtOAc, 6:4); $[\alpha]_D^{20} +101.5$ (c 1.3, CH₂Cl₂).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.27$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, CH₃), 2.06 (s, 3 H, CH₃CO), 3.63 (dq, $J = 9.7, 7.1$ Hz, 1 H, OCH₂CH₃), 3.85 (dq, $J = 9.7, 7.1$ Hz, 1 H, OCH₂CH₃), 3.96 (s, 3 H, OCH₃), 4.04 (dd, $J = 12.2, 5.0$ Hz, 1 H, H-6), 4.20 (dd, $J = 12.2, 3.0$ Hz, 1 H, H-6), 4.30 (ddd, $J = 9.8, 5.0, 3.0$ Hz, 1 H, H-5), 5.17 (br s, 1 H, H-1), 5.45 (dd, $J = 9.8, 1.5$ Hz, 1 H, H-4), 5.95 (br d, $J = 10.2$ Hz, 1 H, H-3), 6.1 (ddd, $J = 10.2, 2.8, 2.8$ Hz, 1 H, H-2), 8.18 (s, 1 H, H_{triaz}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 15.6, 21.0, 52.7, 56.1, 63.0, 65.1, 68.7, 94.3, 126.7, 126.8, 130.6, 140.9, 161.2, 170.7$.

Anal. Calcd for C₁₄H₁₉O₆N₃: C, 51.69; H, 5.89. Found: C, 52.26; H, 6.28.

Ethyl 6-*O*-Acetyl-4-(4-acetyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-2,3,4-trideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranoside (3d)

White solid; yield: 269 mg (83%); mp 65–66 °C; $R_f = 0.4$ (hexanes–EtOAc, 1:1); $[\alpha]_D^{20} +118.0$ (c 1.7, CH₂Cl₂).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.27$ (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H, CH₃), 2.07 (s, 3 H, CH₃CO), 2.69 (s, 3 H, CH₃CO), 3.60 (dq, $J = 9.7, 7.2$ Hz, 1 H, OCH₂CH₃), 3.80 (dq, $J = 9.7, 7.2$ Hz, 1 H, OCH₂CH₃), 4.04 (dd, $J = 12.3, 5.0$ Hz, 1 H, H-6), 4.19 (dd, $J = 12.3, 2.8$ Hz, 1 H, H-6), 4.29 (ddd, $J = 9.9, 5.0, 2.8$ Hz, 1 H, H-5), 5.17 (br s, 1 H, H-1), 5.43 (ddd, $J = 9.9, 3.6, 1.9$ Hz, 1 H, H-4), 5.94 (br d, $J = 10.0$ Hz, 1 H, H-3), 6.13 (ddd, $J = 10.0, 2.6, 2.6$ Hz, 1 H, H-2), 8.15 (s, 1 H, H_{triaz}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 15.6, 21.0, 27.6, 55.9, 63.0, 65.1, 68.8, 94.4, 124.5, 126.7, 130.6, 148.9, 170.7, 193.0$.

Anal. Calcd for C₁₄H₁₉O₅N₃: C, 54.36; H, 6.19. Found: C, 54.57; H, 6.09.

Ethyl 6-*O*-Acetyl-2,3,4-trideoxy-4-[4-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)methyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]- α -D-erythro-hex-2-enopyranoside (3e)

Colorless oil; yield: 341 mg (82%); $R_f = 0.4$ (hexanes–EtOAc, 3:7); $[\alpha]_D^{20} +86.8$ (c 2.2, CH₂Cl₂).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.25$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, CH₃), 1.45 (s, 9 H, Me₃Si), 2.07 (s, 3 H, CH₃CO), 3.62 (dq, $J = 9.8, 7.1$ Hz, 1 H, OCH₂CH₃), 3.85 (dq, $J = 9.8, 7.1$ Hz, 1 H, OCH₂CH₃), 4.01 (dd, $J = 12.2, 5.1$ Hz, 1 H, H-6), 4.16 (dd, $J = 12.2, 2.6$ Hz, 1 H, H-6), 4.28 (ddd, $J = 9.9, 5.1, 2.6$ Hz, 1 H, H-5), 4.40 (d, $J = 5.8$ Hz, 2 H, CH₂N), 5.15 (br s, 2 H, H-1, NH), 5.37 (dd, $J = 9.9, 1.7$ Hz, 1 H,

H-4), 5.94 (br d, $J = 10.1$ Hz, 1 H, H-3), 6.07 (ddd, $J = 10.1, 2.6, 2.6$ Hz, 1 H, H-2), 7.57 (s, 1 H, H_{triaz}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 15.6, 21.1, 28.8, 36.5, 55.6, 63.1, 65.0, 68.6, 80.2, 94.4, 120.8, 127.6, 129.9, 146.5, 156.2, 170.8$.

Anal. Calcd for C₁₈H₂₈O₆N₄: C, 54.53; H, 7.12. Found: C, 54.36; H, 7.16.

Ethyl 6-*O*-Acetyl-2,3,4-trideoxy-4-[4-(*R,S*)-*tert*-butoxycarbonyl]-2-amino-2-ethoxycarbonyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]- α -D-erythro-hex-2-enopyranoside (3f)

Colorless oil; yield: 446 mg (88%); $R_f = 0.6$ (hexanes–EtOAc, 4:6).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.25$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, CH₃), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, CH₃), 1.43 (s, 9 H, Me₃C), 2.07 (s, 3 H, CH₃CO), 3.23 (d, $J = 5.3$ Hz, 2 H, CH₂CH), 3.62 (dq, $J = 9.7, 7.1$ Hz, 1 H, OCH₂CH₃), 3.84 (dq, $J = 9.7, 7.1$ Hz, 1 H, OCH₂CH₃), 3.98 and 4.00 [dd, $J = 12.2, 5.1$ Hz, 1 H, H-6 (*R*) and H-6 (*S*) 1:1], 4.13–4.27 (m, 4 H, OCH₂CH₃, H-5, H-6), 4.58 (br s, 1 H, CH), 5.14 (br s, 1 H, H-1), 5.35 (br d, $J = 9.8$ Hz, 1 H, H-4), 5.48 [d, $J = 7.7$ Hz, 0.5 H, NH (*R*) or (*S*)], 5.53 [d, $J = 8.1$ Hz, 0.5 H, NH (*S*) or (*R*)], 5.92 (br d, $J = 10.0$ Hz, 0.5 H, H-3), 5.94 (br d, $J = 10.0$ Hz, 0.5 H, H-3), 6.06 (ddd, $J = 10.0, 2.6, 2.6$ Hz, 1 H, H-2), 7.43 (s, 1 H, H_{triaz}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 14.5, 15.6, 21.1, 28.7, 29.0, 55.5, 61.9, 63.1, 65.0, 68.7, 80.2, 94.4, 120.9, 127.6, 129.9, 144.1, 155.8, 170.8, 171.7$ and 171.8 (*R* and *S*).

Anal. Calcd for C₂₂H₃₄O₈N₄: C, 54.76; H, 7.10. Found: C, 54.90; H, 7.26.

4,4'-[(1,4-Phenylene)-bis(ethyl 6-*O*-acetyl-2,3,4-trideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosyl)]-di-1*H*-1,2,3-triazole (4)

4-Azido carbohydrate **2** (53 mg, 0.22 mmol) and 1,4-diethynylbenzene (13 mg, 0.10 mmol) were suspended in *tert*-BuOH–H₂O (1:1, 2 mL). To this solution was added a mixture of Cu(OAc)₂ (8 mg, 0.045 mmol) and sodium ascorbate (18 mg, 0.091 mmol) in *tert*-BuOH–H₂O (1:1) (1 mL). H₂O (3 mL) was added and the product was extracted with CH₂Cl₂ (3 $\times$ 5 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄. Evaporation of the organic solvent under reduced pressure gave a mixture that was purified by column chromatography (hexanes–EtOAc, 2:8) to give compound **4**.

White solid; yield: 56 mg (89%); mp 120–123 °C; $R_f = 0.6$ (hexanes–EtOAc, 2:8); $[\alpha]_D^{20} +245$ (c 1.0, CH₂Cl₂).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.29$ (t, $J = 7.0$ Hz, 6 H, CH₃), 2.07 (s, 6 H, CH₃CO), 3.65 (dq, $J = 9.7, 7.0$ Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 3.88 (dq, $J = 9.7, 7.0$ Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 4.11 (dd, $J = 12.2, 5.1$ Hz, 2 H, H-6), 4.23 (dd, $J = 12.2, 2.8$ Hz, 2 H, H-6), 4.35 (ddd, $J = 9.9, 5.1, 2.8$ Hz, 2 H, H-5), 5.19 (br s, 2 H, H-1), 5.47 (dd, $J = 9.9, 1.7$ Hz, 2 H, H-4), 6.03 (br d, $J = 10.0$ Hz, 2 H, H-3), 6.14 (ddd, $J = 10.0, 2.8, 2.8$ Hz, 2 H, H-2), 7.88 (s, 2 H, H_{triaz}), 7.91 (s, 4 H, H_{arom}).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): $\delta = 15.7, 21.1, 55.8, 63.2, 65.1, 68.8, 94.4, 118.5, 126.6, 127.7, 130.1, 130.6, 148.4, 170.8$.

Anal. Calcd for C₃₀H₃₆O₈N₆: C, 59.20; H, 5.96. Found: C, 59.11; H, 5.72.

HRMS-FAB: m/z [M + H]⁺ calcd for C₃₀H₃₇O₈N₆: 609.2673; found: 609.2671.

4,4'-[(1,4-Phenylene)-bis(ethyl 2,3,6-tri-*O*-acetyl-4-deoxy- α -D-mannopyranosyl)]-di-1*H*-1,2,3-triazole (5)

To a solution of 2,3-unsaturated triazole carbohydrate **4** (30 mg, 0.049 mmol) in acetone–H₂O (4:1, 2 mL) was added OsO₄ (0.25 mg, 1.0 μ mol, 2 mol%) and NMO (465 mg, 3.97 mmol) at 0 °C. After stirring at r.t. for 20 h, NaHSO₃ (25 mg, 0.24 mmol) was added, and the mixture was stirred at r.t. for 30 min. H₂O (2.5 mL) was added, the mixture was extracted with EtOAc (2 $\times$ 5 mL), and the or-

ganic layers were dried over Na_2SO_4 . Evaporation of the solvent under reduced pressure gave a residue that was directly acetylated using Ac_2O (102 mg, 1.00 mmol) in pyridine (2 mL) for 1 d. After removing the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc) to afford compound 5.

White solid; yield: 36 mg (86%); mp 116–118 °C; R_f = 0.5 (EtOAc); $[\alpha]_D^{20}$ +57.6 (c 1.5, CH_2Cl_2).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.32 (t, J = 7.0 Hz, 6 H, CH_3), 1.86 (s, 6 H, CH_3CO), 2.04 (s, 6 H, CH_3CO), 2.22 (s, 6 H, CH_3CO), 3.63 (dq, J = 9.8, 7.0 Hz, 2 H, OCH_2CH_3), 3.84 (dq, J = 9.8, 7.0 Hz, 2 H, OCH_2CH_3), 3.98 (dd, J = 12.4, 4.7 Hz, 2 H, H-6), 4.15 (dd, J = 12.4, 3.2 Hz, 2 H, H-6), 4.35 (ddd, J = 10.6, 4.7, 3.2 Hz, 2 H, H-5), 4.96 (br s, 2 H, H-1), 5.00 (dd, J = 10.9, 10.6 Hz, 2 H, H-4), 5.37 (dd, J = 3.2, 1.9 Hz, 2 H, H-2), 5.88 (br d, J = 10.9 Hz, 2 H, H-3), 7.88 (s, 2 H, H_{arom}), 7.91 (s, 4 H, H_{arom}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 15.7, 20.8, 21.0, 21.3, 57.9, 63.0, 64.8, 68.7, 69.0, 69.2, 97.9, 118.5, 126.6, 130.4, 147.8, 169.6, 170.6, 170.7.

Anal. Calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{48}\text{O}_{16}\text{N}_6$: C, 54.02; H, 5.73. Found: C, 53.66; H, 5.84.

HRMS-FAB: m/z [M + H] $^+$ calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{48}\text{O}_{16}\text{N}_6$: 845.3205; found: 845.3209.

Acknowledgment

We are indebted to the CAPES/COFECUB program no. 334/01 for financial support and CNPq-Brazil for providing a fellowship to one of us (R.N.O.).

References

- (1) Varski, A. *Glycobiology* **1993**, *3*, 97.
- (2) Sears, P.; Wong, C.-H. *Cell. Mol. Life Sci.* **1998**, *54*, 223.
- (3) Bertozzi, C. R.; Kiessling, L. L. *Science* **2001**, *291*, 2355.
- (4) Phillips, M. L.; Nudelman, E.; Gaeta, F. C. A.; Perez, M.; Singhal, A. K.; Hakomori, S.; Paulson, J. C. *Science* **1990**, *250*, 1130.
- (5) Giannis, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 178.
- (6) Yuen, C.-T.; Bezouska, K.; O'Brien, J.; Stoll, M.; Lemoine, R.; Lubineau, A.; Kiso, M.; Hasegawa, A.; Bockovich, N. J.; Nicolaou, K. C.; Feizi, T. *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 1595.
- (7) Feizi, T. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **1993**, *3*, 701.
- (8) Ryan, C. A. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1994**, *91*, 1.
- (9) Rudd, P. M.; Elliott, T.; Cresswell, P.; Wilson, I. A.; Dwek, R. A. *Science* **2001**, *291*, 2370.
- (10) de Freitas Filho, J. R.; Srivastava, R. M.; da Silva, W. J. P.; Cottier, L.; Sinou, D. *Carbohydr. Res.* **2003**, *338*, 673.
- (11) de Freitas Filho, J. R.; Cottier, L.; Srivastava, R. M.; Sinou, D. *Synlett* **2003**, 1358.
- (12) de Brito, T. M. B.; da Silva, L. P.; Siqueira, V. L.; Srivastava, R. M. *J. Carbohydr. Chem.* **1999**, *18*, 609.
- (13) de Freitas Filho, J. R.; Srivastava, R. M.; Soro, Y.; Cottier, L.; Descotes, G. *J. Carbohydr. Chem.* **2001**, *20*, 561.
- (14) Lalezari, L.; Gomez, L. A.; Khorshidi, M. *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, *27*, 687.
- (15) Alvarez, R.; Velazquez, S.; San, F.; Aquaro, S.; De, C.; Perno, C. F.; Karlsson, A.; Balzarini, J.; Camarasa, M. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 4185.
- (16) Genin, M. J.; Hutchinson, D. K.; Allwine, D. A.; Hester, J. B.; Emmert, D. E.; Garmon, S. A.; Ford, C. W.; Zurenko, G. E.; Hamel, J. C.; Schaadt, R. D.; Stapert, D.; Yagi, B. H.; Friis, J. M.; Shobe, E. M.; Adams, W. J. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 5144.
- (17) Genin, M. J.; Allwine, D. A.; Anderson, D. J.; Barbachyn, M. R.; Emmert, D. E.; Garmon, S. A.; Graber, D. R.; Grega, K. C.; Hester, J. B.; Hutchinson, D. K.; Morris, J.; Reischer, R. J.; Ford, C. W.; Zurenko, G. E.; Hamel, J. C.; Schaadt, R. D.; Stapert, D.; Yagi, B. H. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 963.
- (18) Bröder, W.; Kunz, H. *Carbohydr. Res.* **1993**, *249*, 221.
- (19) Marco-Contelles, J.; Jiménez, C. A. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 10511.
- (20) Al-Masoudi, N. A.; Al-Soud, Y. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4021.
- (21) Calvo-Flores, F. G.; Isac-Garcia, J.; Hernández-Mateo, F.; Pérez-Balderas, F.; Calvo-Asin, J. A.; Sánchez-Vaquero, E.; Santoyo-González, F. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2499.
- (22) Pérez-Balderas, F.; Ortega-Munoz, M.; Morales-Sanfrutos, J.; Hernández-Mateo, F.; Calvo-Flores, F. G.; Calvo-Asin, J. A.; Isac-Garcia, J.; Santoyo-González, F. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1951.
- (23) Casas-Solvas, J.; Vargas-Berenguel, A.; Capitán-Vallvey, L. F.; Santoyo-González, F. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3687.
- (24) Dondoni, A.; Giovannini, P. P.; Massi, A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2929.
- (25) Kuipers, B. H. M.; Groothuys, S.; Keereweere, A. B. R.; Quaedflieg, P. J. L. M.; Blaauw, R. H.; van Delft, F. L.; Rutjes, F. P. J. T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3123.
- (26) Chittaboina, S.; Xie, F.; Wang, Q. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2331.
- (27) de Oliveira, R. N.; Cottier, L.; Sinou, D.; Srivastava, R. M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8271.
- (28) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596.
- (29) Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057.
- (30) Stevens, C. L.; Filippi, J. B.; Taylor, K. G. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 1292.
- (31) Donohoe, T. J.; Garg, R.; Moore, P. R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3407.
- (32) Kotha, S.; Halder, S.; Brahmachary, E. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9203.

ANEXO 2

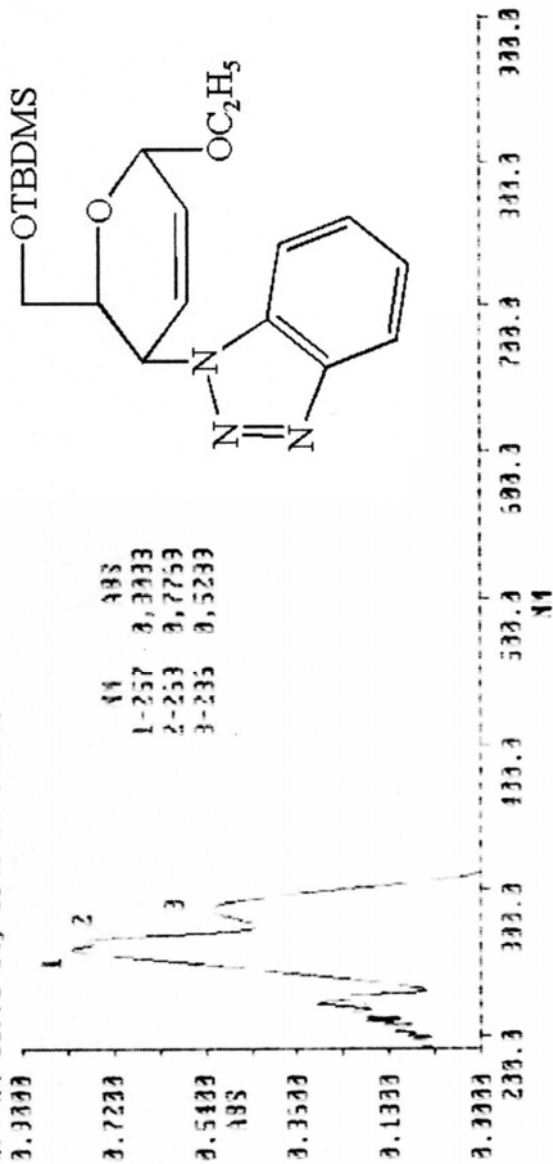
ESPECTROS DE RMN ^1H E ^{13}C

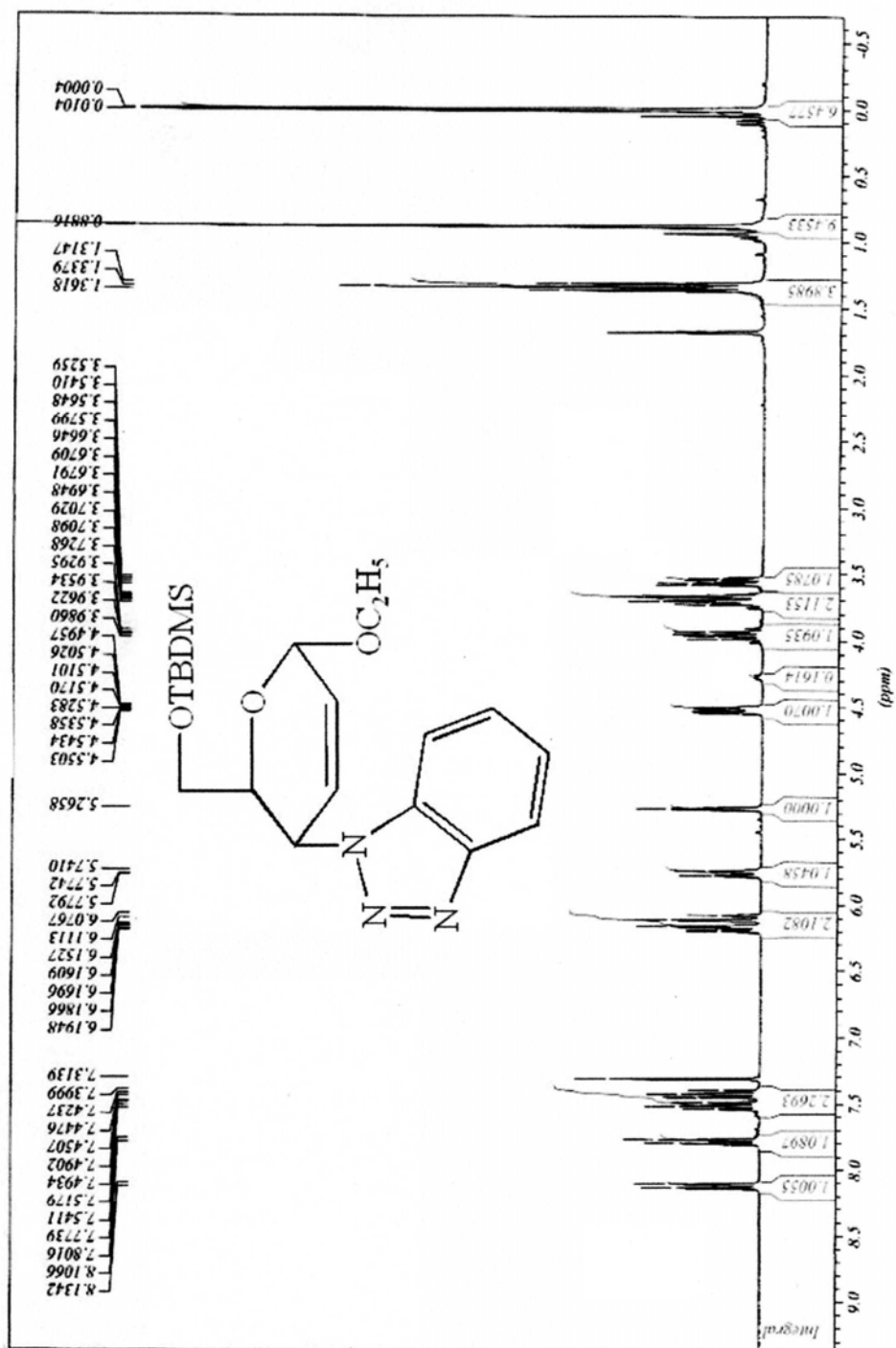
DOS COMPOSTOS

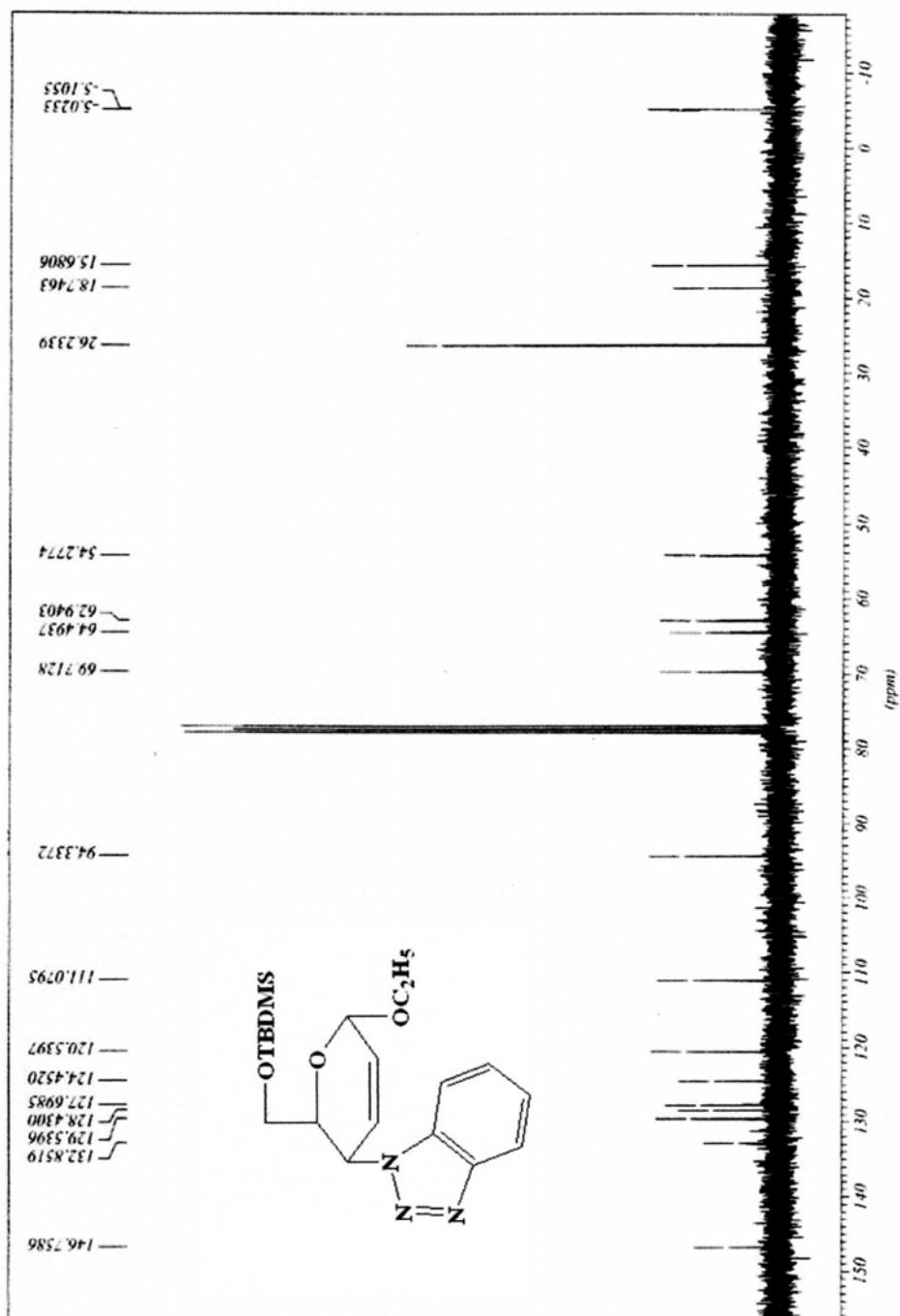
54, 55, 61, 62-68

UV de 54

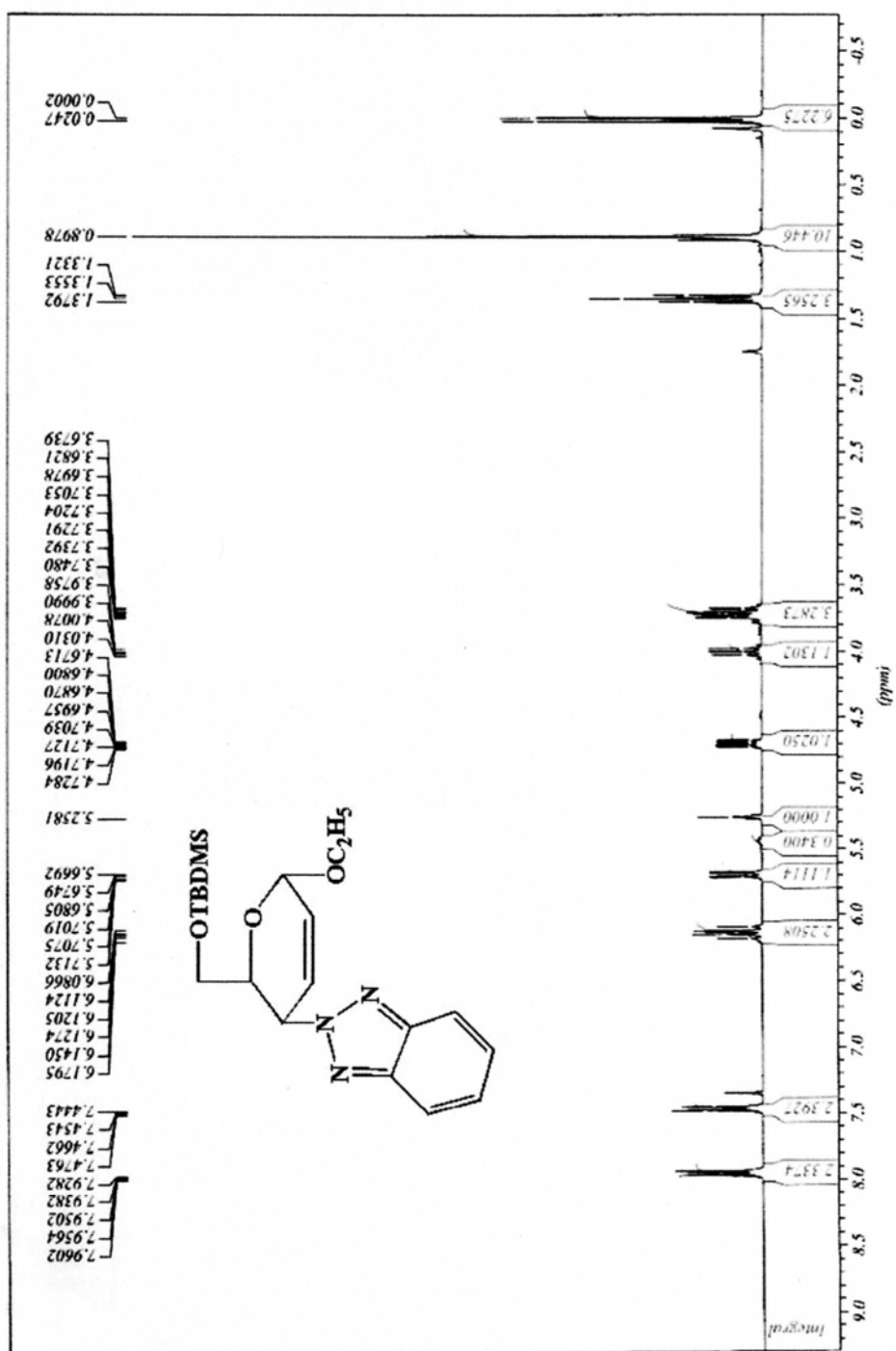
K: 03713_11; abs: 333.3-100.3; pts 711; int 1.33; det
 ind: RM-117.1 log/10al on J42012



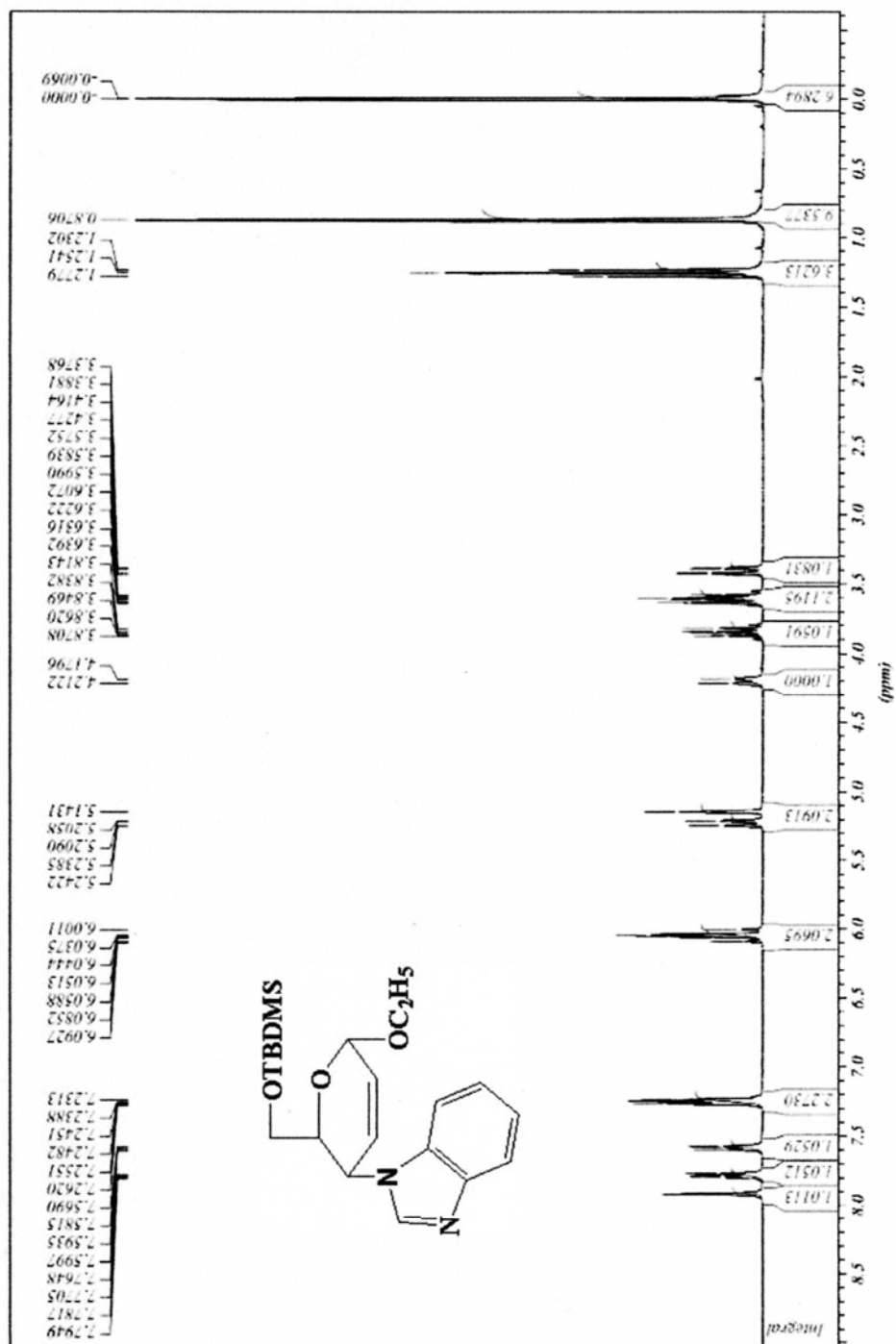
RMN ^1H de 54

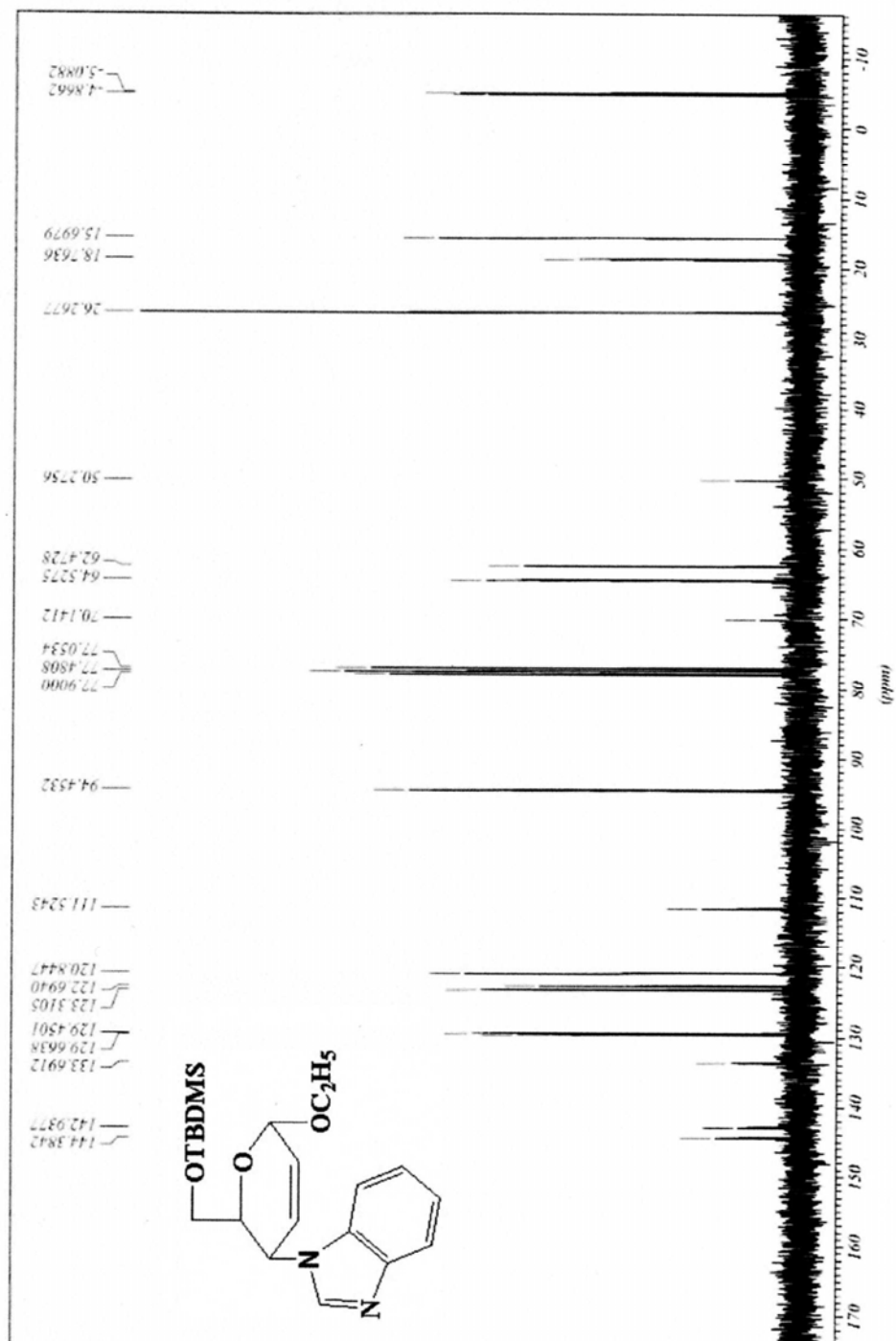
RMN ^{13}C de 54

RMN ^1H de 55

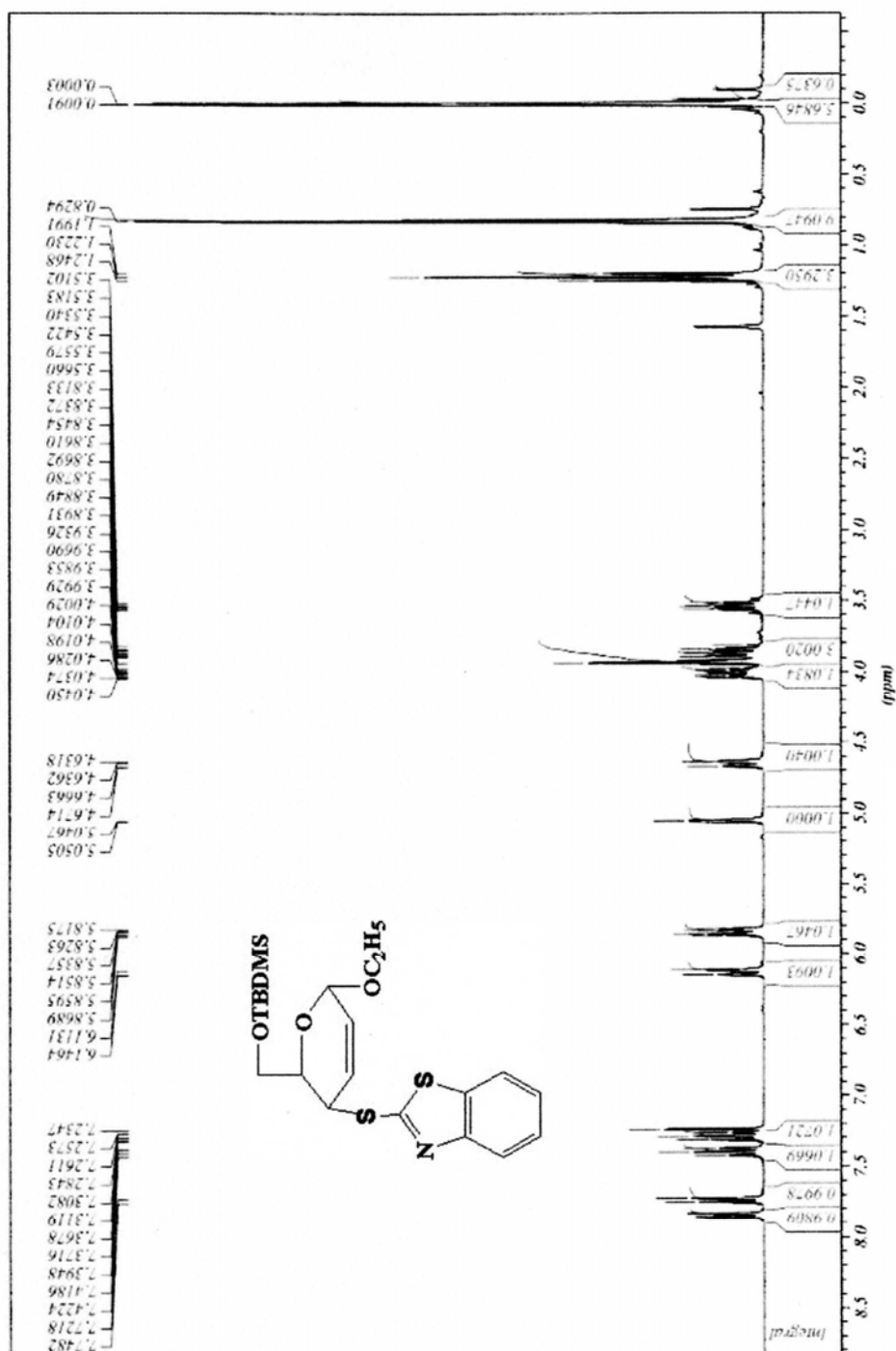


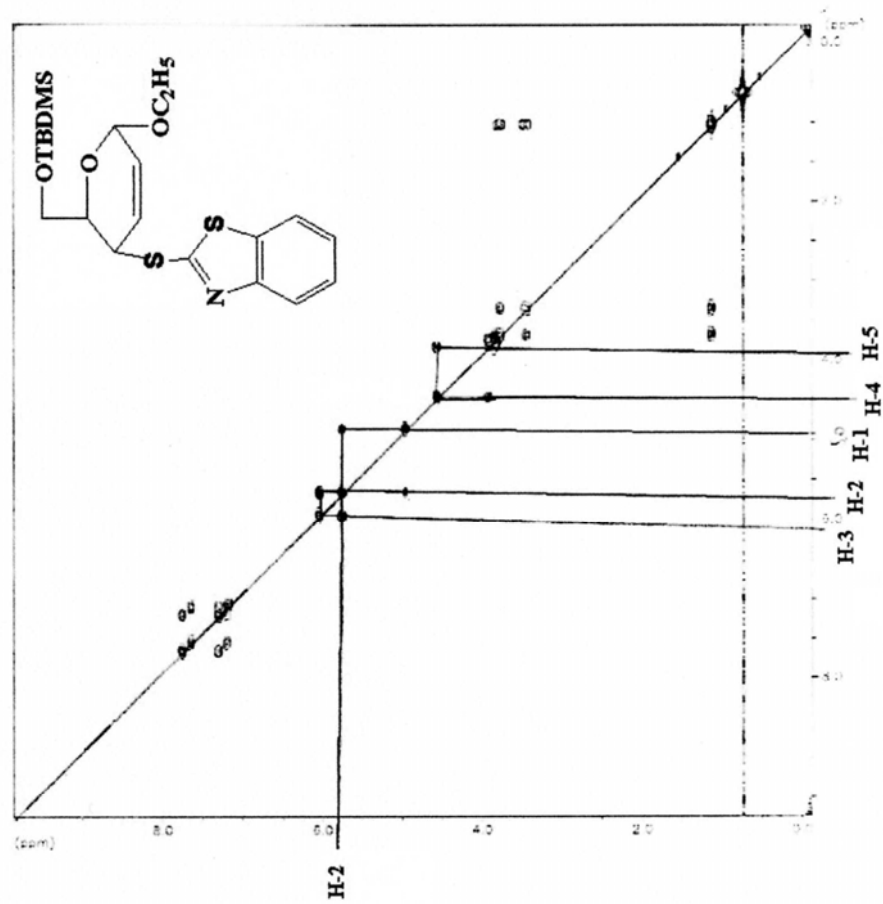
RMN ^1H de 61



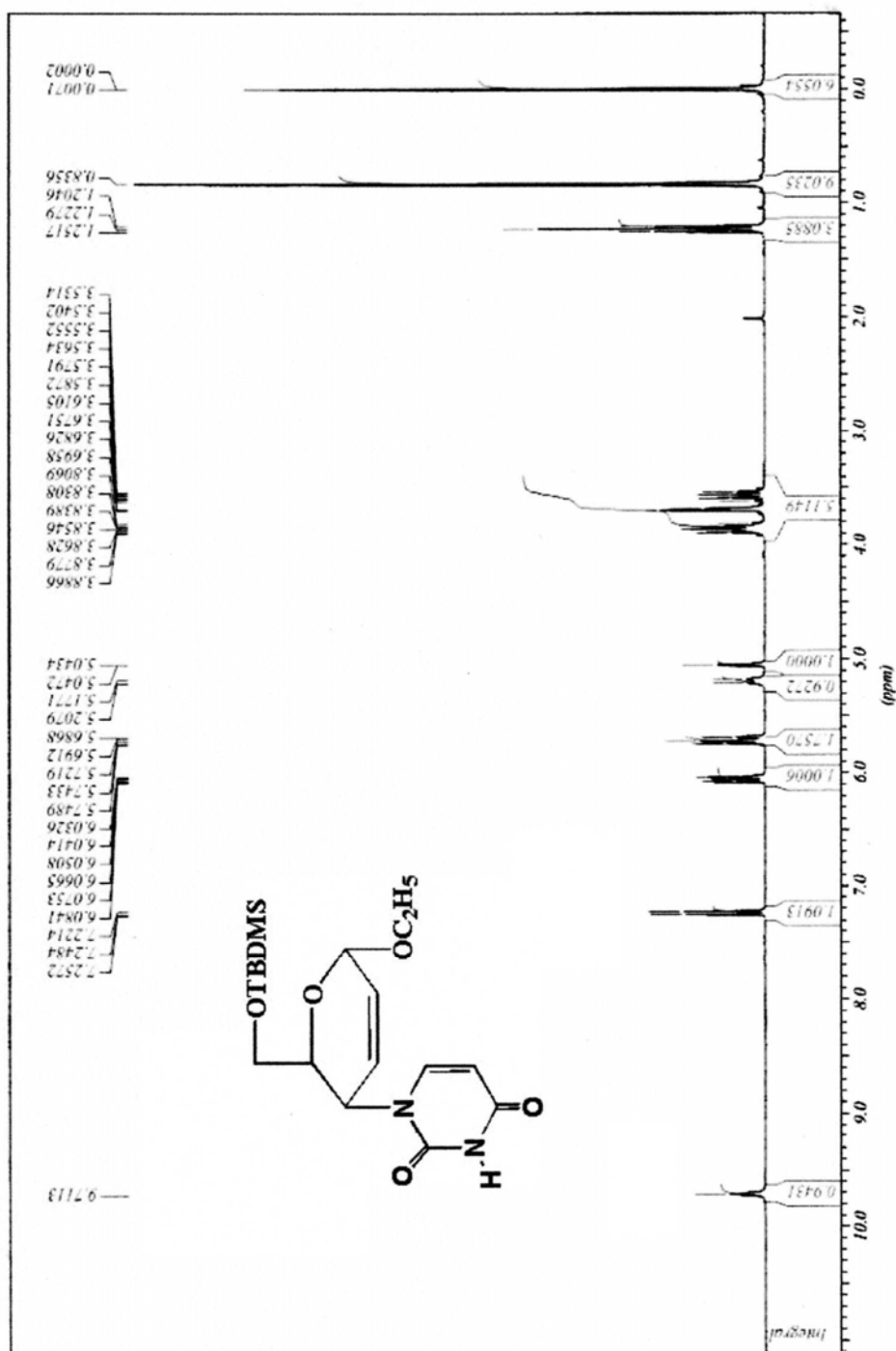
RMN ^{13}C de 61

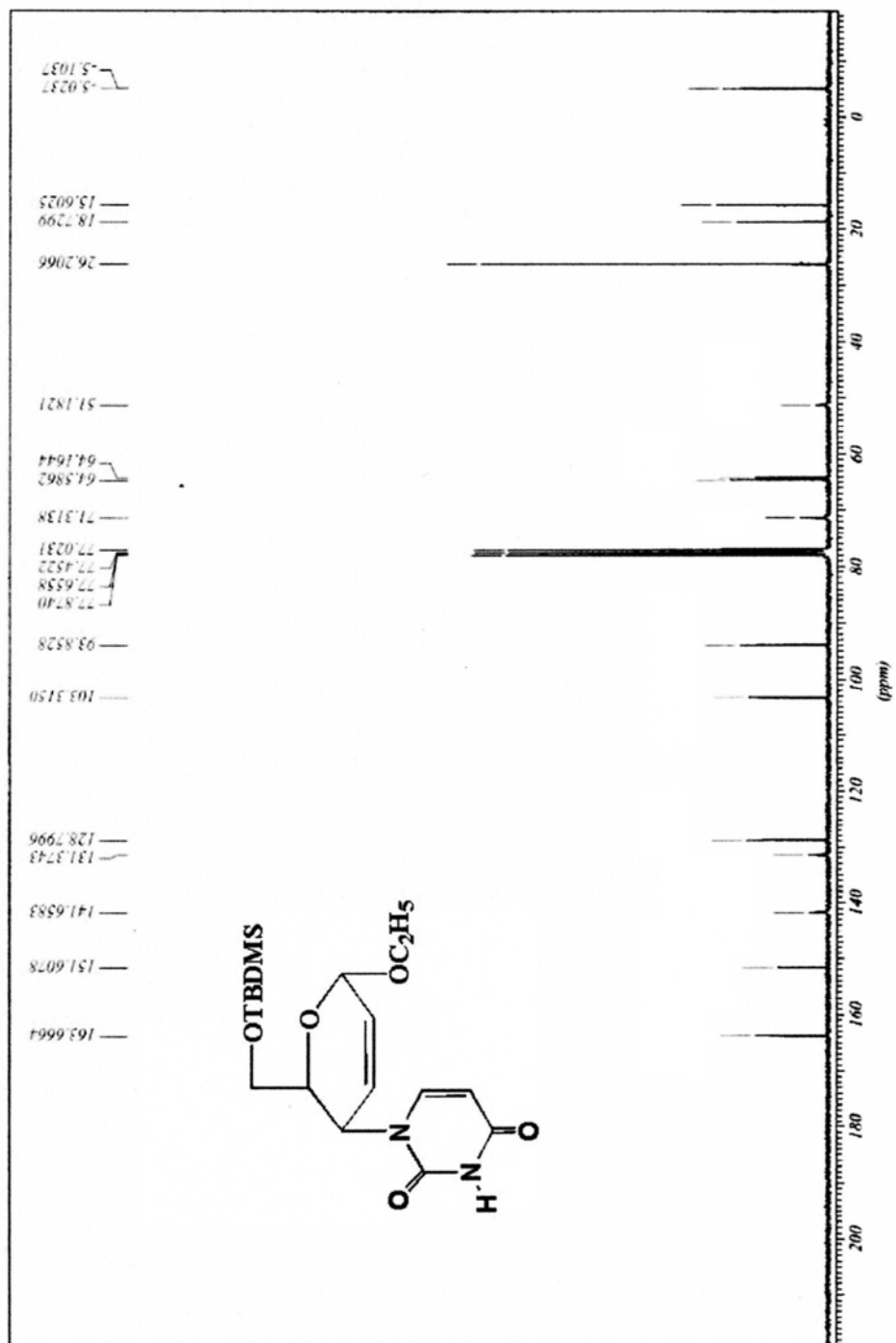
RMN ¹H de 62

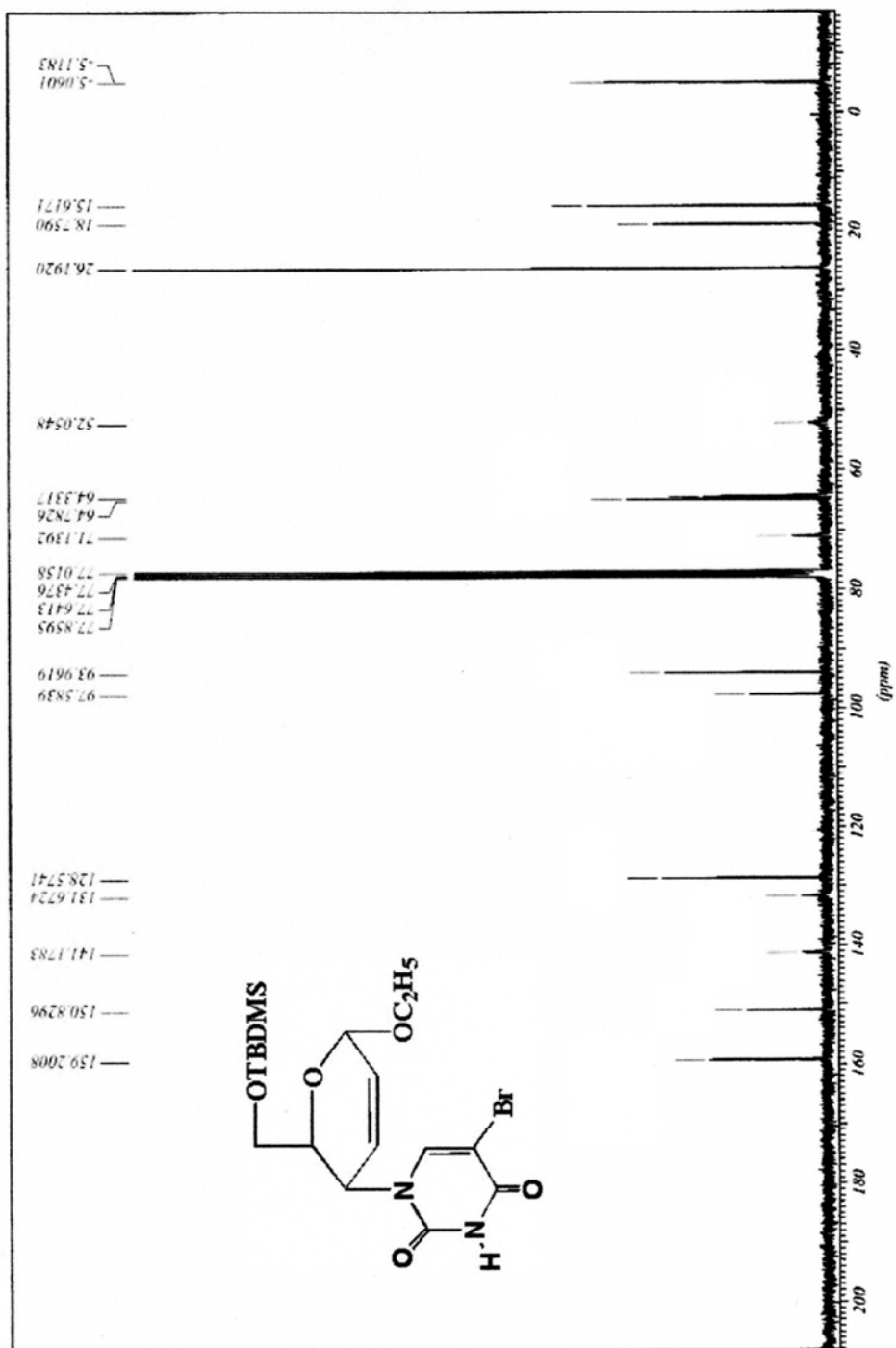


gCOSY de 62

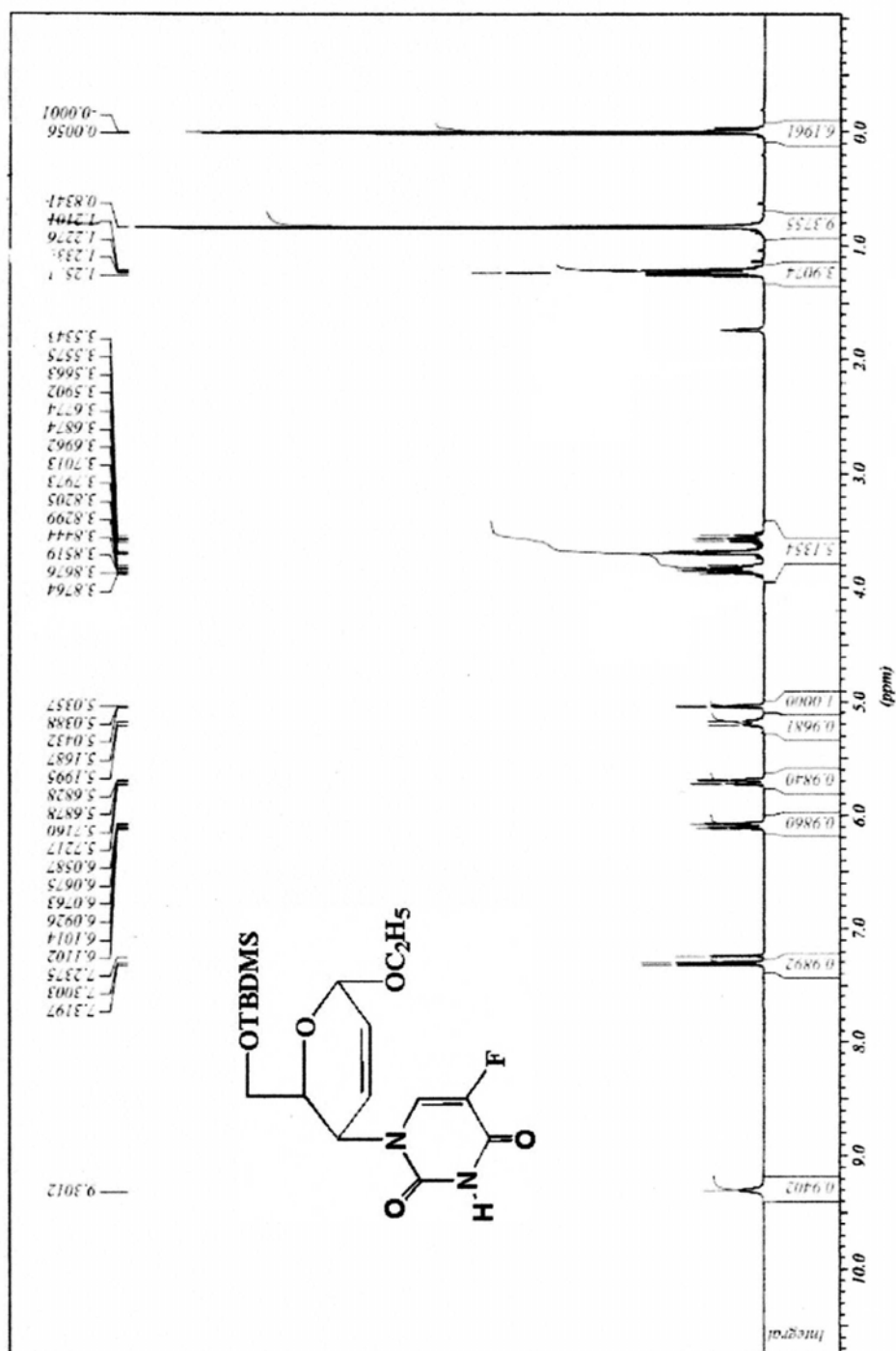
RMN ¹H de 63

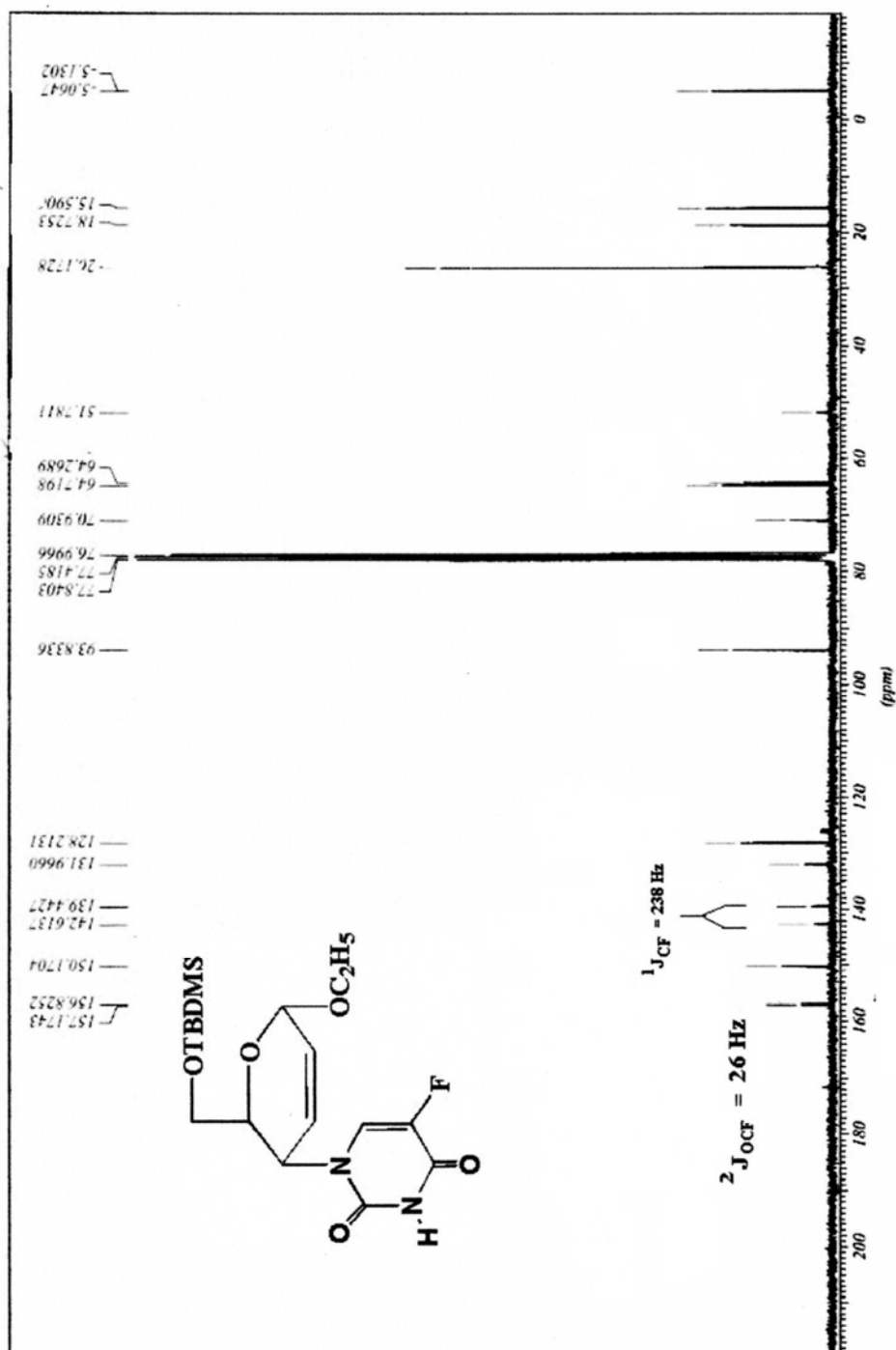


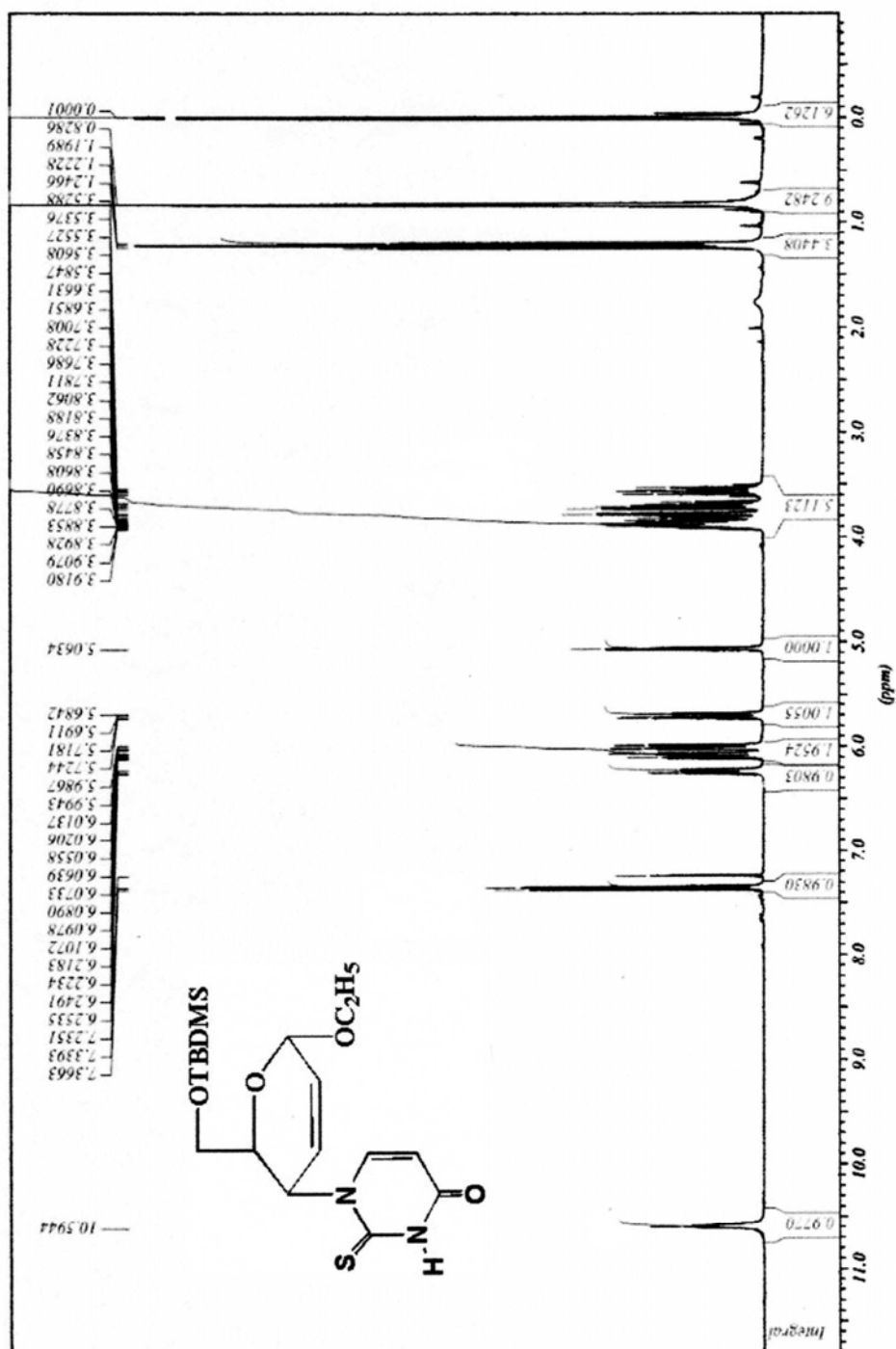
RMN ^{13}C de 63

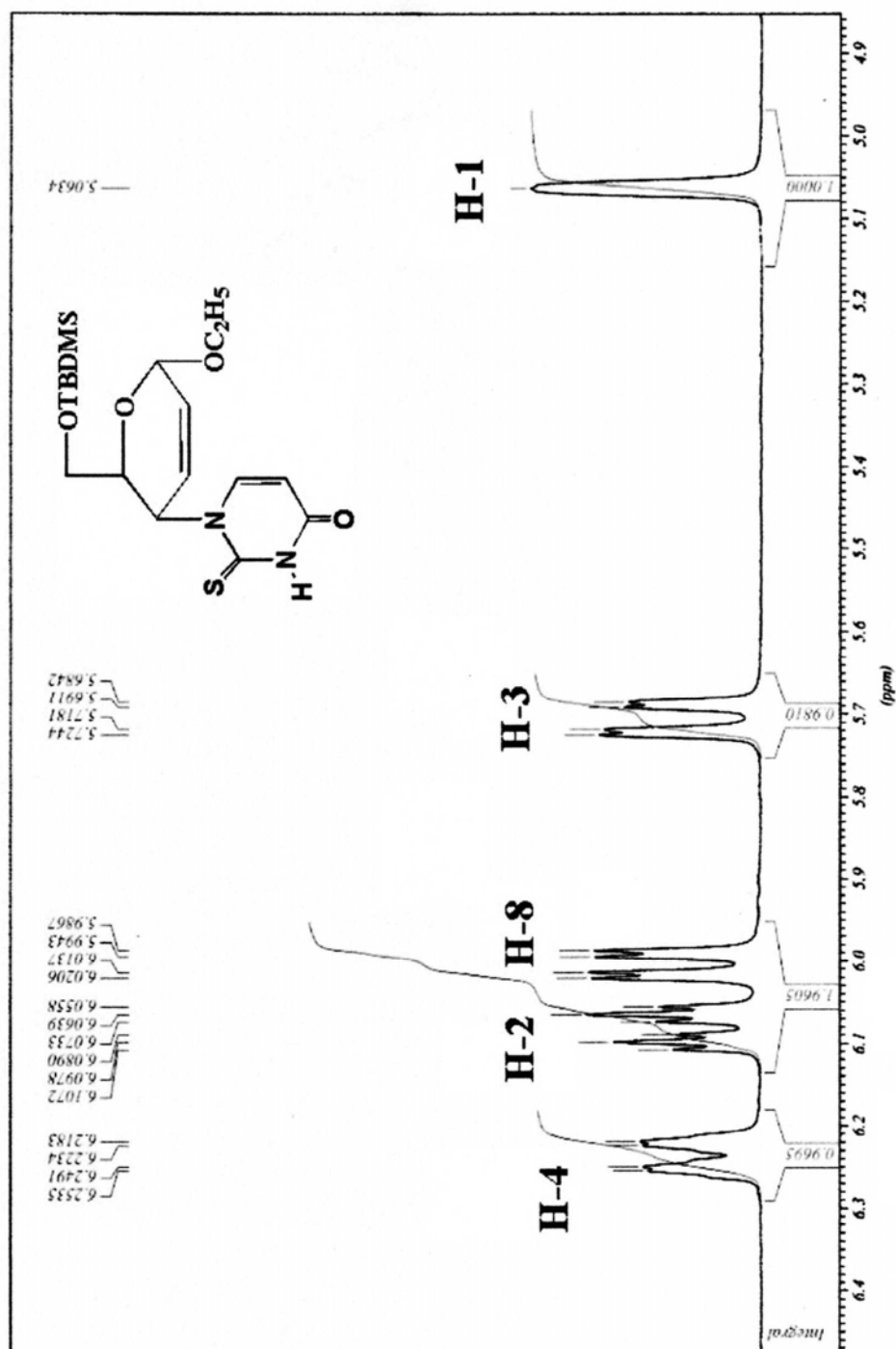
RMN ^{13}C de 64

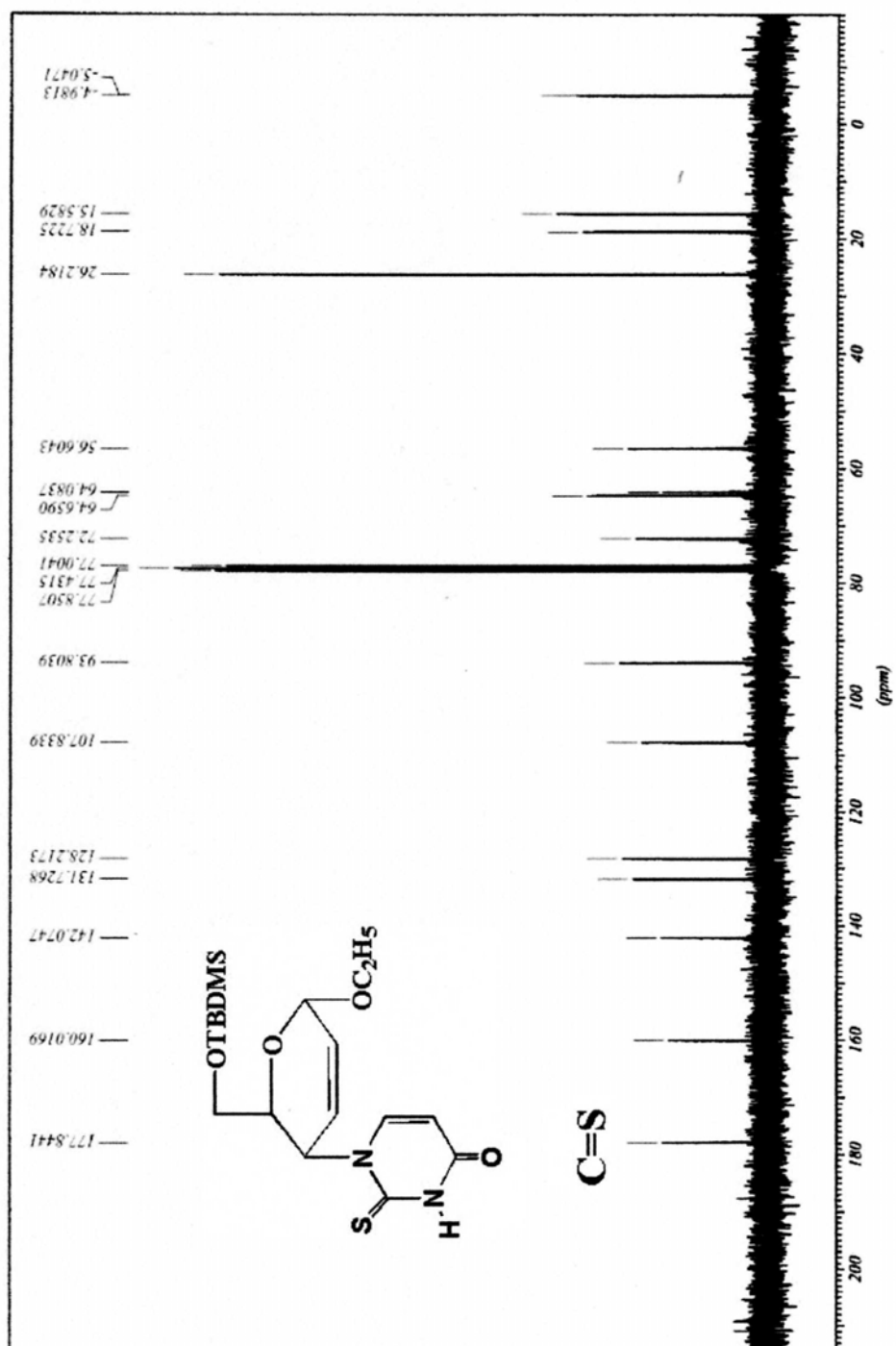
RMN ¹H de 65



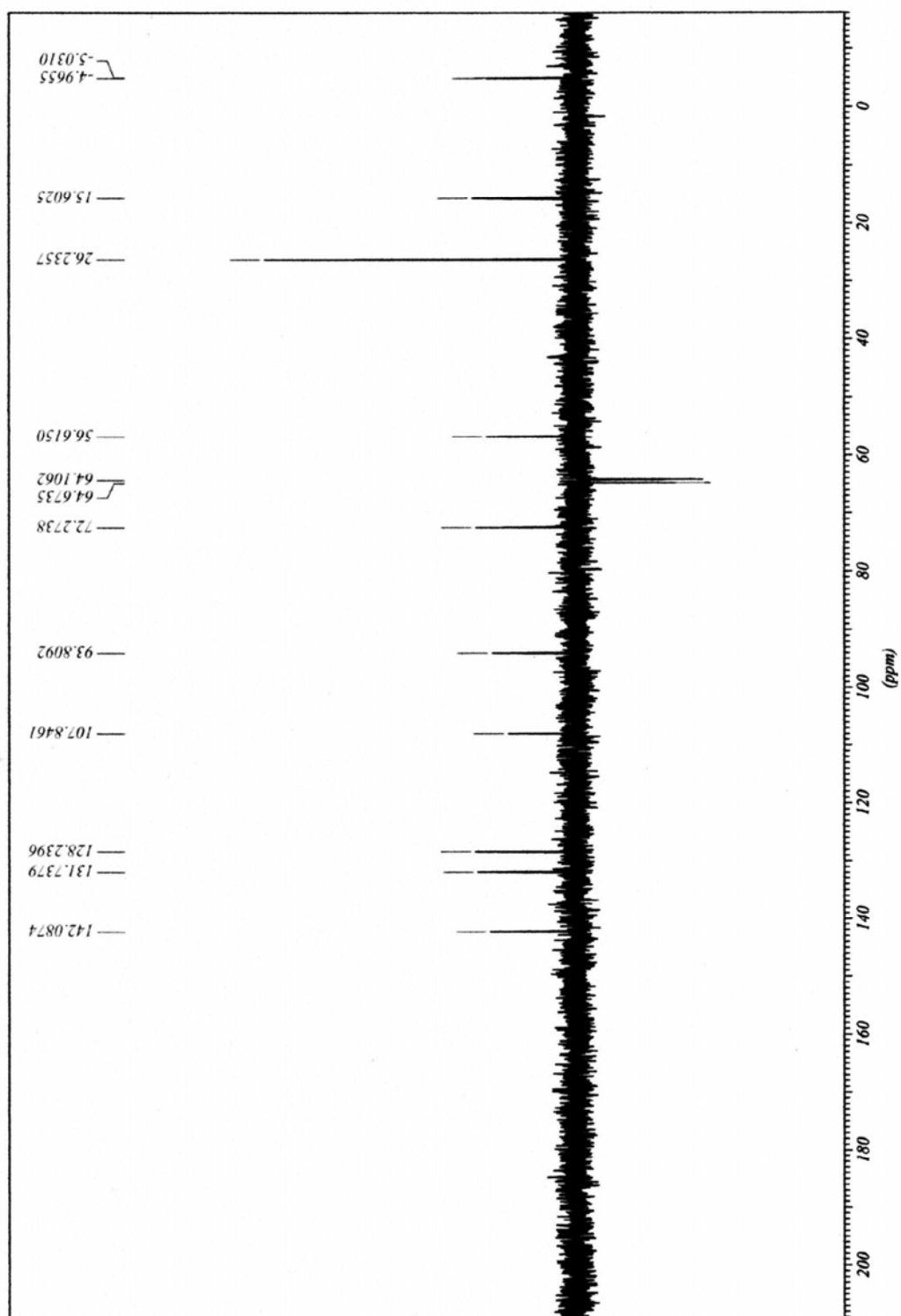
RMN ^{13}C de 65

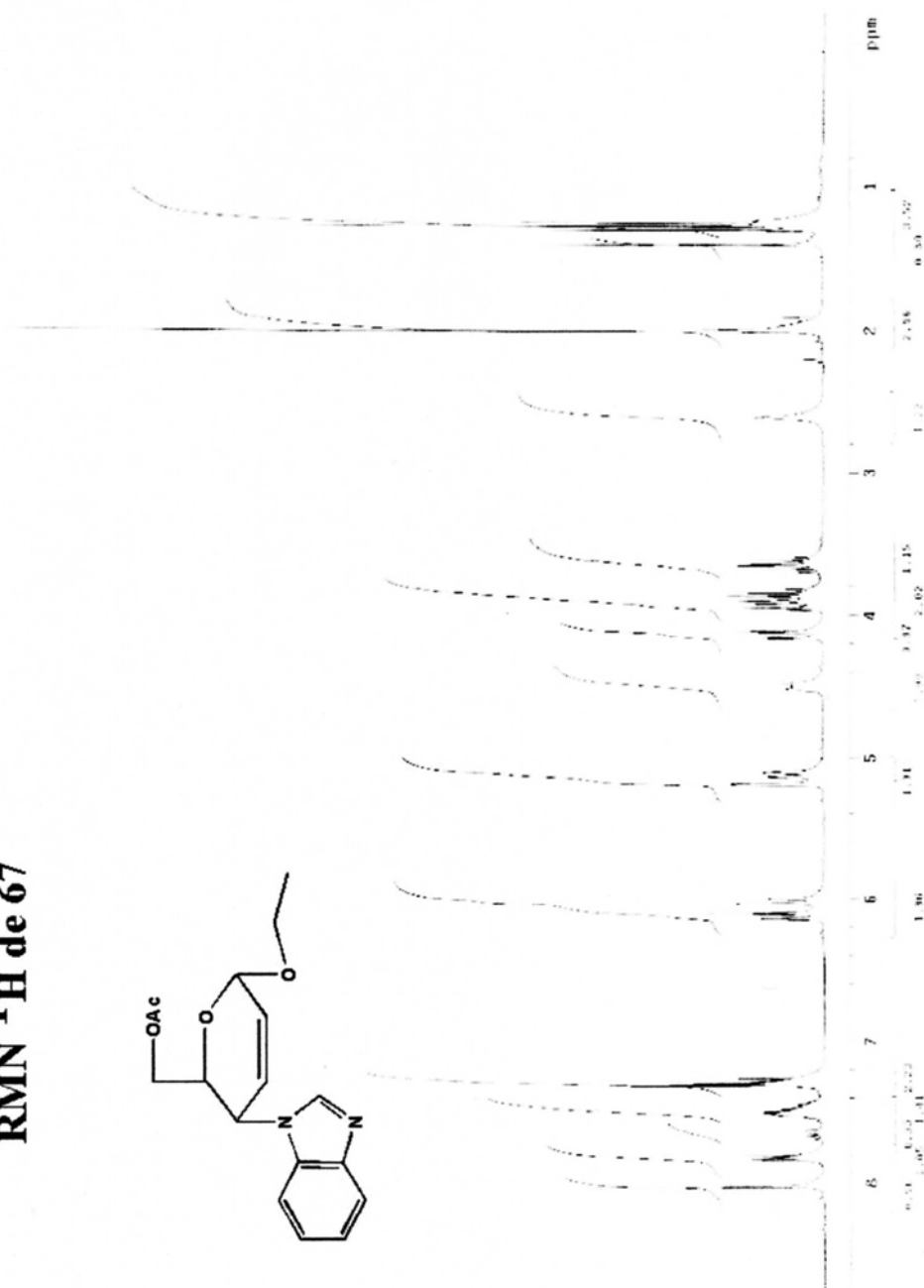
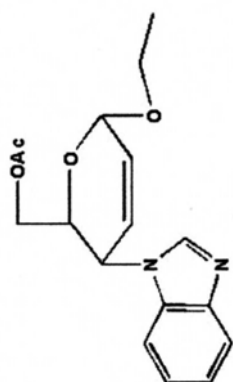
RMN ^1H de 66

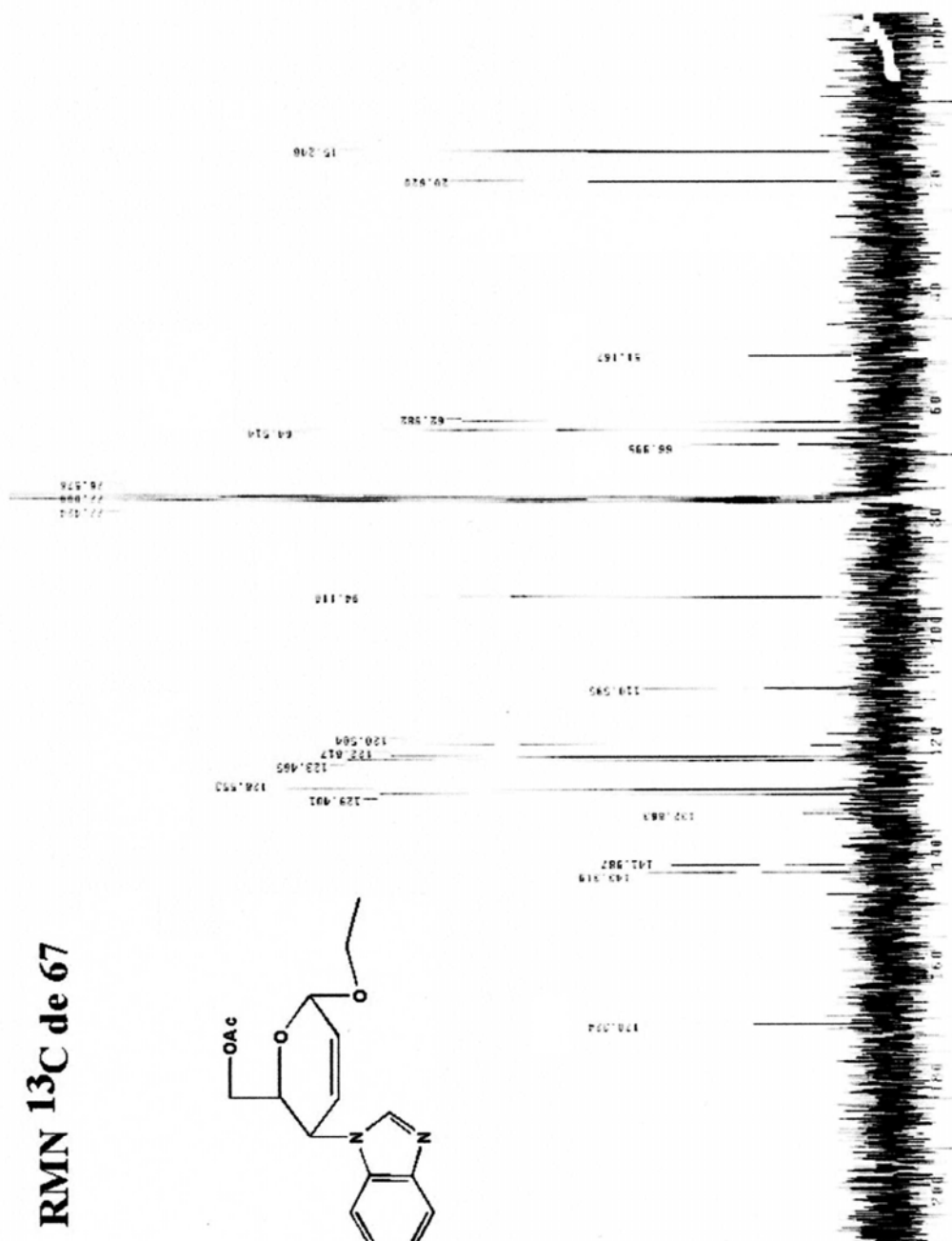
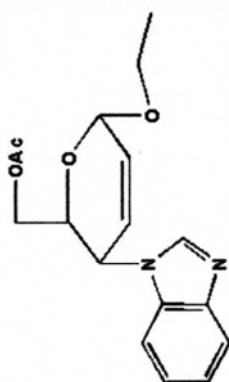
RMN ^1H de 66

RMN ^{13}C de 66

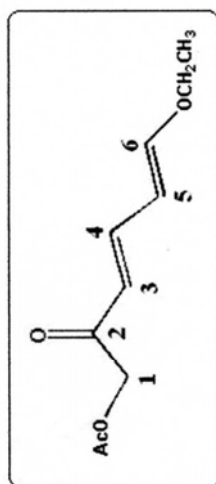
DEPT 135 de 66



RMN ^1H de 67

RMN ^{13}C de 67

RMN ^1H de 68



RMN ^1H de 68