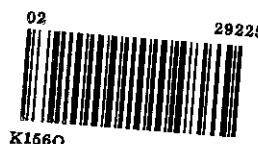


Universidade Estadual de Campinas

Instituto de Química  
Departamento de Química Orgânica

**Obtenção de  
aza-açúcares a partir de D-glucitol**

*Dissertação de mestrado*



**Lucilia Kato**

**Orientadora: Prof. Dra. Raquel Marques Braga**

Campinas  
outubro - 1996

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE QUÍMICA  
UNICAMP

Kato, Lucilia  
K1560 Obtenção de aza-açúcares a partir de D-glucitol / Lucilia  
Kato. -- Campinas, [SP : s.n.], 1996.

Orientadora: Raquel Marques Braga.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Cam-  
pinas. Instituto de Química.

1. D-Glucitol. 2. Deoxinojirimicina. 3. Aza-açúcares.  
I. Braga, Raquel Marques. II. Universidade Estadual de  
Campinas. Instituto de Química. III. Título.

UNIDADE	114
N.º CHAMADA:	
V.	E.
PREÇO	
DATA	
N.º CPD	

011 000 95937-2

## Resumo

### Obtenção de aza-açúcares a partir de D-glucitol

Lucilia Kato

Profa. Dra. Raquel Marques Braga

Instituto de Química, UNICAMP, C.P. 6154, Campinas, 13081-970, SP, Brasil

**palavras chave:** D-glucitol, aza-açúcares, deoxinojirimicina.

Os aza-açúcares, representam uma classe importante de produtos naturais e sintéticos, devido à sua grande habilidade em inibir glicosidases.

Neste trabalho de mestrado, realizamos um estudo visando a obtenção de compostos desta classe, tendo como material de partida o D-glucitol, um alditol derivado da redução da glicose, sinteticamente interessante por possuir centros assimétricos definidos e também por não ser dispendioso.

Empregamos reações de proteção usando o 2,2-dimetoxipropano, com obtenção dos derivados acetonídeos: 1,2:3,4:5,6-tri-O-isopropilideno-D-glucitol, 1,2:5,6-di-O-isopropilideno-D-glucitol e 2,3:5,6-di-O-isopropilideno-D-glucitol, a partir do D-glucitol; utilizamos reações de desproteção seletiva (hidrólise seletiva do acetonídeo em meio ácido) e reações de substituição nucleofílica (tosila, azida) obtivemos, intermediários acetonídeo, tosila-acetonídeo e azida-acetonídeo, bem como seus derivados acetilados.

Em uma das rotas, a abertura do intermediário epóxido 4,5-anidro-1-azida-1deoxi-2,3-O-isopropilideno-6-silila-D-glucitol, pelo ataque intramolecular ao C<sub>5</sub>, pela amina obtida da redução da azida, fornece o heterociclo 1,5-dideoxi-1,5-diamino-2,3-O-isopropilideno-6-silila-D-glucitol.

Desenvolvemos assim, a síntese formal da deoxinojirimicina, a partir do D-glucitol, numa rota de nove etapas.

## Abstract

### Obtention of azasugars from D-glucitol

Lucilia Kato

Profa. Dra. Raquel Marques Braga

Instituto de Química, UNICAMP, C.P. 6154, Campinas, 13081-970, SP, Brasil

**keywords:** D-glucitol, azasugar, deoxynojirimycin.

The azasugars (polyhydroxylated piperidines and pyrrolidines) constitute an important class of natural and synthetic products, due to their ability to inhibit glycosidases, which are enzymes responsible for the cleavage of glycosidic bonds. Inhibition of glycosidases could be of therapeutic value for the treatment of diabetes, cancer, obesity and viral infections.

This work presents a route for the preparation of these compounds using D-glucitol, a derivative of D-glucose reduction, as the starting material.

1,2:3,4:5,6-tri-O-isopropylidene-D-Glucitol, 1,2:5,6-di-O-isopropylidene-D-Glucitol and 2,3:5,6-di-O-isopropylidene-D-Glucitol were obtained from the reaction of D-Glucitol with 2,2-dimethoxypropane in moderate yields.

Tosylate and azide isopropylidene derivatives of 2,3:5,6-di-O-isopropylidene-D-Glucitol were prepared by a sequence of several selective protection/deprotection and nucleophilic substitution reactions.

Formation of an epoxide intermediate and its subsequent ring-opening via intramolecular nucleophilic substitution leads to the synthesis of the heterocyclic 1,5-dideoxy-1,5-diamine-2,3-O-isopropylidene-6-silyl-D-Glucitol, which is a precursor of deoxynojirimycin.

Therefore, in nine steps, the formal synthesis of deoxynojirimycin was obtained.

## Curriculum Vitae

**Nome:** LUCILIA KATO

**Nascimento:** 19/09/70 -São Bernardo do Campo- SP- Brasil

**Naturalidade:** Brasileira.

**RG:** 18.512.413 - SSP - SP

**CPF:** 176545.398-43

**Endereço:** Universidade Estadual de Campinas -  
Instituto de Química - Bloco I- 211  
fone: 019-2397632  
e-mail: lucilia@iqm.unicamp.br

**Endereço residencial:** Rua Dona Júlia, 51  
Jardim Alberto Gomes  
13300-000 -Itu - SP  
fone: 011-78231169

### Escolaridade

---

Graduação:  
Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP  
Bacharelado em Química  
ano conclusão: 1993

2º grau:  
Inciso III  
E.E.P.S.G. "Prof. Antônio Berreta" - Itu- SP

### Experiência:

---

Iniciação Científica  
março 1991/ novembro 1993  
Universidade Estadual de Campinas- UNICAMP  
Instituto de Química  
Tema: Alcalóides indólicos de *Aspidosperma ramiflorum* Muell. arg.  
Orientador: Prof. Dr. Francisco de Assis Machado Reis  
Bolsa de Iniciação Científica - Fapesp

### **Participação e apresentação de trabalhos em congressos**

---

18ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química  
Trabalho: Obtenção de 6-amino-7-O-dimetilsililtexil-6,7-diidro-5-H-pirrolol[1,2c]  
imidazol  
Braga, R. M.; Kato, L.; Melo, L. F. C.; Mourabit, A. A.; Poupat, C.; Ahond, A.;  
Potier, P. *Livro de Resumos*: QO - 179  
Caxambu -MG- Brasil.

27 à 30/05/1996.

19ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química  
Trabalho: Obtenção de aza-açúcares a partir de D-Glucitol.  
Kato, L.; Braga, R. M.; Pereira, J. D. *Livro de resumos*: QO - 126  
Poços de Caldas -MG - Brasil

### **Publicações**

---

Marques M. F. S.; Kato L.; Leitão F<sup>o</sup>. H.F.; Reis F. A. M.; "Indole Alkaloids  
from *Aspidosperma Ramiflorum* " *Phytochemistry*, **1996**, *41*, 963

---

**Índice**

<b>Agradecimentos</b>	<b>i</b>
<b>1 Introdução</b>	
1.1 Açúcares .....	1
1.2 Alditóis .....	6
1.3 Derivados de açúcar .....	8
1.4 Aza-açúcares e as glicosidasas .....	9
1.5 Obtenção de aza-açúcar .....	12
1.6 Deoxinojirimicina e algumas outras rotas de obtenção .....	16
<b>2 Objetivos.....</b>	<b>21</b>
<b>3 Resultados e Discussão</b>	
3.1 Rota Sintética.....	23
3.1.1 Derivados acetonídeos do D-Glucitol.....	24
3.1.2 Rota sintética usando diacetónídeo 1,2:5,6-di-O-isopropilideno-D-glucitol <b>29</b> .....	<b>28</b>
3.1.3 Rota usando 2,3:5,6-di-O-isopropilideno-D-glucitol <b>30</b> .....	<b>29</b>
3.1.4 Rota usando 1-azida-1deoxi-3,4:5,6-O-isopropilideno-D-glucitol <b>38</b> .....	<b>35</b>
3.1.5 Rota utilizando o 2,3:5,6-di-O-isopropilideno-1,4-ditosila-D-glucitol <b>35</b> .....	<b>37</b>
3.1.6 Rota usando o 4-acetila-2,3:5,6-di-O-isopropilideno-D-glucitol <b>46</b> .....	<b>39</b>

3.2 Cálculos teóricos .....	46
3.3 Análise Espectroscópica .....	53
<b>4 Conclusões .....</b>	<b>102</b>
<b>5 Parte Experimental</b>	
5.1 Informações Gerais.....	104
5.2 Procedimento Experimental.....	106
<b>6 Bibliografia.....</b>	<b>131</b>
<b>Apêndice</b>	
Espectros	



## **Agradecimentos**

à Profa. Dra. Raquel M. Braga, pela orientação, apoio e amizade;  
aos alunos de I. C. Lúcio F. C. Melo e Juliana D. Pereira pelo auxílio no laboratório;

ao pessoal do bloco I, pela amizade e sugestões;

ao pessoal do bloco A pela acolhida, principalmente ao Guerreiro pela ajuda no computador;

ao Prof. Dr. Rogério Custódio e ao Prof. Pedro Vazquez e no que diz respeito aos cálculos teóricos realizados neste trabalho;

ao CENAPAD-SP pelos recursos cedidos para a realização dos cálculos teóricos;

à Profa. Dra. Anita J. Marsaioli pelas dicas em ressonância e massa;

à Paula e à Sonia pelos espectros de RMN.

aos funcionários da biblioteca, cpg, xerox, oficinas e vidraria pelo apoio técnico;

às velhas companheiras de morada, Dani, Fá, Bé, Cris e à todos que passaram pela Valisére;

aos novos companheiros de morada, Sá, Pati e Lê;

à família Sibov pelo carinho da acolhida;

ao Instituto de Química pelas facilidades concedidas;

agradeço a todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

Agradecemos aos seguintes órgãos, os auxílios concedidos:

FAPESP - Auxílio pesquisa - projeto nº 1995/3048-4;

FAEP- UNICAMP - Auxílio pesquisa - projeto nº 1125/94 e 1125/95;

CAPES - Bolsa de mestrado;

PIBIC/CNPQ - Bolsa de Iniciação Científica dos alunos: Lúcio Flávio de Costa Melo e Juliana Duarte Pereira.

CENAPAD - SP - recursos computacionais cedidos para processamento dos cálculos teóricos.

---

aos meus pais, Seu Kato e D. Olga e meus irmãos  
Hitoshi, Kenji, Tetsuo e Érika pelo apoio incondicional

ao Sérgio T. Sibov pelo amor, companheirismo, incentivo e confiança.



*Introdução*

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1 Açúcares

Sacarídeos (do grego: "sakcharon" = açúcar) são polidroxialdeídos ou polidroxicetonas que têm como composição química básica a fórmula  $(C \cdot H_2O)_n$ , para  $n \geq 3$  e são também conhecidos como carboidratos. São componentes essenciais para todos os organismos vivos e, a mais abundante classe de moléculas biológicas. O nome carboidrato, literalmente, significa: "hidrato de carbono" <sup>1,2</sup>.

Muitos destes compostos são sintetizados a partir de substâncias mais simples num processo chamado gliconeogênese. Outros (muito mais próximos a todas as moléculas biológicas) são produtos da fotossíntese, que é o processo de transformação de luz em energia, numa combinação de  $CO_2$  e  $H_2O$ , através da qual plantas e algumas bactérias formam os chamados "hidratos de carbono". A quebra metabólica dos carboidratos fornece a energia, que é usada numa variedade imensa de processos biológicos<sup>3</sup>.

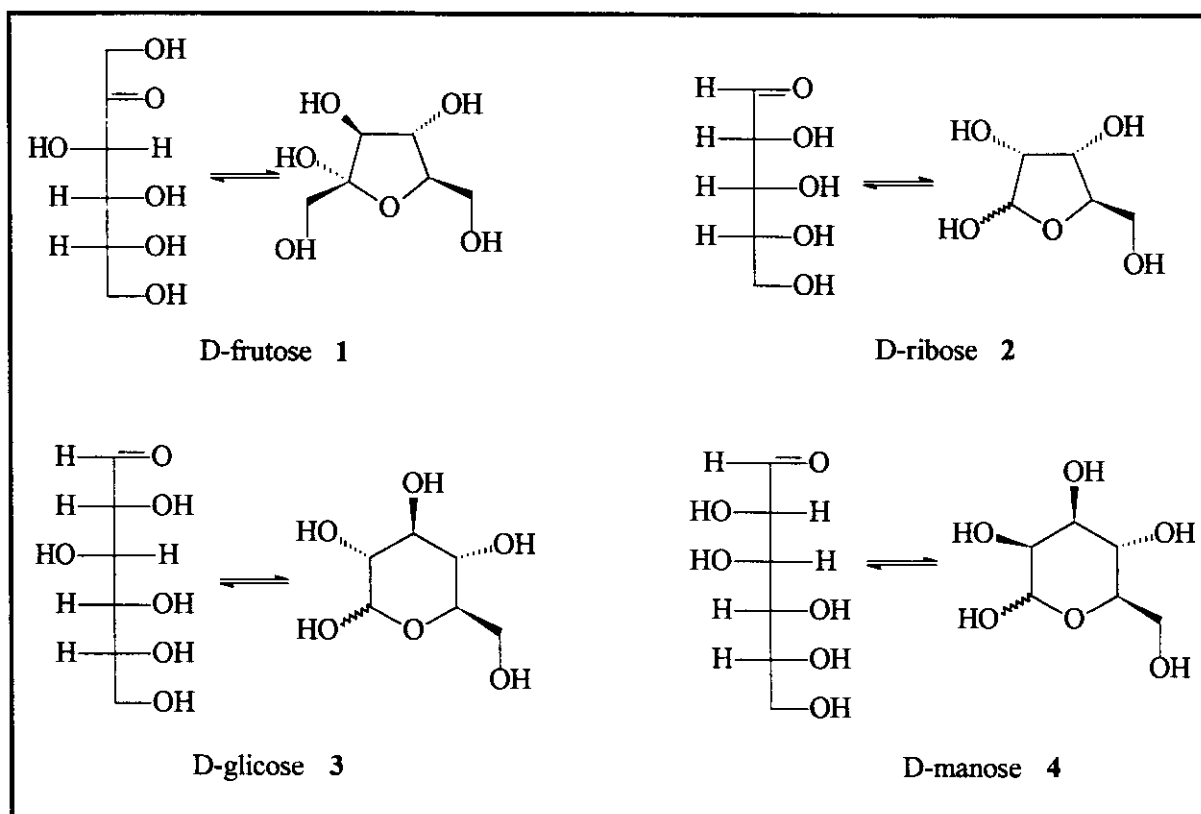
Apesar do papel principal dos carboidratos estar relacionado com suas diversas funções na bioquímica dos seres vivos, esta classe de substâncias é largamente estudada pelos químicos orgânicos nos seus diversos aspectos estereoquímicos, mecanísticos, sintéticos e analíticos<sup>4</sup>.

Em termos de volume de produção mundial, os carboidratos ficam atrás apenas dos óleos vegetais. Cerca de 95% da biomassa produzida é formada de carboidratos (200 bilhões de toneladas). Apesar da enorme quantidade, apenas 3% é usada pelo homem. O restante é reciclado pela natureza. Na utilização industrial, excluindo a alimentação, essa percentagem é ainda menor e seu uso é restrito a alguns sacarídeos de baixo peso molecular<sup>4</sup>.

Os carboidratos são geralmente classificados em três grupos: monossacarídeos (e seus derivados), oligossacarídeos e polissacarídeos. Os monossacarídeos são também chamados de "açúcares simples" e têm fórmula

$(\text{CH}_2\text{O})_n$ . São também os principais componentes dos ácidos nucleicos, bem como elementos importantes de complexos lipídicos<sup>1,2,3</sup>.

Os vários monossacarídeos existentes, como por exemplo a frutose (1), a ribose (2), a glicose (3) e a manose (4) (Figura 1.1.1), que não podem ser hidrolizados à açúcares mais simples, diferem entre si no número de átomos de carbono, na posição dos grupos carbonila e na sua configuração diastereoisomérica. Estes açúcares exibem a habilidade de formar facilmente estruturas cíclicas, com ataque da carbonila pela hidroxila e com isso a formação de um centro assimétrico adicional<sup>1</sup>.



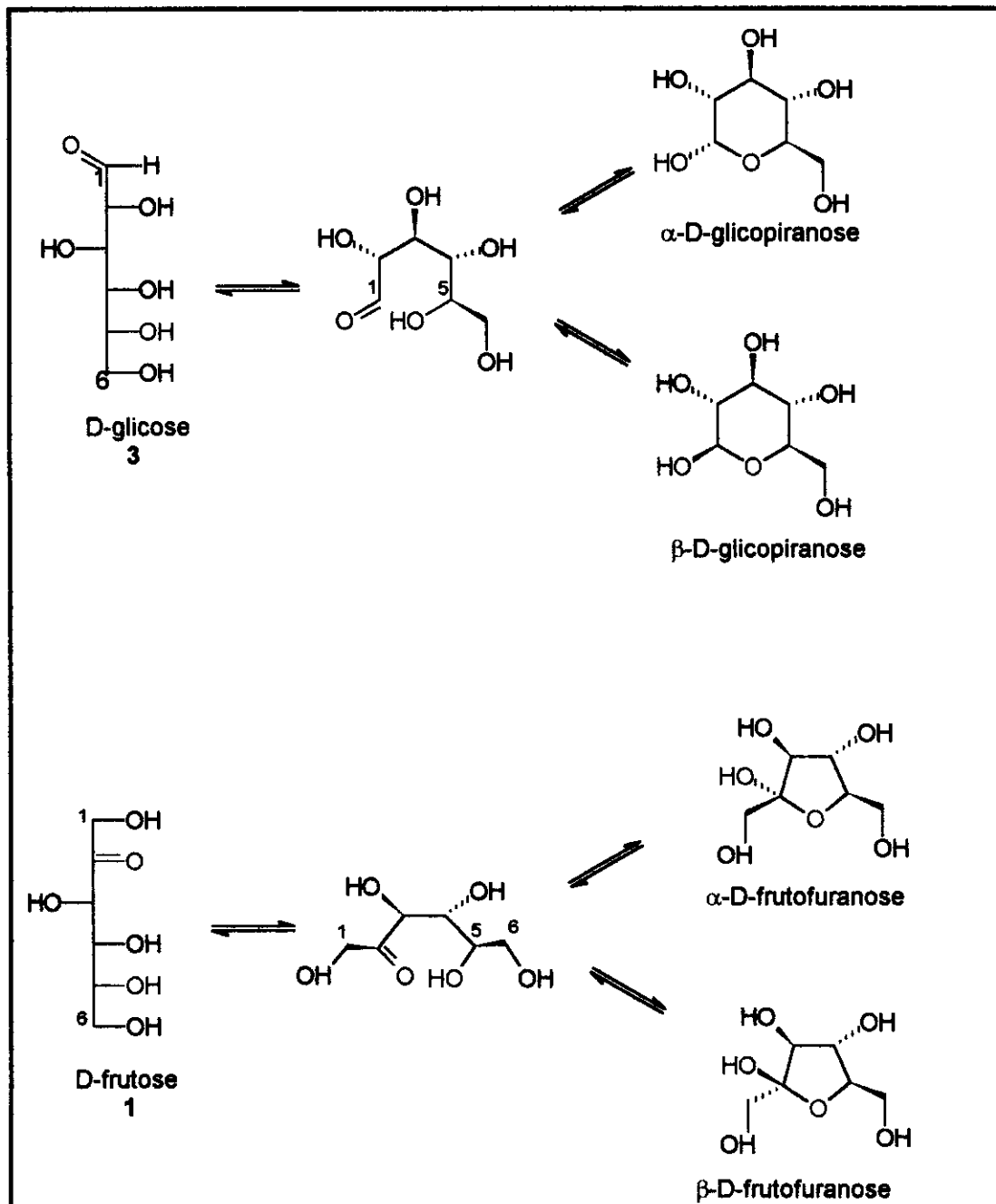
**Figura 1.1.1:** Exemplos de monossacarídeos na sua forma linear e cíclica

A glicose 3 (e outras aldohexoses), pode sofrer uma reação intramolecular similar aos álcoois e aldeídos, para formar um hemiacetal cíclico, resultando em um anel de seis membros contendo oxigênio, designado como piranose. Esta reação é catalisada por ácido ou base e é facilmente reversível<sup>1</sup>.

A reação intramolecular de um ceto açúcar, como a frutose 1, resulta em um hemiacetal cíclico. O anel de cinco membros formado é remanescente do furano e é

chamado furanose. As formas piranosídicas e furanosídicas são as estruturas preferidas dos monossacarídeos em solução aquosa constituindo 99% da mistura no equilíbrio.

Quando hemicetais e hemiacetais são formados, o átomo de carbono que trazia a função carbonila, torna-se assimétrico. A adição deste centro assimétrico nos hemicetais e hemiacetais altera a propriedade de rotação óptica dos monossacarídeos, propriedade essa conhecida como mutarrotação, que é a interconversão das formas  $\alpha$  e  $\beta$  através da formação de um intermediário aldeídico ou cetônico, como mostrado na Figura 1.1.2<sup>1</sup>. As formas anoméricas diferem na configuração do carbono anomérico ( $C_1$ ) e possuem propriedades físicas, como por exemplo a rotação óptica ( $\alpha_D$ ), diferentes, contudo se dissolvidas em água a rotação óptica específica muda lentamente, chegando a um valor de equilíbrio entre as duas formas<sup>1,2</sup>.



**Figura 1.1.2:** Reações da D-glicose 3, na forma linear, ao hemiacetal cíclico  $\alpha$  e  $\beta$ -D-glicopiranoose e da D-frutose 1 ao hemiacetal cíclico  $\alpha$  e  $\beta$ -D-frutofuranose<sup>1</sup>.

Os açúcares piranosidínicos são anéis não planares com conformação barco ou cadeira, similares aos hexanos substituídos.

Quando num açúcar, uma hidroxila é substituída por um hidrogênio temos um deoxi-açúcar e, por um grupo amino temos, um amino-açúcar.



Oligossacarídeos consistem de poucas unidades de monossacarídeos (duas a dez unidades) acoplados covalentemente por ligações C-O-C, chamadas, glicosídicas, estando associados às proteínas e lipídeos com funções estruturais e regulatórias<sup>1,2</sup>.

Polissacarídeos consistem de muitos monossacarídeos acoplados covalentemente por ligações glicosídicas. São estruturas funcionais indispensáveis em quase todas as espécies de organismos. Polissacarídeos como o amido em plantas e o glicogênio em animais, funcionam como importante reserva de alimento<sup>2</sup>.

Os carboidratos formam um grupo de compostos orgânicos de grande importância, tanto do ponto de vista biológico como químico. Biologicamente, são importantes como fonte de energia e são “ecologicamente adequados”; quimicamente, são enantiomericamente puros, possuem configuração absoluta conhecida, cadeia polihidroxilada com vários centros quirais com possibilidade de manipulação seletiva por métodos químicos e bioquímicos. A transformação régio e estéreo seletiva dos vários grupos hidroxila presentes nos carboidratos, é possível em função dos efeitos conformacionais, estéreos e eletrônicos que estes grupos apresentam. Açúcares e seus derivados são, portanto, materiais de partida atraentes para uma grande variedade de propósitos sintéticos.

## 1.2 Alditóis

Devido à fácil interconversão das formas cíclicas e lineares das aldoses e cetoses, estes açúcares sofrem reações típicas de aldeídos e cetonas. Aldoses e cetoses podem ser reduzidas nas mais diversas condições, como por exemplo, pelo tratamento com  $\text{NaBH}_4$ , para levar a polihidroalcanos, conhecidos como alditóis.

Desta maneira, a partir da redução da D-glicose **3** temos o D-glucitol (D-sorbitol) **5**, da D-galactose temos o D-galactitol **6** (dulcitol) e da redução da D-manose (com  $\text{NaBH}_4$ ) o D-manitol **7**. (Figura 1.2.1).

O D-glucitol é preparado em escala industrial por hidrogenação catalítica (sobre Ni) da D-glicose. Em função do equilíbrio entre as formas cíclicas e abertas, a redução ocorre aos poucos. À medida que a forma aberta é reduzida, o equilíbrio se desloca até que todo o açúcar seja reduzido<sup>2</sup>.

A redução de uma cetose leva a uma mistura de dois alditóis, devido a criação de um novo centro quiral no carbono 2 (C-2); por isso a redução da D-frutose (**1**) fornece uma mistura de D-glucitol **5** e D-manitol **7** (epímeros no carbono 2).

O alditol mais simples conhecido é o D-glicerol **8**, encontrado facilmente em longas cadeias de óleos e gorduras. Alguns outros exemplos são: o ribitol **9**, um componente da coenzima flavina e o xilitol **10** que é um adoçante usado em doces e gomas "sem-açúcar"<sup>2</sup>.

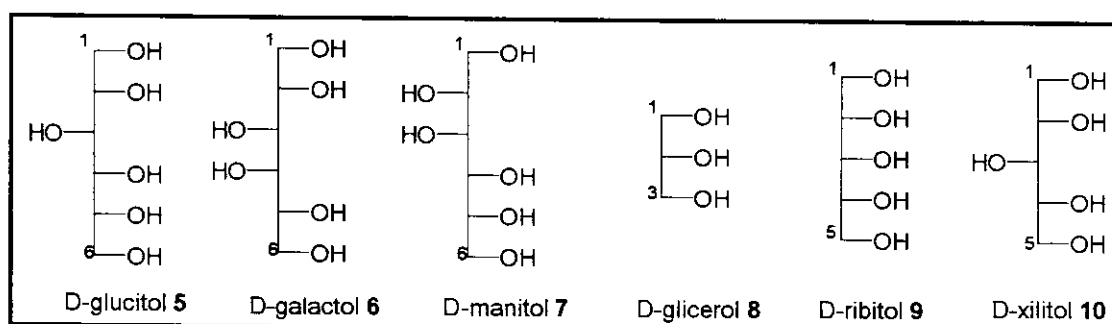


Figura 1.2.1: Exemplos de alditóis mais comuns.

Como esperado, os alditóis, são susceptíveis às mesmas reações típicas dos grupos hidroxila alcóolico de monossacarídeos, como esterificação, formação de acetais e oxidação.

O D-glucitol **5**, um alditol derivado da redução da glicose **3** é portanto um precursor sintético interessante, não somente por possuir centros assimétricos definidos, mas também do ponto de vista econômico, por ser pouco dispendioso.

### 1.3 Derivados de açúcar

A química dos monossacarídeos, como já citado, advém de seus grupos hidroxila e carbonila.

Por exemplo, em reações catalisadas por ácido, o grupo hidroxila ligado ao carbono anomérico de um açúcar, se condensa reversivelmente com álcoois para formar  $\alpha$  e  $\beta$  glicosídeos (do grego: 'glycys' = doce). A ligação formada entre o carbono anomérico e o oxigênio do acetal é chamada de ligação glicosídica. Polissacarídeos possuem ligações glicosídicas entre as unidades de monossacarídeos.

A ligação glicosídica em carboidratos é análoga à ligação peptídica em proteínas. A hidrólise da ligação glicosídica é catalisada por enzimas conhecidas como glicosidases que diferem em especificidade de acordo com a identidade e configuração anomérica do glicosídeo. Sob condições básicas ou neutras, ou na ausência de glicosidases, as ligações glicosídicas são estáveis. Os glicosídeos não sofrem mutarrotação como os monossacarídeos.

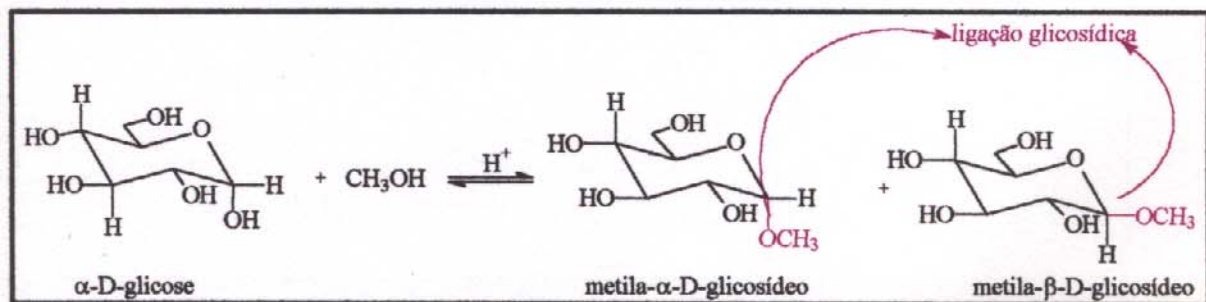
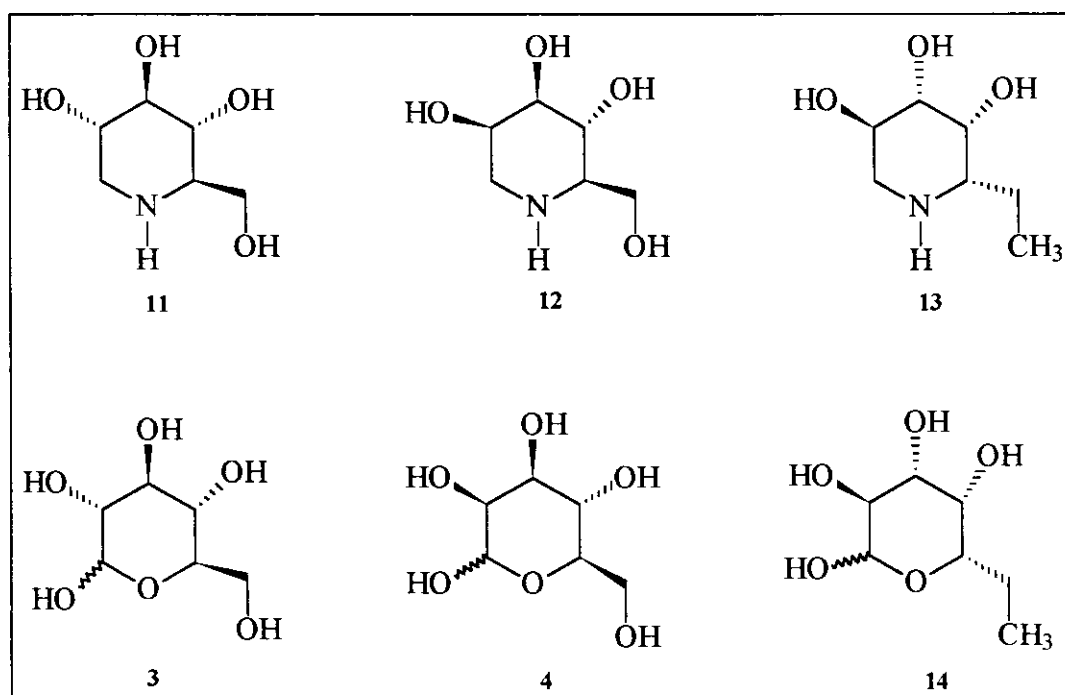


Figura 1.3.1: Ilustração a respeito das ligações glicosídicas

## 1.4 Aza-açúcares e as glicosidases

Os aza-açúcares, -piperidinas e pirrolidinas polihidroxiadas- são compostos estruturalmente relacionados aos açúcares, onde o oxigênio do anel é substituído por nitrogênio ou grupo amino, além da remoção da hidroxila do carbono 1 (C-1)<sup>5</sup>.

Como exemplos de alguns aza-açúcares temos a deoxinojirimicina **11** relacionada à glicose **3** por remoção do grupo hidroxila do C(1) e por troca do oxigênio do anel pelo nitrogênio, a deoximanojirimicina **12**, similar à manose **4** e a deoxifucojirimicina **13**, similar à fucose **14** (Figura 1.4.1)<sup>6</sup>.



**Figura 1.4.1** Exemplos de aza-açúcares relacionados aos seus respectivos "açúcares"<sup>6</sup>.

Os aza-açúcares são freqüentemente encontrados em sistemas vivos e a sua importância fisiológica advém da sua habilidade em mimetizar uma grande variedade de substratos (carboidratos) nos processos enzimáticos.<sup>7</sup>

Aza-açúcares constituem uma classe importante de compostos naturais ou sintéticos, pois inibem seletivamente um número importante de caminhos

biológicos, incluindo a ligação e processamento de glicoproteínas, ou seja, são inibidores de glicosidases<sup>8</sup>.

As glicosidases e glicosiltransferases, importantes no processamento de vários oligossacarídeos contendo glicoproteínas e glicolipídeos<sup>7</sup>, estão largamente distribuídas nos animais, vegetais e microorganismos, e são responsáveis pelo metabolismo de carboidratos que participam de um grande número de diferentes funções biológicas.

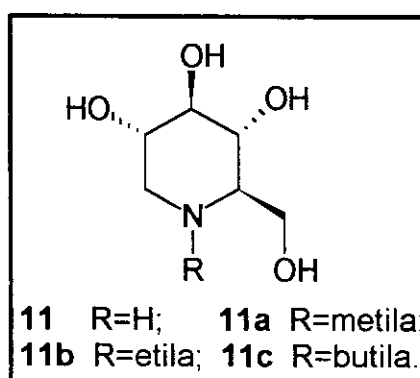
No metabolismo de carboidratos, em princípio, envolve-se a digestão de carboidratos e glicolipídeos, e posteriormente, envolve-se o processamento de carboidratos em glicoproteínas. Glicosiltransferases compõe um grupo de enzimas que catalisam a transferência de uma unidade de açúcar do substrato doador de glicosilnucleotídeo para o substrato glicosil-aceptor para transformar um glicosídeo específico em oligo e polissacarídeo, ou cadeia de carboidratos glicoconjugados.<sup>9</sup>

As glicosidases desempenham um papel importante no metabolismo dos açúcares. Estão envolvidas tanto na absorção de monossacarídeos pelo organismo, através da degradação de oligo e polissacarídeos, por exemplo: o amido e a sacarose, como também, nas doenças decorrentes desta via metabólica como a diabetes mellitus e a adiposidade. O interesse recente por estas enzimas vem do fato de estarem envolvidas no metabolismo do complexo de carboidratos da membrana plasmática da célula. Este complexo de carboidratos possibilita a comunicação célula-célula, reconhecimento célula-célula e o "comportamento social" da célula. Os carboidratos da membrana plasmática celular envolvem-se em funções biológicas tais como: a resposta imunológica, oncogênese, metástases de tumores, diferenciação de células nervosas, entre outras. Podem servir como sítios ligantes para anticorpos, hormônios, toxinas, bactérias, drogas, lecitinas, enzimas e vírus. As glicosidases e glicosiltransferases fazem parte do controle destas funções por estarem também envolvidas no metabolismo dos carboidratos da superfície celular.

Inibidores destas enzimas, portanto contribuem bastante para a investigação de muitos processos bioquímicos importantes, através da melhor compreensão do mecanismo de ação destas enzimas, havendo também o interesse farmacêutico no

tratamento de desordens metabólicas associadas às mudanças nos níveis destas enzimas, ou causadas por estas enzimas vindas de outras espécies. Por isso, inibidores glicoprocessantes podem ser usados no tratamento de diabetes e outras desordens metabólicas e aplicados no bloqueamento de infecções microbiais e metástases<sup>11</sup>. O fato de inibidores de glicosidases mostrarem notável potencialidade terapêutica no tratamento destas doenças e como agente anti-viral, em particular contra o vírus da imunodeficiência-humana (HIV), faz com que se impulse o interesse em novas rotas para sua obtenção.

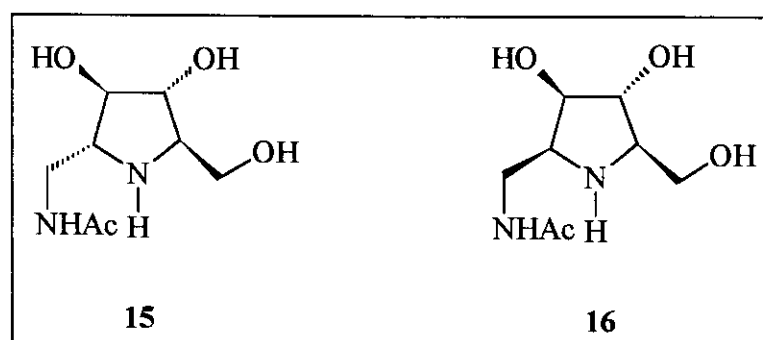
Observou-se que a atividade anti HIV de alguns inibidores de glicosidases é melhorada pela presença de um substituinte lipofílico, como um grupo butílico, ligado ao nitrogênio dos aza-açúcares<sup>10</sup>, como exemplo, temos a comparação descrita por Karpas<sup>11</sup> em 1988, que descreve a redução de partículas virais de HIV na presença de deoxinojirimicina **11** e seus derivados sintéticos N-metil-deoxinojirimicina **11a**, N-etil-deoxinojirimicina **11b** e N-butil-deoxinojirimicina **11c**, que possuem seu poder anti HIV incrementados pela presença destes grupos lipofílicos. O derivado **11c** apresentou melhor resultado na diminuição da proporção de células infectadas ao longo do eixo de crescimento, mostrando ser danoso à cultura de HIV. Este fato indica que a replicação é associada à citólise.



**figura 1.4.1:** Deoxinojirimicina **11** e seus derivados sintéticos

## 1.5 Obtenção de aza-açúcares

Muitos aza-açúcares são sintetizados através de rotas químico enzimáticas, que utilizam o grande potencial régio, estéreo e quimiosseletivo das enzimas e sua habilidade em conduzir reações com um número reduzido de passos de proteção<sup>12</sup>. Um exemplo interessante é a preparação dos acetoamido aza-açúcares **15** e **16** (Figura 1.5.1) que são inibidores de  $\beta$ -N-acetilglicosaminases<sup>13</sup>. Estes dois compostos foram sintetizados, através de via enzimática e a razão para a escolha de aza-açúcares de cinco membros, foi baseada na observação de que estes compostos são geralmente tão bons quanto, ou melhores que, os aza-açúcares de seis membros, como inibidores de glicosidases. Provavelmente, a forma de envelope e a carga positiva, quando o nitrogênio é protonado, assemelha-se com a forma envelope de cátions glicosídeos<sup>14</sup>.



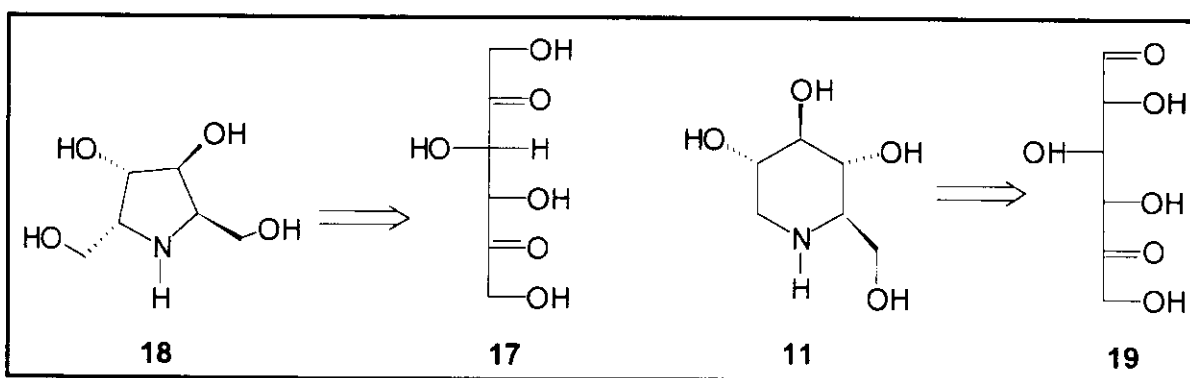
**Figura 1.5.1:** Exemplos de inibidores de  $\beta$ -N-acetilglicosaminases.

Rotas químicas também são utilizadas na preparação de aza-açúcares<sup>15</sup>, onde os esforços para o desenvolvimento de métodos eficientes de síntese têm aumentado, devido ao potencial de inibição de glicosidases que as piperidinas e pirrolidinas polihidroxiladas apresentam<sup>16</sup>. Nestas publicações, carboidratos são utilizados como precursores sintéticos.



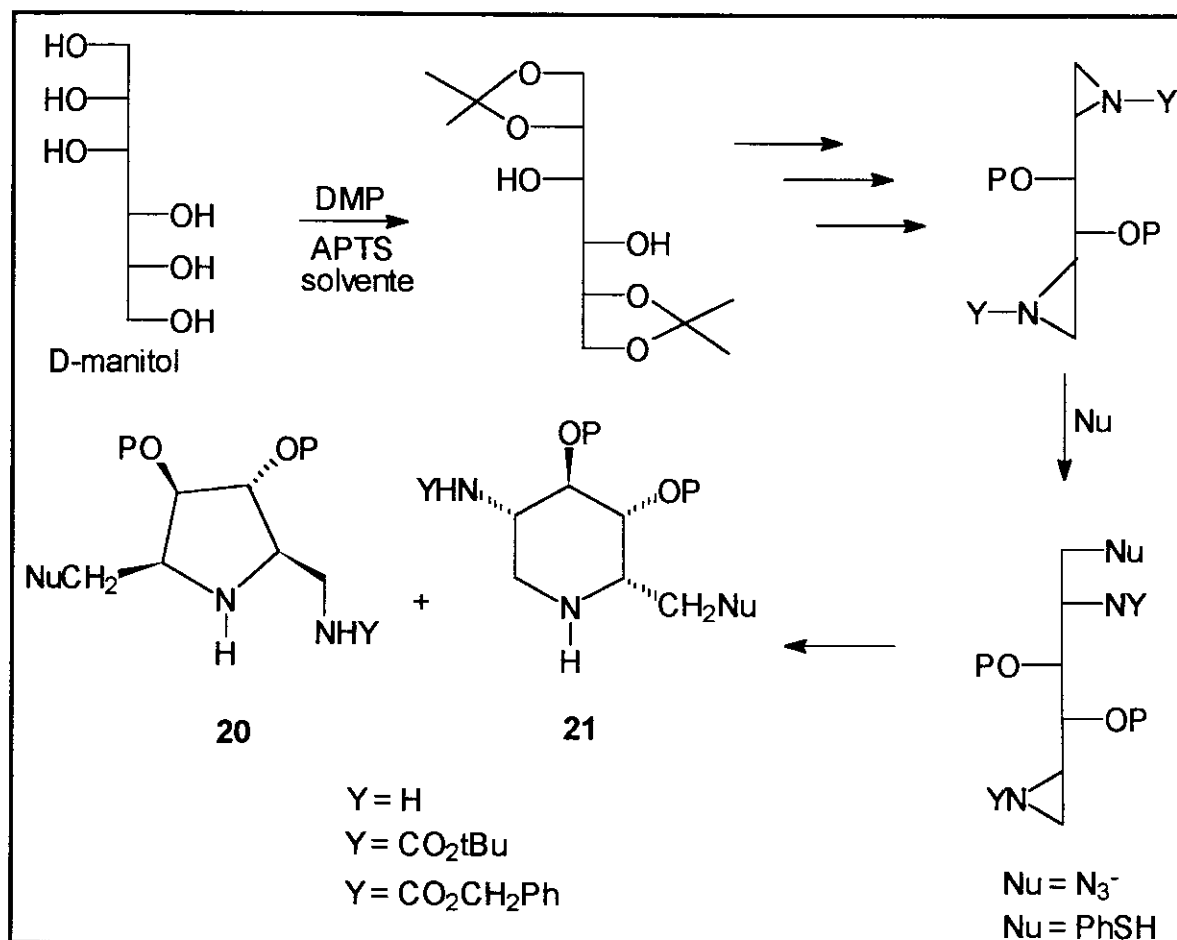
Além do grande potencial como inibidores de glicosidases, algumas pirrolidinas polihidroxiadas, citadas por Shing<sup>17</sup>, possuem propriedades de indução assimétrica como auxiliares quirais em reações de alquilação, acilação e aldolização.

Uma rota de obtenção de aza-açúcares foi descrita por Reitz e Baxter<sup>8</sup> em 1990, usando aminação redutiva de dicarbonil açúcares apropriados. Por este método, eles realizam a síntese de 2,5-anidro-imino-D-glucitol **18** a partir da 5-ceto-frutose **17** (comercialmente disponível e facilmente preparada por oxidação microbiana da glicose **3**) e de deoxinojirimicina **11** a partir da 5-ceto-D-glicose **19**.



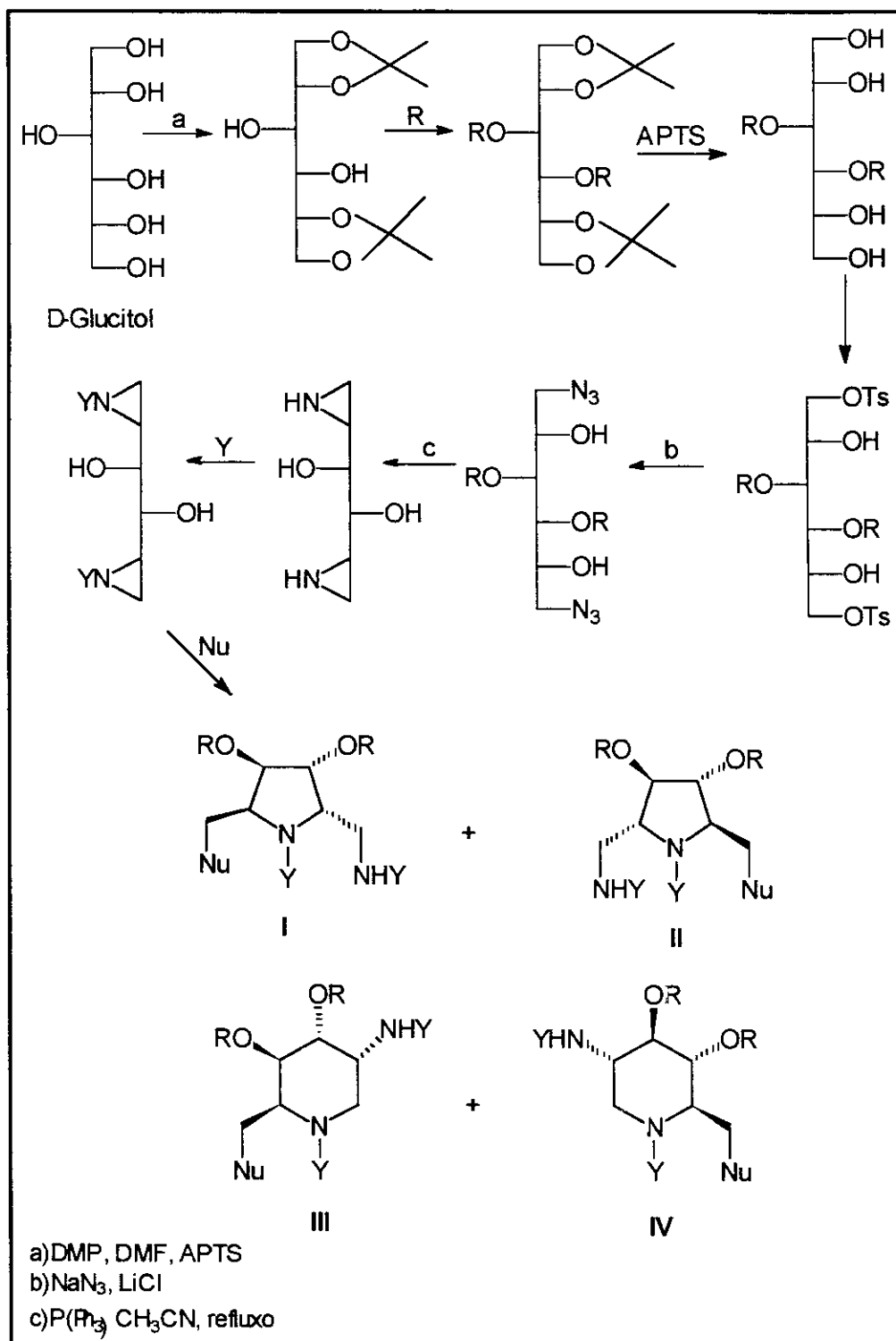
ESQUEMA 1.5.1

Uma rota que nos despertou bastante interesse é descrita na literatura por Firtemann<sup>18</sup> e colaboradores, que utilizam como intermediário de reação compostos aziridínicos, onde pirrolidinas dissustituídas **20** são obtidas utilizando-se bis-aziridinas derivadas de D-manitol<sup>18</sup> (Esquema 1.5.2). A heterociclização leva a uma mistura de 9:1 das pirrolidinas **20** e piperidinas **21**, Esquema 1.5.2, estruturalmente relacionadas com os inibidores de glicosidases<sup>18</sup>.



ESQUEMA 1.5.2

A proposta inicial desta dissertação de mestrado, é a descrição de uma rota com a utilização de D-glucitol como precursor sintético, descrita no Esquema 1.5.3, semelhante à descrita no Esquema 1.5.2., onde a partir de D-Glucitol, com obtenção de derivados bis-aziridínicos, esta rota poderá levar a outros compostos piperidínicos e/ou pirrolidínicos, com configuração diferente das obtidas a partir do D-manitol<sup>18</sup>, relevando uma atenção especial aos aza-açúcares com a mesma configuração do composto **IV**, dada a importância bioquímica que os derivados análogos à deoxinojirimicina **11** apresentam.



ESQUEMA 1.5.3

Descreveremos neste trabalho um estudo de obtenção de derivados acetonídeo, tosila-acetonídeo, azida-acetonídeo, além de seus derivados acetilados a partir de D-glucitol, visando a obtenção de aza-açúcares, sendo que em uma das rotas obtivemos, através de um intermediário azida-epóxi-acetonídeo, com simultânea heterociclização, a 'síntese formal' da deoxinojirimicina **11**.

## 1.6 Deoxinojirimicina (11) e algumas rotas de obtenção<sup>19</sup>

O interesse particular reportado nos últimos anos, sobre a deoxinojirimicina **11**, deve-se ao fato dela intervir na infectividade do vírus da imunodeficiência humana (HIV) pela inibição específica do seu processamento glicoproteico. Estudos mostram que alguns inibidores, como a deoxinojirimicina **11**, inibem a interação entre o envelope glicoproteico viral e o receptor da célula proteica que é requisitada para iniciar um ciclo efetivo<sup>10</sup>.

A primeira descrição da obtenção da deoxinojirimicina **11** vem da redução da nojirimicina **22** (com borohidreto de sódio ou por hidrogenação catalítica com platina) obtida naturalmente de amoreiras<sup>13</sup>. Subseqüentemente a nojirimicina **22** e a deoxinojirimicina **11** foram isoladas em culturas de microrganismos e de plantas, esta última já foi isolada de plantas como a *Morus bombycis* Koide e *Omphalea diandra* L e chamada de moranolina. Posteriormente foi obtida por fermentação de *Streptomyces lavandulae* SEN-158 e *Streptomyces lavandulae* subsp. *Thalostaticus* No. 2882<sup>9</sup>.

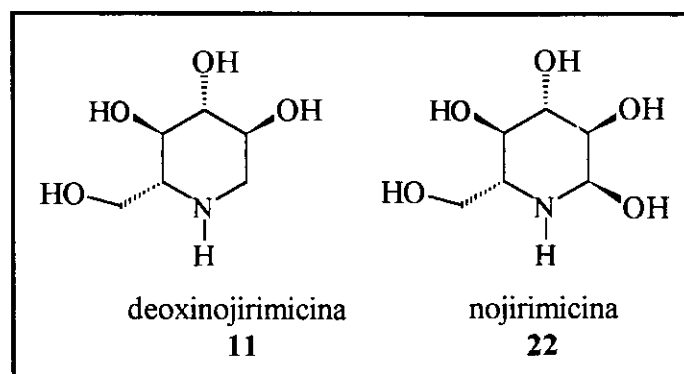
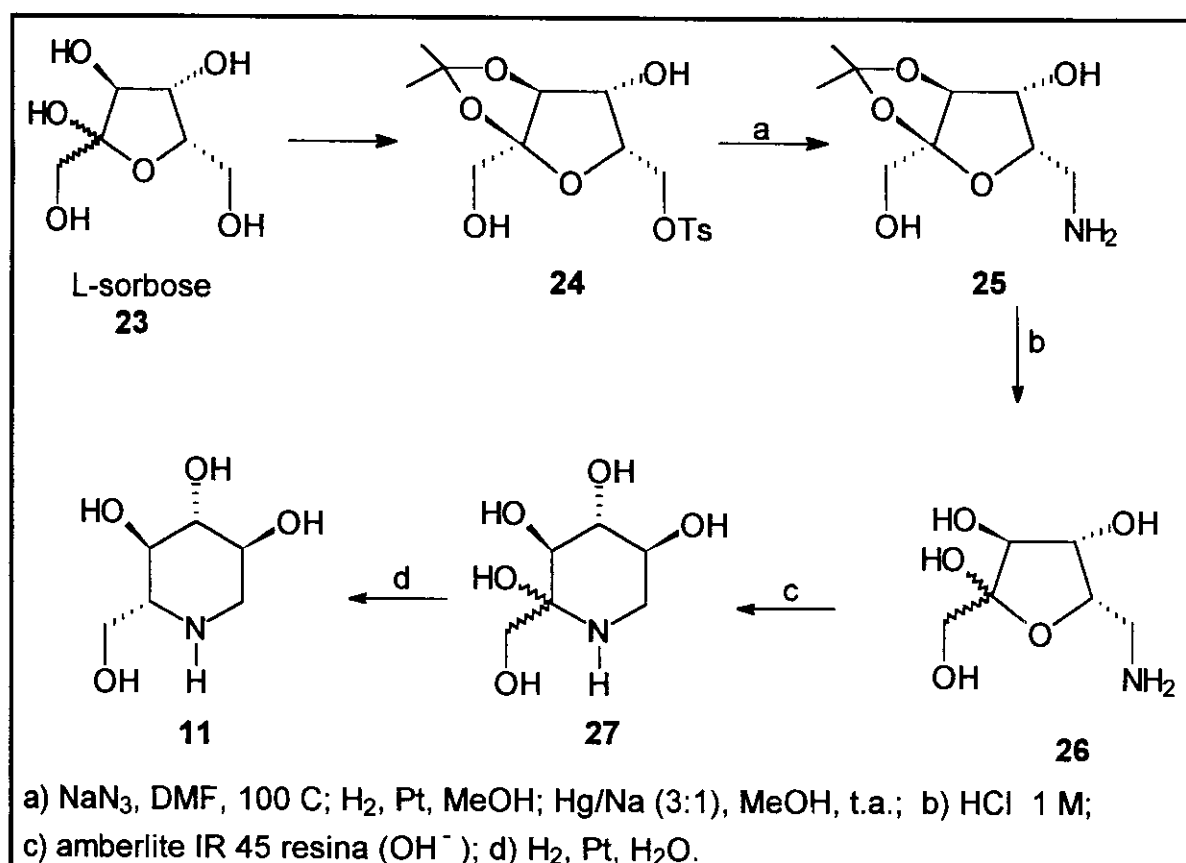


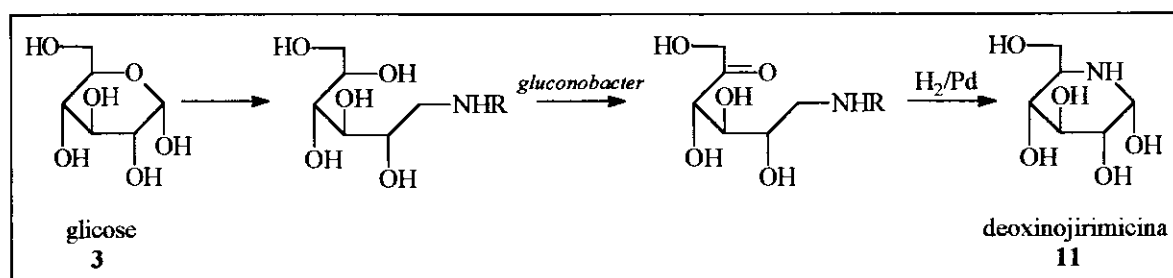
Figura 1.6.1: deoxinojirimicina **11** e nojirimicina **22**

Paulsen<sup>20</sup> e colaboradores realizaram a primeira síntese da deoxinojirimicina **11**, em 1967. A partir da L-sorbose **23**, através do intermediário 2,3-O-isopropilideno-1,6-di-O-p-toluenosulfonila- $\alpha$ -L-sorbofuranose **24**, que foi transformado na 6-amina **25** após tratamento com azida de sódio seguido de redução com catalisador de Adams e de-O-tosilação (clivagem) com amálgama de sódio. A hidrólise ácida de **26** resulta na cetopiperidino **27**, que foi convertido a deoxinojirimicina **11** por hidrogenação catalítica com excelente stereocontrole.



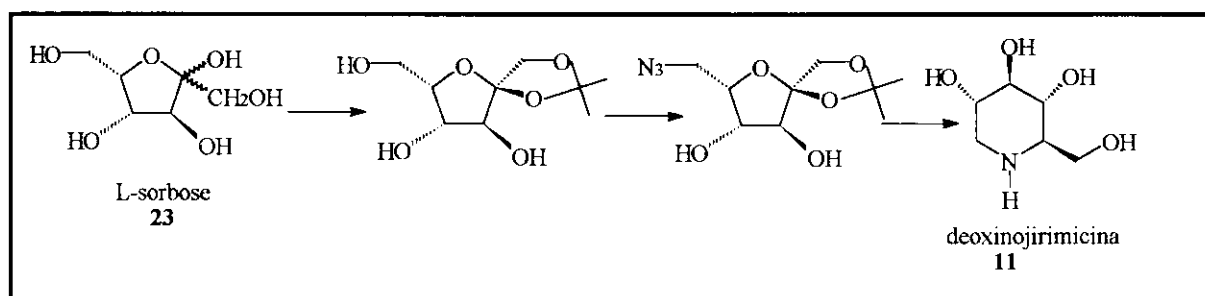
ESQUEMA 1.6.1

Um exemplo de rota quimio-enzimática é descrito na literatura, por Kinast<sup>21</sup> e colaboradores, onde partindo da D-glicose **3**, numa rota simples de apenas quatro passos e usando uma aldolase como etapa chave, obtém-se como produto final a deoxinojirimicina **11**. (Esquema 1.6.2).



ESQUEMA 1.6.2

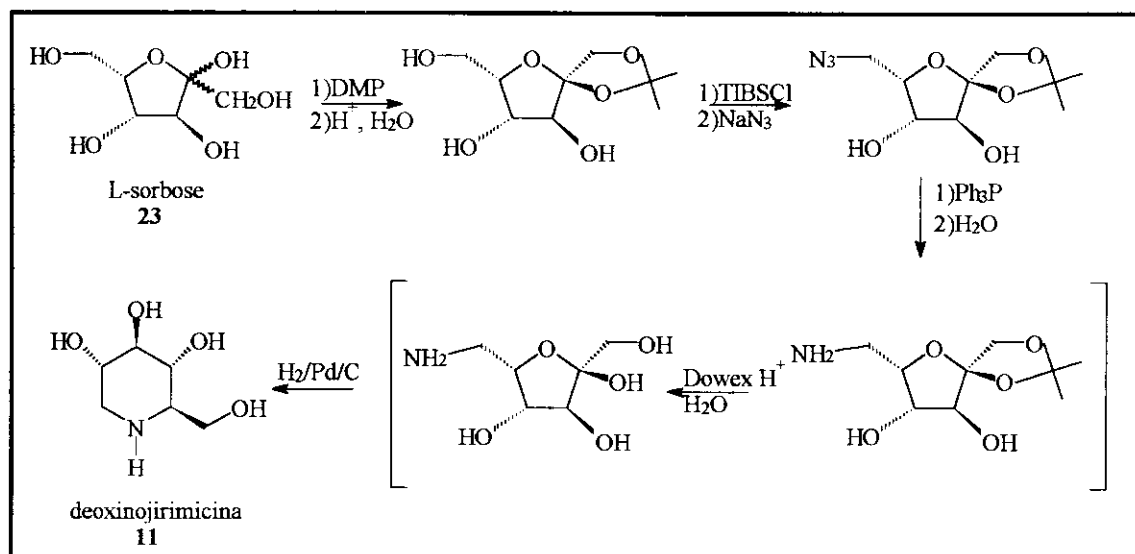
Ainda usando como precursor sintético açúcares cíclicos descrevemos a síntese desenvolvida por Behling<sup>22</sup> e colaboradores em 1991, onde a partir da L-sorbose **23** obtêm a deoxinojirimicina **11**, em uma síntese curta desta vez sem usar catalisadores enzimáticos, e utilizando apenas um grupo protetor, o DMP (Esquema 1.6.4), muito similar à síntese de Demailly<sup>23</sup>, 1989, que também em quatro etapas químicas converte a L-sorbose **23** em deoxinojirimicina **11**. (Esquema 1.6.3)



ESQUEMA 1.6.3

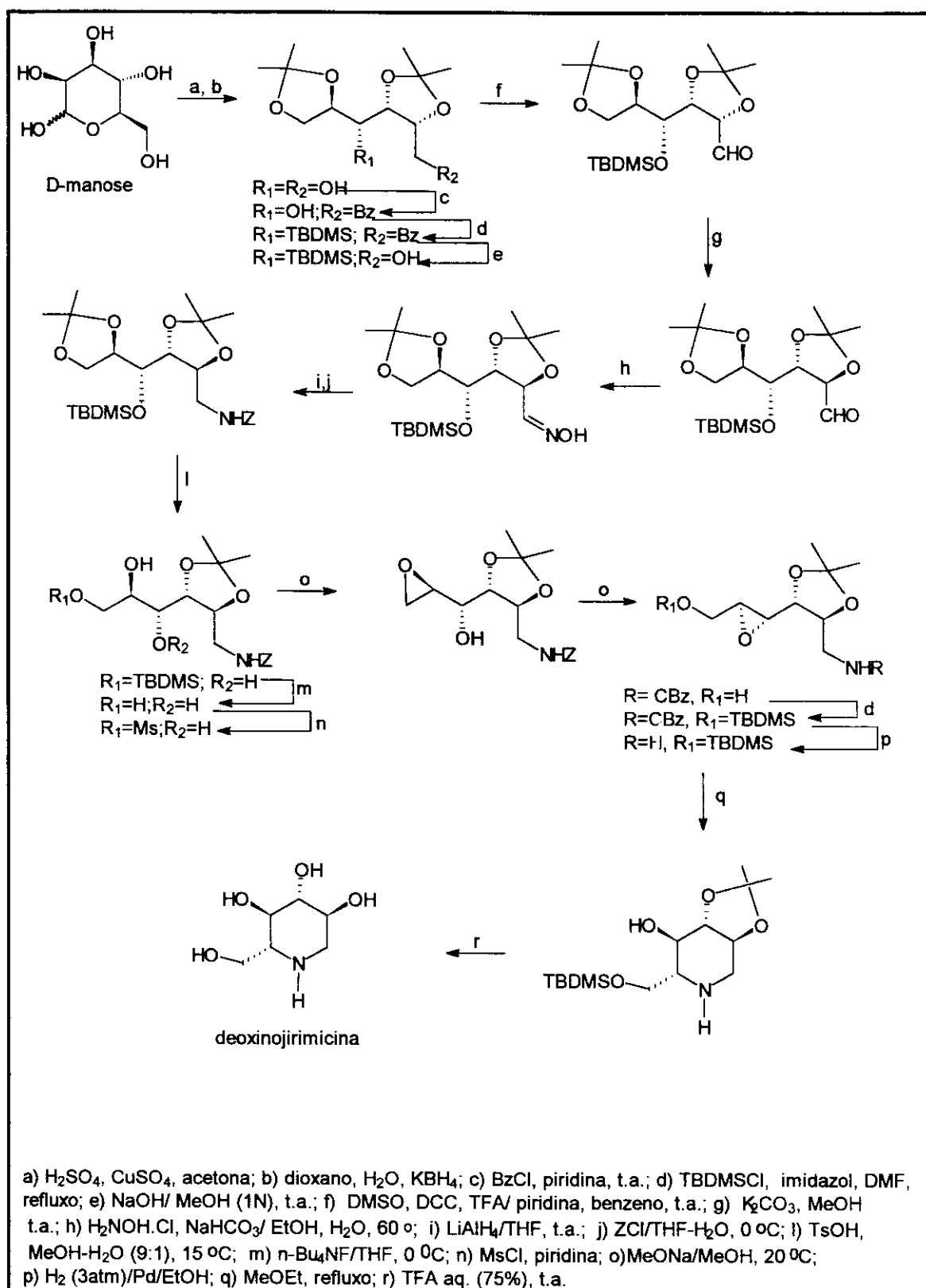
Contudo Demmailly não descreve o rendimento destas reações e Behling usa uma rota bastante semelhante à Demailly, também não descrevendo

rendimentos nem apresentando dados físicos (espectros de RMN) dos produtos obtidos.



ESQUEMA 1.6.4

Setoi e colaboradores<sup>24</sup> em 1986, descrevem a síntese de deoxinojirimicina 11, a partir de um derivado acetonídeo da D-manose 4, obtendo a síntese da deoxinojirimicina 11 numa rota de 16 etapas (Esquema 1.6.5).



ESQUEMA 1.6.5.





*Objetivos*

## 2 OBJETIVOS

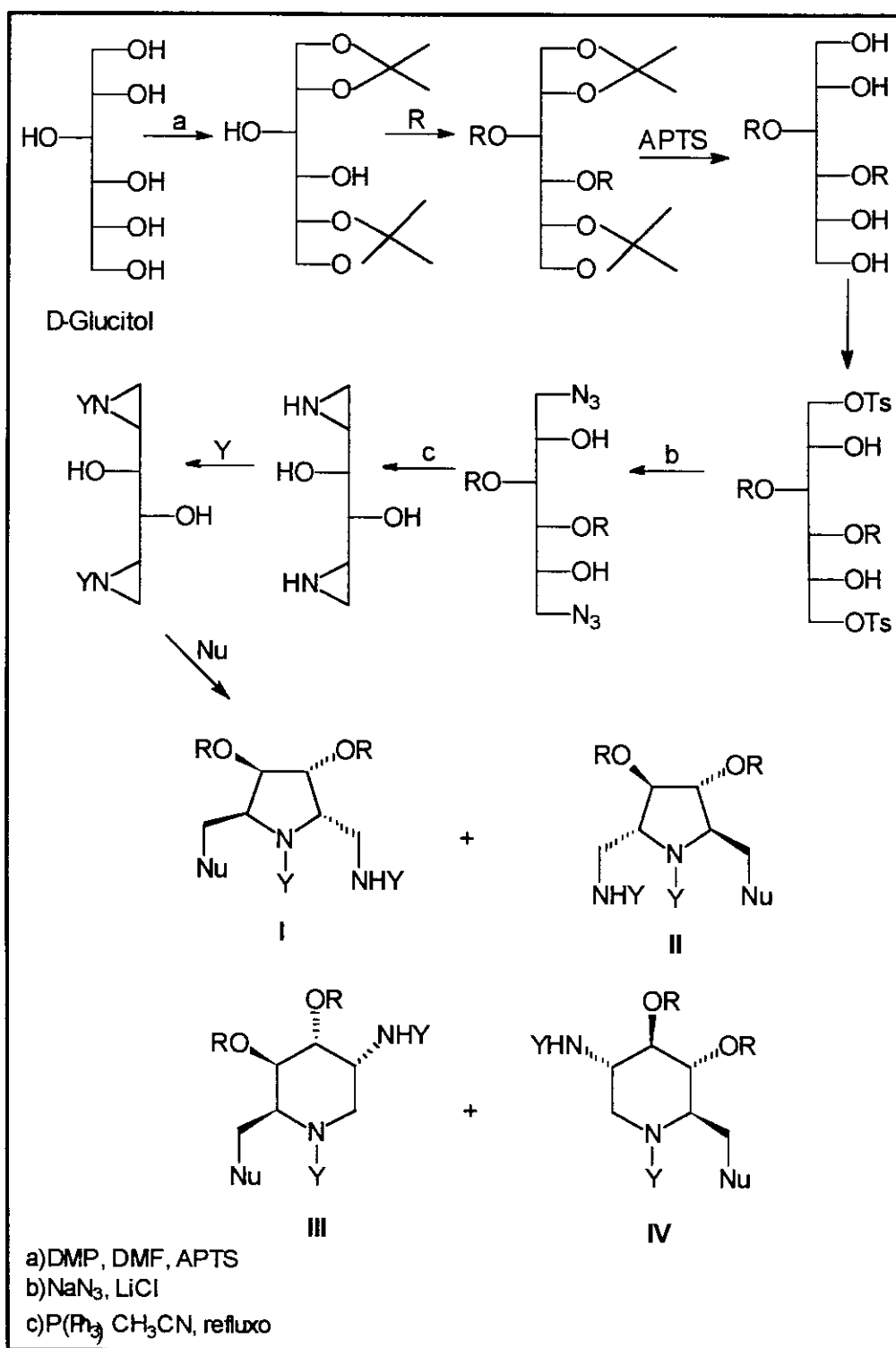
•Obtenção de piperidinas e/ou pirrolidinas polihidroxiladas estruturalmente relacionadas aos inibidores de glicosidases, a partir de D- glucitol (D-sorbitol), um alditol derivado de açúcar.

A rota química proposta inicialmente, foi descrita no Esquema 1.5.3.

Nesta rota pretende-se a obtenção de pirrolidinas e/ou piperidinas polihidroxiladas visando a possível análise da influência dos grupos R, Y e Nu na proporção obtida dos possíveis produtos I, II, III e IV resultantes desta seqüência (Esquema 1.5.3). O estudo sera direcionado na escolha dos melhores grupos que aumentem a proporção de IV, visto este possuir a mesma configuração do composto deoxinojirimicina 11 (**Introdução**, fig.1.4.1).

Esse estudo realizado nos levou à obtenção da síntese formal da deoxinojirimicina 11 a partir do D-glucitol, sendo que a análise dos grupos R, Y e Nu se estabelece ainda como proposta dentro do nosso grupo de pesquisa.

•Estudos de análise conformacional de alguns intermediários iniciais de reação, visando a obtenção de dados quanto à sua conformação espacial energeticamente mais estável, cargas dos átomos envolvidos, interação com solvente e possíveis estados de transição. Para tal análise usaremos cálculos teóricos de natureza semiempírica.



Esquema 1.5.3



*Resultados e*

*Discussão*

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 3.1 Rota sintética

A substituição do O do anel de uma piranose por um N, leva à obtenção de uma piperidina polihidroxilada que pertence a uma classe de compostos com forte e específica ação inibidora, os inibidores de glicosidases. As glicosidases são as enzimas atuantes no processamento glicolítico, ou seja, no metabolismo de carboidratos<sup>9</sup>, relevando assim, a importância do seu estudo.

Como rota de obtenção destes anéis, tomamos como material de partida o D-glucitol (D-sorbitol), um alditol derivado de açúcar, não dispendioso e de fácil acesso no mercado, em uma rota que está descrita no Esquema 1.5.3 (**Introdução**, pág. 15), que é uma seqüência linear de reações de proteção, desproteção e substituições nucleofílicas.

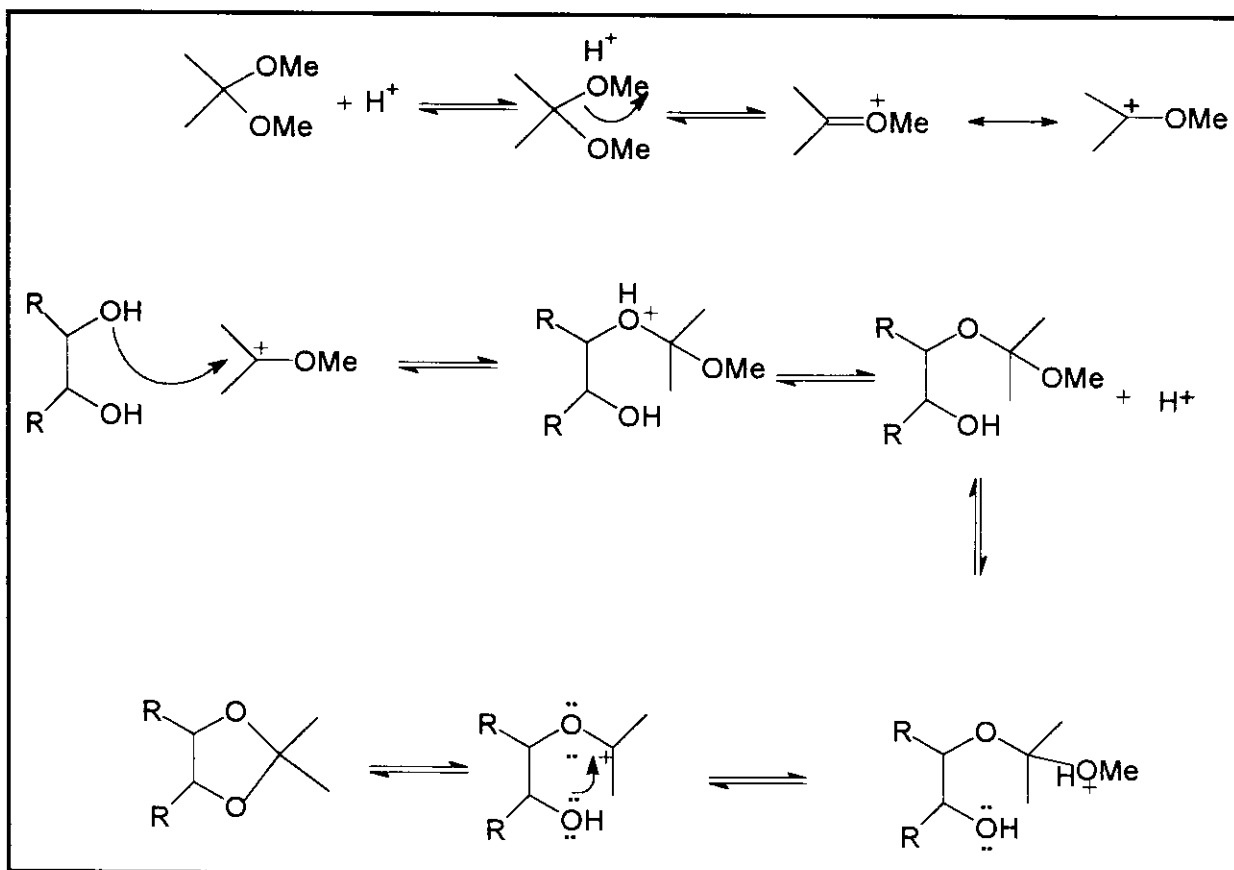
Os intermediários obtidos foram caracterizados por análise de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, e esta análise está descrita neste capítulo, no item 3.3, **Análise Espectroscópica**, pág. 53.

Salientamos que a nomenclatura e numeração usada para identificação dos compostos discutidos neste trabalho, não segue a nomenclatura oficial adotada conforme normas da IUPAC, e sim a nomenclatura corrente usada na literatura, principalmente por Kuszmann<sup>28</sup> e colaboradores, autor de trabalhos envolvendo D-glucitol e seus derivados acetonídeos. Adotamos esta nomenclatura com intuito de simplificar e facilitar a descrição dos mesmos.

### 3.1.1 Derivados acetonídeos do D-glucitol.

O primeiro passo da síntese consistiu na proteção dos grupos dióis do D-glucitol, com 2,2 dimetoxipropano (DMP), em meio ácido. O DMP é um bom grupo protetor de dióis, produzindo acetais cíclicos, e é um grupo protetor resistente em meio básico e nucleofílico, sendo também fácil a sua hidrólise em meio ácido aquoso. A escolha do DMP advém de seu sucesso em reações de proteções em trióis derivados de açúcar<sup>26</sup> além de um estudo realizado por Debost<sup>27</sup> na obtenção de 1,2:5,6-di-O-isopropilideno-D-manitol em que o uso de DMP em substituição ao ZnCl e acetona, aumenta o rendimento de 40 para 58%.

O mecanismo proposto para esta reação de proteção é de ataque nucleofílico da hidroxila do alditol ao dimetoxipropano protonado, com formação de carbocátion, conforme abaixo (Esquema 3.1.1):

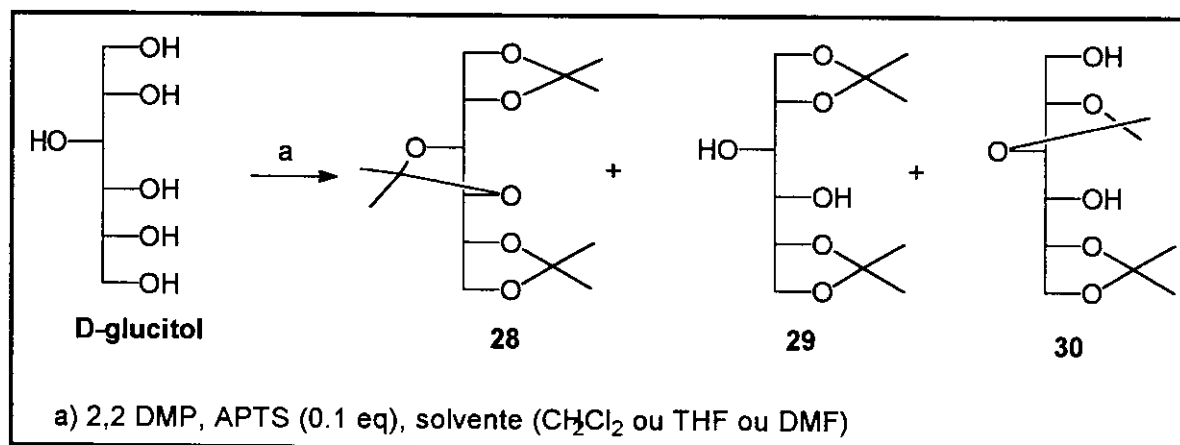


ESQUEMA 3.1.1

A condensação de alditóis com cetonas, normalmente resulta na formação de anéis isopropilídenos de 5 membros. A formação de anéis acetais isopropilídenos de 6 membros é inibida devido à conformação necessariamente axial de uma das metilas dentro do anel com conformação cadeira.

Esta condensação leva, ainda, preferencialmente a derivados 1,3 dioxanos, resultando na formação do isômero contendo os grupos substituintes trans e isso envolve a condensação com hidroxilas que possuem conformação threo. Reações com grupos hidroxila erythro formam anéis dioxanos menos estáveis com os substituintes em cis. No D-glucitol, temos as hidroxilas 2,3 e 3,4 em threo, e as hidroxilas 4,5 em erythro.

O D-glucitol (D-sorbitol) submetido a esta reação (Esquema 3.1.2), produziu três compostos principais identificados como um triacetoneídeo 1,2:3,4:5,6-tri-O-isopropilideno-glucitol **28** e dois diacetoneídeos, o 1,2:5,6-di-O-isopropilideno-glucitol **29** e o 2,3:5,6-di-O-isopropilideno-glucitol **30**.



ESQUEMA 3.1.2

Observamos uma variação no rendimento destes três acetonídeos, de acordo com as condições de reação, descritas na tabela 3.1.1.

**tabela 3.1.1:** Resultados da reação de proteção do D-glucitol, com 2,2 DMP, em diferentes condições.

			<b>28</b>	<b>29</b>	<b>30</b>
<b>reação</b>	<b>solvente</b>	<b>condições*</b>	<b>(%)</b>	<b>(%)</b>	<b>(%)</b>
<b>LF01</b>	DMF	1g/t.a.	2	5	24
<b>LF02</b>	DMF	1g/0	9	6	52
<b>LF04</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1g/0	57	6	35
<b>LF10</b>	THF	1g/0	16	3	46
<b>LF11</b>	THF	1g/t.a.	16	2	53
<b>LF13</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	10g/0	39	2	30
<b>LF18</b>	DMF	5g/0	5	2	47

\*quantidade do material de partida/temperatura inicial de reação ( em °C )

Kuzmann<sup>28</sup> em 1979, descreve uma rota onde obtém dois diacetonídeos sendo que o primeiro deles é o 1,2:5,6-di-O-isopropilideno-D-glucitol **29** e o segundo diacetonídeo ele identifica após várias reações de derivação (mesilação, tosilação, reação com periodato para identificar hidroxilas terminais) e por comparação com os derivados já obtidos por RMN- <sup>1</sup>H (60 MHz) como o diacetonídeo 2,3:5,6-di-O- isopropilideno **30** até então não descrito em literatura .

Kuzmann<sup>28</sup>, obtém acetonídeos por tratamento de D-glucitol com cloreto de zinco em acetona, onde os derivados de maior proporção correspondem ao composto 1,2:5,6-di-O-isopropilideno-D-glucitol **29** e 2,3:5,6-di-O-isopropilideno-D-glucitol **30** e numa reinvestigação dos produtos de acetalação por c.g.l revela que havia doze diferentes acetais presentes na matéria bruta, onde seis deles foram reportados por Bonner<sup>29</sup>, em 1972.

A obtenção do derivado diacetonídeo protegido nos carbonos terminais, ou seja, do 1,2:5,6-di-isopropilideno-D-glucitol **29**, em menores proporções, a princípio levou-nos a questionar sobre o mecanismo desta reação de proteção e também



sobre a estabilidade dos compostos obtidos, já que à primeira vista a formação do derivado 1,2:5,6-diacetonídeo **29**, parecia ser mais favorável, posto que os carbonos terminais estariam mais disponíveis para esta reação.

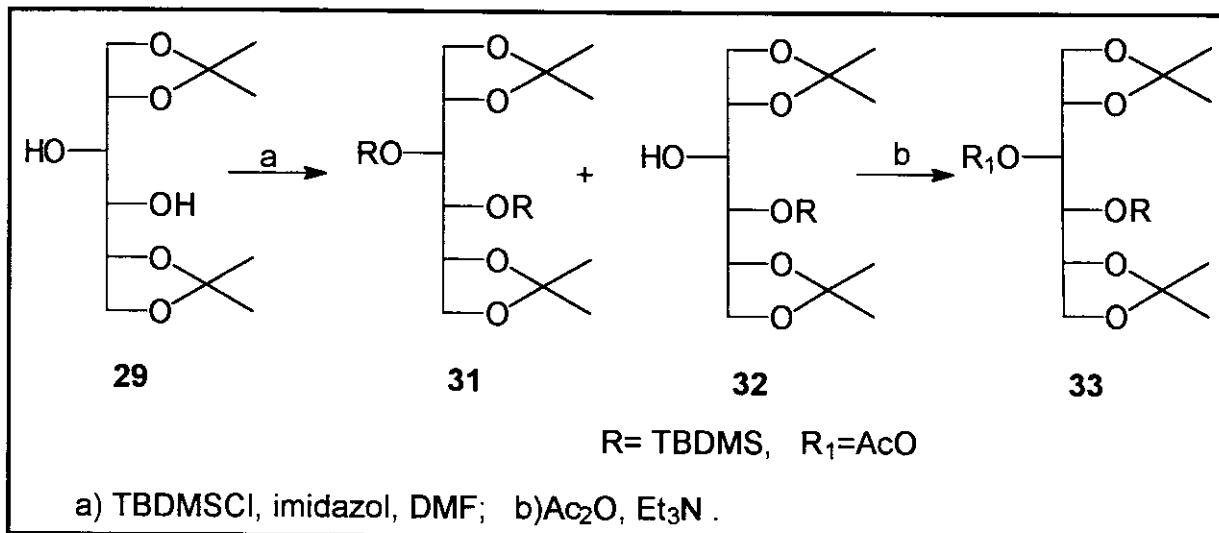
Clode<sup>30</sup> observou que a acetalação com a formação de um anel acetonídeo  $\alpha$ -threo é mais estável que a  $\alpha$ -terminal.

Outras evidências que mostram a estabilidade destes anéis, é um estudo com derivados tri-O-isopropilidenos do L-iditol, D-glucitol e D-manitol, em uma hidrólise ácida parcial, que fornecem os compostos 3,4-isopropilidênicos, indicando a maior estabilidade desta posição frente às terminais. Outra evidência de formação preferencial de acetais cíclicos envolvendo hidroxilas secundárias é descrita na literatura<sup>30</sup> onde Bagget, demonstra pela isopropilidenação do D-xilitol (**10**) sob várias condições, que a formação de 1,2:3,4-di-O-isopropilideno-D-xilitol é preferencial e que a formação de 1,2:4,5-di-O-isopropilideno-D-xilitol, envolvendo suas duas hidroxilas primárias, é minoritária.

Ao submetermos o 1,2:5,6-diacetonídeo **29** às mesmas condições de proteção, ou seja, agitação em acetona, DMP e APTS, verificamos a sua interconversão para 2,3:5,6-diacetonídeo **30**, onde observamos que há migração do acetonídeo da posição 1,2 para 2,3 e também a triproteção.

### 3.1.2) Rota sintética usando diacetoneídeo 1,2:5,6-di-O-isopropilideno-D-glucitol **29**

Retomando a rota proposta no Esquema 1.5.3, realizamos a reação de proteção do 1,2:5,6-diacetonídeo **29** com cloreto de terc-dibutildimetilsilila, como descrito no Esquema 3.1.3.



ESQUEMA 3.1.3

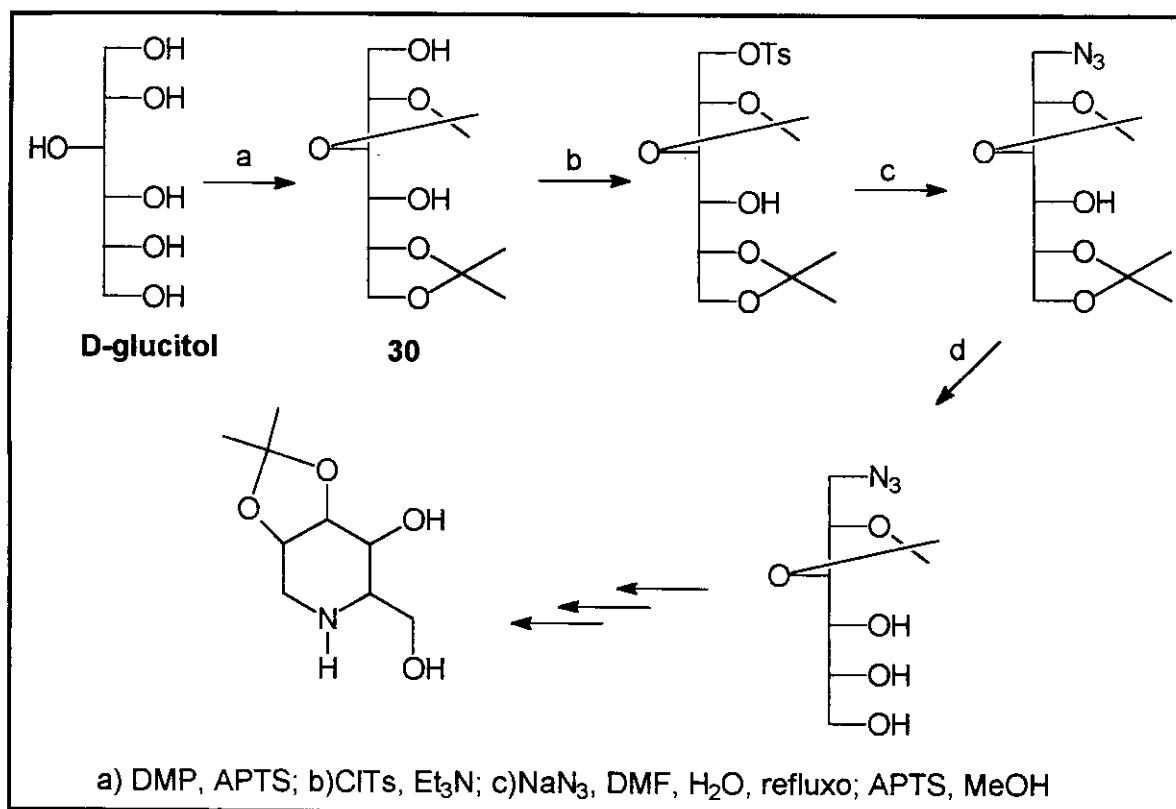
A reação de proteção do 1,2:5,6-diacetonídeo **29** com o grupo terc-dibutildimetilsilila em condições anídras, leva preferencialmente ao produto 1,2:5,6-diacetonídeo-3(4)silila **32** (51%) e ao 1,2:5,6-diacetonídeo-3,4-disilila **31** (8%).

Várias tentativas de obtenção do 1,2:5,6-diacetonídeo-3,4-disilila **31** a partir de **32**, foram infrutíferas, provavelmente devido ao impedimento espacial desta posição frente ao volume do grupo protetor. Existe a possibilidade de se aumentar a reatividade de reações de 'sililação' com o uso de trialquilsililtriflatos<sup>31</sup>, reagente obtido da reação de TBDMSCl e ácido trifílico.

Prossequimos com reação de acetilação do 1,2:5,6-diacetonídeo-3(4)silila **32**, para esclarecimento estrutural e verificamos a obtenção do 4(3)acetyl-1,2:5,6-diacetonídeo-3(4)silila **33** resultado da acetilação na posição 3 (4), com o grupo silila na posição 4 (3).

### 3.1.3 Rota usando 2,3:5,6-di-O-isopropilideno-D-glucitol **30**

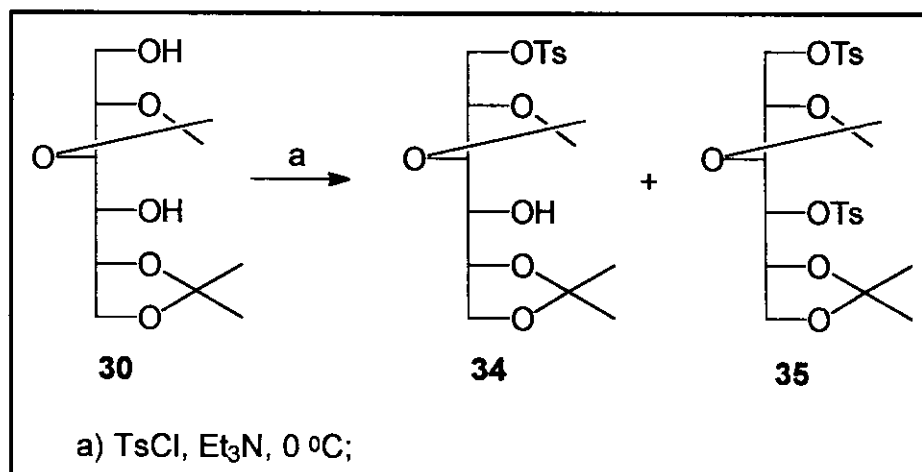
Devido ao baixo rendimento global obtido nas duas etapas iniciais da rota anterior, ou seja, nas reações de obtenção do 1,2:5,6-diacetonídeo **29** (~4%) a partir de D-glucitol, bem como nas reações de obtenção do 1,2:5,6-diacetonídeo-3,4-disililado **31** (8%) e também em função da obtenção do 2,3:5,6-diacetonídeo **30** em maior quantidade, resolvemos alterar o propósito sintético, com o Esquema 3.1.4, visando ainda a obtenção de um aza-açúcar:



**ESQUEMA 3.1.4**

A partir do diacetonídeo 2,3:5,6-di-isopropilideno-D-glucitol **30**, pressupomos a substituição da hidroxila secundária do C<sub>1</sub> por um grupo tosila, reconhecidamente um bom grupo de saída, visando a posterior introdução do N nesta posição, devido à substituição do grupo tosila pela azida seguida da sua heterociclicização.

O tratamento de 2,3:5,6 diacetonídeo **30** com TsCl em Et<sub>3</sub>N, em condições anidras, levou à obtenção do 2,3:5,6-diacetonídeo-1-tosila **34** (45%), e secundariamente ao 2,3:5,6-diacetonídeo-1,4- ditosila **35** (35%) (Esquema 3.1.5).



ESQUEMA 3.1.5

Com o objetivo de diminuirmos a nucleofilicidade do meio reacional e assim, aumentarmos o rendimento do 2,3:5,6-diacetonídeo-1-tosila **34**, optamos pelo uso de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como solvente ao invés de Et<sub>3</sub>N. A Et<sub>3</sub>N foi usada agora na proporção de um equivalente. Esta foi uma tentativa de aumentarmos a tosilacão no C<sub>1</sub>, visto a preferência desta reação por grupos primários à secundários. Contudo, esta tentativa não resultou num aumento significativo do rendimento de 2,3:5,6-diacetonídeo-1-tosila **34**.

Outra metodologia testada incluiu a reação sem agitação magnética com resfriamento por 12h em refrigerador. Nesta metodologia, obtivemos um aumento no rendimento do 2,3:5,6-diacetonídeo-1-tosila **34** (63%), uma diminuição da formação de 2,3:5,6-diacetonídeo-1,4-ditosila **35** (5%), e recuperação de 2,3:5,6-diacetonídeo **30** (25%).

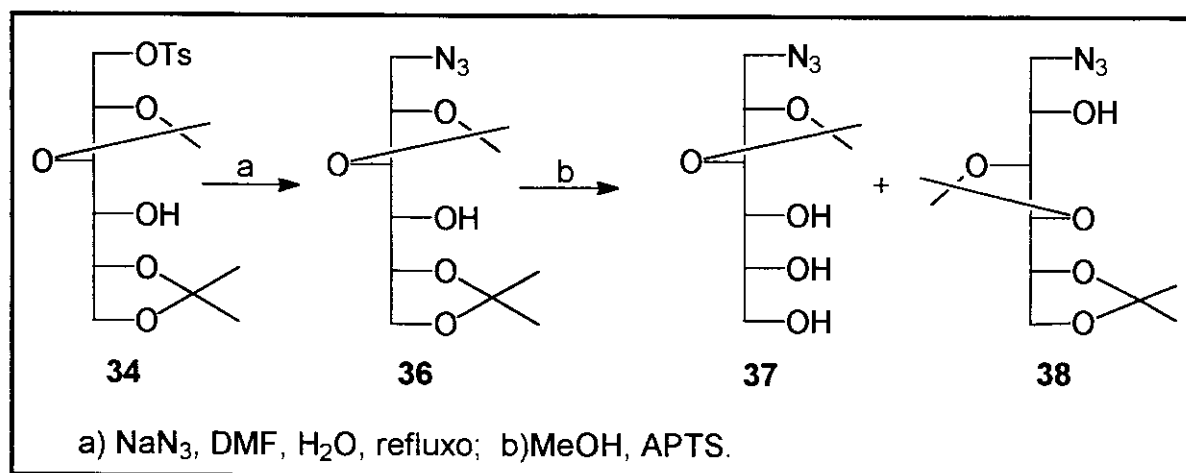
Devemos ressaltar a instabilidade destes compostos, principalmente do 2,3:5,6-diacetonídeo-1-tosila **34**, sendo observada sua decomposição à temperatura ambiente.

Pelo tratamento do 2,3:5,6-diacetonídeo-1-tosila **34** com NaN<sub>3</sub> em DMF, H<sub>2</sub>O e refluxo, obtivemos o 2,3:5,6-diacetonídeo-1-azida **36** (60%), havendo recuperação do composto de partida, o 2,3:5,6-diacetonídeo-1-tosila **34** (30%)(Esquema 3.1.6).

recuperação do composto de partida, o 2,3:5,6-diacetonídeo-1- tosila **34** (30%)(Esquema 3.1.6).

Numa tentativa de melhorarmos a manipulação desta reação, pois o DMF é um solvente difícil de ser eliminado do meio reacional, testamos esta reação em acetonitrila, e verificamos um ganho na manipulação, no entanto houve uma perda de 20% no rendimento da mesma. Continuamos portanto utilizando o DMF.

O passo seguinte foi a hidrólise seletiva do acetonídeo terminal da 2,3:5,6-diacetonídeo-1-azida **36**, para a obtenção do 2,3-acetonídeo-1-azida-triol **37**, usando APTS (catalisador) em metanol anidro e os melhores resultados foram obtidos com uso de banho de gelo e agitação por cerca de 4 horas. Neste tratamento obtivemos 30% do 2,3-acetonídeo-1-azida-triol **37**, além da formação do produto da transposição do acetonídeo da posição 2:3 para posição 3:4, ou seja, 16% da 1-azida-1-deoxi-3,4:5,6:-di-O-isopropilideno-glucitol **38** e 17% do material de partida 2,3:5,6-diacetonídeo-1-azida **36** (Esquema 3.1.6).



ESQUEMA 3.1.6

Com já foi descrito no início deste capítulo, item 3.1.1, tanto as posições 2,3 como a posição 3,4 possibilitam a formação de anéis acetais com substituintes trans, mais estáveis que em cis (no caso da posição 4,5 por exemplo).

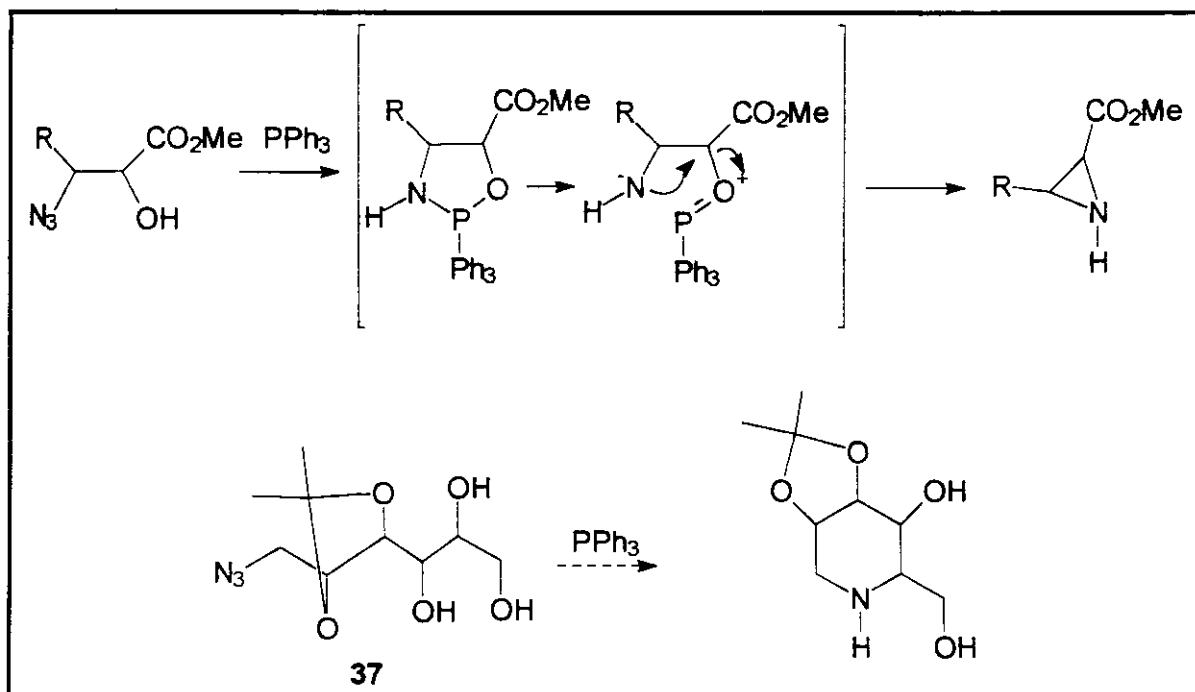
Salientamos que mudamos as condições de reação numa busca de melhor rendimento, e a reação à temperatura ambiente mostra a formação da 2,3-

acetonídeo-1-azida-triol **37** (27%) já durante a primeira hora de reação e na segunda hora observamos a formação 3,4:5,6 -diacetonídeo-1-azida **38**.

A reação em banho de gelo se mostra bem mais lenta, com a formação do 3,4:5,6-1-azida-diacetonídeo **38** após 6 horas. A reação foi mantida em refrigerador sem agitação por um tempo de 12 horas, após o qual a reação mostrou a formação de vários compostos com Rf menores que o 2,3-acetonídeo-1-azida-triol **37**. Temos nestas condições a recuperação do reagente 2,3:5,6 diacetonídeo-azida **36** (24%) e obtenção de 2,3-acetonídeo-1-azida-triol **37**(33%).

Visto o baixo rendimento na obtenção do 2,3-acetonídeo-1-azida-triol **37**, resolvemos proteger a hidroxila do C<sub>4</sub> da 2,3:5,6-diacetonídeo-azida **36** com cloreto de terc-butildimetilsilila, evitando assim, a migração do acetonídeo e formação do 3,4:5,6-1-azida-diacetonídeo **38**, e assim melhorar o rendimento de obtenção do 2,3-acetonídeo-1-azida triol **37**. Contudo, as reações de proteção do 2,3:5,6 diacetonídeo-1-azida **36** com o terc-butildimetilsilila tiveram um rendimento muito baixo.

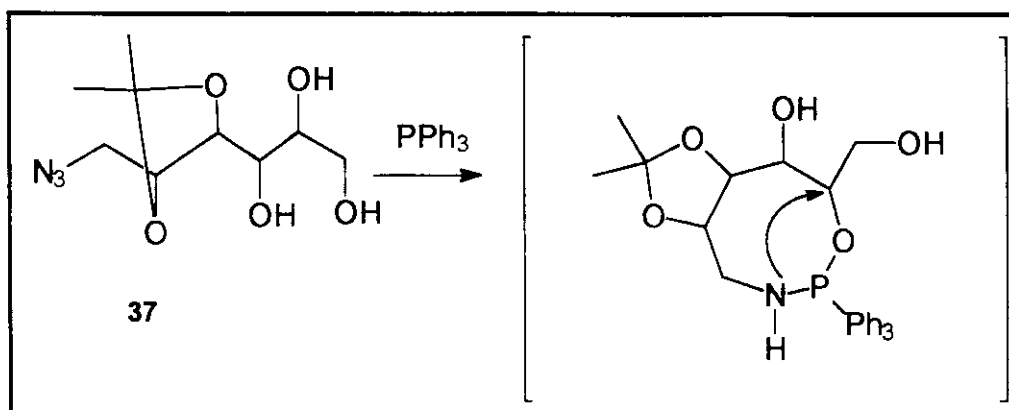
Assumindo que o mesmo mecanismo de obtenção de aziridinas, pela reação de trifenilfosfina com compostos azidas-álcoois (Esquema 3.1.7)<sup>32</sup> com formação de um intermediário oxaazofosfilideno (reação de Staudinger), possibilitaria o 2,3-acetonídeo-1-azida-triol **37** ser transformado em um heterociclo, submetemos o 2,3-acetonídeo-1-azida-triol **37** à reação com trifenilfosfina em acetonitrila, atmosfera de Ar e refluxo à 60° por 12h.



ESQUEMA 3.1.7

Nesta reação obtivemos uma mistura, de óxido de trifenilfosfina, trifenilfosfina e outros compostos, que por IV, não mais apresentaram a banda correspondente ao grupo azida, contudo não foi possível sua identificação, devido à baixa quantidade de cada composto isolado.

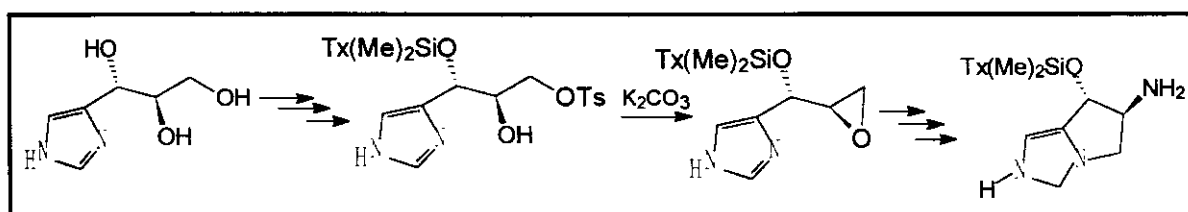
Analisando mais detalhadamente o mecanismo desta reação, atribuímos este insucesso à necessidade de formação de um intermediário de oito membros e posterior ataque do N ao C(5), que está a uma distância maior que a necessária para a formação da aziridina no azido-álcool. (Esquema 3.1.8).



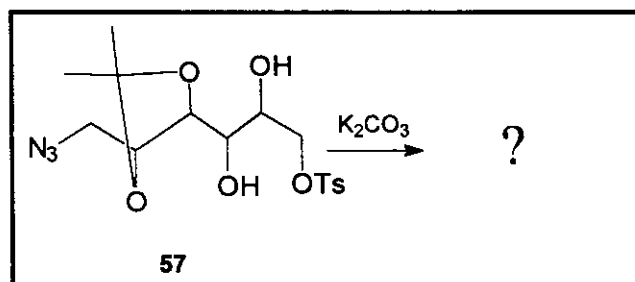
ESQUEMA 3.1.8

Dando ainda, continuidade à rota, submetemos o 2,3-acetonídeo-1-azida-triol **37** à reação de tosilção, pelo tratamento deste com cloreto de tosilato em  $\text{Et}_3\text{N}$  resultando em vários compostos, sendo o único identificado o acetonídeo 1-azida-1-deoxi-2,3-O-isopropilideno-6-tosila-D-glucitol **57** com o grupo tosilato na posição 6.

Baseados em experiência anterior com derivados trióis de amino-imidazóis<sup>26</sup> (Esquema 3.1.9) onde a partir de tosilato-álcoois obtínhamos epóxidos, continuamos com a rota proposta com a submissão do acetonídeo azida diol **57** à reação com  $\text{K}_2\text{CO}_3$  em metanol, por 24 hs, contudo não foi possível o isolamento do epóxido desejado (Esquema 3.1.10).



ESQUEMA 3.1.9

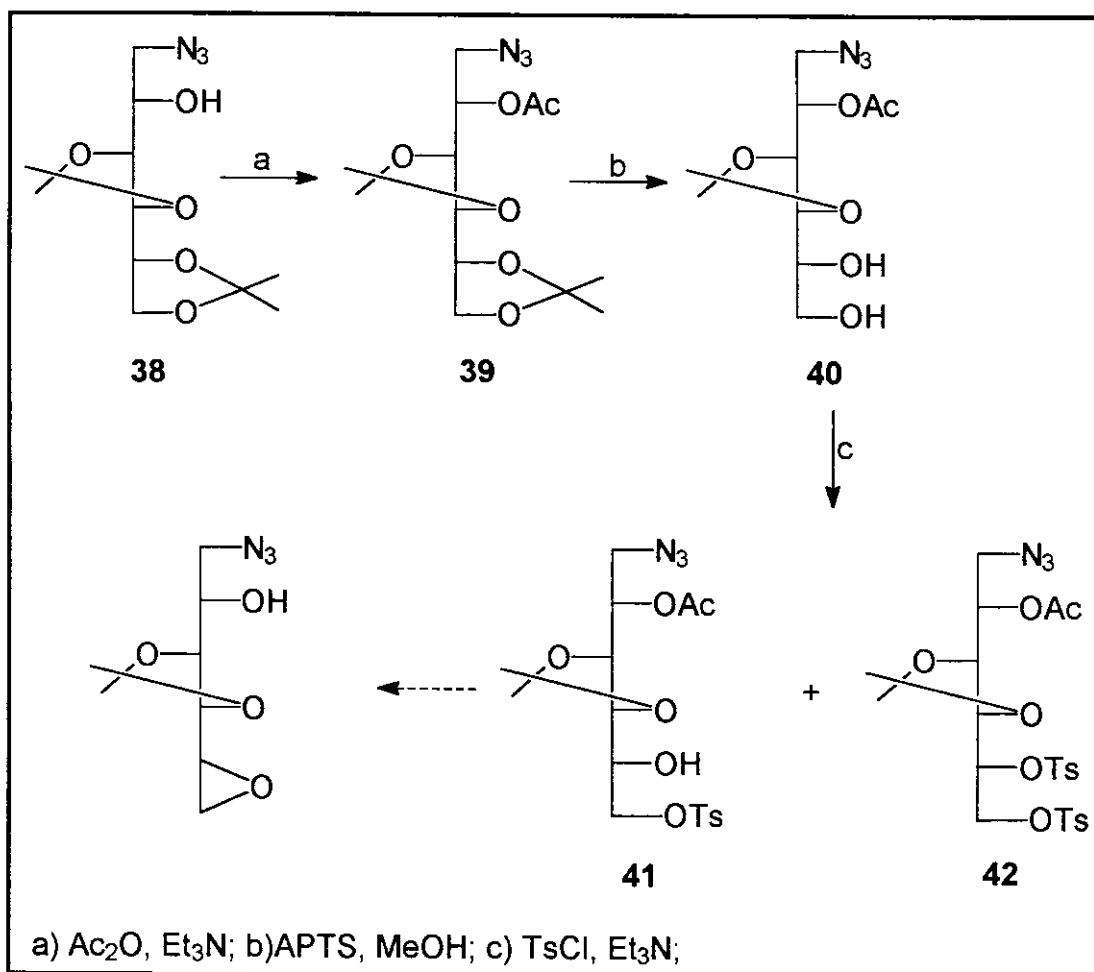


ESQUEMA 3.1.10



### 3.1.4 Rota usando 1-azida-1-deoxi-3,4:5,6-di-O-isopropilideno D-glucitol **38**

Como a princípio, o composto 1-azida-1-deoxi-3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-glucitol **38** pode ser levado a um ciclo piperidínico iniciamos outra rota, semelhante à anterior, que é descrita no Esquema 3.1.11:



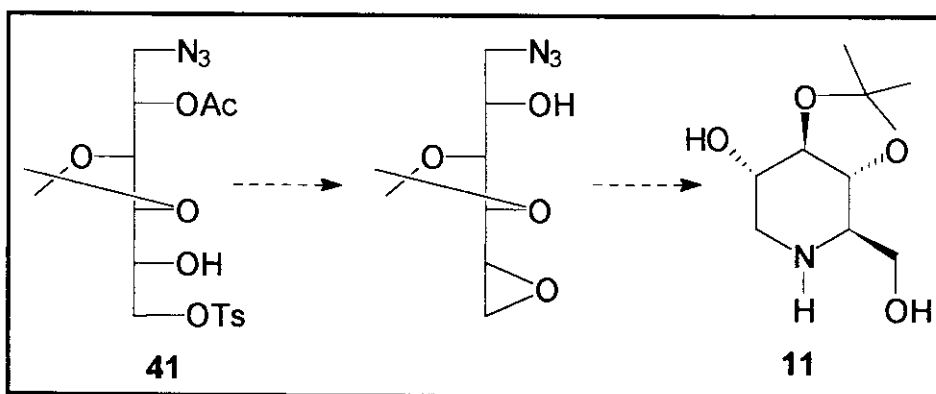
ESQUEMA 3.1.11

O 3,4:5,6-diacetonídeo-1-azida **38** foi transformado em um correspondente 2-acetila-1-azida-1-deoxi-3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-glucitol **39** (45%) em reação com anidrido acético em  $\text{Et}_3\text{N}$ .

Prosseguimos com a hidrólise seletiva do diacetonídeo **39**, em meio ácido, produzindo o 2-acetila-1-azida-1-deoxi-3,4-isopropilideno-D-glucitol **40** (43%).

O 3,4-acetonídeo-1-azida diol **40** foi submetido à reação de tosilção resultando, em dois acetonídeos, um com um grupo tosila na posição 5, o composto 2-acetila-1-azida-1-deoxi-3,4-O-isopropilideno-D-glucitol **41** (15%) e o outro com dois grupos tosila, o composto 2-acetila-1-azida-1-deoxi-3,4-O-isopropilideno-5,6-ditosila-D-glucitol **42** (13%).

Devido à obtenção de baixa quantidade destes compostos, descontinuamos esta rota, aguardando a preparação de mais composto para continuidade da mesma, posto a possibilidade de obtenção de um heterociclo por esta rota. (Esquema 3.1.12).

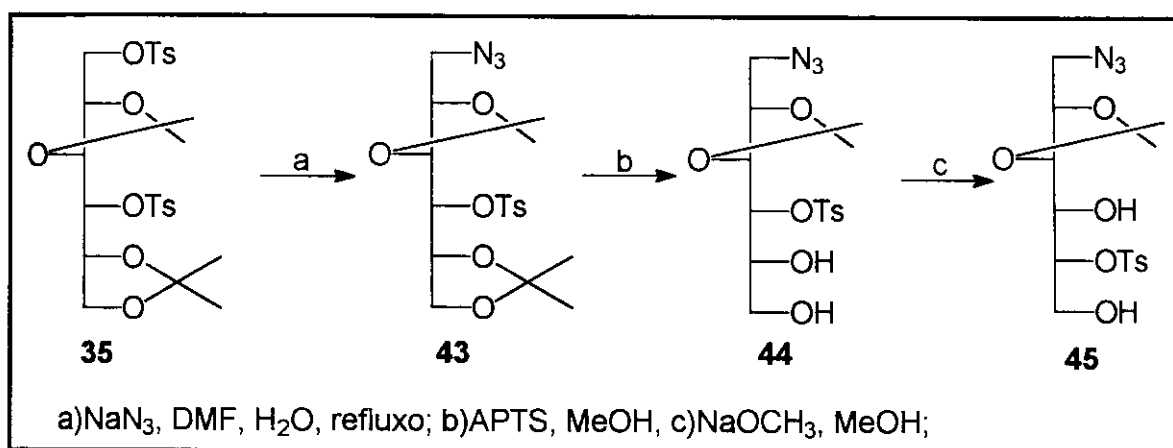


ESQUEMA 3.1.12

### 3.1.5) Rota utilizando o 2,3:5,6-di-O-isopropilideno-1,4-di-tosila-D-glucitol **35**.

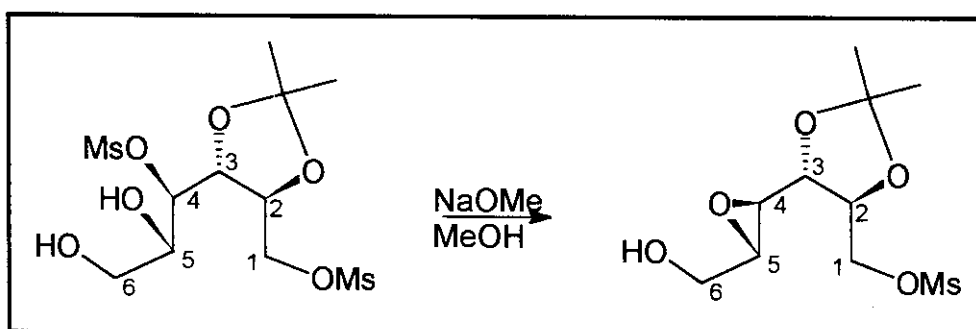
Numa rota alternativa o derivado 2,3:5,6-diacetonídeo-1,4-ditosila **35** foi convertido à azida correspondente 1-azida-1-deoxi-2,3:5,6-di-O-isopropilideno-4-tosila-D-glucitol **43** (98%) pelo tratamento com  $\text{NaN}_3$  em DMF.

A hidrólise seletiva do acetonídeo terminal de 2,3:5,6-diacetonídeo-1-azida-4-tosila **43** em metanol e APTS forneceu o 2,3 acetonídeo-1-azida-4-tosila diol **44** (52%)(Esquema 3.1.13).



**ESQUEMA 3.1.13**

Pelo tratamento com metóxido de sódio em metanol, Kuzsmann<sup>28</sup> converte o 2,3-di-O-isopropilideno-1,4-di-mesila-D-glucitol em epóxido. (Esquema 3.1.14)



**ESQUEMA 3.1.14**

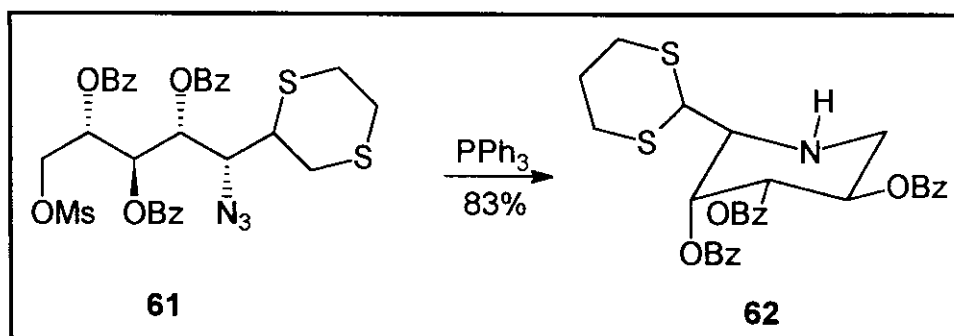
O tratamento de 2,3 acetonídeo-1-azida-4-tosila diol **44** com  $\text{K}_2\text{CO}_3$  em metanol anidro por 24hs, forneceu uma mistura de compostos, da qual isolamos e

identificamos o acetonídeo resultante da transposição do grupo tosila, da posição 4 para 5, ou seja, o 1-azido-5-tosila-2:3-O-isopropilideno-glucitol **45** (11%).

O acompanhamento por CCD da reação de 2,3 acetonídeo-1-azida-4-tosila diol **44** com NaOMe em MeOH por várias horas, não mostrou a formação de nenhum composto com R<sub>f</sub> (CCD) diferente do material de partida, o 2,3 acetonídeo-1-azida-4-tosila diol **44**.

A formação do epóxido é uma substituição nucleofílica intramolecular, e requer posição relativa trans dos grupos tosila e hidroxila, o que provavelmente não esteja ocorrendo.

Paulsen<sup>33</sup>, obtém um anel piperidínico **62**, pelo tratamento de um derivado mesilado **61** com PPh<sub>3</sub> em CHCl<sub>3</sub> e H<sub>2</sub>O. (Esquema 3.1.15).



ESQUEMA 3.1.15

O tratamento de 2,3 acetonídeo-1-azida-4-tosila diol **44** com PPh<sub>3</sub> levaria à formação de um heterociclo de 5 membros, (pela reação de redução da azida e posterior substituição nucleofílica intramolecular no C4)<sup>34</sup> impossibilitada pela presença do anel acetonídeo, enquanto que o tratamento de 2,3:5,6-diacetonídeo-1-azida-5-tosila **45** levaria a um heterociclo de seis membros.

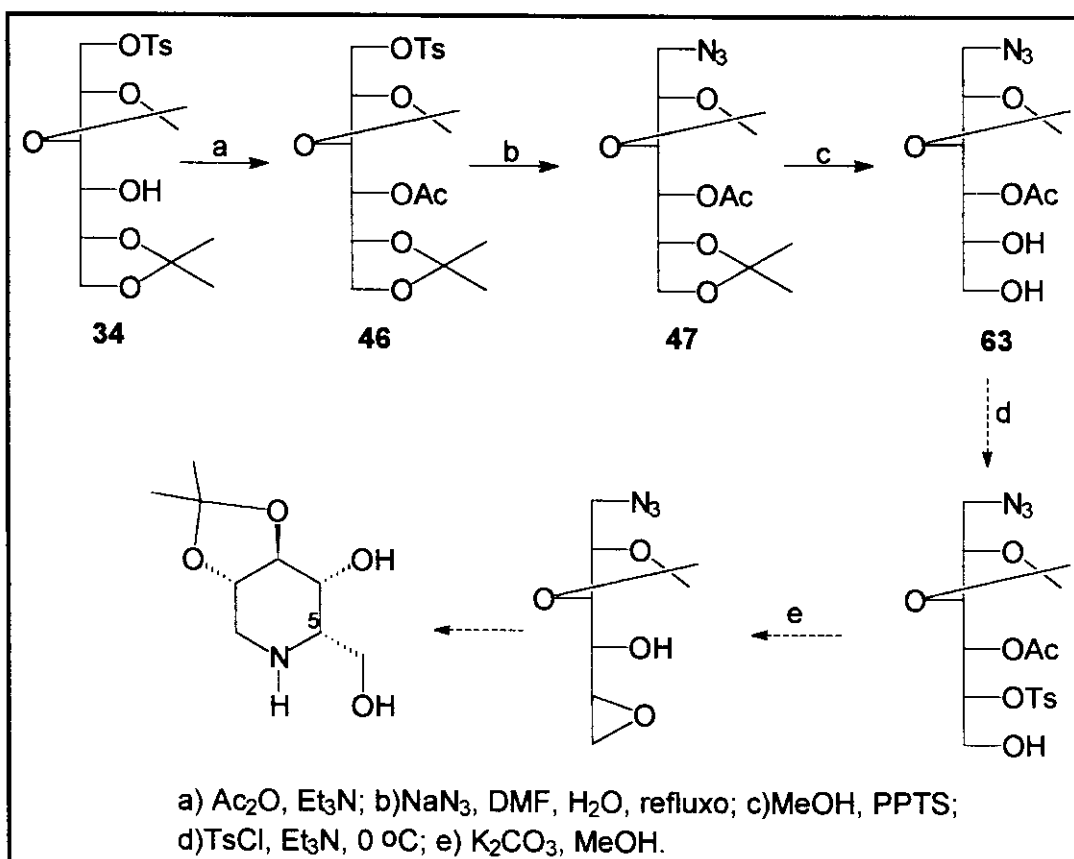
A baixa quantidade de 2,3:5,6-diacetonídeo-1-azida-5-tosila **45** não possibilitou efetuarmos esta reação.

3.1.6) Rota usando 4-acetila-2,3:5,6-di-O-isopropilideno-1-tosila-D-glucitol **46**.

Com a finalidade de melhorarmos a manipulação e caracterização dos alditóis, pois muitos deles possuem Rf baixos e próximos, tornando bastante trabalhoso e difícil seu isolamento, optamos pelo uso de derivados acetilados desde o início da rota sintética.

Retomando o 2,3:5,6-diacetonídeo-1-tosila **34**, obtivemos o 1-tosila-4-acetila-2,3-O-isopropilideno-glucitol **46** (96 %), a partir do tratamento de 2,3:5,6-diacetonídeo-1-tosila **34** com anidrido acético em Et<sub>3</sub>N. O 2,3:5,6-diacetonídeo-1-tosila-4-acetila **46** é um diacetonídeo com polaridade menor, que possibilita o prosseguimento da rota descrita no esquema 3.1.16.

Com o uso de 4-DMAP (4-dimetilaminopiridina) na reação de acetilação do 2,3:5,6-diacetonídeo-1-tosila **34** observamos uma melhora de 96 para 99% na obtenção de 2,3:5,6-diacetonídeo-1-tosila-4-acetila **46**



ESQUEMA 3.1.16

O tratamento de 2,3:5,6 diacetonídeo-1-tosila-4-acetila **46**, com  $\text{NaN}_3$  em DMF resultou na azida correspondente 2,3:5,6 diacetonídeo-1-azida-4-acetila **47** (86%).

A hidrólise seletiva do acetonídeo terminal de 2,3:5,6 diacetonídeo-1-azida-4-acetila **47**, como as anteriores, feita em MeOH e APTS, forneceu 2,3-acetonídeo-1-azida diol **48** (42%), ao invés do esperado 2,3-acetonídeo-1-azida-4-acetila **63**. Esta hidrólise foi acompanhada da migração do grupo acetila do C(4) para o C(6).

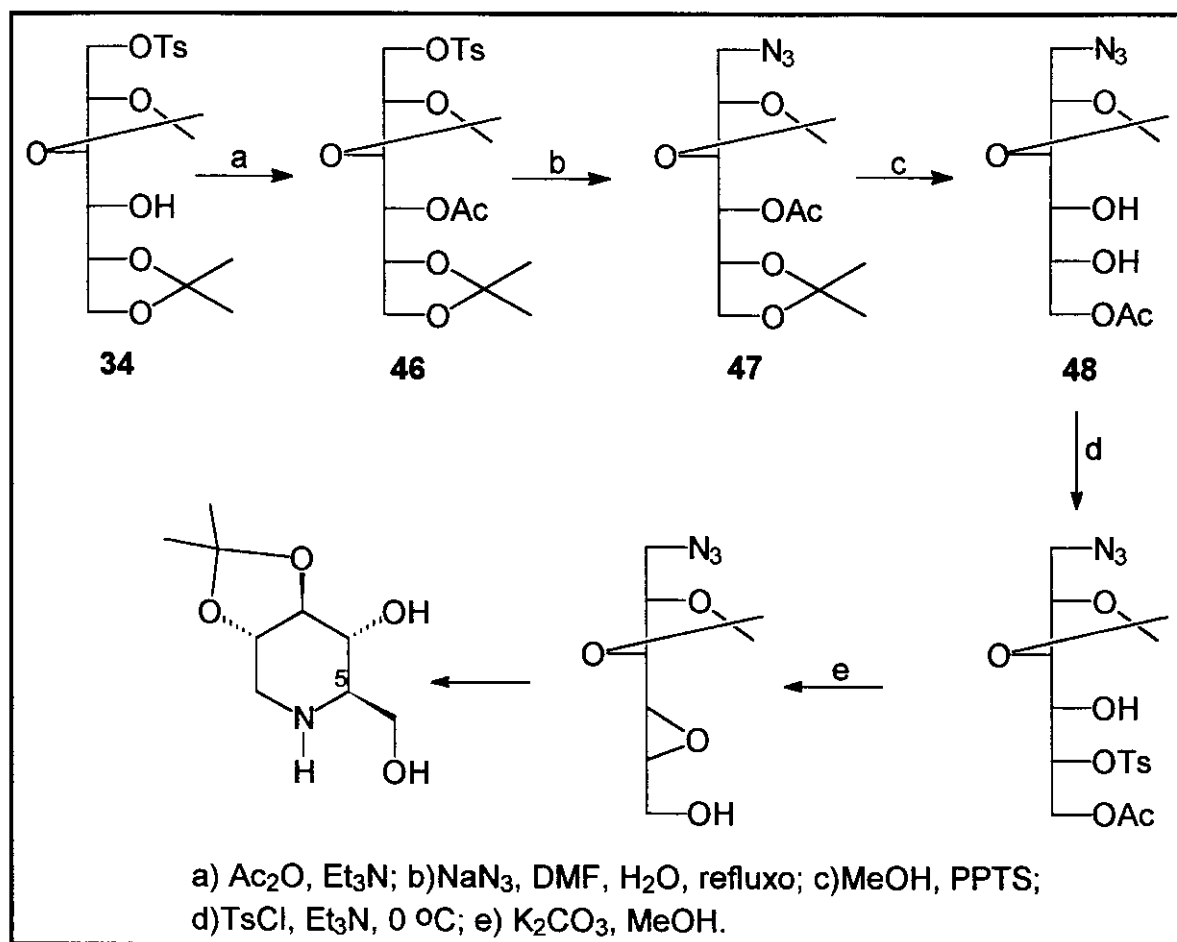
A proposta de mecanismo para migração do grupo acetila, é baseada na possibilidade de formação de um anel de seis membros, entre a carbonila do grupo acetila e a hidroxila ligada ao  $\text{C}_6$ .

A reação de desproteção seletiva do acetonídeo, mostrou-se uma das mais críticas com relação ao rendimento, durante a rota. Van Rijsbergen <sup>34</sup> e colaboradores em 1983, utiliza com sucesso, PPTS em MeOH, para hidrólise de acetais isopropilidênicos, em refluxo brando por dois dias, com rendimentos da ordem de 85%.

O tratamento da 2,3:5,6 diacetonídeo 1-azida-4-acetila **47** com PPTS em metanol, forneceu como principal produto o 4-acetila-1-azida-1-deoxi-2,3-O-isopropilideno-D-glucitol **63** (47%), Esquema 3.1.16, ou seja houve hidrólise do acetonídeo terminal, contudo não há migração do grupo acetila da posição 4 para a posição 6.

Observamos que a alteração do catalisador não influi significativamente no rendimento da reação de desproteção seletiva. A principal diferença no uso destes dois catalisadores está na migração ou não do grupo acetila.

A continuidade da rota com 2,3-acetonídeo-1-azida-6-acetila diol **48** (Esquema 3.1.17) ou 2,3-acetonídeo-1-azida-4-acetila-diol **63** (Esquema 3.1.16) leva a anéis piperidínicos com configuração opostas no  $\text{C}_5$ .

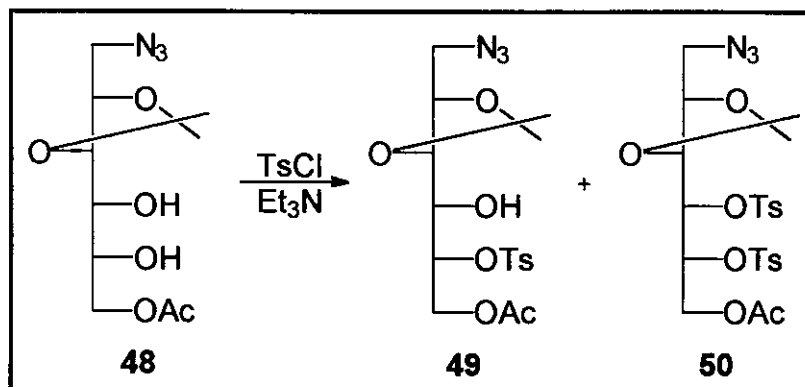


ESQUEMA 3.1.17

O composto 2,3-acetonídeo-1-azida-6-acetila-diol **48** pode também ser obtido a partir de 2,3-acetonídeo-1-azida-4-acetila-diol **63**, isto foi observado quando submetemos uma pequena quantidade de 2,3-acetonídeo-1-azida-4-acetila-diol **63** à agitação em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e solução saturada de  $\text{NaCl}$ , e após algumas horas houve a conversão total de 2,3-acetonídeo-1-azida-4-acetila-diol **63** para 2,3-acetonídeo-1-azida-6-acetila diol **48**.

Isso implica num pequeno aumento do rendimento na reação de hidrólise seletiva com obtenção do 2,3-acetonídeo-1-azida-6-acetila-diol **48**.

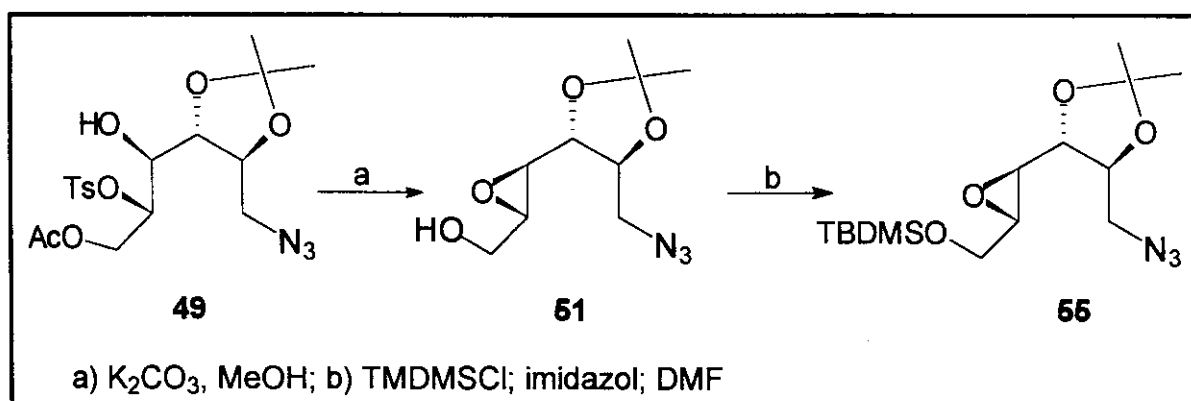
O acetonídeo 2,3-acetonídeo-1-azida-6-acetila-diol **48**, foi submetido à reação de tosilação, fornecendo dois derivados: o 6-acetila-1-azida-1-deoxi-2,3-O-isopropilideno-5-tosila-D-glucitol **49** (30%) e o 6-acetila-1-azida-1-deoxi-2,3-O-isopropilideno-5,6-ditosila-D-glucitol **50** (20%). O rendimento certamente poderia ser melhorado, se utilizássemos as mesmas condições anteriores (reação em refrigerador sem agitação magnética).



ESQUEMA 3.1.18

O composto 2,3-acetonídeo-1-azida-5-tosila **49** foi tratado com  $K_2CO_3$  em metanol anidro por 30 minutos, fornecendo 4,5-anidro-1-azida-1-deoxi-2,3-O-isopropilideno-D-glucitol **51** com hidrólise simultânea do grupo acetila.

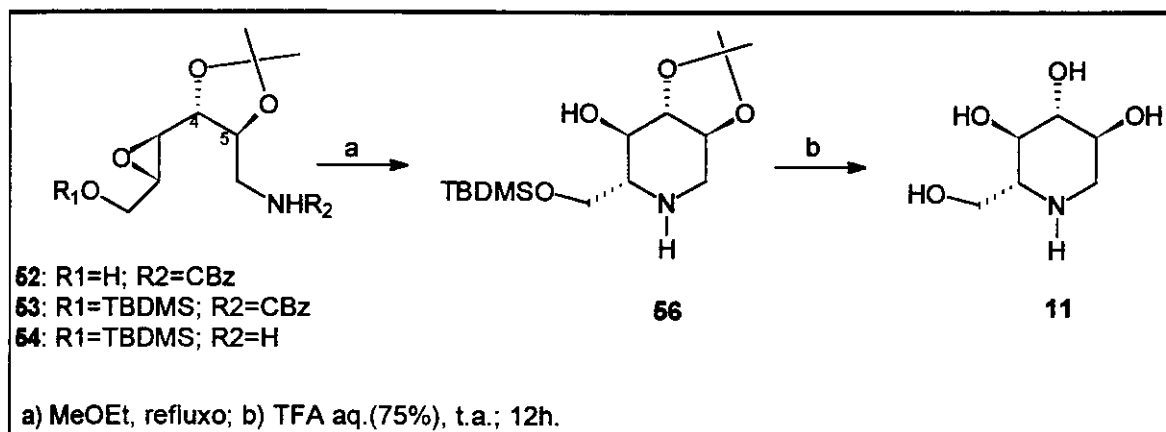
A hidroxila do C<sub>6</sub> do 2,3-acetonídeo epóxido **51**, foi protegida com TBDMSCI fornecendo o 4,5-anidro-1-azida-1deoxi-2,3-isopropilideno-6-silila-D-glucitol **55** (50%). (Esquema 3.1.19)



ESQUEMA 3.1.19

Setoi e colaboradores<sup>24</sup> obtêm a deoxinojirimicina **11** a partir do epóxido **54**, composto semelhante ao 2,3 acetonídeo epóxido silila **55**, por refluxo em MeOEt, seguido de tratamento com TFA. (Esquema 3.1.20)

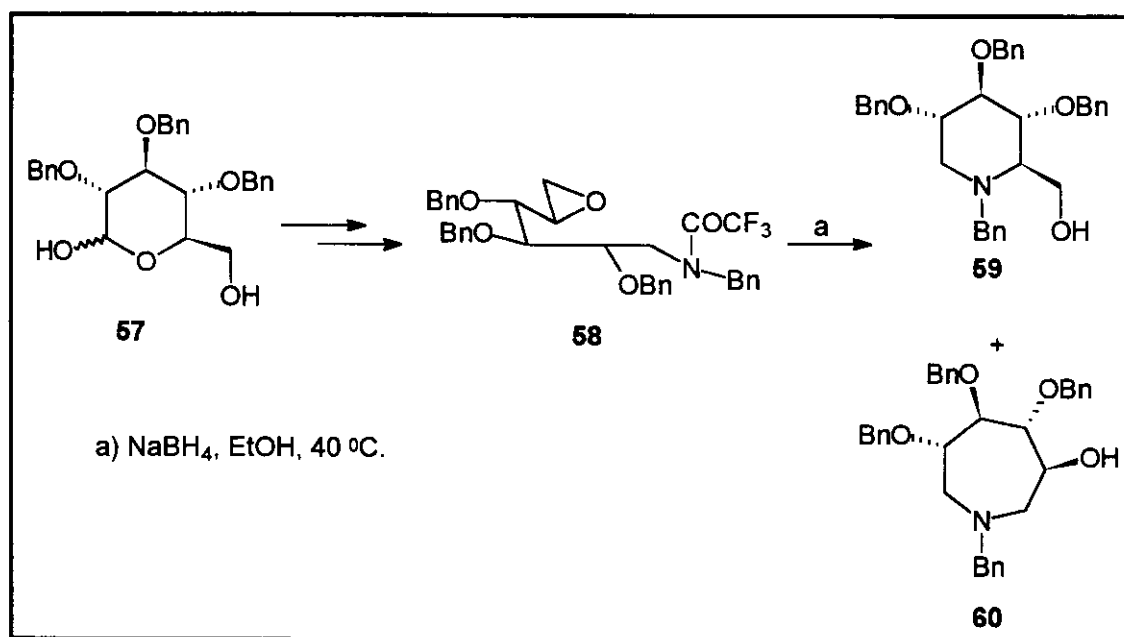




### ESQUEMA 3.1.20

A diferença entre o epóxido **54** obtido por Setoi<sup>24</sup> e o 2,3 acetonídeo epóxido silila **55** é a presença do grupo amina em substituição ao grupo azida.

Bernotas e Ganem<sup>35</sup> obtêm a partir de tratamento com NaBH<sub>4</sub> de um intermediário amido epóxido **58**, derivado da 2,3,4-tri-O-benzila-D-glicopirranose **57**, dois heterociclos, a piperidina **59** (45%) e o azepano **60** (55%) (Esquema 3.1.21).



### ESQUEMA 3.1.21

A redução do grupo azida em 2,3 acetonídeo epóxido silila **55** com NaBH<sub>4</sub> leva à heterociclicização com obtenção do heterociclo **56** (47%) e recuperação do 2,3 acetonídeo epóxido silila **55**, Esquema 3.1.22.

Inicialmente mantivemos a reação sob agitação à temperatura ambiente por 12h, acompanhando por CCD. Como não observamos a formação de um composto

com Rf diferente do reagente, submetemos a reação a aquecimento à 40 °C. Notamos então a formação de um composto com Rf maior que o composto de partida. Ressaltamos que os compostos nas placas não são visíveis em ultravioleta, nem com aplicação de molibdato de amônio, nem com revelador Dragendorf, sendo visíveis apenas algum tempo após exposição em vapor de iodo.

Importante notar que nesta reação só poderíamos obter o heterociclo piperidínico, posto que o anel acetonídeo de cinco membros impede a formação da pirrolidina, pois teríamos dois anéis de cinco membros com fusão trans.

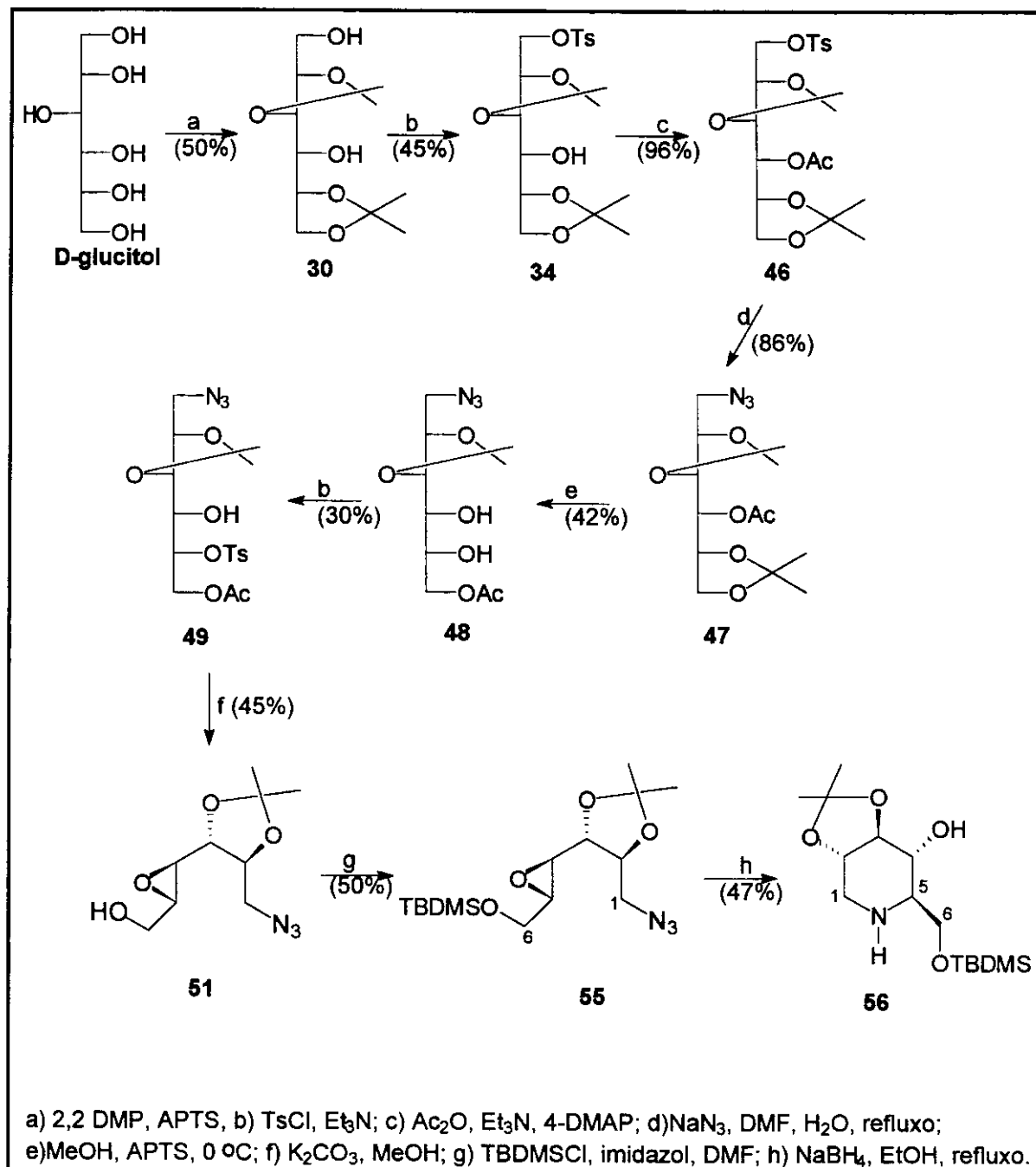
Devido à baixa quantidade de composto final obtido, o heterociclo **56**, 0.008g, (0,3 mmoles), decidimos por manter a "síntese formal" de um aza-açúcar, mais precisamente da deoxinojirimicina **11**, posto que Setoi e colaboradores<sup>24</sup>, obtêm a síntese da deoxinojirimicina **11** e o último intermediário é o mesmo ciclo piperidínico **56**.

Segue abaixo, na tabela 3.1.2, dados de RMN <sup>1</sup>H obtidos por Setoi <sup>24</sup>, e obtidos nesta rota (descritos detalhadamente nas pág. 93 e 94), para o heterociclo **56**.

tabela 3.1.2: Dados de RMN <sup>1</sup>H do heterociclo **56**.

Setoi <sup>24</sup>			56		
δ (ppm)	m	J (Hz)	δ (ppm)	m	J (Hz)
2.16	s (2H)				
2.50	dd	3,5; 9,0	2.48~2.58	m	-
2.6~2.9	m		2.75	dd	11.2; 12.7
3.3~3.5	m (3H)		3.28~3.36 (3H)	m	-
3.60	m		3.42	ft	8.7
3.7~4.0	m (2H)		3.72	ft	8.7
			3.79	dd	4.7; 9.8
			3.91	dd	4.2; 9.8

Temos, portanto, como rota final de síntese de aza-açúcares a partir de D-glucitol, a 'síntese formal' da deoxinojirimicina **11**, descrita no **Esquema 3.1.22**, um aza-açúcar de importância biológica bastante relevante:



ESQUEMA 3.1.21

### 3.2 Cálculos teóricos

Como já foi descrito, o primeiro passo da síntese consistiu na proteção dos grupos dióis deste alditol, com 2,2 dimetoxipropano (DMP), em meio ácido. O DMP é um bom grupo protetor de dióis, produzindo acetais cíclicos, e é um grupo protetor resistente em meio básico e nucleofílico, sendo também fácil a sua hidrólise em meio ácido aquoso, onde o mecanismo proposto para esta reação de proteção é de ataque nucleofílico da hidroxila do alditol ao dimetoxipropano protonado, com formação de carbocátion.

Observamos, quando o D-glucitol foi submetido a esta reação, uma variação na proporção relativa dos compostos, **28**, **29** e **30**, de acordo com o solvente utilizado (DMF, THF ou CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), como podemos observar na tabela 3.2.1 (já descrita anteriormente).

**tabela 3.2.1:** resultados da reação de proteção do D-glucitol, com 2,2 DMP, em função do solvente.

reação	solvente	*	28 (%)	29 (%)	30 (%)
LF01	DMF	1g/t.a.	2	5	24
LF02	DMF	1g/0	9	6	52
LF04	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1g/0	57	6	35
LF10	THF	1g/0	16	3	46
LF11	THF	1g/t.a.	16	2	53
LF13	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	10g/0	39	2	30
LF18	DMF	5g/0	5	2	47

\*quantidade do material de partida/temperatura inicial de reação

Como as hidroxilas ligadas aos carbonos primários C<sub>1</sub> e C<sub>6</sub>, nos pareciam estar mais disponíveis para esta reação, esperaria-se que o composto obtido em maior proporção fosse o composto **29**. Além disso, percebemos que, dependendo do solvente utilizado, as proporções relativas dos três produtos principais variam.

Acreditando que efeitos estéreos e eletrônicos possam estar influenciando estes resultados e em busca de informações a respeito disso, iniciamos um estudo teórico de otimização de geometria dos compostos **28**, **29**, **30** e do reagente (D-glucitol), utilizando cálculos de mecânica molecular e semiempíricos através do pacote MOPAC e PcModel. Utilizamos também o SPARTAN 4.1, que possui programas de mecânica molecular e semiempírico.

Usamos o software Spartan 4.1 para construção das moléculas e cálculos de otimização de geometria. Para uma primeira análise usou-se a mecânica molecular (Sybil), e em seguida submetemos as moléculas à cálculos semiempíricos (AM1), os quais nos forneceram dados de energia,  $\Delta H_f$ , cargas dos átomos envolvidos e população de Mulliken.

Seguem abaixo, na tabela 3.2.2, resultados obtidos com os cálculos de otimização de geometria.

- tipo de cálculo: otimização de geometria

- software utilizado: Spartan 4.1

**tabela 3.2.2:** resultados de cálculos de otimização de geometria

composto	$\Delta H_f$ (kcal/mol)
<b>28</b>	-277,401
<b>29</b>	-284,644
<b>30</b>	-290,008

Métodos teóricos são usados para elucidar aspectos relacionados com a geometria e estabilidade dos confôrmeros do reagente e produto de reação. A escolha dos métodos semiempíricos deve-se ao fato de que estes métodos frente aos *ab initio* são mais rápidos e apresentam precisão satisfatória para aplicações rotineiras em sistemas grandes, enquanto que, os métodos *ab initio*, por necessitar de parâmetros puramente teóricos, necessitam de alto grau de acuracidade, o que os tornam bastante lentos e impraticáveis para sistemas com algumas dezenas de átomos<sup>36</sup>.

Em consequência disto, alguns métodos semiempíricos, em especial o método MNDO (Modified Neglect of Diatomic Overlap), do qual derivam o AM-1 (Austin Model 1) e o MNDO-PM3 (Modified Neglect of Diatomic Overlap - Parametric Method 3) se tornaram bastante populares.

O bom desempenho dos métodos semiempíricos não é devido ao rigor do tratamento teórico, mas ao fato de seus parâmetros ajustáveis serem otimizados para reproduzir propriedades químicas importantes. Uma comparação entre os métodos *ab initio* e semiempíricos mostrou que para o cálculo de calores de formação em sistemas para os quais os métodos semiempíricos foram parametrizados, a precisão deste método é comparável à dos métodos *ab initio* com funções de bases extensas<sup>36</sup>.

Usamos neste trabalho o software Spartan 4.1, PcModel e o Mopac 6.0 para construção das moléculas e para cálculos de otimização de geometria.

Para uma análise preliminar, no Spartan 4.1, usamos mecânica molecular (Sybil), e em seguida submetemos as moléculas a cálculos semiempíricos (AM1),

Paralelamente, construímos as moléculas no software Pcmodel, que utiliza o MMX (mecânica molecular) para uma otimização de geometria, e, em seguida os dados foram ajustados e submetidos à rotina do software Mopac 6.03.

A otimização de geometria é um processo iterativo. A energia e a sua primeira derivada com respeito a todas as suas coordenadas são calculadas para uma certa geometria e esta informação é então utilizada para projetar uma nova geometria. O processo continua até que se encontre o mínimo de energia ou então a sua geometria otimizada seja encontrada. Critérios severos devem ser satisfeitos para que a geometria seja aceita como otimizada. Primeiro, mudanças sucessivas de geometria devem modificar a energia total mais do que um especificado (e pequeno) valor. Segundo, o gradiente de energia (primeira derivada da energia com respeito a distorções geométricas) para a geometria otimizada deve ser bem próxima a zero. Terceiro, interações sucessivas não devem mudar nenhum parâmetro geométrico, ou seja, comprimento de ligação, ângulos etc., mais do que um (pequeno) valor específico.

A otimização de geometria não garante que a estrutura final encontrada, seja a de menor energia que qualquer outra estrutura de mesma fórmula molecular.

Geralmente se distinguem os mínimos locais por análise de rotações sobre as ligações simples (confôrmeros) onde se julgará se temos um mínimo local ou uma geometria de menor energia.

Seguem, na tabela 3.2.3 ,os resultados obtidos com o pacote MOPAC, versão 6.03

palavras-chaves utilizadas na subrotina do programa:

AM1, precise, nllsq, dumpn=n, t=7200s, restart.

**tabela 3.2.3** resultados de cálculos de otimização de geometria usando o pacote Mopac.

composto	energia final de formação (Kcal)	energia total (EV)	energia eletrônica (EV)	massa molecular (g/mol)
glucitol	-307.20188	-2885,95165	-14265,68492	182,173
<b>28</b>	-277.04801	-4202,54818	-31108,5952	302,367
<b>29</b>	-290.87934	-3763,84658	-24800,54258	262,302
<b>30</b>	-291.29990	-3763,86481	-25332,82789	262,302

Pelos dados apresentados na tabela 3.2.2 e 3.2.3 podemos ratificar os dados experimentais registrados na tabela 3.2.1, onde há predominância na formação do diacetonídeo **30** sobre o **29**. Ou seja, comparando os valores de entalpia de formação dos compostos **29** e **30** verificamos, pelos dois programas utilizados, Mopac 6.03 e Spartan 4.1, que o composto **30** tem menor energia, favorecendo portanto a sua formação frente ao composto **29**.

Não podemos comparar os outros compostos entre si, pois possuem estruturas diferentes, e os valores obtidos com os cálculos semiempíricos são relativos (apesar de se aproximarem muito com os valores absolutos dados em literatura). Ou seja, não posso comparar o composto **28** com **29** e **30** pois, o triacetonídeo **28** possui maior nº de átomos, ligações atômicas, interações, etc, cujos dados entram para o cálculo de entalpia de formação.

Podemos, portanto apenas confirmar a estabilidade do diacetonídeo **30** frente ao diacetonídeo **29** e assim ratificar os dados experimentais obtidos.



### 3.2.1. Metodologia

Realizamos os cálculos de otimização de geometria dos compostos envolvidos na primeira etapa da rota sintética, descrita no Esquema 3.1.2, ou seja, do material de partida, D-glucitol, e os seus produtos de reação de proteção com 2,2-DMP (Esquema 3.1.2) o 1,2:3,4:5,6-tri-O-isopropilideno glucitol **28**, o 1,2:5,6-di-O-isopropilideno-glucitol **29**, e o 2,3:5,6-di-o-isopropilideno glucitol **30**.

Para isso utilizamos um microcomputador com a seguinte configuração:

486, DX-2S, HD 540Mb, 8 Mb memória RAM, 66 Hz (velocidade)

Inicialmente, usando o Software PcModel (software para modelagem molecular para IBM PC/ XT/ AT AND PS/2), e a tela de INPUT, com o comando DRAW construímos as estruturas desejadas.

Uma vez construída a molécula e verificada a sua configuração, por comparação com modelos moleculares, passou-se a uma minimização de sua energia, usando, no 'modo de minimização', o comando de modelagem molecular, MMX, que é um campo de força desenvolvido por J. J. Gajewski e K.E. Gilbert. Este campo de força é baseado no MM2 (77) campo de força de Allinger, com expansões e modificações para possibilitar o manuseio de mais grupos funcionais.

Este comando instrui o programa para minimizar a energia da estrutura. Primeiro, a energia total da estrutura é computada e listada. Então a minimização da energia de interação é inicializada onde o movimento atômico (unidades de  $10^{-5}$  angstroms) e a energia (Kcal/mol) é listada a cada cinco interações. Periodicamente (se a energia começa a aumentar ou se a energia estabiliza com um movimento grande dos átomos) o programa dá uma pausa e analisa o efeito de movimento de cada átomo sobre a energia total.

Quando a energia se estabiliza, a estrutura minimizada é fornecida.

O PcModel permite que os arquivos sejam gravados (e também lidos) nos mais diversos formatos (MMX, MM2, MNDO, MOPAC, X-RAY, MACROMODEL, SYBIL, PCM), portanto os arquivos de saída foram gravados no formato MOPAC permitindo a realização de cálculos semiempíricos.

O MOPAC é um pacote semiempírico baseado na teoria de orbitais moleculares para o estudo de estruturas de moléculas químicas, propriedades e aspectos relacionados com as reações químicas.

Tomamos o cuidado de adicionar algumas palavras-chave nos arquivos de entrada, tais como: AM1, indicando o hamiltoniano a ser utilizado, PRECISE (critério que aumenta o numero de ciclos), NLLSQ (minimização do gradiente usando NLLSQ).

Apagamos algumas linhas referentes ao pares de elétrons isolados, fornecidos pelo PCMODEL mas não reconhecidos pelo MOPAC.

Os arquivos foram então submetidos a rotina do MOPAC fornecendo dados de calor de formação, energia eletrônica total da molécula, repulsão núcleo-núcleo, potencial de ionização, números de orbitais ocupados, e massa molecular.

Os arquivos foram ressubmetidos à essa mesma rotina até que a componente do gradiente fosse menor que 0.1, ou que a energia se estabilizasse e não justificasse o trabalho de minimização, ou ainda, que o teste de Herbert fosse satisfeito.

Os arquivos de saída do Mopac fornecem ainda a listagem com distâncias interatômicas, ângulo de ligação, ângulo diédrico, cargas atômicas e densidade eletrônica.

### 3.3 Análise espectroscópica

A **espectrometria de Infra Vermelho (IV)** foi uma técnica de identificação usada principalmente para caracterização de grupos funcionais, segue abaixo, as bandas características<sup>37</sup> de grupos funcionais encontrados nos compostos que trabalhamos:

banda fina e intensa em  $2104,6\text{ cm}^{-1}$  característica de grupo azida (ressonância, na forma acumulada, das duplas ligações  $\text{R-N}=\text{N}^+=\text{N}^-$ );

banda fina e intensa em  $1746,1\text{ cm}^{-1}$  (estiramento  $\text{C}=\text{O}$ );

banda larga em  $3414,6\text{ cm}^{-1}$  (estiramento OH).

forte dubleto em  $1380\text{-}1385$  e  $1365\text{-}1370\text{ cm}^{-1}$  (estiramento dimetil gem - grupos isopropilidênicos)

estiramentos assimétrico de  $\text{S}(=\text{O})_2$  em  $1355\text{ cm}^{-1}$ ;

estiramento simétrico de  $\text{SO}_2$  em  $1177\text{ cm}^{-1}$  e vários estiramentos na região de  $769\text{-}1000\text{ cm}^{-1}$  de S-OC

A **espectrometria de massa** não foi uma ferramenta largamente utilizada neste trabalho, pois a energia  $70\text{ eV}$ , do impacto eletrônico, delibera uma alta fragmentação nos compostos, devido a sua alta polifuncionalização. Dificultando assim, a possibilidade de padronização e identificação dos fragmentos. Descreveremos apenas a fragmentação do espectro de massas do heterociclo 1,5 dideoxi-1,5-imino-2,3-O-isopropilideno-6-silila-D-glucitol **56**.

Todos os compostos isolados durante as rotas sintéticas descritas neste trabalho foram submetidos à **análise espectroscópica de ressonância magnética nuclear (RMN)**. Na descrição destes dados utilizamos as seguintes abreviaturas:

$\text{C}_0$ = carbono quaternário;

d= dubleto

dd= duplo dubleto;

dl= dubleto largo;

dt= duplo tripleto;

fq= falso quarteto;

ft= falso tripleto (duplo dubleto com duas constantes iguais);

J= constante de acoplamento, em Hertz (Hz);

L= largo (sinal largo);

*m* = multiplicidade

m= multipleteo;

ml= multipleteo largo;

s= singleto;

sl=singleto largo (multipleteo sem nenhuma resolução)

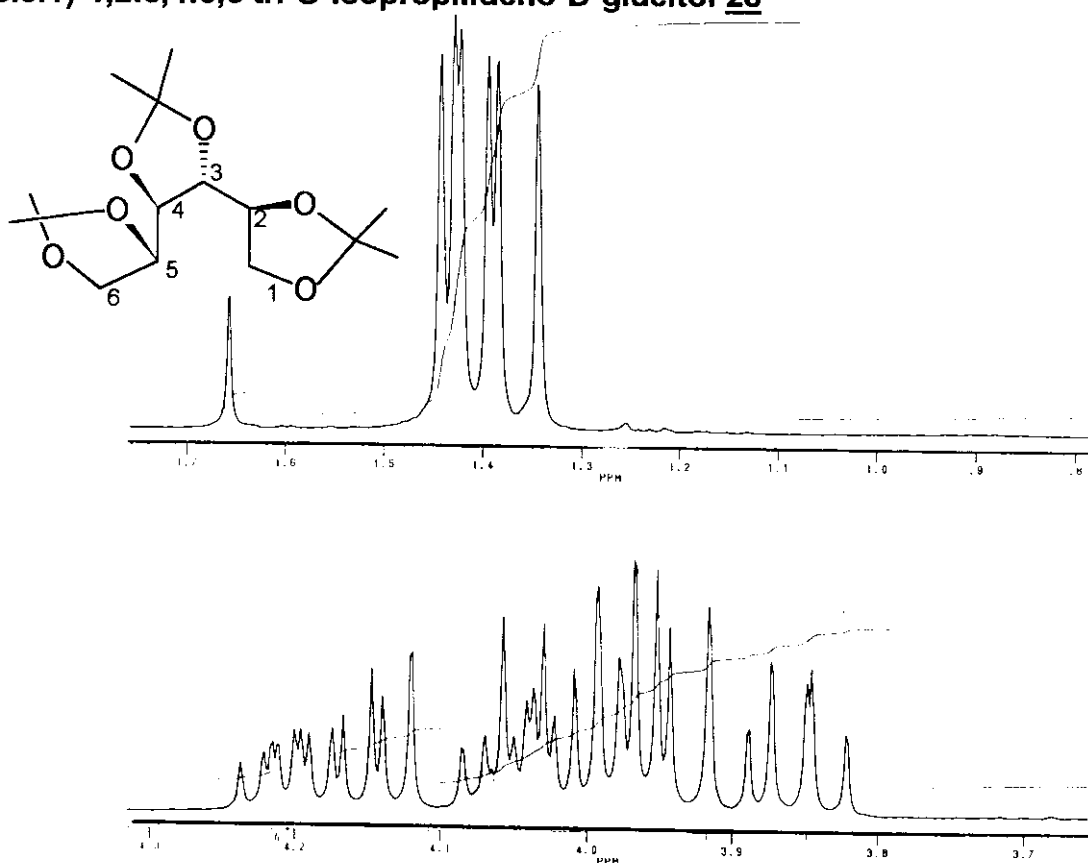
t= tripleto;

td= tripleto duplo;

A atribuição de  $^{13}\text{C}$ , foi realizada, na seguinte sequência, comparando-se os espectros de  $^{13}\text{C}$  desacoplado e DEPT, atribuímos os carbonos primários, secundários, terciários, onde os sinais positivos, quando aplica-se um pulso de  $90^\circ$  geralmente são atribuídos aos CH. Quando aplica-se um pulso de  $135^\circ$  os picos negativos são atribuídos aos  $\text{CH}_2$  e os positivos aos  $\text{CH}_3$  e CH. Os picos de carbonos quaternários ( $\text{C}_0$ ) são atribuídos por comparação entre os espectros de  $^{13}\text{C}$  e DEPT, pois neste, os picos de  $\text{C}_0$  não aparecem.

A correlação entre os sinais de  $^{13}\text{C}$  e  $^1\text{H}$  no espectro bidimensional do tipo HETCOR permitiu a atribuição dos  $^1\text{H}$  aos respectivos  $^{13}\text{C}$ .

A correlação entre os  $^1\text{H}$  no espectro bidimensional do tipo COSY, permitiu a atribuição do acoplamento entre os prótons.

3.3.1) 1,2:3,4:5,6 tri-O-isopropilideno-D-glucitol **28**

Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (expandido) de 1,2:3,4:5,6 tri-O-isopropilideno-D-glucitol **28**

Tabela 3.3.1: Deslocamentos de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (75 MHz) de **28**.

grupos	C	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	<i>m</i>	J(Hz)
CH <sub>3</sub>	acetonideo	25.25	1.34	s	-
		25.71	1.38	s	-
		27.22	1.39	s	-
		26.58	1.42	s	-
		26.91	1.43	s	-
		26.30	1.44	s	-
CH <sub>2</sub>	C <sub>1</sub> *	66.09	3.92	t	8.0
			4.04	dd	8.0; 6.3
CH	C <sub>2,3,4,5</sub>	76.76	4.18~4.22	m	-
		77.26	3.9~4.1		
		78.09	3.85		
		80.52	3.9~4.1		
CH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> *	67.88	3.98	t	8.0
			4.15	dd	8.0; 2.3
C <sub>0</sub>	acetonideo	109.46	-	-	-
		109.77			
		109.84			

### 1,2:3,4:5,6-tri-O-isopropilideno-D-glucitol 28

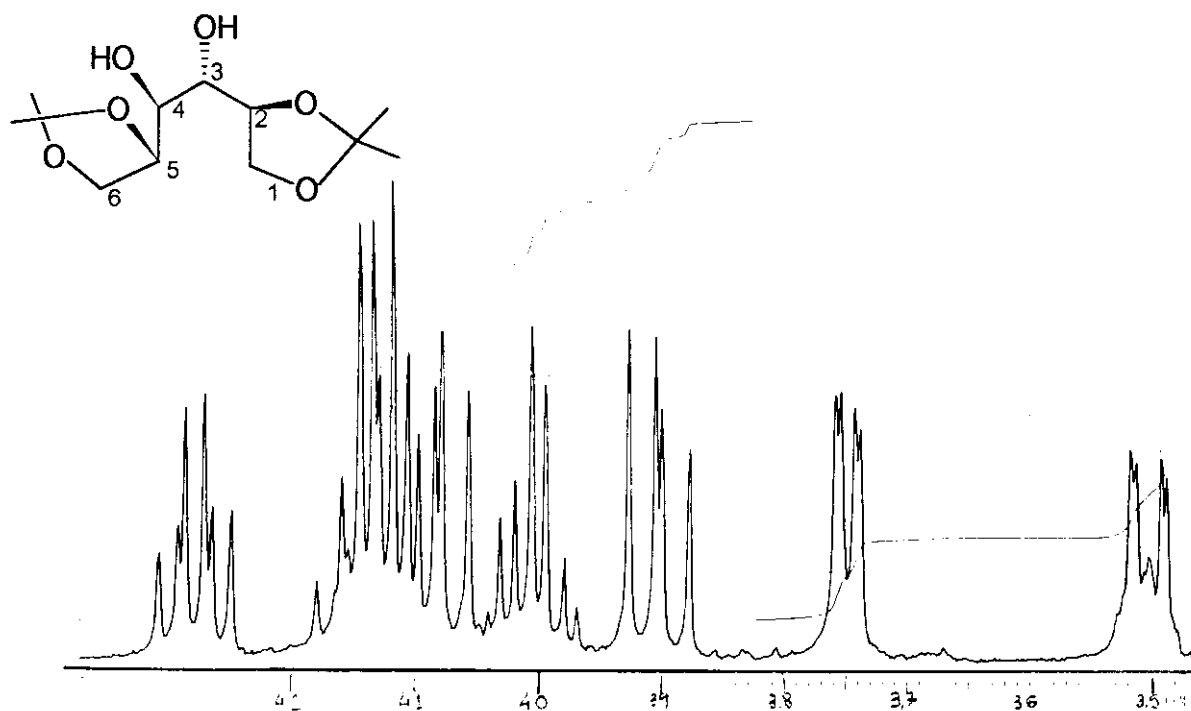
O tripleto em 3.92 ppm (1H, J=8.0 Hz) está acoplado ao multiplete em 4.04 ppm (1H, J=8.0 e 6.7 Hz) atribuídos aos prótons H<sub>1</sub> e H<sub>1'</sub>, verificamos a correlação deste prótons (HETCOR, E-28.4) ao CH<sub>2</sub> em 66.09 ppm.

O duplo dubleto em 3.97 ppm (1 H, ft, J=8.0 Hz) está acoplado ao duplo dubleto em 4.15 ppm (1H, J= 8.0 e 2.3 Hz). Estes prótons H<sub>6</sub> e H<sub>6'</sub> estão relacionados ao CH<sub>2</sub> em 67.88 Hz.

Pelo espectro de <sup>13</sup>C (E-28.3), DEPT e HETCOR (E-28.4), observamos 4 picos de CH, onde temos dois em 77.26 e 80.52 ppm correlacionados ao multiplete em 3.9~4.1 ppm. Outro pico em 76.76 ppm que está relacionado ao multiplete em 4.1~4.25 ppm. E o pico em 78.09 ppm que está relacionado ao sinal em 3.85 ppm. Não é possível a atribuição exata dos picos, pela complexidade dos sinais.

Os singletos em 1.34 (3H), 1.38 (3H), 1.39 (3H), 1.42 (3H), 1.43 (3H), 1.44 ppm (3H), foram atribuídos às metilas do acetonídeo. No espectro de <sup>13</sup>C identificamos os 6 picos relacionados às metilas dos acetonídeos em 25.25, 25.71, 26.30, 26.58, 26.91 e 27.22 ppm .

Temos ainda 3 picos de C<sub>0</sub> em 109.46, 109.77, 109.84 ppm correspondentes aos C<sub>0</sub> dos acetonídeos.

3.3.2) 1,2:5,6-di-O-isopropilideno-D-glucitol **29**

Espectro de RMN  $^1\text{H}$ - $\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}$  (expandido) de 1,2:5,6-di-O-isopropilideno-D-glucitol **29**

Tabela 3.3.2: Deslocamentos de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (75 MHz) de **29**.

grupo	C	$\delta$ C (ppm)	$\delta$ H (ppm)	m		J(Hz)	
					$\text{D}_2\text{O}$		$\text{D}_2\text{O}$
CH <sub>3</sub>	acetoneo	25.26	1.35	s	#	-	#
		25.39	1.38	s	#	-	#
		26.49	1.41	s	#	-	#
		26.92	1.45	s	#	-	#
-OH	hidroxila		2.65	sl	-	-	-
-OH	hidroxila		2.83	dl	-	-	-
CH <sub>2</sub>	C <sub>1</sub>	67.24	4.02	tl	dd	7.5, 4.7	#
			4.1~4.2	m	#	-	-
CH	C <sub>2</sub>	75.26	4.1~4.2	m	#	-	-
CH	C <sub>3</sub>	73.89	3.52	tl	dd	-	7.5, 1.4
CH	C <sub>4</sub>	69.39	3.75	tl	dd	-	4.7, 1.4
CH	C <sub>5</sub>	78.10	4.28	dt	#	7.0, 6.6, 4.7	#
CH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub>	66.05	3.91	dd	#	8.4; 7.0	#
			4.09	dd	#	8.4, 6.6	#
C <sub>0</sub>		109.5;	-	-	-	-	-
		110.0	-	-	-	-	-

# sinal se mantém o mesmo em  $\text{CDCl}_3$  e  $\text{D}_2\text{O}$

**1,2:5,6-di-O-isopropilideno-D-glucitol 29**

Atribuímos os singletos em 1.35 (3H), 1.38 (3H) 1.41 (3H) e 1.45 ppm (3H) às metilas do acetonídeo, com os respectivos sinais em  $^{13}\text{C}$  (E-29.4): 25.26, 25.39, 26.49, 26.92 ppm.

Os sinais largos em 2.65 e 2.83 ppm foram atribuídos às hidroxilas, o que foi confirmado pelo desaparecimento do sinal, no espectro feito com adição de  $\text{D}_2\text{O}$ . (E-29.3).

O tripleto largo em 3.52 ppm ( $\text{H}_3$ ), que com  $\text{D}_2\text{O}$  se transforma em duplo dubleto (1H,  $J=7.5$  e  $1.4\text{Hz}$ ) está acoplado ao tripleto largo, em 3.75 ppm ( $\text{H}_4$ ) que também se transforma em duplo dubleto ( $J=4.7$  e  $1.4\text{Hz}$ ) com adição de  $\text{D}_2\text{O}$ . Estes prótons estão relacionados (HETCOR-E-29.7) aos CH em 73.89 e 69.39 ppm,  $\text{C}_3$  e  $\text{C}_4$ , respectivamente, e ligados à hidroxila.

O próton centrado em 3.91 ppm ( $\text{H}_6$ , dd,  $J=8.4$  e  $7.0\text{Hz}$ ) está acoplado ao próton em 4.09 ppm ( $\text{H}_6'$ , dd,  $J=8.4$  e  $6.6\text{Hz}$ ) e ambos estão relacionados ao  $\text{CH}_2$  em 66.05 ppm, atribuído ao  $\text{C}_6$ .

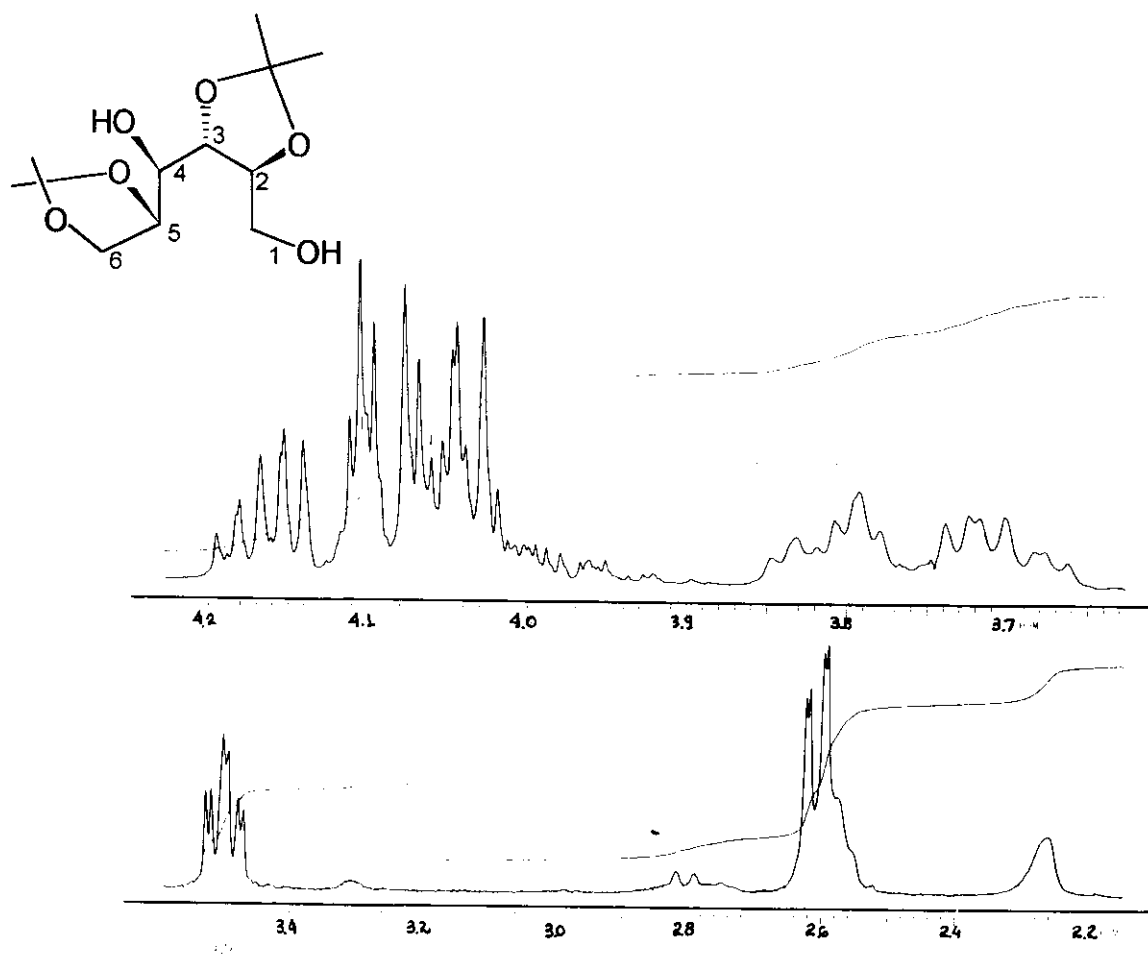
No sinal em 4.28 ppm ( $\text{H}_5$ ,  $J=7.0$  e  $6.6\text{Hz}$ ) encontramos as constantes de acoplamento aos duplos dubletos em 3.91 e 4.09 ppm ( $\text{H}_6$  e  $\text{H}_6'$ ), e este sinal está relacionado ao CH em 78.10 ppm,  $\text{C}_5$ .

O sinal em 4.02 ppm ( $\text{H}_1$ , td,  $J=7.5$  e  $4.7\text{Hz}$ ) correlaciona-se ao  $\text{CH}_2$  em 67.24 ppm ( $\text{C}_1$ ). O multiplete em 4.1~4.2 ppm integra para dois prótons, onde um deles correlaciona-se ao  $\text{CH}_2$  em 67.24 ppm ( $\text{C}_1$ ) e o outro correlaciona-se ao CH em 75.26 ppm ( $\text{C}_2$ ). Através da correlação H-H (COSY - E-29.6) verificamos que os sinais em 4.02 ppm ( $\text{H}_1$ ) e 4.1~4.2 ppm ( $\text{H}_1$ ,  $\text{H}_2$ ) estão acoplados. Além disso, o sinal em 4.1~4.2 ppm ( $\text{H}_2$ ) está acoplado ao 3.52 ppm ( $\text{H}_3$ ).

A irradiação dupla em 3.52 ppm simplifica o sinal em 3.75 ppm (transforma-se num dubleto,  $J=4.7\text{Hz}$ ) e o sinal em 4.1~4.2 ppm. A irradiação em 3.75 ppm (E-29.8) simplifica o sinal em 3.52 ppm (d,  $J=7.5\text{Hz}$ ) e o multiplete em 4.28 ppm, transforma-se num tripleto ( $J=4.7\text{Hz}$ ). Irradiação em 4.28 ppm ( $\text{H}_5$ ) simplifica o sinal em 3.52 e 3.75 ppm ( $\text{H}_4$ ). Estes dados confirmam o acoplamento entre 3,52 e 3.75 ppm, de 3.52 e 4.1~4.2 ppm e do sinal em 3.75 ao sinal em 4.28 ppm.

Pelo espectro de  $^{13}\text{C}$  observamos, ainda 2 sinais em 109.5 e 110.0 ppm, correspondentes ao  $\text{C}_0$  dos acetonídeos.



3.3.3) 2,3:5,6-di-O-isopropilideno-D-glucitol **30**Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (expandido) de 2,3:5,6-di-O-isopropilideno-D-glucitol **30**Tabela 3.3.3: Deslocamentos de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (75 MHz) de **30**.

grupo	C	$\delta$ C (ppm)	$\delta$ H (ppm)	m		J(Hz)	
					D <sub>2</sub> O		D <sub>2</sub> O
CH <sub>3</sub>	acetoni- deo	25.14 26.63 26.82 27.08	1.35 1.41 1.43 (6H)	s	#	-	-
-OH	hidroxila		2.60 (2H)	m	-	-	-
CH	C <sub>4</sub>	70.70	3.50	dt	dd	2.5, 6.6	2.5, 6.6
CH <sub>2</sub>	C <sub>1</sub>	61.90	3.71 3.81	m m	dd dd	- -	4.2, 12.0 3.6, 12.0
CH	C <sub>2,3,5</sub>	76.33 77.11 77.40	4.00~4.20	m	#	-	#
CH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub>	66.88					
C <sub>0</sub>	acetoni- deo	109.39 109.48	-	-	-	-	-

# sinal em CDCl<sub>3</sub> idêntico em D<sub>2</sub>O

**2,3:5,6-di-O-isopropilideno-D-glucitol 30**

O espectro de RMN  $^1\text{H}$  (E-30.2) do composto 2,3:5,6-di-O-isopropilideno-D-glucitol **30** se mostrou bastante complexo, onde podemos visualizar os sinais referentes às metilas, às hidroxilas, três sistemas relativos à três prótons, e um multiplete complexo que integra para cinco prótons.

Atribuímos os sinais em 1.35 (3H), 1.41 (3H) e 1.43 (6H) às metilas do acetonídeo.

Na região de 2.60 ppm temos os sinais referentes aos prótons das hidroxilas, isso é confirmado com adição de  $\text{D}_2\text{O}$ .

O espectro com  $\text{D}_2\text{O}$ , melhorou a resolução dos sinais em 3,71 ppm (dd,  $^3\text{J}=4.2$  e  $^2\text{J}=12.0$  Hz) e 3,81 (dd,  $^3\text{J}=3.6$  e  $^2\text{J}=12.0$  Hz), atribuídos ao  $\text{C}_1$  por estarem relacionados à hidroxila.

Outro sinal simplificado pela adição de  $\text{D}_2\text{O}$  é o sinal em 3.50 ppm (dd;  $\text{J}=2.5$  e 6.6Hz) relacionado com o CH em 70.70 ppm, atribuído ao  $\text{C}_4$ .

A correlação COSY (E-30.5) confirmou o acoplamento entre o sinal em 3.50 ppm ( $\text{H}_4$ ) com uma das hidroxilas em 2.60 ppm, bem como o acoplamento entre os prótons em 3.70 e 3.81 ppm com a outra hidroxila.

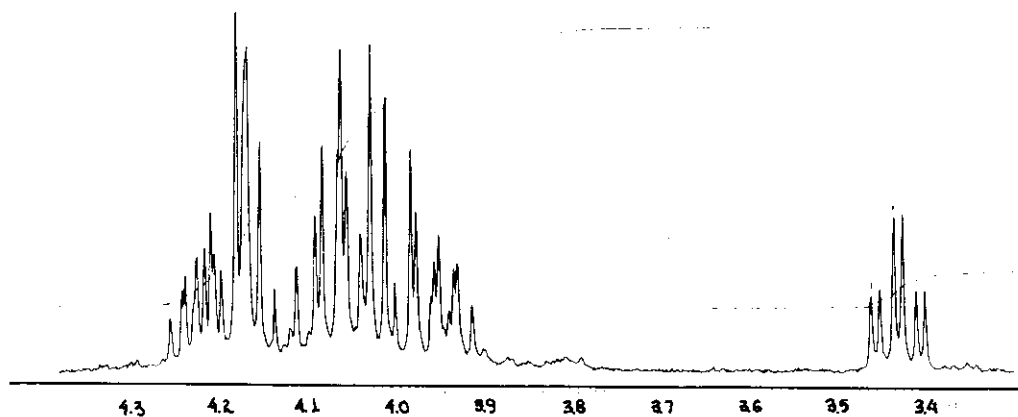
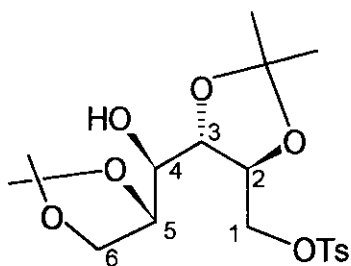
A complexidade dos sinais entre 4.0~4.20 ppm, não permite a atribuição exata dos prótons  $\text{H}_{2,3,5,6}$ .

A irradiação dupla seletiva em 3.50 ppm ( $\text{H}_4$ ): mostra apenas, que o  $\text{H}_4$  está acoplado a um próton dentro do multiplete em 4.0~4.20 ppm.

A atribuição de  $^{13}\text{C}$  e DEPT (E-30.3 e 30.4):, mostra ainda a presença de  $\text{C}_0$  em 109.39 e 109.48 ppm(acetonídeos).

No espectro de COSY a complexidade dos picos dificulta a correlação, contudo é possível confirmar o acoplamento entre o pico em 3.50 ppm com uma das hidroxilas em 2.61 ppm e o acoplamento entre a outra hidroxila com os picos em 3,70 e 3.81 ppm que representam um  $\text{CH}_2$ .

O espectro de COSY, neste caso, permite também a confirmação da correlação entre os picos de 3.70 e 3.81 ppm entre si e entre o multiplete em 4.00~4.20 ppm, além de confirmar a correlação entre os prótons do próprio multiplete.

3.3.4) 2,3:5,6-di-O-isopropilideno-1-tosila-D-glucitol **34**

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (expandido) de 2,3:5,6-di-O-isopropilideno-4-tosila-D-glucitol **34**

tabela 3.3.4) Dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$  - 300MHz/ 75 MHz) de **34**

grupo	C	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	m	J(Hz)
CH <sub>3</sub>	acetoneídeo	25.28	1.33, 1.35, 1.39 (6H);	s	-
		26.80			
		26.91			
		26.97			
CH <sub>3</sub>	tosila	21.68	2.43	s	-
-OH	hidroxila		2.28	d	7.6
CH	C <sub>4</sub>	71.32	3.45	td	3.1 e 7.6
CH <sub>2</sub>	C <sub>1</sub>	67.19	3.9~4.3	m	-
		74.72			
		76.32			
		77.89			
CH <sub>2</sub>	C <sub>2,3,5</sub>	69.08			
C <sub>0</sub>	acetoneídeo	109.75	-	-	-
		110.43			
CH	aromático	128.27	7.38 (2H)	d	8.4
		130.13	7.81 (2H)	d	8.4
C <sub>0</sub>	aromático	132.09	-	-	-
		145.30			

### **2,3:5,6-di-O-isopropilideno-1-tosila-D-glucitol 34**

Os singletos em 1.33 (3H), 1.35 (3H), 1.39 ppm (6H), correspondem às metilas do acetonídeos, correlacionando-se aos picos de  $^{13}\text{C}$  em 25.28, 26.80, 26.91, 26.97 ppm. E o singlete em 2.43 ppm (3H) corresponde à metila do anel para-tolueno-sulfônico (tosila) com deslocamento de  $^{13}\text{C}$  em 21,68 ppm.

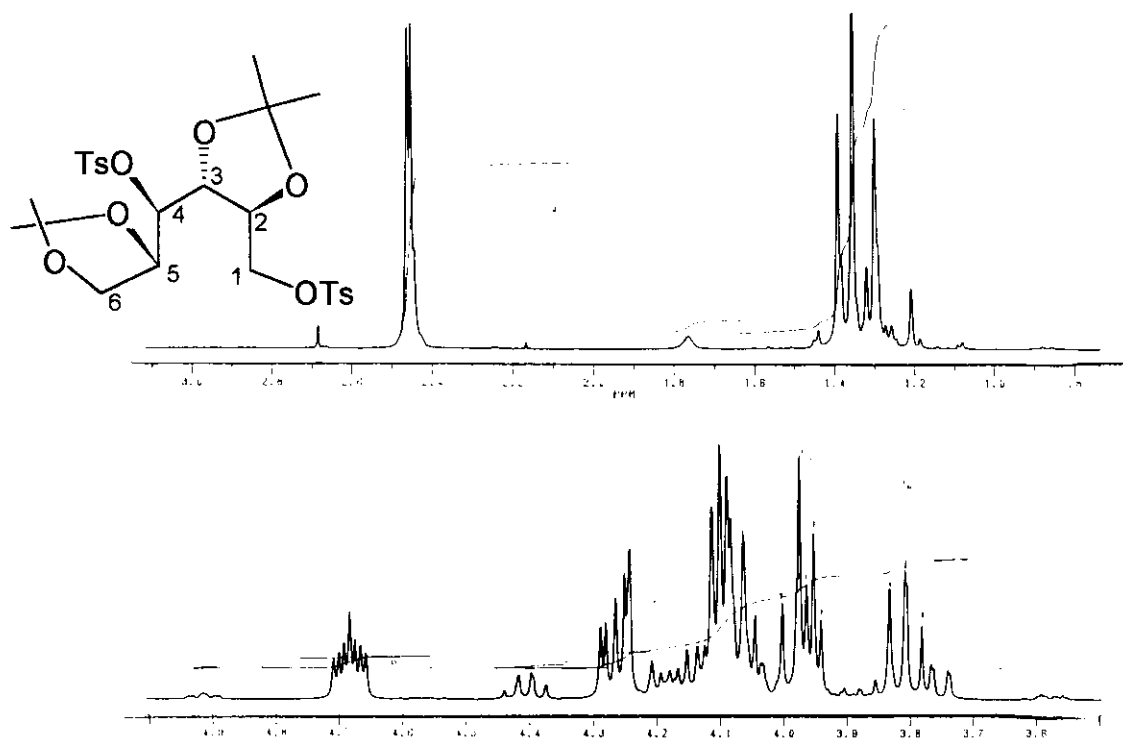
Um dubleto em 2.28 ppm ( $^4J=7.6$  Hz) corresponde ao próton da hidroxila.

Através do COSY (**E-34-5**) verificamos que o tripleto duplo ( $J=7.6$  e 3.1 Hz) em 3.45 ppm está acoplado ao dubleto em 2,28 ppm e ao multiplete em 3.9~4.3 ppm e correlaciona-se ao CH em 71.32 ppm (atribuído ao  $\text{C}_4$ ).

Pelo espectro de HETCOR (**E-34-6**), vemos a correlação do multiplete em 3.9~4.3 (7H) aos  $\text{CH}_2$  em 67.19, 69.08 ppm e aos CH em 74.72, 76.32, 77.89 ppm. Este multiplete corresponde portanto aos prótons  $\text{H}_1$ ,  $\text{H}_{1'}$ ,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_5$ ,  $\text{H}_6$  e  $\text{H}_6'$ .

Os sinais em 7.38 ppm (2H, d,  $J=8.4$  Hz) e 7.81 ppm (2H, d,  $J=8.4$  Hz) foram atribuídos aos prótons aromáticos do anel tosila e relacionam-se aos deslocamentos de CH em 128.27 e 130.13 ppm

Os picos em 132.90 e 145.30 ppm representam os  $\text{C}_0$  do anel tosila e os sinais em 109.75 e 110.43 ppm representam os  $\text{C}_0$  do acetonídeo (**E-34-3 e 34.4**).

3.3.5) 2,3:5,6-di-O-isopropilideno-1,4-di-tosila-D-glucitol **35**Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (expandido) de 2,3:5,6-di-O-isopropilideno-1,4-di-tosila-D-glucitol **35**tabela 3.3.5) Dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$  - 300MHz/ 75 MHz) de **35**

grupos	C	$\delta$ C (ppm)	$\delta$ H (ppm)	<i>m</i>	J(Hz)
CH <sub>3</sub>	acetonideo	25.57	1.30	s	-
		25.99	1.35 (6H)	s	-
		26.76	1.39	s	-
		27.04			
CH <sub>3</sub>	tosila	21.55	2.45	s	-
		21.66	2.46		
CH <sub>2</sub>	C <sub>1</sub>	65.66	4.25	dd	2.3 e 11.4
CH	C <sub>2</sub>	78.81	4.65~4.72	m	-
CH <sub>2</sub>	C <sub>3,5</sub>	65.66	4.06~4.11	m	-
CH		74.08			
CH		74.88			
CH	C <sub>4</sub>	78.74	3.95	dd	3.8, 7.5
CH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub>	67.77	3.81	ft	7.5
			3.95	ft	7.5
CH	aromáticos	127.95	7.72 (4H)	fd	
		127.89		m	
		129.87	7.35 (4H)		
		129.77			
C <sub>O</sub>	acetonideo	109.65	-	-	-
		110.75			
C <sub>D</sub>	aromáticos	132.99	-	-	-
		132.11			
		145.05			
		145.45			

### 2,3:5,6-di-O-isopropilideno-1,4-ditosila-D-glucitol 35

A partir do espectro de DEPT (E-34-5),  $^{13}\text{C}$  desacoplado (E-35.3) e HETCOR (E-35.6), atribuímos aos singletos em 1.30 (3H), 1.35 (6H), 1.39 (3H) ppm, às metilas do anel acetonídeo, relacionados aos  $\text{CH}_3$  em 25.57, 25.99, 26.76 e 27.04 ppm. E aos singletos em 2.45 (3H) e 2.46 (3H) ppm, relacionados aos picos em 21.56 e 21.61 ppm atribuímos às metilas do grupo tosila.

Ao falso tripleto em 3.81 ppm (1H,  $J=7.5$  Hz) atribuímos à um próton de  $\text{CH}_2$ , em 66.77 Hz, que está acoplado ao falso tripleto em 3.95 ppm (2 H, ft, 7.5 Hz). Estes prótons estão acoplado a um próton em 4.06~4.11 ppm.

O multipletto em 4.06~4.11 ppm (3H) está acoplado ao duplo dubleto em 4.25 ppm (1H,  $^2J=11.4$  e  $^3J=2.3$  Hz).

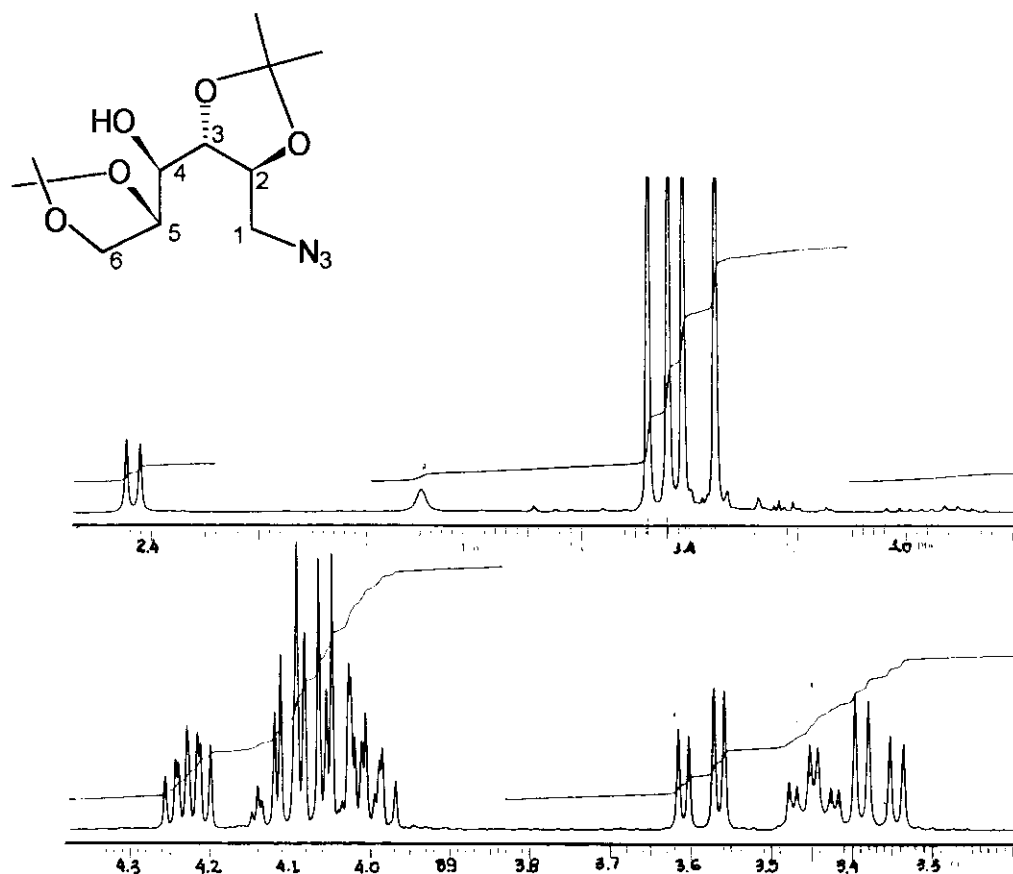
Pelo COSY (E-35.5) verificamos que o multipletto em 4.65~4.72 ppm (1H) está acoplado ao multipletto em 4.06~4.11 e ao duplo dubleto em 4.25 ppm.

Pelo  $^{13}\text{C}$ , DEPT e HETCOR observamos ainda 4 CHs em 74.08, 74.88, 78.74 e 78.81 relacionados aos prótons em 4.06~4.11, 4.06~4.11, 3.95 e 4.65~4.72 ppm respectivamente.

Atribuímos aos prótons de  $\text{CH}_2$  mais desprotegidos (4.11 e 4.25 ppm) por possuírem uma constante de acoplamento de 11.4 Hz, ao par  $\text{H}_1$  e  $\text{H}_1'$ . Ao par mais protegido (3.81 e 3.95 ppm) ao  $\text{H}_6$  e  $\text{H}_6'$ , e a partir disso, atribuímos o restante da cadeia, ou seja, ao próton em 4.65~4.72 ppm, acoplados ao  $\text{H}_1$  e  $\text{H}_1'$ , atribuímos ao  $\text{H}_2$ , aos próton em 4.06~4.11 ppm ao  $\text{H}_3$  e ao  $\text{H}_5$ , acoplados ao próton em 3.95 ppm atribuído ao  $\text{H}_4$ .

O sistema em 7.35 ppm (4H, m) foi atribuído aos prótons mais próximos da metila dos anéis aromáticos e o falso duplo dubleto em 7.72 ppm (4H) aos prótons mais próximos ao grupo sulfonila. Nota-se que os anéis devem estar em ambientes diferentes pois todos os prótons apresentam um deslocamento diferente, por isso o sistema se apresenta como um multipletto e não como um dubleto.

Temos também  $\text{C}_0$  em 119.65 e 110.75 ppm do acetonídeo e em 127.89, 127.95, 129.77, 129.87 132.11, 132.99, 145.05 e 145.45 ppm correspondentes aos CH e  $\text{C}_0$  do anel tosila.

3.3.6) 1-azida-1-deoxi-2,3:5,6-di-O-isopropilideno-D-glucitol - **36**

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (expandido) de 1-azida-2,3:5,6-di-O-isopropilideno-D-glucitol **36**

tabela 3.3.6) Dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$  - 300MHz/ 75 MHz) **36**:

grupos	C	$\delta$ C(ppm)	$\delta$ H (ppm)	<i>m</i>	J(Hz)
CH <sub>3</sub>	acetonídeo	25.08	1.35	s	-
		26.64	1.41		
		26.83	1.44		
		26.86	1.48		
-OH	hidroxila	-	2.43	d	8.0
CH <sub>2</sub>	C <sub>1</sub>	51.72	3.36	dd	13.8, 5.4
			3.58	dd	13.8, 4.2
CH	C <sub>2</sub>	75.94	4.23	m	4.2, 5.4, 8.0
CH	C <sub>4</sub>	70.94	3.45	td	8.0, 3.0
CH	C <sub>3,5</sub>	76.18	3.9~42	m	-
CH		78.07			
CH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub>	67.02			
C <sub>0</sub>		109.54	-	-	-
		110.06			

### 1-azida-1-deoxi-2,3:5,6-di-O-isopropilideno-D-glucitol - 36

Atribuímos os singletos em 1.35 (3H), 1.41 (3H), 1.44 (3H), 1.48 ppm (3H), às metilas do acetonídeo, que têm os picos de deslocamento de  $^{13}\text{C}$  (E-36.3) em 25.08, 26.64, 26.83 e 26.86 ppm e o deslocamento referente ao  $\text{C}_0$  em 109.54 e 110.06 ppm.

O dubleto em 2.43 ppm (1H,  $J=8.0$  Hz) atribuímos ao próton da hidroxila.

O duplo dubleto 3.36 ppm (1H,  $^2J=13.8$  e  $^3J=5.4$  Hz) está acoplado ao duplo dubleto em 3.58 ppm (1H,  $^2J=13.8$  e  $^3J=4.2$  Hz), acoplamento confirmado pelo COSY (E-36.5).

Pelo HETCOR (E-36.6) observamos que os prótons em 3.36 e 3.58 ppm estão relacionados ao  $\text{CH}_2$  em 51.72 ppm, protegido pela azida, correspondendo portanto ao  $\text{C}_1$ .

O multiplete em 4.23 ppm está relacionado ao CH em 75.94 ppm, e acoplado aos  $\text{H}_1$  e  $\text{H}_1$ , sendo portanto o  $\text{H}_2$ . O triplete duplo em 3.45 ppm (1H,  $^3J=8.0$  e  $3.0$  Hz) está acoplado ao dubleto da hidroxila em 2.43 ppm e ao multiplete em 3.9~4.2 ppm (4 H).

O triplete duplo em 3.45 ppm está relacionado ao CH em 70.94 ppm, o deslocamento menor deste CH, concorda com a atribuição anterior, onde ele estaria ligado à uma hidroxila.

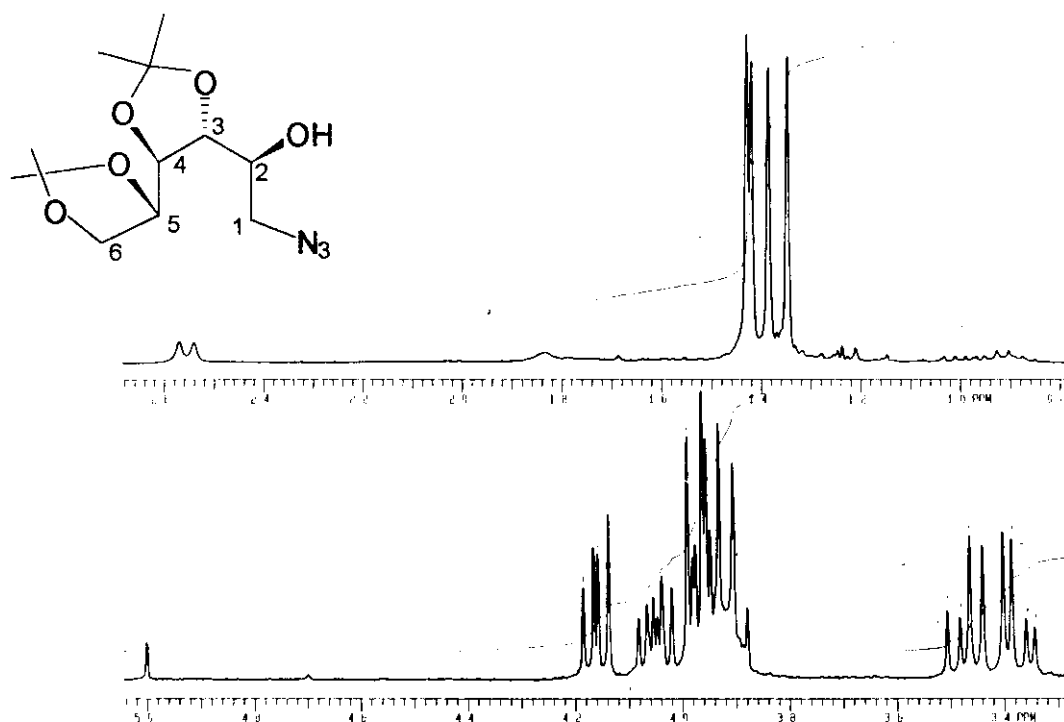
Ao multiplete em 3.9~4.2 ppm estão relacionados os CH em 76.18, 78.07 e o  $\text{CH}_2$  em 67.02 ppm.

Com essas informações verificamos que neste multiplete estão os prótons  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_5$ ,  $\text{H}_6$  e  $\text{H}_6$ .

A dupla irradiação seletiva em 3.36 e 3.58 ppm (E-36.7) permitiu confirmar o acoplamento com o multiplete em 4.23 ppm ( $\text{H}_2$ ), e com a simplificação deste sinal para um duplo dubleto, pudemos encontrar  $J=8.0$  Hz, constante de acoplamento de  $\text{H}_2$  com  $\text{H}_3$ .

A irradiação em 3.45 ppm confirma o acoplamento com a hidroxila em 2.43 ppm e simplifica o multiplete em 3.9~4.2 ppm.



3.3.7) 1-azida-1-deoxi-3,4,5,6-di-O-isopropilideno-D-glucitol **38**

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (expandido) de 1-azida-1-deoxi-3,4,5,6-di-O-isopropilideno-D-glucitol **38**

tabela 3.3.7) Dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$  - 300MHz/ 75 MHz) **38**:

grupo	C	$\delta$ C (ppm)	$\delta$ H (ppm)	<i>m</i>	J(Hz)
CH <sub>3</sub>	acetonídeo	25.07	1.35,	s	-
		26.51	1.39,	s	-
		26.75	1.42,	s	-
		26.94	1.43	s	-
OH	hidroxila		2.50	d	-
CH <sub>2</sub>	C <sub>1</sub>	54.24	3.37	dd	5.5 e 11.9
			3.47	dd	7.1 e 11.9
CH CH	C <sub>2</sub> C <sub>3,4,5</sub>	69.46 77.10 77.46 80.50	3.88~4.10	m	-
CH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub>	67.89	4.16	dd	5.9; 8.4
C <sub>0</sub>	acetonídeo	109.96 110.00	-	-	-

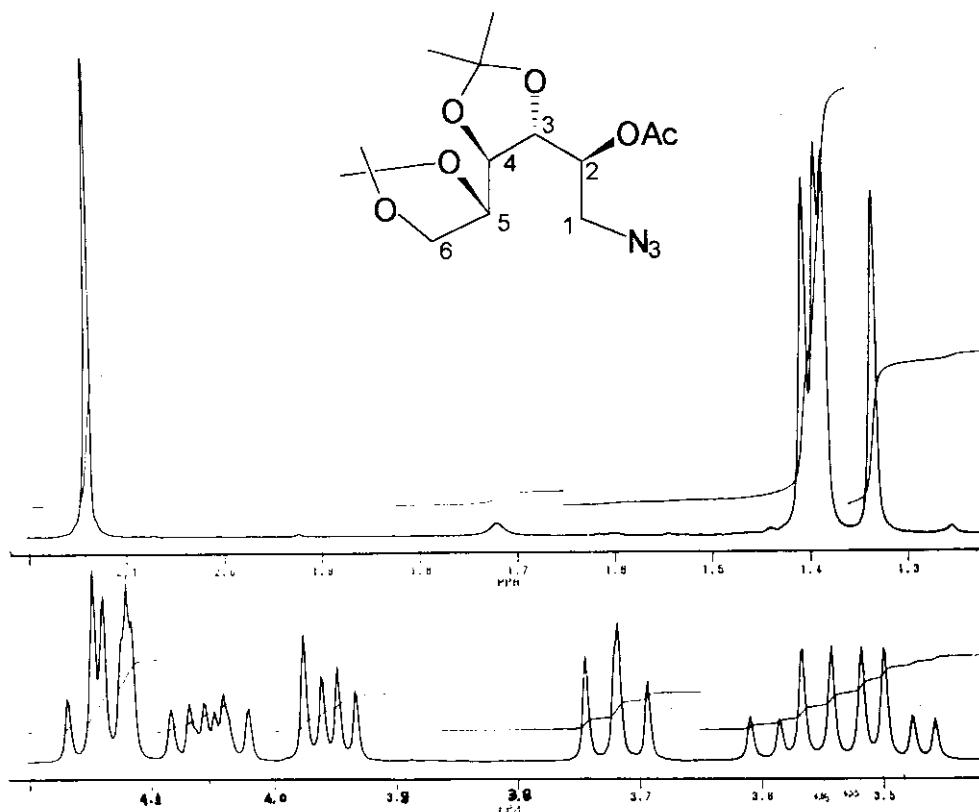
### 1-azida-1deoxi-3,4,5;6-di-O-isopropilideno-D-glucitol **38**

O sinal em 3.37 ppm (1 H, dd,  $^2J=5.5$  e 11.9 Hz ) está acoplado ao duplo dubleto em 3.47 ppm (1H, dd,  $^2J=7.1$  e 11.9 Hz ) que estão correlacionados (**E-38.6**) ao sinal em 54.24 ppm, relativo ao CH<sub>2</sub> ligado à azida. Estes prótons estão acoplados (COSY, **E-38.5**) à um próton dentro do multiplete em 3.88~4.10 ppm, que corresponde ao H<sub>2</sub>. Este próton (H<sub>2</sub>) também mostra acoplamento ao dubleto em 2.50 ppm, relativo ao próton da hidroxila que está ligado ao CH que tem deslocamento em 69,46 ppm.

Ao CH<sub>2</sub> com deslocamento em 67.89 ppm está relacionado o duplo dubleto centrado em 4.16 ppm (1H, J=5.9 e 8.4 Hz) e ao multiplete em 3.88~4.10 ppm. Este par de prótons correspondem ao H<sub>6</sub> e H<sub>6'</sub>.

Ainda pelo HETCOR (**E-38.6**), observamos que o multiplete em 3.88~4.10 ppm ( 5H), está relacionado aos CH em 77.10, 77.46 e 80.46 ppm, ou seja, este multiplete corresponde os prótons H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>, H<sub>5</sub>, além do próton H<sub>6'</sub> e H<sub>2</sub>, já descrito.

Atribuímos os sinais em 1.35 (3H), 1.39 (3H), 1.42 (3H), 1.43 (3H), às metilas do acetonídeo com os correspondentes deslocamentos em <sup>13</sup>C (**E-38.4**) de 25.07, 26.51, 26.75 e 26.94 ppm. Observamos ainda no espectro de <sup>13</sup>C os picos em 109.96 e 110.01 ppm correspondentes ao C<sub>0</sub> dos acetonídeos.

3.3.8) 2-acetila-1-azida-3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-glucitol **39**

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (expandido) de 2-acetila-1-azida-1-deoxi-3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-glucitol **39**

tabela 3.3.8) Dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$  - 300MHz/ 75 MHz) **39**:

grupos	C	$\delta$ C (ppm)	$\delta$ H (ppm)	<i>m</i>	J(Hz)
CH <sub>3</sub>	acetonideo	25.02	1.34,	s	-
		26.46	1.39 (6H)	s	-
		26.55	1.41	s	-
		27.25			
CH <sub>3</sub>	acetila	20.84	2.14	s	-
CH <sub>2</sub>	C <sub>1</sub>	51.14	3.48	dd	5.5; 11.9
			3.59	dd	7.1; 11.9
CH	C <sub>2</sub>	70.52	5.17~5.21	m	-
CH	C <sub>3</sub>	78.96	4.12~4.18	m	-
CH	C <sub>4</sub>	77.39	3.72	t	7.5
CH	C <sub>5</sub>	77.05	4.02~4.09	m	-
CH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub>	67.13	3.95	dd	4.7 e 8.6
			4.12~4.18	m	-
C <sub>0</sub>	acetonideo	109.92	-	-	-
		110.20			
C=O	acetila	169.65	-	-	-

### 2-acetila-1-azida-3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-glucitol 39

Os singletos em 1.34, 1.39 (6H) e 1.41 ppm correspondem às metilas dos acetônídeos e o singlete em 2.14 ppm à metila da acetila, correlacionados aos seguintes deslocamentos de  $^{13}\text{C}$  (**E-39.3**): 25.02, 26.46, 26.55, 27.25 e 20.84 respectivamente.

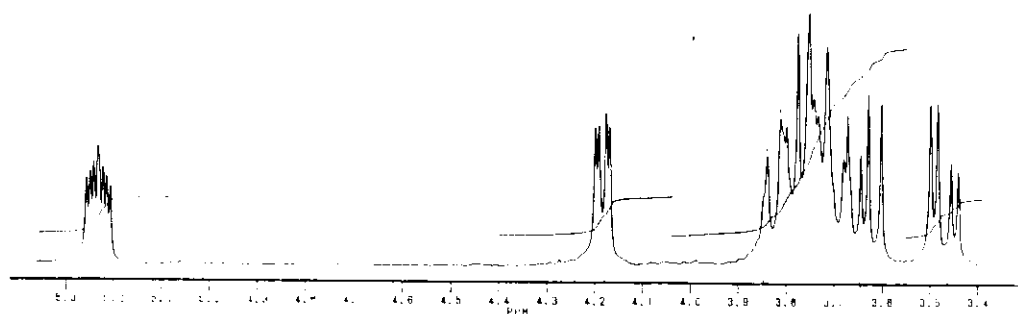
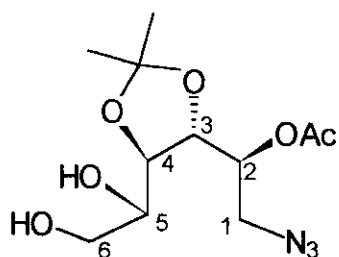
O duplo dubleto em 3.48 ppm ( $^2J=11.9$  e  $^3J=5.5$  Hz) está acoplado ao duplo dubleto em 3.59 ppm ( $^2J=11.9$  e  $^3J=7.1$  Hz), e pelo COSY (**E-39.5**) verificamos o acoplamento com o multiplete em 5.17~5.21 ppm. Este sinal em 5.17~5.21 ppm (**E-39.2**) refere-se ao  $\text{H}_2$  pela desproteção provocada pelo grupo acetila, desta forma podemos concluir que os duplos dubletos em 3.48 e 3.59 ppm correspondem aos prótons  $\text{H}_1$  e  $\text{H}_1$ .

O sinal em 5.17~5.21 ppm ( $\text{H}_2$ ) está acoplado ao sistema em 4.12~4.18 ppm, que portanto corresponde ao  $\text{H}_3$ .

O sinal em 4.12~4.18 ppm ( $\text{H}_3$ ) acopla-se com o sinal em 3.72 ppm ( $J=7.5$  Hz) atribuído ao  $\text{H}_4$ , que por sua vez está acoplado com o multiplete em 4.02~4.09 ppm ( $\text{H}_5$ ).

O multiplete em 4.02~4.09 ppm ( $\text{H}_5$ ) acopla-se ao próton centrado no duplo dubleto em 3.95 ppm ( $\text{H}_6$ ,  $J=4.7, 8.6$  Hz) e à um dos prótons do multiplete em 4.12~4.18 ppm.

Os deslocamentos de  $^{13}\text{C}$  correspondentes à seus respectivos prótons relacionados pelo HETCOR (**E-39.6**), estão descritos na tabela 3.3.8.

3.3.9) 2-acetila-1-azida-1-deoxi-3,4-isopropilideno -D-glucitol - **40**

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (expandido) de 2-acetila-1-azida-3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-glucitol **40**

tabela 3.3.9) Dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$  - 300MHz/ 75 MHz) de **40**:

grupo	C	$\delta\text{ C}$ (ppm)	$\delta\text{ H}$ (ppm)	<i>m</i>	J(Hz)
CH <sub>3</sub>	acetoneo	26.55 27.17	1.40 (6H)	s	-
CH <sub>3</sub>	acetila	20.98	2.17	s	-
CH <sub>2</sub>	C <sub>1</sub>	51.53	3.46 3.62	dd dd	4.2; 13.0 8.0; 13.0
CH	C <sub>2</sub>	71.26	5.16~5.21	m	-
CH	C <sub>3</sub>	78.30	4.18	dd	2.0 e 7.0
CH	C <sub>4,5</sub>	72.88 76.04	3.65~3.85	m	-
CH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub>	66.81			
C <sub>0</sub>	acetoneo	109.96	-	-	-
C=O	acetila	171.17	-	-	-

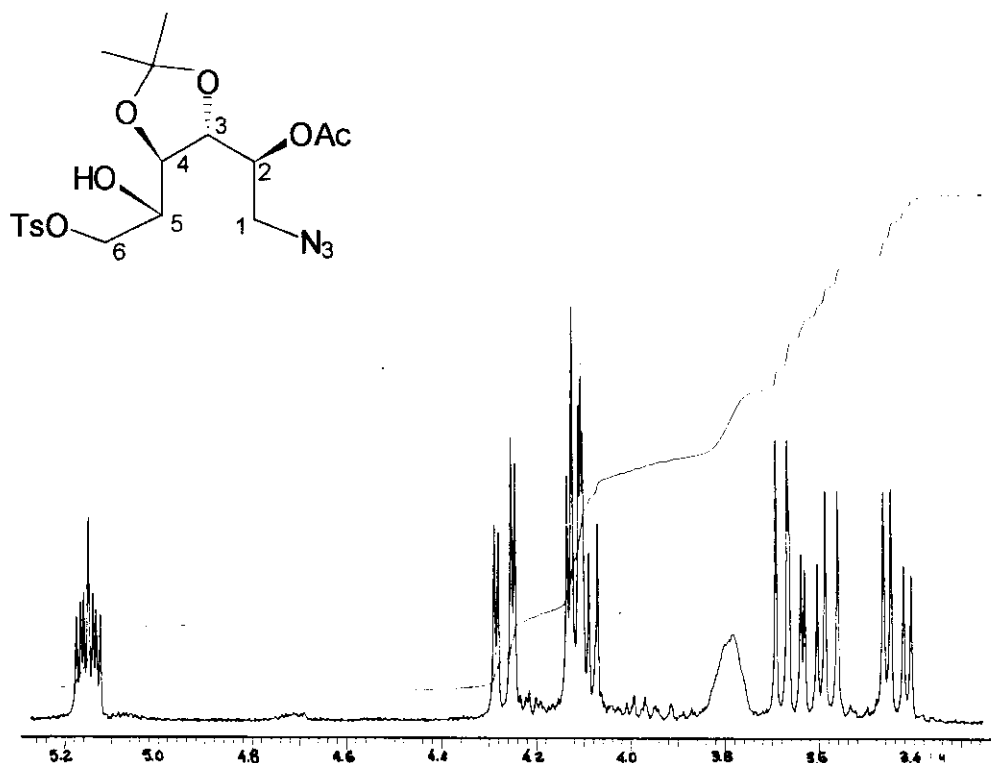
## 2-acetila-1azida-1-deoxi-3,4-isopropilideno-D-glucitol 40

O duplo dubleto em 3.46 ppm (1H,  $^2J=13.0$  e  $^3J=4.2$  Hz) acopla-se ao duplo dubleto em 3.62 ppm (1H,  $^2J=13.0$  e  $^3J=8.0$  Hz) relacionados ao CH<sub>2</sub> em 51.53 ppm. Estes dois prótons estão acoplados (COSY, **E-40.4**) ao multiplete em 5.16~5.21 ppm, sendo os dois primeiros correspondentes aos prótons H<sub>1</sub> e H<sub>1'</sub> e o multiplete ao próton H<sub>2</sub>. O deslocamento em campo mais baixo (~5.2 ppm) indica o próton que está ligado ao carbono onde se encontra o grupo acetila, este multiplete está acoplado, ainda ao duplo dubleto em 4.18 ppm (1H,  $^3J=2.0$  e 7.0 Hz), que é então atribuído ao H<sub>3</sub>.

O próton H<sub>3</sub> relacionado ao CH em 78.30 ppm, está acoplado ao multiplete em 3.65~3.85 ppm (4H) que acoplados entre si (COSY) indicam serem os prótons H<sub>4</sub>, H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub> e H<sub>6'</sub> e estão relacionados aos CH em 76.04 e 72.88 e ao CH<sub>2</sub> em 68.81 ppm.

Os singletos em 1.40 (6H) e 2.17 ppm (3H) correspondem às metilas do acetonídeo e da acetila, respectivamente e estão relacionados aos deslocamentos de <sup>13</sup>C (**E-40.2**) em 26.55, 27.17 e 20.98 no espectro de HETCOR (**E-40.5**).

Observamos ainda em <sup>13</sup>C, o deslocamento em 109.96 ppm correspondente ao C<sub>0</sub> do anel acetonídeo e em 171.17 ppm correspondente à carbonila do grupo acetila.

3.3.10) 2-acetila-1-azida-1-deoxi-3,4-isopropilideno-6-tosila-D-glucitol **41**

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (expandido) de 2-acetila-1-azida-3,4:5,6-di-O-isopropilideno-6-tosila-D-glucitol **41**

tabela 3.3.10) Dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$  - 300MHz/ 75 MHz) de **41**

grupos	C	$\delta$ C (ppm)	$\delta$ H (ppm)	<i>m</i>	J(Hz)
CH <sub>3</sub>	acetônio	26.50	1.34,	s	-
		27.13	1.36	s	-
CH <sub>3</sub>	acetila	20.94	2.16	s	-
CH <sub>3</sub>	tosila	21.69	2.46	s	-
OH			2.84	sl	-
CH <sub>2</sub>	C <sub>1</sub>	50.96	3.40	dd	5.6 ; 12.2
			3.61	dd	7.5 ; 12.2
CH	C <sub>2</sub>	71.27	5.12~5.18	m	-
CH	C <sub>3</sub>	74.85	3.67	dd	8.6 ; 7.4
CH	C <sub>4</sub>	78.99	4.12	dd	2.5 ; 7.4
CH	C <sub>5</sub>	71.67	3.74~3.84	sl	-
CH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub>	71.49	4.10	dd	5.5 ; 10.6
			4.27	dd	2.5 ; 10.6
C=O	acetila	170.90	-	-	-
C <sub>0</sub>	acetônio	110.41	-	-	-
CH	aromático	128.05	7.37	d	8.1
		129.90	7.81	d	8.1
C <sub>0</sub>	aromático	145.18	-	-	-

## 2-acetila-1azida-1-deoxi-3,4-isopropilideno-6-tosila-D-glucitol - 41

Os singletos em 1.34 e 1.36 ppm relacionados aos deslocamentos de  $^{13}\text{C}$  (E-41.3) em 26.50 e 27.13 ppm, correspondem às metilas do anel acetonídeo.

Os singletos em 2.16 e 2.46 ppm relacionados aos picos de  $^{13}\text{C}$  em 20.94 e 21.69 correspondem às metilas da acetila e do grupo tosila, respectivamente.

O duplo dubleto centrado em 3.40 ppm ( $^2J=12.2$  e  $^3J=5.6$  Hz) está acoplado ao duplo dubleto em 3.49 ppm ( $^2J=12.2$  e  $^3J=7.5$  Hz) que estão correlacionados (HETCOR, E-41.6) ao  $\text{CH}_2$  em 50.96 ppm. Estes prótons correspondem ao par  $\text{H}_1$  e  $\text{H}_1'$  e estão acoplados (COSY, E-41.5) ao multiplete em 5.12~5.18 ppm que corresponde ao  $\text{H}_2$ .

O multiplete em 5.12~5.18 ppm acopla-se ainda ao duplo dubleto em 3.67 ppm ( $J=7.4$  e 8.6 Hz) correspondente ao  $\text{H}_3$ .

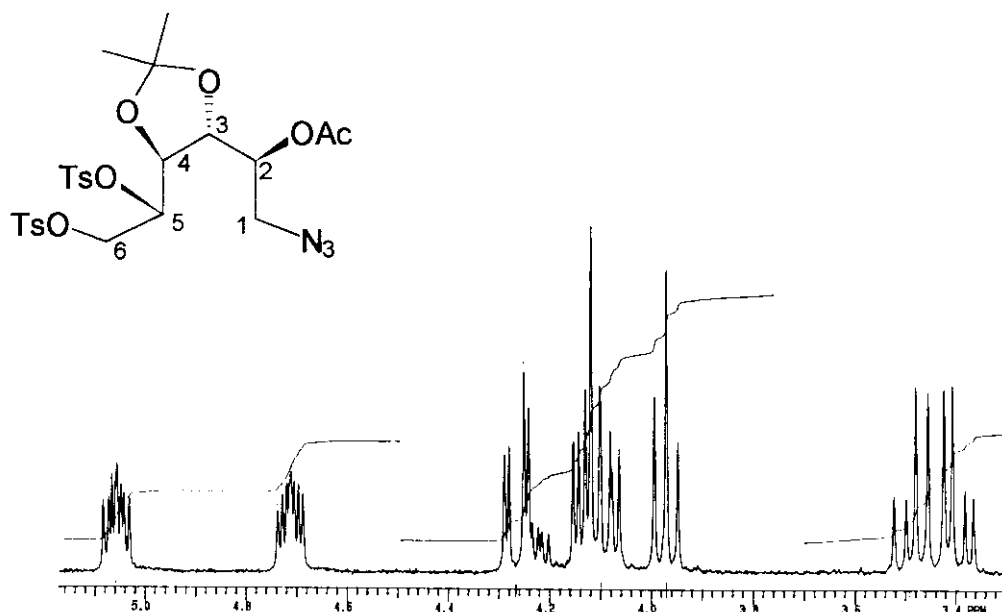
O duplo dubleto centrado em 4.12 ppm ( $\text{H}_4$ ,  $J=2.5$  e 7.4 Hz), está acoplado ao próton em 5.12~5.18 ppm,  $\text{H}_3$ , sendo atribuído ao  $\text{H}_4$ .

Pelo COSY observamos o acoplamento de  $\text{H}_4$  ao multiplete largo em 3.74~3.84 ppm, o qual foi relacionado ao  $\text{H}_5$ . Este próton em 3.74~3.84 ppm ( $\text{H}_5$ ) está acoplado ao próton da hidroxila em 2.84 ppm.

O duplo dubleto em 4.27 ppm ( $J=2.5$  e 10.6 Hz) está acoplado, ao duplo dubleto em 4.10 ppm ( $J=5.5$  e 10.6 Hz) e relacionam-se ao  $\text{CH}_2$  em 71.49 ppm, atribuídos portanto ao  $\text{H}_6$  e  $\text{H}_6'$ .

Observamos picos no  $^{13}\text{C}$  em 110.41 ppm correspondente ao  $\text{C}_0$  do acetonídeo, em 128.05, 129.90 e 145.18 ppm correspondentes aos CH e  $\text{C}_0$  do anel aromático do grupo tosila e em 170.90 ppm correspondente ao carbono da carbonila do grupo acetila.



3.3.11) 2-acetila-1-azida-1-deoxi-3,4-isopropilideno-5,6-ditosila-D-glucitol **42**

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (expandido) de 2-acetila-1-azida-3,4-di-O-isopropilideno-5,6-di-tosila-D-glucitol **42**

tabela 3.3.11) Dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$  - 300MHz/ 75 MHz) de **42**

grupos	C	$\delta$ C (ppm)	$\delta$ H (ppm)	<i>m</i>	J(Hz)
CH <sub>3</sub>	acetônio	26.62 27.16	1.59 (6H)	s	-
CH <sub>3</sub>	acetila	20.85	2.11	s	-
CH <sub>3</sub>	tosila	21.72 21.78	2.46, 2.47	s	-
CH <sub>2</sub>	C <sub>1</sub>	50.96	3.40 3.49	dd dd	5.2; 12.2 7.5; 12.2
CH	C <sub>2</sub>	70.27	5.02~5.10	m	-
CH	C <sub>3</sub>	77.86	4.14	dd	1.9 e 8.4
CH	C <sub>4</sub>	74.14	3.97	ft	8.4
CH	C <sub>5</sub>	77.96	4.68~4.70	m	-
CH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub>	67.54	4.10 4.27	dd dd	5.6; 11.5 1.9; 11.5
C <sub>0</sub>	acetônio	111.27			
C=O	acetila	170.04	-	-	
CH	aromático	129.98 129.92	7.32 (2H) 7.35 (2H)	d d	8.1 8.1
CH	aromático	128.07 128.14	7.67 (2H) 7.77 (2H)	d d	8.4 8.4
C <sub>0</sub>	aromático	145.22 145.63	-	-	-

**2-acetila-1-azida-1-deoxi-3,4-O-isopropilideno-5,6-ditosila-D-glucitol 42**

Atribuimos os singletos em 1.59 ppm (6H) relacionado ao sinal de  $^{13}\text{C}$  em 26.62 e 27.16 ppm às metilas do acetonídeo, o singlete em 2.11 ppm relacionado ao C em 20.85 à metila do grupo acetila e aos singletos em 2.46 e 2.47 ppm relacionados aos C em 21.78 e 21.72 ppm às metilas do tosila.

Ao duplo dubleto em 3.40 ppm (1H,  $^3\text{J}=5.2$  e  $^2\text{J}=12.2$  Hz) acoplado ao sinal em 3.49 ppm (1H, dd,  $^3\text{J}=7.5$  e  $^2\text{J}=12.2$  Hz) e ambos relacionados ao  $\text{CH}_2$  (HETCOR, **E-42.5**) em 50.96 ppm atribuimos aos pares  $\text{H}_1$  e  $\text{H}_1'$ , ligados ao  $\text{C}_1$ .

Pelo COSY (**E-42.4**) observamos o acoplamento entre os prótons  $\text{H}_1$  e  $\text{H}_1'$  ao multiplete em 5.02~5.10 ppm, que representa portanto o próton  $\text{H}_2$  relacionado ao  $\text{C}_2$  em 70.27 ppm. Este próton,  $\text{H}_2$ , apresenta também pelo COSY acoplamento ao sinal em 4.14 ppm (1H, dd,  $\text{J}=1.9$  e 8.4 Hz), atribuído ao  $\text{H}_3$  e relacionado ao C em 77.86 ppm.

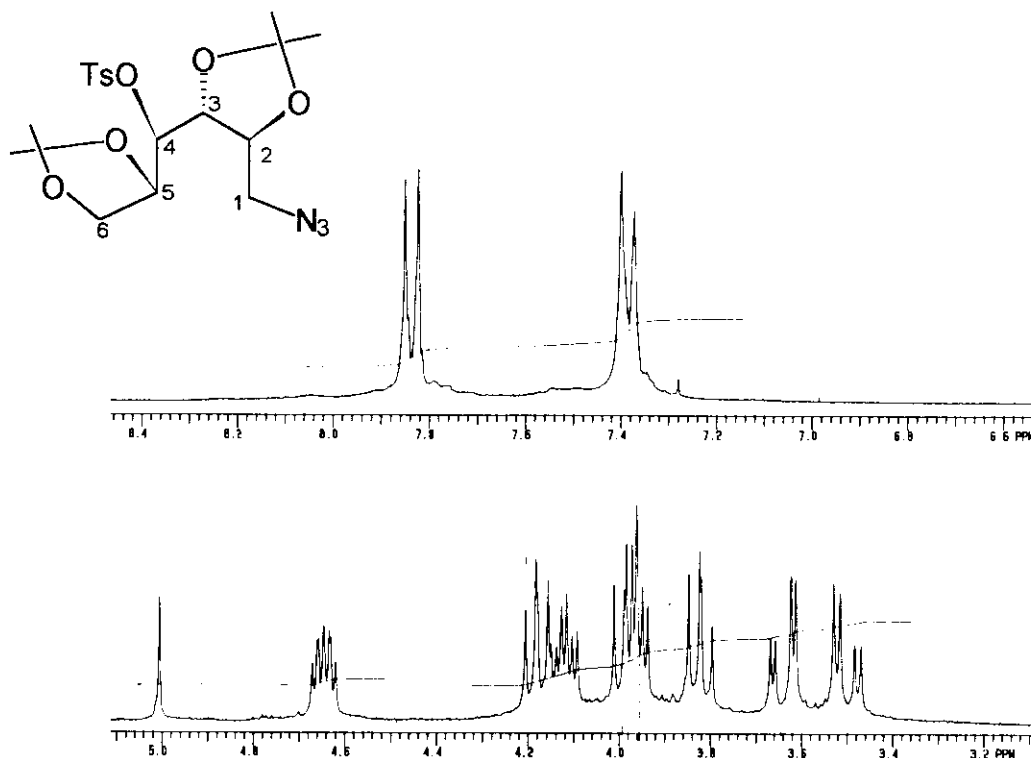
O próton  $\text{H}_3$  está acoplado ao falso tripleto em 3.97 ppm,  $\text{H}_4$ , que relaciona-se ao C em 74.14 ppm.

Pelo COSY observamos que o próton  $\text{H}_4$  também está acoplado ao multiplete em 4.68~4.74,  $\text{H}_5$ , que por sua vez está acoplado ao duplo dubleto em 4.27 ppm. O próton  $\text{H}_5$  está relacionado ao CH em 77.96 ppm.

O duplo dubleto em 4.27 ppm ( $\text{J}=5.6$  e 11.5 Hz) está relacionado ao  $\text{CH}_2$  em 67.54 ppm e acoplado ao duplo dubleto em 4.10 ppm ( $\text{J}=1.9$  e 11.5 Hz). Este par de prótons foi atribuído ao  $\text{H}_6$  e  $\text{H}_6'$ .

Observamos (**E-42.1**) um par de dubletos em 7.32 e 7.35 ppm (4H,  $\text{J}=8.1$  Hz) e em 7.67 e 7.77 ppm (4H,  $\text{J}=8.4$  Hz) correspondentes aos prótons aromáticos dos anéis tosila, com os correspondentes CH em 129.98, 129.92, 128.07 e 128.14 ppm.

Observamos ainda, os deslocamentos de  $^{13}\text{C}$  (**E-42.3**) em 145.22 e 145.63 ppm correspondentes aos  $\text{C}_0$  do anel tosila, em 111.27 ppm ao  $\text{C}_0$  do acetonídeo e 170.04 ppm do  $\text{C}=\text{O}$  do acetila.

3.3.12) 1-azida-1-deoxi-2,3:5,6-di-O-isopropilideno-4-tosila-D-glucitol **43**

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (expandido) de 1-azida-1-deoxi-2,3:5,6-di-O-isopropilideno-4-tosila-D-glucitol **43**

tabela 3.3.12) Dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$  - 300MHz/ 75 MHz) de **43**

grupos	C	$\delta$ C (ppm)	$\delta$ H (ppm)	<i>m</i>	J(Hz)
CH <sub>3</sub>	acetonideo	25.28	1.36,	s	-
		26.03	1.40 (6H)	s	-
		27.18	1.41	s	-
CH <sub>3</sub>	tosila	21.64	2.47	s	-
CH <sub>2</sub>	C <sub>1</sub>	51.44	3.50	dd	3.2; 13.7
			3.64	dd	4.2; 13.7
CH	C <sub>2</sub>	80.09	4.60~4.70	m	-
CH	C <sub>3</sub>	74.71	4.19	dd	7.2 e 8.3
CH	C <sub>4</sub>	79.08	3.92~4.0	m	-
CH	C <sub>5</sub>	75.07	4.08~4.16	m	-
CH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub>	66.73	3.98	dd	7.2 e 8.3
			3.82	dd	7.4 e 8.3
C <sub>0</sub>	acetonideo	109.77	-	-	-
		110.75	-	-	-
CH	aromático	127.83	7.38	d	8.0
		128.49	7.84	d	8.0
C <sub>0</sub>	aromático	133.24	-	-	-
		145.57	-	-	-

### 1-azida-1deoxi-2,3:5,6-di-O-isopropilideno-4-tosila-D-glucitol **43**

Atribuimos os singletos em 1.36 (6H), 1.40 (3H), 1.41 ppm (3H) às metilas do acetonídeos e correlacionados aos deslocamentos de  $^{13}\text{C}$  em 25.58, 26.03, 26.86 e 27.18 ppm, e ao singlete em 2.47 ppm (3H) à metila do grupo tosila correlacionado ao sinal de  $^{13}\text{C}$  em 21.64 ppm.

O duplo dubleto em 3.50 ppm (1 H,  $^2\text{J}=13.7$  e  $^3\text{J}=4.2$  Hz) está acoplado ao duplo dubleto em 3.64 ppm (1 H,  $^2\text{J}=13.7$  e  $^3\text{J}=3.2$  Hz) e relacionado (HETCOR, **E-43.6**) ao  $\text{CH}_2$  em 51.44 ppm, protegido pela azida, portanto  $\text{H}_1$  e  $\text{H}_{1'}$ .

O duplo dubleto em 3.82 (1H,  $^2\text{J}=8.3$  e  $^3\text{J}=7.4$  Hz) está acoplado ao duplo dubleto em 3.98 ppm (1H,  $^2\text{J}=8.3$  e  $^3\text{J}=7.2$  Hz) e ambos relacionados ao  $\text{CH}_2$  em 66.73 ppm sendo portanto  $\text{H}_6$  e  $\text{H}_6'$ .

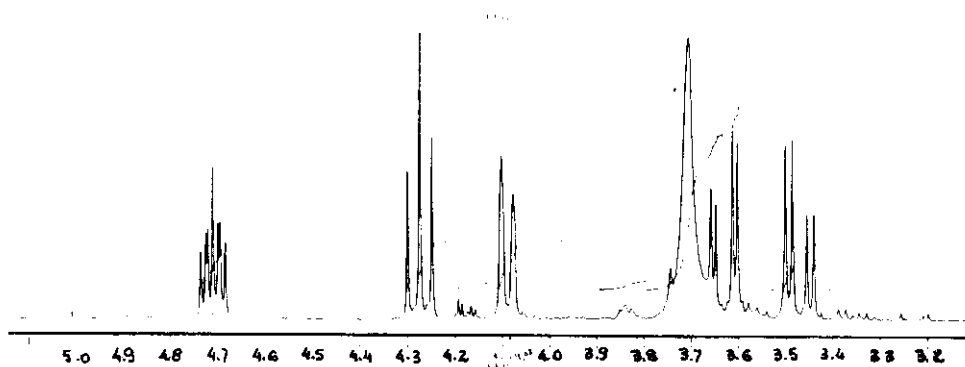
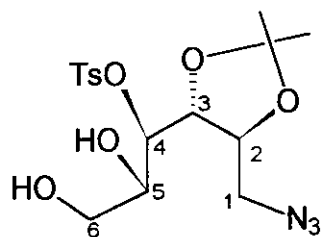
Pelo COSY (**E-43.5**) verificamos que multiplete em 4.60~4.70 ppm (1H, m) correlacionado ao CH em 80.09 ppm está acoplado aos prótons  $\text{H}_1$  e  $\text{H}_{1'}$ , e ao próton em 4.19 ppm, sendo portanto aquele o  $\text{H}_2$  e este o  $\text{H}_3$ .

O duplo dubleto em 4.19 (1H,  $^3\text{J}= 7.2$  e 8.3 Hz,  $\text{H}_3$ ) está relacionado ao CH em 74.71 e acoplado ao multiplete em 3.92~4.0 ppm (1H, m,  $\text{H}_4$ ) correlacionado ao CH em 79.08 ppm.

O multiplete (tripleto duplo) em 4.08~4.16 ppm (1H) está relacionado ao CH em 75.07 ppm e acoplado aos  $\text{H}_6$  e  $\text{H}_6'$ , portanto atribuído ao  $\text{H}_5$ . Este próton está acoplado ao multiplete em 3.92~4.0 ppm ( $\text{H}_4$ ).

Temos ainda os dubletos em 7.38 e 7.84 ppm (2H cada) atribuídos aos prótons do anel aromático da tosila e possuem um  $^3\text{J}_{\text{orto}}= 8.0$  Hz.

Pelo  $^{13}\text{C}$  e DEPT (**E-43.3 e 43.4**), observamos os picos em 109.77 e 110.75 ppm correspondentes aos  $\text{C}_0$  dos acetonídeos; os picos em 127.83, 128.49, 133.24 e 145.57 ppm correspondendo aos CHs e  $\text{C}_0$  do anel aromático.

3.3.13) 1-azida-1-deoxi-2,3-O-isopropilideno-4-tosila-D-glucitol **44**

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (expandido) de 1-azida -1-deoxi-2,3-O-isopropilideno-4-tosila-D-glucitol **44**

tabela 3.3.13) Dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$  - 300MHz/ 75 MHz) de **44**

grupos	C	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	<i>m</i>	J( Hz)
CH <sub>3</sub>	acetonídeo	26.79	1.37	s	-
		26.98	1.42	s	-
CH <sub>3</sub>	tosila	21.68	2.47	s	-
OH	hidroxila	-	2.40	ml	-
OH	hidroxila	-	2.60	ml	-
CH <sub>2</sub>	C <sub>1</sub>	51.56	3.47	dd	4.5; 13.7
			3.63	dd	3.2; 13.7
CH	C <sub>2</sub>	79.98	4.68~4.76	m	-
CH	C <sub>3</sub>	74.27	4.28	t	7.7
CH	C <sub>4</sub>	80.43	4.08	d	7.7
CH	C <sub>5</sub>	69.82	3.72 (3H)	sl	-
CH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub>	64.75			
C <sub>0</sub>	acetonídeo	110.72	-	-	-
CH	aromático	127.85	7.83	d	8.1
		130.00	7.38	d	8.1
C <sub>0</sub>	aromático	133.14			
		145.63			

### 1-azida-1deoxi-2,3-O-isopropilideno-4-tosila-D-glucitol 44

Os singletos em 1.37 (3H), 1.42 ppm (3H) foram atribuídos às metilas do acetonídeos e correlacionados aos deslocamentos de  $^{13}\text{C}$  em 26.79, 26.98 ppm, e ao singlete em 2.47 ppm (3H) à metila do grupo tosila correlacionado ao  $\text{CH}_3$  em 21.68 ppm.

Aos sinais em 2.40 (1H) e 2.60 ppm (1H) atribuímos aos prótons das hidroxilas, que por COSY(**E-44.4**) mostram acoplamento com os prótons do singlete largo em 3.72 ppm (3H).

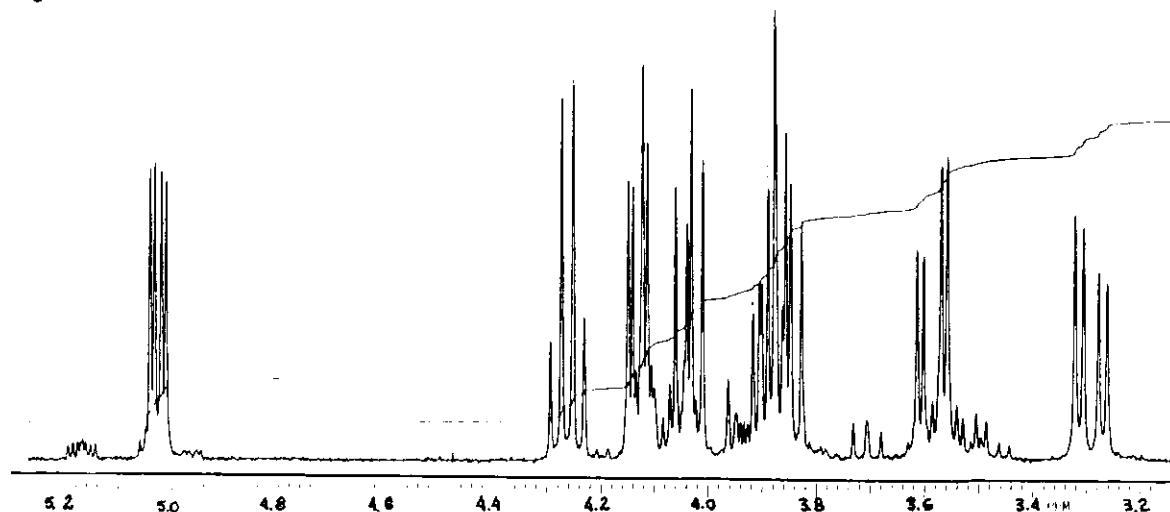
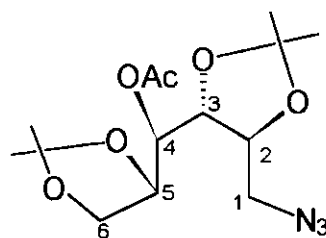
O duplo dubleto em 3.47 (1H,  $^2\text{J}=13.7$  e  $^3\text{J}=4.5$  Hz) está acoplado ao duplo dubleto em 3.63 ppm (1H,  $^2\text{J}=13.7$  e  $^3\text{J}=3.2$  Hz) ambos correlacionados (HETCOR, **E-44.5**) ao  $\text{CH}_2$  em 51.56 ppm, do carbono ligado à azida, esses prótons correspondem aos  $\text{H}_1$  e  $\text{H}_{1'}$ .

O singlete largo em 3.72 ppm (3H) está relacionado ao  $\text{CH}_2$  em 64.75 e ao CH em 69.82 ppm, atribuído aos prótons  $\text{H}_5$ ,  $\text{H}_6$  e  $\text{H}_6'$ .

O dubleto em 4.08 ppm (1H,  $^3\text{J}=7.7$  Hz) relacionado ao CH em 80.43 ppm está acoplado ao tripleto em 4.28 ppm (1H,  $^3\text{J}=7.7$  Hz) relacionado ao CH em 74.27 ppm.

Pelo espectro de COSY verificamos o acoplamento entre o multiplete em 4.68~4.76 ppm (1 H), correlacionado ao CH 79.98 ppm, e os prótons  $\text{H}_1$  e  $\text{H}_{1'}$  e o dubleto em 4.28 ppm, sendo que o multiplete corresponde ao  $\text{H}_2$  e o dubleto ao  $\text{H}_3$ . E como o dubleto  $\text{H}_3$  esta acoplado ao tripleto em 4.08 ppm, este foi atribuído ao  $\text{H}_4$ .

Temos ainda (**E-44.2 e 44.3**) os CHs em 127.85 e 130.00 ppm e  $\text{C}_0$  em 133.14 e 145.63 ppm correspondentes aos sinais do anel tosila e o  $\text{C}_0$  do acetonídeo em 110.72 ppm.

3.3.14) 4-acetila-1-azido-1-deoxi-2,3:5,6-di-O-isopropilideno-D-glucitol **47**

Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN expandido, na região 3,3 a 5,3 ppm, do 4-acetila-1-azido-1-deoxi-2,3:5,6-di-O-isopropilideno-D-glucitol **47**

tabela 3.3.14) Dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$  - 300MHz/ 75 MHz) de **47**

grupos	C	$\delta$ C(ppm)	$\delta$ H(ppm)	<i>m</i>	J (Hz)
CH <sub>3</sub>	acetonideo	25.33	1.34	s	-
		26.52 (2)	1.38 (6H)		
		27.00	1.44		
CH <sub>3</sub>	acetila	20.76	2.12	s	-
CH <sub>2</sub>	C <sub>1</sub>	51.06	3.29	dd	5.4; 12.9
			3.59	dd	4.3; 12.9
CH	C <sub>2</sub>	75.68	3.82~3.90	m	5.4; 4.3; 7.5
CH	C <sub>3</sub>	76.84	4.13	dd	2.1; 7.5
CH	C <sub>4</sub>	70.35	5.02	dd	2.1; 6.4
CH	C <sub>5</sub>	74.89	4.26	fq	6.4; 12.8
CH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub>	66.14	4.04	dd	6.4; 8.6
			3.88	dd	8.6; 12.8
C <sub>0</sub>		109.45	-	-	-
		110.02	-	-	-
C=O		170.30	-	-	-

**4-acetila-1-azido-1-deoxi-2,3:5,6-di-O-isopropilideno-D-glucitol 47**

Os singletos em 1.34, 1.38 e 1.44 ppm correspondem às metilas do acetonídeo, correlacionados aos seguintes deslocamentos de  $^{13}\text{C}$  (**E-47.2**, **47.3** **47.5**): 25.33, 26.52 (2 C), e 27.00 ppm. O singlete em 2.12 ppm corresponde à metila do acetila, com o correspondente deslocamento de  $^{13}\text{C}$  de 20.76 ppm.

Os duplos dubletos em 3.29 ppm ( $^3\text{J}=5.4$  e  $^2\text{J}=12.9$  Hz) e 3.59 ppm ( $^3\text{J}=4.3$  e  $^2\text{J}=12.9$  Hz), acoplados entre si ( $^2\text{J}=12.9$  Hz) foram atribuídos a um par relacionado ao  $\text{CH}_2$  em 51.06 ppm, que por estar deslocado para campo mais alto, está ligado à azida, e portanto, esses prótons correspondem ao  $\text{H}_1$  e  $\text{H}_1$ .

O multiplete em 3.88 ppm ( $^3\text{J}=5.4$ , 4.3 e 7.5 Hz) está acoplado aos prótons  $\text{H}_1$  e  $\text{H}_1$ , portanto corresponde ao  $\text{H}_2$  e está também acoplado ao duplo dubleto em 4.13 ppm ( $^3\text{J}=7.5$  e 2.1 Hz), correspondente ao  $\text{H}_3$ . O próton  $\text{H}_3$  está acoplado ao duplo dubleto em 5.02 ppm ( $^3\text{J}=2.1$  e 6.1 Hz), correspondente ao  $\text{H}_4$ . Pelo espectro de HETCOR (**E-47.5**) o próton  $\text{H}_2$  correlaciona-se ao  $\text{C}_2$  (75.68 ppm); o  $\text{H}_3$  (4.13 ppm) ao  $\text{C}_3$  (76.84 ppm), o  $\text{H}_4$  (5.02 ppm) ao  $\text{C}_4$  (70.35 ppm, ligado ao grupo acetila).

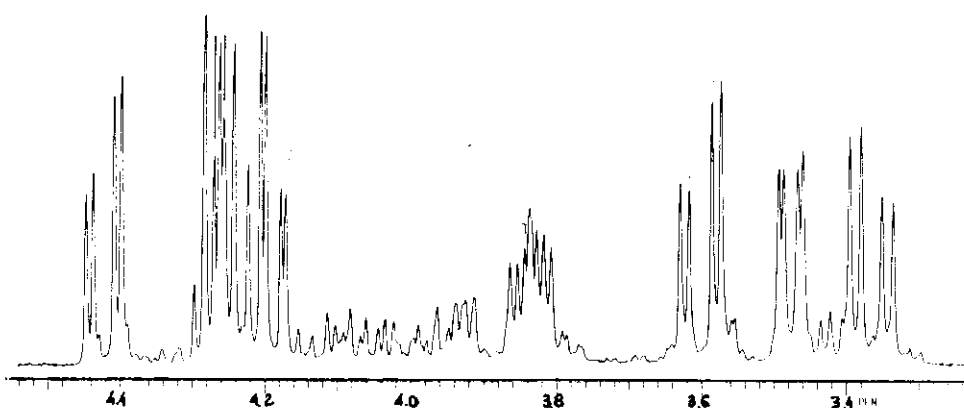
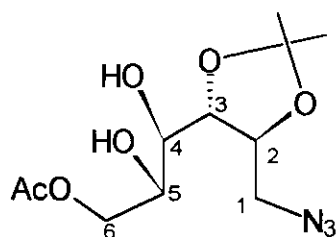
O duplo dubleto em 5.02 ppm,  $\text{H}_4$ , está desblindado, provavelmente pelo grupo acetila e está acoplado ao duplo dubleto (ou falso quarteto) em 4.26 ppm ( $^3\text{J}=12.8$  e 6.4 Hz), que corresponde ao  $\text{H}_5$ .

O duplo dubleto em 4.04 ppm ( $\text{J}=8.6$  e 6.4 Hz), está acoplado à 3.88 ppm  $\text{J}=8.6$  e 12.8 Hz) e ambos estão acoplados ao multiplete em 4.26 ppm ( $\text{H}_5$ ) o que indica que os duplos dubletos em 4.04 ppm e em 3.88 ppm correspondem ao  $\text{H}_6$  e  $\text{H}_6$  acoplados entre si e relacionados ao  $\text{CH}_2$  em 66.14 ppm, que corresponde, portanto ao  $\text{C}_6$ .

Os acoplamentos H-H foram confirmados pelo COSY (**E-47.4**).

Temos ainda no espectro de  $^{13}\text{C}$  os deslocamentos em 109.45 e 110.02 ppm correspondentes aos  $\text{C}_0$  dos acetonídeos e em 170.30 ppm ao  $\text{C}=\text{O}$  da acetila.



3.3.15) 6-acetila-1-azida-1-deoxi-2,3-O-isopropilideno-D-glucitol **48**

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (expandido) de 6-acetila-1-azida-1-deoxi-2,3-O-isopropilideno-D-glucitol **48**

tabela 3.3.15) Dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$  - 300MHz/ 75 MHz) de **48**

grupos	C	$\delta$ C (ppm)	$\delta$ H (ppm)		m		J(Hz)	
				D <sub>2</sub> O		D <sub>2</sub> O		D <sub>2</sub> O
CH <sub>3</sub>	acetoneo	26.94	1.45, 1.48	#	s	#	-	#
CH <sub>3</sub>	acetoneo	20.84	2.11	#	s	#	-	#
-OH			2.64	-	s	-	9.5	-
-OH			2.82	-	di	-	4.8	-
CH <sub>2</sub>	C <sub>1</sub>	51.54	3.35 3.57	#	di dd	# #	5.0; 13.2 4.1; 13.2	# #
CH	C <sub>2</sub>	76.58	4.25	#	m	-	-	-
CH	C <sub>3</sub>	75.89	4.19	#	dd	#	2.5; 8.2	-
CH	C <sub>4</sub>	68.94	3.49	#	tl	dd	-	2.2; 7.9
CH	C <sub>5</sub>	71.84	3.84	#	sl	m	-	-
CH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub>	66.21	4.25 4.43	#	dd dd	# #	5.5; 12.3 2.7; 12.3	# #
C <sub>0</sub>	acetoneo	110.09	-	#	-	-	-	-
C=O	acetila	171.73	-	#	-	-	-	-

# sinal em  $\text{CDCl}_3$  idêntico em  $\text{D}_2\text{O}$

### 6-acetila-1-azida-1-deoxi-2,3-O-isopropilideno-D-glucitol **48**

O duplo dubleto em 3.35 ppm ( $^3J=5.0$  e  $^2J=13.2$  Hz) está acoplado ao duplo dubleto em 3.57 ppm ( $^3J=4.1$  e  $^2J=13.2$  Hz), correspondendo aos prótons  $H_1$  e  $H_{1'}$ . Estes prótons estão acoplados ao multiplete em 4.25 ppm ( $H_2$ ) e se relacionam, no HETCOR (**E-48.5**), ao C secundário em 51.54 ppm.

O multiplete em 4.25 ppm, que corresponde ao  $H_2$ , está acoplado aos prótons  $H_1$  e  $H_{1'}$ . Este sinal relaciona-se ao  $C_2$  terciário em 76.58 ppm e também acopla-se ao duplo dubleto em 4.19 ppm ( $^3J=2.5, 8.2$  Hz) que correlaciona-se ao  $C_3$  em 75.89 ppm.

O tripleto largo em 3.49 ppm, que no espectro com  $D_2O$ , passa a um duplo dubleto, e corresponde ao  $H_4$  ( $J=7.9, 2.2$  Hz) está acoplado ao  $H_5$ , 3.84 ppm, cujas constantes de acoplamento foram determinadas após adição de  $D_2O$ . O próton,  $H_4$  está relacionado ao CH em 68.94 ppm e  $H_5$  ao CH em 71.84 ppm.

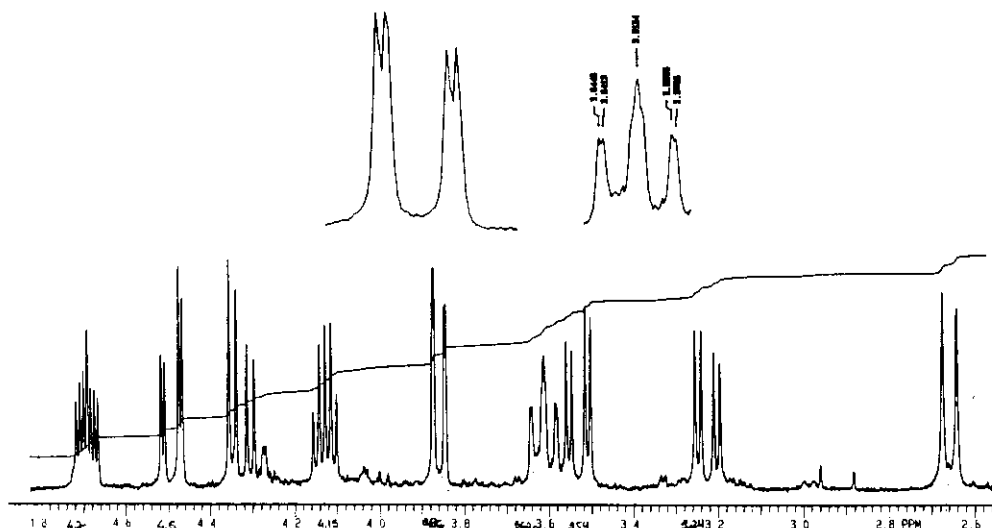
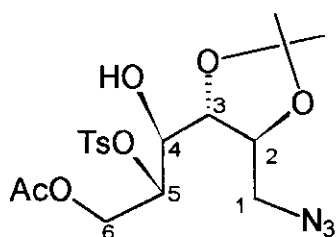
Os duplos dubletos em 4.43 ppm ( $^2J=11.9$  e  $^3J=5.7$  Hz) e 4.25 ppm ( $^2J=11.8$  e  $^3J=3.3$  Hz), correspondentes aos  $H_6$  e  $H_{6'}$ , acoplam-se ao  $H_5$  em 3.84 ppm e relaciona-se, no HETCOR, ao  $C_6$  secundário em 66.21 ppm.

Os sinais em 2.65 ppm (d (L),  $J=8.8$  Hz) e 2.85 ppm (d (L),  $J=4.8$  Hz), desaparecem com adição de  $D_2O$ , indicando serem estes os prótons das hidroxilas.

Atribuímos os singletos em 1.45 e 1.48 ppm às metilas do acetoneo relacionado ao deslocamento de  $^{13}C$  (**E-48.2**) em 26,94 ppm, e o singlete em 2.11 ppm à metila do grupo acetila em 20.84 ppm.

Todos os acoplamentos entre prótons, foram confirmados pelo espectro de COSY (**E-48.4**).

Observamos ainda um carbono quaternário em 110.09 ppm do acetoneo e um em 171.73 ppm referente ao C=O da acetila.

3.3.16) 6-acetila-1-azida-1-deoxi-2,3-O-isopropilideno-5-tosila-D-glucitol **49**

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (expandido) de 6-acetila-1-azida-1-deoxi-2,3-O-isopropilideno-5-tosila-D-glucitol **49**

tabela 3.3.16) Dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$  - 300MHz/ 75 MHz) de **49**

grupos	C	$\delta$ C (ppm)	$\delta$ H (ppm)	<i>m</i>	J(Hz)
CH <sub>3</sub>	acetonideo	26.79 26.95	1.33, 1.39	s	-
CH <sub>3</sub>	acetila	20.87	2.01	s	-
CH <sub>3</sub>	tosila	21.69	2.45	s	-
-OH	hidroxila		2.66	dl	9.8
CH <sub>2</sub>	C <sub>1</sub>	50.89	3.24 3.54	dd dd	4.4; 13.3 4.0; 13.3
CH	C <sub>2</sub>	75.56	4.10~4.16	m	-
CH	C <sub>3</sub>	66.96	3.86	dd	1.1 e 8.3
CH	C <sub>4</sub>	79.03	3.62	ft	9.4
CH	C <sub>5</sub>	62.46	4.66~4.74	m	-
CH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub>	65.77	4.32 4.50	dd dd	2.5; 12.7 5.1; 12.7
C <sub>0</sub>	acetonideo	111.78	-	-	-
CH	aromáticos	129.28 131.26	7.32 (2H) 7.82 (2H)	d d	8.1 8.1
C <sub>0</sub>	tosila	144.29	-	-	-
C=O		167.78	-	-	-

## 6 acetila-1-azida-1-deoxi-2,3-O-isopropilideno-5-tosila-D-glucitol **49**

Aos singletos em 1.33 (3H), 1.39 ppm (3H) atribuímos as metilas do acetonídeos, correlacionados aos CH<sub>3</sub> em 26.95 e 26.79 ppm; ao singlete em 2.01 ppm (3H) a metila da acetila, relacionado ao CH<sub>3</sub> em 21.69 e ao singlete em 2.45 ppm (3H) relacionado ao CH<sub>3</sub> em 20.87 ppm à metila do tosila.

Atribuímos ao dubleto em 2.66 ppm (1H, J= 9.8 Hz) ao próton da hidroxila.

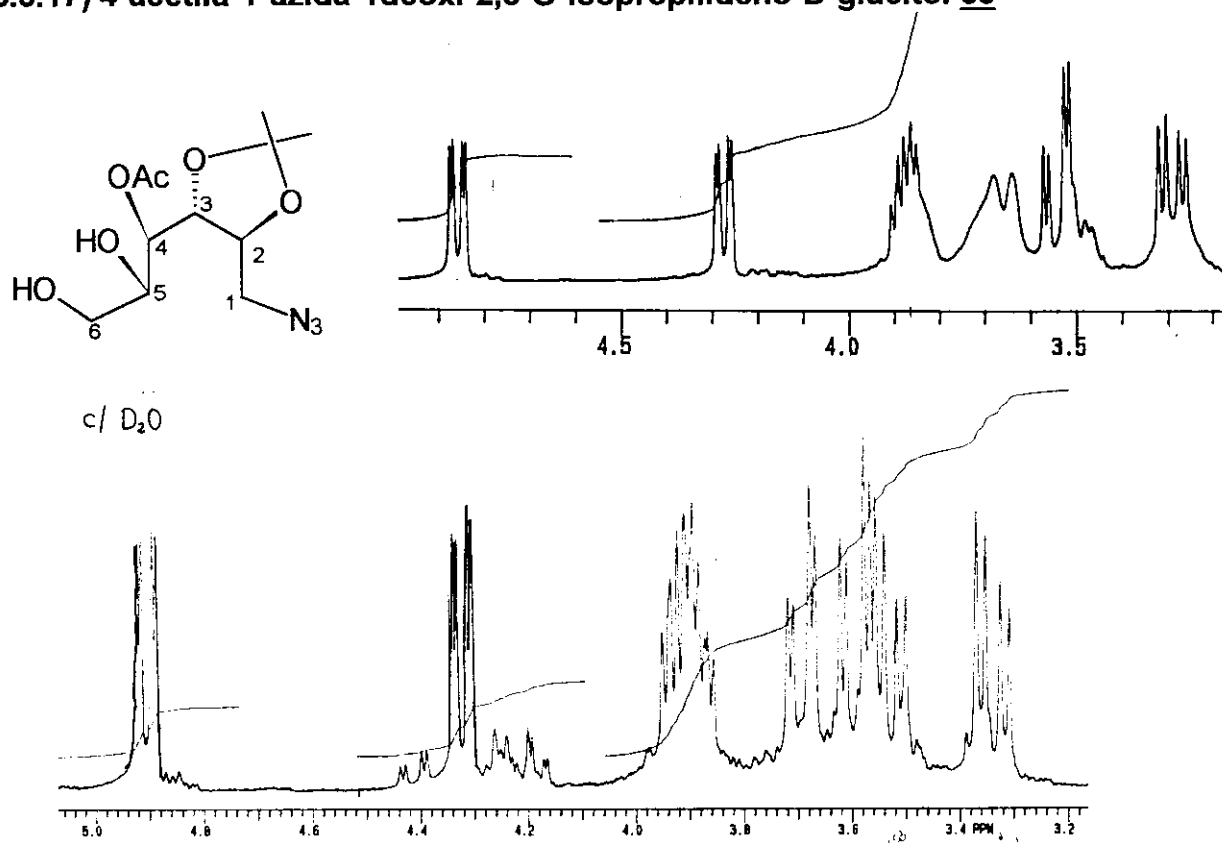
O duplo dubleto em 3.24 ppm (1H, <sup>2</sup>J=13.4 e <sup>3</sup>J= 4.4 Hz), está acoplado ao duplo dubleto em 3.54 ppm (1H, <sup>2</sup>J=13.4 e <sup>3</sup>J= 4.0 Hz), correlacionados (HETCOR, **E-49.5**) ao CH<sub>2</sub> em 50.89 ppm ligado à azida, portanto H<sub>1</sub> e H<sub>1'</sub>.

O duplo dubleto em 4.32 ppm (1H, <sup>2</sup>J=12.7 e <sup>3</sup>J= 5.1 Hz) está acoplado ao duplo dubleto em 4.50 ppm (1H, <sup>2</sup>J=12.7 e <sup>3</sup>J= 2.5 Hz) sendo estes correspondentes ao outro par de prótons do CH<sub>2</sub> ou seja H<sub>6</sub> e H<sub>6'</sub>, relacionados ao CH<sub>2</sub> (C<sub>6</sub>) em 62.46 ppm.

O multiplete em 4.10~4.16 ppm está acoplado aos prótons H<sub>1</sub> e H<sub>1'</sub>, atribuído ao H<sub>2</sub>, e acoplado também ao duplo dubleto em 3.86 ppm (1H, <sup>3</sup>J= 8.4 e 1.0 Hz, H<sub>3</sub>).

O próton em 3.86 ppm, H<sub>3</sub>, está acoplado ao tripleto duplo em 3.62 ppm (1H, <sup>3</sup>J= 9.8 e 1.0 Hz), correspondente ao H<sub>4</sub>, que está também acoplado à hidroxila e ao multiplete em 4.66~4.74 ppm (acoplamento confirmado pelo COSY, **E-49.4**), sendo este então o H<sub>5</sub>.

Temos ainda, deslocamentos de <sup>13</sup>C em 111.78 ppm correspondente ao C0 do acetonídeo, em 129.28, 131.26 e 144.29 ppm correspondentes aos CH e C<sub>0</sub> do anel tosila e em 167.78 ppm ao C=O da acetila.

3.3.17) 4-acetila-1-azida-1-deoxi-2,3-O-isopropilideno-D-glucitol **63**

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (expandido) de 4-acetila-1-azida-1-deoxi-2,3-di-O-isopropilideno-D-glucitol **63**

tabela 3.3.17) Dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$  - 300MHz/ 75 MHz) de **63**

grupos	C	$\delta\text{ C}$ (ppm)	$\delta\text{ H}$ (ppm)		<i>m</i>		<i>J</i> (Hz)	
				$\text{D}_2\text{O}$		$\text{D}_2\text{O}$		$\text{D}_2\text{O}$
$\text{CH}_3$	acetonídeo	27.16 27.61	1.38 1.42	#	s	#	-	-
$\text{CH}_3$	acetila	21.38	2.10	#	s	#	-	-
-OH			3.63 (2H)	-	sl	-	-	-
$\text{CH}_2$	$\text{C}_1$	51.00	3.29	3.34 3.60	dd	dd	5.0;	5.1; 13.2 3.5; 13.2
$\text{CH}_2$	$\text{C}_6$	62.50	3.55	3.53 3.69	dd	dd	13.3	5.1; 12.0 3.2; 12.0
CH	$\text{C}_{2,5}$		3.84	3.91	m	m	-	-
CH	$\text{C}_3$	77.12	4.29	#	dd	#	2.2; 8.2	#
CH	$\text{C}_4$	70.68	4.88	#	dd	#	2.3; 8.0	#
$\text{C}_0$	acetonídeo	109.93	-	-	-	-	-	-
C=O	acetila	171.08	-	-	-	-	-	-

# sinal em  $\text{CDCl}_3$  idêntico em  $\text{D}_2\text{O}$

#### **4-acetila-1-azida -1deoxi-2,3-O-isopropilideno-D-glucitol 63**

No espectro obtido sem a adição de D<sub>2</sub>O observamos que o duplo dubleto em 3.29 ppm (2H, <sup>2</sup>J= 13.3 e <sup>3</sup>J=5.0 Hz) está acoplado ao duplo dubleto em 3.51 ppm (2H, <sup>2</sup>J= 13.3 e <sup>3</sup>J=3.7 Hz), ambos os dubletos estão com a base alargada.

Pelo espectro de HETCOR (E-63.5) confirmamos que os dois CH<sub>2</sub> em 51.00 e 62.50 ppm, estão relacionados à estes duplos dubletos.

Em 3.63 ppm existe um sinal largo (2H) e em 3.84~3.98 ppm um multipletto largo que integra para dois prótons.

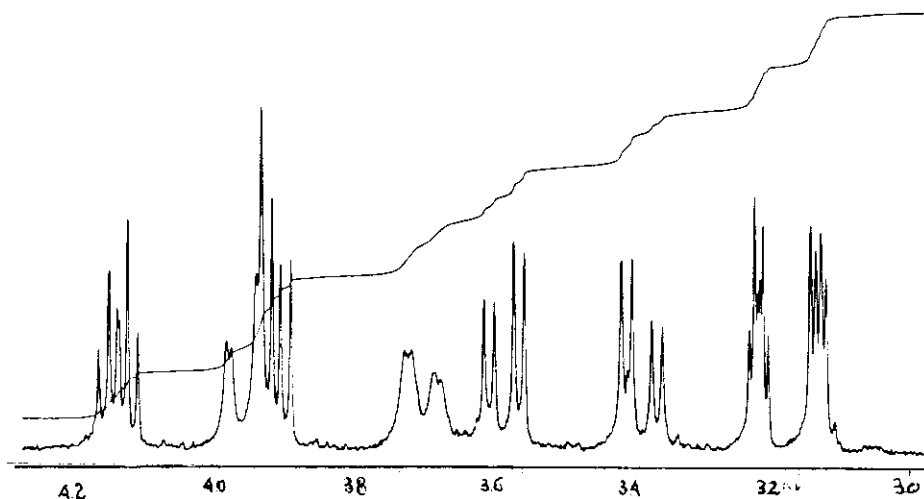
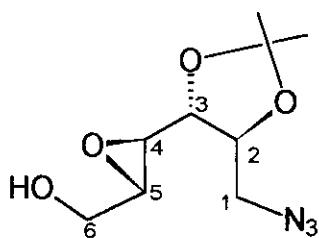
O duplo dubleto em 4.29 ppm (1H, J=8.2 e 2.2 Hz) correlaciona-se com o CH em 77.12. O duplo dubleto em 4.88 ppm (1H, J=8.0 e 2.2 Hz) e correlaciona-se ao CH 70.68 ppm que por estar mais protegido atribuímos ao C<sub>4</sub> ligado à acetila. E como nenhum dos dois apresentam acoplamento com os dubletos em 3.28~3.51, acreditamos serem correspondentes ao H<sub>3</sub> e H<sub>4</sub>, respectivamente.

Pelo espectro de <sup>1</sup>H com D<sub>2</sub>O, observamos que os sinais largos na região de 3,29~3.55 se transformam em pares de duplos dubletos. O sinal em 3.34 ppm (1 H, <sup>3</sup>J=5.1 e <sup>2</sup>J=13.4 Hz) está acoplado ao duplo dubleto em 3.60 ppm (1H, <sup>2</sup>J=13.2 e <sup>3</sup>J=3.5 Hz) atribuído aos H<sub>1</sub> e H<sub>1</sub>. E o duplo dubleto em 3.53 ppm (1H, <sup>2</sup>J=12.0 e <sup>3</sup>J=5.1 Hz) está acoplado ao duplo dubleto em 3.69 ppm (1H, <sup>2</sup>J=12.0 e <sup>3</sup>J=3.0 Hz), atribuídos aos H<sub>6</sub> e H<sub>6</sub>.

A melhor resolução do sinal em 3.84-3.98 ppm que se transforma em um multipletto em 3.91 ppm com 2H, indicam a proximidade com a hidroxila, ou seja, um desses prótons corresponde ao H<sub>5</sub> e o outro ao H<sub>2</sub>.

Temos ainda os C<sub>0</sub> em 109.93 ppm do acetonídeo e 171.08 da carbonila do acetila.

Atribuímos aos singletos em 1.38 (3H) e 1.42 ppm (3H) as metilas do acetonídeo, relacionados pelo HETCOR aos CH<sub>3</sub> em 27.16 e 27.61 e o singletto em 2.10 relacionado ao CH<sub>3</sub> em 21.38 ppm.

3.3.18) 2,3-isopropilideno-4,5-anidro-D-glucitol 51

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (expandido) de 1-azida-1-deoxi-2,3-O-isopropilideno-4,5-anidro-D-glucitol 48

tabela 3.3.18) Dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$  - 300MHz/ 75 MHz) de 51

grupos	C	$\delta$ C (ppm)	$\delta$ H (ppm)	m	J(Hz)
CH <sub>3</sub>	acetonídeo	26.58 26.85	1.42, 1.45	s	-
OH			2.00	sl	-
CH <sub>2</sub>	C <sub>1</sub>	51.48	3.39 3.59	dd dd	4.5; 13.1 4.5; 13.1
CH	C <sub>2</sub>	77.28	4.15	m	-
CH	C <sub>3</sub>	77.51	3.92	dd	2.2 e 4.5
CH	C <sub>4</sub>	55.62	3.15	dd	2.2 e 4.5
CH	C <sub>5</sub>	53.81	3.25	m	-
CH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub>	60.56	3.71 3.96	dd (l) dd (l)	3.1; 13.1 2.4; 13.1
C <sub>0</sub>	acetonídeo	110.56	-	-	-

**2,3-isopropilideno-4,5-anidro-D-glucitol 51**

Atribuímos os singletos em 1,45 (3H) e 1,42 (3H) às metilas do acetonídeo. O sinal largo em 2.00 ao próton de uma hidroxila.

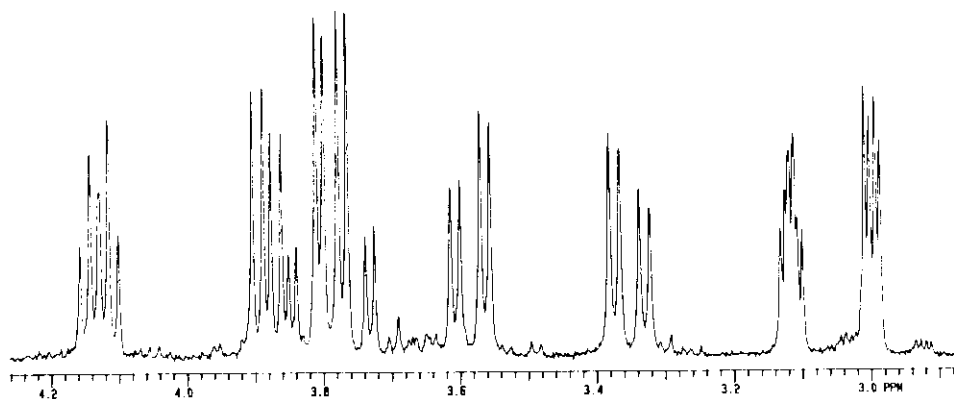
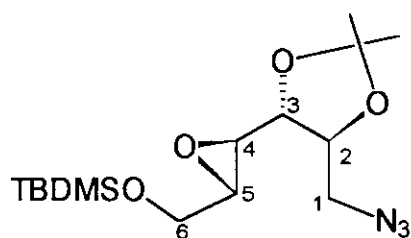
O duplo dubleto em 3.39 ppm (1H,  $^3J=4.6$  e  $^2J=13.1$  Hz) está acoplado ao duplo dubleto em 3.59 (1H,  $^3J=4.6$  e  $^2J=13.1$  Hz), sendo relacionados ao CH<sub>2</sub> ligado à azida, C<sub>1</sub>. A correlação destes prótons à um CH<sub>2</sub> foi confirmado pelo espectro de HETCOR. Estes dubletos estão ainda, acoplados ao tripleto duplo em 4.15 ( $^3J=4.5$ , 4.5 e 8.2 Hz, H<sub>2</sub>) que por sua vez está acoplado ao duplo dubleto em 3.92 ( $^3J=4.5$  e 8.2 Hz, H<sub>3</sub>).

O sinal em 3.92 está acoplado ao duplo dubleto em 3.15 ( $^3J=2.2$  e 4.5 Hz, H<sub>4</sub>). O dubleto largo em 3,71 (J=3.1 e 13.3Hz, H<sub>6</sub>) está acoplado ao dubleto largo em 3.92 (J=2.4 e 13.1 Hz, H<sub>6'</sub>) e ambos correlacionam-se a em CH<sub>2</sub> em 60.56, C<sub>6</sub>, pelo espectro de HETCOR (**E-51.6**).

Pelas constantes de acoplamentos atribuímos os dd em 3.59 e 3.39 aos H<sub>1</sub> e H<sub>1'</sub>, o td em 4.15 ao H<sub>2</sub>, o dd em 3,92 ao H<sub>3</sub>, o dd em 3.15 ao H<sub>4</sub>, e os dd em 3.71 e 3.96 aos H<sub>6</sub> e H<sub>6'</sub> acoplados à uma hidroxila. Por eliminação o multiplete em 3.25 foi atribuído ao H<sub>5</sub>. O espectro de COSY (**E-51.5**) correlaciona e confirma os acoplamentos, confirmando inclusive o acoplamento entre o multiplete em 3.25 ppm com os prótons H<sub>6</sub> e H<sub>6'</sub> e H<sub>4</sub>.

A atribuição de <sup>13</sup>C e DEPT (**E-51.3 e 51.4**). apresentam sinais em 26.58, 26.85 e 110.56 correspondentes respectivamente às metilas e ao C<sub>0</sub> do acetonídeo, os sinais em 51.48 e 60.56 correspondentes ao CH<sub>2</sub>, e correlacionados aos pares de prótons em 3,59, 3.69 e 3.71, 3.92 respectivamente, os sinais em 53.81, 55.62, 77.28 e 77.51 correspondentes ao CH, onde é interessante notar a proteção do CH, atribuídos ao anel oxirano da função epóxido. Pelo HETCOR, confirmamos a correlação com os prótons em 3.25 e 3.15, respectivamente que também estão mais protegidos que os demais prótons do espectro.



3.3.19) 1-azida-1-deoxi-2,3-isopropilideno-4,5-anidro-6-silila-D-glucitol **55**

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de 1-azida-1-deoxi-2,3-O-isopropilideno-4,5-anidro-6-silila-D-glucitol **55**

tabela 3.3.19) Dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$  - 300MHz/ 75 MHz) de **55**

grupos	C	$\delta$ C (ppm)	$\delta$ H (ppm)	<i>m</i>	J(Hz)
CH <sub>3</sub>	TBDMS	-5.39	0.06 (3H)	s	-
			0.07 (3H)	s	-
		25.82	0.89 (9H)	s	-
CH <sub>3</sub>	acetonídeo	26.63	1.45	s	-
		26.83	1.42	s	-
CH <sub>2</sub>	C <sub>1</sub>	51.46	3.58	dd	4.2; 13.2
			3.35	dd	4.6; 13.2
CH	C <sub>2</sub>	76.58	4.10~4.16	m	-
CH	C <sub>3</sub>	77.32	3.88	dd	4.7; 8.1
CH	C <sub>4</sub>	54.20	3.00	dd	2.2; 4.7
CH	C <sub>5</sub>	55.70	3.09~3.14	m	-
CH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub>	62.30	3.75	dd	4.0; 12.1
			3.83	dd	3.4; 12.1
C <sub>0</sub>	acetonídeo	110.45	-	-	-
C <sub>0</sub>	TBDMS	18.32	-	-	-

## 2,3-isopropilideno-4,5-anidro-6-silila-D-glucitol 55

Os singletos em 0.06 (3H) e 0.07(3H) foram atribuídas às metilas ligados ao silício e o singlete em 0.89 ppm (9H) foi atribuído às metilas do grupo terc-butil ligados ao silício e estão correlacionados ao CH<sub>3</sub> em -5.39, e em 25.83 ppm.

Aos singletos em 1.42, 1.45 ppm atribuímos as metilas do acetonídeo correlacionados aos CH<sub>3</sub> em 26.63 e 26.83 ppm

O sinal em 3.35 ppm (1H, dd, J=4.6; 12.3 Hz) está acoplado ao duplo dubleto em 3.58 ppm (1H, dd, J=4.2; 12.3 Hz), e correlacionam-se (HETCOR, **E-55.6**) ao CH<sub>2</sub> em 51.46 ppm, sendo estes prótons atribuídos ao par H<sub>1</sub> e H<sub>1'</sub>.

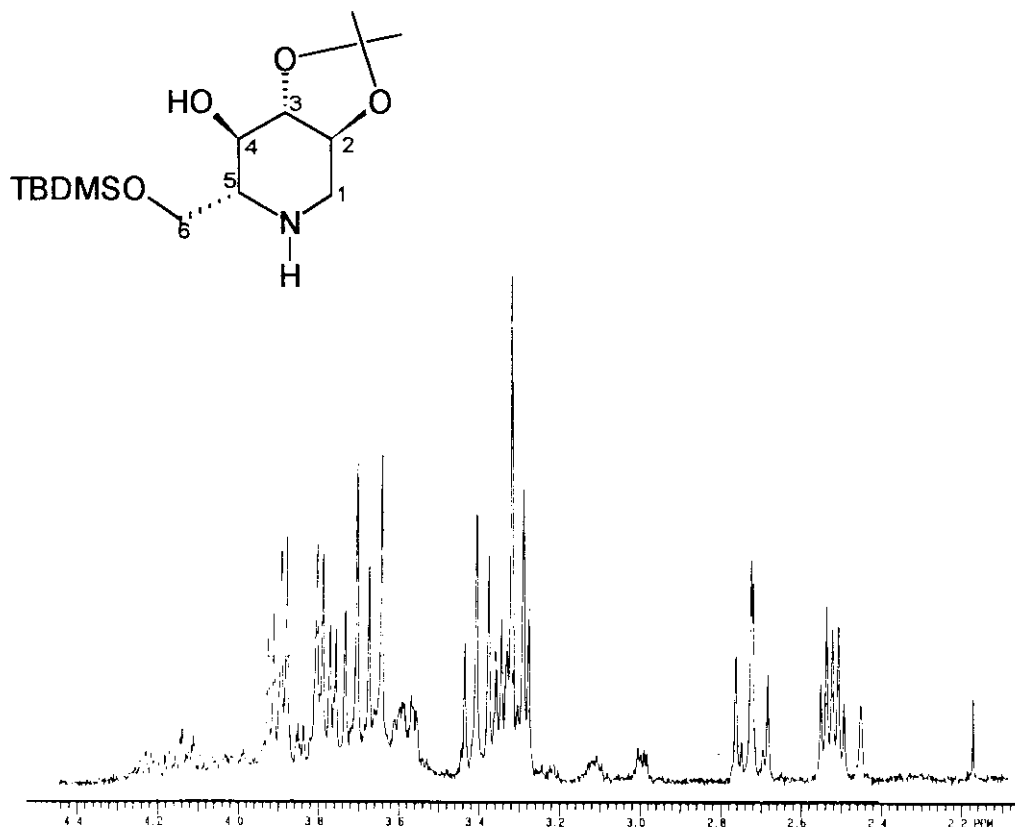
Pelo COSY (**E-55.5**), verificamos o acoplamento dos prótons H<sub>1</sub> e H<sub>1'</sub> ao multiplete em 4.10~4.16 ppm, atribuído, portanto ao H<sub>2</sub> e relacionado ao CH em 76.58 ppm.

O próton H<sub>2</sub> (COSY) está acoplado ao sinal em 3.88 ppm (1H, dd, J=4.7; 8.1 Hz) que está relacionado ao CH em 77.32 ppm. Este próton (H<sub>3</sub>) está acoplado ao duplo dubleto em 3.00 ppm (1H, J=2.2, 4.7 Hz, H<sub>4</sub>), que está relacionado ao CH em 54.20 ppm.

Observamos que o próton em 3.00 ppm, H<sub>4</sub>, está acoplado ao multiplete em 3.09~3.14 ppm (1H, m, H<sub>5</sub>). Este par de prótons mais protegidos foi atribuído aos prótons do anel epóxido (oxirano), condizente com a proteção do deslocamento de <sup>13</sup>C (**E-55.3**) à eles relacionados (54.20 e 55.70 ppm), e a constante de acoplamento de 2.2 Hz está compatível com o a relação trans entre os prótons do epóxido.

O multiplete em 3.09~3.14 ppm, H<sub>5</sub>, relacionado ao CH em 55.70 ppm, está acoplado aos sinais em 3.75 ppm (1H, dd, J=4.0; 12.1 Hz) e em 3.83 ppm (1H, dd, J=3.4; 12.1 Hz) sendo estes agora atribuídos ao par H<sub>6</sub> e H<sub>6'</sub>, relacionados ao CH<sub>2</sub> em 62.30 ppm.

Observamos no espectro de <sup>13</sup>C ainda um sinal em 110.45 ppm correspondente ao C<sub>0</sub> do acetonídeo e em 18.32 ppm correspondente ao C<sub>0</sub> do TBDMS.

3.3.20) 1,5-dideoxi-1,5-imino-2,3-O-isopropilideno-D-Glucitol **56**

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (expandido) de 1-azida-1-deoxi-2,3-O-isopropilideno-4,5-anidro-6-silila-D-glucitol **55**

tabela 3.3.20) Dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$  - 300MHz/ 75 MHz) de **55**

grupos	C	$\delta \text{C}$ (ppm)	$\delta \text{H}$ (ppm)	<i>m</i>	J(Hz)
CH <sub>3</sub>	TBDMS	-5.52	0.08 (3H)	s	-
			0.10 (3H)	s	-
		25.87	0.91 (9H)	s	-
CH <sub>3</sub>	acetoneídeo	26.26	1.47 (6H)		-
CH <sub>2</sub>	C <sub>1</sub>	46.74	2.75	dd	11.2; 12.7
CH OH	C <sub>2</sub>	76.01	3.28~3.36 (3H)	m	-
CH	C <sub>3</sub>	71.97	3.42	ft	8.7
CH	C <sub>4</sub>	84.17	3.72	ft	8.7
CH	C <sub>5</sub>	60.81	2.48~2.58	m	-
CH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub>	63.15	3.79	dd	4.7; 9.8
			3.91	dd	4.2; 9.8
C <sub>0</sub>	acetoneídeo	110.50	-		-
C <sub>0</sub>	TBDMS	18.24	-		-

### 1,5-dideoxi-1,5-imino-2,3-O-isopropilideno-6-silila-D-Glucitol 56

Os singletos em 0.08 (3H), 0.10 (3H) e 0.91 (9H) correlacionados aos deslocamentos de  $^{13}\text{C}$  em -5.52 e 25,87 foram atribuídos aos grupos metilas do TBDMS.

O singlete em 1.47 ppm (6H) correlacionado ao pico de  $^{13}\text{C}$  em 26.26 ppm foi atribuído às metilas do acetonídeo, com deslocamento do  $\text{C}_0$  em 110.45 ppm.

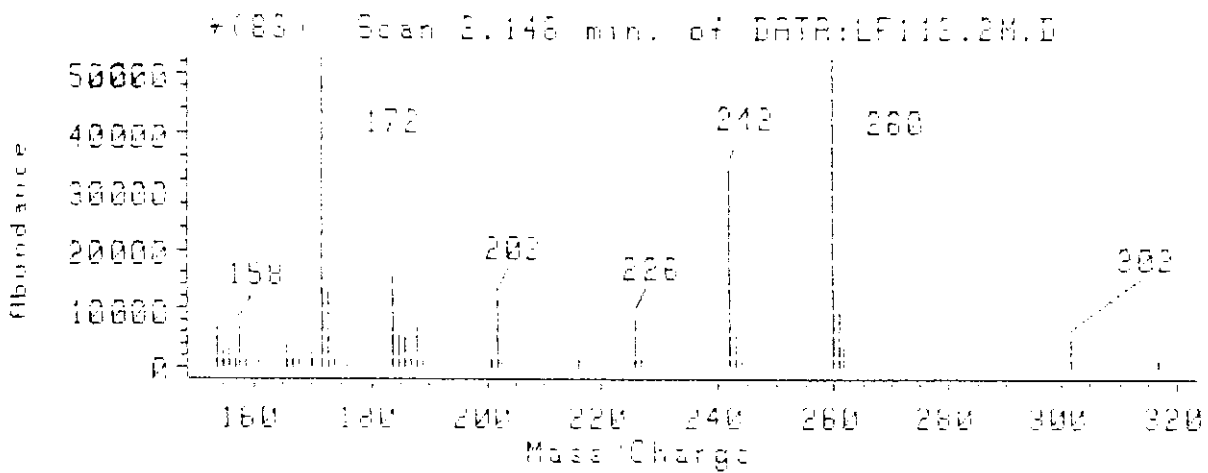
O duplo dubleto em 2.75 ppm (1H,  $J=11.2$  e  $12.7$  Hz) por apresentar constantes altas é indicativo de ser um próton de  $\text{CH}_2$  em anel, onde uma constante alta seria a  $^2J$  (geminal) e a segunda uma constante  $^3J$  (axial). E está correlacionado pelo HETCOR, **E-56.5**, ao  $\text{CH}_2$  em 46.74 ppm (mais protegido que os demais  $\text{CH}_2$  dos sistemas estudados até agora).

O multipletto em 3.28~3.36 ppm, representa três prótons, sendo um deles o próton da hidroxila, este multipletto está correlacionado à um CH em 76.01 ppm e ao  $\text{CH}_2$  em 46.74 ppm, ou seja neste sistema existe um próton de CH e um dos prótons do  $\text{CH}_2$  e ambos estão acoplados ao duplo dubleto em 2.75 ppm,  $\text{H}_1$ . Este multipletto foi atribuído então ao  $\text{H}_1$  e  $\text{H}_2$ , além do próton da hidroxila.

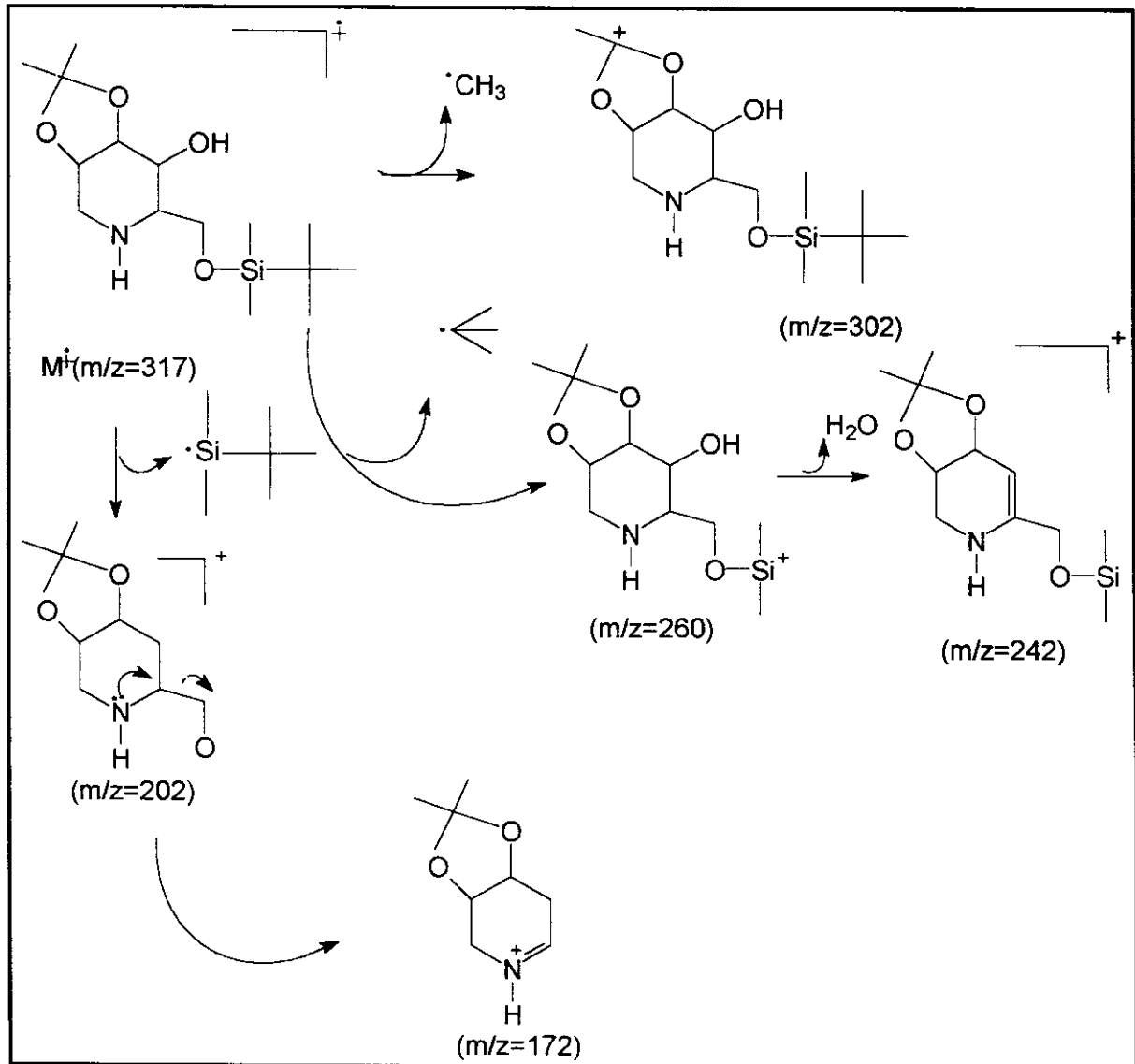
O falso tripleto em 3.42 ppm (1H,  $^3J=8.7$  Hz,  $\text{H}_3$ ) correlaciona-se ao CH em 71.97 e está acoplado ao falso tripleto em 3.72 ppm (1H,  $J=8.7$  Hz,  $\text{H}_4$ ), que correlaciona-se ao CH em 84.17 ppm..

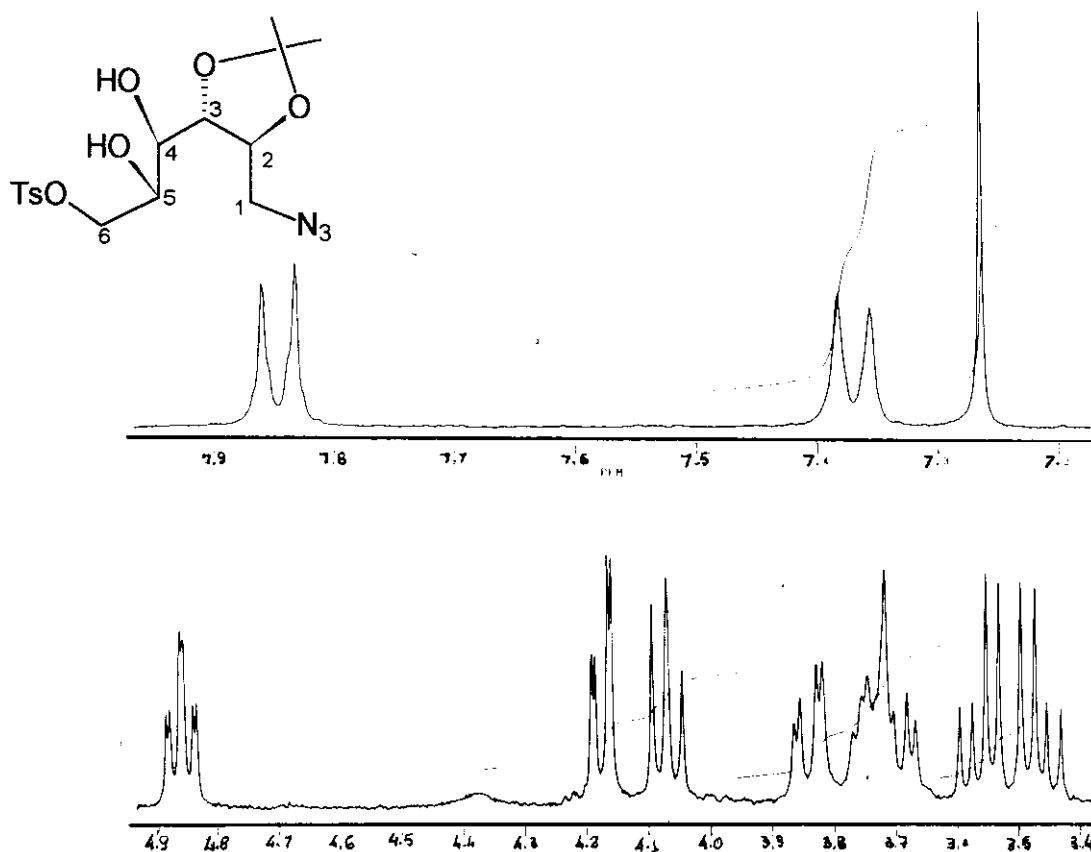
O duplo dubleto em 3.79 ppm (1H,  $^3J=4.4$  e  $^2J=9.8$  Hz) está acoplado ao duplo dubleto em 3.91 (1H,  $^3J=4.2$  e  $^2J=9.8$  Hz) e ambos se correlacionam ao  $\text{CH}_2$  em 63.15 ppm, representando os prótons  $\text{H}_6$  e  $\text{H}_6'$

O multipletto (falso quinteto) em 2,48~2.58 ppm (1H,  $J=4.2$ , 4.7 e 8.7 Hz,  $\text{H}_5$ ) está acoplado aos duplos dubletos em 3.79 e 3.91 ppm, com as constantes pequenas e ao tripleto em 3.72 ppm,  $\text{H}_4$ , com a constante maior, e correlaciona-se com um CH em 60.81 ppm.



Proposta de fragmentação para o composto 1,5-dideoxi-1,5-imino-2,3-O-isopropilideno-6-silila-D-Glucitol **56**



3.3.21) 1-azida-1-deoxi-2,3-di-O-isopropilideno-6-tosila-D-glucitol 57Espectro de RMN <sup>1</sup>H (expandido) de 1-azida -1-deoxi-2,3-O-isopropilideno-6-tosila-D-glucitol 57tabela 3.3.21) Dados de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>/TMS - 300MHz/ 75 MHz) de 57

grupos	C	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	<i>m</i>	J (Hz)
CH <sub>3</sub>	acetoneo	26.38	1.35	s	-
		27.12	1.38	s	-
CH <sub>3</sub>	tosila	21.69	2.46	s	-
OH	hidroxila	-	2.70	dl	-
CH <sub>2</sub>	C <sub>1</sub>	51.58	3.46	dd	6.7; 13.3
			3.57	dd	6.7; 13.3
CH	C <sub>2</sub>	77.84	4.86	td	1.7; 6.7
CH	C <sub>3</sub>	75.82	4.07	ft	7.5
CH	C <sub>4</sub>	77.78	4.18	dd	1.7; 7.5
OH CH <sub>2</sub> CH	C <sub>6</sub> C <sub>5</sub>	63.56 72.73	3.64~3.88 (4H)	m	-
C <sub>0</sub>	acetoneo	109.91	-	-	-
CH	aromático	129.91	7.24 (2H)	d	8.1
		127.97	7.85 (2H)	d	8.1
C <sub>0</sub>	aromático	133.3	-	-	-
		145.39	-	-	-

### **1-azida-1-deoxi-2,3-di-O-isopropilideno-6 tosila-D-glucitol 57**

Os singletos em 1.35 e 1.38 ppm correspondem à metilas dos acetonídeo, relacionados aos respectivos sinais de  $^{13}\text{C}$  em 26.38 e 27.12 ppm e o singlete em 2.46 ppm corresponde à metila do tosila relacionado ao  $^{13}\text{C}$  em 21.69 ppm.

Ao sinal dubleto largo em 2.70 ppm (1H) atribuímos ao próton da hidroxila.

O duplo dubleto em 3.46 ppm ( $^2\text{J}=13.3$  e  $^3\text{J}=6.7$  Hz) está acoplado ao duplo dubleto em 3.57 ( $^2\text{J}=13.3$  e  $^3\text{J}=6.7$  Hz) e relacionado, pelo HETCOR (**E-57.5**) ao  $\text{CH}_2$  em 51.58 ppm. Este par de prótons foram atribuídos aos  $\text{H}_1$  e  $\text{H}_1'$ .

O sistema (multiplete largo) em 3.64~3.88 ppm representa 4 prótons, sendo dois prótons relacionados a um  $\text{CH}_2$  em 63.56 ppm ( $\text{C}_6$ ), um próton à um CH em 72.73 ppm ( $\text{C}_5$ ) e o quarto próton atribuímos à hidroxila (por não estar relacionado a um C).

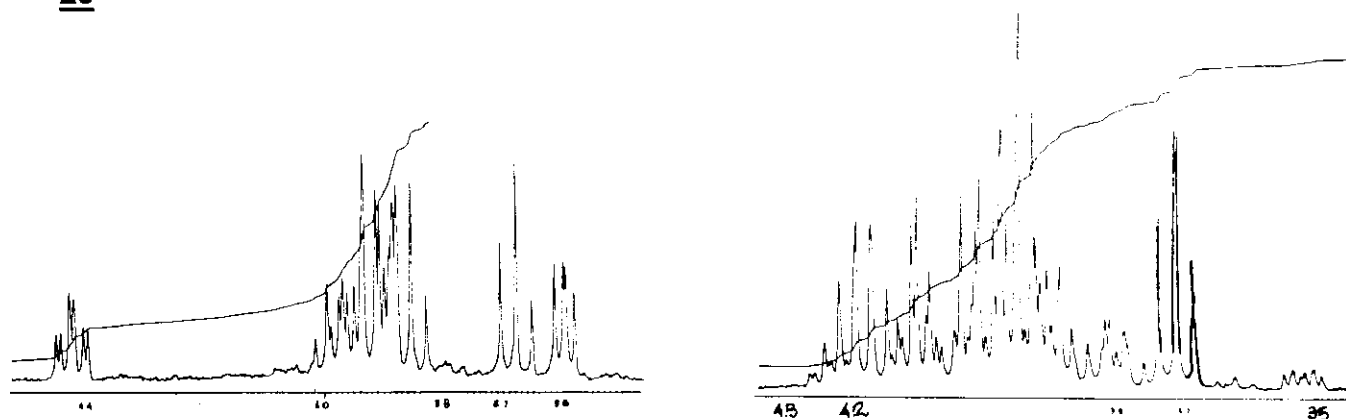
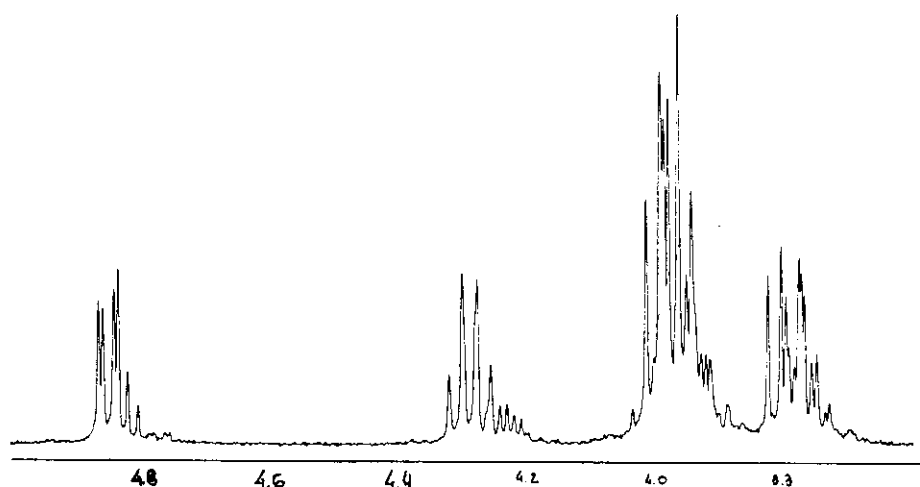
Ao falso tripleto em 4.07 ppm (1H,  $^3\text{J}=7.5$  Hz) relacionado ao CH em 75.82 ppm, atribuído ao  $\text{H}_3$ , está acoplado ao duplo dubleto em 4.18 ppm (1H,  $^3\text{J}=7.5$  e 1.7 Hz) relacionado ao CH em 77.78 ppm ( $\text{C}_4$ ).

O tripleto duplo em 4.86 ppm,  $\text{H}_2$ , possui duas constantes iguais de 6.7 Hz acoplado aos prótons em 3.57 e 3.46 ppm,  $\text{H}_1$  e  $\text{H}_1'$ , e está correlacionado ao CH em 77.84 ppm ( $\text{C}_2$ ).

Os duplos dubletos em 7.24 (2H) e 7.85 ppm (2H) aos prótons do anel tosila, relacionados aos CHs em 129.90 e 127.97 respectivamente.

## 3.3.22) Derivados sililados 31, 32 e 33 de 1,2:5,6-di-isopropilideno-D-glucitol

29

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (expandido) dos derivados sililados 31 e 32.Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (expandido) dos derivado sililado 33.tabela 3.3.22) deslocamentos de RMN  $^1\text{H}$  dos derivados sililados 31, 32 e 33

31 $\delta$ (ppm)	32 $\delta$ (ppm)	33 $\delta$ (ppm)	
00.9 (12H) 0.90 (18H)	0.16 (3H) 0.91(6H)	0.12 (3H) 0.13 (3H) 0.91	metilas doTBDMS
1.33 (6H) 1.41 (6H)	1.32 (3H) 1.34 (3H) 1.43 (6H)	1.32 (3H) 1.33 (3H) 1.39 (3H) 1.41(3H)	metilas do acetonídeo
		2.08 (3H)	metila do acetila
3.59 (dd) 3.65 (t) 3.8~3.49 (5H, m) 4.45 (t)	3.21 (t) 3.71(t) 3.8~4.4 (6H, m)	3.7~3.8 (2H) 3.9~4.1 (4H) 4.30 (1H) 4.84 (1H)	



### Derivados sililados 31, 32 e 33 de 1,2:5,6-di-isopropilideno-D-glucitol 29

Os compostos sililados: 1,2:5,6-di-isopropilideno-4,5-disilila-D-glucitol **31**, 4(3)-acetila **32** e 4(3)-acetila-3(4)-silila **33**, apresentam espectro de RMN  $^1\text{H}$  bastante complexo, não permitindo uma atribuição detalhada, pois os prótons se apresentam superpostos.

Com a acetilação, composto **33**, houve uma pequena separação dos sistemas possibilitando assim algumas conclusões:

O sinal em 4.83 (dd,  $J=2.0$  e  $7.1$  Hz) ppm foi atribuído ao próton, ligado ao C acetilado.

Com o espectro de COSY pudemos relacionar os prótons acoplados.

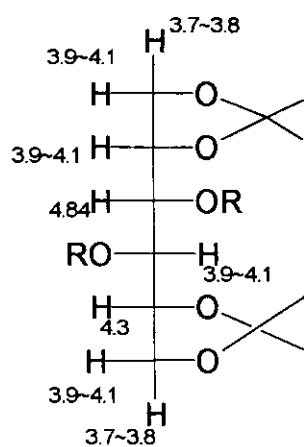
O próton centrado em 4.83 ppm está acoplado ao próton em 4.30 ppm (dd,  $J= ?$ ,  $7.1$  Hz) e a um próton dentro do multiplete em 3.9~4.1 ppm.

O próton em 4.30 ppm de CH, relaciona-se com um próton pertencente ao  $\text{CH}_2$ .

No multiplete em 3.7~3.8 temos 2 prótons, ambos pertencentes à  $\text{CH}_2$ , um relacionado ao  $\text{CH}_2$  em 65.68 e o outro ao  $\text{CH}_2$  em 66.63 ppm.

No multiplete em 3.9~4.1 temos 4 prótons, dois deles relacionados a cada um dos  $\text{CH}_2$  acima e outros dois, cada um relacionado a um CH em 71.99 e 73.28 ppm.

Desta forma, os deslocamentos químicos, estão atribuídos, de acordo com a estrutura abaixo:



**33**

**3.3.23) Estudo de NOE do composto 1-azido-1deoxi-2,3:5,6-di-O-isopropilideno-4-tosila-D-glucitol **47** e 4-acetila-1-azido-1deoxi-2,3:5,6-di-O-isopropilideno -D-glucitol **43****

Durante a análise espectroscópica, surgiu-nos a dúvida quanto à identidade do diacetoneídeo **30**, se realmente é o 2,3:5,6-di-O-isopropilideno **A** ou 1,2:4,5-di-O-isopropilideno **B**, onde no primeiro caso teríamos os prótons do anel 2,3 trans e no segundo caso, os prótons correspondentes, do anel 4,5, seria cis (figura 3.3.23.1):

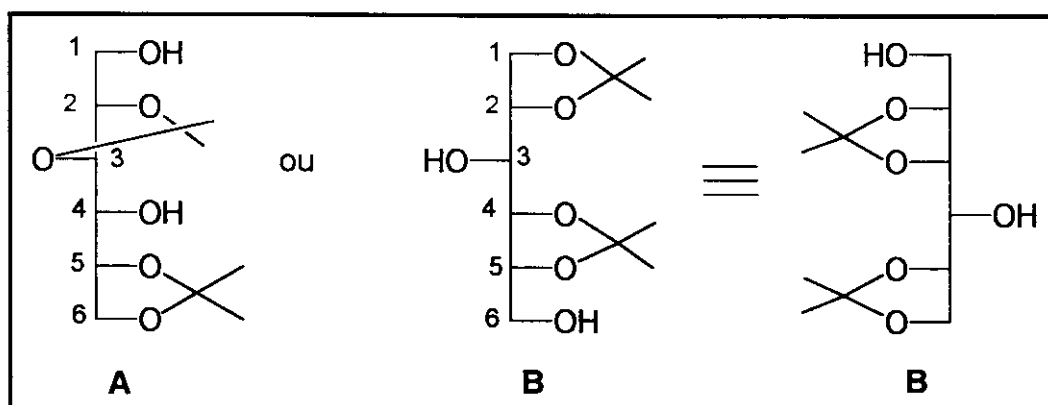


figura 3.3.23.1 : Possíveis configurações do diacetoneídeo **30**.

A obtenção do espectro de NOE diferencial não poderia ser feita através do espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **30**, devido a complexidade do mesmo. Desta forma foi feito um estudo de NOE de seus derivados azida **43** e **47**.

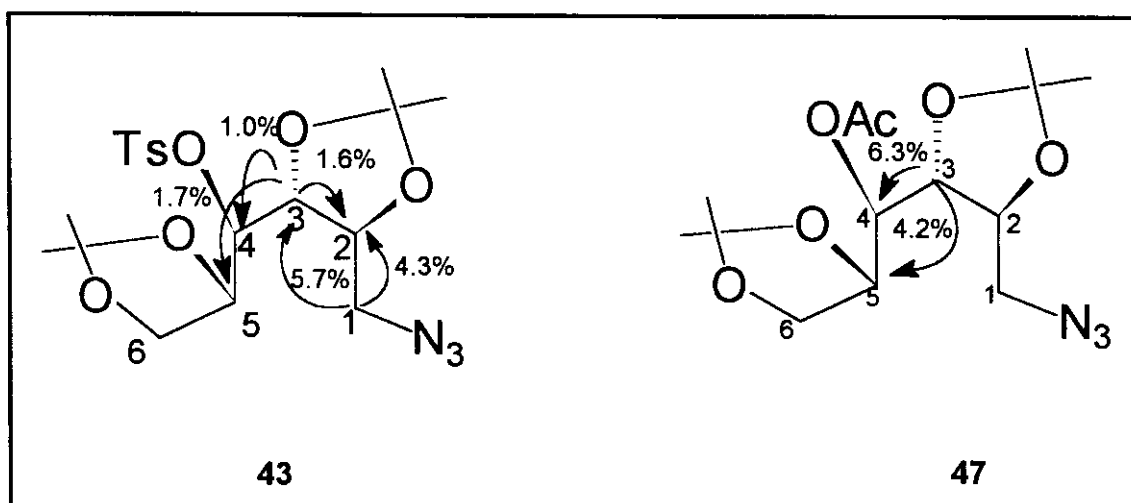


figura 3.3.23.2

Os compostos **47** e **43** além de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  (DEPT, COSY E HETCOR) foram então submetidos ao NOE, onde o composto **47**, quando irradiado em 4.13 ppm ( $\text{H}_3$ ) mostra resposta em 4,26 ppm ( $\text{H}_5$ ) de 4,2%, e em 5,02 ppm ( $\text{H}_4$ ) de 6,3%. Quando irradiado em 3,29 ppm ( $\text{H}_1$ ) mostra resposta em 3,59 ppm ( $\text{H}_1$ ) de 29 % e irradiado em 3,59 ppm ( $\text{H}_1$ ) mostra resposta em 3,29 ppm ( $\text{H}_1$ ) de 24 % e em 3,9 ppm ( $\text{H}_2$ ) de 4%. O composto **43** quando irradiado em 3,64 ppm ( $\text{H}_1$ ) mostra resposta em 4,19 ppm ( $\text{H}_3$ ) de 4.3% e em 4,64 ppm ( $\text{H}_2$ ) de 5,7% e se irradiado em 4,19 ppm ( $\text{H}_3$ ) mostra respostas em 3,98 ppm ( $\text{H}_4$ ) de 1,7%, em 4,12 ppm ( $\text{H}_5$ ) de 1% e em 4,64 ppm ( $\text{H}_2$ ) de 1,6%. Esses dados de NOE foram obtidos com intuito de esclarecermos a estereoquímica dos prótons do  $\text{C}_2$  e  $\text{C}_3$  e concluímos que estão em posição relativa trans ou seja, os compostos **43** e **47** possuem esqueleto básico **A**, e não **B**. (figura 3.3.23.3)

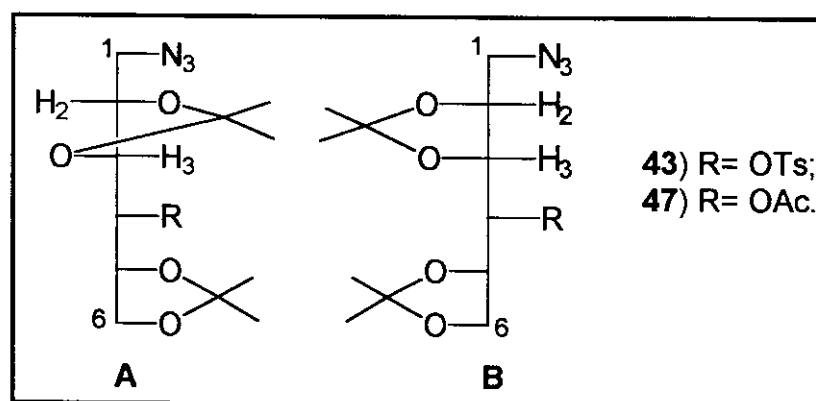


figura 3.3.23.3



*Conclusão*

## 4 Conclusão

A síntese do heterociclo 1,5-dideoxi-1,5-diamino-2,3-O-isopropilideno-6-silila-D-glucitol **56**, precursor da deoxinojirimicina, foi alcançada em nove etapas a partir do D-glucitol. Isto foi possível devido à transformação régio e estéreo seletiva dos vários grupos hidroxila presentes no D-glucitol, em função dos efeitos conformacionais, estéreos e eletrônicos que estes grupos apresentam.

Temos como etapa chave desta rota a obtenção do epóxido 4,5-anidro-1-azida-1-deoxi-2,3-O-isopropilideno-D-glucitol **51** e a sua posterior reação de heterociclização, que envolve a redução da azida e o ataque intramolecular da amina resultante ao C<sub>5</sub>.

Nestas duas etapas temos duas inversões de configuração no C<sub>5</sub> resultando num heterociclo com a mesma configuração da deoxinojirimicina.

Uma etapa importante é a migração do grupo acetila do C<sub>4</sub> para o C<sub>6</sub> na desproteção do anel terminal do acetonídeo, desta forma o grupo hidroxila primário permanece protegido, permitindo a tosilação no C<sub>5</sub> secundário.

No desenvolvimento de uma melhor rota de síntese deste aza-açúcar obtivemos vários intermediários acetonídeos, cuja análise espectroscópica detalhada (principalmente RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C) permitiu a correta identificação e atribuição dos deslocamentos de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C destes derivados, contribuindo assim para a literatura relativa a esta classe de compostos.

A proposta de estudo da influência de diferentes nucleófilos na reação de heterociclização com obtenção de diferentes proporções de piperidinas e pirrolidinas polifuncionalizadas, não pode ser desenvolvida durante o período da tese, permanecendo ainda como linha de pesquisa.

Os cálculos computacionais (métodos semiempíricos), envolvendo os intermediários acetonídeos **28**, **29** e **30** permitiram confirmar a maior estabilidade do diacetonídeo **30**, ratificando os dados empíricos encontrados. Apesar do composto triacetonídeo **28**, apresentar maior energia de formação, e nas reações de D-glucitol com 2,2 DMP apresentar o maior rendimento, não podemos afirmar pelos cálculos, que ele seja, termodinamicamente mais estável. Essa comparação

não pôde ser realizada, pois o triacetonídeo **28** não possui o mesmo número de ligações e elementos que os diacetonídeos **29** e **30**.



*Parte  
Experimental*

## 5 PARTE EXPERIMENTAL

### 5.1 Informações Gerais

Os produtos de reações foram purificados usando:

- o sistema *-Flash Chromatography*<sup>38</sup> (Sílica-gel 60 - 230/400 mesh - Merck) tendo como sistema eluente uma mistura de heptano-acetato de etila, cujas proporções variam de acordo com a polaridade de cada composto submetido a este processo de separação.

- coluna cromatográfica clássica com sílica gel 60 (70/230 mesh - Merck),

- placas de cromatografia em camada espessa (CCE) (20 X 20) em sílica gel HF254 - Merck.

O acompanhamento de reações foi realizada por CCD em cromatoplaças de sílica gel 60 F254 Merck e placas (7X 2.5 cm) manufaturadas com sílica gel 60 HF ou GF 254 Merck. Para revelação das placas analíticas, utilizamos como revelador molibdato de amônio ou reagente Dragendorf ( e H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/MeOH) e queimamos em placa de aquecimento por 5 a 10 min, ou eventualmente foram reveladas em lâmpada de UV nos  $\lambda = 254$  nm ou em cuba de iodo ressublimado.

Os solventes para cromatografia, diclorometano (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), metanol (MeOH), acetato de etila (AcOEt) e heptano (Merck, Synth, Quimiex, Vetec) são utilizados destilados ou P.A's. Para as reações, tetrahidrofurano (THF), N,N dimetilformamida (DMF), trietilamina (Et<sub>3</sub>N), diclorometano (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), metanol (MeOH) foram tratados de acordo com a literatura<sup>39</sup>.

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

Os espectros de infra vermelho foram feitos em filmes de diclorometano, em celas de KBr, num espectrofotômetro Perkin Elmer 1600 e registrados em números de onda (cm<sup>-1</sup>).

Os espectros de ressonância magnética nuclear foram obtidos em um espectrômetro Bruker AC-300P (300MHz) ou Gemini 300 (Varian 300 MHz) (<sup>1</sup>H e



$^{13}\text{C}$ , além de DEPT, COSY e HETCOR) e as amostras foram dissolvidas em  $\text{CDCl}_3$  usando como padrão interno o tetrametilsilano (TMS) 0,03% . Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) são dados em partes por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hertz.

As medidas de ponto de fusão foram realizadas num aparelho Reichert.

A análise elementar foi obtida por um analisador elementar CHN PE-2400.

Na descrição dos dados de espectrometria de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , são usadas as seguintes abreviações:

d= dubleto

dd= duplo dubleto;

dl= dubleto largo;

dt= duplo tripleto;

ft= falso tripleto (duplo dubleto com duas constantes iguais);

fq= falso quarteto;

m= multipleteo;

s= singleto;

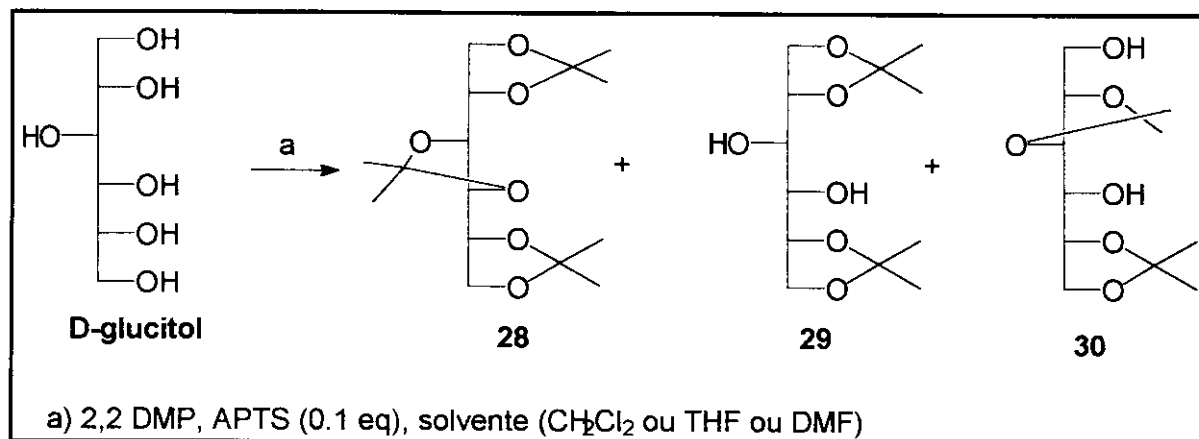
t= tripleto;

td= tripleto duplo;

A atribuição de  $^{13}\text{C}$ , foi realizada comparando-se os espectros de  $^{13}\text{C}$  desacoplado e DEPT, onde os sinais positivos, quando aplicava-se um pulso de  $90^\circ$  geralmente são atribuídos aos CH e quando aplica-se um pulso de  $135^\circ$  os picos negativos são atribuídos aos  $\text{CH}_2$  e os positivos aos  $\text{CH}_3$  e CH. Os picos de  $\text{C}_0$  não aparecem pois não apresentam acoplamento. O sinal negativo (-) após o valor do deslocamento, representa a inversão do sinal no espectro de  $^{13}\text{C}$  - DEPT- quando aplica-se um pulso de  $135^\circ$  .

## 5.2 Procedimento Experimental

### 5.2.1) Obtenção dos derivados acetonídeos a partir do D-glucitol (D- sorbitol)



À uma solução de D- glucitol (1.03g, 5.7 mmol) em DMF (3.0 mL) adicionou-se 2,2 dimetoxipropano (DMP, 1.5 mL) e ácido para-tolueno-sulfônico (APTS, catalisador, 0.1%), sob atmosfera inerte (Argônio) e banho de gelo. Essa mistura ficou sob agitação à temperatura ambiente por 12 h. Após neutralização com solução aquosa de NH<sub>3</sub>, 10% , levou-se a mistura à seco sob pressão reduzida. Essa mistura foi solubilizada e extraída em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, lavada (três vezes) com solução aquosa saturada de NaCl e as fases orgânica reunidas e secas em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. O produto bruto foi purificado em coluna por cromatografia flash (heptano/EtOAc = 7:3) fornecendo os compostos **28**, **29** e **30** , cujos rendimentos e condições estão registrados na tabela 3.1.1. (**Resultados e Discussão**, pág. 26 )

Ao repetirmos essa reação partindo de quantidades maiores de D-sorbitol, usamos o mesmo procedimento, contudo para purificação, usamos cromatografia em coluna clássica.

#### 1,2:3,4:5,6 tri-O-isopropilideno-D-glucitol **28**

Sólido amorfo amarelado:

p.f.: 48 °C obtido; (lit<sup>28</sup>: 46 °C)

$\alpha_D = + 7.61$  obtido (CHCl<sub>3</sub>); (lit<sup>28</sup> +7.5)

A.E.: esperado (59.60% C, 8.61% H ); Obtido:(60.08% C;8.70% H)

**IV (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>: 1370.6, 2986, 1073 cm<sup>-1</sup> (E-28.1)**

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS) δ 1.34 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.38 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.39 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.42 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.43 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.44 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3.85 (1H, dd, J=8.0 e 7.3 Hz, H<sub>1</sub>), 3.97, (1H, dd, J=8.0 e 4.7 Hz, H<sub>1</sub>), 4.04 (1H, dd, <sup>2</sup>J= 8.3 e <sup>2</sup>J= 6.7Hz, H<sub>6</sub>), 4.0~4.2 (4H, m, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub> e H<sub>5</sub>), 4.15 (1H, dd, <sup>3</sup>J=8.3 e <sup>2</sup>J=2.3 Hz, H<sub>6</sub>). (E-28.2)**

**RMN <sup>13</sup>C (75.47 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS) δ 25.25, 26.58, 25.71, 26.30, 26.91, 27.22, 66.09, 67.88, 76.76, 77.26, 78.09, 80.52, 109.46, 109.77, 109.84. (E-28.3)**

**RMN <sup>13</sup>C-DEPT (75.47 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS) δ 25.25, 25.71, 26.30, 26.58, 26.91, 27.22, 66.09 (-), 67.88 (-), 76.16, 77.26, 78.09, 80.52. (E-28.4)**

### **1,2:5,6 di-O-isopropilideno-D-glucitol 29**

Sólido na forma de agulhas transparentes

p.f.: 90 °C (lit<sup>28</sup>: 93 °C)

α<sub>D</sub><sup>20</sup> = + 10.74 obtido (CHCl<sub>3</sub>);

**A. E.:** esperado (54,96% C; 08.83% H); obtido(54,93% C; 08.46% H)

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS) δ 1.35 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.38 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.41 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.45 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.65 (1 H, l, OH), 2.83 (1 H, dl, OH), 3.52 (1H, sl, H<sub>3</sub>), 3.75 (1 H, dt, J=4.7, 1.4Hz, H<sub>4</sub>), 3.91 (1H, dd, J= 8.4, 7.0 Hz, H<sub>6</sub>), 4.0.2 (1H, dd, J=7.5, 4.7 Hz, H<sub>1</sub>), 4.09 (1H, dd, J= 8.4 e 6.6 Hz, H<sub>6</sub>), 4.1~4.2 (2H, m, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>), 4.28 (1 H, dt, J=7.0, 6.6, 4.2 Hz, H<sub>5</sub>). (E-29.2)**

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS/D<sub>2</sub>O) δ 1.35 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.38 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.41 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.45 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3.51 (1H, dd, J= 7.5, 1.4, H<sub>3</sub>), 3.75 (1 H, dd, J=4.7 e 1.4Hz, H<sub>4</sub>), 3.90 (1H, dd, J= 8.4, 7.0Hz, H<sub>6</sub>), 4.0.2 (1H, dd, J=7.5 e 4.7Hz, H<sub>1</sub>), 4.08 (1H, dd, 8.4 e 6.6Hz, H<sub>6</sub>), 4.15 (2H, m, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>), 4.28 (1 H, dt, J=7.0, 6.6 e 4.7 Hz, H<sub>5</sub>). (E-29.3)**

**RMN <sup>13</sup>C (75.46 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS) δ 25.26, 25.39, 26.49, 26.92, 66.05, 67.24, 69.39, 73.89, 75.26, 78.10, 109.50, 110.00 (E-29.4).**

**RMN <sup>13</sup>C-DEPT- (75.46 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS) δ 25.26, 25.39, 26.49, 26.92, 66.05 (-), 67.24 (-), 69.39, 73.89, 75.26, 78.10. (E-29.5)**

**2,3:5,6-di-O-isopropilideno-D-glucitol 30**

Composto amorfo : líquido viscoso transparente

$\alpha_D = -12.43$  obtido ( $\text{CHCl}_3$ ); (lit<sup>28</sup> -15.15)

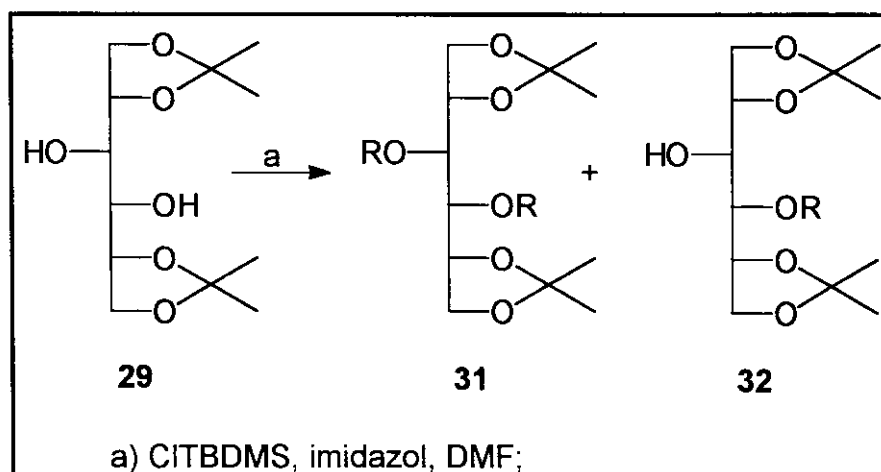
**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS)**  $\delta$  1.35 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.41 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.43 (6H, s, CH<sub>3</sub>), 2.60 (2H, m, OH), 3.50 (1H, dt, J=2.5, 6.6 Hz, H<sub>4</sub>), 3.71 (1H, m, H<sub>1</sub>), 3.81 (1H, m, H<sub>1'</sub>), 4.0~4.12 (5H, m, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub>, H<sub>6'</sub>). (**E-30.2**)

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS/D<sub>2</sub>O)**  $\delta$  1.35 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.41 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.43 (6H, s, CH<sub>3</sub>), 3.50 (1H, dd, J=2.5, 6.6 Hz, H<sub>4</sub>), 3.60 (1H, dd, J=4.2 e 12.0 Hz, H<sub>1</sub>), 3.81 (1H, dd, J=12.0 e 3.6 Hz, H<sub>1'</sub>), 4.0~4.12 (5H, m, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub>, H<sub>6'</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (75.46 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS)**  $\delta$  25.14, 26.63, 26.82, 27.08, 61.90, 66.88, 70.70, 76.33, 77.11, 77.40, 109.39, 109.48. (**E-30.3**)

**RMN <sup>13</sup>C DEPT (75.46 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS)**  $\delta$  25.14, 26.63, 26.82, 27.08, 61.90 (-), 66.88 (-), 70.70, 76.33, 77.11, 77. (**E-30.4**)

### 5.2.2) Obtenção de derivados siliados a partir de 1,2:5,6-di-O-isopropilideno-D-glucitol 29.



Solubilizou-se o imidazol (0.28g, 3.9 mmoles) e o cloreto de terc-butildimetilsilila (0.47g, 2.7 mmol) em DMF (5.0 mL) sob atmosfera inerte (Argônio) e banho de gelo, adicionou-se o composto **29** (0.36g, 1.4 mmol). Essa mistura ficou sob agitação à 0 graus por 6h. Em seguida, levou-se à seco sob pressão reduzida. Dissolveu-se então, a mistura em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , lavou-se com solução aquosa de NaCl, e

em seguida secou-se em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. O produto bruto foi purificado em coluna flash (heptano/EtOAc = 8:2) fornecendo os compostos disililado **31** (8%) e monosililado **32** (51 %).

A tentativa de sililação de **32** com o mesmo procedimento não forneceu nenhum produto, recuperando-se todo o reagente.

Após a extração com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, submetemos **32** à reação de acetilação.

**1,2:5,6-di-O- isopropilideno-3,4-di-silila-D-glucitol 31**

Composto amorfo: óleo transparente.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS)** δ 0.09 (12H, s); 0.90 (18 H, s); 1.31 (3H, s); 1.33 (3H, s); 1.38 (3H, s); 1.41 (3H, s); 3.59 (1H, dd); 3.65 (1H, t); 3.80~4.0 (5H,m); 4.45 (1H, td).

**RMN <sup>13</sup>C (75.46 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS)** δ -4.4; -4.8; -4.5; -4.2; 18.11; 18.21; 24.48; 25.75; 25.85; 26.33; 26.54; 66.55; 66.32; 74.13; 74.83; 75.70; 108.55; 107.44

**RMN <sup>13</sup>C- DEPT (75.46 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS)** δ -4.4; -4.8; -4.5; -4.2; 24.48; 25.75; 25.85; 26.33; 26.54; 66.55 (-); 66.32 (-); 74.13; 74.83; 75.70.

**1,2:5,6-di-O-isopropilideno-(3)4-silil-D-glucitol 32**

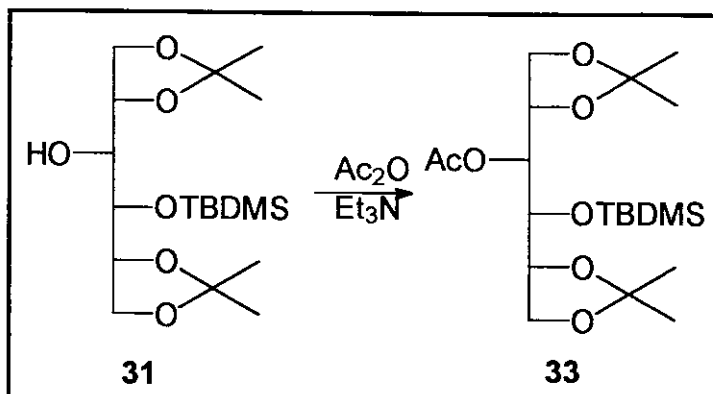
composto amorfo: óleo transparente

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS)** δ 0.14 (3H, s); 0.16 (3H, s); 0.91(9H, s); 1.32 (3H, s); 1.34 (3H, s); 1.38 (3H, s); 1.43 (3H, s); 3.21 (1H, t); 3.71 (1H, t); 3.80~4.30 (6H, m).

**RMN <sup>13</sup>C (75.46 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS)** δ -4.85; -4.07; 18.32; 25.24; 25.98; 25.81; 26.51; 26.93; 65.83; 67.41; 72.24; 74.86; 72.50; 76.58; 109.31.

**RMN <sup>13</sup>C - DEPT (75.46 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS)** δ -4.85; -4.07; 25.24; 25.98; 25.81; 26.51; 26.93; 65.83 (-); 67.41 (-); 72.24; 74.86; 72.50; 76.58.

### 5.2.3) Obtenção do derivado acetilado a partir de 1,2:5,6-di-O-isopropilideno-3-silila-D-glucitol **32**



À uma solução de **31** (64 mg, 0.17 mmol) em Et<sub>3</sub>N (2 mL) adicionou-se anidrido acético (1 mL), sob atmosfera inerte. Essa mistura ficou sob agitação por 5 h, em seguida foi adicionado solução aquosa de NH<sub>3</sub> (10% v/v) até pH neutro. A mistura foi dissolvida em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, lavada com solução aquosa de NaCl e a fase orgânica seca em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. O produto bruto foi purificado por CCE (heptano/EtOAc = 8:2), com 32% de rendimento.

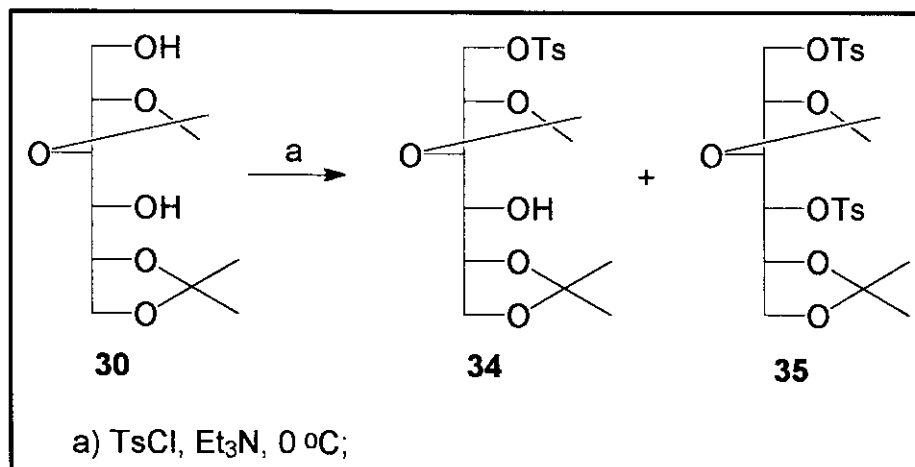
Composto amorfo : óleo transparente.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS)** δ .0.12 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 0.13 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 0.90 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 0.91 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.32 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.33 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.39 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.41 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.08, (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3.79 ( 2H, m, ), 3.88 (4H, m), 4.25 (1H, dd,) 4.83 (1H, dd),

**RMN <sup>13</sup>C (75.46 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS)** δ -4.24, -4.86, 20.94, 25.76,25.77, 26.66, 65.68, 66.63, 71.99, 73.28, 73.58, 76.40, 76.57, 109.21, 109.27, 170.37.

**RMN <sup>13</sup>C-DEPT (75.46 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS)** δ -4.24, -4.86, 25.76, 25.77, 26.66, 65.68 (-), 66.63 (-), 71.99, 73.28, 73.58, 76.40;

### 5.2.4) Obtenção de derivados tosilados a partir 2,3:5,6 di-O-isopropilideno-D-glucitol **30**



À uma solução de **30** (1.45g, 5.5 mmol) em Et<sub>3</sub>N (5.0 mL) adicionou-se TsCl (1.43g), sob atmosfera de Argônio e banho de gelo. Essa mistura ficou sob agitação à 0 graus por 6h e à temperatura ambiente por 14 h.. A mistura foi dissolvida em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, lavada com solução aquosa de NaCl e seca em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. O produto bruto foi purificado em coluna por cromatografia flash (heptano/EtOAc = 6:4) fornecendo o produto monotosilado **34** (45%) e o ditosilado **35** (35%).

#### Uso de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, sem agitação:

Num procedimento análogo, ao descrito acima, à uma solução de **30** (0.60 g, 2.28 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.0 mL), Et<sub>3</sub>N (0.3 mL) adicionou-se TsCl (0.43g), sob atmosfera de Argônio e banho de gelo. A reação foi mantida em refrigerador sem agitação magnética por 14 hs. Após tratamento análogo ao já descrito, obteve-se 63% de **34**, 5% de **35** e 25% de **30**.

#### 2,3:5,6-di-O-isopropilideno-1-tosila-D-glucitol **34**

Composto amorfo: óleo transparente.

IV (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>: 3512.4; 1371.5; 1170.0; 1069.6; 737.4. (E-34.1)

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS) δ 1.39 (6H, s, CH<sub>3</sub>), 1.33 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.35 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.43 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.28 (1H, m, OH), 3.45 (1H, td, J= 3.0 e 7.6 Hz, H<sub>4</sub>); 3.9~4.3 (7H, m, H<sub>1</sub>, H<sub>1'</sub>, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub> e H<sub>6'</sub>); 7.38 (2H, d, J=8.4 Hz, arom.); 7.81 (2H, d, J=8.4 Hz, arom.). (E-34.2)

**RMN <sup>13</sup>C (75,45 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS) δ** 21.68, 25.28, 26.80, 26.91, 26.97, 67.19, 69.08, 71.32, 74.72, 76.32, 77.89, 109.75, 110.43, 128.27, 130.13, 132.09, 145.30. **(E-34.3)**

**RMN <sup>13</sup>C - DEPT (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS) δ** 21.69, 25.28, 26.91, 26.97, 67.19 (-), 69.08(-), 71.32, 74.72, 76.32, 77.89, 109.75, 110.43, 128.27, 130.13. **(E-34.4)**

**2,3:5,6-di-O-isopropilideno-1,4-di-tosila-D-glucitol 35**

Sólido amorfo branco

$\alpha_D = +7.9$  obtido (CHCl<sub>3</sub>); (lit<sup>28</sup> +6.8)

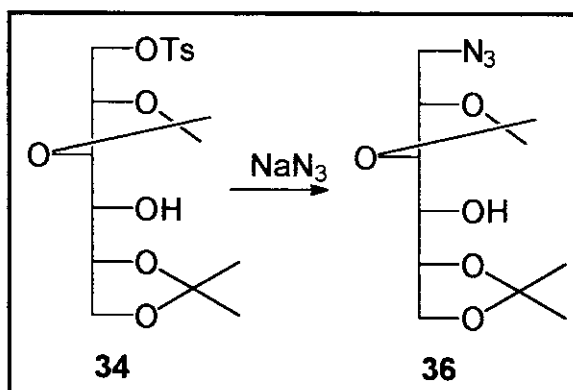
**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS) δ** 1.30 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.35 (6H, s, CH<sub>3</sub>), 1.39 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.45 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.46 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3.81 (1H, ft, J=7.5 Hz, H<sub>6</sub>), 3.95 (2 H, dd, J= 3.8 e 7.5Hz, H<sub>4</sub> e H<sub>6</sub>), 4.06~4.11 (3H, m, H<sub>1</sub>', H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>), 4.25 (1H, dd, J= 11.4 e 2.3Hz, H<sub>1</sub>), 4.65~4.72 (1H, m, H<sub>2</sub>), 7.72 (4H, fd), 7.35 (4H, m). **(E-35.2)**

**RMN <sup>13</sup>C (75,47 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS) δ:** 21.55, 21.66, 25.57, 25.99, 26.76, 27.04, 65.66, 67.77, 74.08, 74.88, 78.74, 78.81, 109.65, 110.75, 127.89, 127.95, 129.77, 129.87, 132.11, 132.99, 145.05, 145.45. **(E-35.3)**

**RMN <sup>13</sup>C (75,47 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS) δ:** 21.55, 21.61, 25.57, 25.99, 26.76, 65.66 (-), 67.77 (-), 74.08, 74.88, 78.74, 78.81, 109.65, 110.75, 127.89, 127.95, 129.77, 129.87. **(E-35.4)**



### 5.2.5) Obtenção do derivado azida a partir de 2,3:5,6-di-isopropilideno-D-glucitol **34**



À uma solução de composto monotosilado **34** (1.15g, 2.8 mmol) em DMF (5.0 mL) adicionou-se  $\text{NaN}_3$  (0.49g, 6.1 mmol) e  $\text{H}_2\text{O}$  (1 mL). Essa mistura ficou sob agitação e refluxo à 70 graus por 12h. A solução resultante foi dissolvida em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , havendo a formação de um precipitado branco, que foi filtrada em celite e a fase orgânica seca em  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Numa tentativa de se separar o DMF, gotejamos a fase orgânica em um funil de placa porosa com gelo picado, a fim de se solubilizar o DMF com a água e separar o composto orgânico, que precipita e é extraído com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . O solvente foi eliminado à pressão reduzida (evaporador rotativo para eliminar o  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e bomba mecânica para evaporar o DMF). O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (heptano/EtOAc = 7:3) fornecendo a azida **36** (68%).

A utilização de  $\text{CH}_3\text{CN}$ , como solvente leva à uma queda de 20% no rendimento de obtenção da azida.

Composto amorfo: óleo transparente, recristalizado em  $\text{CHCl}_3$ , sólido na forma de agulhas brancas.

p.f.: 87~90° C.

$\alpha_D^{20} = + 28.5$  obtido ( $\text{CHCl}_3$ );

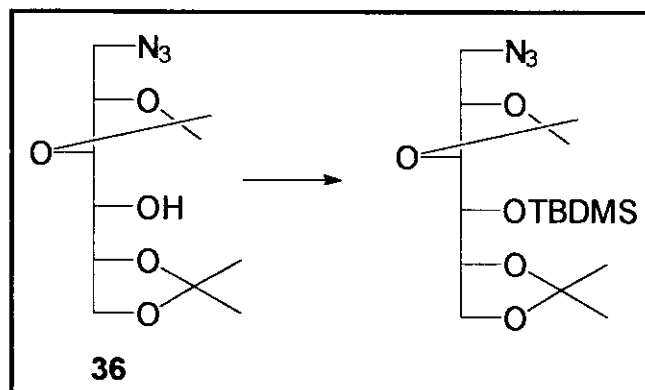
IV ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 3453.9; 2104.9; 1372.6; 1069.4. (E-36.1)

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ )  $\delta$  1.35 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ); 1.41 (3 H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.44 (3 H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.48 (3 H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.43 (1H, d,  $J=8.0$  Hz, -OH), 3.36 (1H, dd,  $J=5.4$ , 13.8 Hz,  $\text{H}_1$ ), 3.45 (1H, dt,  $J=3.0$ , 8.0 Hz,  $\text{H}_4$ ), 3.58 (1H, dd,  $J= 13.8$  e 4.2Hz,  $\text{H}_1'$ ), 3.90~4.20 (4H, m,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_5$  e  $\text{H}_6$ ,  $\text{e}$ ), 4.23 (1H, m,  $\text{H}_2$ ). (E-36.2)

RMN  $^{13}\text{C}$  (75.46 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ )  $\delta$  25.08, 26.64, 26.83, 51.72, 67.02, 70.94, 75.94, 76.18, 78.07, 109.54, 110.06. (E-36.3)

RMN  $^{13}\text{C}$  - DEPT (75.46 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ )  $\delta$  25.08, 26.64, 26.83, 51.72 (-), 67.02 (-), 70.94, 75.94, 76.18, 78.07. (E-36.4)

### 5.2.6) Obtenção do derivado sililado a partir de 1-azida-1-deoxi-2,3:5,6-di-O-isopropilideno-D-glucitol **36**

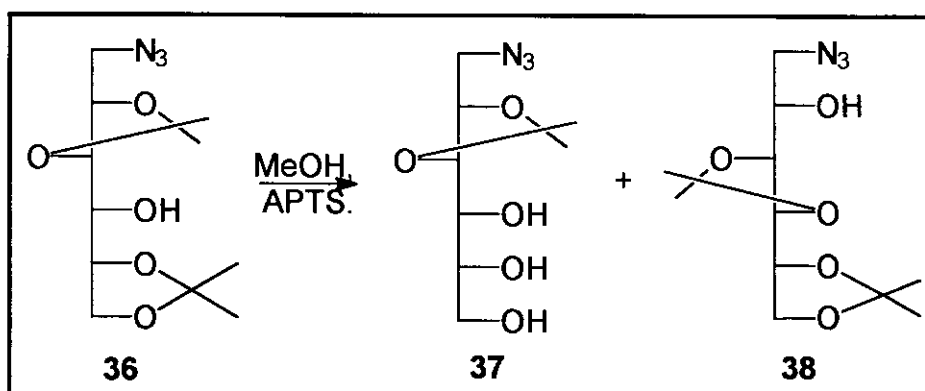


À uma solução de azida **36** (222 mg, 0.8 mmoles) em DMF (3,0 mL), sob banho de gelo, adicionou-se TBDMSCI (316 mg, 2,8 mmoles) e imidazol (171 mg, 2,5 mmoles), agitação sob atmosfera inerte à t.a. por 28 horas. Essa mistura foi extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e lavada com solução aquosa saturada de NaCl. A fase orgânica foi seca em  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro e o solvente eliminado à pressão reduzida em evaporador rotativo e bomba mecânica. O produto bruto foi purificado por coluna flash, sistema eluente heptano/acetato 7:3.

Recuperação de 20% do reagente **36** e 15% do produto sililado.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ )  $\delta$  0.11, 0.13, 0.89, 0.93, 1.26, 1.33, 1.41, 1.43, 3.30, 3.64, 3.85, 4.03, 4.17.

### 5.2.7) Reação de hidrólise seletiva de 1-azida-1deoxi-2,3:5,6-di-O-isopropilideno-D-glucitol **36**



À uma solução de azida **36** (0.35g, 1.24 mmol) em MeOH (1.8 mL) adicionou-se ácido para-tolueno-sulfônico (APTS, catalisador, 0.1 mmol), início da reação em banho de gelo. Essa mistura ficou sob agitação e temperatura ambiente por aproximadamente 5h. À solução resultante adicionou-se solução aquosa de  $\text{NH}_3$  (10% v/v) até neutralização verificado com papel indicador. Dissolveu-se em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  lavou-se com solução aquosa de NaCl e secou-se em  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . O produto bruto foi purificado em coluna flash (heptano/EtOAc = 7:3) fornecendo os compostos **37** (30%), **38** (16%), e reagente **36** (17%).

Essa reação foi repetida usando **36** (140 mg, 0.49 mmoles) em MeOH (2.0 mL) em agitação à temperatura ambiente e obteve-se 27% de **37** que se forma na primeira hora de agitação e a formação do diacetônio **38** é observada na segunda hora de reação.

Mantendo a reação sob gelo o tempo todo, observa-se a formação do triol **37**, somente após 6 horas de reação e isolou-se após 12 horas de reação em refrigerador, 33% de **37** e 24% do **36**, além de 15% de **38**.

#### 1-azida-1deoxi-2,3-isopropilideno- D-glucitol **37**

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ )  $\delta$  1.35 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.39 (6H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.41 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 3.48 (1H, dd,  $J=5.5$  e 11.9 Hz,  $\text{H}_1$ ), 3.57 (1H, dd,  $J=5.5$  e 11.9 Hz,  $\text{H}_1'$ ), 3.71 (1H, t,  $J=7.5$  Hz,  $\text{H}_4$ ), 3.95 (1H, dd,  $J=4.7$  e 8.6 Hz,  $\text{H}_6$ ), 4.05 (m,  $\text{H}_5$ ), 4.17 (2H, m,  $\text{H}_{3,6}$ ), 5.15 (m,  $\text{H}_2$ ).

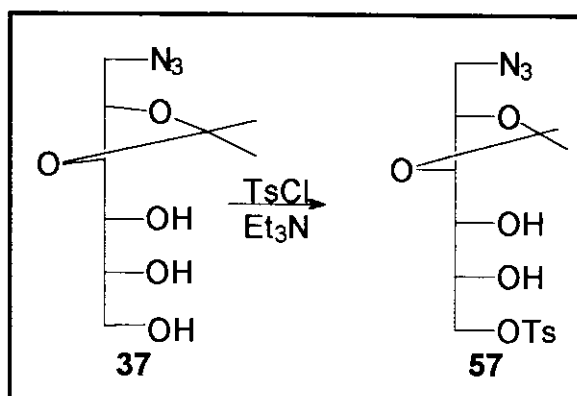
**1-azida-1deoxi-3,4:5,6-di-O-isopropilideno- D-glucitol 38**

Composto líquido viscoso, óleo transparente.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS)** δ 1.35 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.39 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.42 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.43 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.50 (1H, d, J=8.1Hz), 3.47 (1H, dd, 11.9 e 5.5Hz, H<sub>1</sub>), 3.57 (1H, dd, J=11.9 e 7.1Hz, H<sub>1</sub>), 3.88~4.00 (3H, m, H<sub>3,4,5</sub>), 4.16 (dd, J=5.9 e 8.4 Hz, H<sub>6</sub>). **(E-38.2)**

**RMN <sup>13</sup>C (75.46 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS)** δ 25.07, 26.51, 26.75, 26.94, 54.24, 67.89, 69.46, 77.10, 77.46, 80.50, 109.96, 110.00. **(E-38.3)**

**RMN <sup>13</sup>C-DEPT- (75.46 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS)** δ 25.07, 26.75, 26.94, 54.24(-), 67.89(-), 69.46, 77.10, 77.46, 80.50. **(E-38.4)**

**5.2.8) Obtenção de derivados tosilados de 1-azida-1deoxi-2,3-isopropilideno-D-glucitol 37**

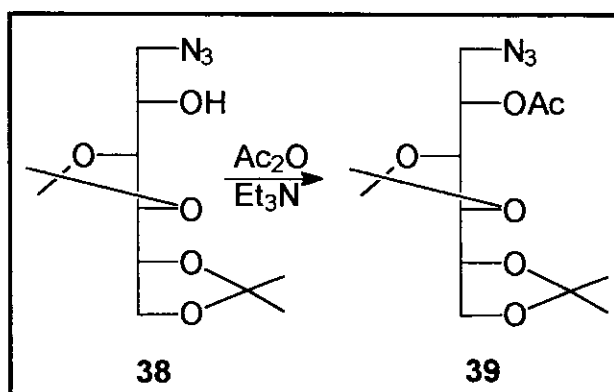
À uma solução de **37** (90 mg, 0.4 mmol) em Et<sub>3</sub>N (1.0 mL) adicionou-se TsCl (90,7 mg, 0,47 mmoles), sob atmosfera de Argônio e banho de gelo. Essa mistura ficou sob agitação à 0 graus por 6h . Em seguida, levou-se a mistura à seco sob pressão reduzida. Essa mistura foi dissolvida em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, lavada com solução aquosa de NaCl e seca em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Levada à seco em evaporador rotativo e em seguida dissolvida em MeOH e novamente levada à seco em evaporador rotativo, repetiu-se a dissolução em MeOH até a eliminação da Et<sub>3</sub>N. O produto bruto (0.164g) foi tratado por CCE (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 2%) fornecendo 7 frações, onde uma das frações foi novamente submetida à CCE fornecendo produto monotosilado com baixo rendimento(8%).

**1-azido-1-deoxi-5-tosila-2,3-O-isopropilideno-D-glucitol 57.**

**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ )**  $\delta$  1.35 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.38 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.46 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.70 (1H, sl, OH), 3.46 (1H, dd,  $J=6.7$  e  $13.3$  Hz), 3.57 (1H, dd,  $J=6.7$  e  $13.3$  Hz), 4.86 (1H, td,  $J=1.7$  e  $6.7$  Hz), 4.07 (1H, ft,  $J=7.5$  Hz), 3.64~3.88 (4H, m), 7.36 (2H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.85 (2H, d,  $J=8.1$  Hz). (**E-57.1**)

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75.46 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ )**  $\delta$  26.38, 27.12, 21.69, 51.58, 77.84, 75.82, 77.78, 63.56, 72.73, 109.91, 129.91, 127.97, 133.30, 145.39. (**E-57.2**)

**RMN  $^{13}\text{C}$ -DEPT- (75.46 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ )**  $\delta$  26.38, 27.12, 21.69, 51.58 (-), 77.84, 75.82, 77.78, 63.56 (-), 172.73, 109.91, 129.91, 127.97. (**E-57.3**)

**5.2.9) Obtenção de 2-acetila-1-azida-1-deoxi-3,4:5,6-di-isopropilideno-D-glucitol 39**

A partir de 0.213 g da azida **38** (0.72 mmol) em 1.0 mL de  $\text{Et}_3\text{N}$  e 0.5 mL de anidrido acético, agitação à temperatura ambiente por 24 hs. Neutralização com  $\text{NH}_3$ , extração com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e seco em  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Purificação em CCE (sistema eluente, heptano acetato, 7:3), com um rendimento de 45%.

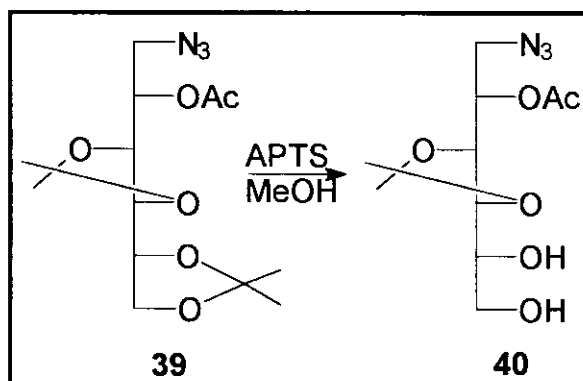
composto amorfo: óleo transparente.

**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ )**  $\delta$  1.34 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.39 (6H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.41 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.14 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 3.48 (1H, dd,  $J=11.9$ , 5.5 Hz,  $\text{H}_1$ ), 3.59 (1H, dd,  $J=11.9$ , 7.1 Hz,  $\text{H}_1$ ), 3.72 (1H, t,  $J=7.5$  Hz,  $\text{H}_4$ ), 3.95 (1H, dd,  $J=8.6$ , 4.7 Hz,  $\text{H}_6$ ), 4.02~4.09 (1H, m,  $\text{H}_5$ ), 4.12~4.18 (2H, m,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_6'$ ), 5.17~5.21 (1H, m,  $\text{H}_2$ ). (**E-39.2**)

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75.47 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ )**  $\delta$  20.84, 25.02, 26.46, 26.55, 27.25, 51.14, 67.13, 70.52, 77.39, 77.05, 78.96, 109.92, 110.20, 169.65. (**E-39.3**)

RMN <sup>13</sup>C-DEPT (75.47 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS) δ 20.84, 25.02, 26.46, 26.55, 27.25, 51.14 (-), 67.13 (-), 70.52, 77.39, 77.45, 78.96. (E-39.4)

### 5.2.10) Obtenção de 2-acetila-1-azida-1-deoxi-3,4-O-isopropilideno-D-glucitol 40.



Em uma solução de azida **39** (0.072g, 2,5 mmol) em 2,0 mL de MeOH, adicionou-se APTS (0.005g) e manteve-se a agitação por algumas horas. Acompanhamento da reação por CCD.

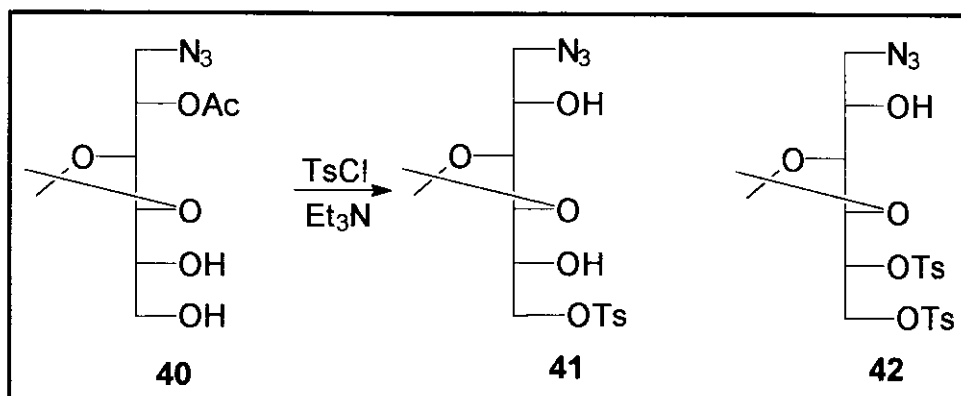
A separação foi realizada por CCE (sistema eluente, heptano:acetato, 6:4), fornecendo 0,081g da azida **40** (43% )

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS) δ 1.40 (6H, s, CH<sub>3</sub>), 2.17 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3.46 (1H, dd, J=4.2 e 13.0 Hz, H<sub>1</sub>), 3.62 (1H, dd, J=8.0 e 13.0 Hz, H<sub>1</sub>), 5.16~5.21 (1H, m, H<sub>2</sub>), 4.18 (1H, dd, J=2.0 e 7.0 Hz, H<sub>3</sub>), 3.65~3.85 (4 H, m, H<sub>4, 5, 6, 6'</sub>). (E-40.1)

RMN <sup>13</sup>C (75.47 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS) δ 20.98, 26.55, 27.17, 51.53 (-), 71.26, 78.30, 72.88, 76.04, 66.81, 109.96, 171.17, (E-40.2)

RMN <sup>13</sup>C-DEPT (75.47 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS) δ 20.98, 26.55, 27.17, 51.53, 71.26, 78.30, 72.88, 76.04, 66.81(-). (E-40.3)

### 5.2.11) Obtenção de derivados tosilados de 2-acetila-1-azida-1deoxi-3,4-O-isopropilideno-D-glucitol



Em uma solução de azida acetila **40** (0.030g, 0.103 mmol), em 1.0 mL de Et<sub>3</sub>N, foi adicionado TsCl (0.030 g, 0.16 mmol), reação mantida sob atmosfera inerte (argônio) e em banho de gelo por 4 horas. Em refrigerador durante 12 horas.

Tratamento: adição de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e extração com solução aquosa saturada de NaCl. As fases orgânicas foram reunidas e secas em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e o solvente foi eliminado sob pressão reduzida, em evaporador rotativo.

O produto bruto foi submetido a CCE, sistema eluente. 6:4 heptano-acetato, fornecendo 5 frações das quais identificaram-se o monotosilado **41** (15%) e o ditosilado **42** (13%).

#### 2-acetila-1-azida-1deoxi-3,4-O-isopropilideno-6-tosila-D-glucitol **41**

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS)** δ 1.34 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.36 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.16 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.46 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.84 (1H, sl, -OH), 3.40 (1H, dd, J=12.9 e 4.7Hz, H<sub>1</sub>), 3.61 (1H, dd, J=12.9 e 7.8Hz, H<sub>1'</sub>), 3.67 (1H, dd, J=8.6 e 7.4 Hz, H<sub>3</sub>), 3.74~3.84 (1H, ml, H<sub>5</sub>), 4.10 (1H, dd, J=10.6 e 5.5 Hz, H<sub>6</sub>), 4.12 (1H, dd, J=2.5 e 7.4 Hz, H<sub>4</sub>), 4.27 (1H, dd, J=2.5 e 10.6 Hz, H<sub>6'</sub>), 5.12~5.18 (1H, m, H<sub>2</sub>), 7.37 (2H, d, J=8.1, aromáticos), 7.81 (2H, d, J=8.1, aromáticos). (**E-41.1**)

**RMN <sup>13</sup>C (75.47 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS)** δ 20.94, 21.69, 26.50, 27.13, 51.25, 71.27, 71.49, 71.67, 74.85, 78.99, 110.41, 128.05, 129.90, 145.18, 170.90 (**E-41.2**)

**RMN <sup>13</sup>C-DEPT-(75.47 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS)** δ 20.94, 21.69, 26.50, 27.13, 51.25 (-), 71.27, 71.49(-), 71.67, 74.85, 78.99, 128.05, 129.90. (**E-41.3**)

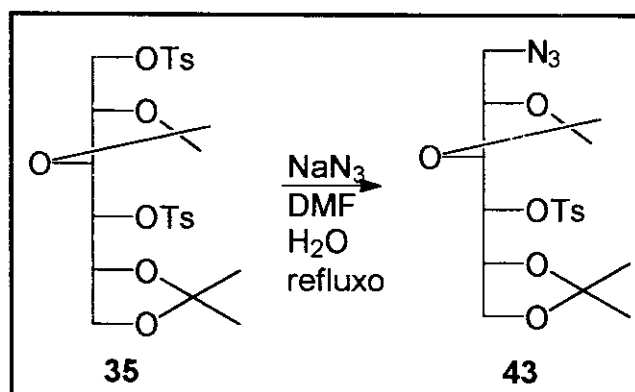
**2-acetila- 1-azida-1-deoxi-3,4-O-isopropilideno-5,6-ditosila-D-glucitol 42**

composto amorfo: óleo viscoso transparente.

**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ )  $\delta$ :** 1.59 (6H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.11 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.46 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.47 (3 H, s,  $\text{CH}_3$ ), 3.40 (1H, dd,  $J=12.2$  e  $5.2\text{Hz}$ ,  $\text{H}_1$ ) 3.49 (1H, dd,  $J=12.2$  e  $7.5$  Hz,  $\text{H}_1$ ), 3.97 (1H, ft,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $\text{H}_4$ ), 4.10 (1H, dd,  $J=11.5$  e  $5.6\text{Hz}$ ,  $\text{H}_6$ ), 4.14 (1H, dd,  $J=8.4$  e  $1.9$  Hz,  $\text{H}_3$ ), 4.27(1H, dd,  $J=11.5$  e  $1.9\text{Hz}$ ,  $\text{H}_6$ ), 4.62~4.74 (1H, m,  $\text{H}_5$ ), 5.02~5.10 (1H, m,  $\text{H}_2$ ), 7.32 (2H, d,  $J=8.1$ , aromático), 7.35 (2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ , aromático), 7.67 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ , aromático), 7.77 (2H, d,  $J=8.4$  Hz, aromático). **(E-42.1)**

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75.47 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ )  $\delta$**  20.85, 21.72, 21.78, 26.62, 27.16, 50.96, 67.54, 70.27, 74.17, 77.86, 77.96, 111.27, 128.07, 128.14, 129.92, 129.98, 145.22, 145.63, 170.04. **(E-42.2)**

**RMN  $^{13}\text{C}$ -DEPT (75.47 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ )  $\delta$**  20.85, 21.72, 21.78, 26.62, 27.16, 50.96 (-), 67.54 (-), 70.27, 74.17, 77.86, 77.96, 128.07, 128.14, 129.92, 129.98. **(E-42.3)**

**5.2.12) Obtenção de 1-azida-1deoxi-2,3:5,6-di-O-isopropilideno-4-tosila-D-glucitol 43**

À uma solução do composto ditosilado **35** (1.105g, 1.79 mmol) dissolvida em 5,0 mL de DMF, adicionou-se  $\text{NaN}_3$  (0.120g, 1.84 mmol) e 1.0 mL de  $\text{H}_2\text{O}$ . Agitação e refluxo à  $75^\circ\text{C}$ , por 3 hs. Adicionei  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , havendo precipitação de um sólido branco que foi filtrado em celite. Eliminação do solvente em evaporador rotativo acoplado à bomba mecânica de vácuo. O produto bruto foi submetido à purificação



em coluna flash, sistema eluente, heptano:acetato de etila, 7:3. Rendimento de 47% do produto e recuperação de 18% do reagente.

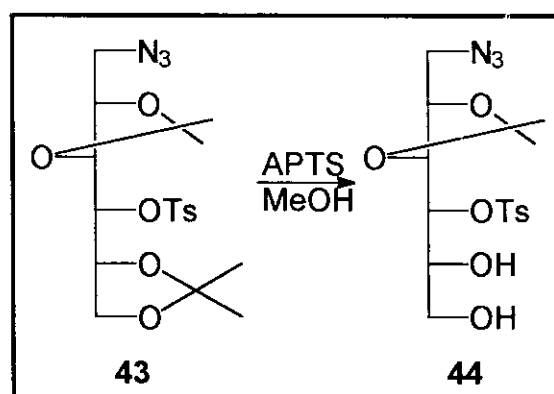
Composto: óleo transparente.

**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ )**  $\delta$  1.36 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.40 (6H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.41 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.47 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 3.50 (1H, dd,  $J=3.2, 13.7$  Hz,  $\text{H}_1$ ), 3.64 (1H, dd,  $J=4.2, 13.7$  Hz,  $\text{H}_1$ ), 3.82 (1H, dd,  $J=8.3, 7.4$ ,  $\text{H}_6$ ), 3.92~4.00 (1H, m,  $\text{H}_4$ ), 3.98 (1H, dd,  $J=7.4, 8.3$  Hz,  $\text{H}_6$ ), 4.08~4.16 (1H, m,  $\text{H}_5$ ), 4.19 (1H, dd,  $J=7.2, 8.3$  Hz,  $\text{H}_3$ ), 4.60~4.70 (1H, m,  $\text{H}_2$ ), 7.38 (2H, d,  $J=8.0$ , H-tosila), 7.84 (2H, d,  $J=8.4$  H-tosila). **(E-43.2)**

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75.46 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ )**  $\delta$  21.64, 25.28, 26.03, 26.86, 27.18, 51.44, 66.73, 74.71, 75.07, 79.08, 80.09, 109.77, 110.75, 127.83, 128.49, 133.24, 145.57. **(E-43.3)**

**RMN  $^{13}\text{C}$ -DEPT (75.46 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ )**  $\delta$  21.64, 25.28, 26.03, 26.86, 27.18, 51.44 (-), 65.73 (-), 74.71, 75.07, 79.08, 80.09, 127.83, 128.48. **(E-43.4)**

### 5.2.13) Obtenção de 1-azida-1deoxi-2,3-O-isopropilideno-4-tosila-D-glucitol **44** a partir de **43**.



Em uma solução de azida **43** (0.250g, 0.52 mmol) em 3,0 mL de MeOH, adicionou-se APTS (0.008g) e manteve-se a agitação por algumas horas, em banho de gelo. Acompanhamento da reação por CCD.

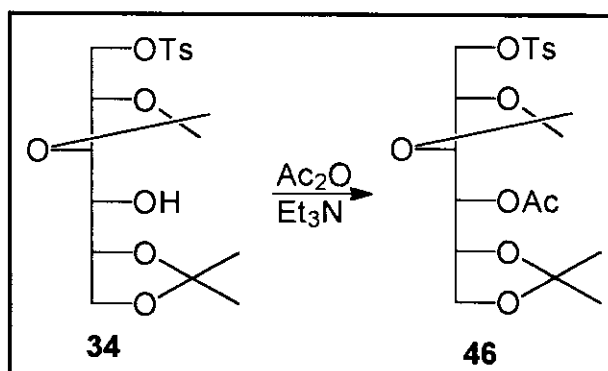
A separação foi realizada por cromatografia flash (sistema eluente, heptano:acetato, 1:1), fornecendo a azida **44** (52%)

**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ )**  $\delta$  1.37 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.42 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.47 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.40 (2H, ml), 2.60 (1H, ml), 3.47 (1H, dd, 4.5, 13.7 Hz,  $\text{H}_1$ ), 3.36 (1H, dd, 3.2, 13.7 Hz,  $\text{H}_1$ ), 4.71 (1H, m,  $\text{H}_2$ ), 4.28 (1H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ,  $\text{H}_3$ ), 4.08 (1H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ,  $\text{H}_4$ ), 3.72 (3 H, sl,  $\text{H}_5$ ,  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_6'$ ), 7.38 (2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ , aromáticos), 7.83 (2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ , aromáticos). (**E-44.1**).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75.46 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ )**  $\delta$  26.79, 26.98, 21.68, 51.56, 79.98, 74.27, 80.43, 69.82, 64.75, 110.72, 127.85, 130.00, 133.14, 145.63. (**E-44.2**)

**RMN  $^{13}\text{C}$ -DEPT (75.46 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ )**  $\delta$  26.79, 26.98, 21.68, 51.56 (-), 79.98, 74.27, 80.43, 69.82, 64.75 (-), 110.72, 127.85, 130.00. (**E-44.3**)

#### 5.2.14) Obtenção de 4-acetila-2,3:5,6-di-O-isopropilideno-1-tosila-D-glucitol **46**

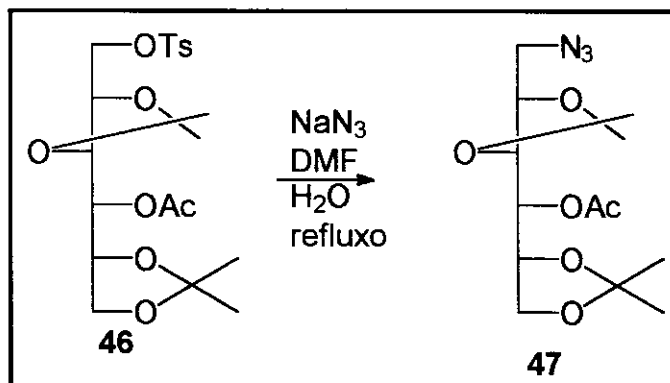


A partir de 1.600 g do derivado monotosilado **34** ( 3.88 mmol) em 10.0 mL de  $\text{Et}_3\text{N}$  e 1.0 mL de anidrido acético, agitação à temperatura ambiente por 24 hs. Neutralização com  $\text{NH}_3$ , extração com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e seco em  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Eliminação do solvente em evaporador rotativo, usando  $\text{MeOH}$ , várias vezes, para auxiliar o arraste de  $\text{Et}_3\text{N}$ . Purificação em coluna flash (sistema eluente, heptano acetato, 7:3), com um rendimento de 76~96%.

Na repetição deste procedimento com o uso de 4-DMAP (0.1 eq.), como catalisador, e agitação em banho de gelo, notamos uma melhora no rendimento para 99%.

**I.V. ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 2988.1; 1745.9; 1371.9; 1226.3; 1117.6; (**E-46.1**)

### 5.2.15) Obtenção de 4-acetila-1-azida-1-deoxi-2,3:5,6 di-O-isopropilideno-D-glucitol **47**



Procedimento semelhante ao descrito no item 5.2.5, partindo-se de 4,21g (9.2 mmol) de acetila-tosila **46**, 0.830 g de  $\text{NaN}_3$  (12.7 mmol), 10.0 mL DMF e 2.0 mL  $\text{H}_2\text{O}$ . Purificação por coluna flash (sistema eluente, heptano: acetato 7:3) (86%).

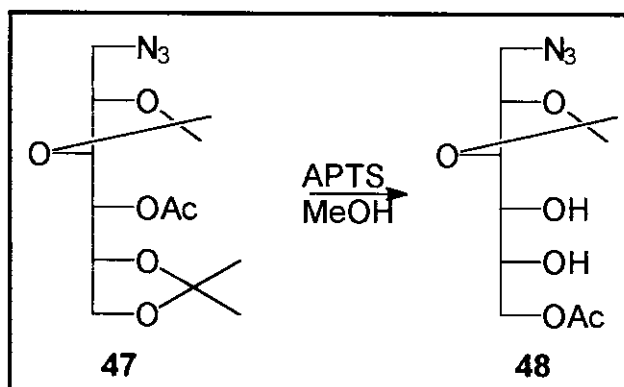
composto amorfo: sólido branco

I.V. ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2988.6; 2104.8; 1740.1; 1372.6; 1225.0; 1070.4 . (**E-47.1**)

**RMN  $^1\text{H}$ - (300 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ )**  $\delta$ : 1.34 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.38 (6 H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.44 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ) , 2.12 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 3.29 (1H, dd,  $J=4.3$  e 12.9 Hz,  $\text{H}_1$ ), 3.59 (1H, dd,  $J=5.4$  e 12.9 Hz,  $\text{H}_1$ ), 3.88 (2H, m,  $\text{H}_2$  e  $\text{H}_6$ ), 4.04 (1H, dd,  $J=6.4$  e 8.6 Hz,  $\text{H}_6$ ), 4.13 (1H, dd,  $J=2.1$  e 7.5 Hz,  $\text{H}_3$ ), 4.26 (1H, fq,  $J=6.4$  e 12.8 Hz,  $\text{H}_5$ ), 5.02 (1H, dd,  $J=2.1$  e 6.4 Hz,  $\text{H}_4$ ). (**E-47.2**)

**RMN  $^{13}\text{C}$ - (75.47 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ )**  $\delta$ : 20.76, 25.33, 26.52, 27.00, 51.06, 66.14, 70.35, 74.91, 75.68, 76.84, 109.45, 110.02, 170.30 . (**E-47.3**)

**RMN  $^{13}\text{C}$ -DEPT (75.47 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ )**  $\delta$ : 20.76, 25.33, 26.52, 27.00, 51.06(-), 66.14 (-), 70.35, 74.91, 75.68, 76.84. (**E-47.4**)

5.2.16) Obtenção de 6-acetila-1-azido-2,3-O-isopropilideno-D-glucitol **48**

À uma solução de acetila azida **47** (1.101g, 3.36 mmol) em MeOH (5.0 mL) adicionou-se ácido para-tolueno-sulfônico (APTS, catalisador, 0.1 mmol). Essa mistura ficou sob agitação e banho de gelo, por aproximadamente 5h. À solução resultante adicionou-se solução aquosa de NH<sub>3</sub> (10% v/v) até neutralização verificado com papel indicador. Dissolveu-se em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> lavou-se com solução aquosa de NaCl e secou-se em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

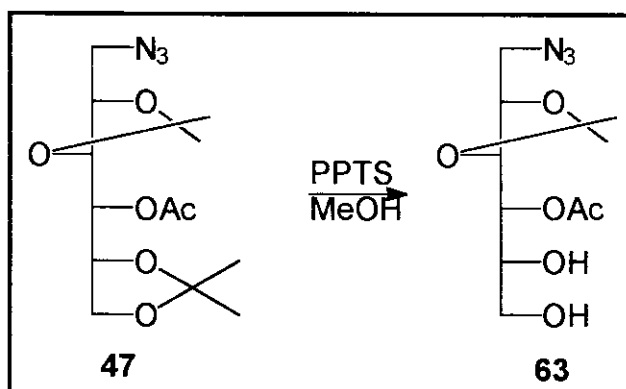
O material bruto foi separado por coluna flash, sistema eluente heptano/acetato 1:1), com rendimento de 40% de produto **48** e recuperação de 40% de acetila azida **47**

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS) δ:** 1.45 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.48 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.11 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.64 (1H, s, J=9.5 Hz, OH), 2.82 (1H, dl, J=4.8 Hz, OH), 3.35 (1H, dl, J=5.0 e 13.2Hz, H<sub>1</sub>), 3.49 (1H, tl, H<sub>4</sub>), 3.57 (1H, dd, J=4.1 e 13.2 Hz, H<sub>1</sub>), 3.84 (1H, sl, H<sub>5</sub>), 4.2~4.3 (3H, m, H<sub>2</sub>), 4.19 (1H, dd, J=2.5 e 8.2 Hz, H<sub>3</sub>), 4.25 (1H, dd, J=5.5 e 12.3 Hz, H<sub>6</sub>), 4.43 (dd, 2.7 e 12.3 Hz, H<sub>6</sub>). (**E-48.1**)

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/D<sub>2</sub>O/TMS) δ:** 1.45 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.48 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.11 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3.35 (1H, dl, J=5.0 e 13.2Hz, H<sub>1</sub>), 3.49 (1H, dd, J=2.2 e 7.9 Hz, H<sub>4</sub>), 3.57 (1H, dd, J=4.1 e 13.2 Hz, H<sub>1</sub>), 4.2~4.3 (3H, m, H<sub>2</sub>), 4.19 (1H, dd, J=2.5 e 8.2 Hz, H<sub>3</sub>), 4.25 (1H, dd, J=5.5 e 12.3 Hz, H<sub>6</sub>), 4.43 (dd, 2.7 e 12.3 Hz, H<sub>6</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (75.47 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS) δ:** 20.84, 26.94, 51.54, 66.21, 68.94, 71.84, 75.89, 76.58, 110.09, 171.73. (**E-48.2**)

**RMN <sup>13</sup>C-DEPT (75.47 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS) δ:** 20.84, 26.94, 51.54 (-), 66.21(-), 68.94, 71.84, 75.89, 76.58. (**E-48.3**)

Uso de PPTS: Obtenção de 4-acetila-1-azido-2,3-isopropilideno-D-glucitol **63**

À uma solução de acetila azida **47** (0.533g, 1.62 mmol) em MeOH (5.0 mL) adicionou-se piridinium-para-tolueno-sulfônico (PPTS, 0.050g). Essa mistura ficou sob agitação e à temperatura ambiente por aproximadamente 12h. O acompanhamento por CCD, não mostrou a formação de produto, submeteu-se a reação à aquecimento à 50 graus e agitação.

À solução resultante adicionou-se solução aquosa de  $\text{NH}_3$  (10% v/v) até neutralização verificado com papel indicador. Separou-se o produto bruto, por coluna flash, (heptano\acetato, 1:1), com rendimento de 6,5% do 6 acetila, 45% 4-acetila e 38% do reagente .

Composto amorfo: óleo transparente.

**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ )**  $\delta$  1.38 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.42 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.10 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 3.29 (2H, dd,  $J=13.3$  e 5.0 Hz,  $\text{H}_1$  e  $\text{H}_6$ ), 3.55 (2H, dd,  $J=3.3$  e 3.7Hz,  $\text{H}_1$  e  $\text{H}_6$ ), 3.65 (2H, L,  $-\text{OH}$ ), 3.80 ~3.90 (2H, m,  $\text{H}_2$  e  $\text{H}_5$ ), 4.15 (1H, dd,  $J=8.2$  e 2.2 Hz,  $\text{H}_3$ ), 4.85 (1H, dd,  $J= 8.0$  e 2.3 Hz,  $\text{H}_4$ ). (**E-63.1**)

**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}/\text{D}_2\text{O}$ )**  $\delta$ 1.42 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.48 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.15 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 3.34 (1H, dd,  $J=13.2$  e 5.1Hz,  $\text{H}_1$ ), 3.53 (2H, dd,  $J=12.0$  e 5.1 Hz,  $\text{H}_6$ ), 3.60 ( 1H, dd  $J=13.2$  e 3.5 Hz,  $\text{H}_1$ ), 3.69 (1H, dd,  $J= 12.1$  e 3.2Hz,  $\text{H}_6$ ), 3.82~3.99 (2H, m,  $\text{H}_2$  e  $\text{H}_5$ ), 4.33 (1H, dd,  $J=8.3$  e 2.2Hz,  $\text{H}_3$ ), 4.91. (1H, dd,  $J= 8.1$  e 2.1 Hz,  $\text{H}_4$ ).

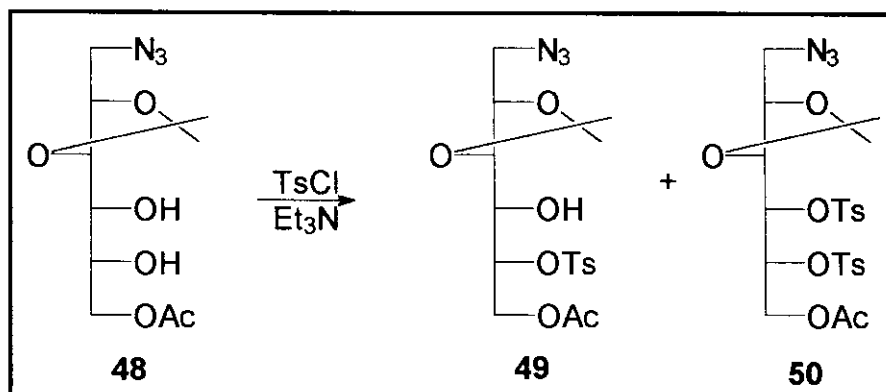
**RMN  $^{13}\text{C}$  (75.47 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ )**  $\delta$ :21.37, 27.16, 27.61, 51.75, 63.36, 70.62, 71.18, 76.24., 77.02, 110.63, 171.72, (**E-63.2**)

**RMN  $^{13}\text{C}$ -DEPT (75.47 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ )**  $\delta$  21.48, 27.26, 27.70, 51.85 (-), 63.38 (-), 70.68, 71.25, 76.29, 77.12. (**E-63.3**)

RMN  $^{13}\text{C}$  (75.47 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}/\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : 20.69, 26.46, 26.90, 51.02, 62.51, 69.88, 70.34, 75.64, 76.28, 109.94, 171.08

RMN  $^{13}\text{C}$ -DEPT (75.47 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}/\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  20.69, 26.46, 26.90, 51.02 (-), 62.51 (-), 69.88, 70.34, 75.64, 76.28

### 5.2.17) Obtenção de derivados tosilados a partir de 6-acetila-1-azido-1-deoxi-2,3-isopropiliden -D-glucitol **48**



À uma solução de azida acetila diol **48** (0.250g, 0.87 mmol) em 5.0 mL de  $\text{Et}_3\text{N}$ , sob atmosfera inerte e banho de gelo, adicionou-se  $\text{TsCl}$  (0,486g, mmol). Reação mantida no refrigerador por 12hs.

Adicionou-se  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , lavou-se com solução aquosa saturada de  $\text{NaCl}$  e a fases orgânicas secas em  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro.

Separação por coluna flash, sistema eluente 7:3, heptano: acetato de etila, e identificou-se o composto monotosilado **49** (30%) e ditosilado **50** (20%).

### 6-acetila-1-azido-1-deoxi-2,3-isopropilideno-5-tosila-D-glucitol **49**

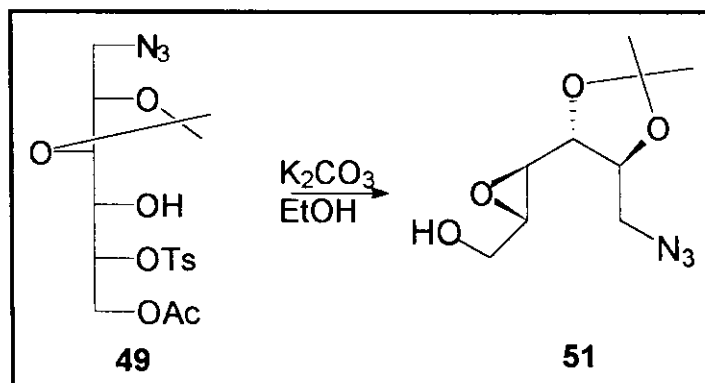
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ )  $\delta$  1.33 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.39 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.01 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.45 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.66, (1H, d,  $J=9.8\text{Hz}$ ,  $-\text{OH}$ ), 3.24 (1H, dd,  $J=13.3$  e  $4.4\text{Hz}$ ,  $\text{H}_1$ ), 3.54 (1H, dd,  $J=13.3$  e  $4.0\text{Hz}$ ,  $\text{H}_1$ ), 3.62 (1H, ft,  $J=9.4$  e  $1.0\text{Hz}$ ,  $\text{H}_4$ ), 3.86 (1H, dd,  $J=8.3$  e  $1.1\text{Hz}$ ,  $\text{H}_3$ ), 4.15~4.18 (1H, m,  $\text{H}_2$ ), 4.32 (1H, dd,  $J=12.7$  e  $5.1\text{Hz}$ ,  $\text{H}_6$ ), 4.50 (1H, dd,  $J=12.7$  e  $2.5\text{Hz}$ ,  $\text{H}_6$ ), 4.66~4.74 (1H, m,  $\text{H}_5$ ), 7.36 (2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ , aromático), 7.82( 2H, d, aromático). (**E-49.1**)

RMN  $^{13}\text{C}$  (74.75 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ )  $\delta$  20.87, 21.69, 26.95, 26.79, 50.89, 62.46, 66.96, 75.56, 75.72, 79.03, 111.78, 129.28, 131.26, 144.29, 167.78. (**E-49.2**)

RMN <sup>13</sup>C-DEPT-(74.75 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS) δ 20.87, 21.69, 26.95, 26.79, 50.89 (-), 62.46 (-), 66.96, 75.56, 75.72, 79.03, 111.78, 129.28, 131.26. (E-49.3)

### 5.2.18) Obtenção de 4,5-anidro-1-azido-1-deoxi-2,3-isopropilideno-D-glucitol

51



À uma solução de azida tosil **49** (0.100g, 0.27 mmoles) em 5.0 mL de MeOH (tratado) , adicionou-se K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.114g, 0,82 mmoles), agitação à temperatura ambiente por 1 hora.

Purificação por CCD, (sistema eluente: heptano:acetato, 1:1). Obteve-se 0.0278 g de composto, num rendimento de 45%.

Em todos os processos de separação por CCE cujos compostos desejados não eram visíveis quando expostos à radiação ultra violeta, usou-se o seguinte procedimento:

A faixa a ser separada foi reconhecida, usando-se padrões laterais que foram "plotados" (aplicados) à mesma altura da faixa de amostra a ser eluída.

Contudo, a faixa de amostra e os "plots" a serem usados como padrão, estão separados por vincos na camada de sílica, em todo o comprimento da placa. Após término da eluição da fase móvel, as laterais da placa, onde estavam os "plots" foram borrifados com molibdato de amônia e queimados com um soprador térmico. Sendo então, a faixa separada na altura dos padrões. Quando a placa foi borrifada e queimada, tomou-se o cuidado de cobrir-se com papel alumínio o restante da placa, para se evitar a contaminação e perda do composto desejado.

composto amorfo: óleo viscoso transparente.

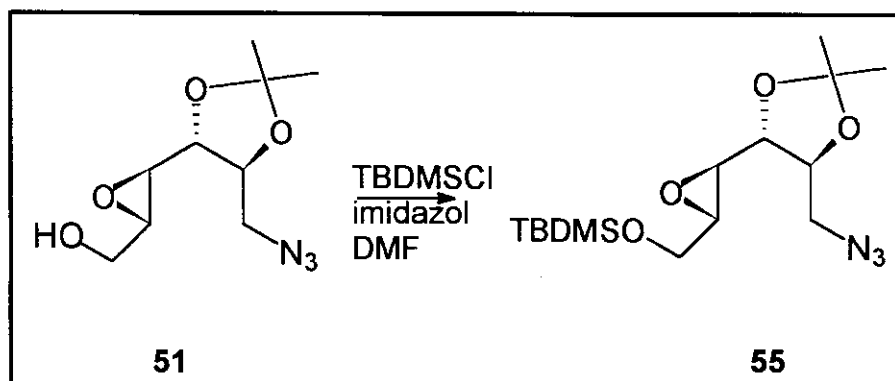
IV ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3425.1; 2107,0;

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ )  $\delta$ : 1.42 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.45 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.00 (1H, L, -OH), 3.15 (1H, dd,  $J=2.2$  e 4.5 Hz,  $\text{H}_4$ ), 3.25 (1H, m,  $\text{H}_5$ ), 3.39 (1H, dd,  $J=4.5$  e 13.1 Hz,  $\text{H}_1$ ), 3.59 (1H, dd,  $J=4.5$  e 13.1 Hz,  $\text{H}_1'$ ), 3.71 (1H, dl,  $J=3.1$  e 13.1 Hz,  $\text{H}_6$ ), 3.92 (1H, dd,  $J=2.2$  e 4.5 Hz,  $\text{H}_3$ ), 3.96 (1H, dd,  $J=2.4$  e 13.1 Hz,  $\text{H}_6'$ ), 4.10~4.18 (1H, m,  $\text{H}_2$ ). (E-51.2)

RMN  $^{13}\text{C}$  (75.46 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ )  $\delta$ : 26.58, 26.85, 51.48, 53.81, 55.62, 60.56, 77.51, 77.28, 110.56. (E-51.3)

RMN  $^{13}\text{C}$  -DEPT- (75.46 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ )  $\delta$ : 26.58, 26.85, 51.48 (-), 53.81, 55.62, 60.56 (-), 77.51, 77.28. (E-51.4)

### 5.2.19) Obtenção de 4,5-anidro-1-azido-1-deoxi-2,3-isopropilideno-6-silila-D-glucitol **55**



Em atmosfera inerte (Ar), à uma solução de 0.025g (0.109 mmoles) de epóxido em 2,0 mL de DMF, adicionou-se cloreto de terc-butil-dimetil-silila (0.032g, 0.212 mmoles) e imidazol (0.023g, 0.337 mmoles).

Agitação à temperatura ambiente por 24 hs.

Adição de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e eliminação do solvente em evaporador rotativo à pressão reduzida.

Purificação por CCE (sistema eluente, heptano:acetato, 6:4), com obtenção de 0.020 mg do produto sililado **55** (53% de rendimento) e recuperação de 0.0104g de epóxido **51** (43%).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ )  $\delta$ : 0.06 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 0.07 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 0.89 (9H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.42 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.45 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 3.00 (1H, dd,  $J=2.2$ , 4.7 Hz,  $\text{H}_4$ )

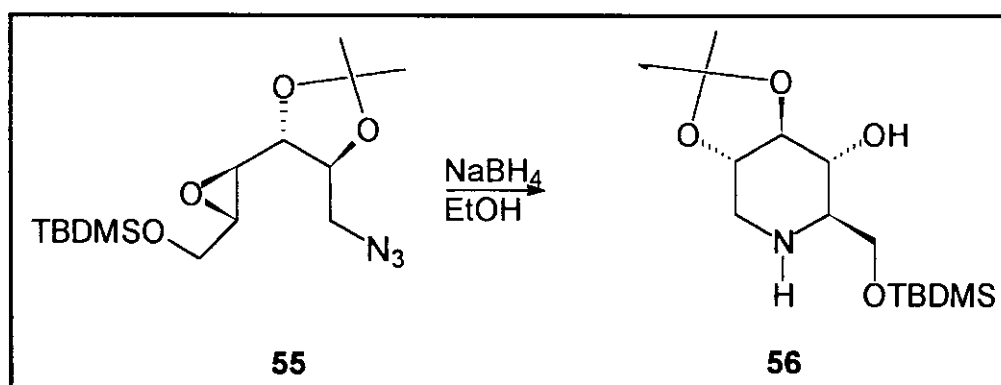


3.09~3.14 (1H, m, H<sub>5</sub>), 3.35 (1H, dd, J=), 3.58 (1H, dd, J=4.2; 13.2 Hz, H<sub>1</sub>), 3.75 (1H, dd, J=4.0, 12.1 Hz, H<sub>6</sub>), 3.78 (1H, dd, J=4.6, 13.2 Hz, H<sub>1</sub>), 3.83 (1H, dd, J=3.4, 12.1 Hz, H<sub>6</sub>), 3.88 (1H, dd, J=4.7, 8.1 Hz, H<sub>3</sub>), 4.10~4.16 (1H, m, H<sub>2</sub>). (E-55.2)

RMN <sup>13</sup>C (75.46 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS) δ: -5.39, 18.32, 25.82, 26.63, 26.83, 51.46, 54.20, 55.70, 62.30, 76.58, 77.32, 110.45 . (E-55.3)

RMN <sup>13</sup>C-DEPT (75.46 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS) δ:-5.39, 25.82, 26.63, 26.83, 51.46(-), 54.20, 55.70, 62.30 (-), 76.58, 77.32. (E-55.4)

### 5.2.20) 1,5-dideoxi-1,5-imino-2,3-O-isopropilideno-D-glucitol **56**



Em 0.020g de epóxido **55** (0.057 mmoles), solubilizado em 5.0 mL de etanol p.a., adicionou-se NaBH<sub>4</sub> (0.0022g).

Reação mantida em agitação à temperatura ambiente por 12h, visto a não reatividade, elevamos a temperatura à 40 graus, com um banho de óleo.

Após 24h, adicionou-se novamente NaBH<sub>4</sub>, com agitação por mais 12 horas.

Eliminação do solvente em evaporador rotativo. Adição de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e extração com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e lavagem com solução aquosa saturada de NaCl.

Separação por CCE (sistema eluente : heptano:acetato, 1:1), com obtenção de 0.008g de produto e recuperação de 0,0264g de epóxido.

$\alpha_D = + 23.6$  obtido (CHCl<sub>3</sub>); (lit<sup>24</sup> +20.1)

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS) δ:0.08 (3H, s, CH<sub>3</sub>-Si), 0.10 (3H, s, CH<sub>3</sub>-Si), 0.91 (9H, s, CH<sub>3</sub> (t-butil-Si-)), 1.47 (6H, s, CH<sub>3</sub>-acetonídeo), 2.54~2.58 (1H, m, H<sub>5</sub>), 2.75 (1H, dd, J= 11.2 e 12.7 Hz, H<sub>1axial</sub>), 3.28~3.36 (2H, m, H<sub>1</sub> e H<sub>2</sub>), 3.42 (1H, ft, J=8.7 Hz, H<sub>3</sub>), 3.72 (1H, ft, J=8.7 Hz, H<sub>4</sub>), 3.79 (1H, dd, J=4.4 e 9.8 Hz, H<sub>6</sub>), 3.91 (1H, dd, J= 4.3 e 9.8 Hz, H<sub>6</sub>). (E-56.2)

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75.46 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ )  $\delta$ :-5.52 ( $\text{CH}_3$ ), 18.24 ( $\text{C}_0$ ), 25.87 ( $\text{CH}_3$ ), 26.69 ( $\text{CH}_3$ ), 46.73 ( $\text{CH}_2$ ), 60.81 ( $\text{CH}$ ), 63.15 ( $\text{CH}_2$ ), 71.97 ( $\text{CH}$ ), 76.01 ( $\text{CH}$ ), 84.17 ( $\text{CH}$ ), 110.50 ( $\text{C}_0$ ). (E-56.3)**

**RMN  $^{13}\text{C}$ -DEPT (75.46 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ )  $\delta$ :-5.52, 25.87, 26.69, 29.70 (-), 46.73 (-), 60.81, 63.15 (-), 71.97, 76.01, 77.21, 84.17. (E-56.4)**



*Bibliografia*

---

**Bibliografia**

- 1 - Streitweiser, A.; Heatcock, C. H.; Kosower, E. M.; *Introduction in Organic Chemistry*, Publishing Company, N. Y., 1992, 4rd ed. , p 903.
- 2 - Voet D.; Voet J. G.; *Biochemistry*, John Wiley & Sons, Inc., N.Y.,1995, Cap. 10, 2rd ed.
- 3 - Garret, R. H.; Grishan, C. M.; *Biochemistry*, Saunder College Publishing, International Edition., 1995, p 310.
- 4 - Ferreira, V. F. *Química Nova* **1995**, 18, 267.
- 5 -Fleet, G.J.W.; Fellows, P. E.; Smith, P. W. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4555
- 6 - Fleet, G.J.W. *Chem. Britain* **1989**, march, 287.
- 7 - Cook, G. R.; Beholz, L. G.; Stille.; J. R. *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 3575.
- 8 - Baxter, R. W.; Reitz, A. B. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3175.
- 9 - Studies in Natural Products Chemistry, Stereoseletive Synthesis, Ed. Attav. Rahaman, vol. 10, p495
- 10 - Lay L.; Nicotra F; Paganini A.; Paganzio C; Panza L. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4555
- 11 - Fleet J.; Karpas A.; e outros. *FEBS Lett.* **1988**, 237, 128.
- 12 - a) Look C.G.; Fotsh C. H.; Wong C. H. *Acc. Chem. Res.* **1993**, 26, 182  
- b) Wang, Y. F.; Dumas, D. P.; Wong, C.H. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 403
- 13 - Fleet G. W.; Fellows L. E.; Smith P. W. *Tetrahedron* **1987**, 43, 971
- 14 - Liu K. K. C.; Kajimoto T.; Chen L.; Chong Z. *J. Org. Chem* **1991**, 56, 6280

**15** - sobre síntese de aza-açúcares consulte:

- a) Fleet, G. W. J.; *Chem. Britain*, **1989**, march, 287
- b) Cook, G.R.; Beholz, L.G. Stille, J. R. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3575.
- c) Baxter, E. W.; Reitz, A. B. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3175
- d) Broxterman, H. J. G.; Marel, G. A.; Neefjes, J. J.; Ploegh, H. L.; Boom, J. H. *Recl. Trav. Chim. Pay-Bas.* **1987**, 106, 571
- e) Hudlicky, T.; Rouden, J.; Luna, H. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 985
- f) Machinaga, N.; Kibayashi, C. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1386
- g) Fleet G. W.; Fellows L. E.; Smith P. W. *Tetrahedron*, **1987**, 43, 979
- h) Kajimoto, T.; Liu, K. C.; Pederson, R.; Zhong, Z.; Ichicawa, Y.; Porco, J.A.; Wong, C.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 6187 e referências citadas.
- i) Legler, G.; Julich, E. *Carboydr. Res.* **1984**, 128, 61.
- j) Kajimoto, T.; Chen, L.; Kevin, K. C.; Wong, C.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 6678.
- l) Dondoni, A.; Perrone, D. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4749
- m) Welmer, V.; Jäger, V. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 1169.

**16** - sobre potencial inibidor dos aza-açúcares, consulte:

- a) Fuhrmann, U.; Bause, E., Ploegh, *Biochim. Biophys. Acta.* **1985**, 825, 95.
- b) Blériot, Y.; Ditinger, T.; Guillo, N.; Tellier, . *Tetrahedron Lett*, **1995**, 36, 5175.
- c) Ichicawa, Y.; Igarashi, Y. *Tetrahedron Lett*, **1995**, 36, 4585
- d) Winkler, D. A.; Holan, G. *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 2084.
- e) Czoliner, L.; Kuzmann, J.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1990**, 73, 1338.

- 
- f) Trusheit, E.; Frommer, W.; Junge, B.; Müller, L.; Schimidt, D. D.; Wingender, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, *20*, 744.
- g) Wang, Y. F.; Takaoka, Y.; Wong, C.H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1242.
- h) Blough, H. A.; Pauwels, R.; Clerco, E.; Cogniaux, J.; Sprecher-Goldberger, S. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1986**, *141*, 33.
- i) Lalégerie, P.; Legler, G.; Yon, J. M. *Biochimie* **1987**, *64*, 977.
- j) Fellows, L. *Chem. Britain* **1987**, sept., 842.
- l) Dorling, P. R.; Huxtable, C. R.; Colegate, S. M. *Biochem. J.* **1980**, *191*, 649.
- 17 - Shing T. K. *Tetrahedron* **1987**, *44*, 7261
- 18 - a) Durealt A., Greek C.; Depezay, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4157.
- b) Durealt A., Tranchepain I., Depezay, J. C. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5324.
- c) Fitreman J.; Durealt A.; Depezay, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1201.
- d) Tanner, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 599.
- 19 - a) Osten, C. H.; Sinskey, A.; Barbas, C. F.; Pederson, R. L.; Wang, Y. F.; Wong, C. H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3924
- b) Ermert, P.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta.* **1991**, *74*, 2043.
- 20 - Paulsen H.; Sangster I.; Heynes K. *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 802.
- 21 - Kinast G.; Schedel M. *Angew Chem. Int. Ed. Eng.* **1981**, *20*, 805.
- 22 - Behling, J.; Medich, J. R.; Scaros, M. G.; Prunier, M.; Weier, R. M.; Khanna, I. *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 1383.

- 23** - Beapeure D.; Stasik B.; Uzan R.; Demailly G. *Carbohidr. Res.* **1989**, 191, 163.
- 24** - a) Setoi, H.; Takeno, H.; Hashimoto, M. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4617  
b) Setoi, H.; Takeno, H.; Hashimoto, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, 34, 2642
- 25** - Doane, W. M.; Shasha, B. S.; Russel, C. R. *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 1080
- 26** - Braga, R. M.; Kato, L.; Melo, L. F. C. et al. *Livro de Resumos*, 18<sup>a</sup> SBQ, **1995**, QO-179.
- 27** - Debost J. L.; Gelas J.; Horton. D. *J. Org. Chem*, **1983**, 48, 1381
- 28** - a) Kuzsmann, J. *Carbohydr. Res.*, **1979**, 71, 187  
b) Kuzmann, J. *Carbohydr. Res.*, **1986**, 153, 45
- 29** - Bonner, T. G.; Bourne E. J.; Cole R. F. J.; Lewis D. *Carbohydr. Res.*, **1972**, 21, 29
- 30** - Clode, D. M. *Chem. Rev.*, **1979**, 79, 491
- 31** - Corey, E. J.; Cho, H.; Rücker, C.; Hua, D. H.; *Tetrahedron Lett*, **1981**, 36, 3455
- 32** - Legster, J.; Thijs, L.; Zwanenburg, B. *Tetrahedron Lett*, **1989**, 30, 4881
- 33** - Paulsen H.; Matzken, M. *Liebigs Ann. Chem.*, **1988**, 1121
- 34** - Rijsbergen, R.; Anteunis, M.J.; Bruyn, A.; *J. Carbohydr. Chem*, **1983**, 2, 395.
- 35** - Bernotas, R. C.; Ganem, B. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 165.
- 36** - a). Stewart, J. J. P. *J. Comput. Chemistry*, **1989**, 10, 209.  
b) Wu, W.; Neeley, C.; Worley, S.D. *J. Comput. Chem.* **1991**, 12, 862

**37** - Silverstein, R. M.; Bassler, G. C.; Morrill, T. C. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, 5th ed., John Wiley & Sons, N.Y., 1991

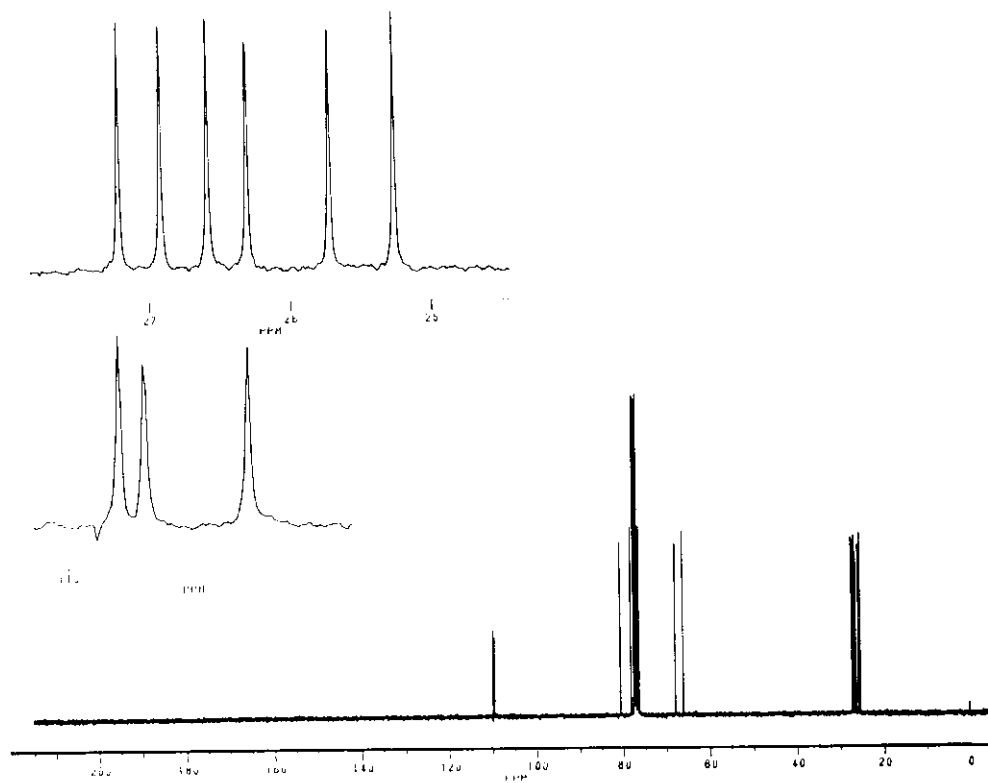
**38** - Still W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. J. *Org. Chem*, **1978**, 43, 2923

**39** - Perrin, D. D., Armarego, W. F. L. *Purification of Organic of Laboratory Chemical*, 3rd ed ,Pergamon Press, Oxford, 1988.

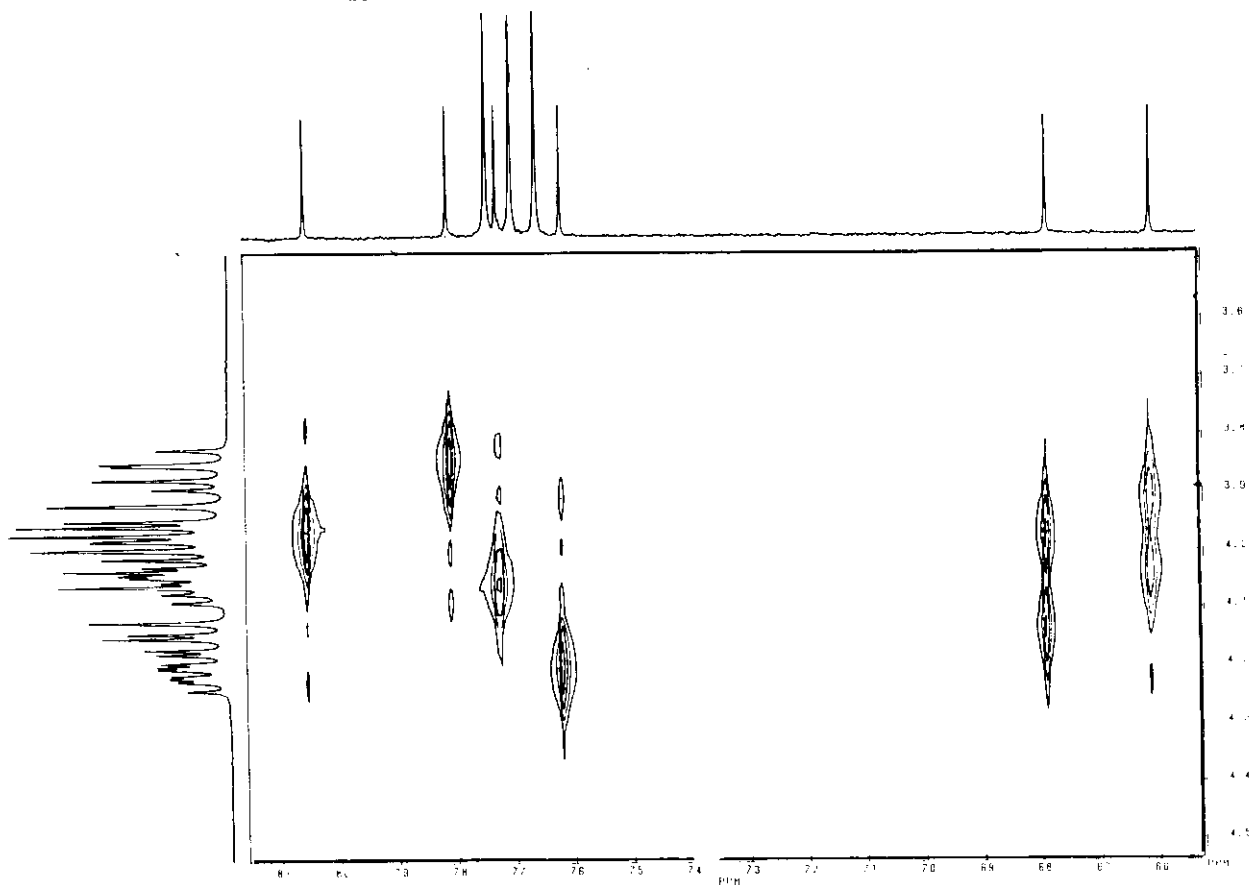




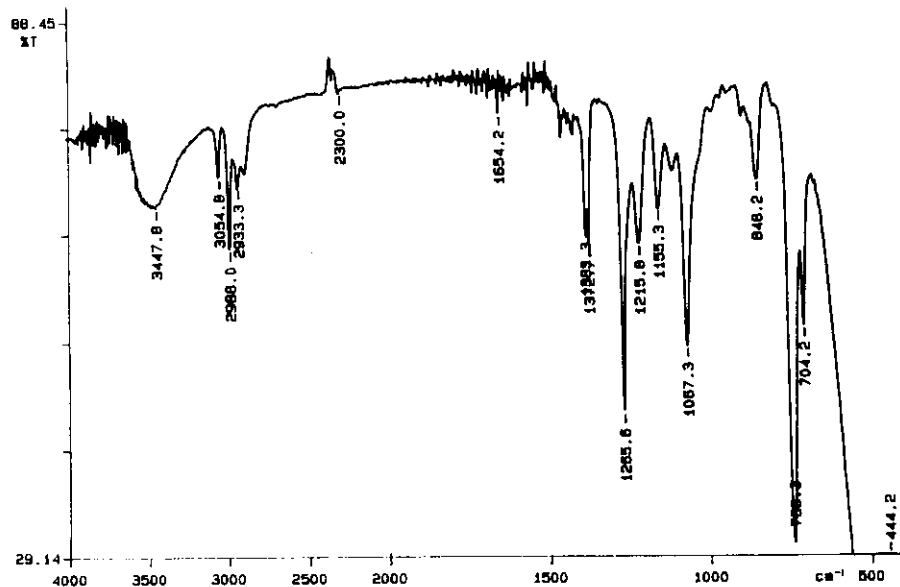
*Apêndice*



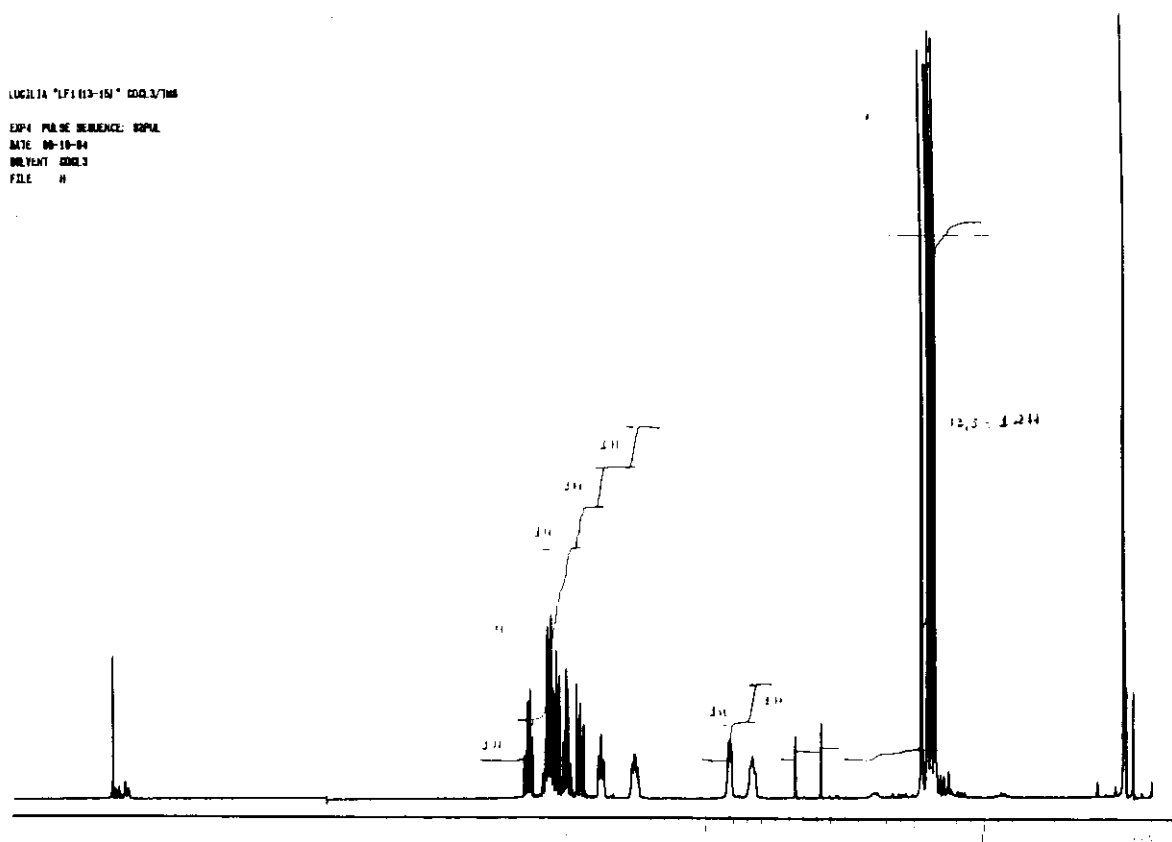
E-28.3: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  1,2:3,4:5,6-tri-O-isopropilideno-D-glucitol **28**



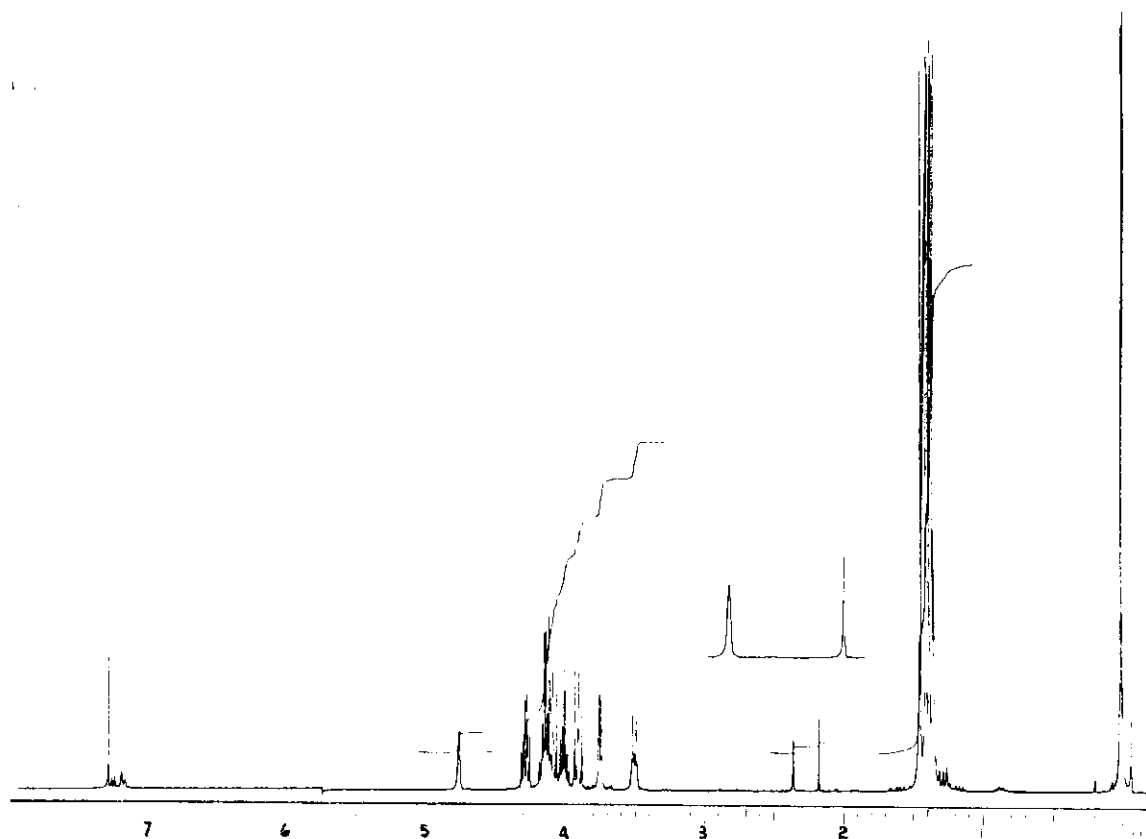
E-28.4: Espectro HETCOR de 1,2:3,4:5,6-tri-O-isopropilideno-D-glucitol **28**



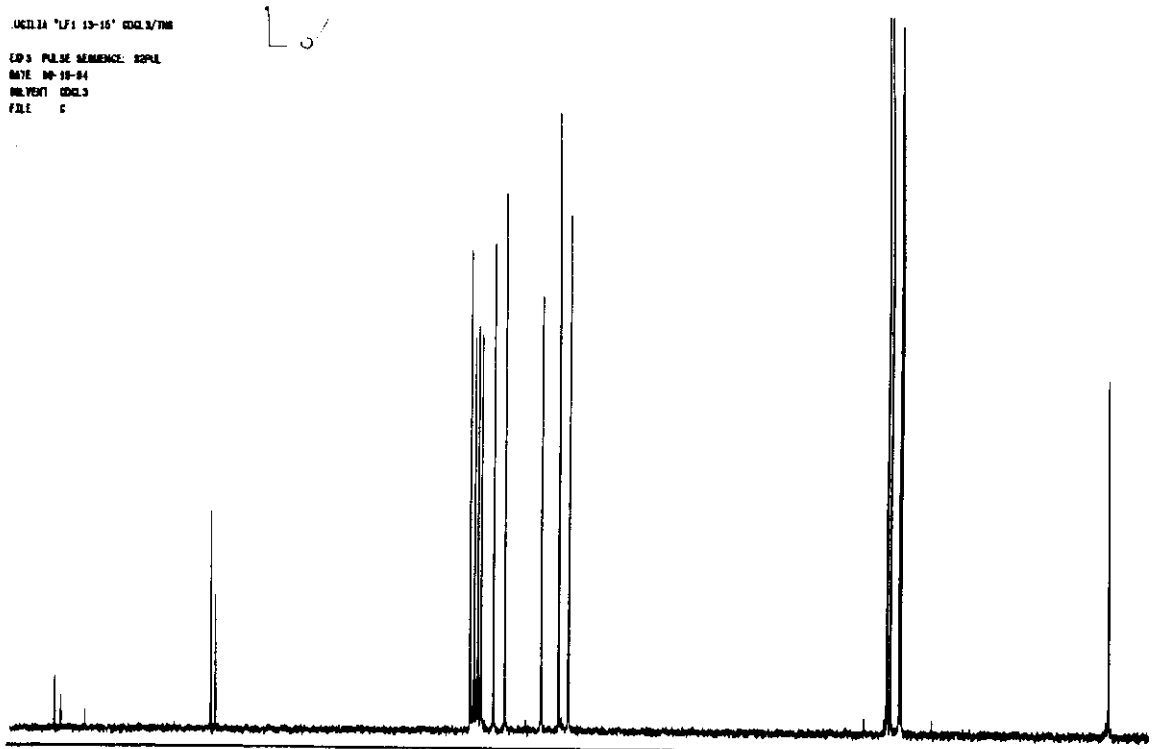
E-29.1: Espectro de I.V. de 1,2:5,6-di-O-isopropilideno-D-glucitol 29



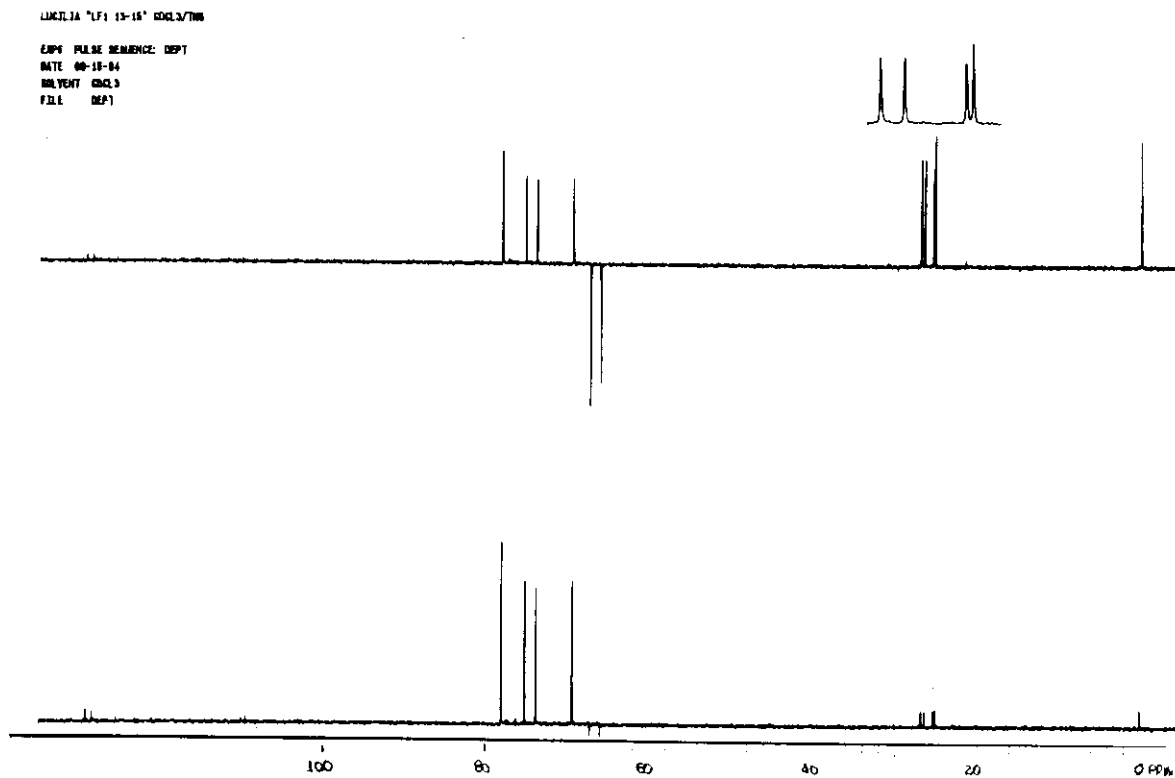
E-29.2: Espectro de RMN <sup>1</sup>H de 1,2:5,6-di-O-isopropilideno-D-glucitol 29



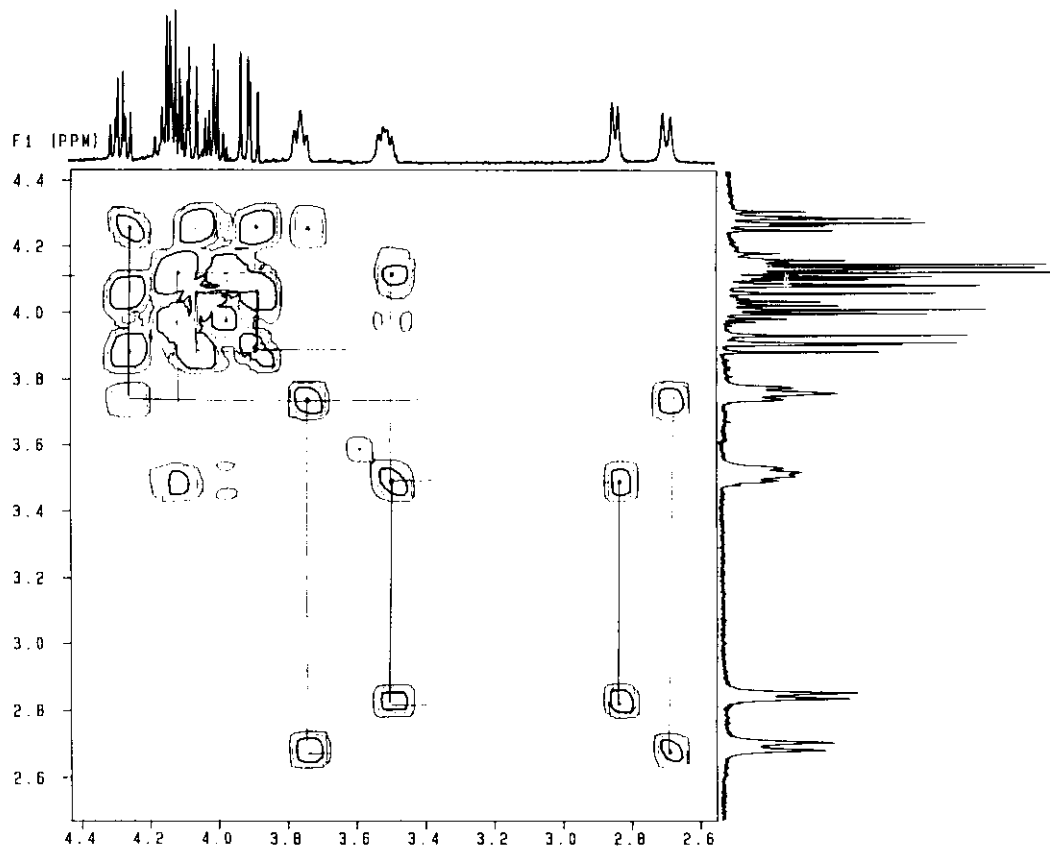
E-29.3: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) de 1,2:5,6-di-O-isopropilideno-D-glucitol **29**



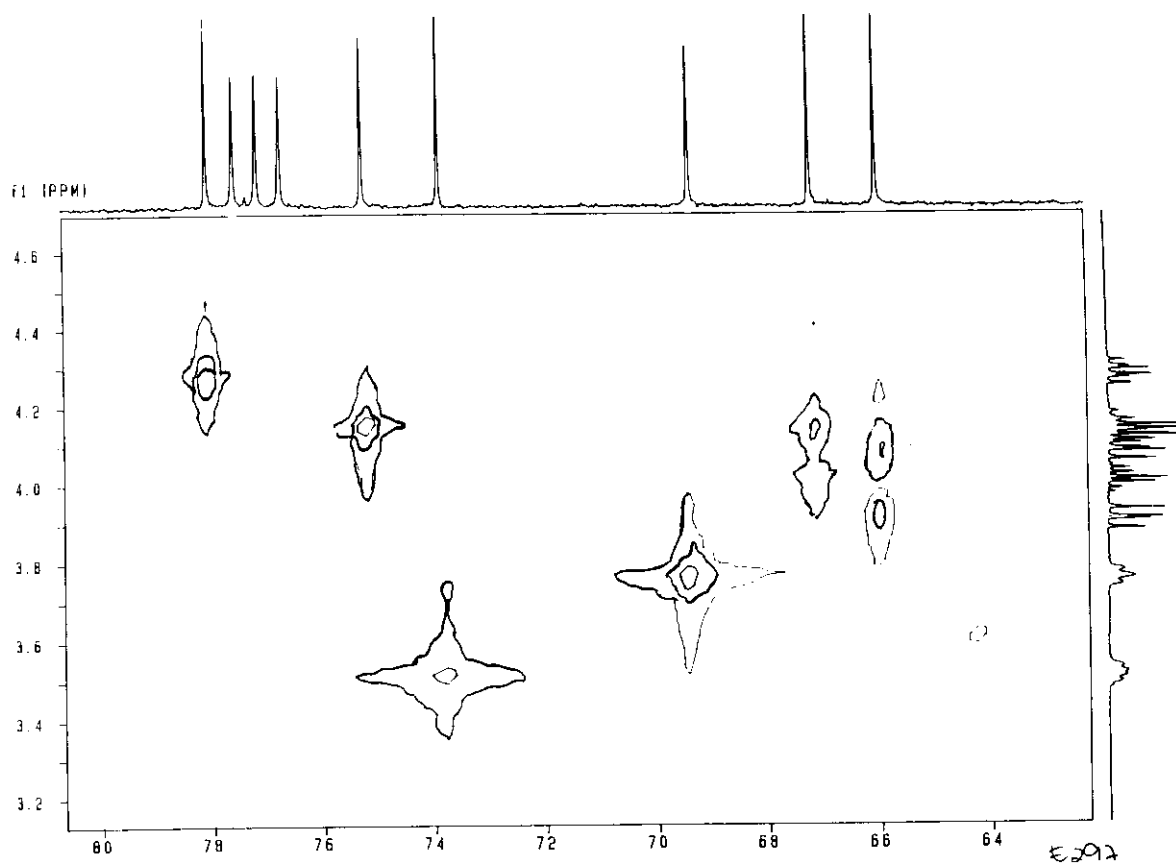
E-29.4: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de 1,2:5,6-di-O-isopropilideno-D-glucitol **29**



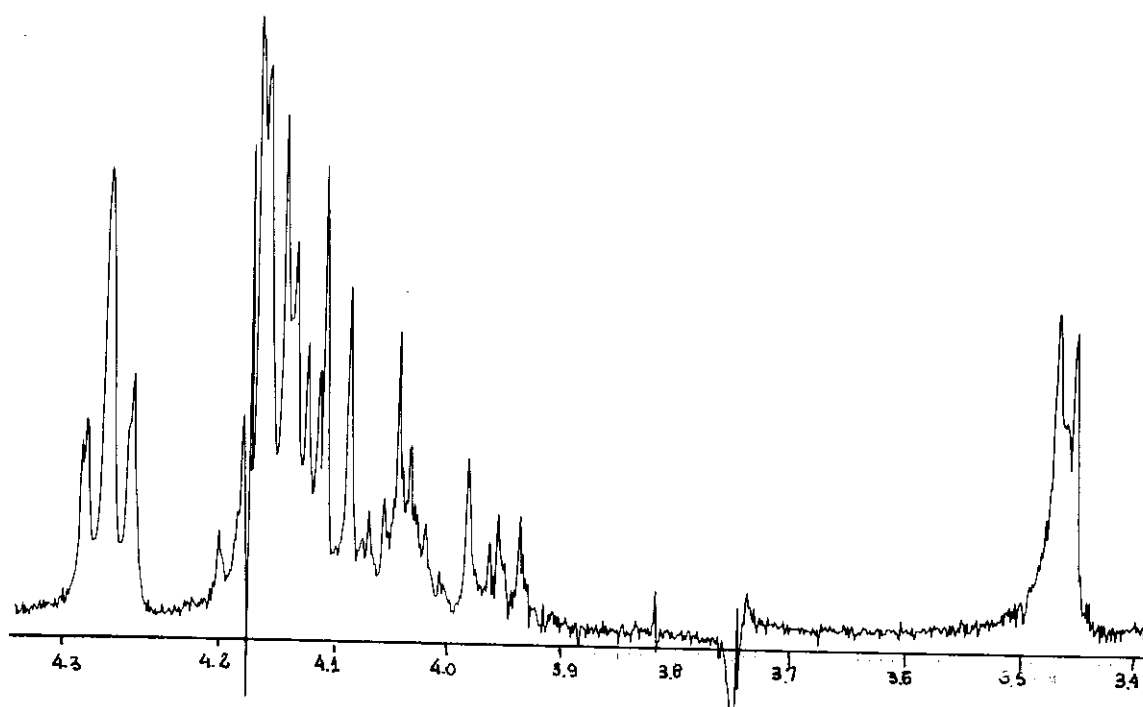
E-29.5: Espectro de DEPT de 1,2:5,6-di-O-isopropilideno-D-glucitol 29



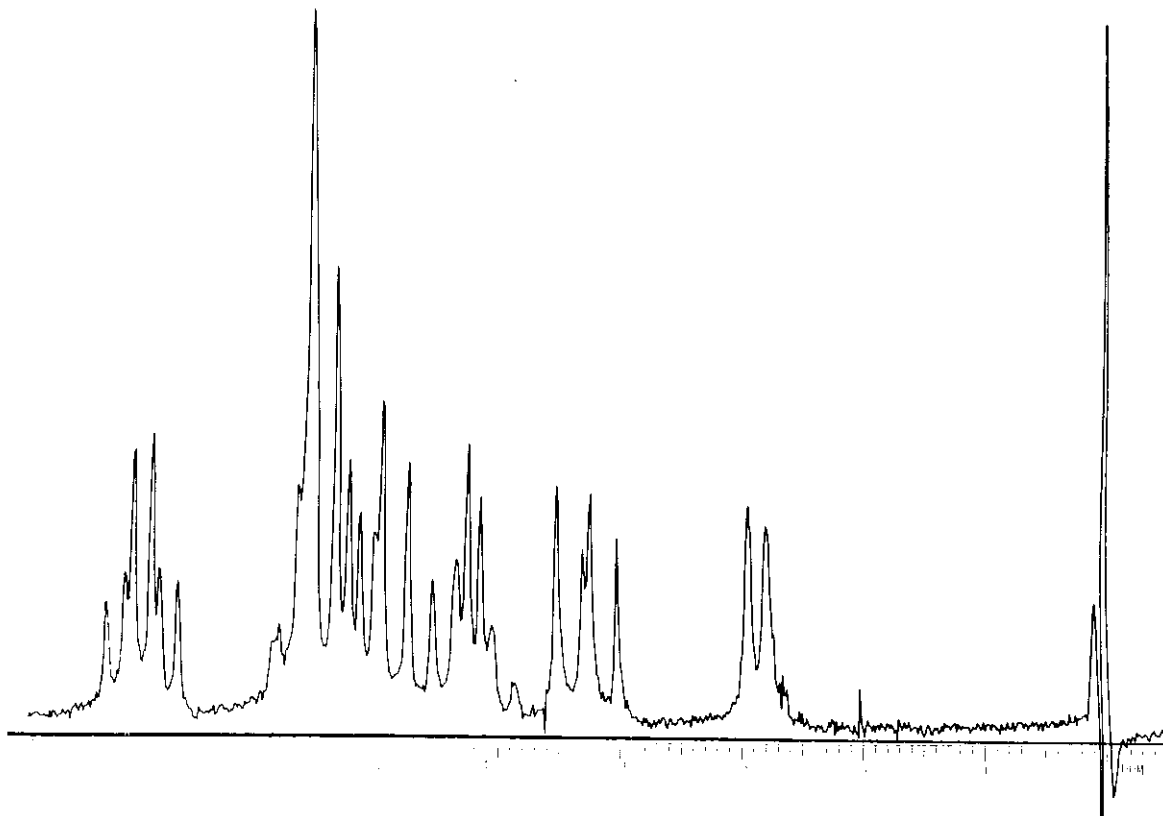
E-29.6: Espectro COSY de 1,2:5,6-di-O-isopropilideno-D-glucitol 29



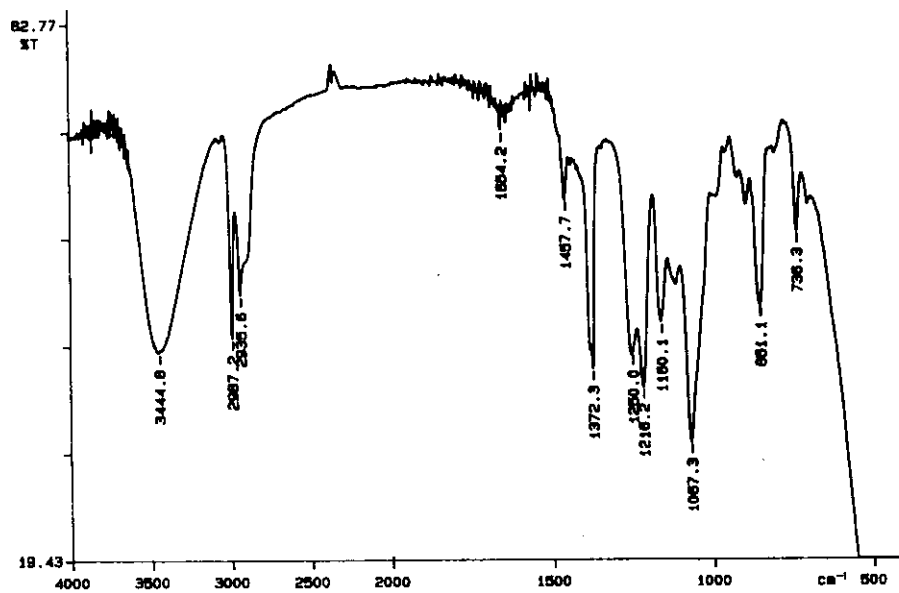
E-29.7: Espectro de HETCOR de 1,2:5,6-di-O-isopropilideno-D-glucitol 29



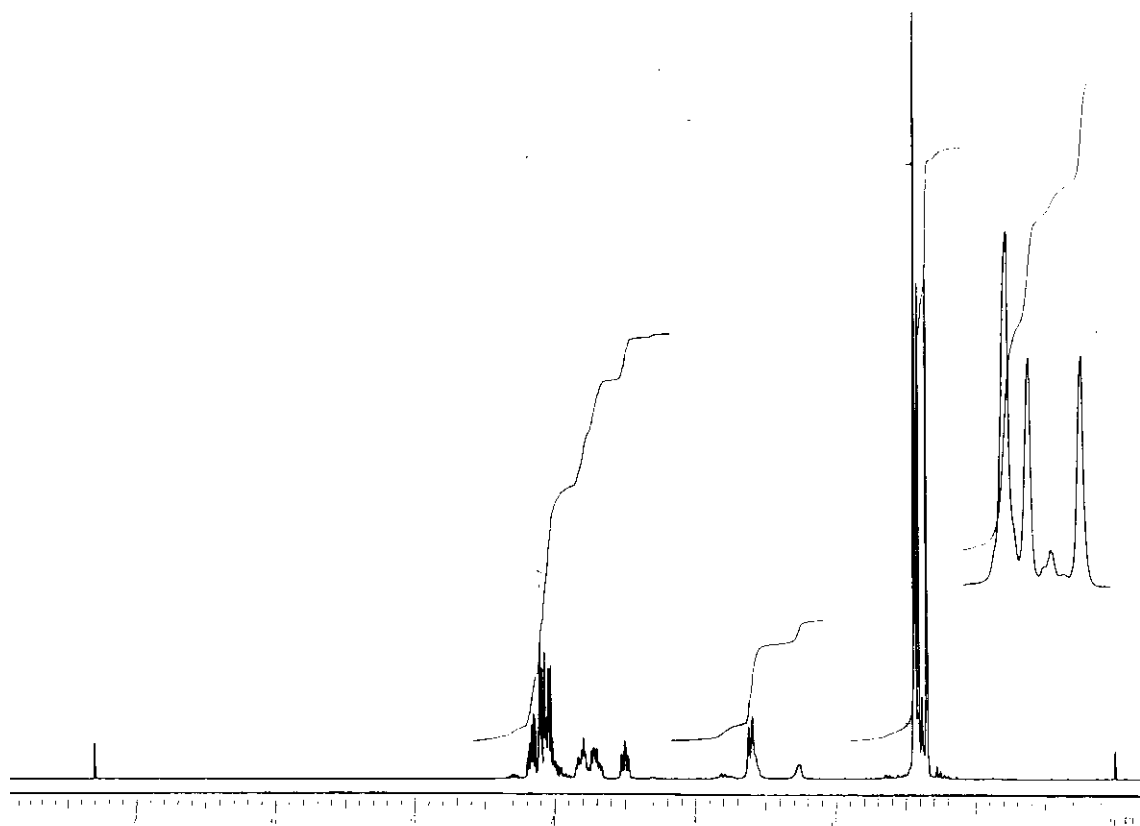
E 29.8 Irradiação em 3.75 ppm de 1,2:5,6-di-O-isopropilideno-D-glucitol 29



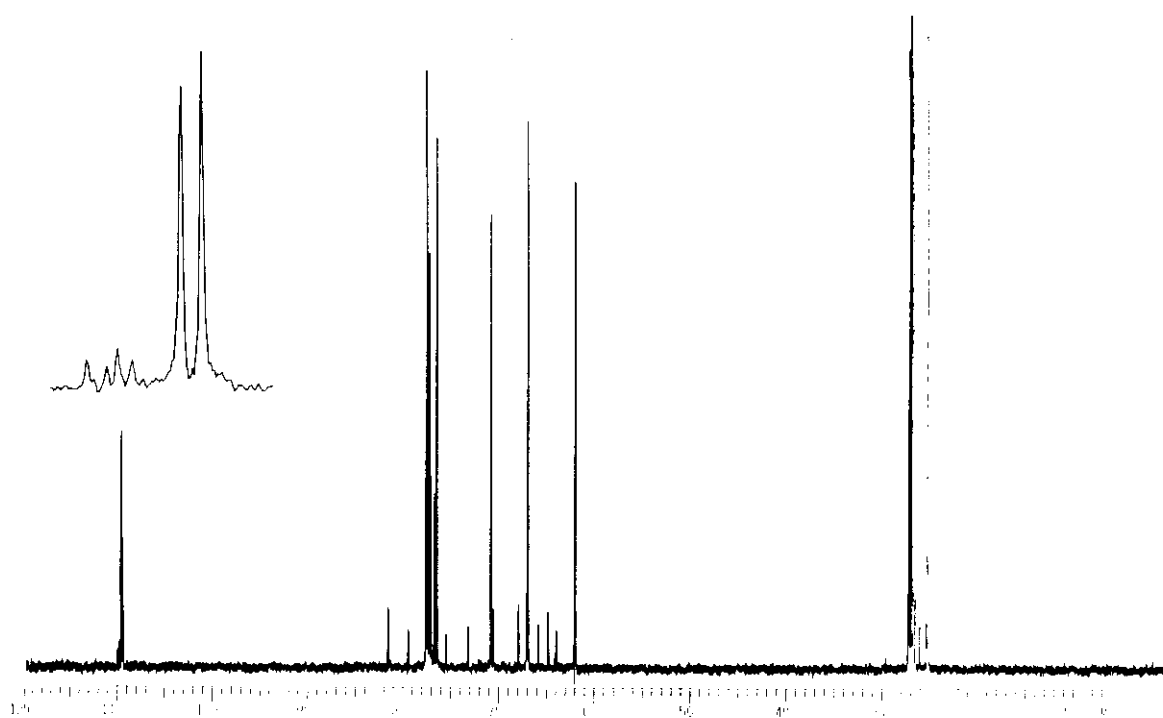
E-29.10: Irradiação em 3.5 ppm de 1,2:5,6-di-O-isopropilideno-D-glucitol **29**



E-30.1: Espectro de I.V. de 2,3:5,6-di-O-isopropilideno-D-glucitol **30**

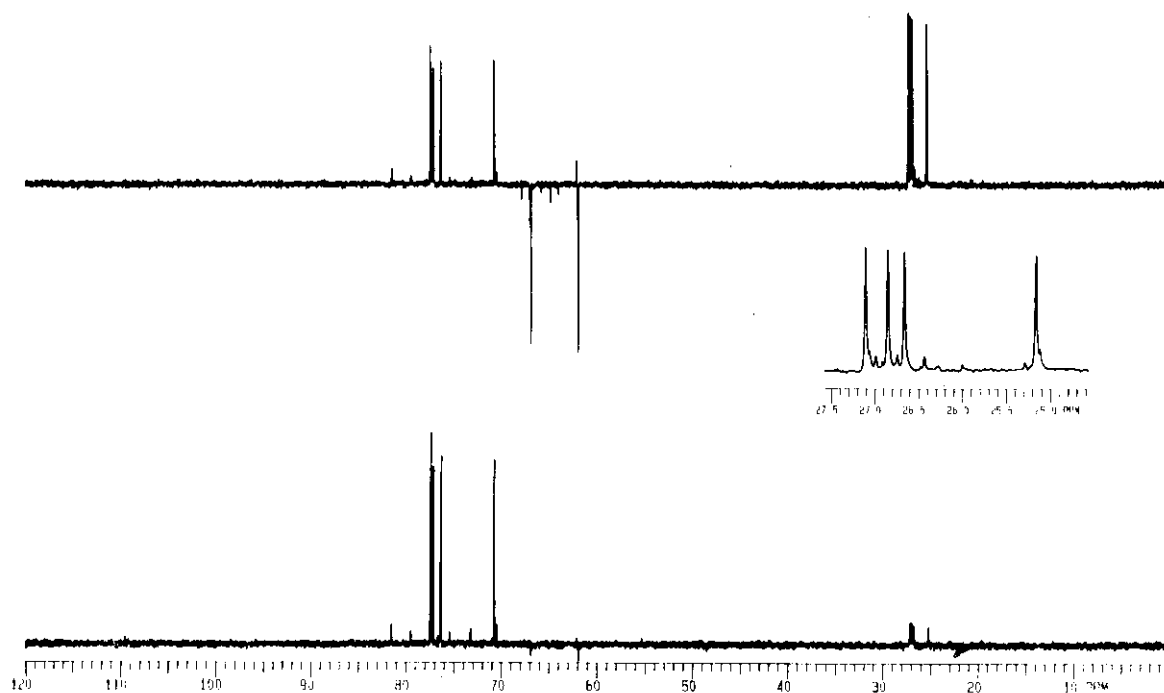


E-30.2: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de 2,3:5,6-di-O-isopropilideno-D-glucitol 30

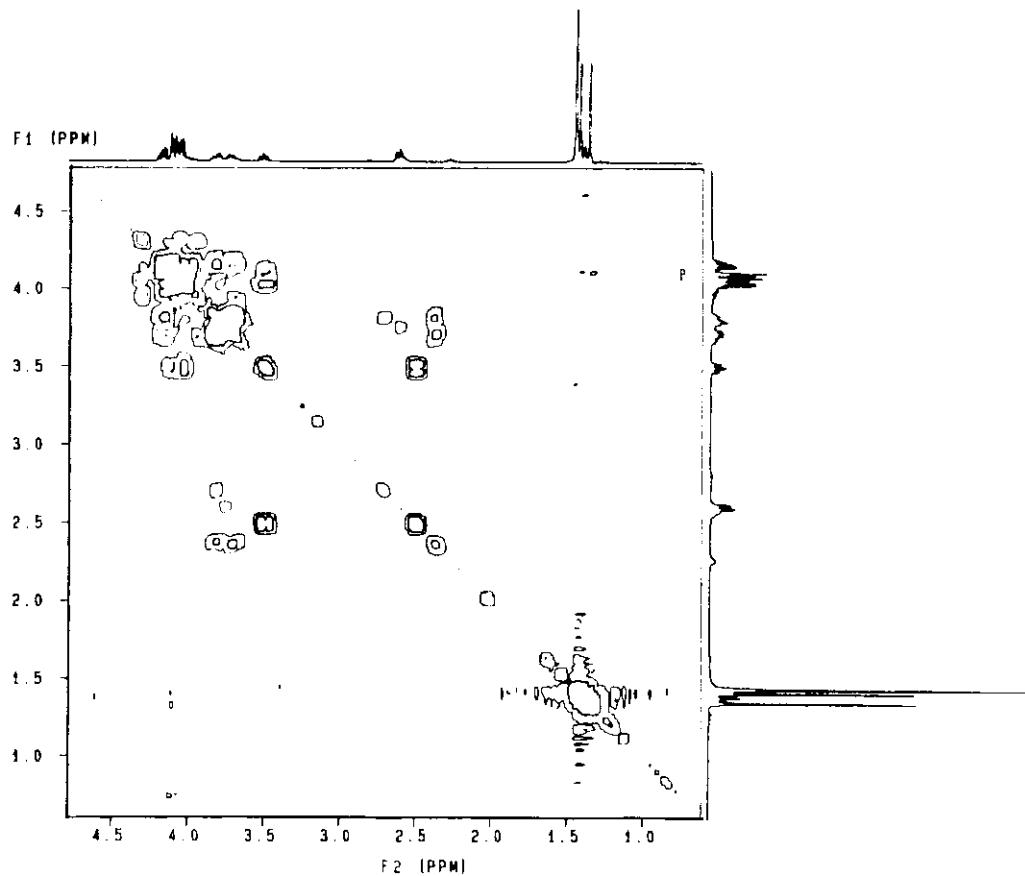


E-30.3: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de 2,3:5,6-di-O-isopropilideno-D-glucitol 30

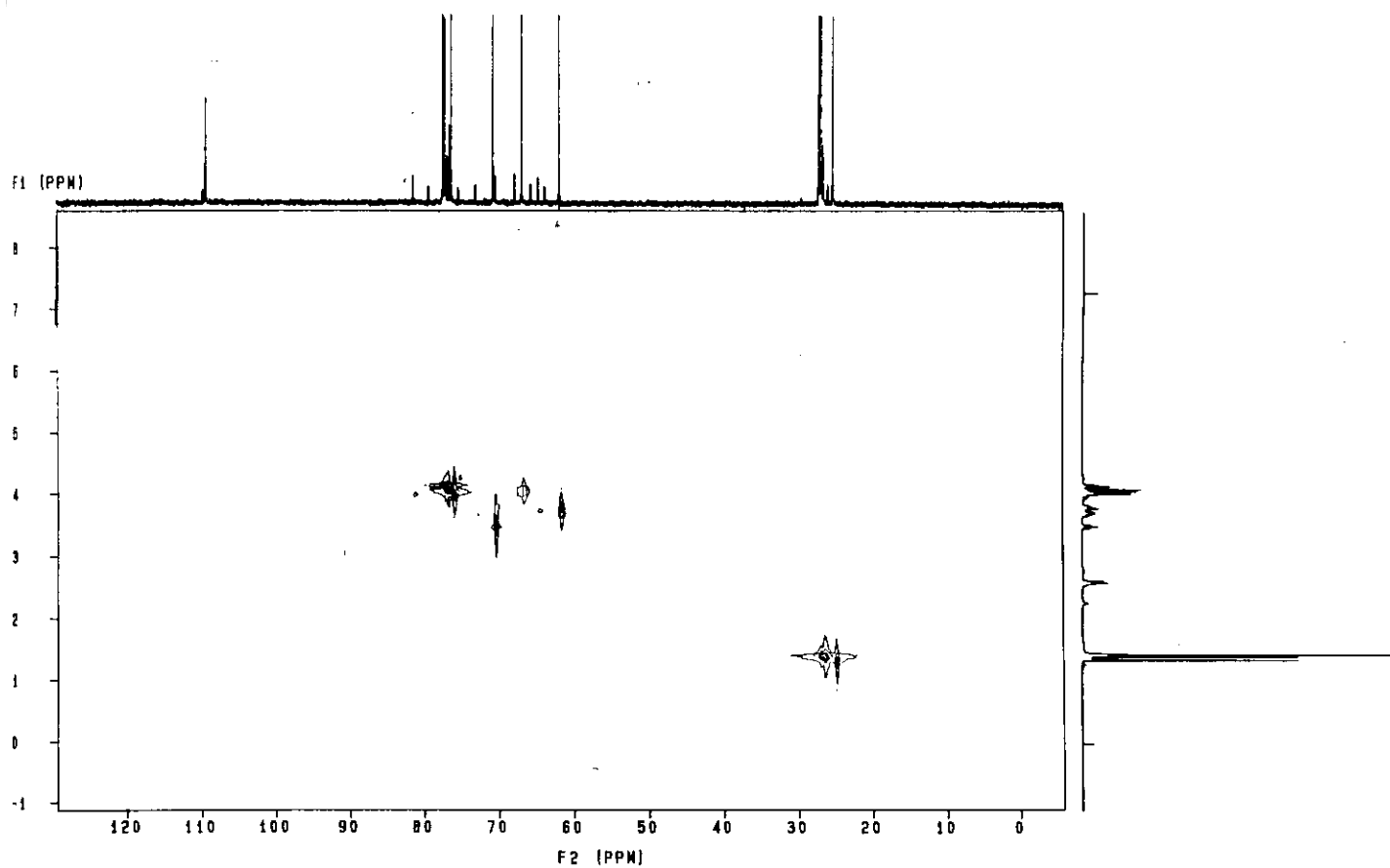




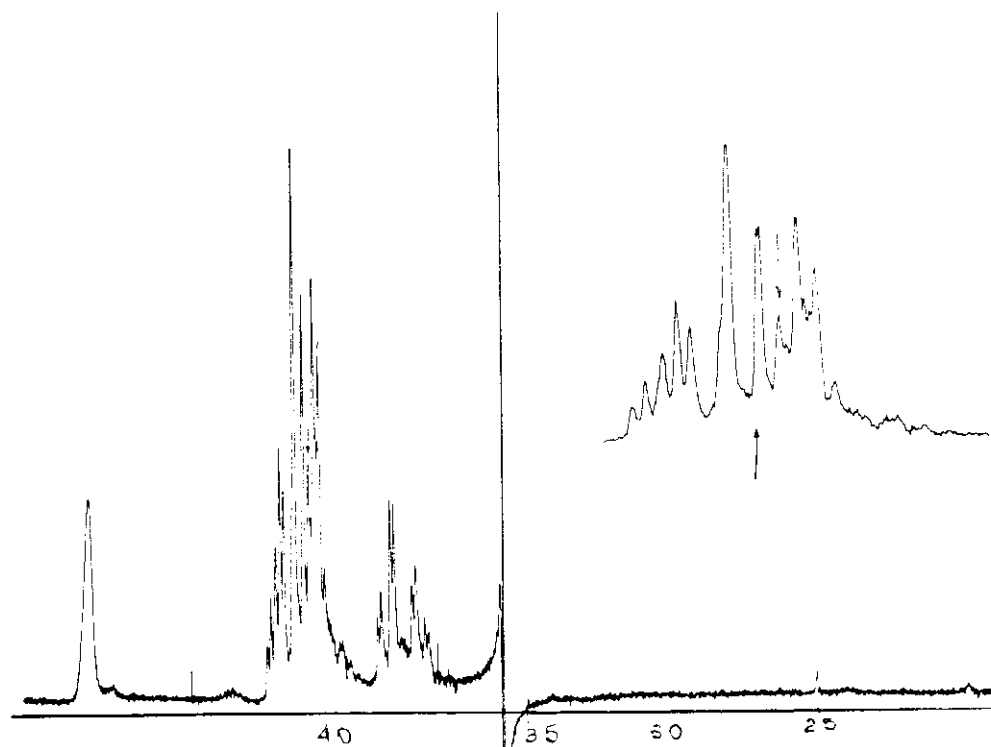
E-30.4: Espectro de. RMN  $^{13}\text{C}$ -DEPT de 2,3:5,6-di-O-isopropilideno-D-glucitol **30**



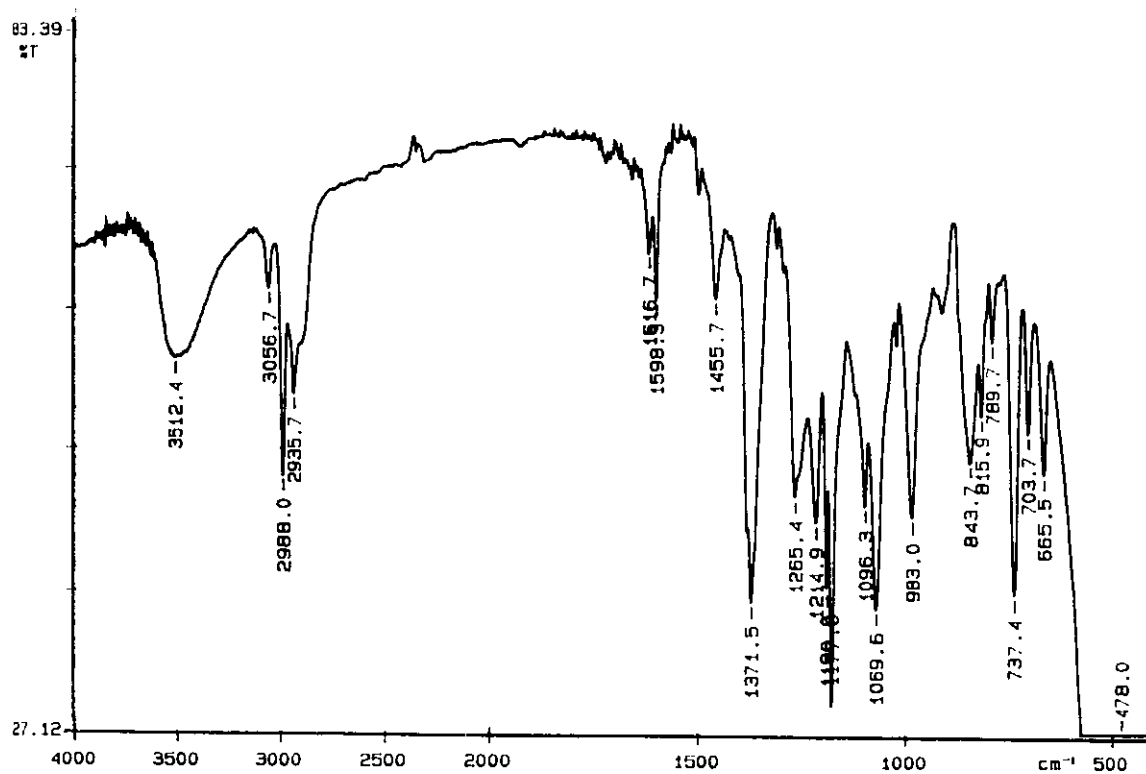
E-30.5: Espectro de COSY de 2,3:5,6-di-O-isopropilideno-D-glucitol **30**



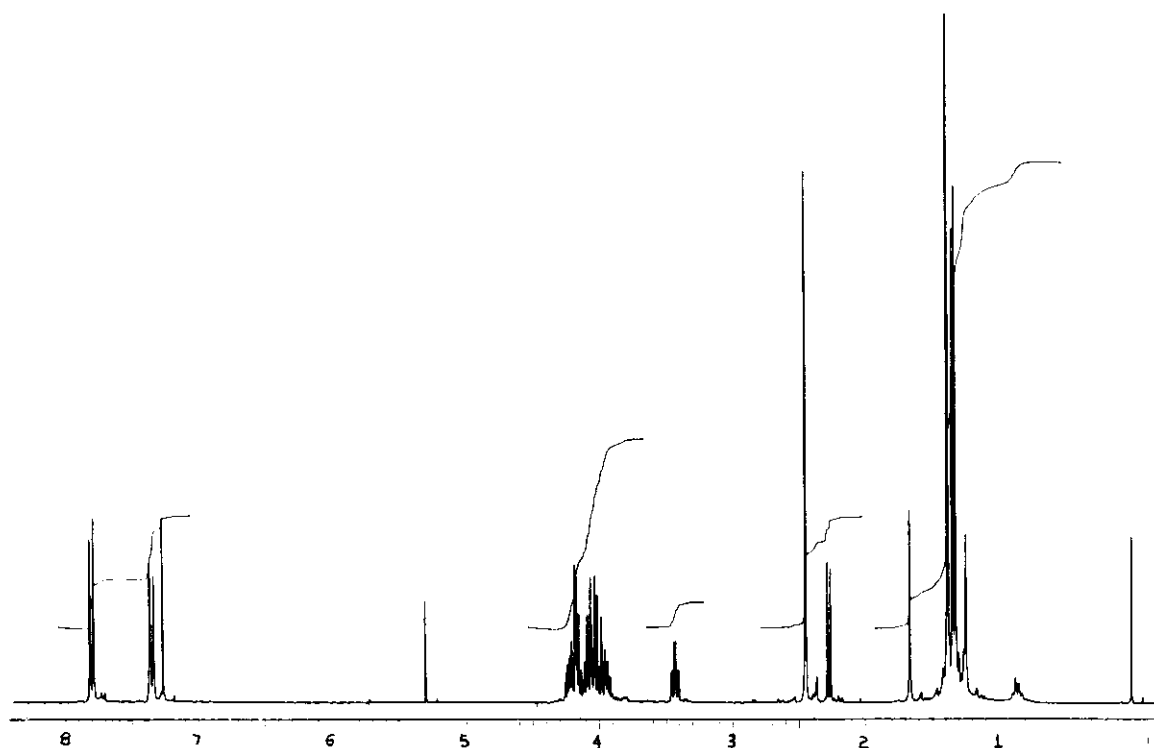
E-30.6: Espectro de HETCOR de 2,3:5,6-di-O-isopropilideno-D-glucitol **30**



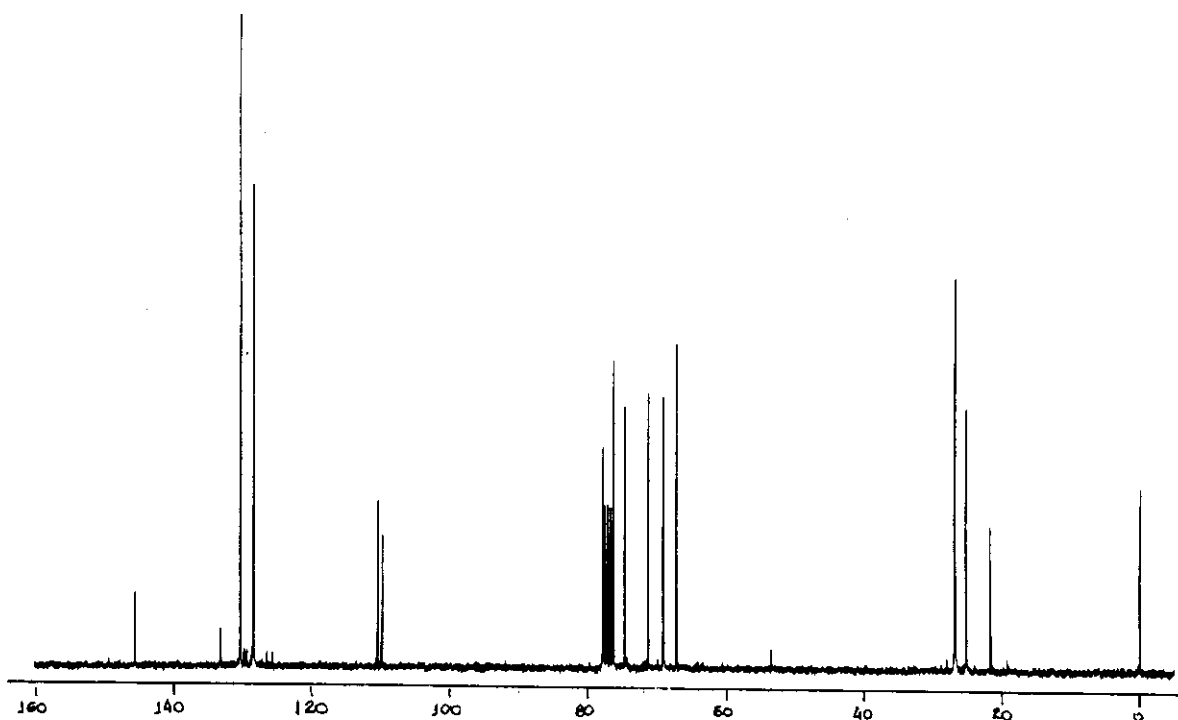
E-30.7: Irradiação em 3.5 ppm de 2,3:5,6-di-O-isopropilideno-D-glucitol **30**



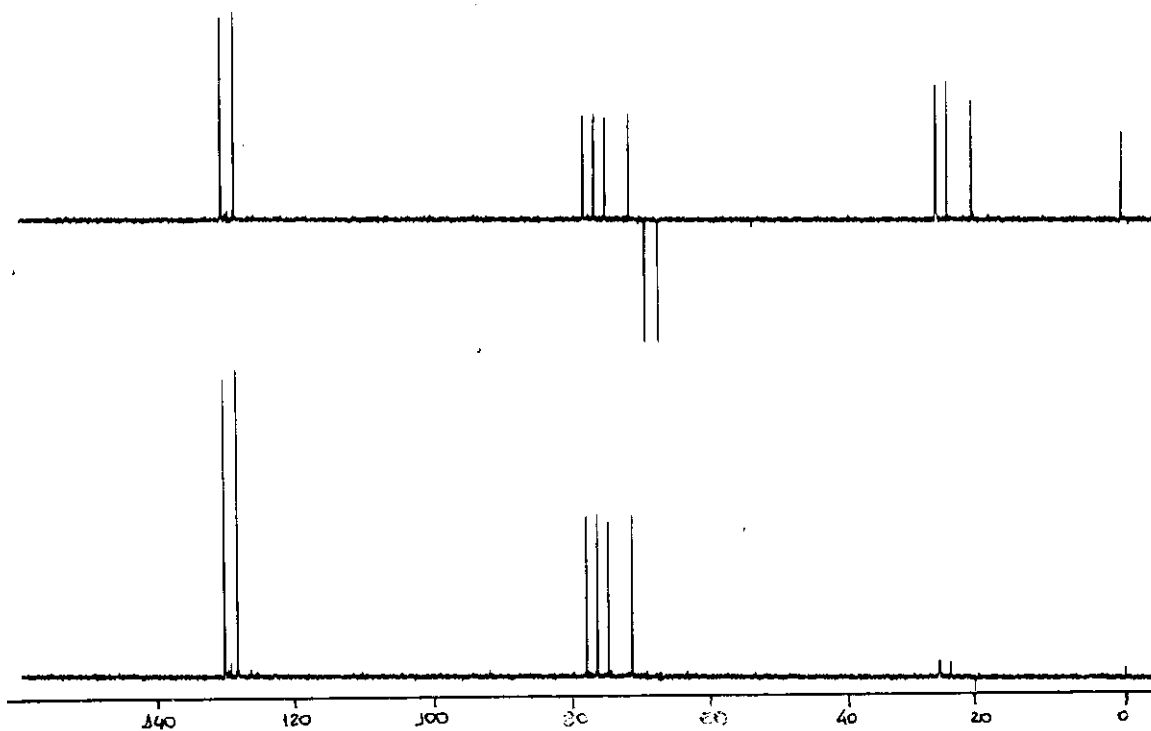
E-34.1: Espectro de I.V. de 2,3:5,6-di-O-isopropilideno-1-tosila-D-glucitol 34



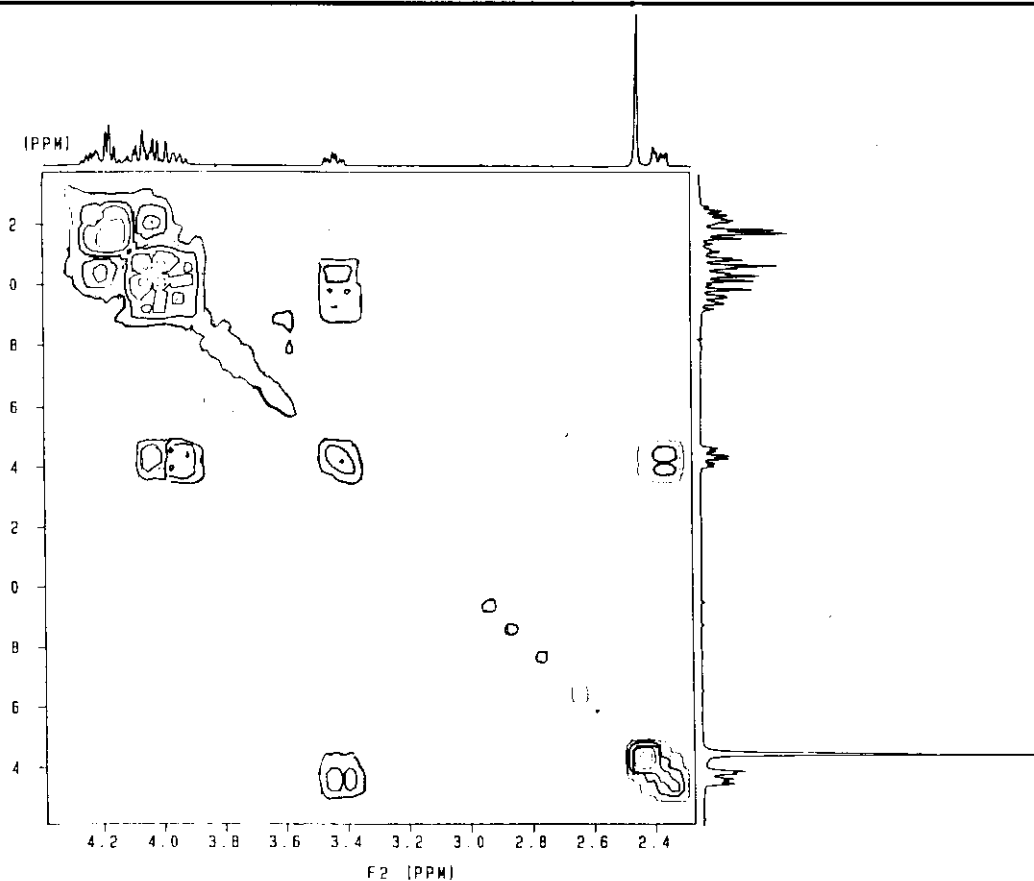
E-34.2: Espectro de RMN <sup>1</sup>H de 2,3:5,6-di-O-isopropilideno-1-tosila-D-glucitol



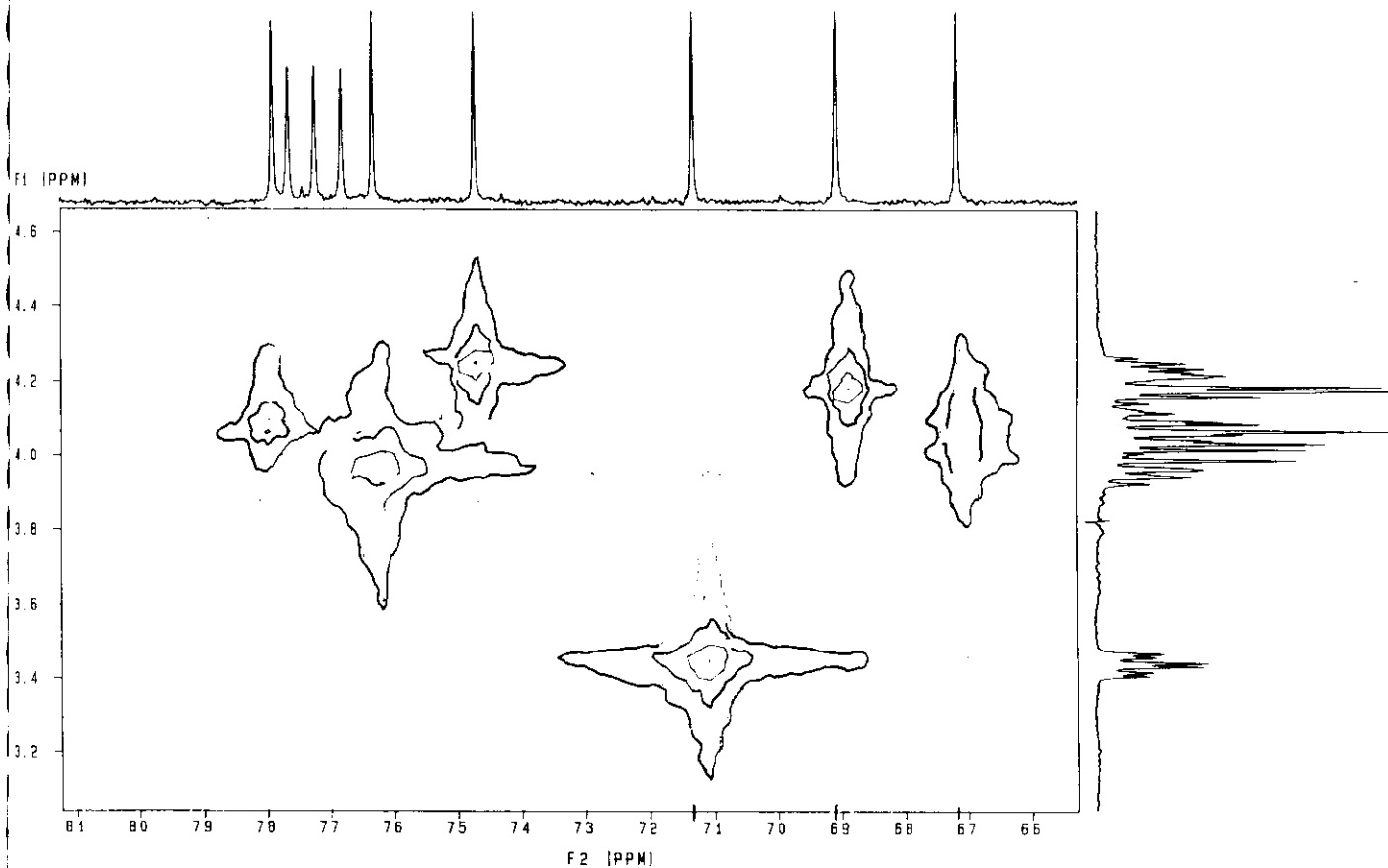
E-34.3: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de 2,3:5,6-di-O-isopropilideno-1-tosila-D-glucitol **34**



E-34.4: Espectro de DEPT de 2,3:5,6-di-O-isopropilideno-1-tosila-D-glucitol **34**

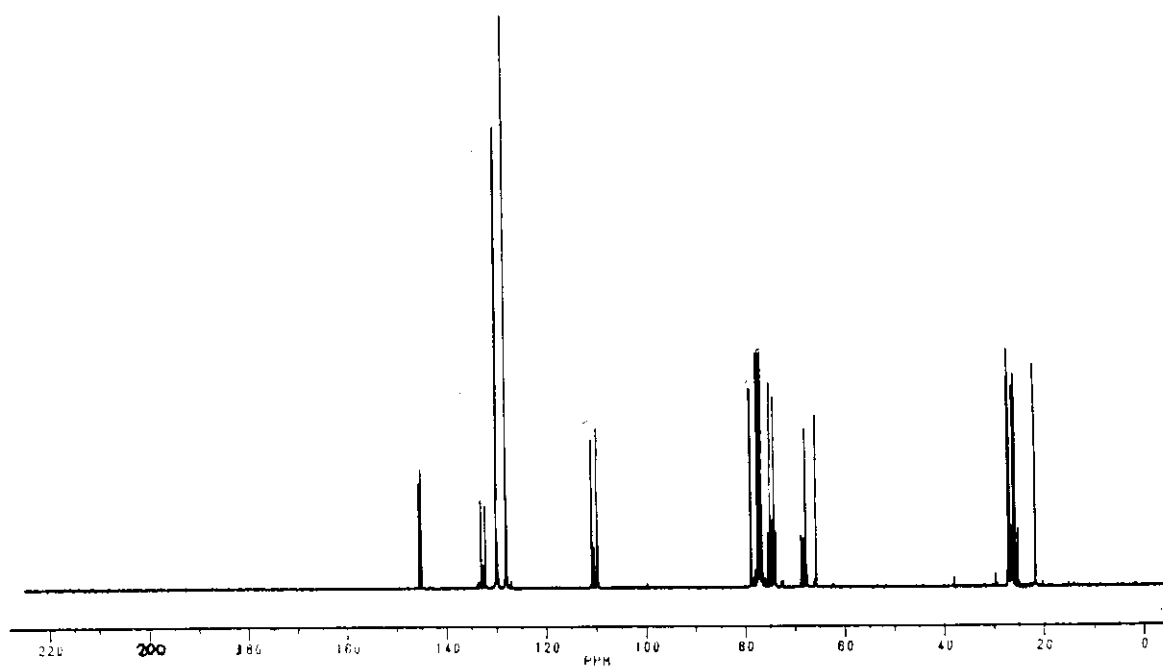


**E-34.5:** Espectro de COSY de 2,3:5,6-di-O-isopropilideno-1-tosila-D-glucitol **34**

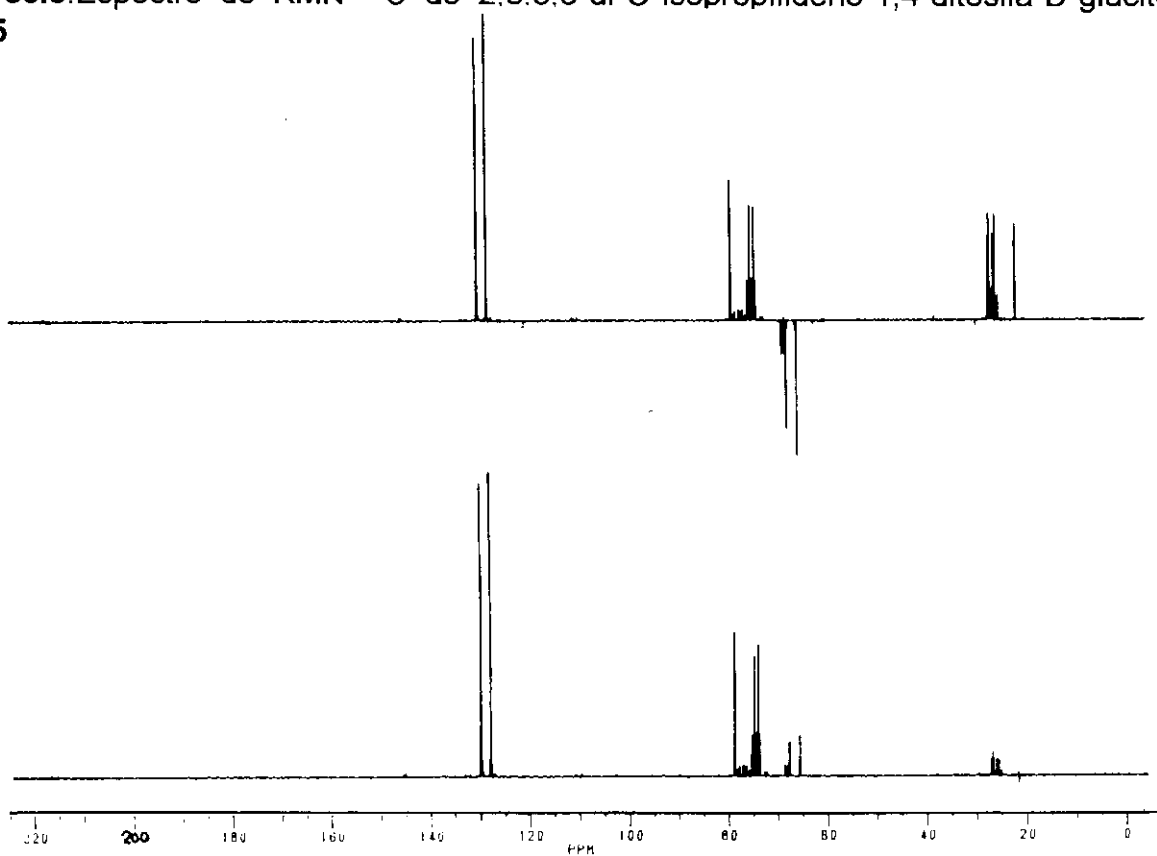


**E-34.6:** Espectro de HETCOR de 2,3:5,6-di-O-isopropilideno-1-tosila-D-glucitol **34**

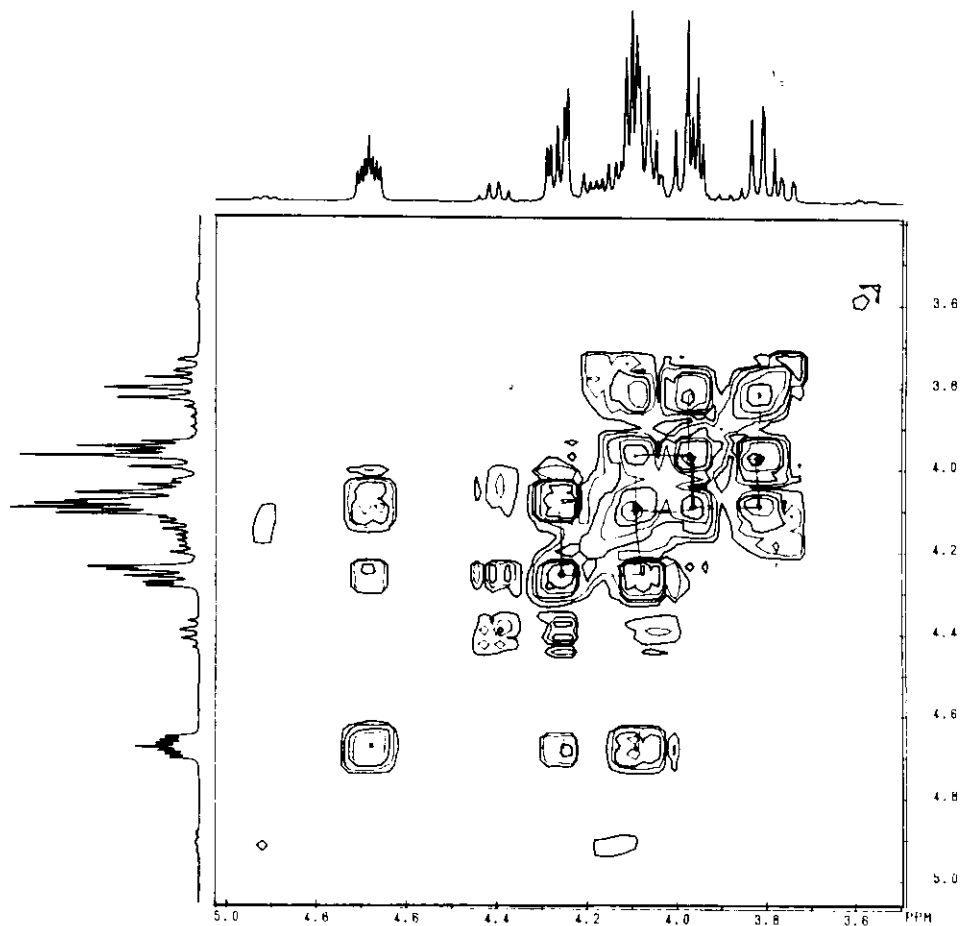




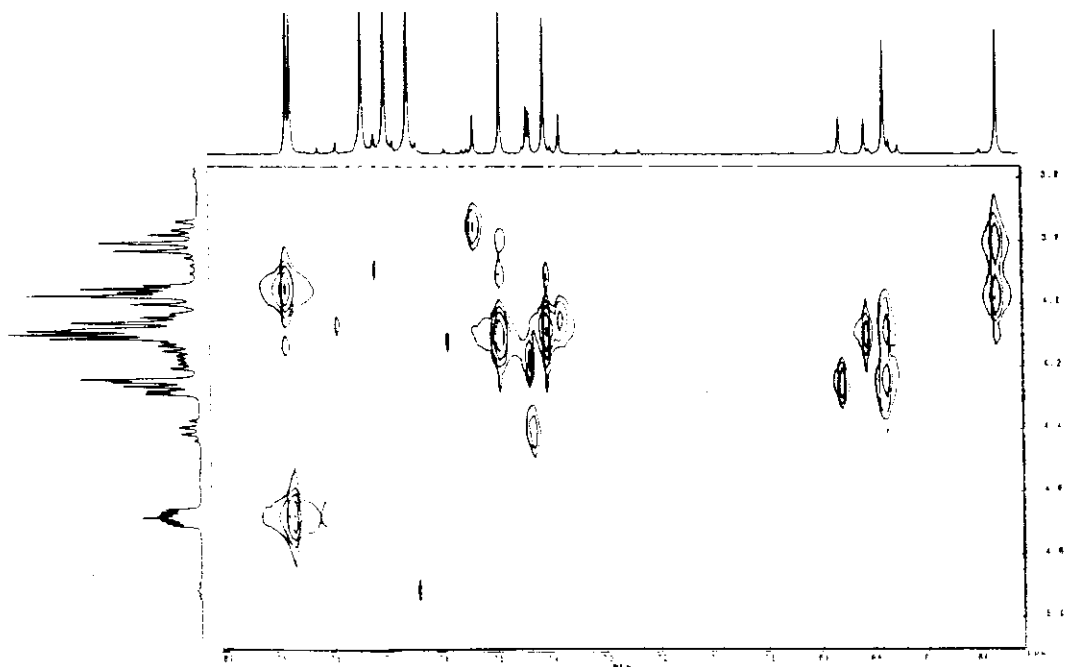
E-35.3: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de 2,3:5,6-di-O-isopropilideno-1,4-ditosila-D-glucitol 35



E-35.4: Espectro DEPT de 2,3:5,6-di-O-isopropilideno-1,4-ditosila-D-glucitol 35

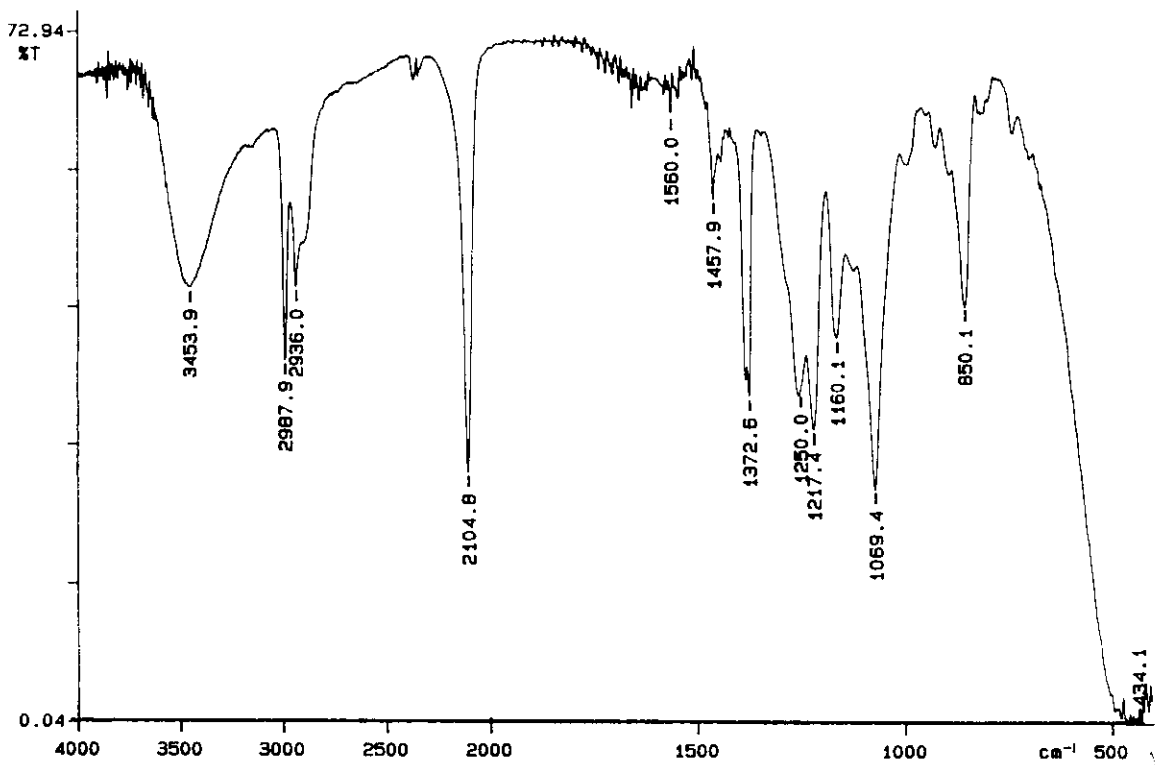


E-35.5: Espectro de COSY de 2,3:5,6-di-O-isopropilideno-1,4-ditosila-D-glucitol 35

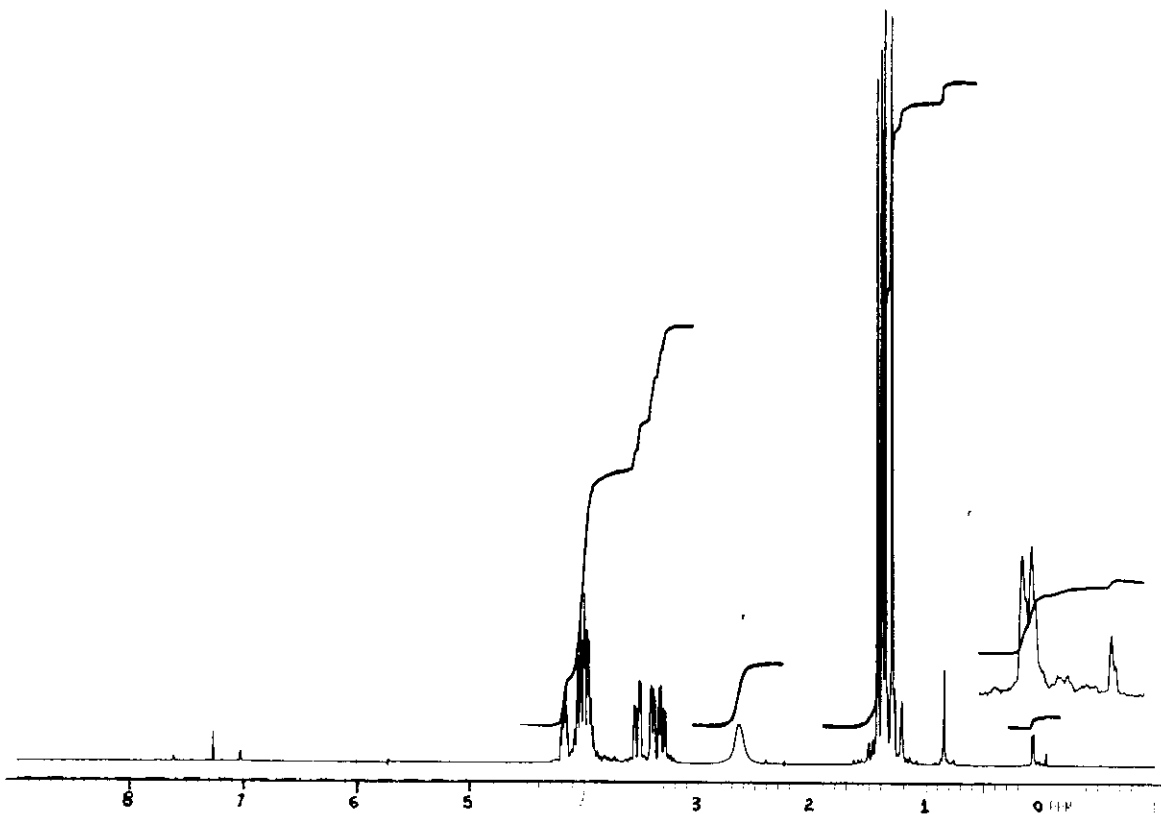


E-35.6: Espectro de HETCOR de 2,3:5,6-di-O-isopropilideno-1,4-ditosila-D-glucitol 35

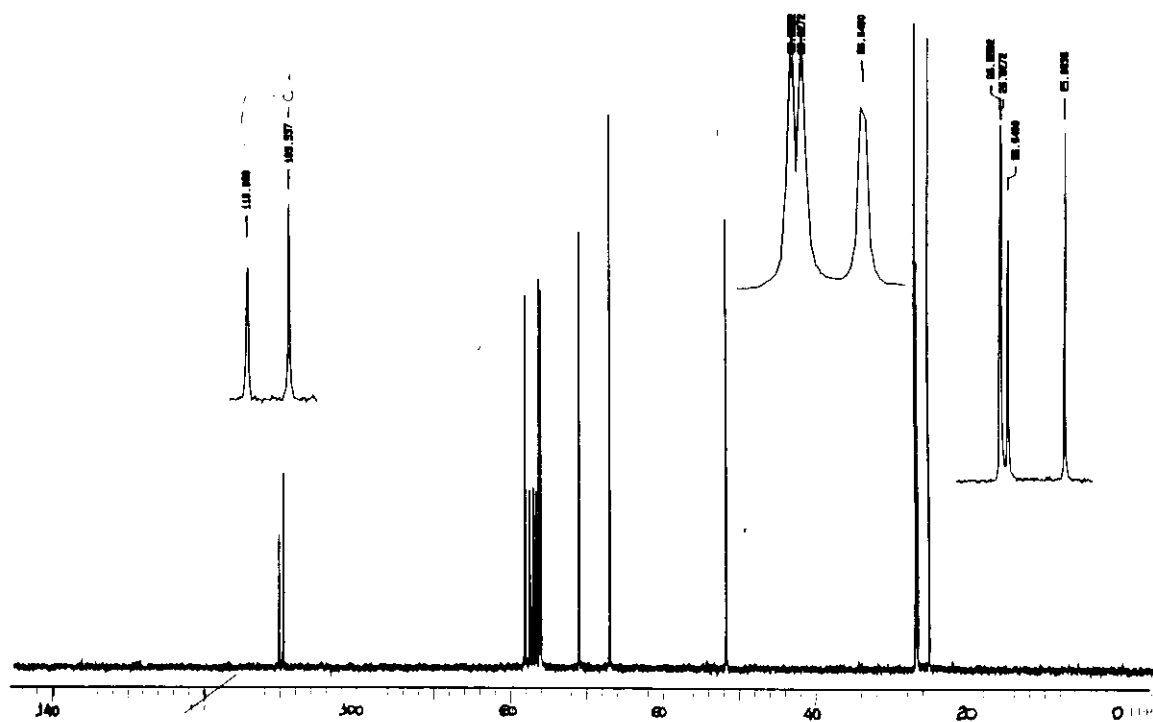




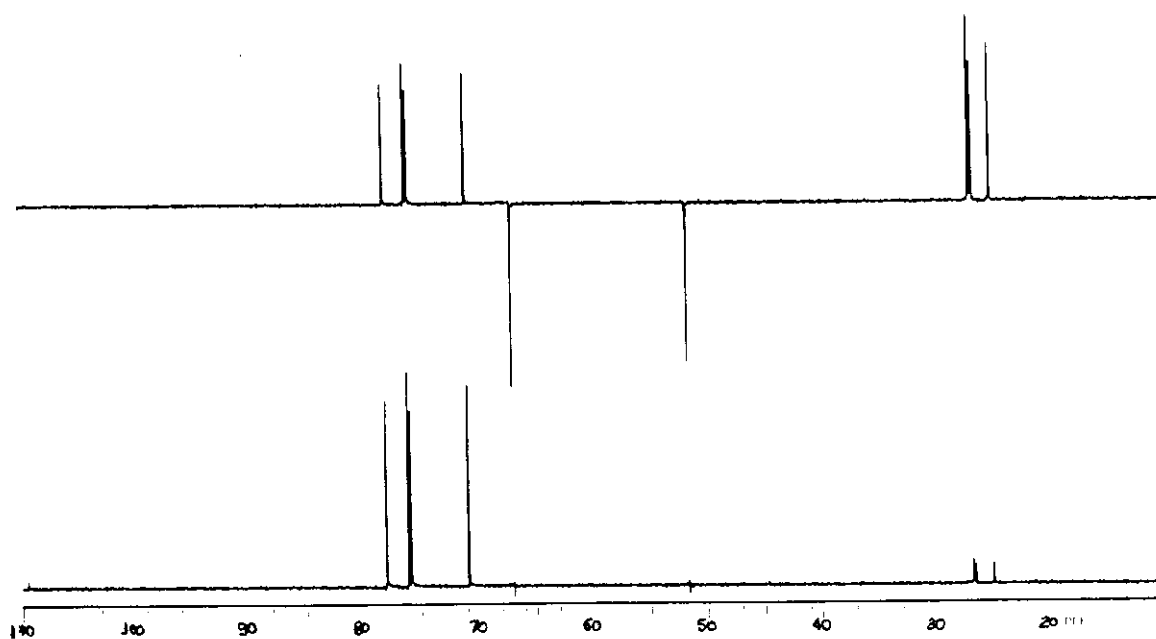
E-36.1: Espectro de I.V. de 1-azida-1-deoxi-2,3:5,6-di-O-isopropilideno-D-glucitol 36



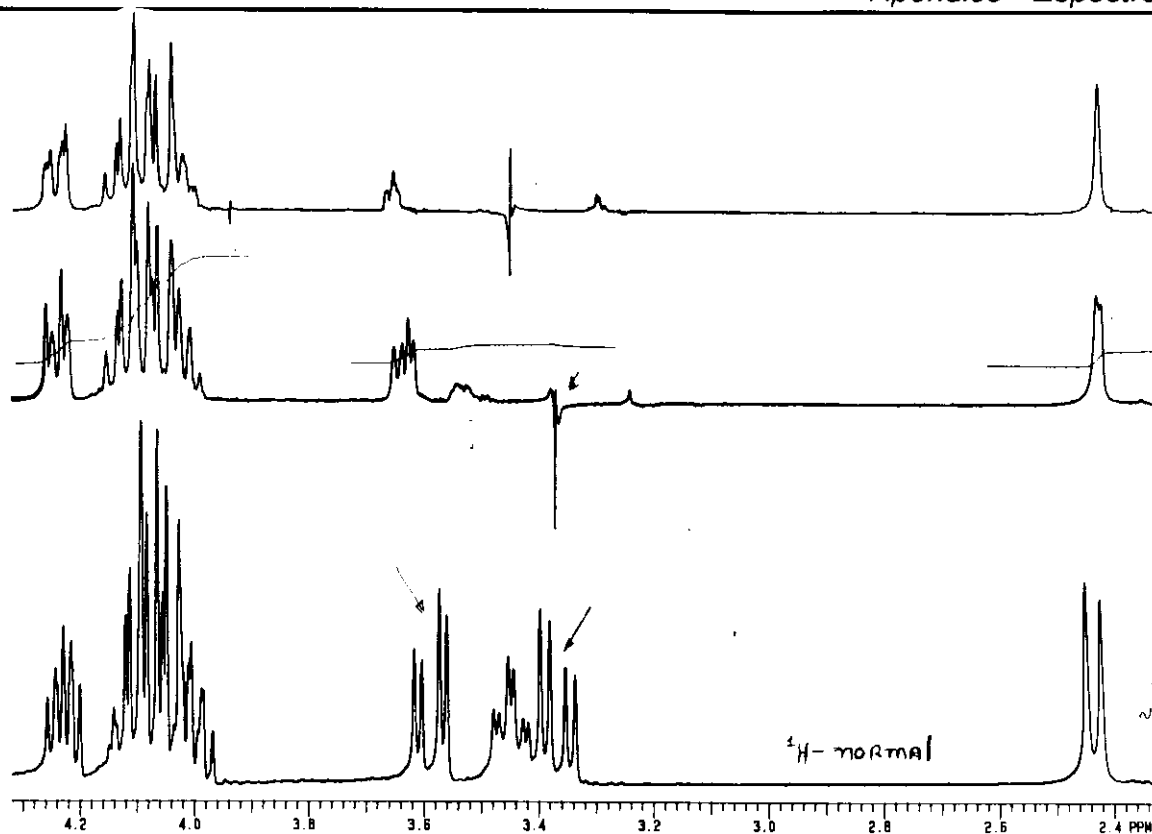
E-36.2: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de 1-azida-1-deoxi-2,3:5,6-di-O-isopropilideno-D-glucitol 36



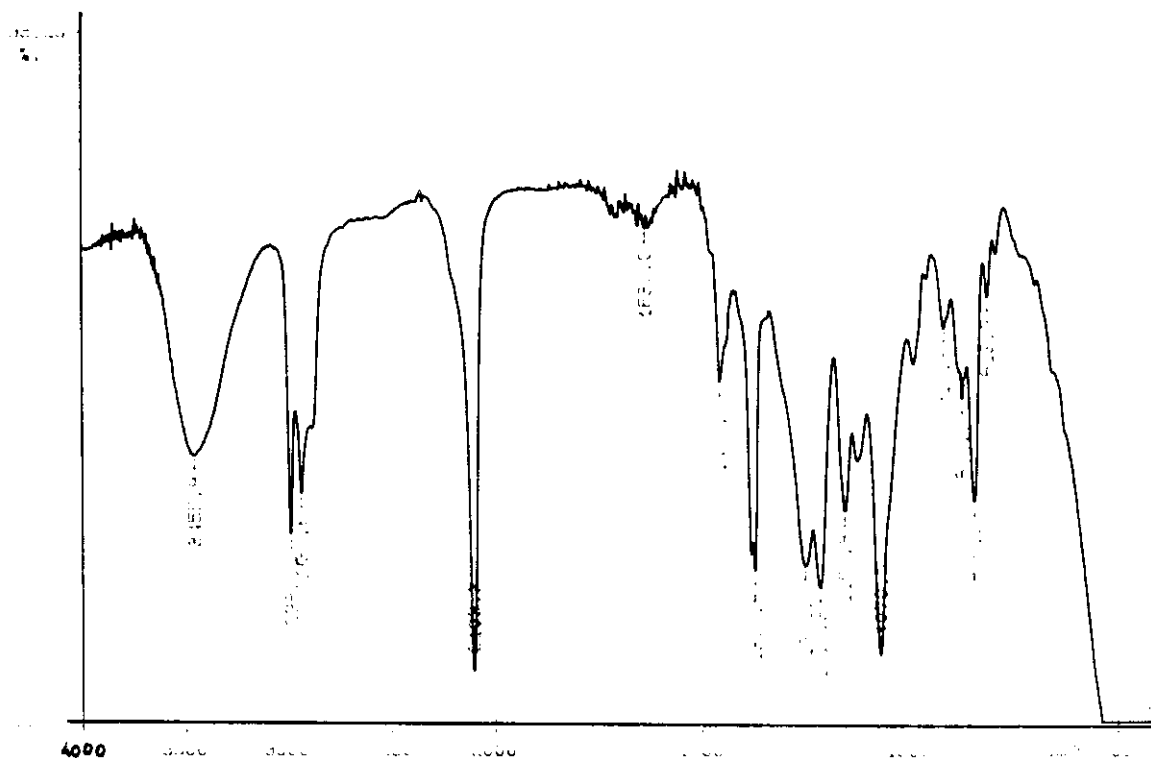
E-36.3: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de 1-azida-1-deoxi-2,3:5,6-di-O-isopropilideno-D-glucitol **36**



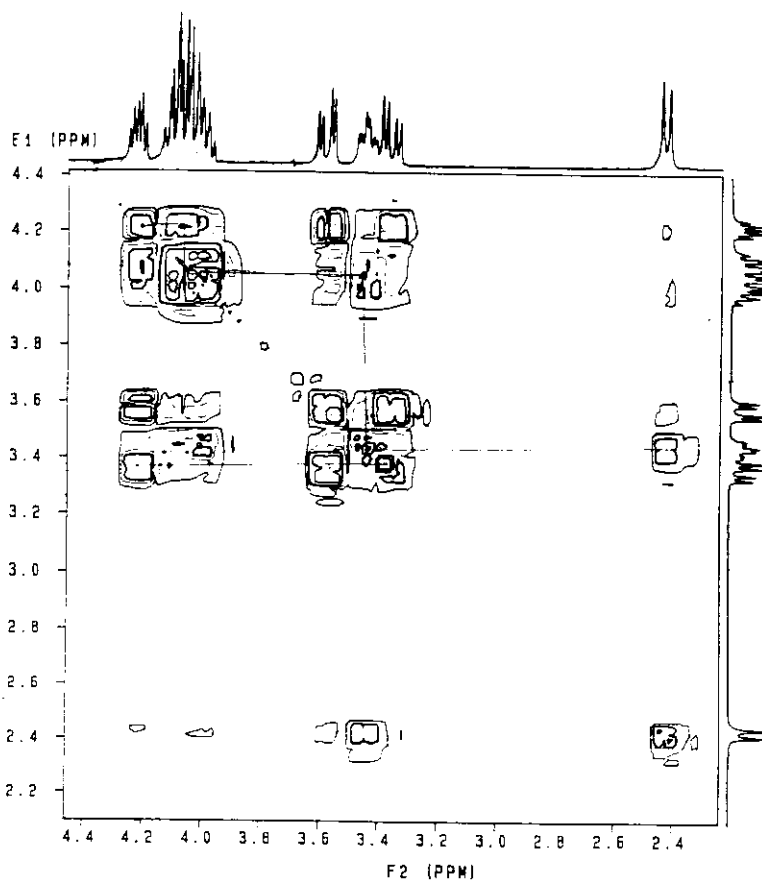
E-36.4: Espectro DEPT de 1-azida-1-deoxi-2,3:5,6-di-O-isopropilideno-D-glucitol **36**



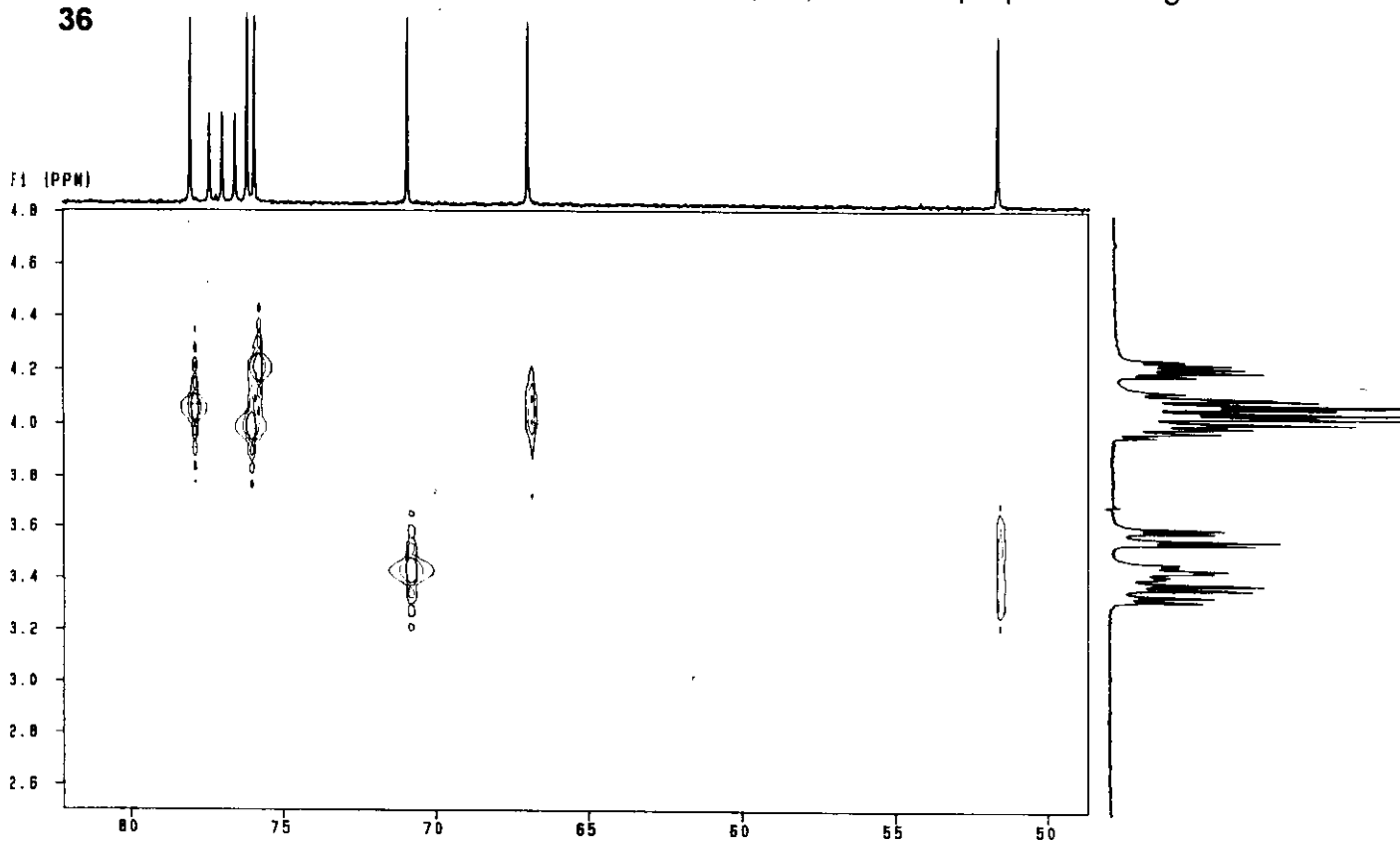
E-36.7: Irradiação em 3.36 ppm 1-azida-1-deoxi-2,3,5,6-di-O-isopropilideno-D-glucitol **36**



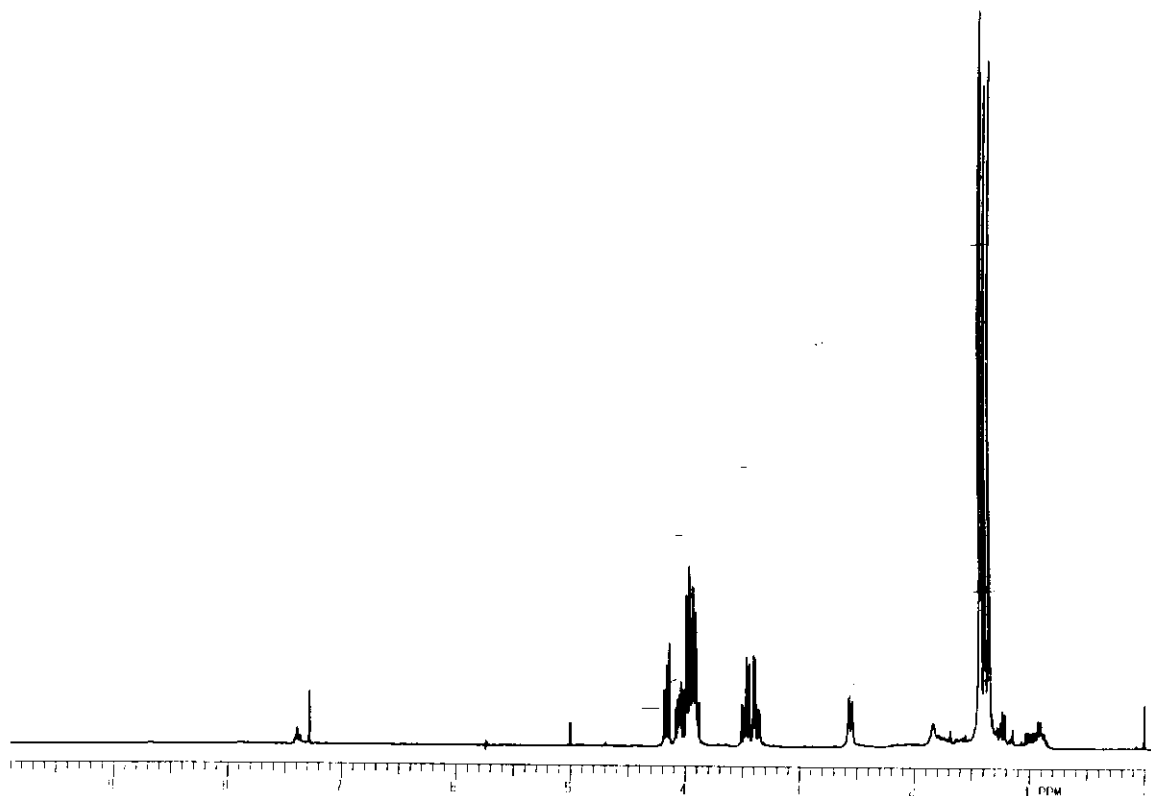
E-38.1: Espectro de I.V. de 1-azida-1-deoxi-3,4,5,6-di-O-isopropilideno-D-glucitol **38**



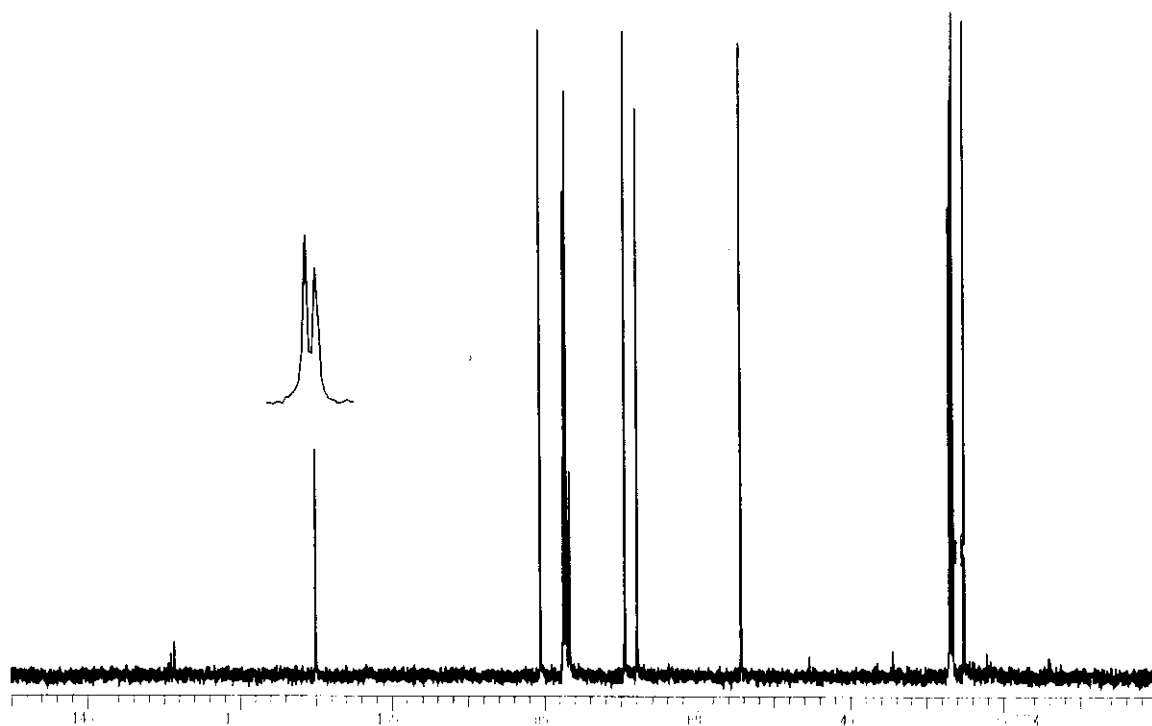
**E-36.5:** Espectro de COSY de 1-azida-1-deoxi-2,3:5,6-di-O-isopropilideno-D-glucitol **36**



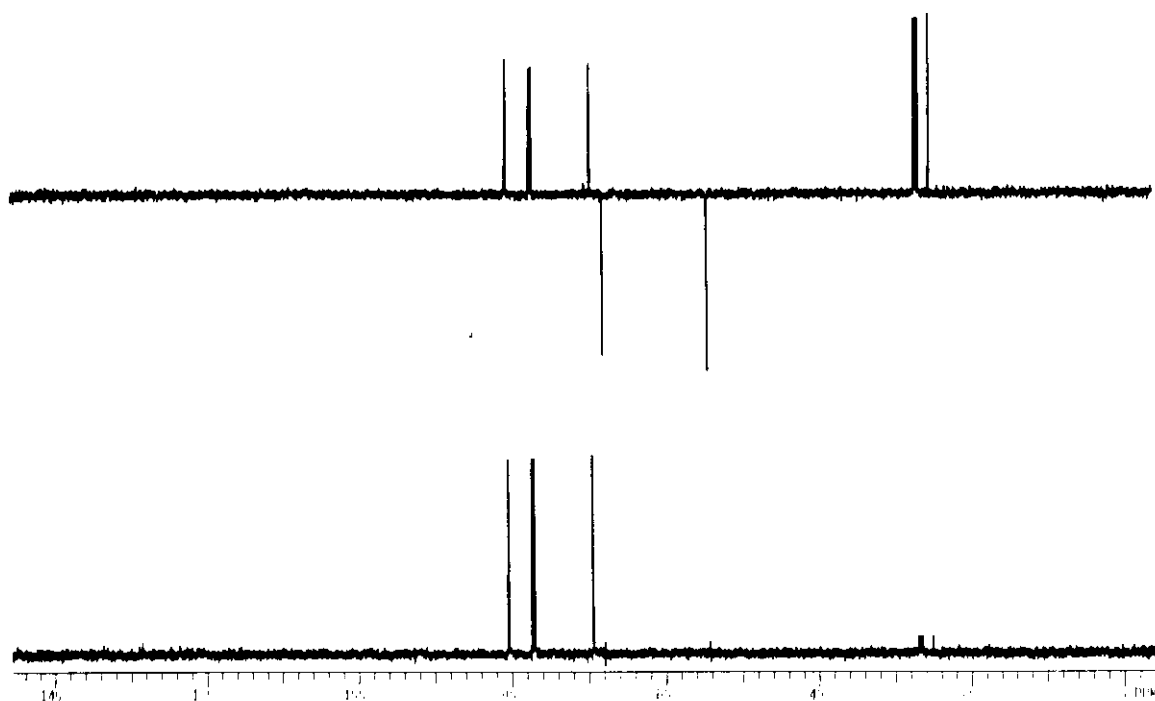
**E-36.6:** Espectro de HETCOR de 1-azida-1-deoxi-2,3:5,6-di-O-isopropilideno-D-glucitol **36**



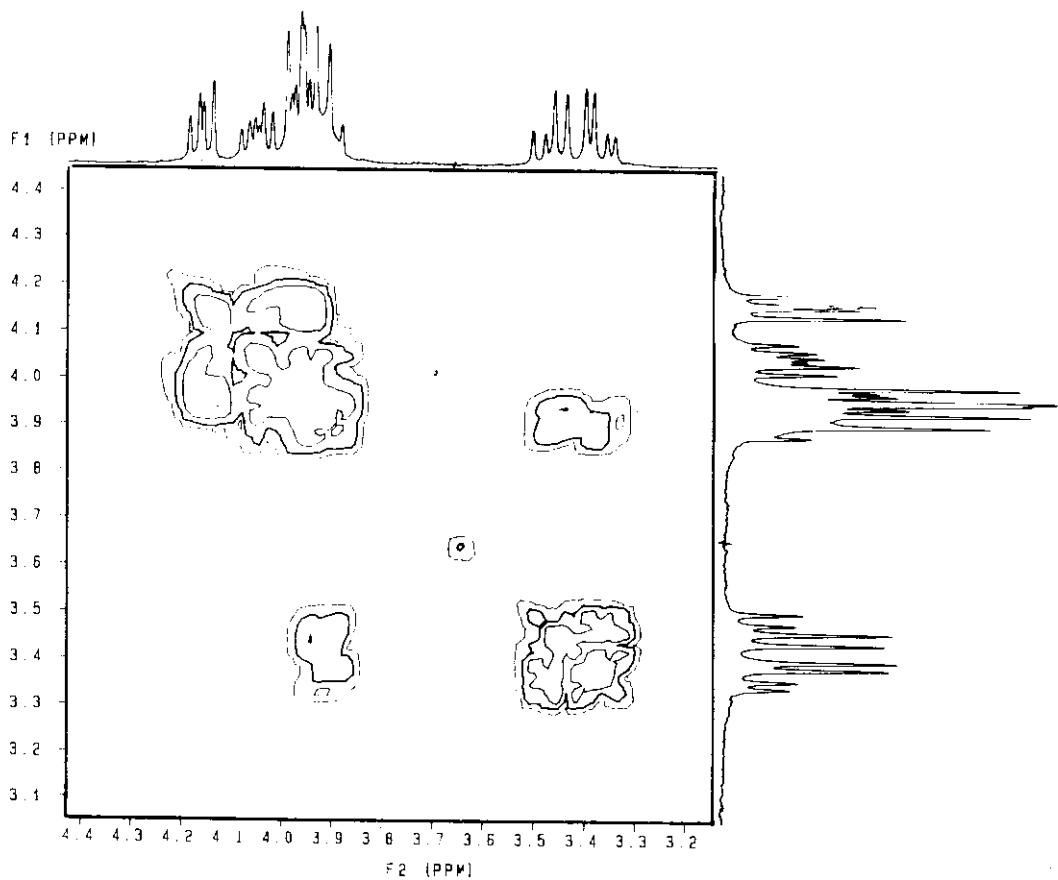
E-38.2: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de 1-azida-1-deoxi-3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-glucitol **38**



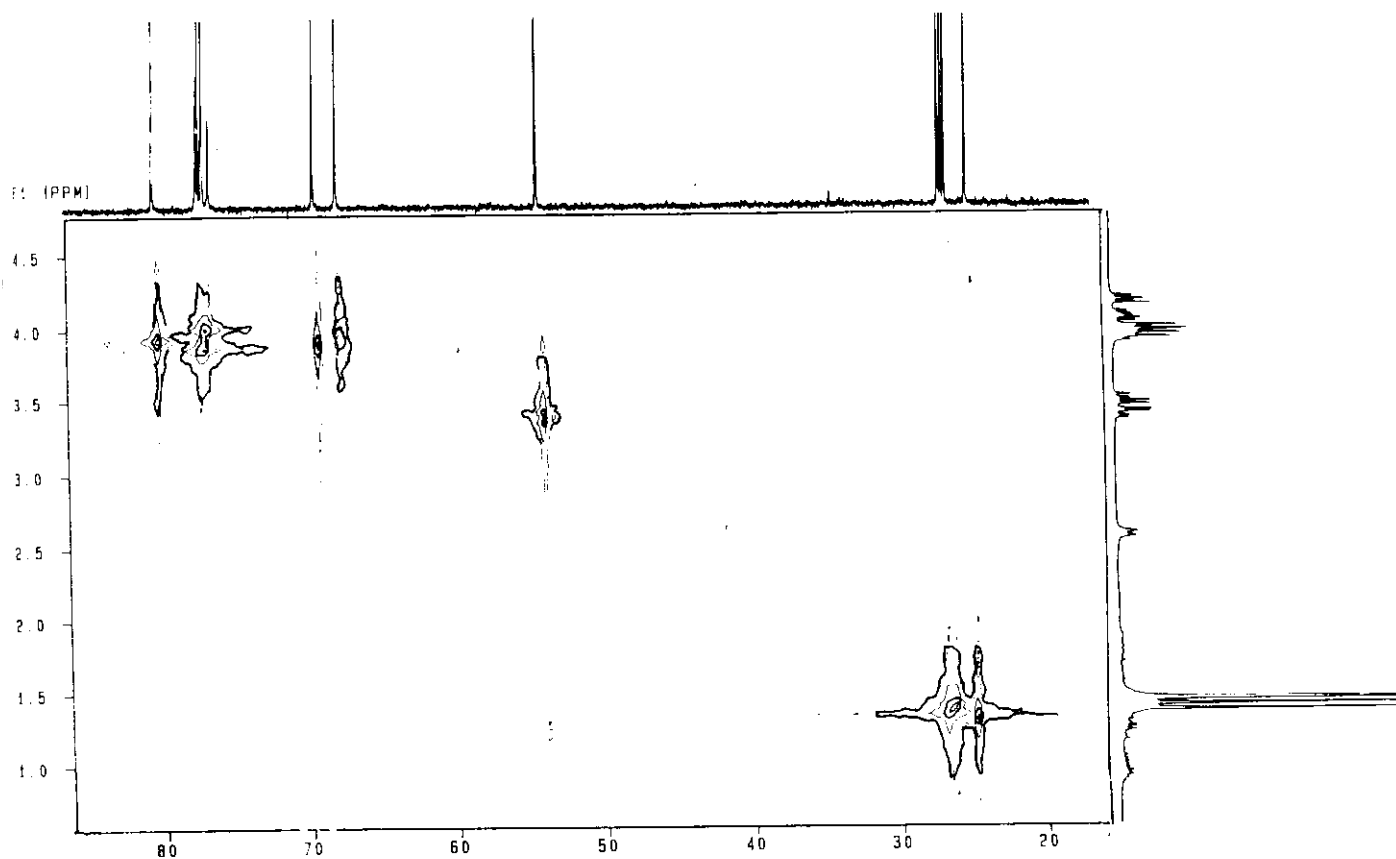
E-38.3: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de 1-azida-1-deoxi-3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-glucitol **38**



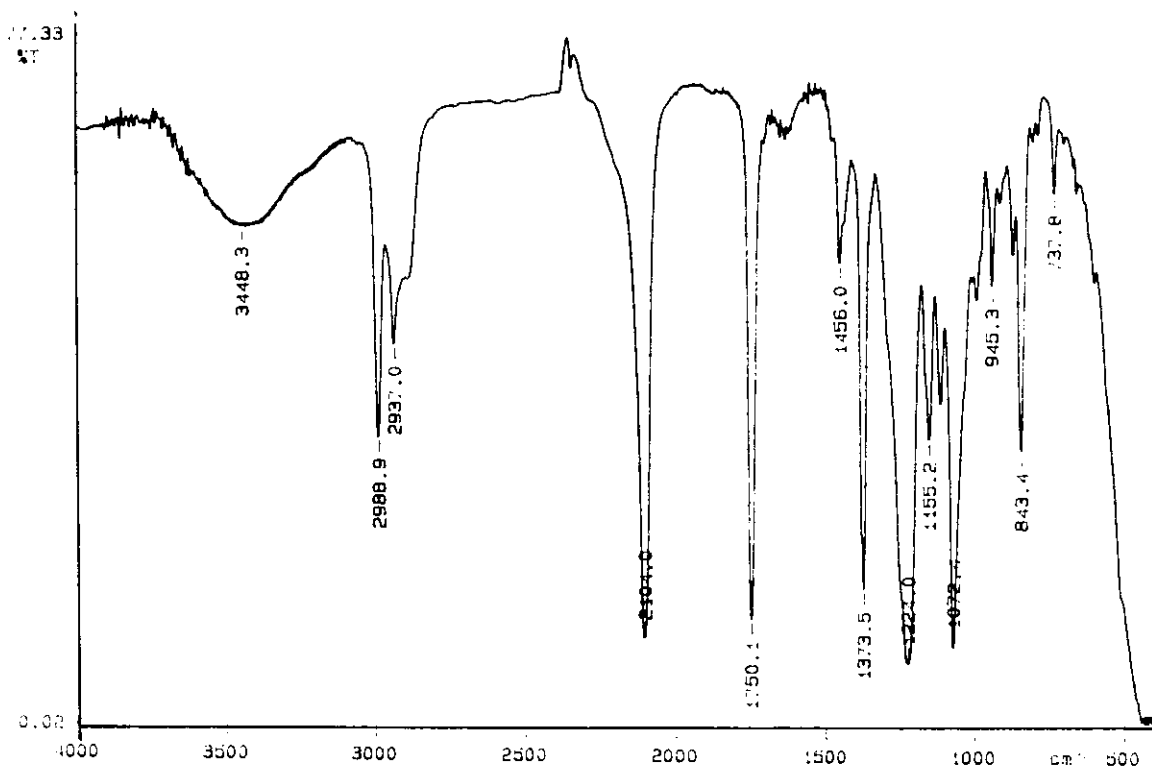
E-38.4: Espectro DEPT de 1-azida-1deoxi-3,4:5,6- di-O-isopropilideno-D-glucitol **38**



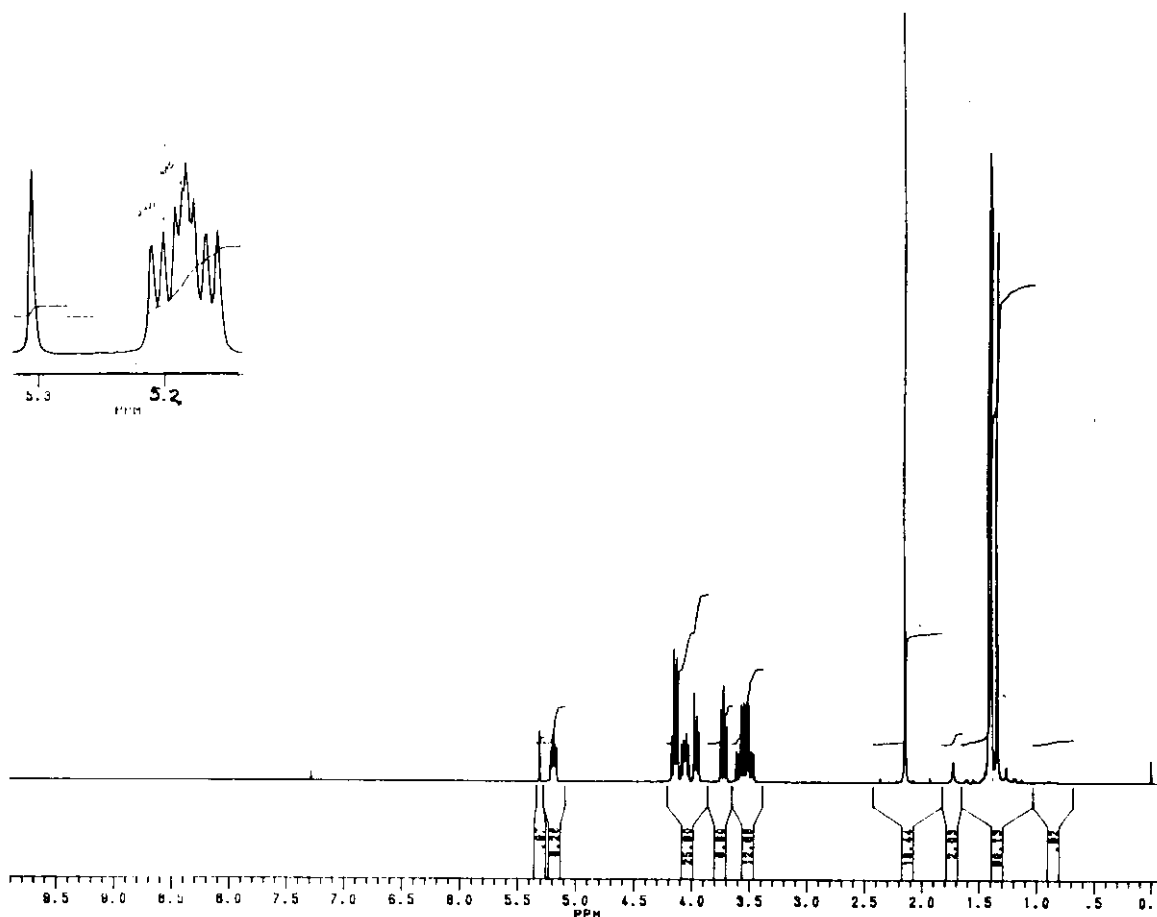
E-38.5: Espectro de COSY de 1-azida-1-deoxi-3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-glucitol **38**



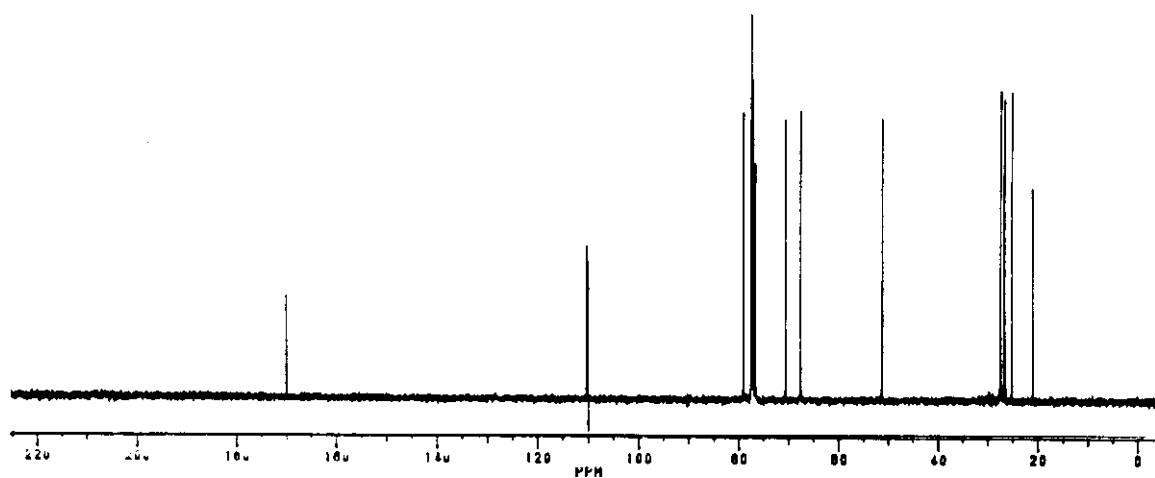
**E-38.6:** Espectro de HETCOR de 1-azida-1-deoxi-3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-glucitol **38**



**E-39.1:** Espectro de I.V. de 2-acetila-1-azida-1-deoxi-3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-glucitol **39**

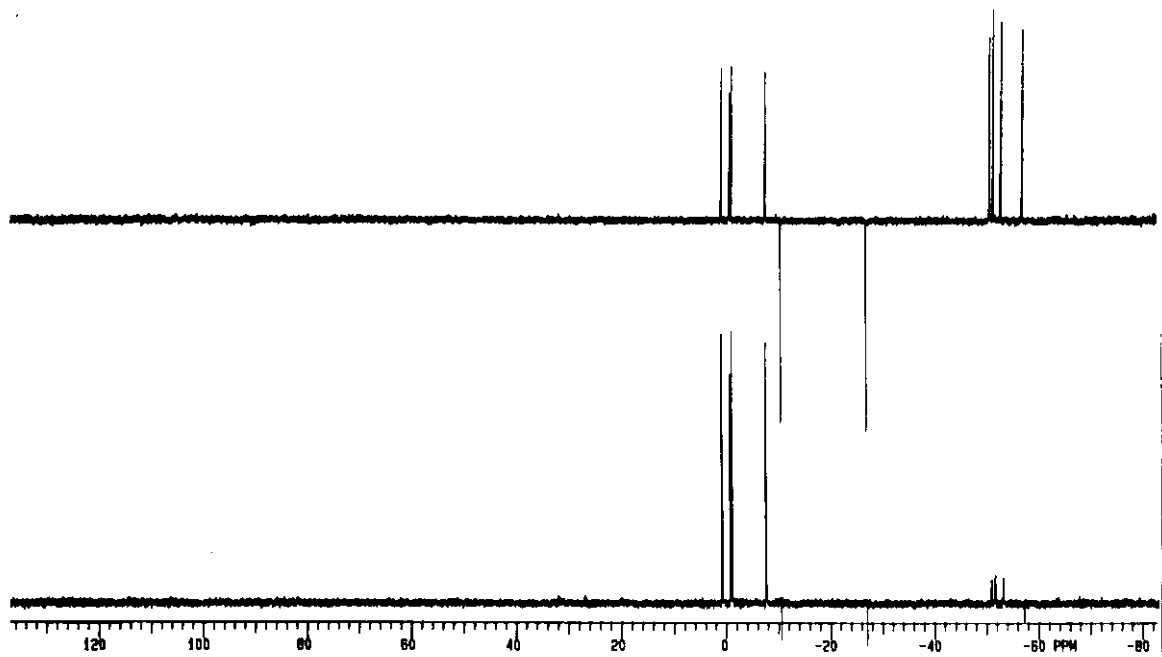


**E-39.2:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de 2-acetila-1-azida-1-deoxi-3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-glucitol **39**

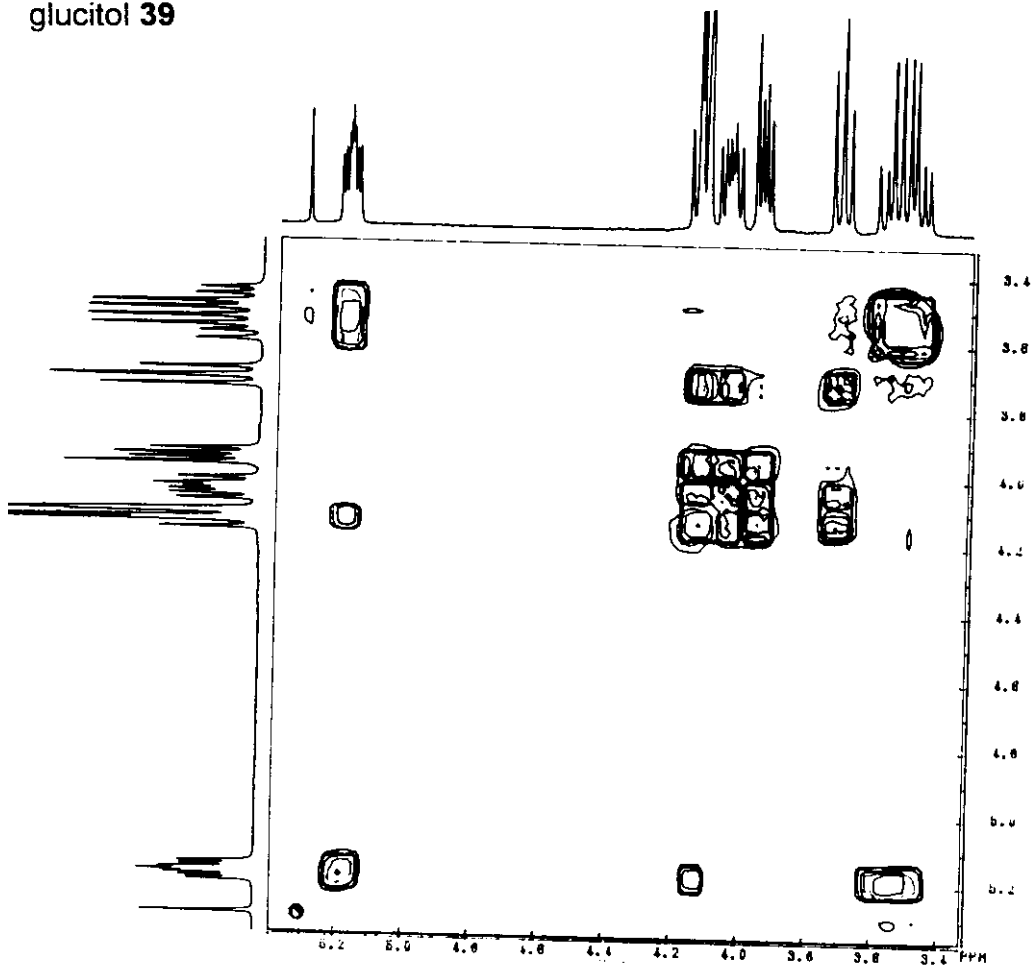


**E-39.3:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de 2-acetila-1-azida-1-deoxi-3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-glucitol **39**

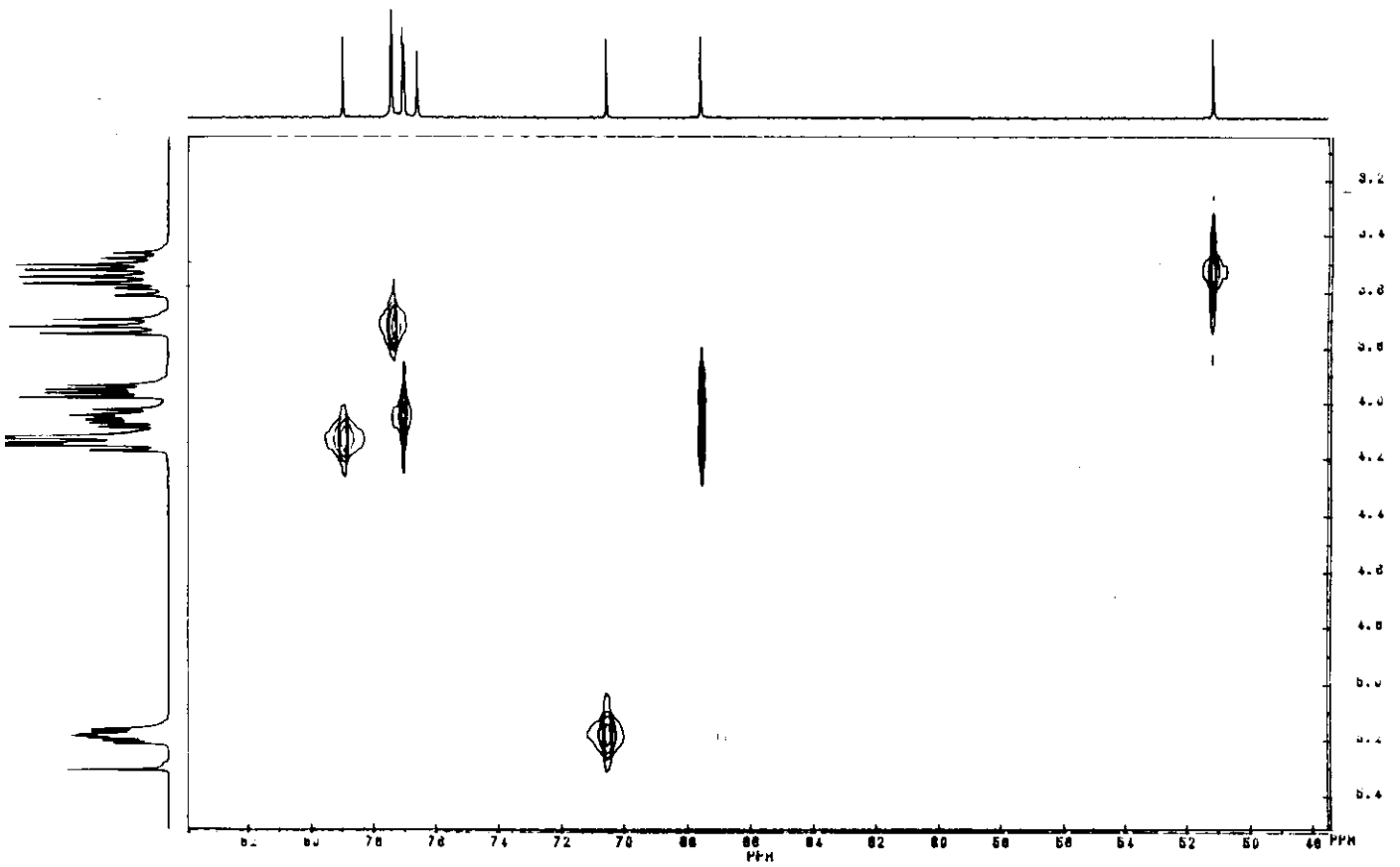




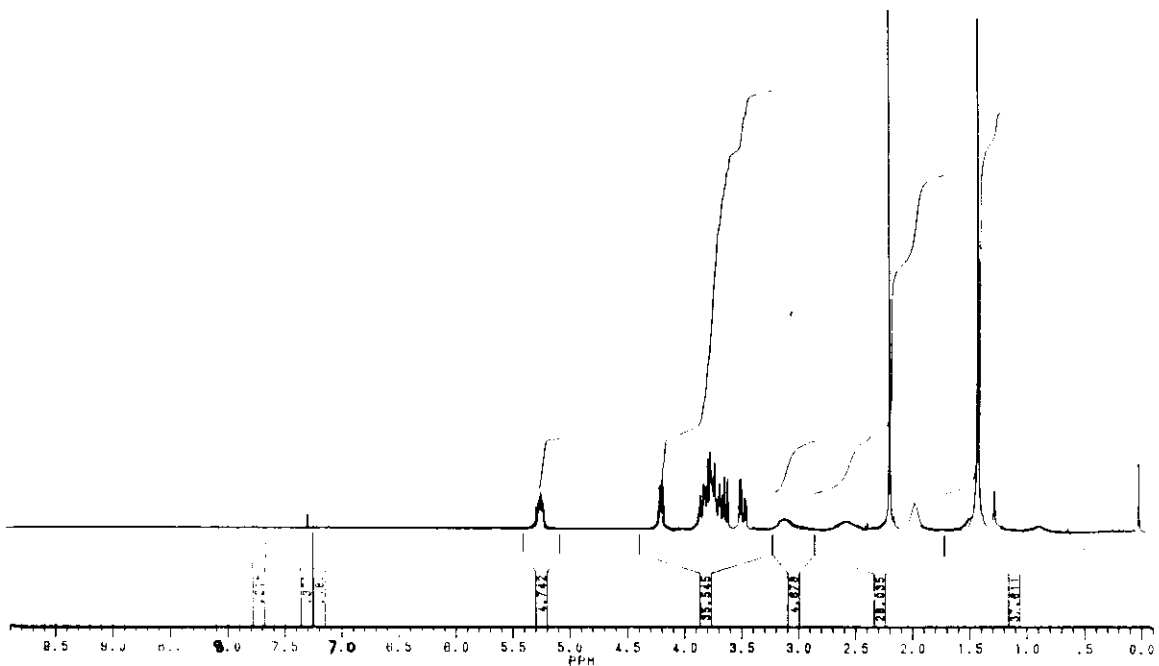
E-39.4: Espectro DEPT de 2-acetila-1-azida-1-deoxi-3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-glucitol **39**



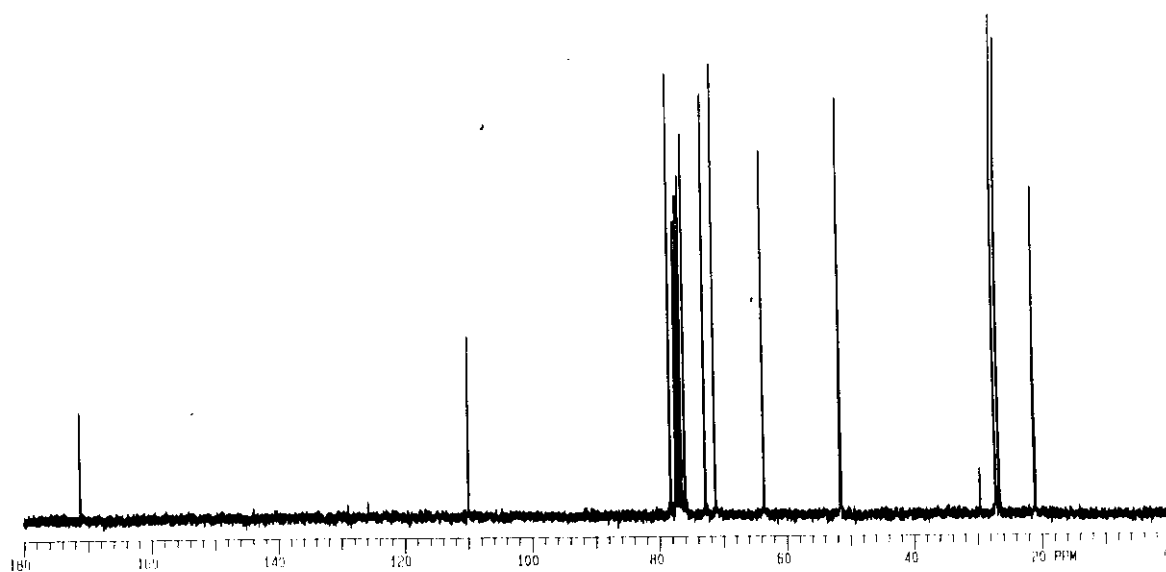
E-39.5: Espectro de COSY de 2-acetila-1-azida-1-deoxi-3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-glucitol **39**



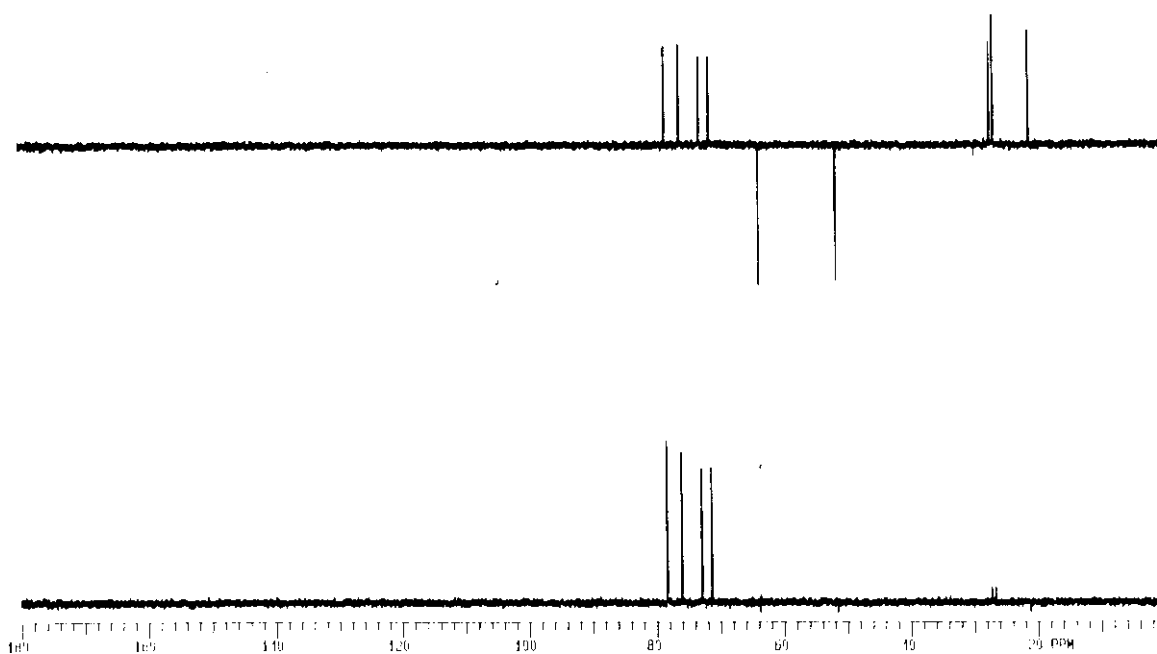
**E-39.6:** Espectro de HETCOR de 2-acetila-1-azida-1deoxi-3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-glucitol **39**



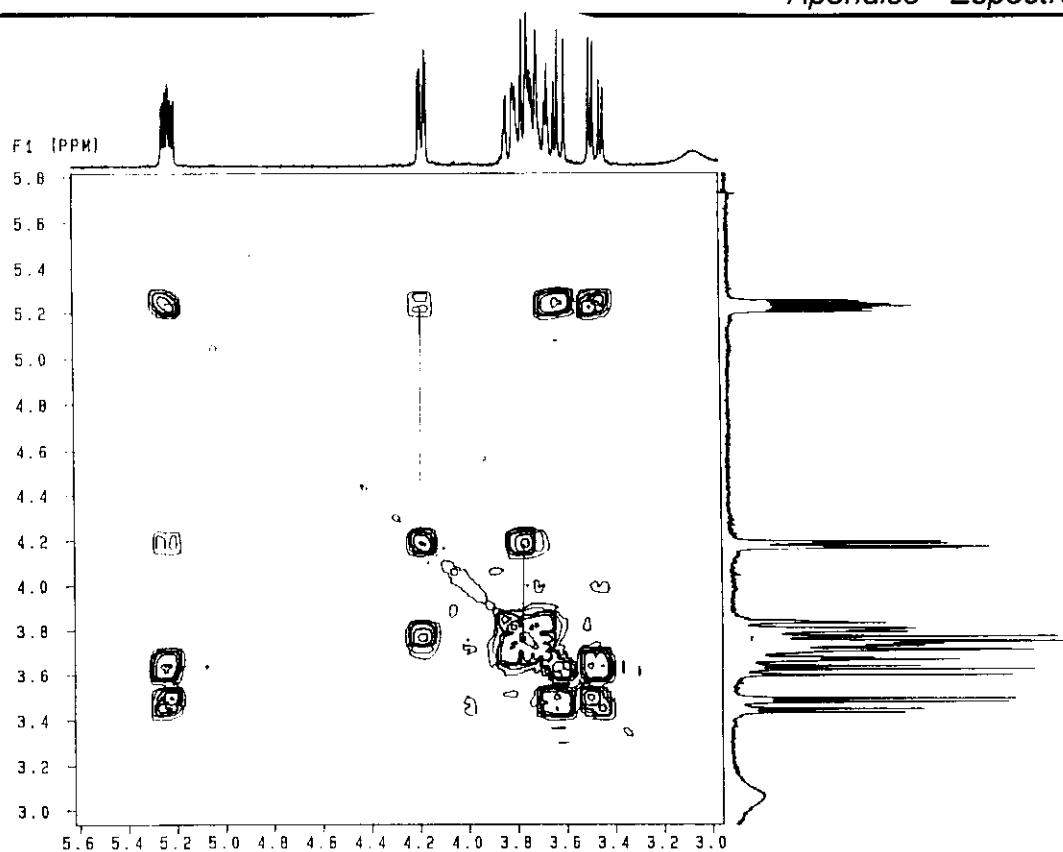
**E-40.1:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de 2-acetila-1-azida-1deoxi-3,4-O-isopropilideno-D-glucitol **40**



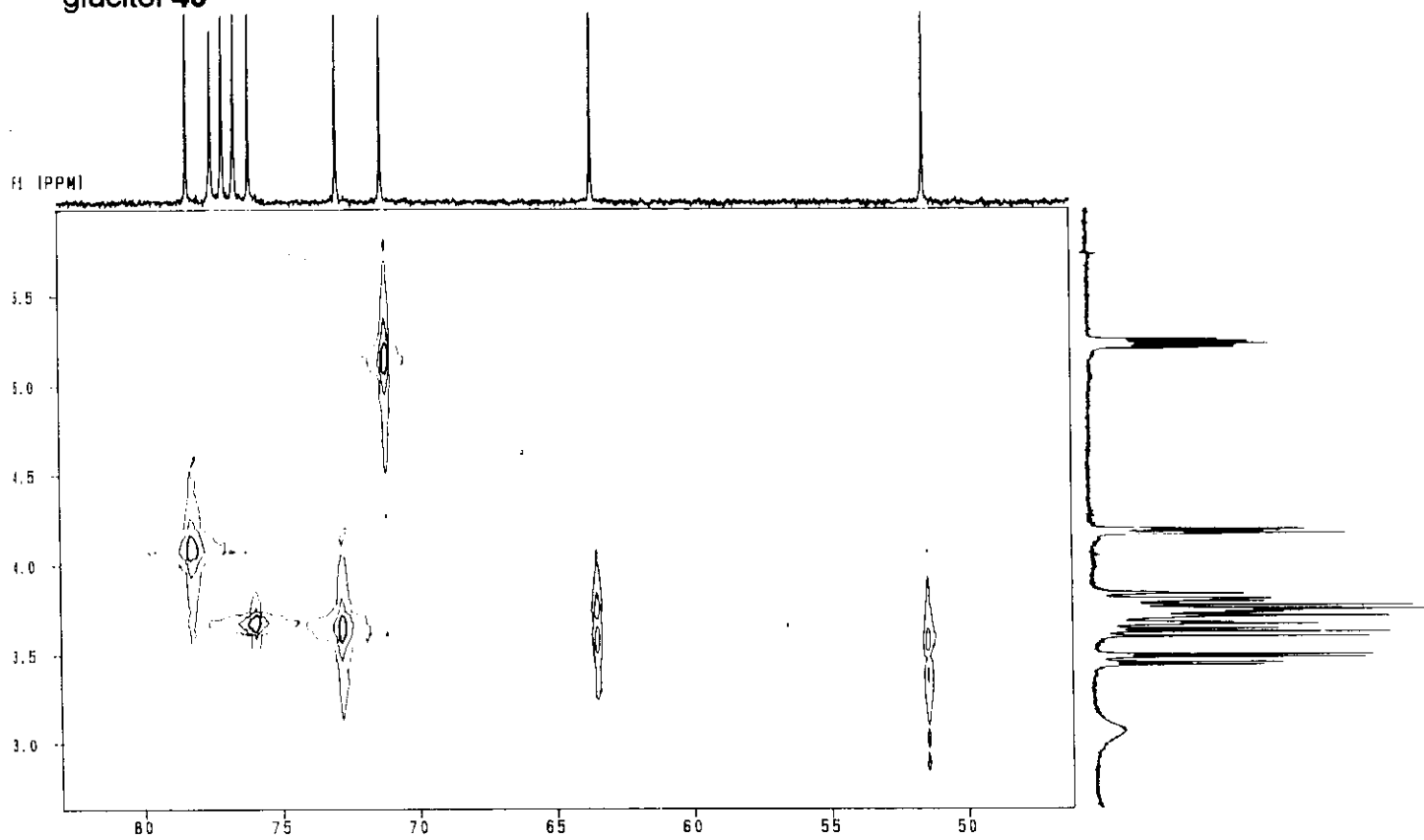
**E-40.2:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de 2-acetila-1-azida-1-deoxi-3,4-O-isopropilideno-D-glucitol **40**



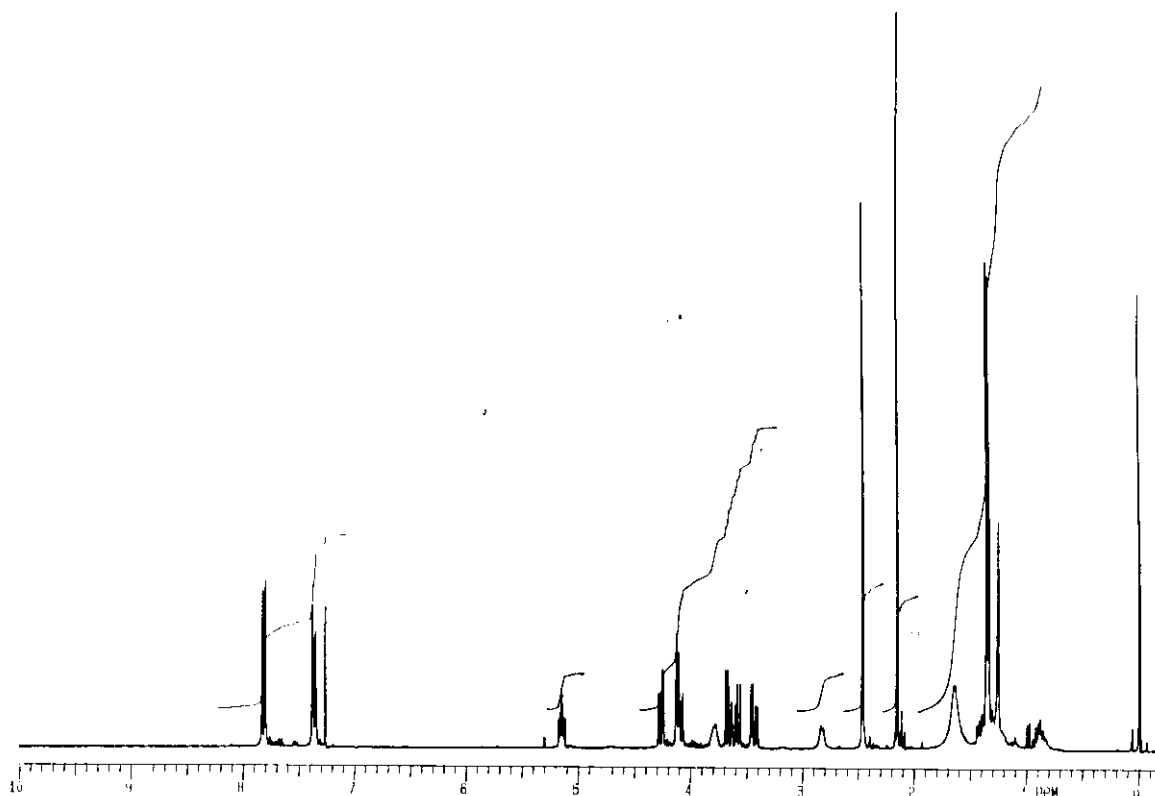
**E-40.3:** Espectro DEPT de 2-acetila-1-azida-1-deoxi-3,4-O-isopropilideno-D-glucitol **40**



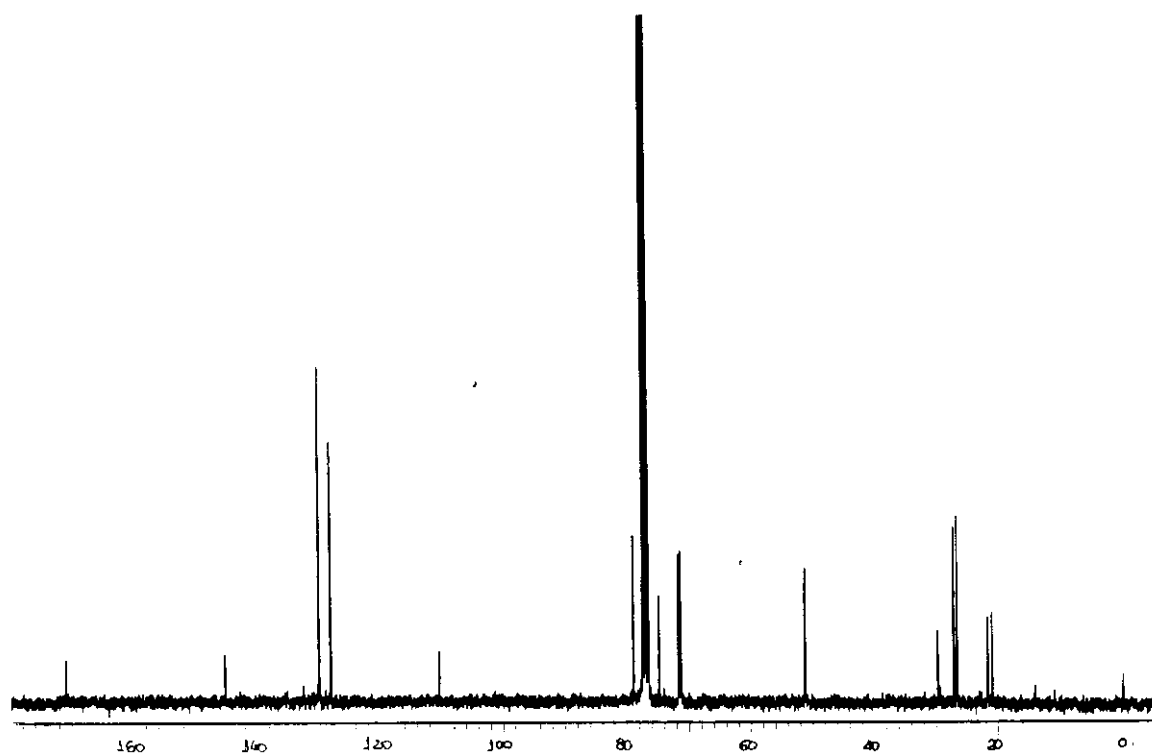
**E-40.4:** Espectro de COSY de 2-acetila-1-azida-1deoxi-3,4-O-isopropilideno-D-glucitol **40**



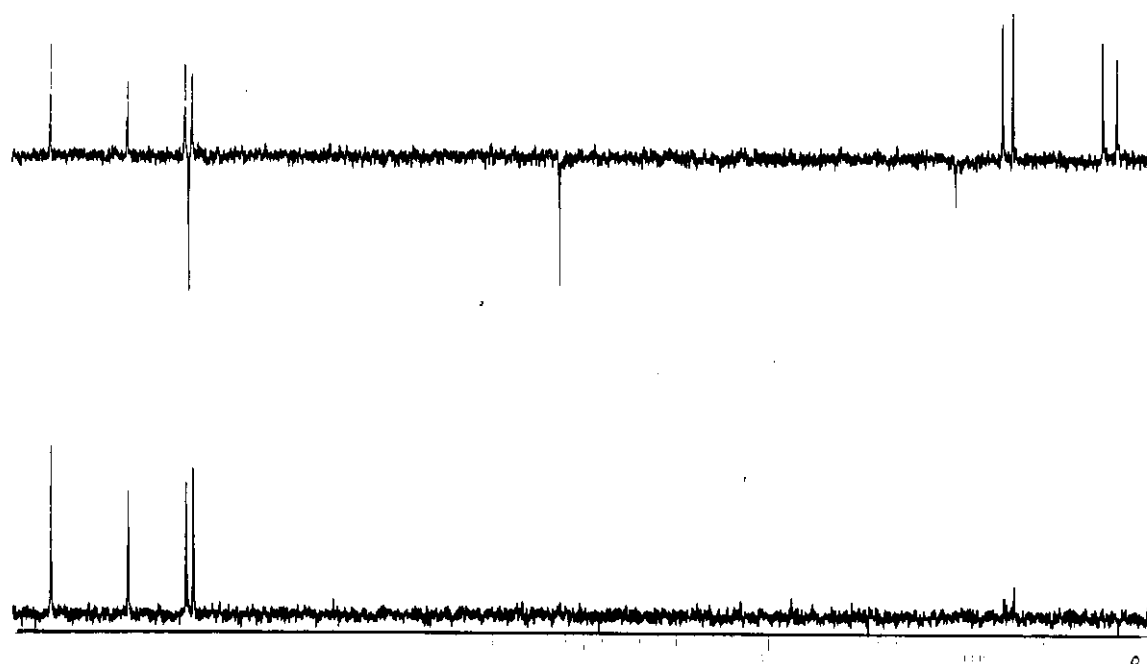
**E-40.5:** Espectro de HETCOR de 2-acetila-1-azida-1deoxi-3,4-O-isopropilideno-D-glucitol **40**



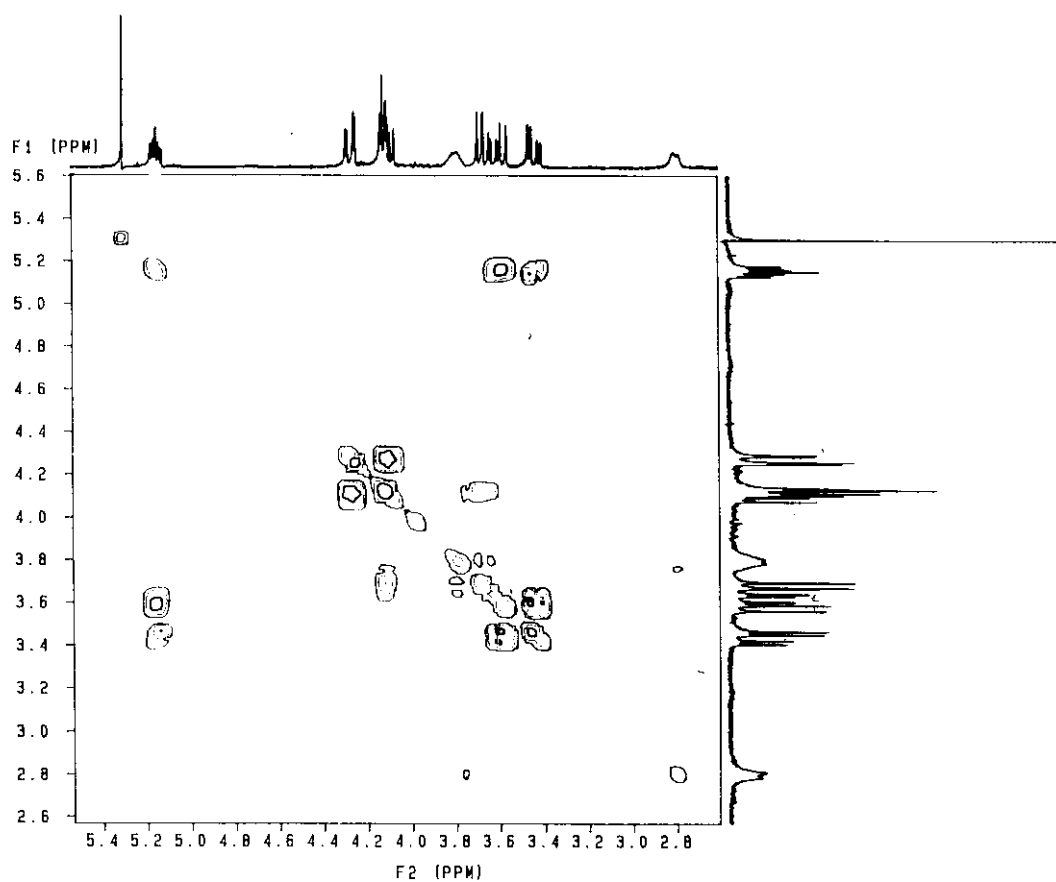
**E-41.1:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de 2-acetila-1-azida-1-deoxi-3,4-O-isopropilideno-6-tosila -D-glucitol **41**



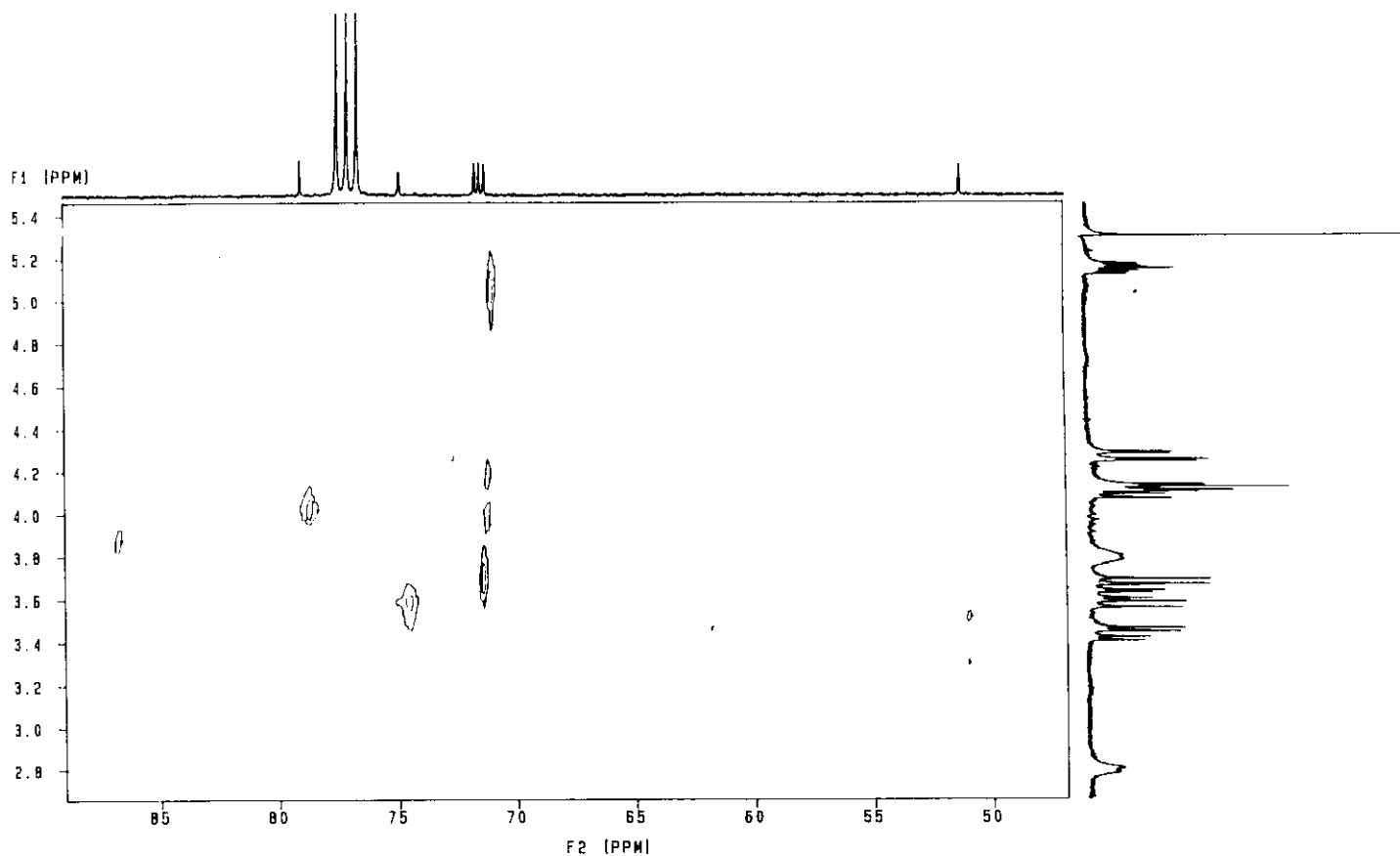
**E-41.3:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de 2-acetila-1-azida-1-deoxi-3,4-O-isopropilideno-6-tosila D-glucitol **41**



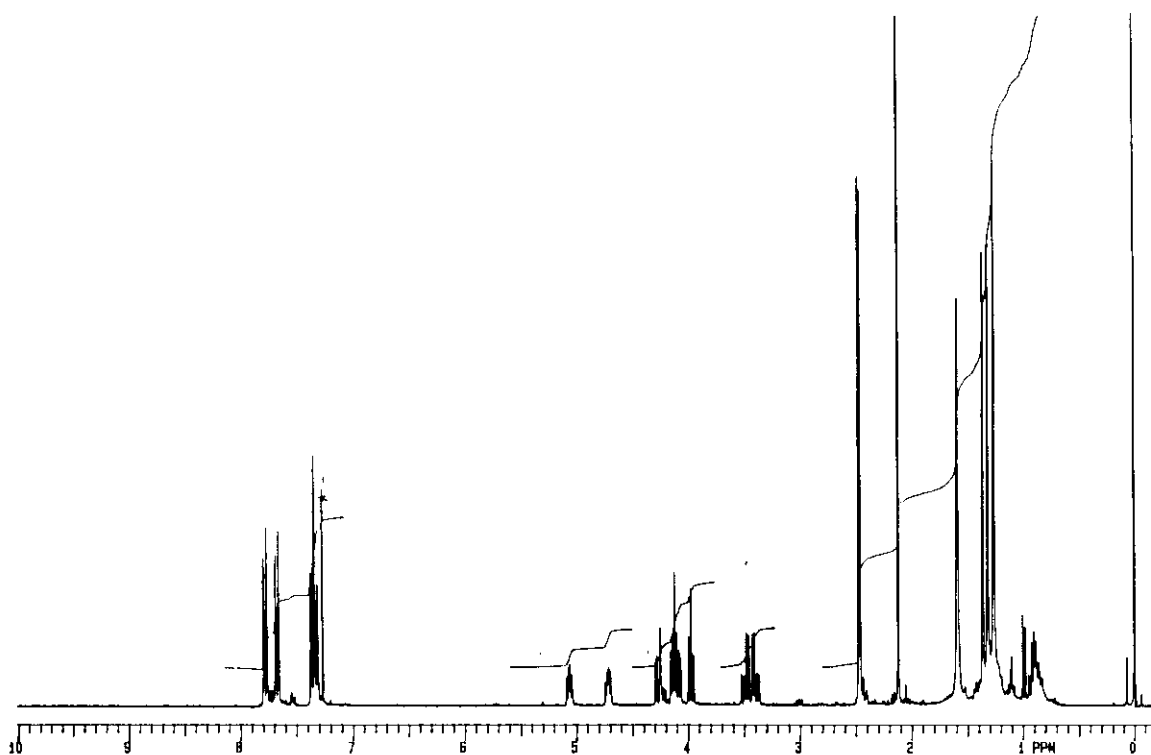
**E-41.4:** Espectro DEPT de 2-acetila-1-azida-1deoxi-3,4-O-isopropilideno-6-tosila-D-glucitol **41**



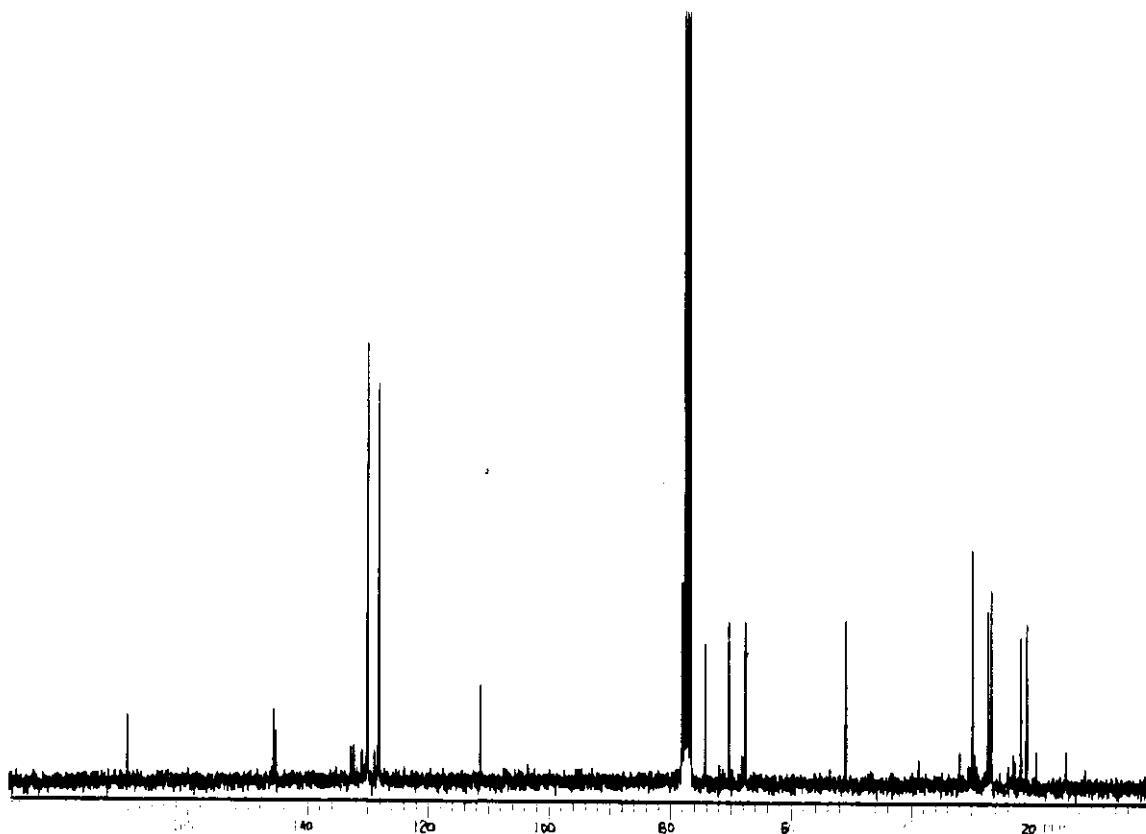
**E-41.5:** Espectro de COSY de 2-acetila-1-azida-1deoxi-3,4-O-isopropilideno-6-tosila-D-glucitol **41**



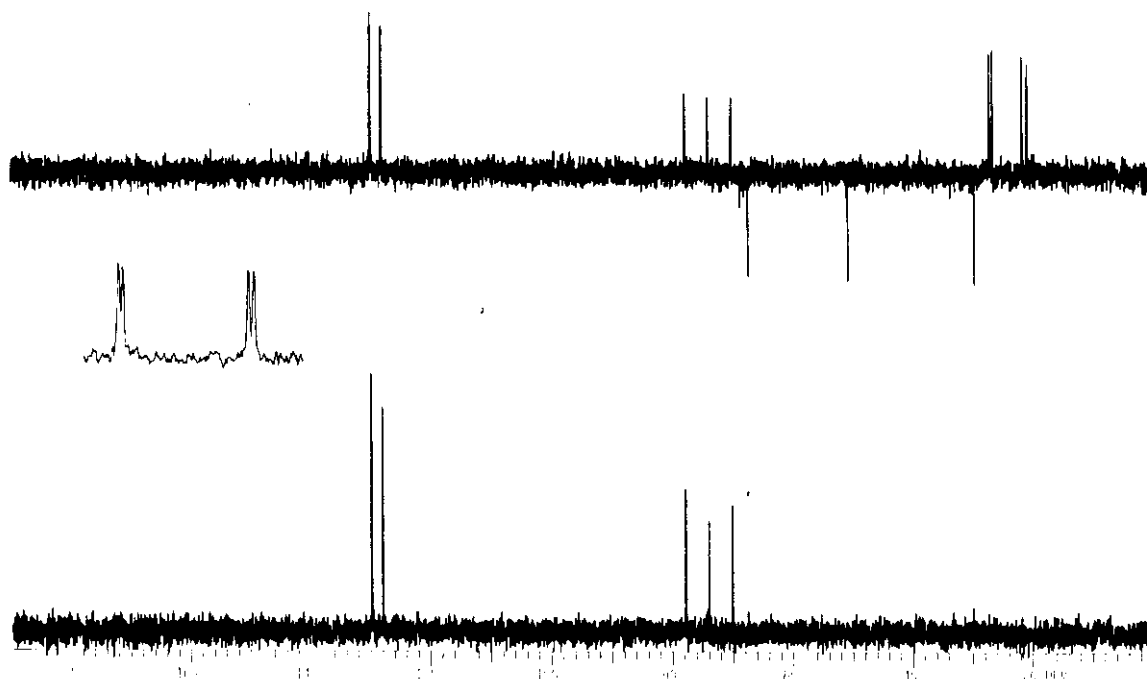
**E-41.6:** Espectro de HETCOR de 2-acetila-1-azida-1-deoxi-3,4-O-isopropilideno-6-tosila -D-glucitol **41**



**E-42.1:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de 2-acetila-1-azida-1-deoxi-3,4-O-isopropilideno-5,6-di-tosila-D-glucitol **42**

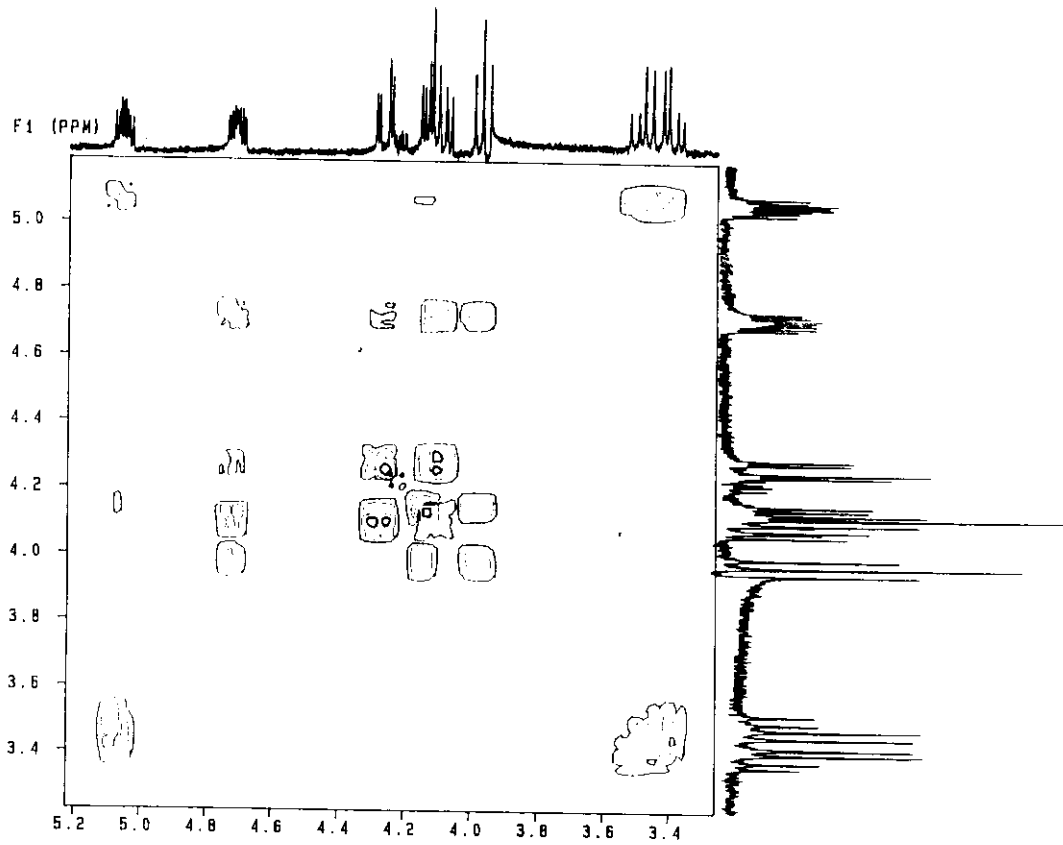


**E-42.2:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de 2-acetila-1-azida-1deoxi-3,4-O-isopropilideno-5,6-di-tosila-D-glucitol **42**

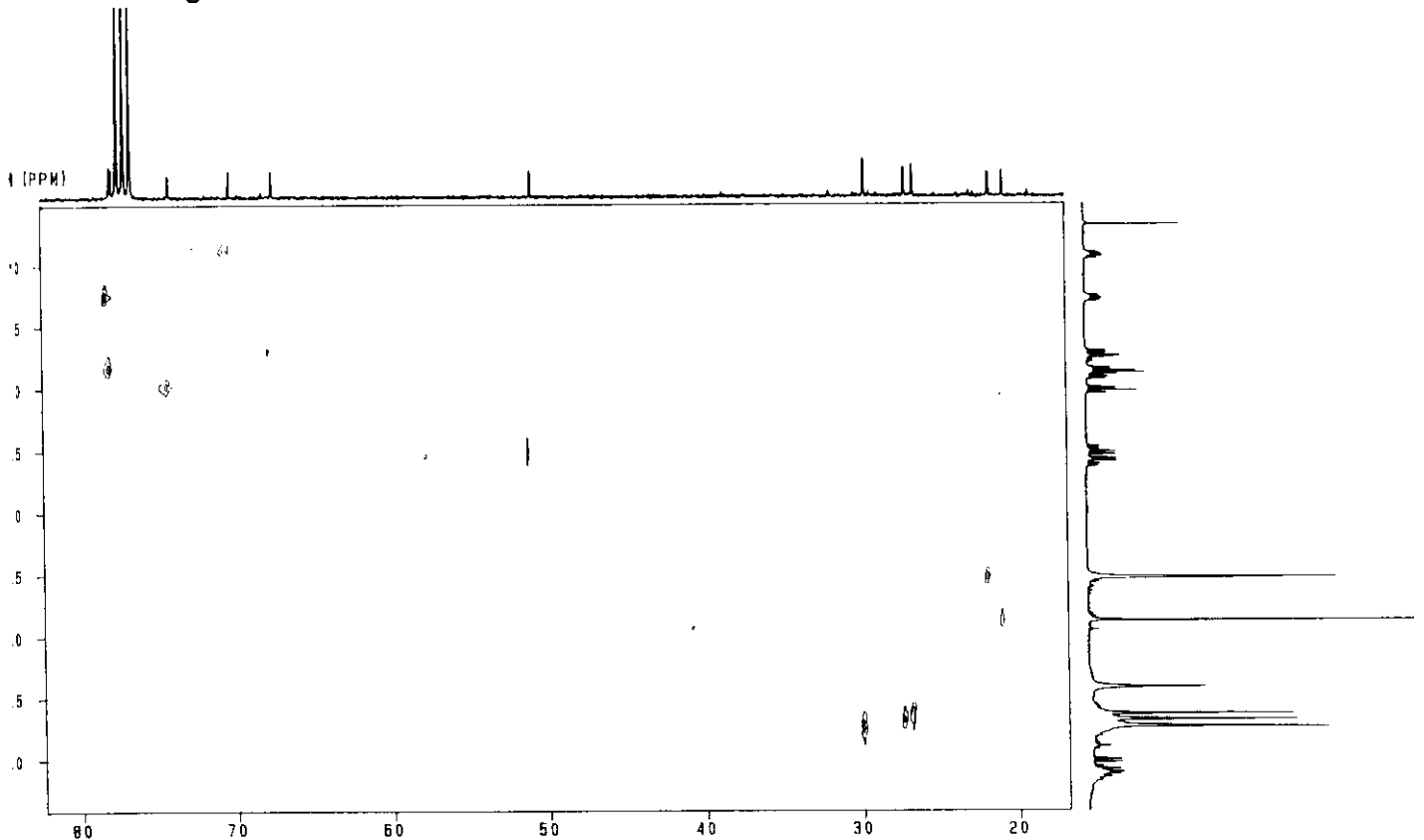


**E-42.3:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -DEPT de 2-acetila-1-azida-1deoxi-3,4-O-isopropilideno-5,6-di-tosila-D-glucitol **42**

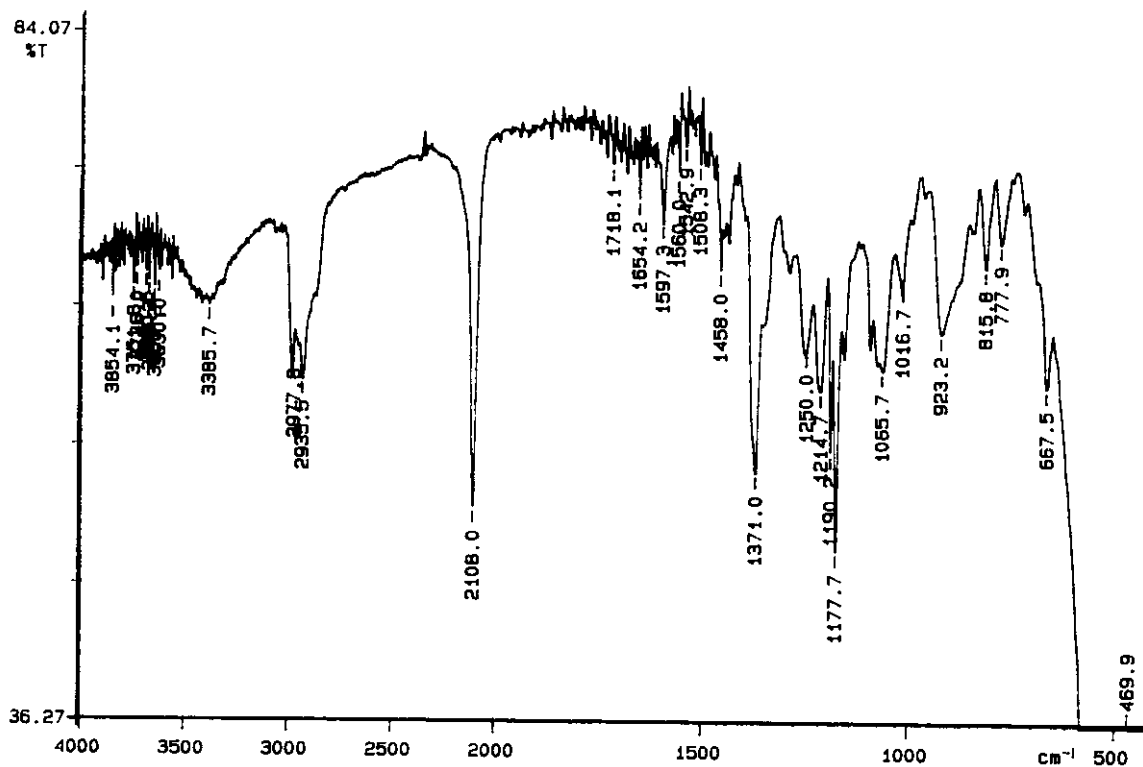




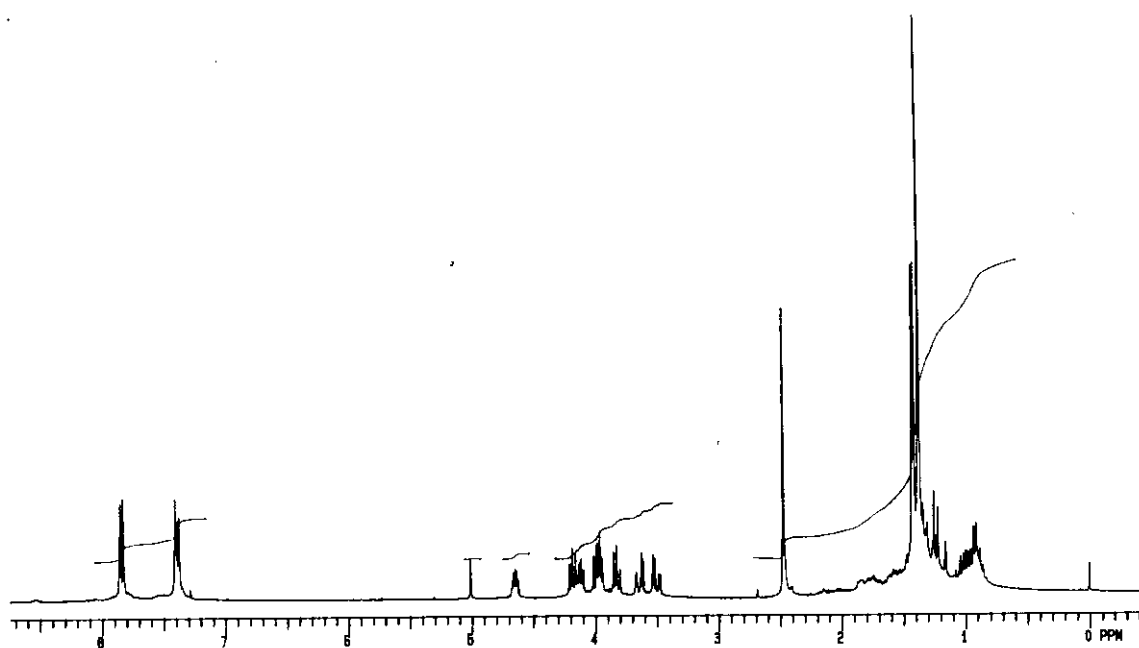
**E-42.4:** Espectro de COSY de 2-acetila-1-azida-1deoxi-3,4-O-isopropilideno-5,6-di-tosila-D-glucitol **42**



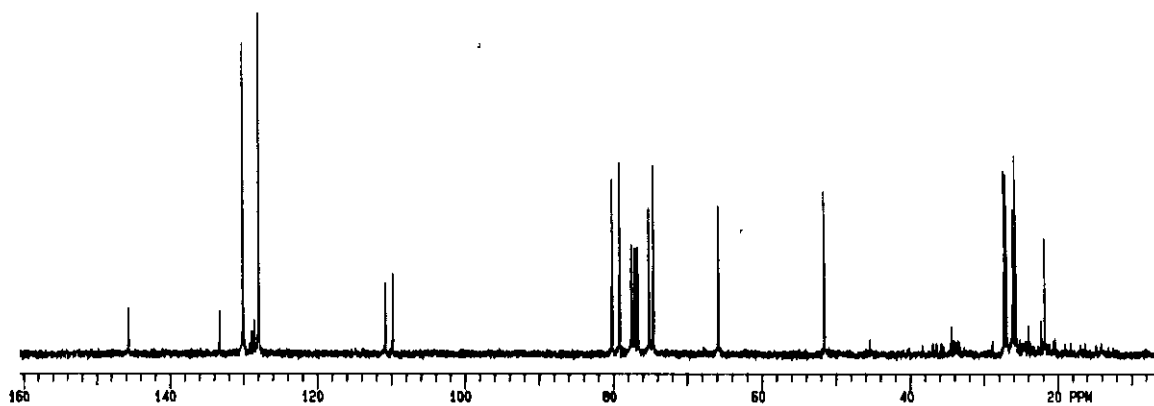
**E-42.5:** Espectro HETCOR de 2-acetila-1-azida-1deoxi-3,4-O-isopropilideno-5,6-di-tosila-D-glucitol **42**



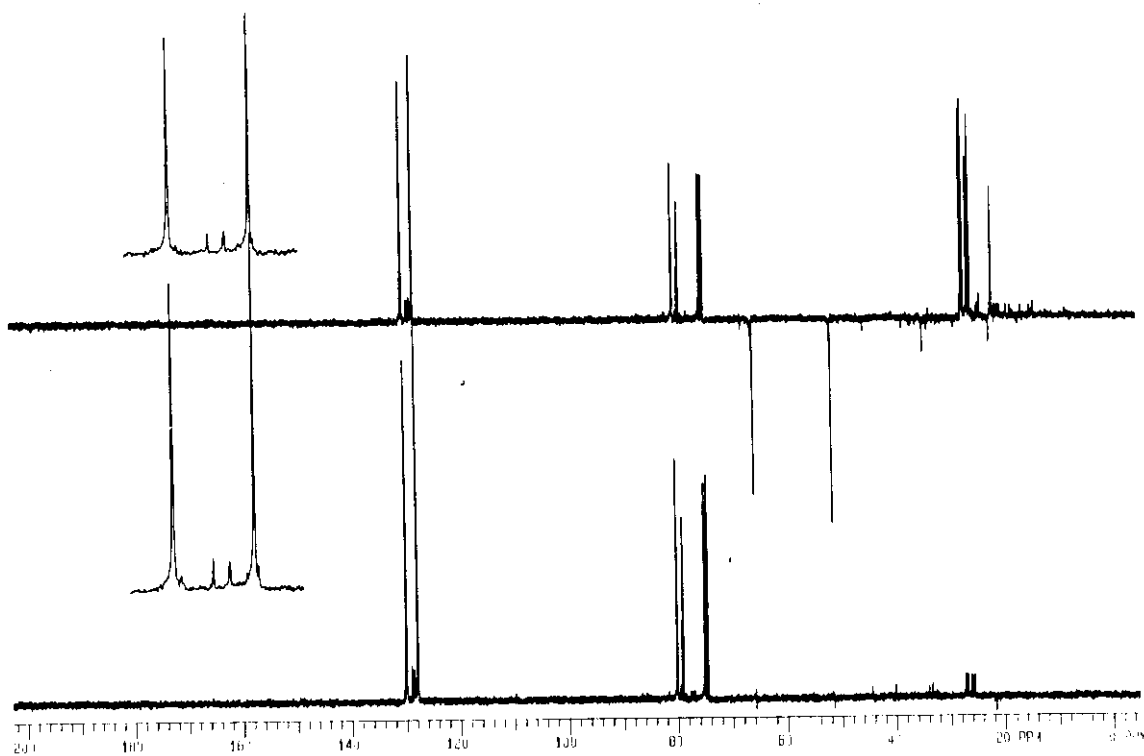
**E-43.1:** Espectro de I.V. de 1-azida-1-deoxi-2,3,5,6-di-O-isopropilideno-4-tosila-D-glucitol **43**



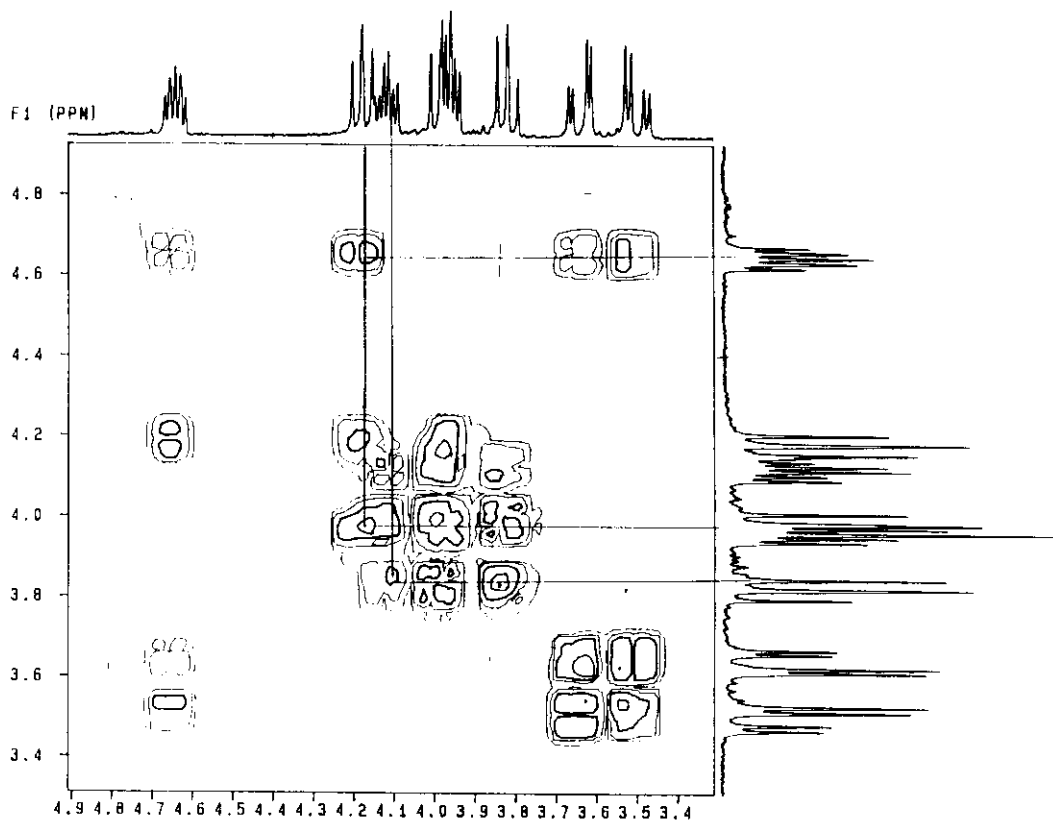
**E-43.2** Espectro de RMN <sup>1</sup>H de 1-azida-1-deoxi-2,3,5,6-di-O-isopropilideno-4-tosila-D-glucitol **43**



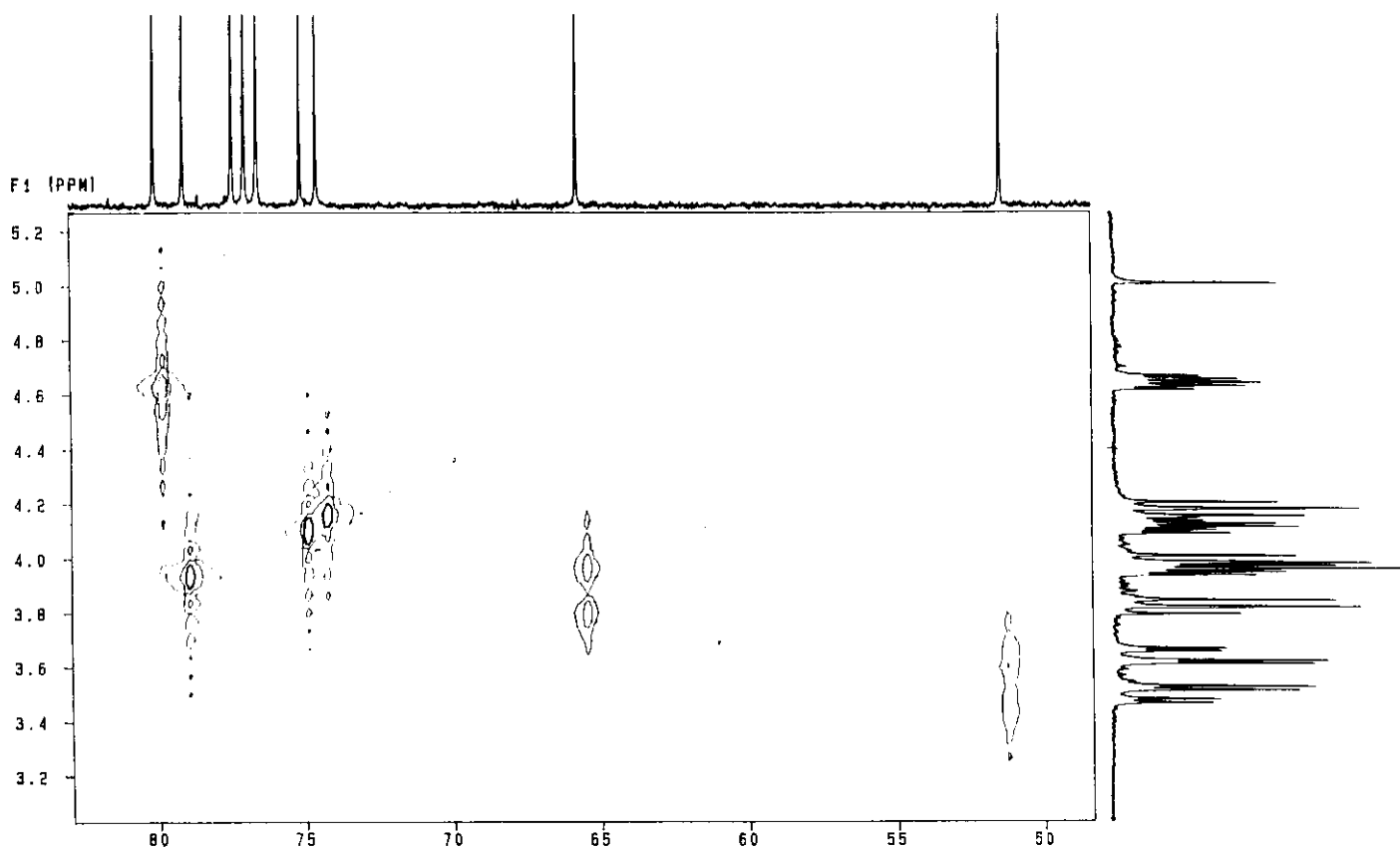
**E-43.3:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de 1-azida-1deoxi-2,3:5,6-di-O-isopropilideno-4-tosila-D-glucitol **43**



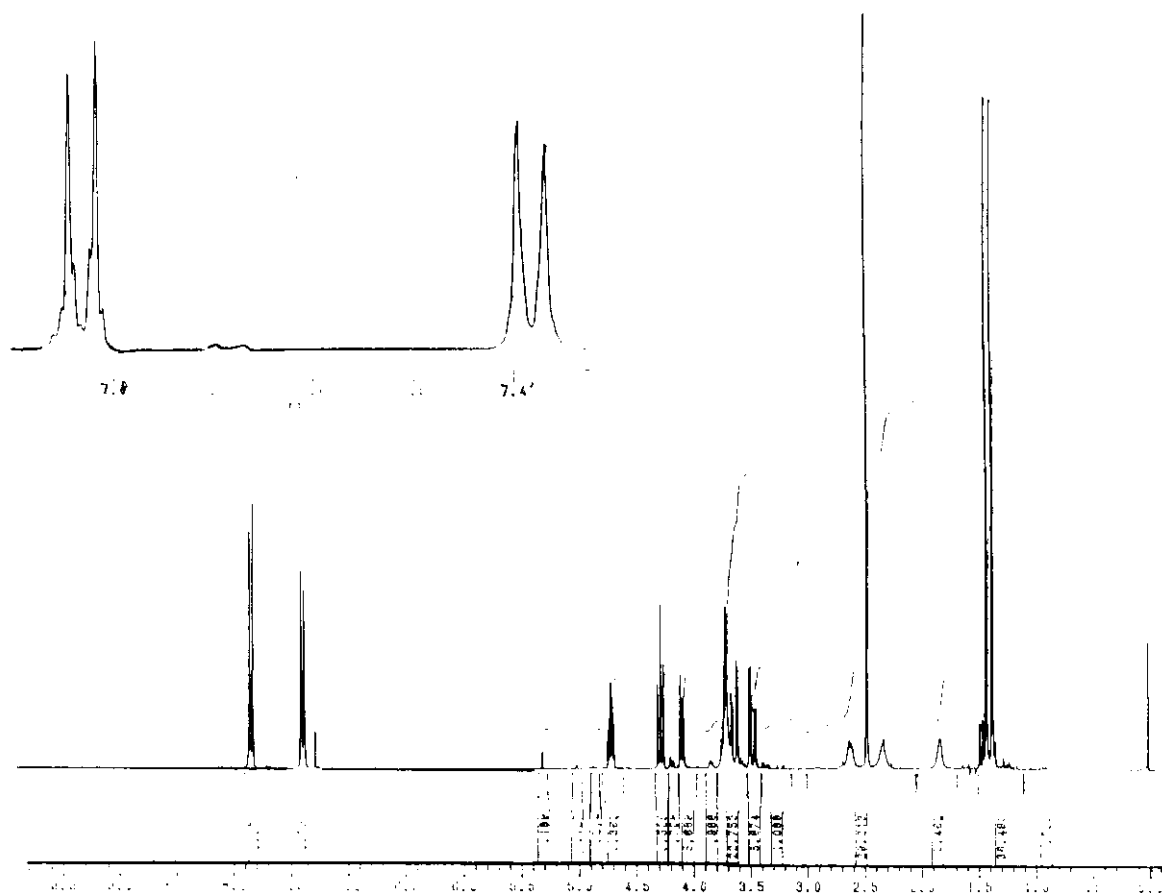
**E-43.4:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -DEPT de 1-azida-1deoxi-2,3:5,6-di-O-isopropilideno-4-tosila-D-glucitol **43**



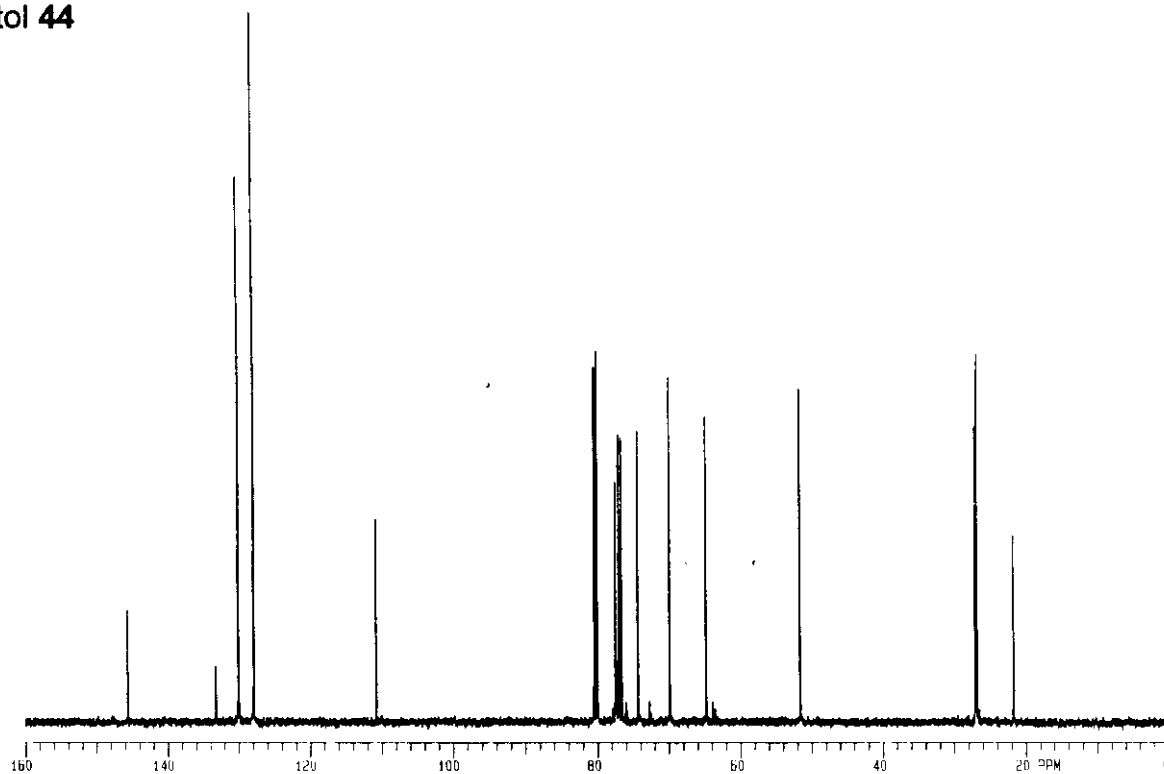
**E-43.5:** Espectro de COSY de 1-azida-1deoxi-2,3:5,6-di-O-isopropilideno-4-tosila-D-glucitol **43**



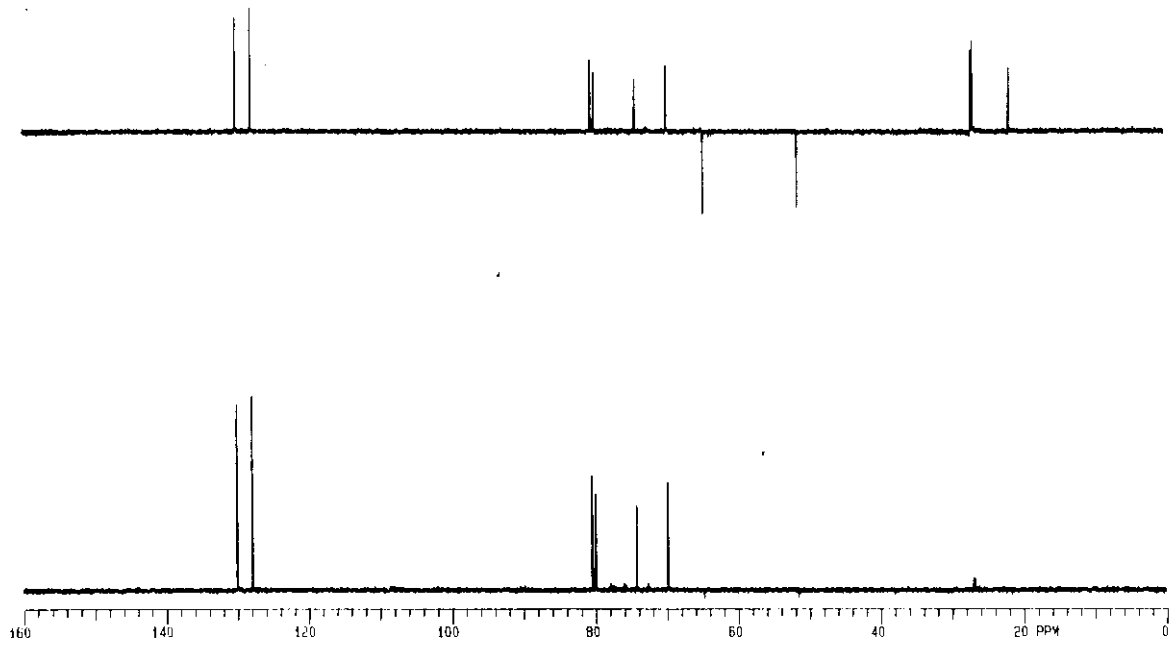
**E-43.6:** Espectro HETCOR de 1-azida-1deoxi-2,3:5,6-di-O-isopropilideno-4-tosila-D-glucitol **43**



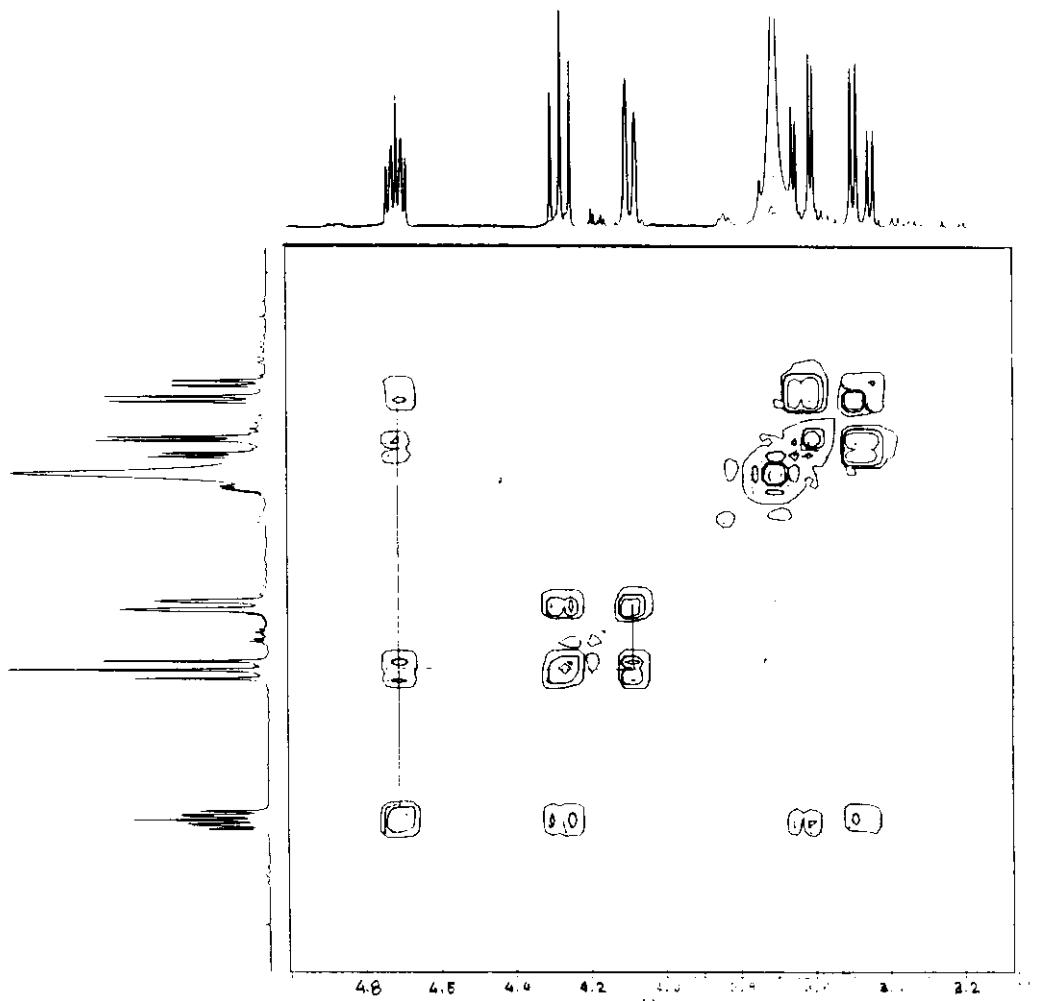
**E-44.1:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de 1-azida-1-deoxi-2,3-O-isopropilideno-4-tosila-D-glucitol **44**



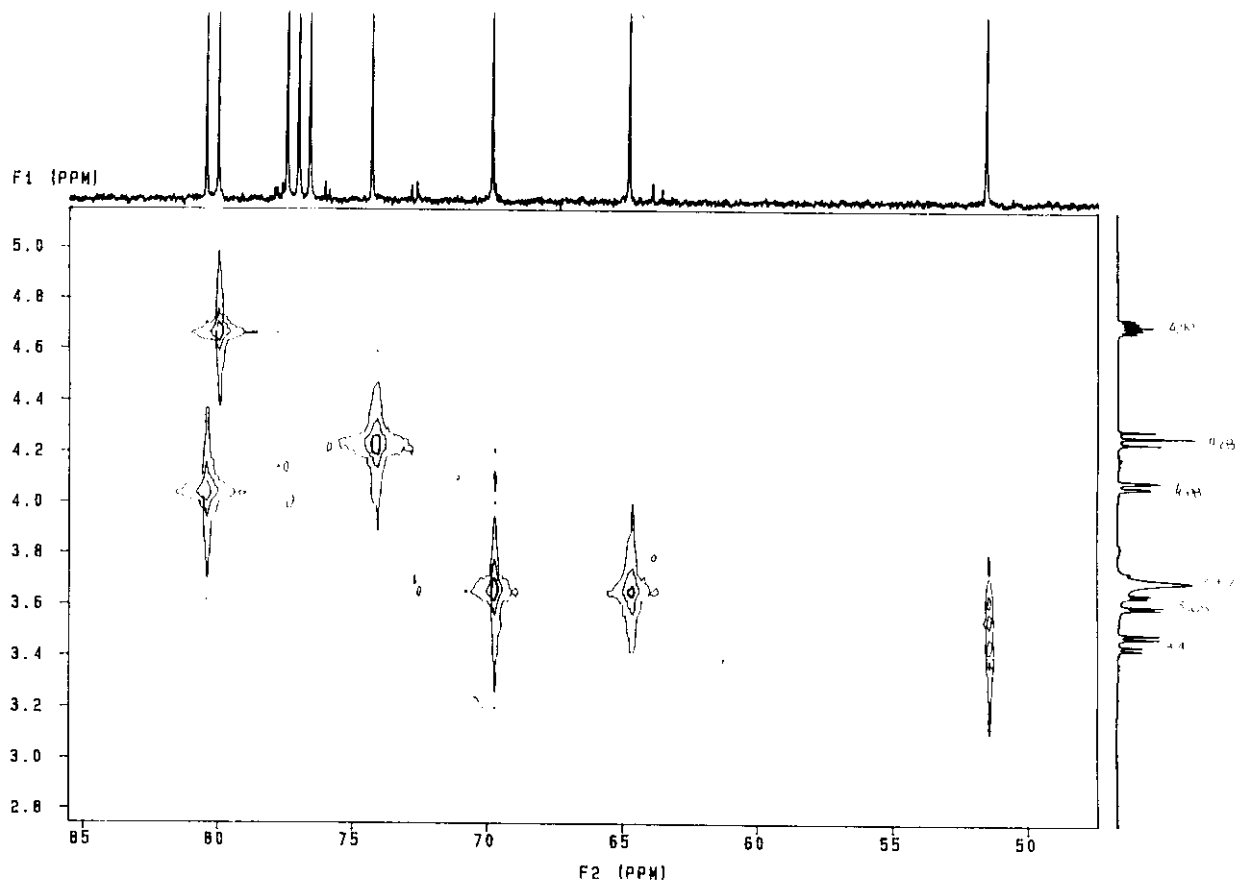
**E-44.2:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de 1-azida-1-deoxi-2,3-O-isopropilideno-4-tosila-D-glucitol **44**



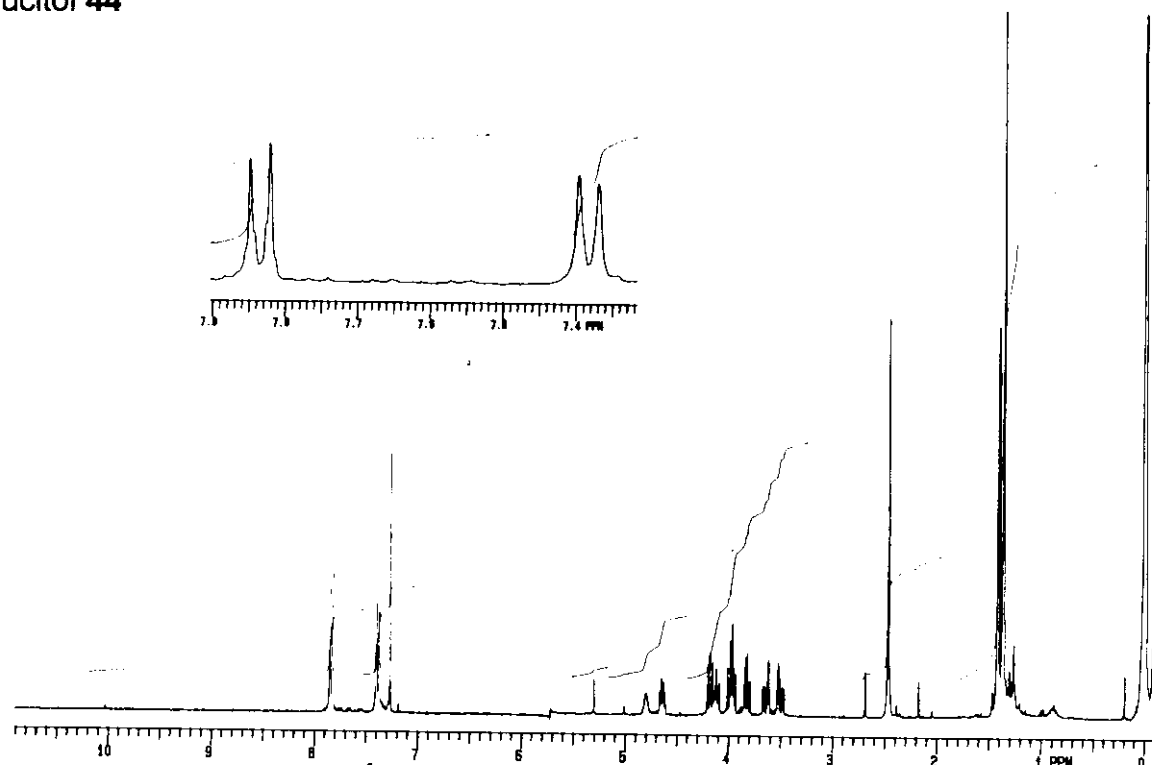
**E-44.3:** Espectro de  $^{13}\text{C}$ -DEPT de 1-azida-1deoxi-2,3-O-isopropilideno-4-tosila-D-glucitol **44**



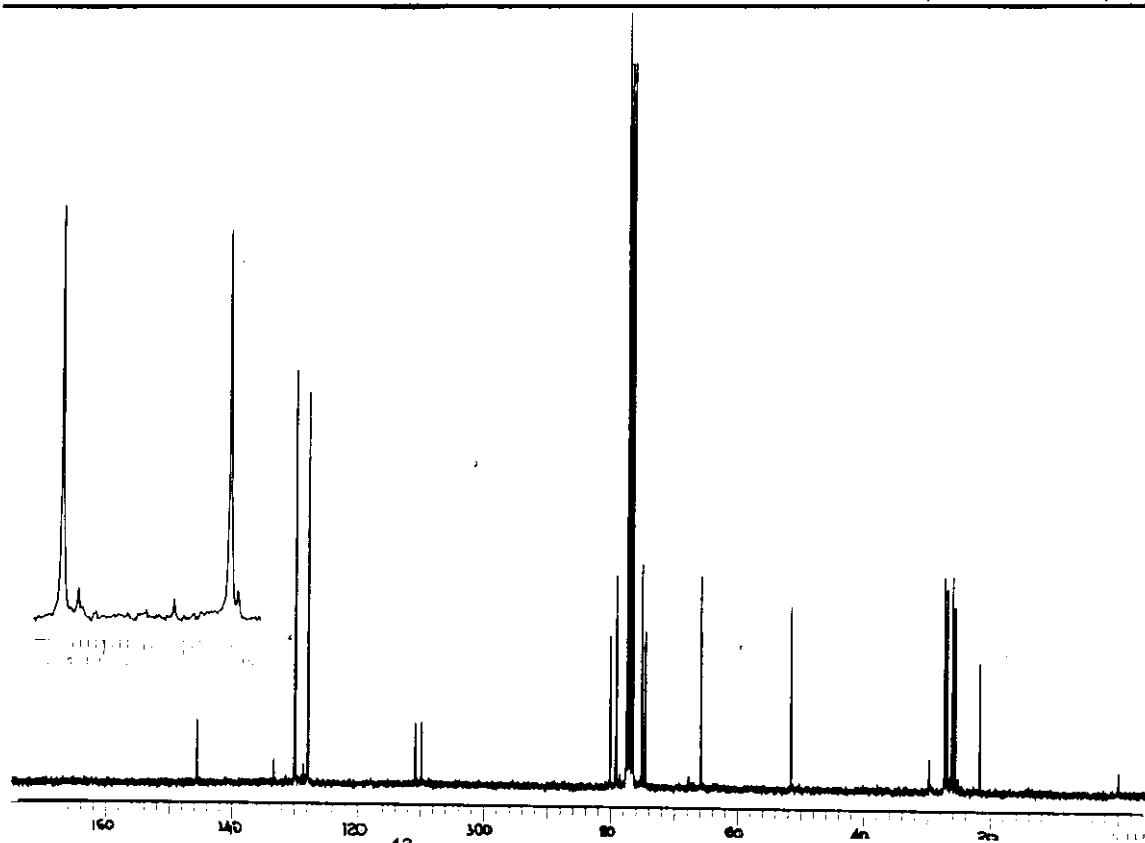
**E-44.4:** Espectro de COSY de 1-azida-1deoxi-2,3-O-isopropilideno-4-tosila-D-glucitol **44**



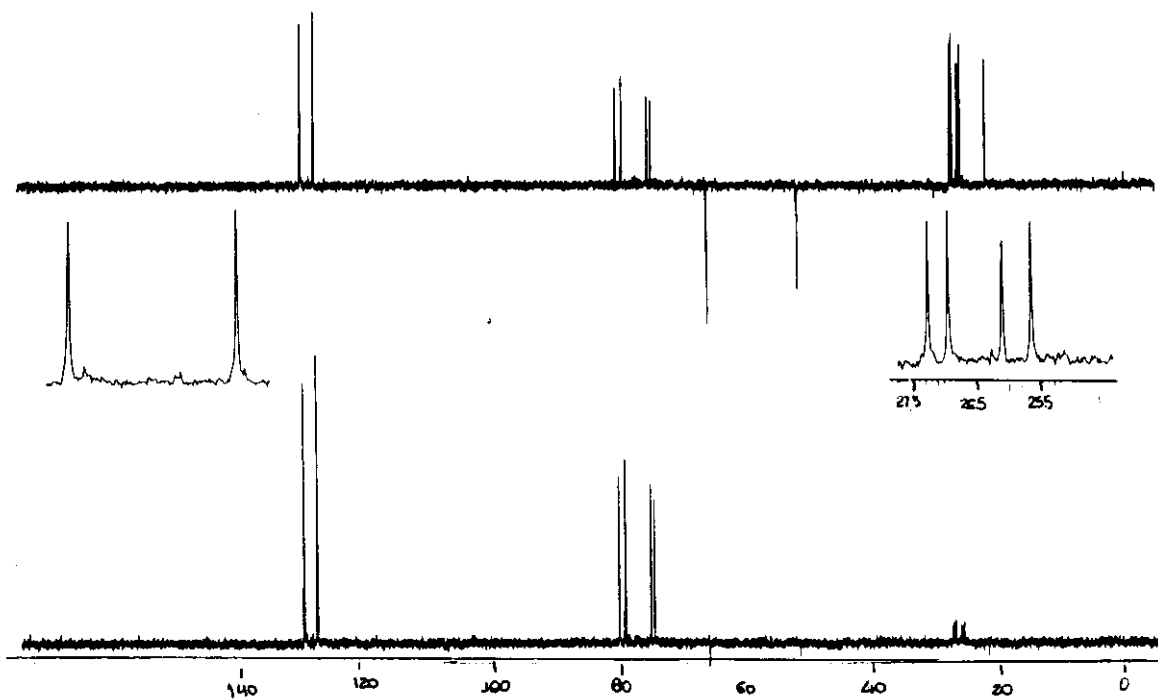
**E-44.5:** Espectro HETCOR de 1-azida-1-deoxi-2,3-O-isopropilideno-4-tosila-D-glucitol **44**



**E-45.1:** Espectro RMN  $^1\text{H}$  de 1-azida-1-deoxi-2,3-O-isopropilideno-5-tosila-D-glucitol **45**

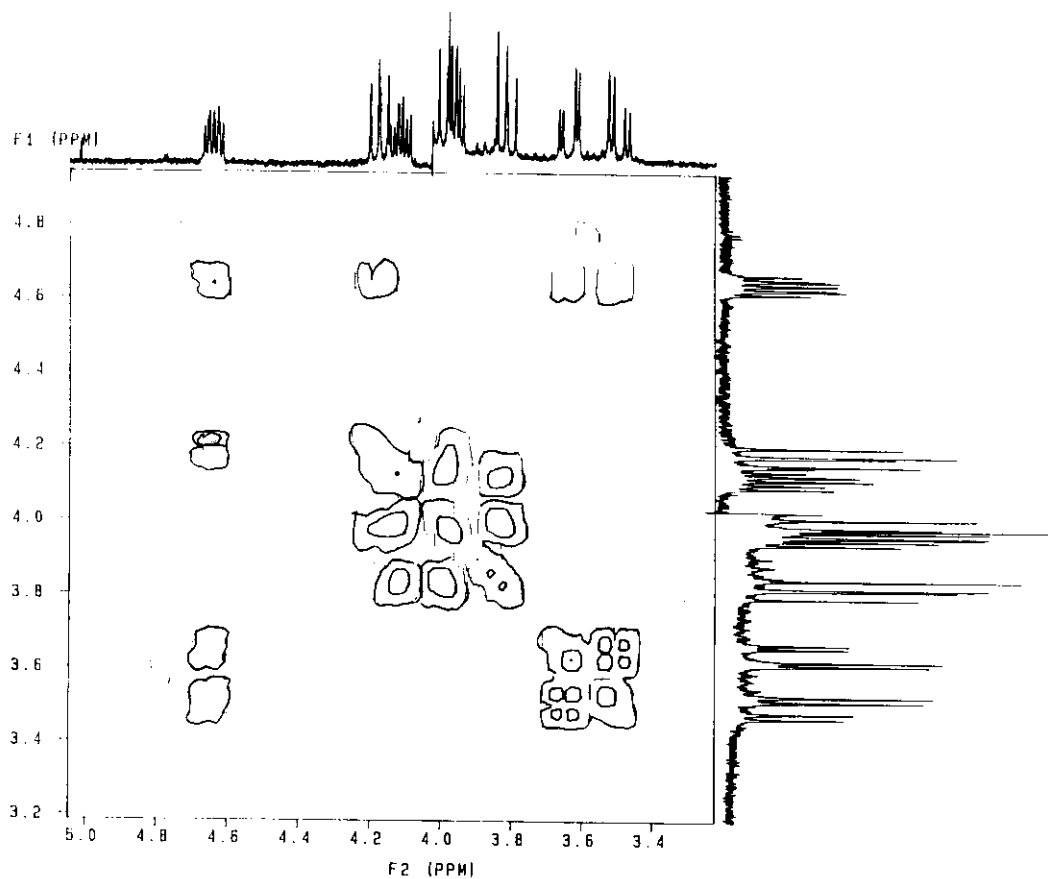


E-45.2: Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  de 1-azida-1-deoxi-2,3-O-isopropilideno-5-tosila-D-glucitol **45**

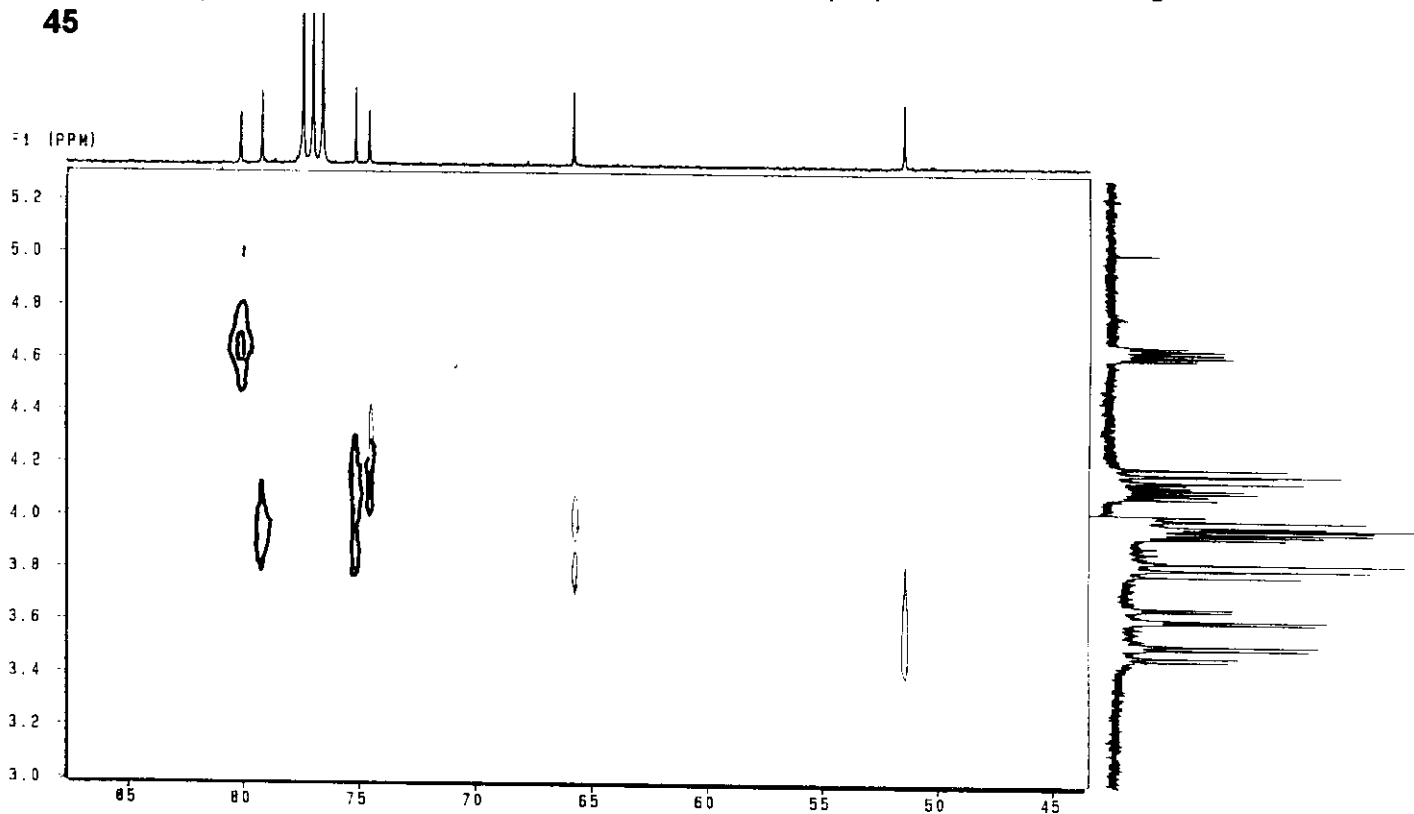


E-45.3: Espectro DEPT de 1-azida-1-deoxi-2,3-O-isopropilideno-5-tosila-D-glucitol **45**

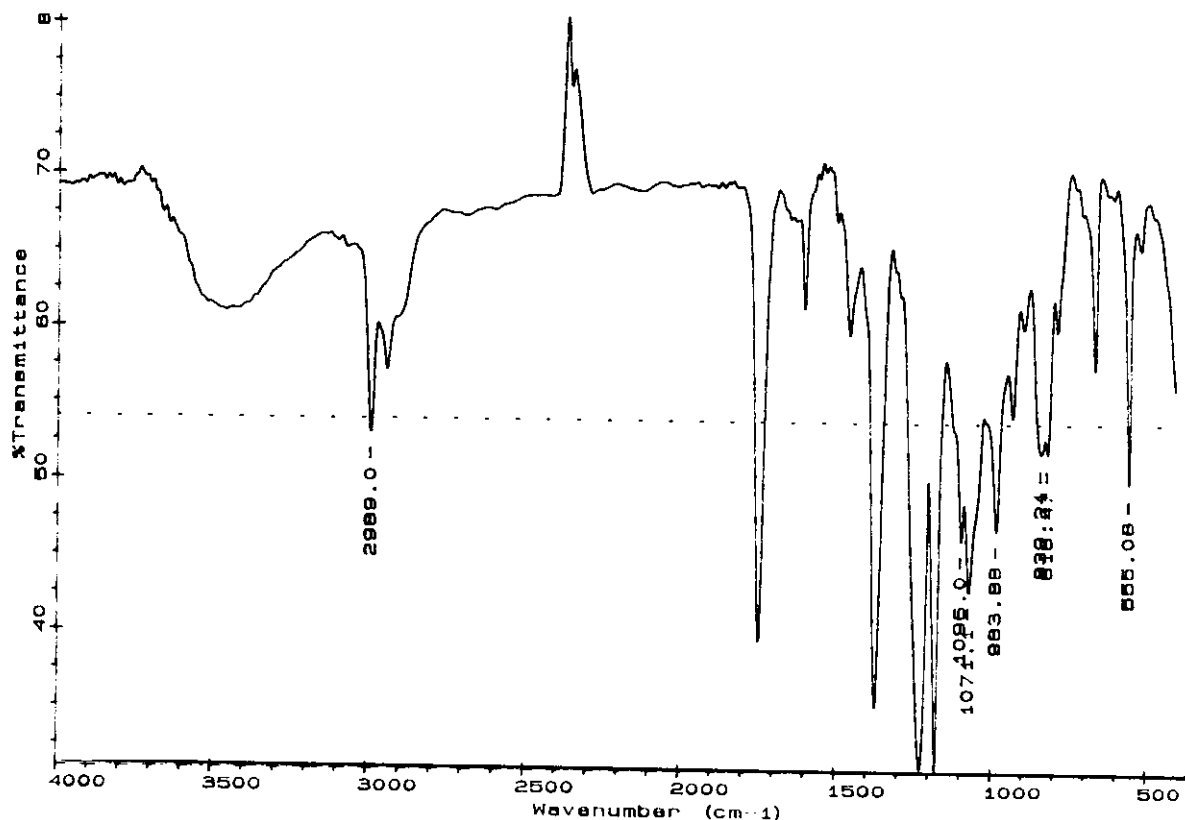




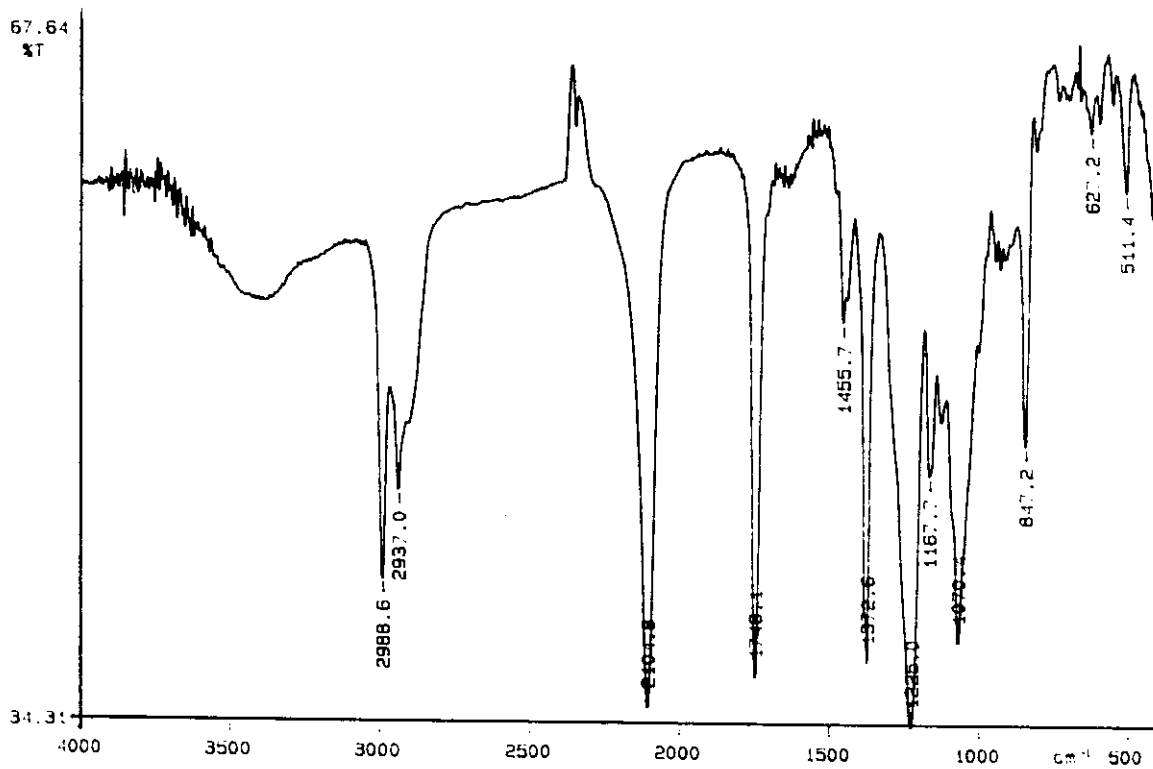
**E-45.4:** Espectro COSY de 1-azida-1-deoxi-2,3-O-isopropilideno-5-tosila-D-glucitol **45**



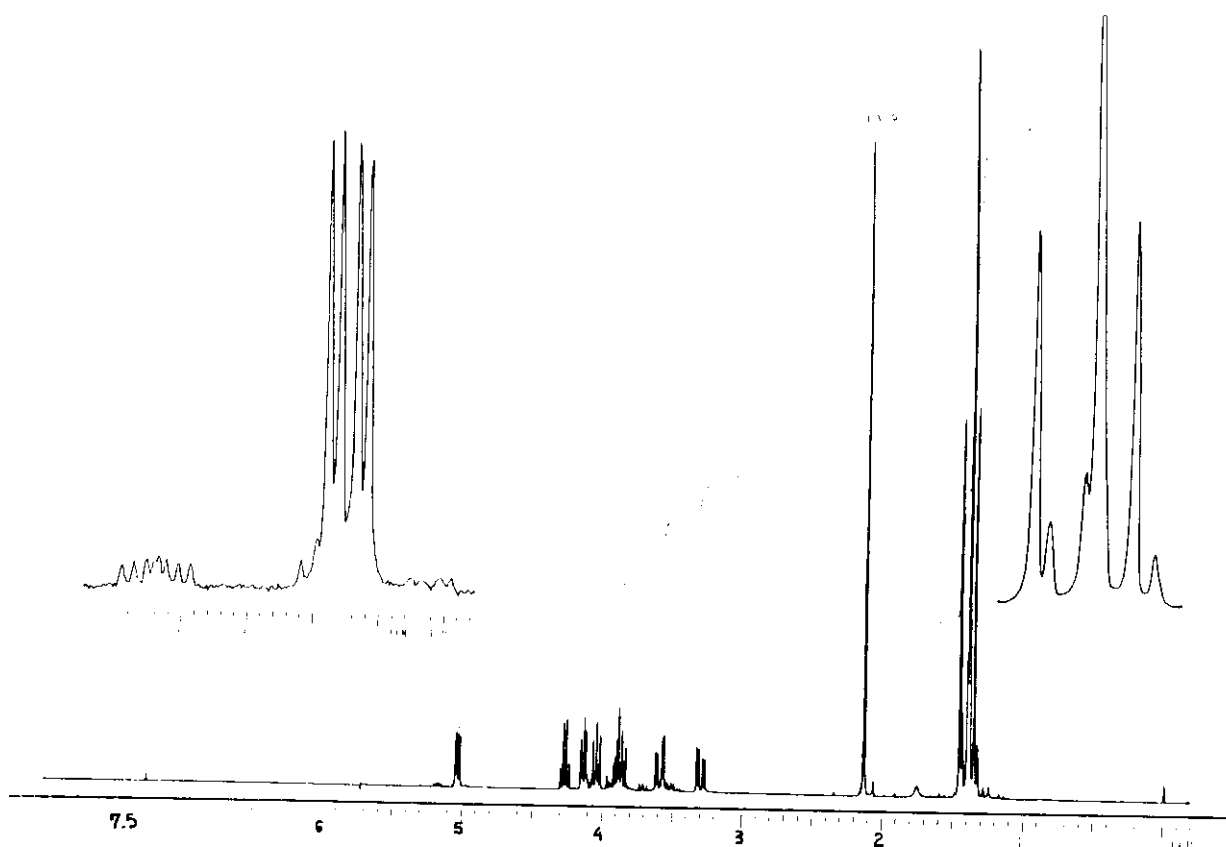
**E-45.5:** Espectro HETCOR de 1-azida-1-deoxi-2,3-O-isopropilideno-5-tosila-D-glucitol **45**



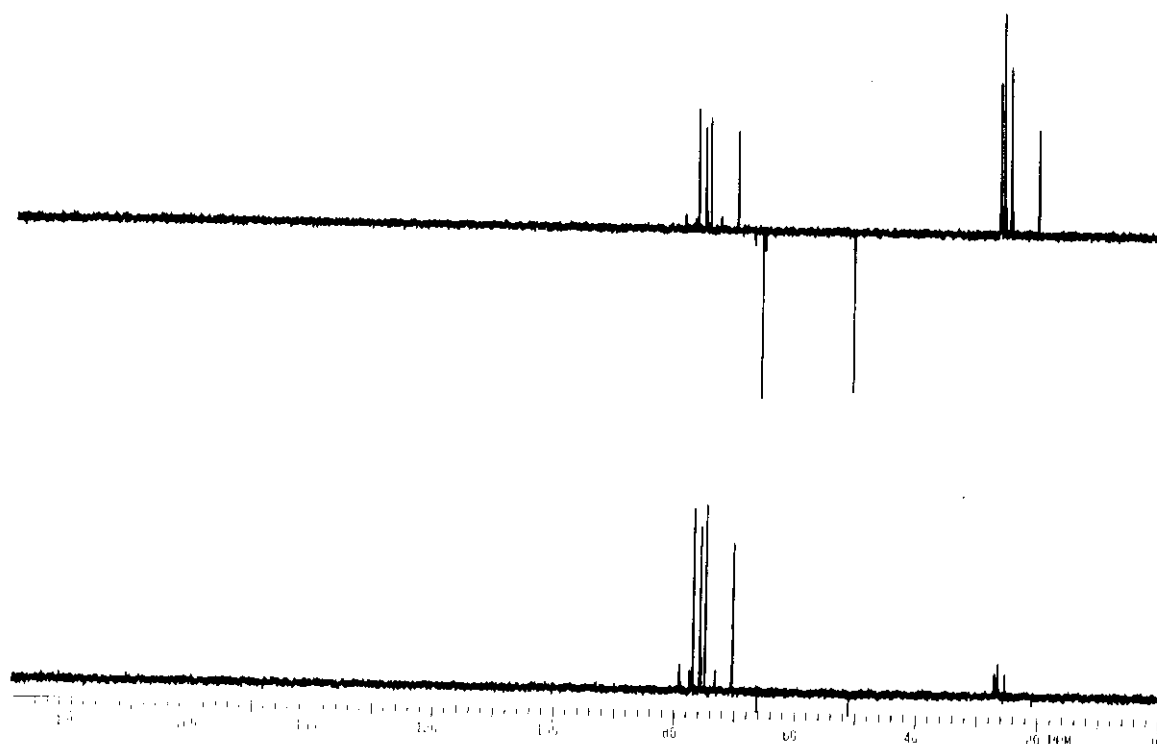
E-46.1: Espectro I.V. de 1-acetila-2,3:5,6-di-O-isopropilideno-4-tosila-D-glucitol 46



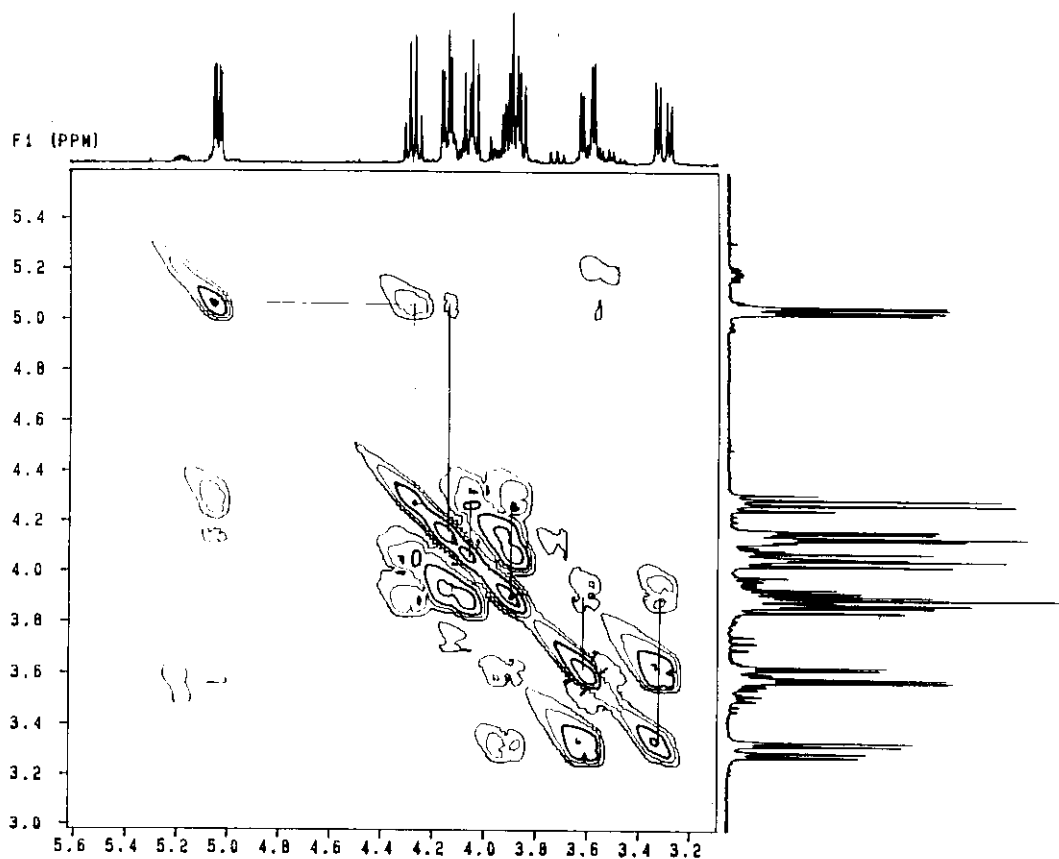
E-47.1: Espectro IV de 4-acetila-1-azida-1-deoxi-2,3:5,6-di-O-isopropilideno-D-glucitol 47



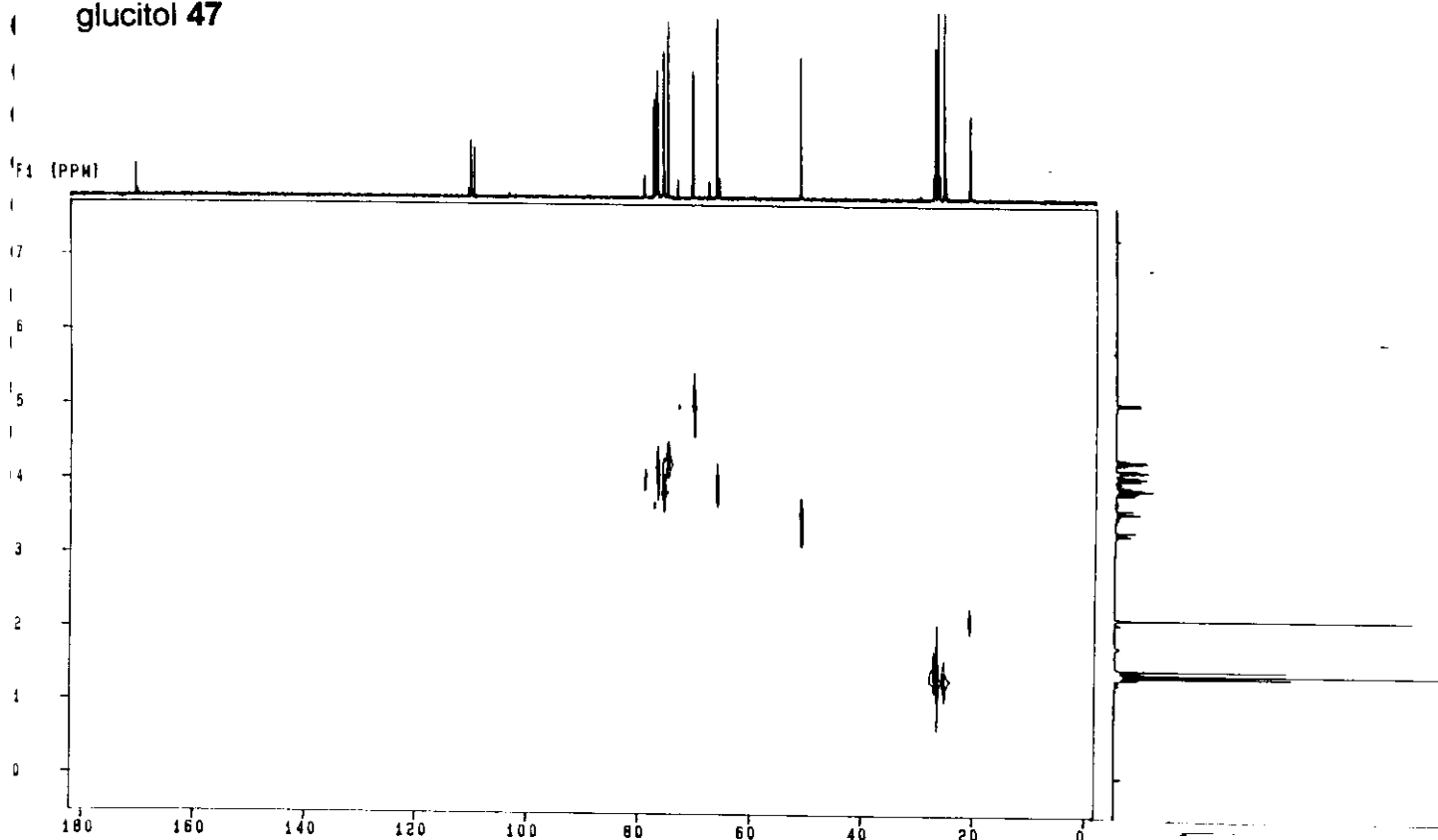
**E-47.2:** Espectro RMN  $^1\text{H}$  de 4-acetila-1-azida-1-deoxi-2,3:5,6-di-O-isopropilideno-D-glucitol **47**



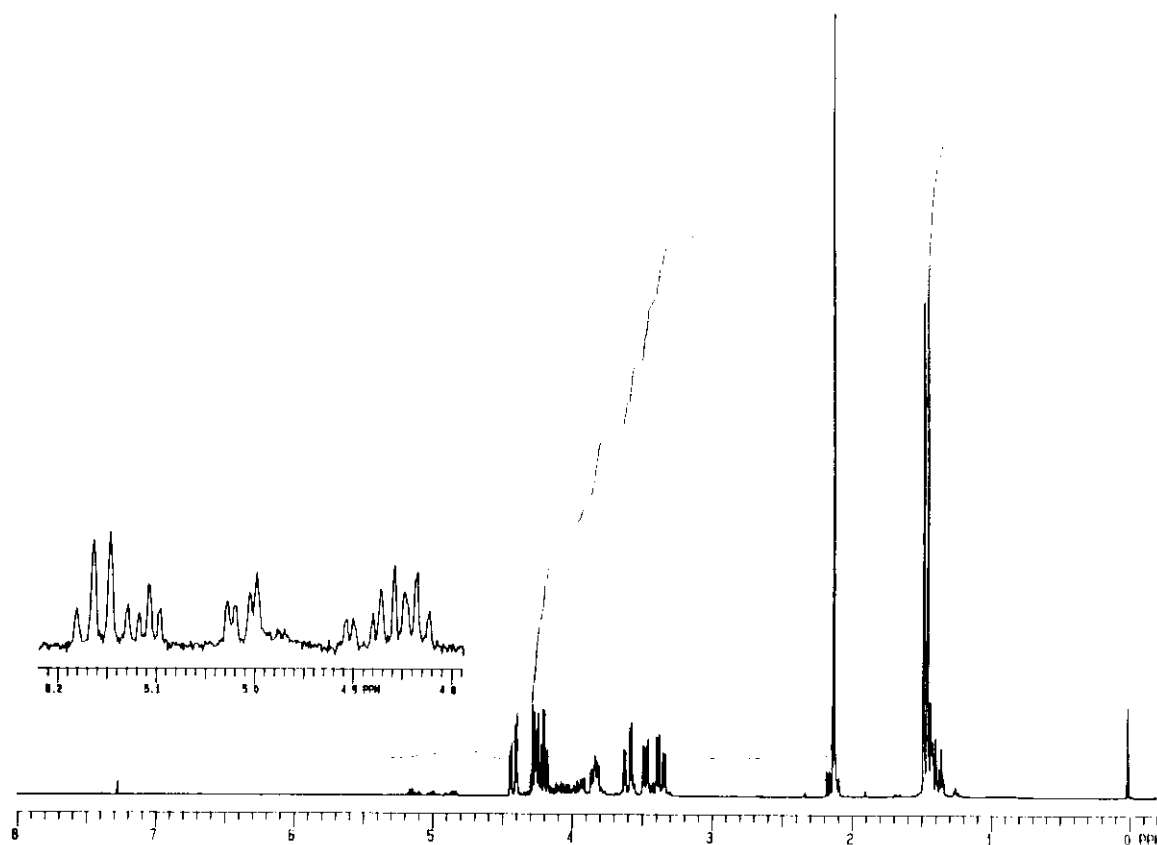
**E-47.3:** Espectro RMN  $^{13}\text{C}$ -DEPT de 4-acetila-1-azida-1-deoxi-2,3:5,6-di-O-isopropilideno-D-glucitol **47**



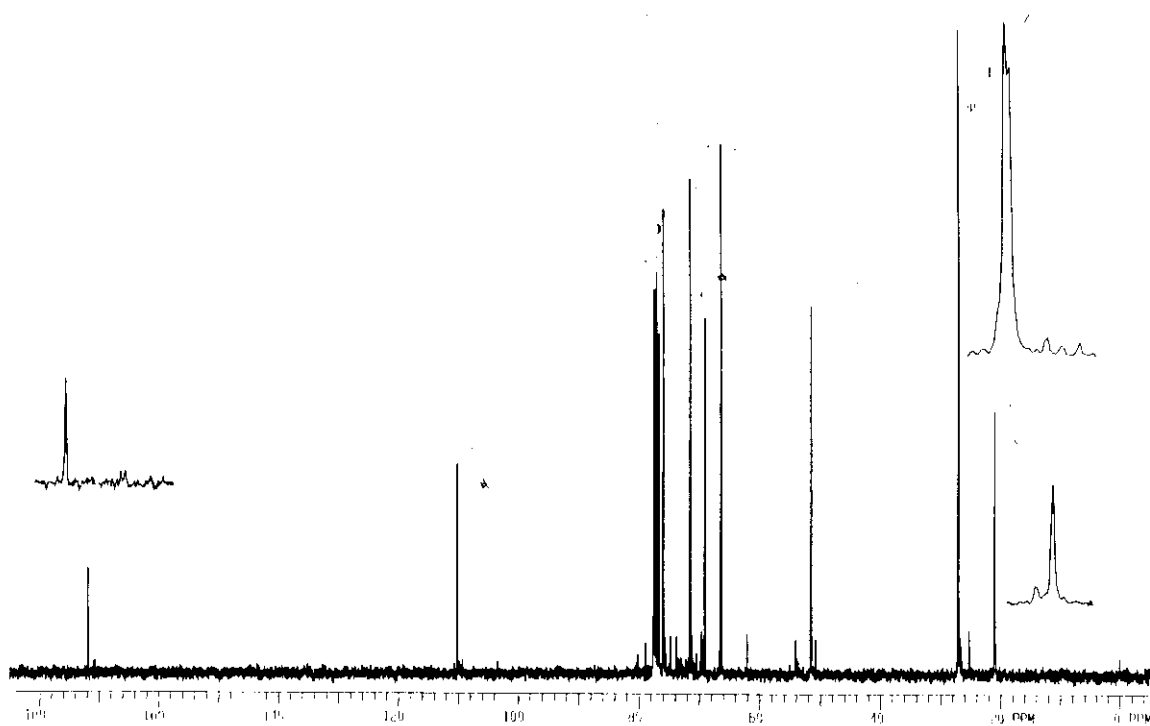
**E-47.4:** Espectro COSY de 4-acetila-1-azida-1-deoxi-2,3:5,6-di-O-isopropilideno-D-glucitol **47**



**E-47.5:** Espectro HETCOR 4-acetila-1-azida-1-deoxi-2,3:5,6-di-O-isopropilideno-D-glucitol **47**

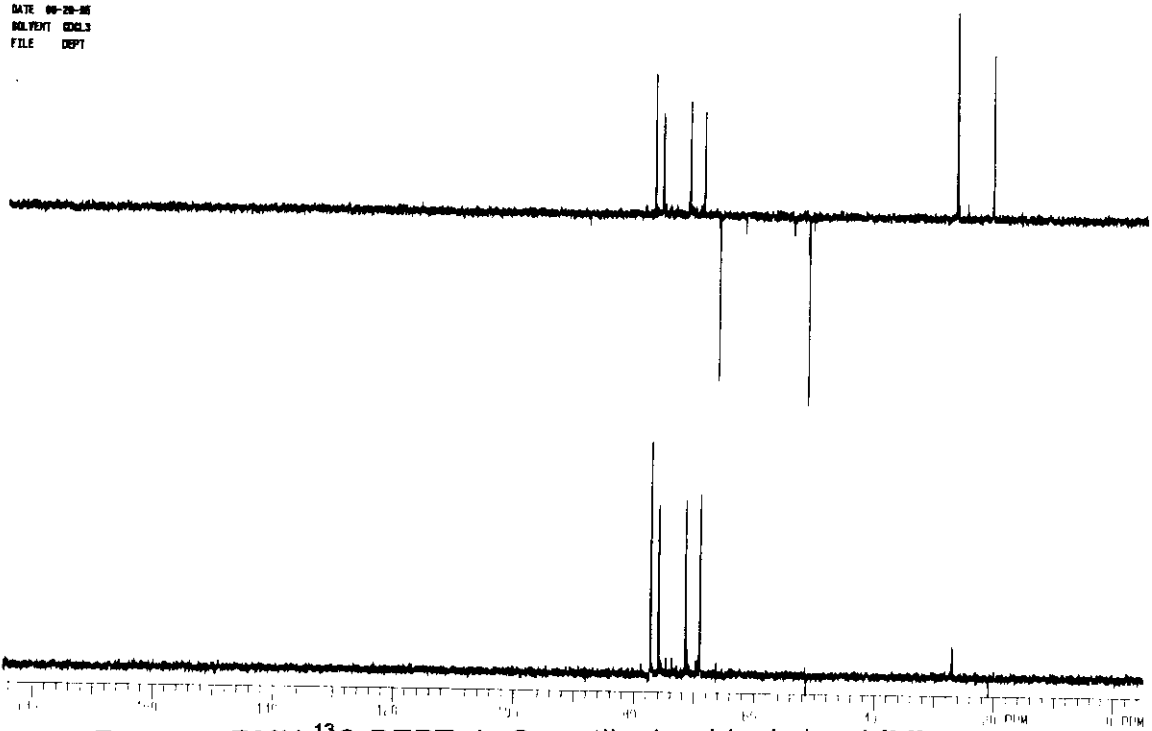


**E-48.1:** Espectro RMN  $^1\text{H}$  de 6-acetila-1-azida-1-deoxi-2,3-O-isopropilideno-D-glucitol **48**

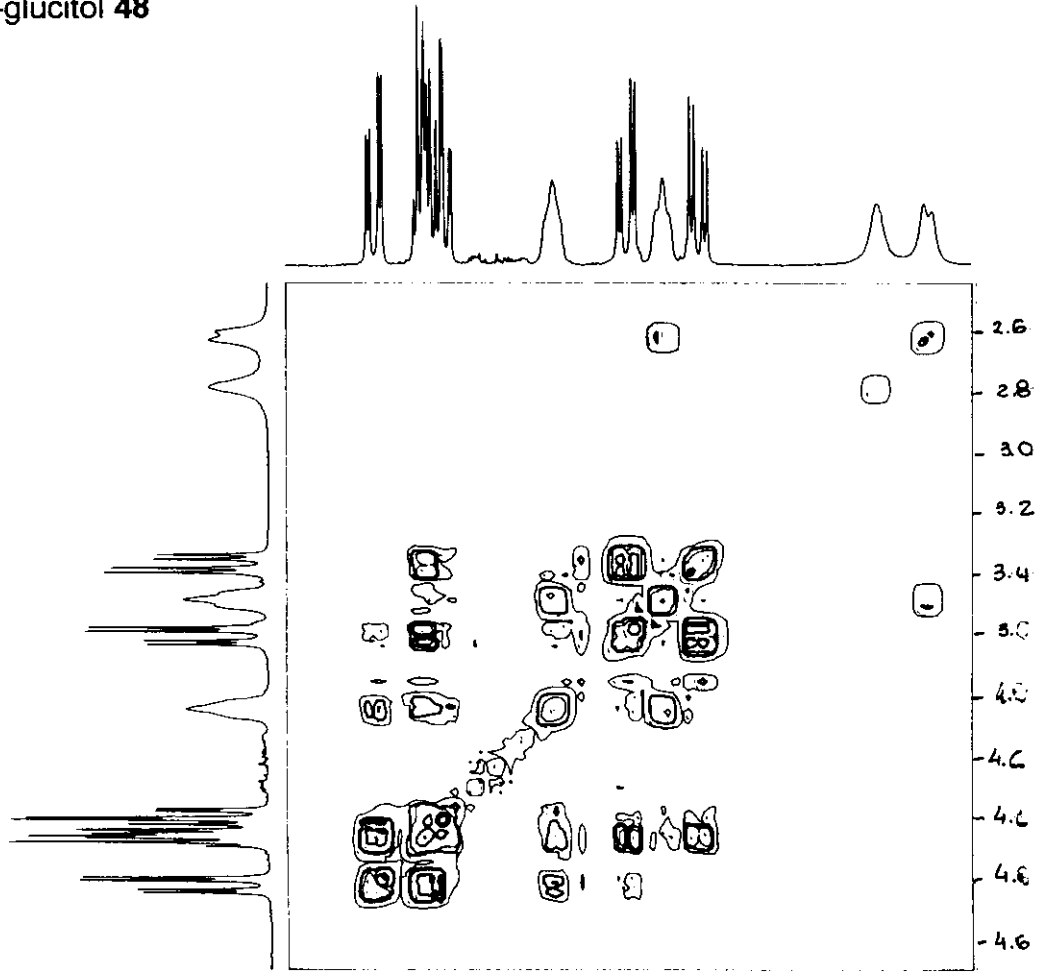


**E-48.2:** Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  de 6-acetila-1-azida-1-deoxi-2,3-O-isopropilideno-D-glucitol **48**

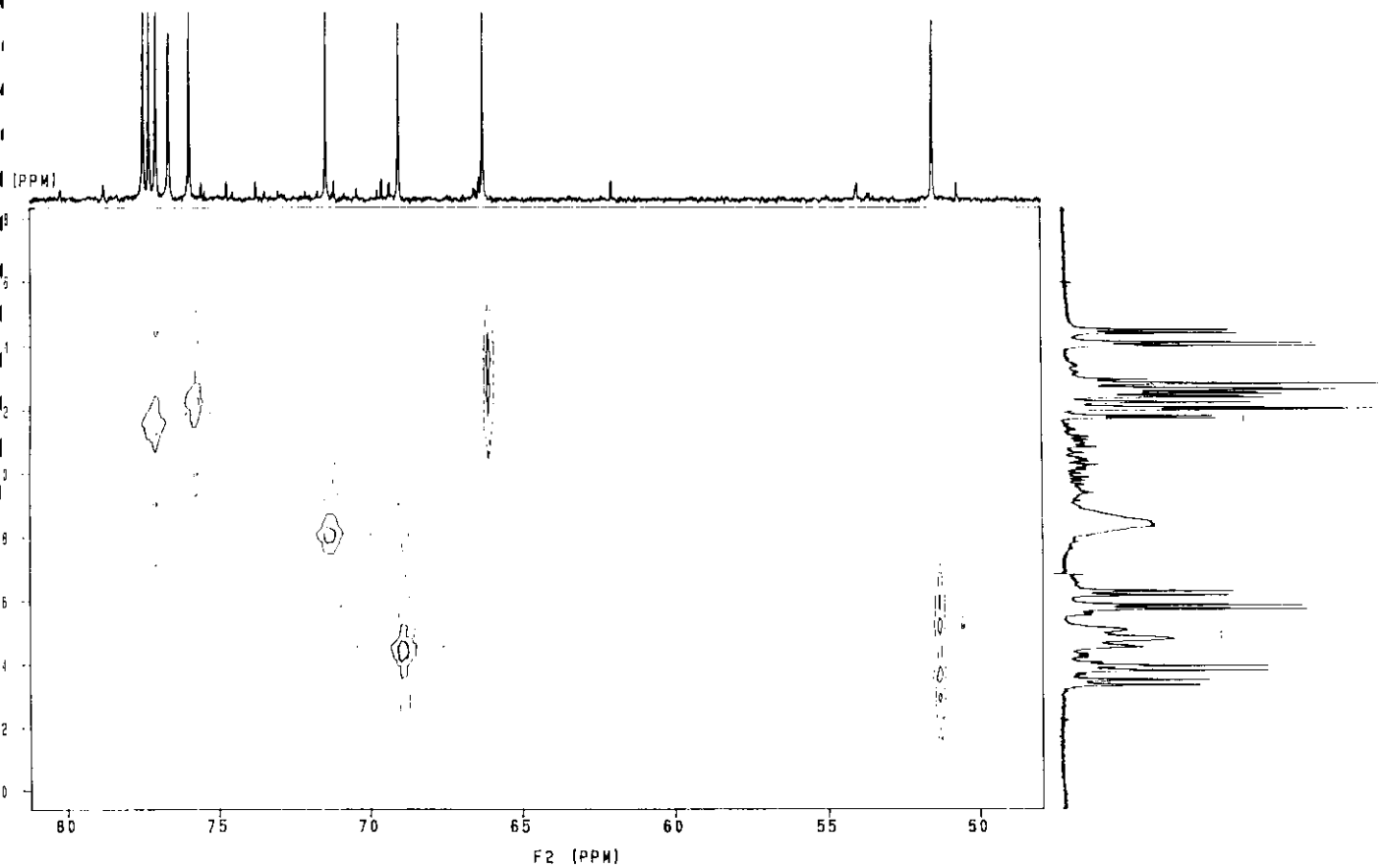
EXP# PULSE SEQUENCE: DEPT  
 DATE 09-29-85  
 SOLVENT CDCl3  
 FILE DEPT



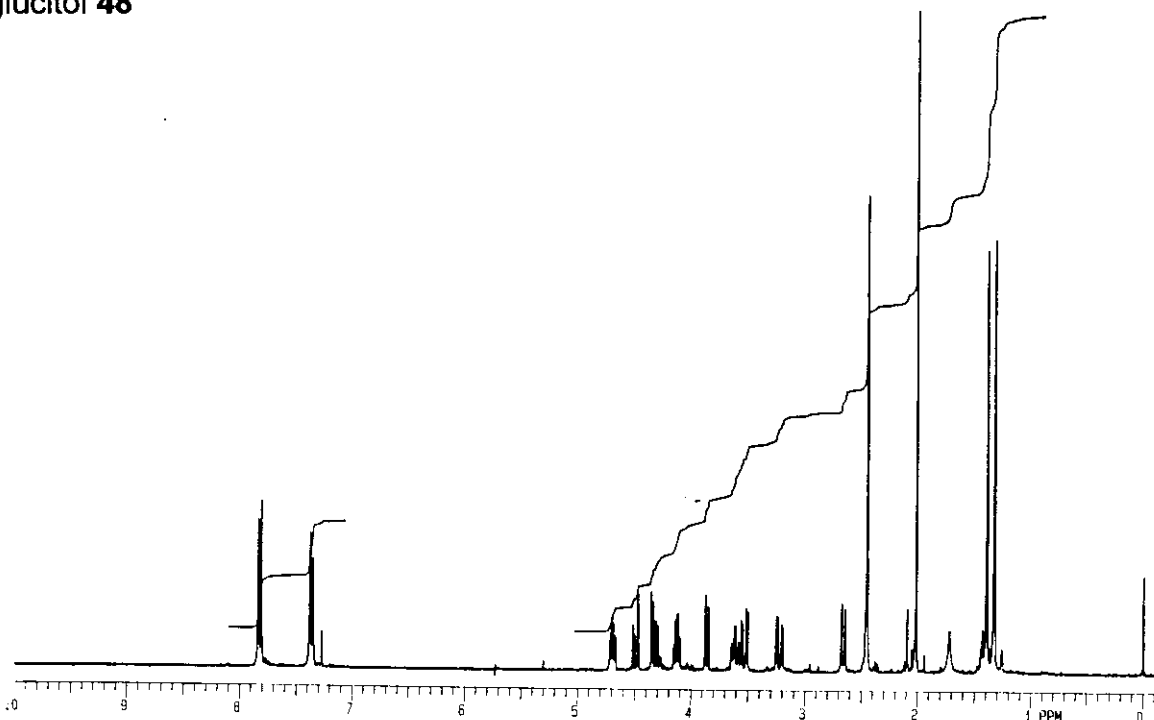
**E-48.3:** Espectro RMN <sup>13</sup>C-DEPT de 6-acetila-1-azida-1-deoxi-2,3-O-isopropilideno-D-glucitol **48**



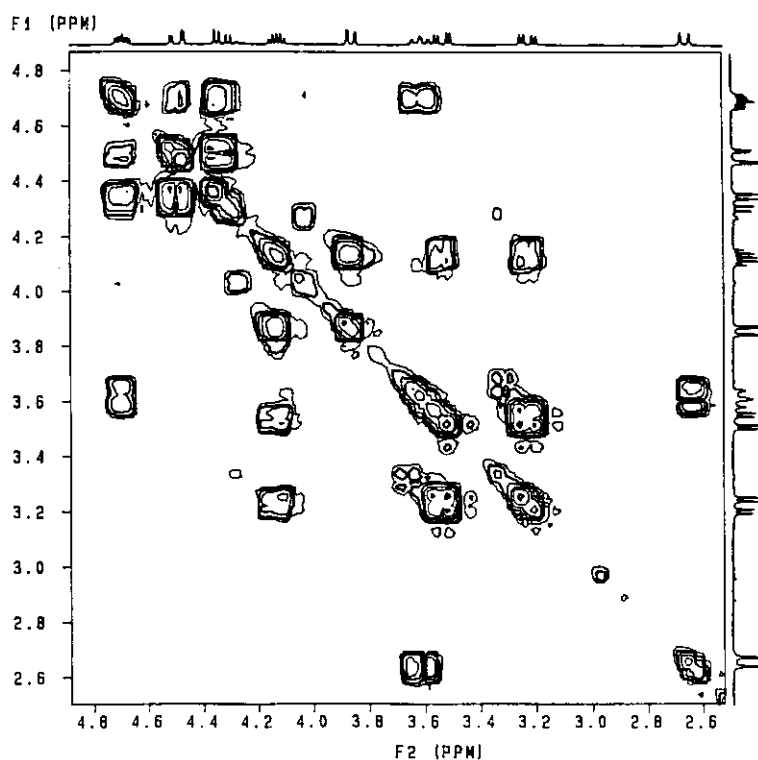
**E-48.4:** Espectro COSY de 6-acetila-1-azida-1-deoxi-2,3-O-isopropilideno-D-glucitol **48**



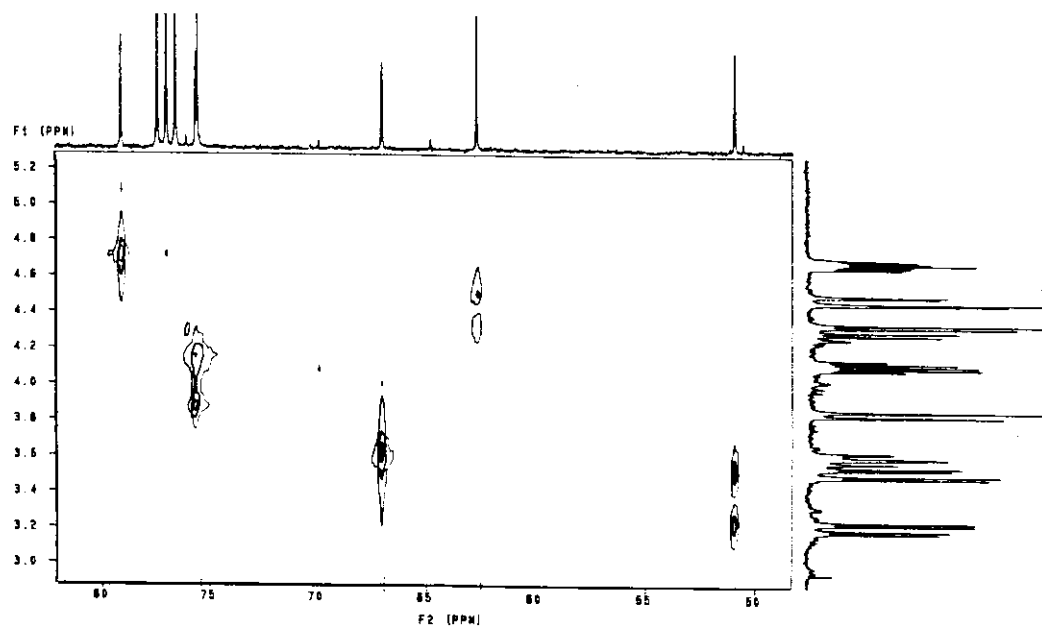
**E-48.5:** Espectro HETCOR de 6-acetila-1-azida-1-deoxi-2,3-O-isopropilideno-D-glucitol **48**



**E-49.1:** Espectro RMN  $^1\text{H}$  de 6-acetila-1-azida-1-oxi-2,3-O-isopropilideno-5-tosila-D-glucitol **49**

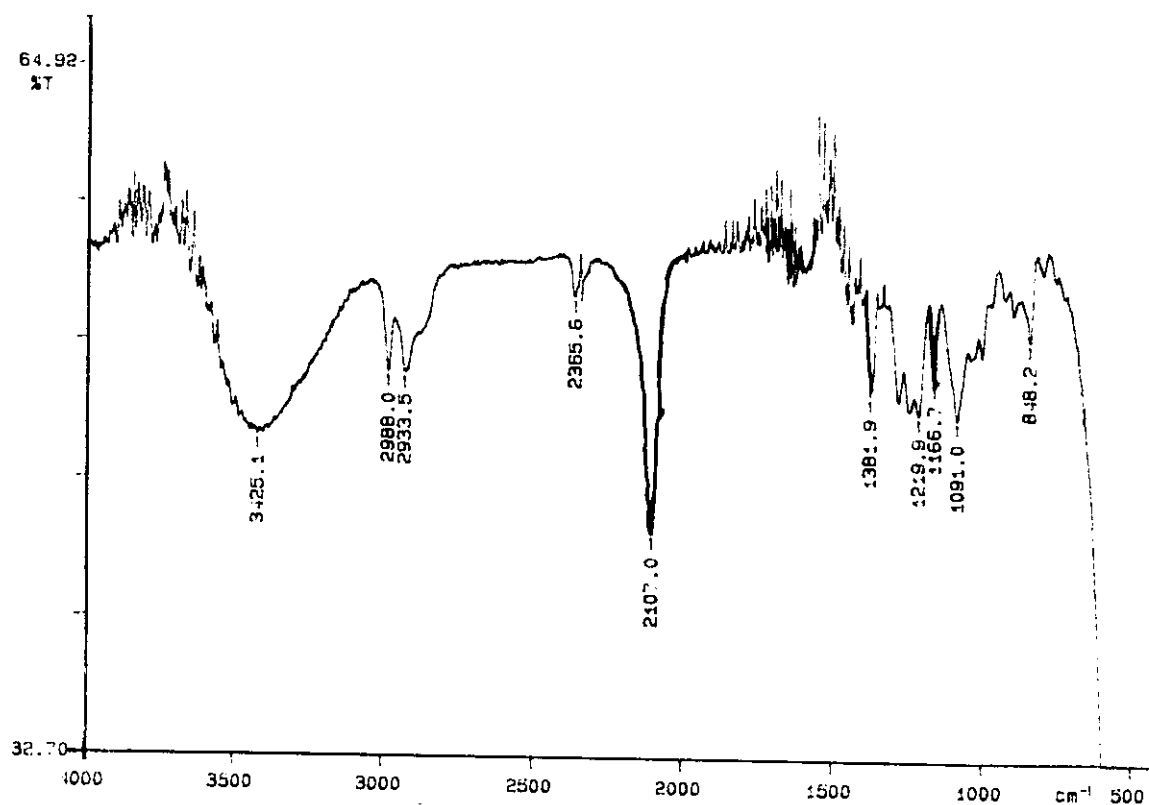


**E-49.4:** Espectro COSY de 6-acetila-1-azida-1-deoxi-2,3-O-isopropilideno-5-tosila-D-glucitol **49**

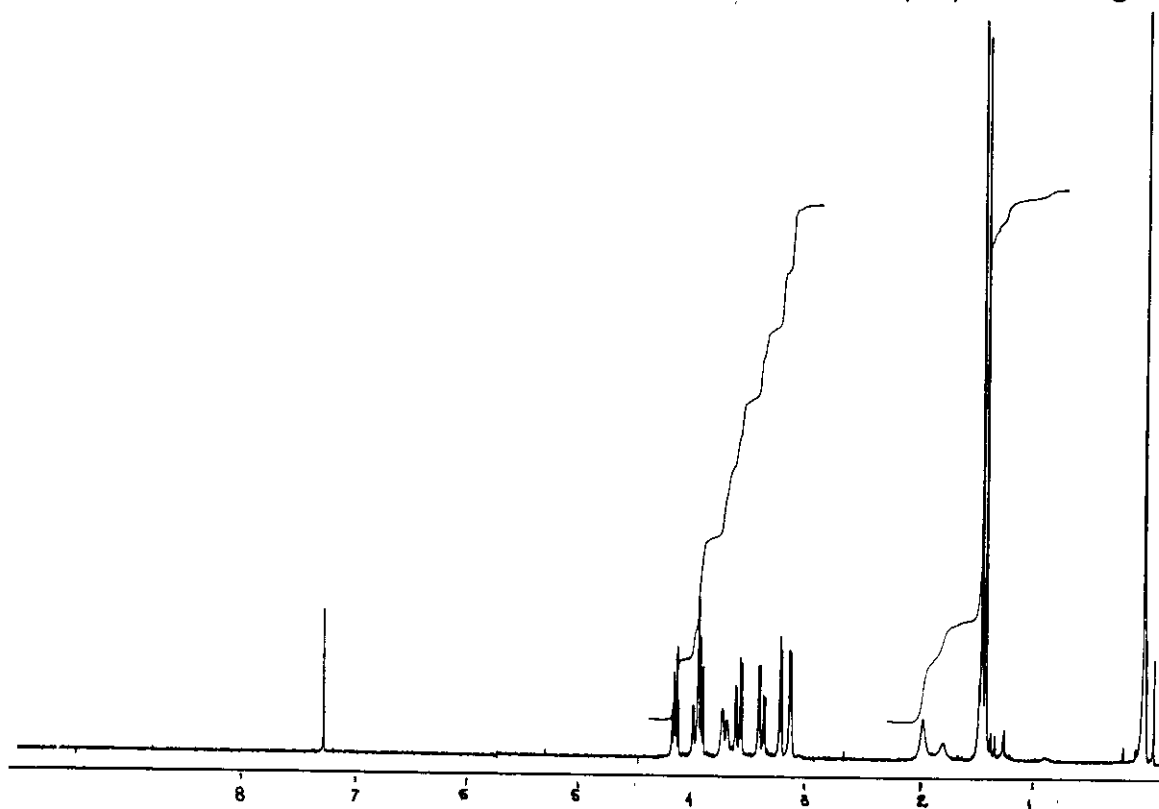


**E-49.5:** Espectro HETCOR de 6-acetila-1-azida-1-deoxi-2,3-O-isopropilideno-5-tosila-D-glucitol **49**



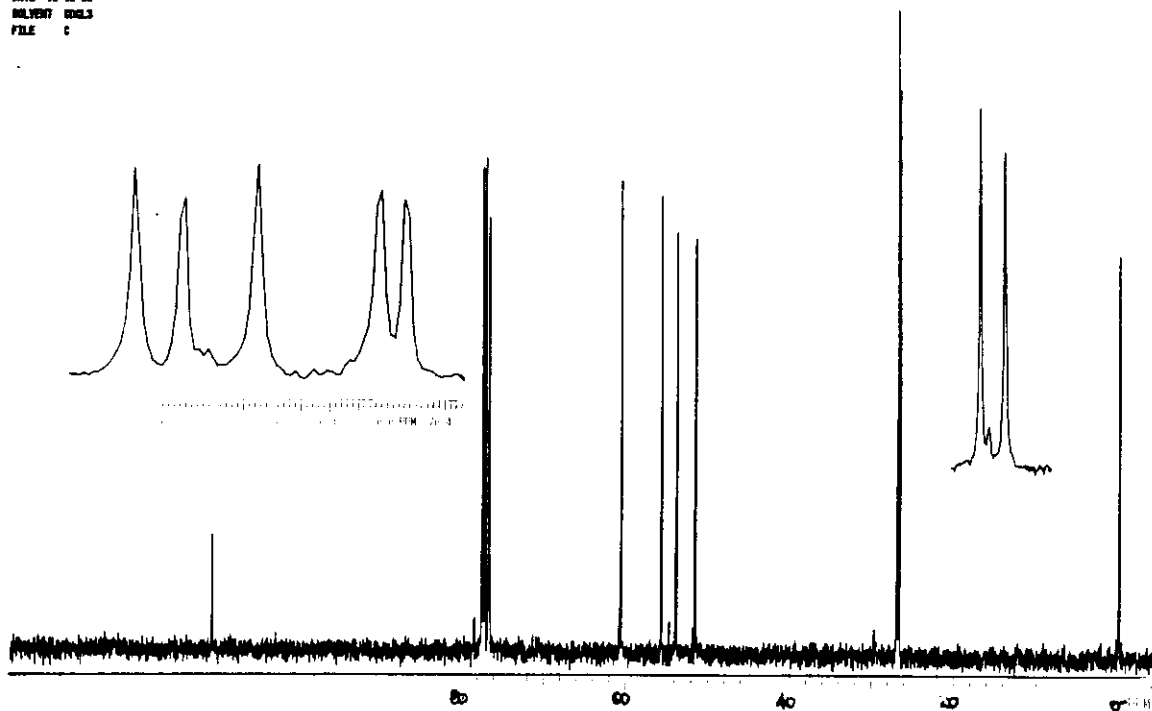


**E-51.1:** Espectro IV de 4,5-anidro-1-azida-1-deoxi-2,3-O-isopropilideno-D-glucitol **51**



**E-51.2:** Espectro RMN  $^1\text{H}$  de 4,5-anidro-1-azida-1-deoxi-2,3-O-isopropilideno-D-glucitol **51**

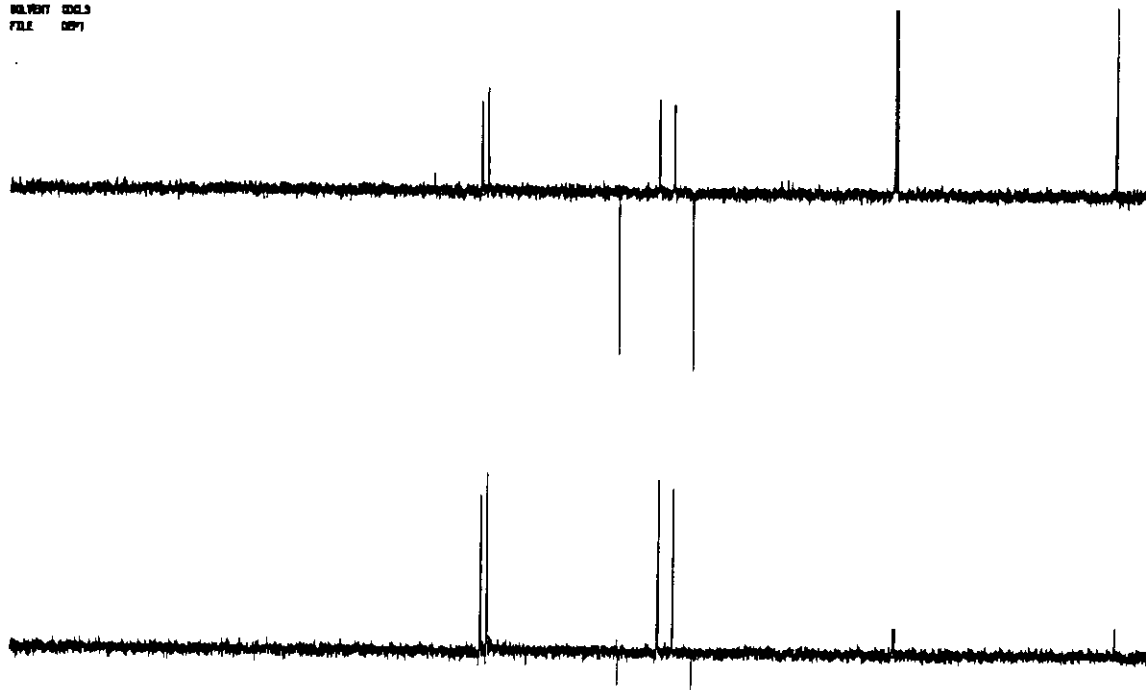
EXM PULSE SEQUENCE: zgpg  
 DATE 12-18-85  
 SOLVENT CDCL3  
 FILE C



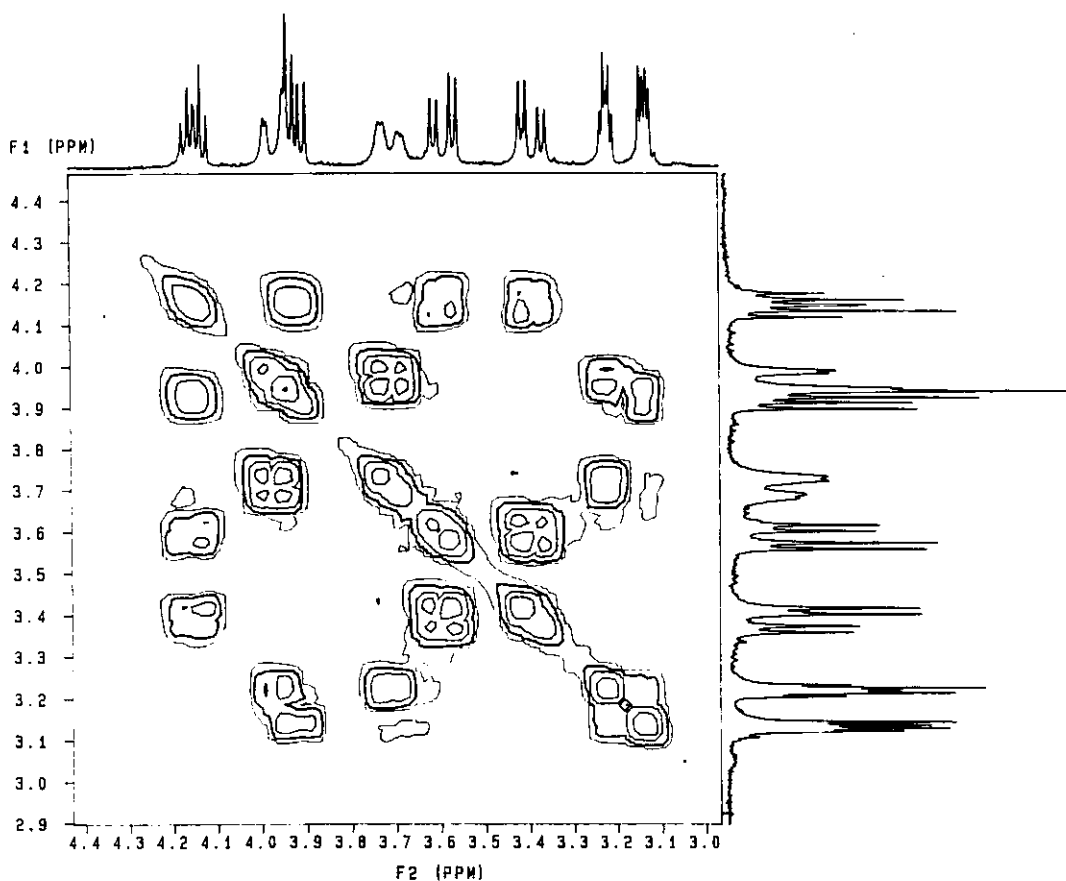
**E-51.3:** Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  de 4,5-anidro-1-azida-1-deoxi-2,3-O-isopropilideno-D-glucitol **51**

LINEAR  $^{13}\text{C}$  DEPT

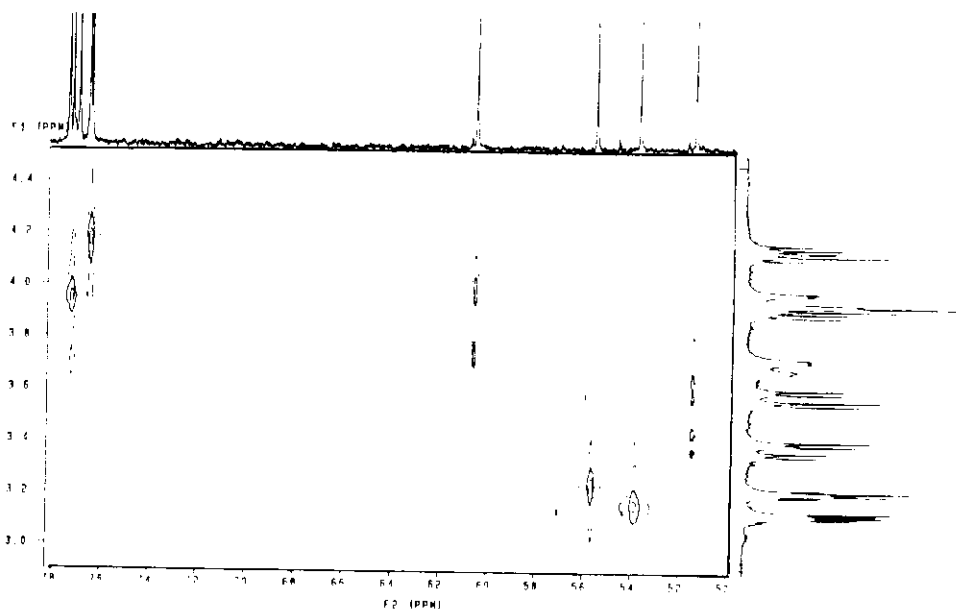
EXM PULSE SEQUENCE: DEPT  
 DATE 12-18-85  
 SOLVENT CDCL3  
 FILE DEPT



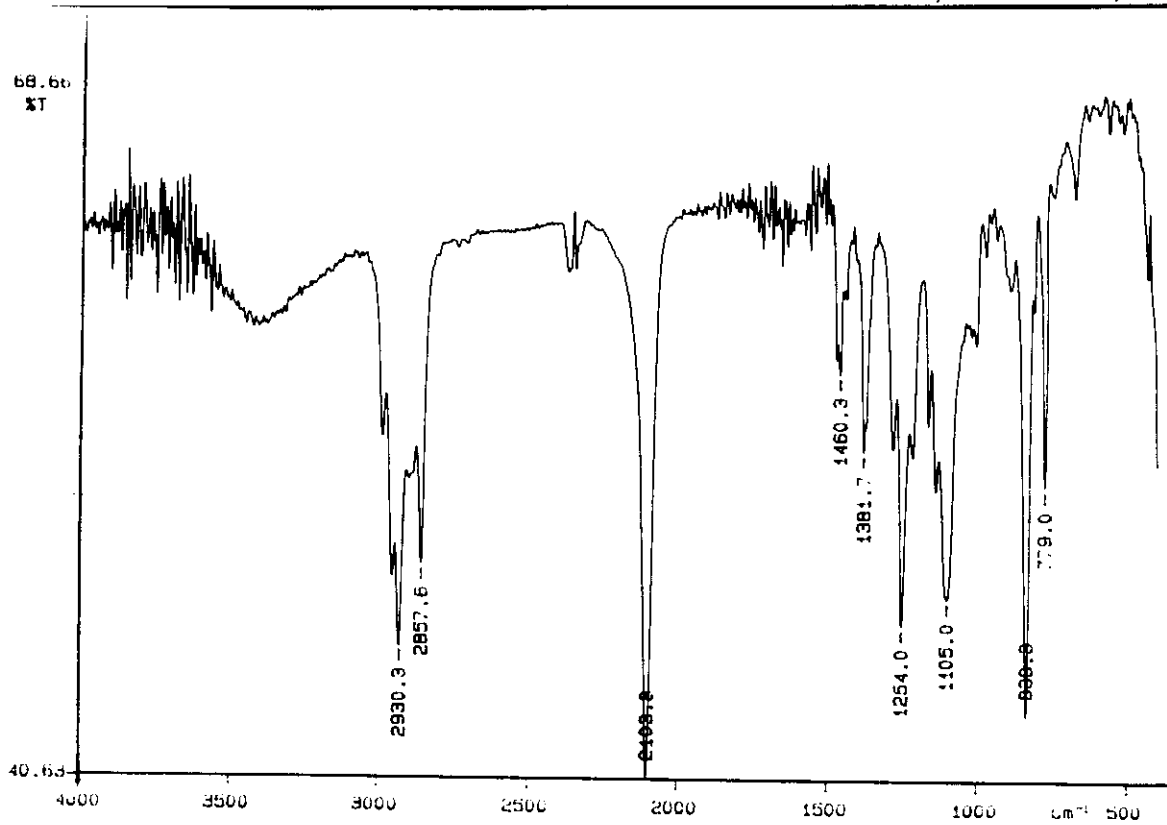
**E-51.4:** Espectro DEPT de 4,5-anidro-1-azida-1-deoxi-2,3-O-isopropilideno-D-glucitol **51**



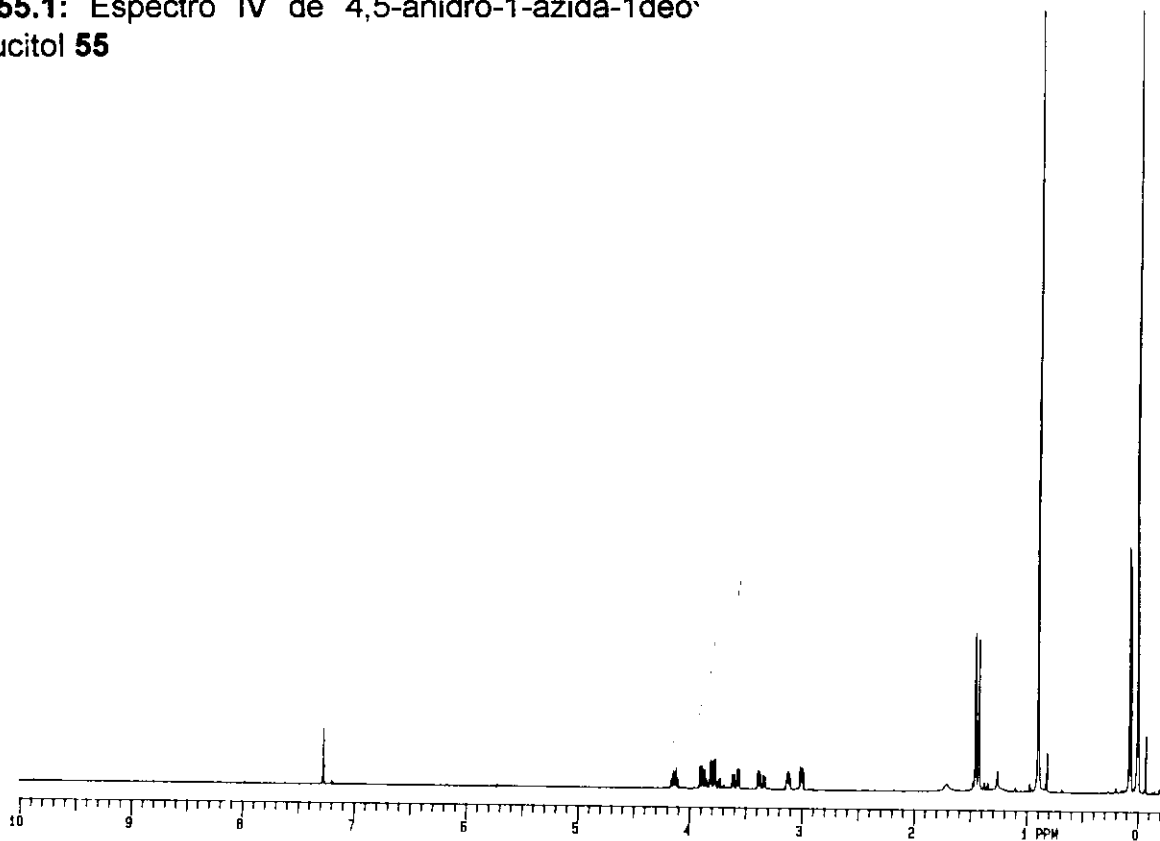
**E-51.5:** Espectro COSY de 4,5-anidro-1-azida-1deoxi-2,3-O-isopropilideno-D-glucitol **51**



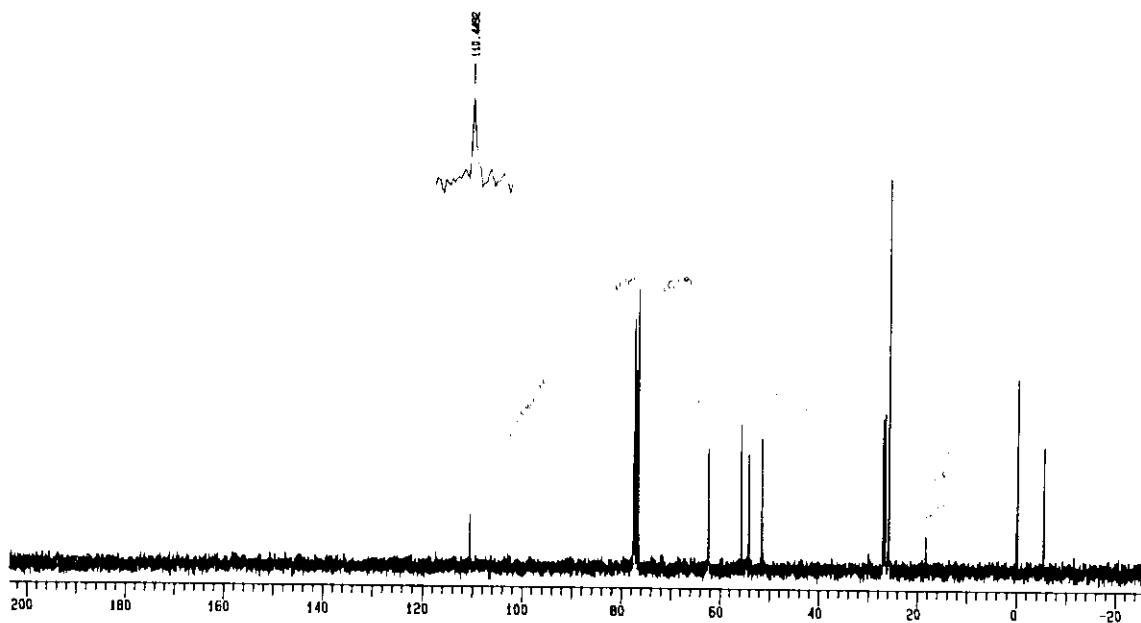
**E-51.6:** Espectro HETCOR de 4,5-anidro-1-azida-1deoxi-2,3-O-isopropilideno-D-glucitol **51**



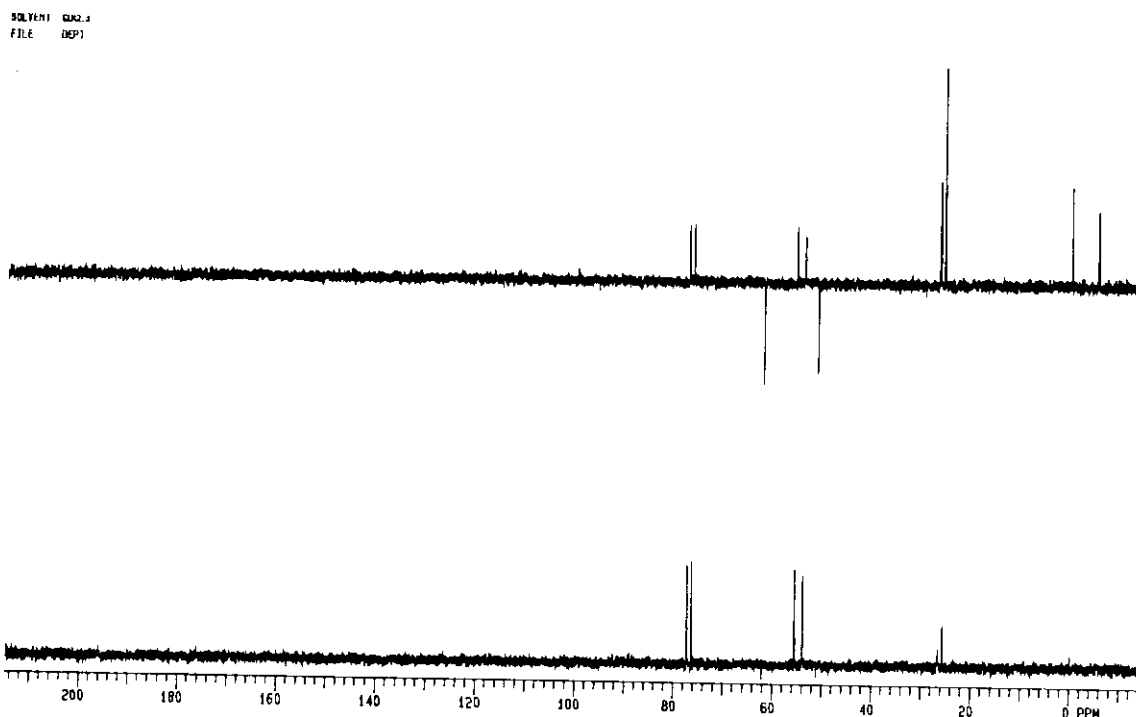
**E-55.1:** Espectro IV de 4,5-anidro-1-azida-1deoxi-glucitol **55**



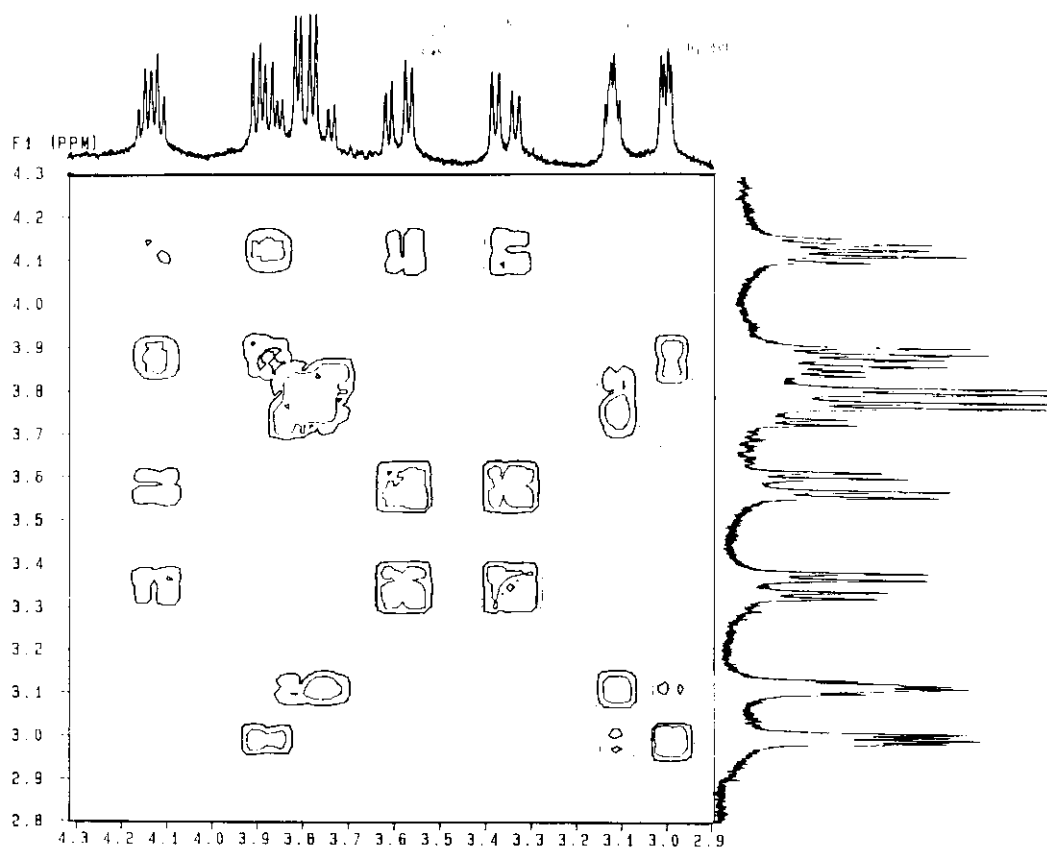
**E-55.2:** Espectro RMN <sup>1</sup>H de 4,5-anidro-1-azida-1deoxi-2,3-O-isopropilideno-6-silila-D-glucitol **55**



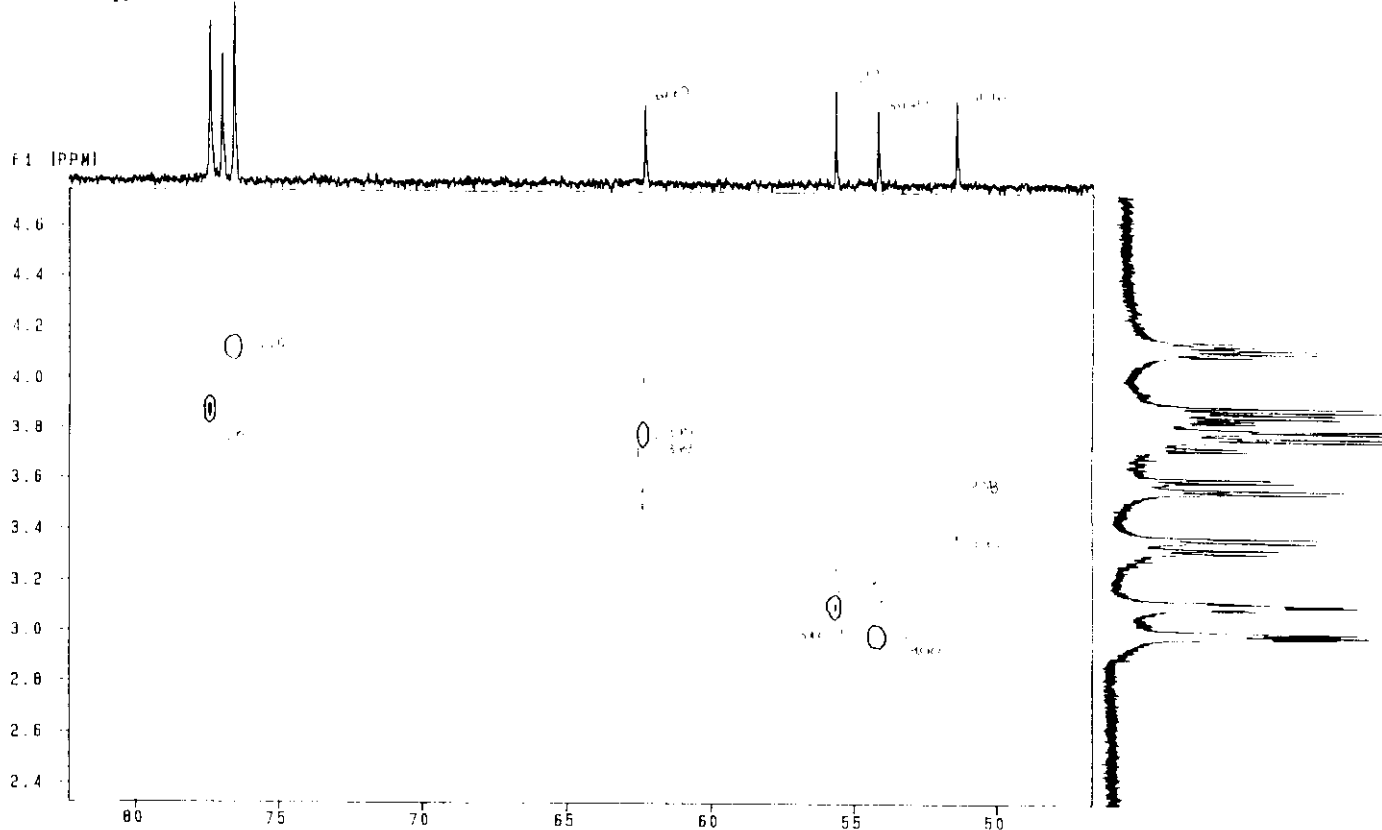
**E-55.3:** Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  de 4,5-anidro-1-azida-1deoxi-2,3-O-isopropilideno-6-silila-D-glucitol **55**



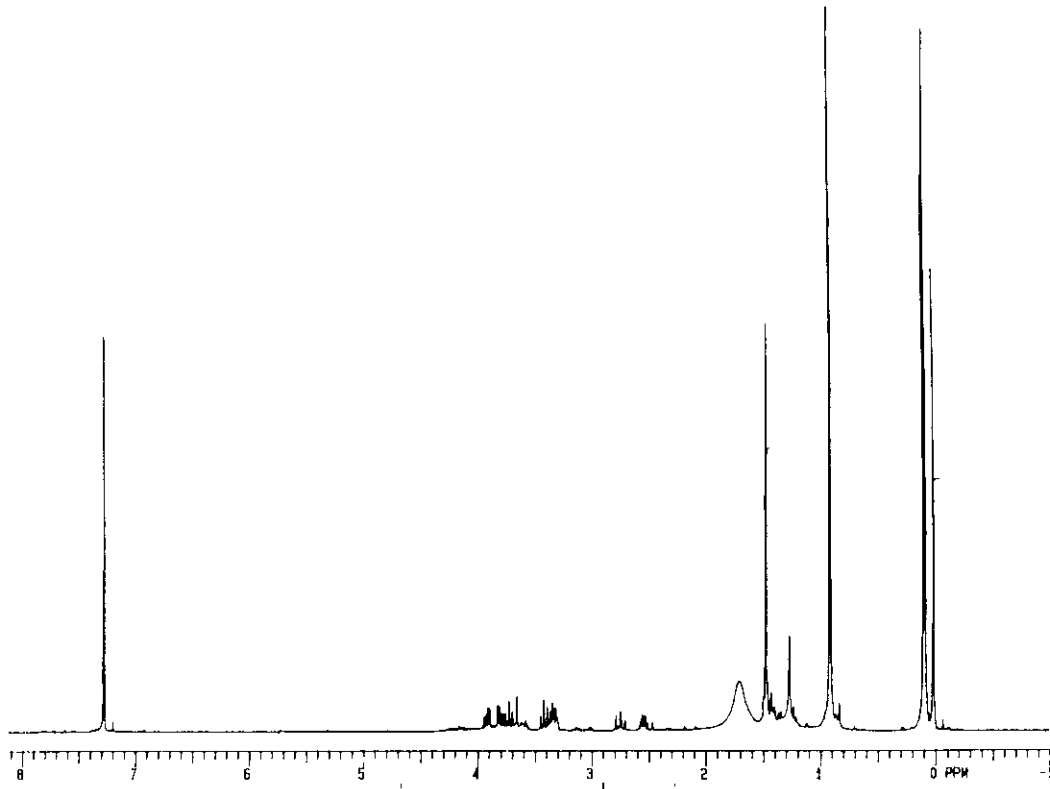
**E-55.4:** Espectro DEPT de 4,5-anidro-1-azida-1deoxi-2,3-O-isopropilideno-6-silila-D-glucitol **55**



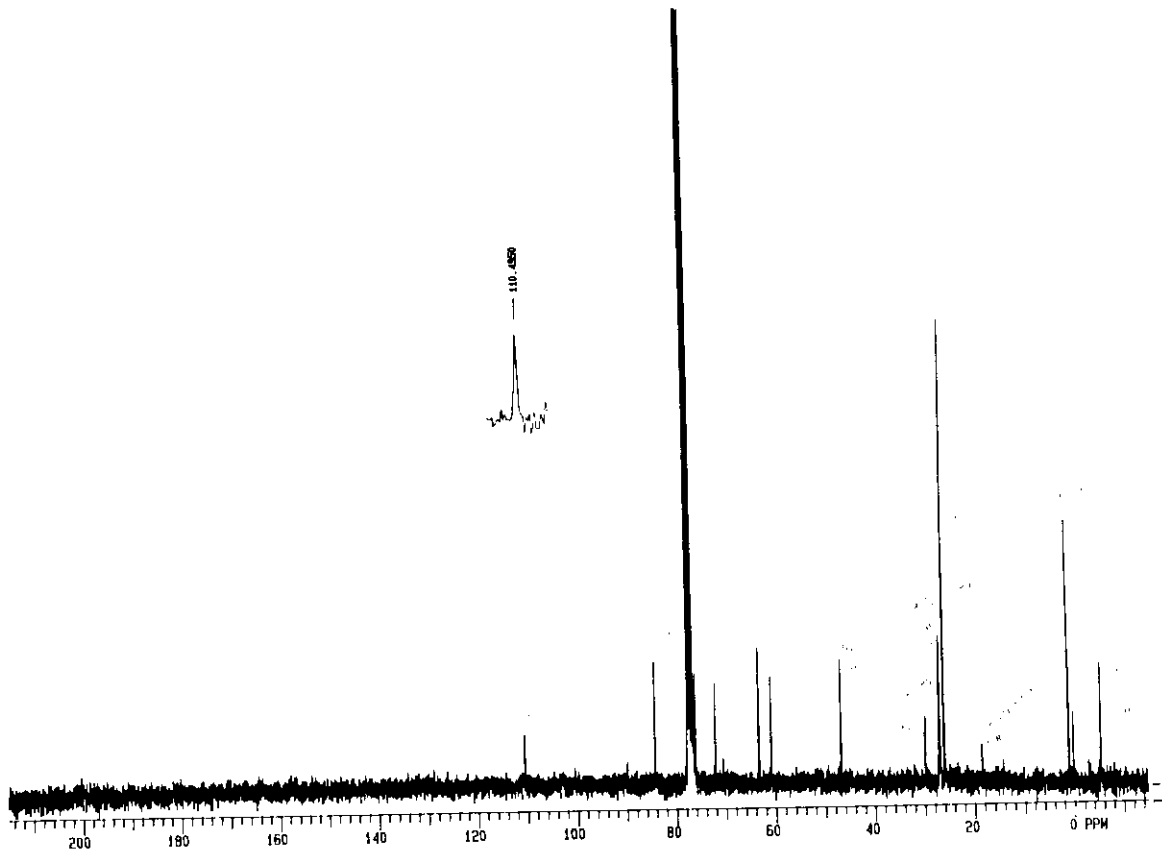
**E-55.5:** Espectro COSY de 4,5-anidro-1-azida-1deoxi-2,3-O-isopropilideno-6-silila-D-glucitol **55**



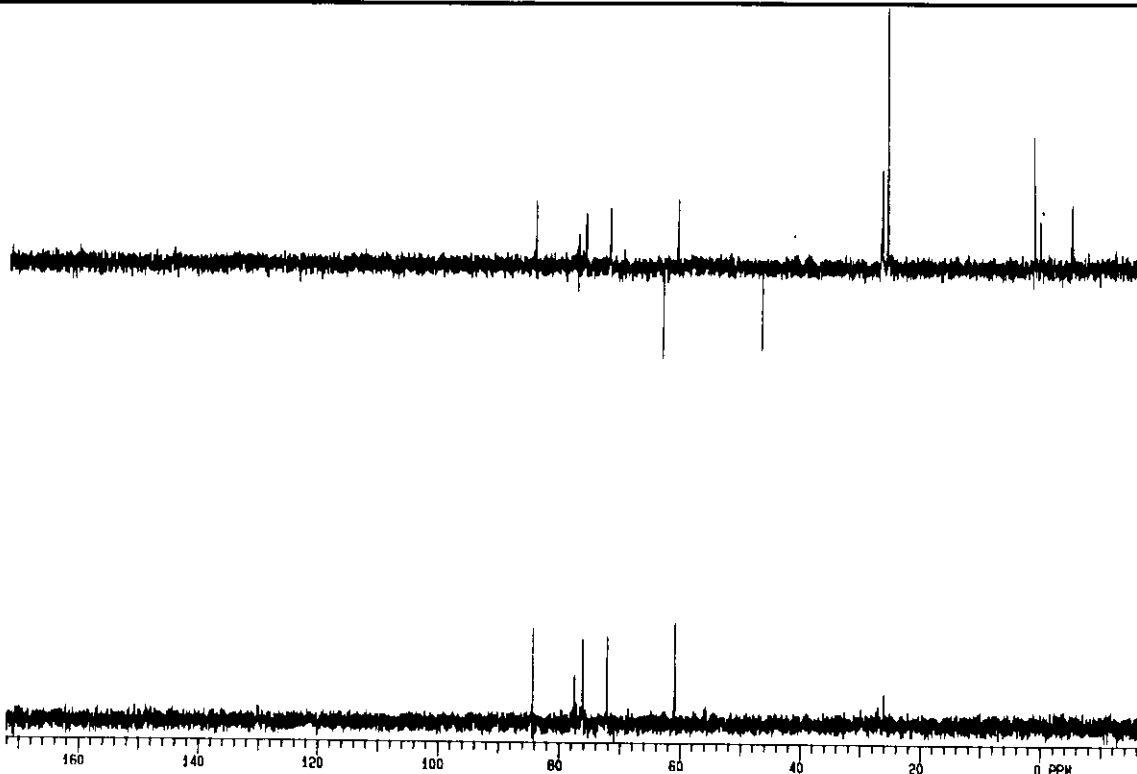
**E-55.6:** Espectro HETCOR de 4,5-anidro-1-azida-1-deoxi-2,3-O-isopropilideno-6-silila-D-glucitol **55**



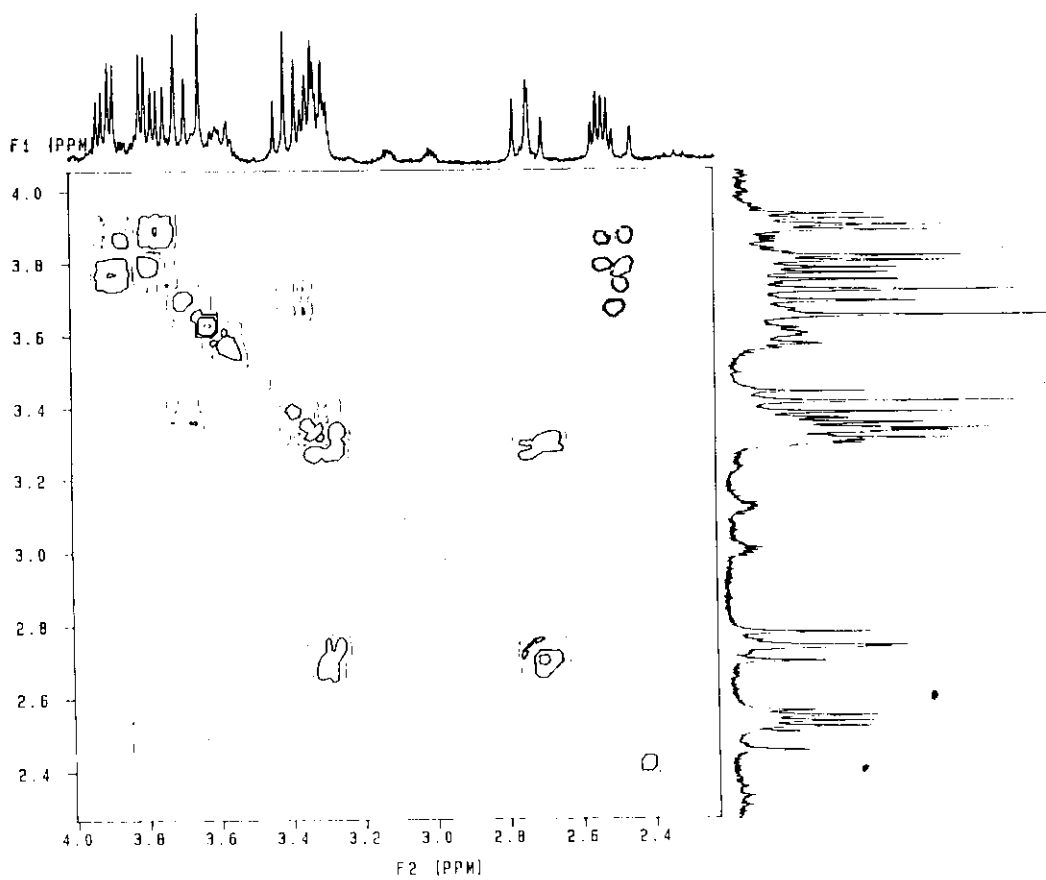
**E-56.1:** Espectro RMN  $^1\text{H}$  de 1,5-dideoxi-1,5-imino-2,3-O-isopropilideno-D-glucitol 56



**E-56.2:** Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  de 1,5-dideoxi-1,5-imino-2,3-O-isopropilideno-D-glucitol 56

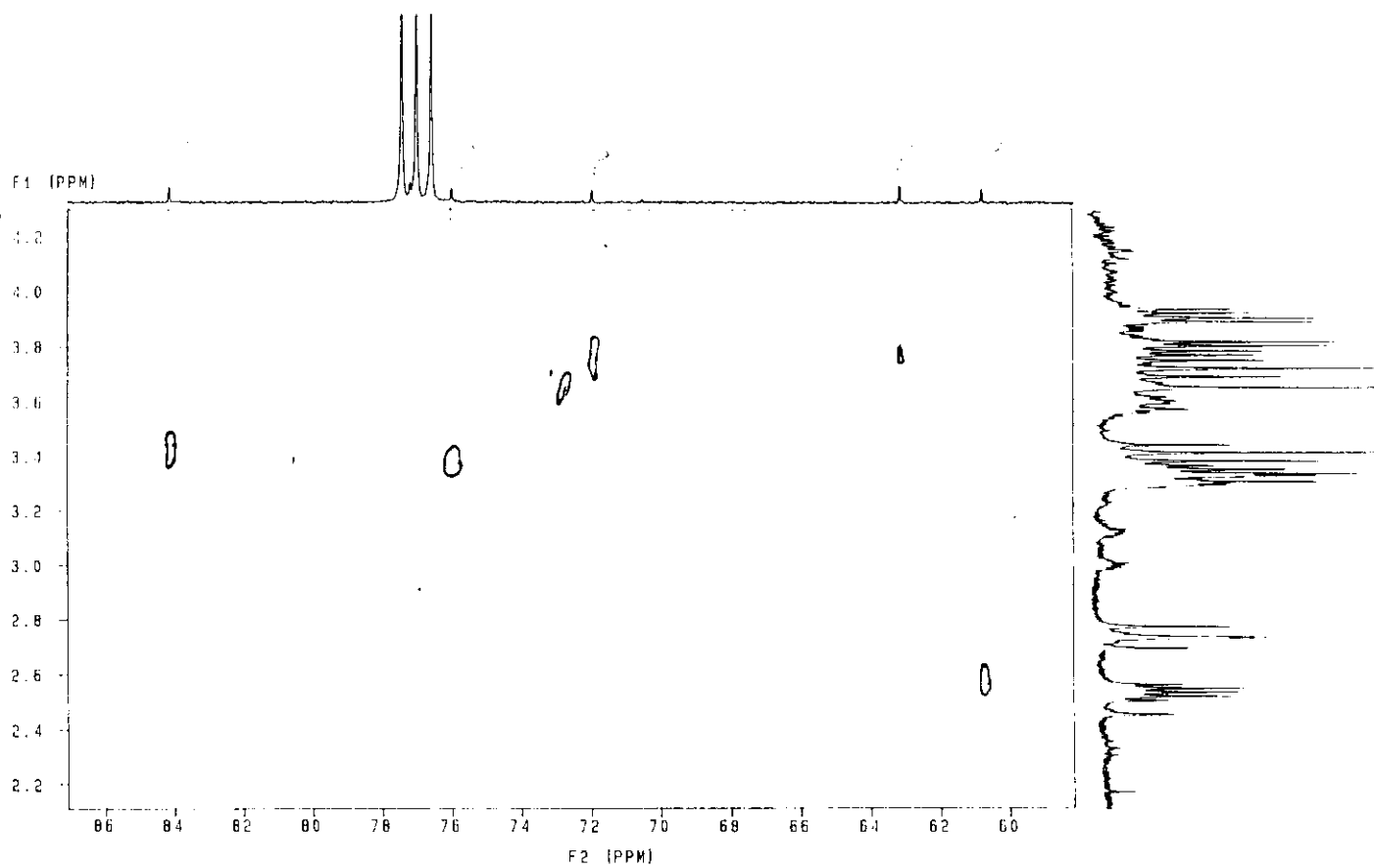


**E-56.3:** Espectro DEPT de 1,5-dideoxi-1,5-imino-2,3-O-isopropilideno-D-glucitol **56**

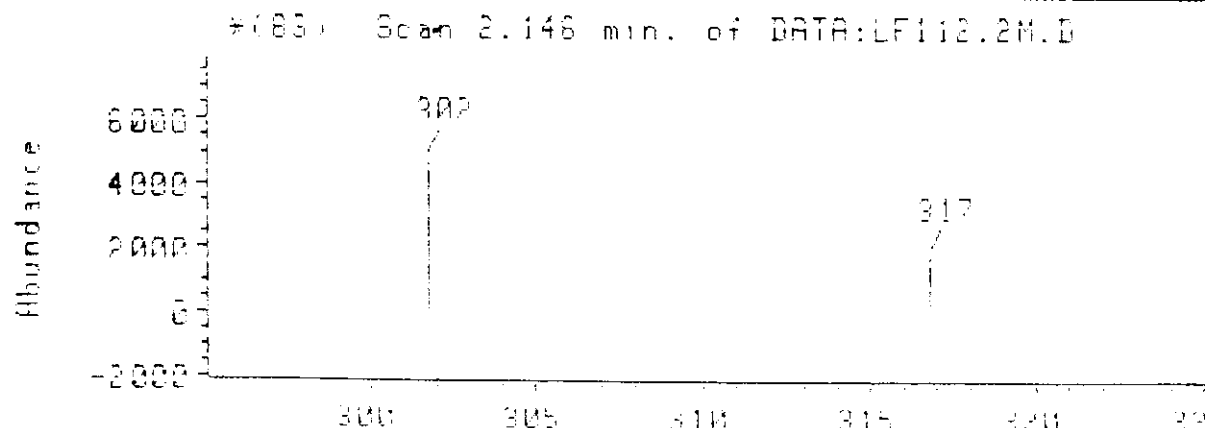
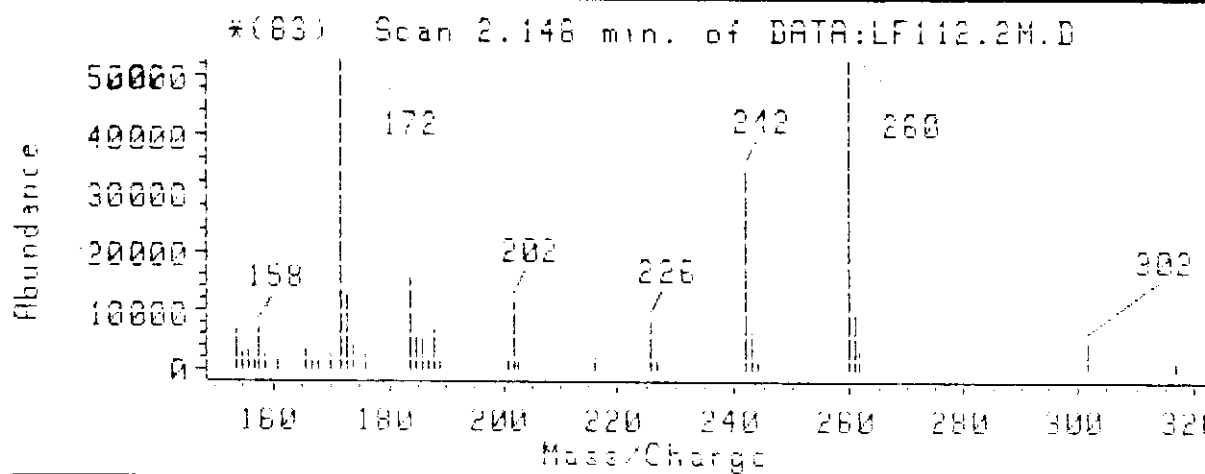
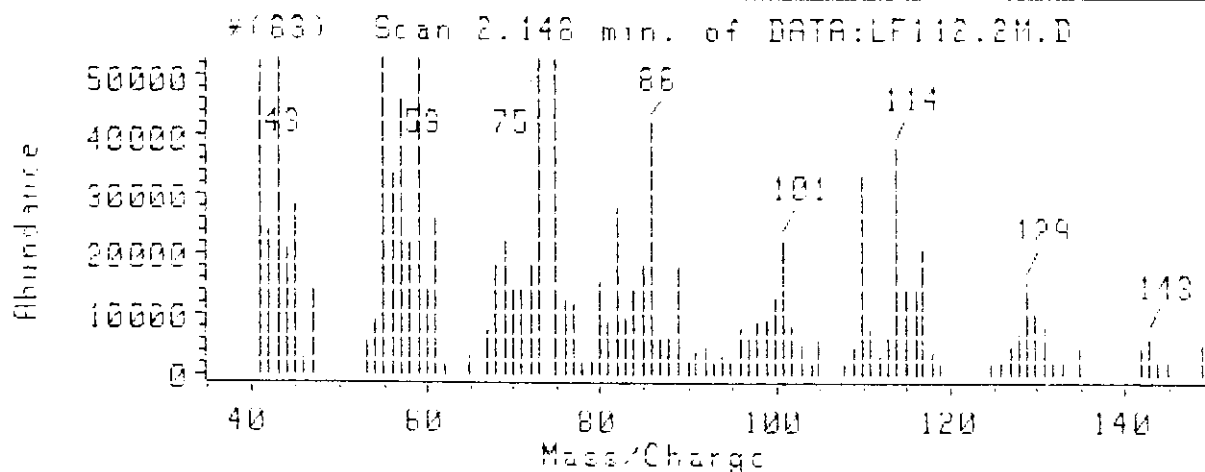
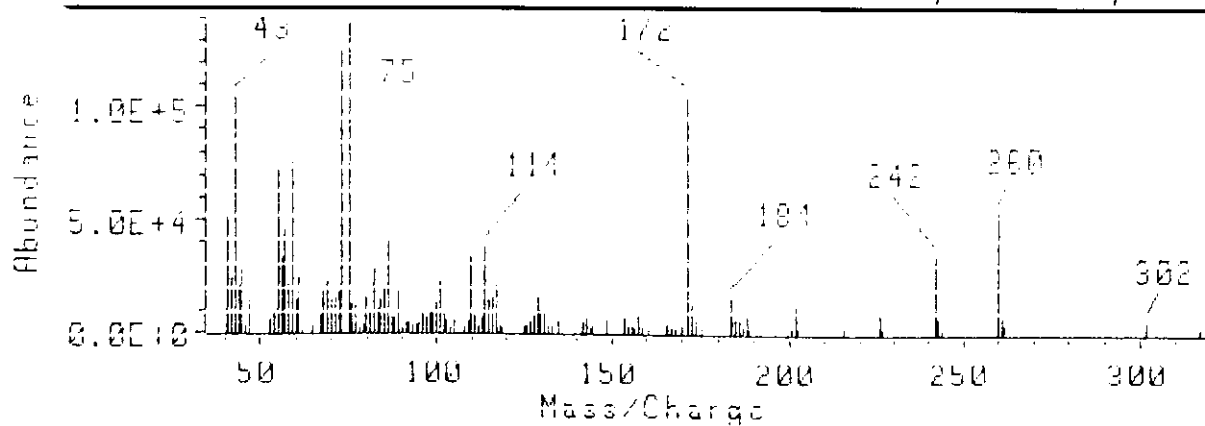


**E-56.4:** Espectro COSY de 1,5-dideoxi-1,5-imino-2,3-O-isopropilideno-D-glucitol **56**

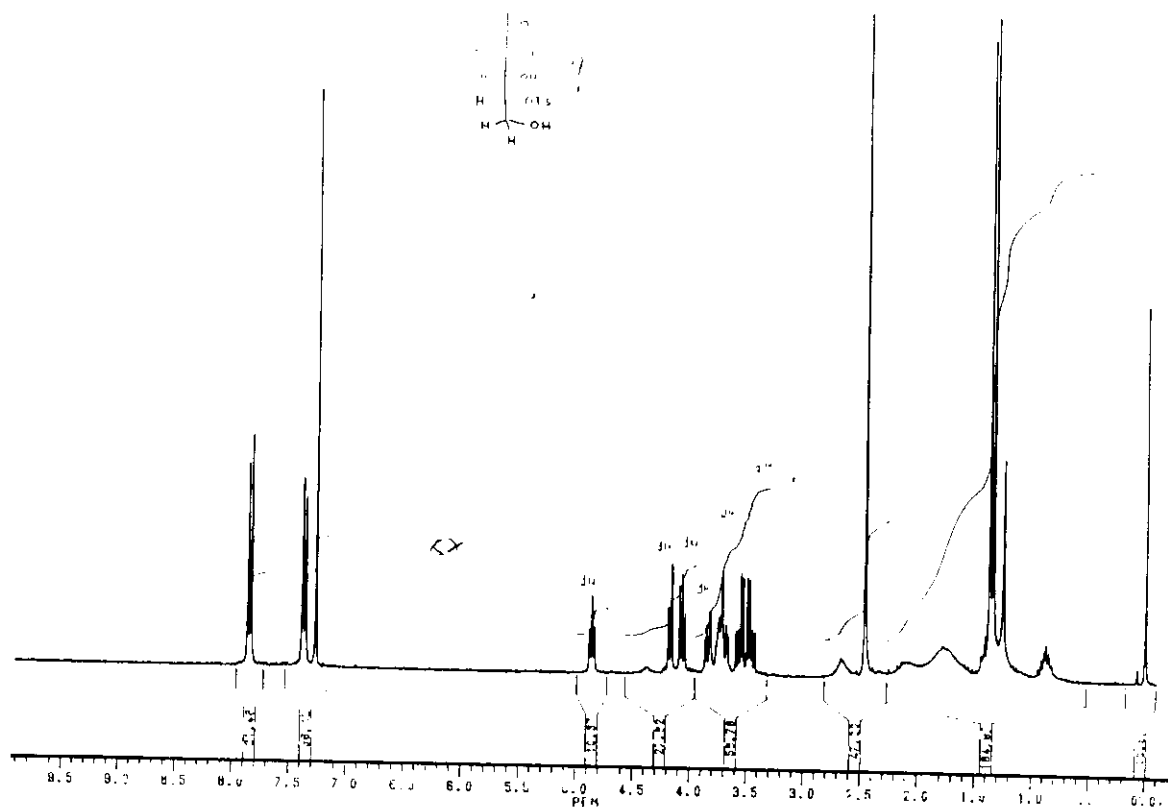




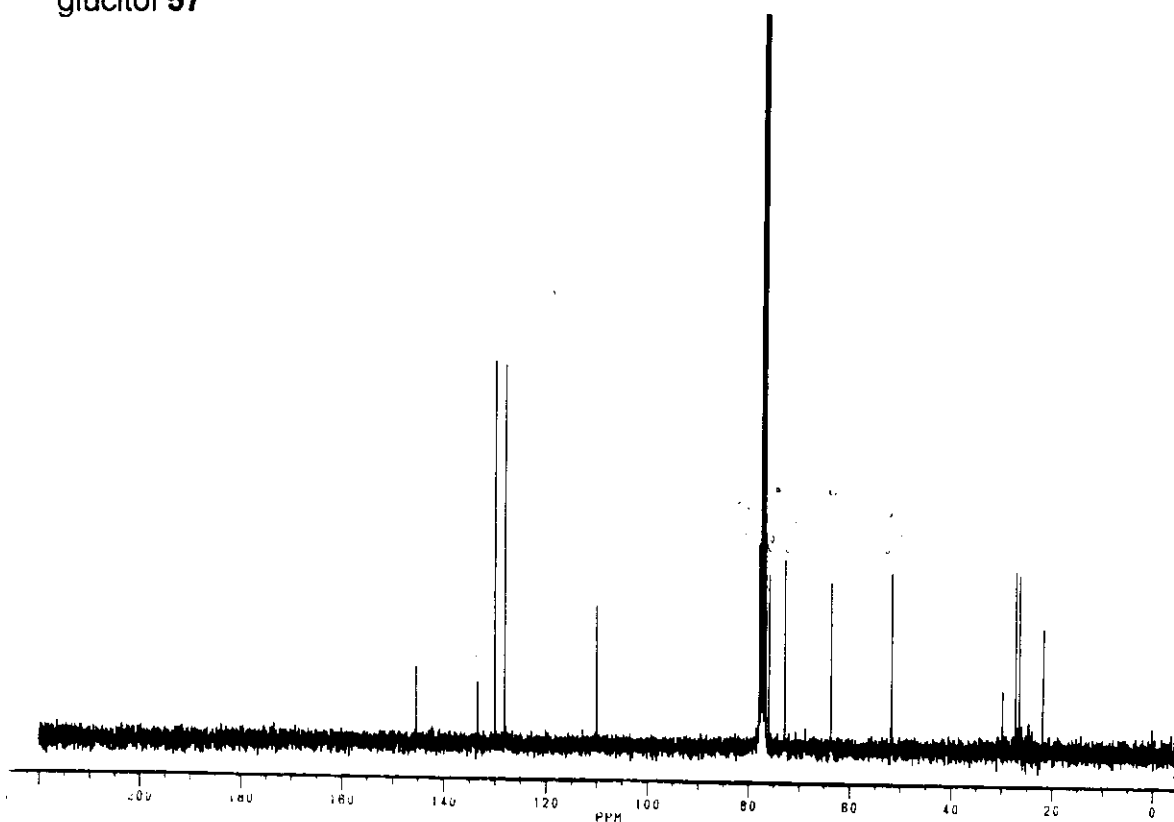
**E-56.5:** Espectro HETCOR de 1,5-dideoxi-1,5-imino-2,3-O-isopropilideno-D-glucitol



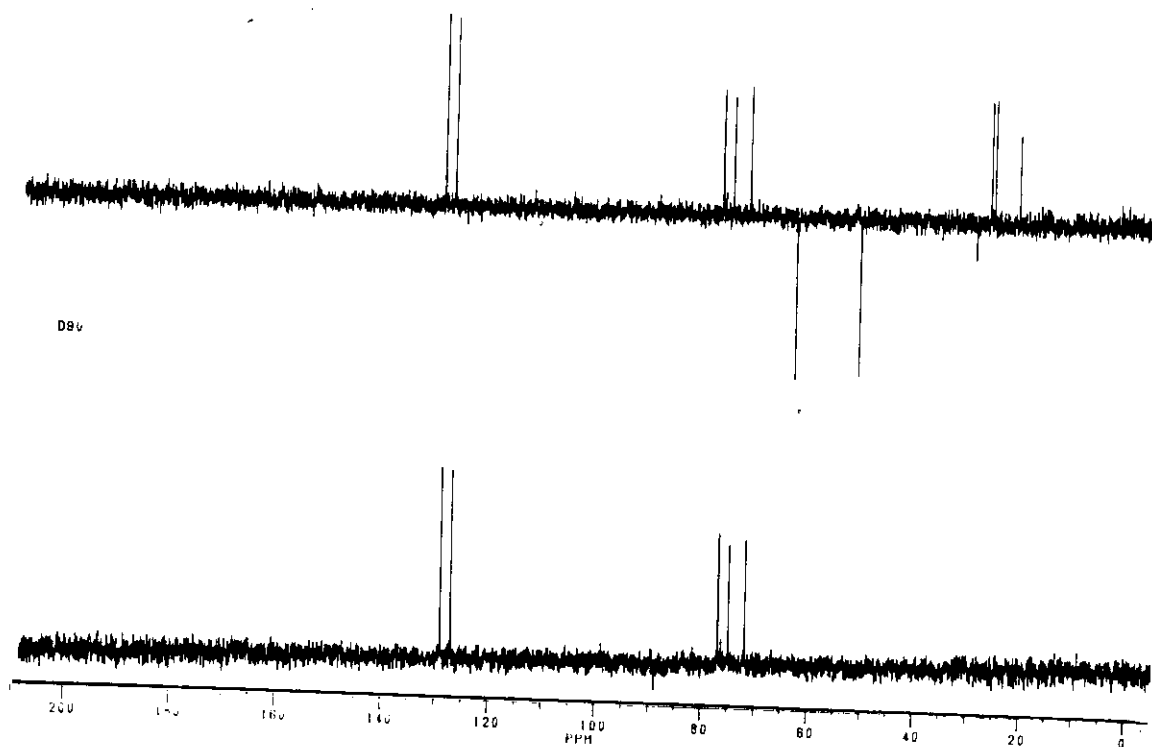
E-56.7: Espectro de massas de 1,5-dideoxi-1,5-imino-2,3-O-isopropilideno-D-glucitol **56**



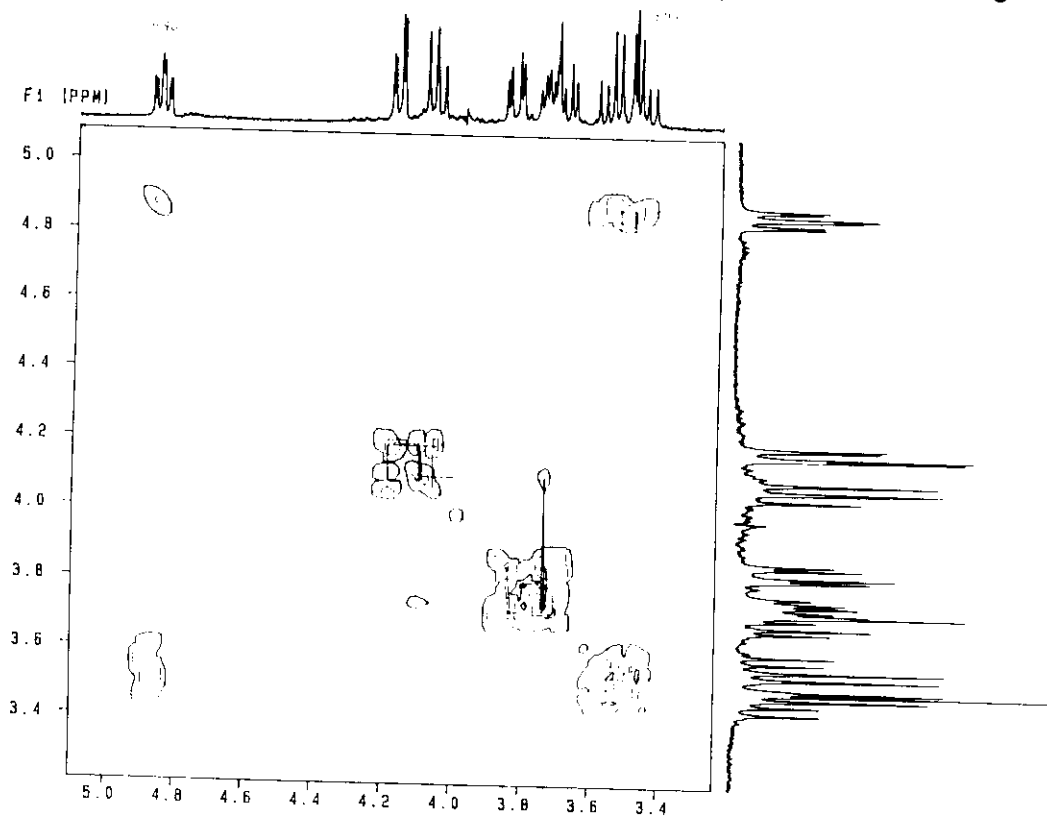
**E-57.1:** Espectro RMN <sup>1</sup>H de 1-azida-1-deoxi-2,3-O-isopropilideno-5-tosila-D-glucitol **57**



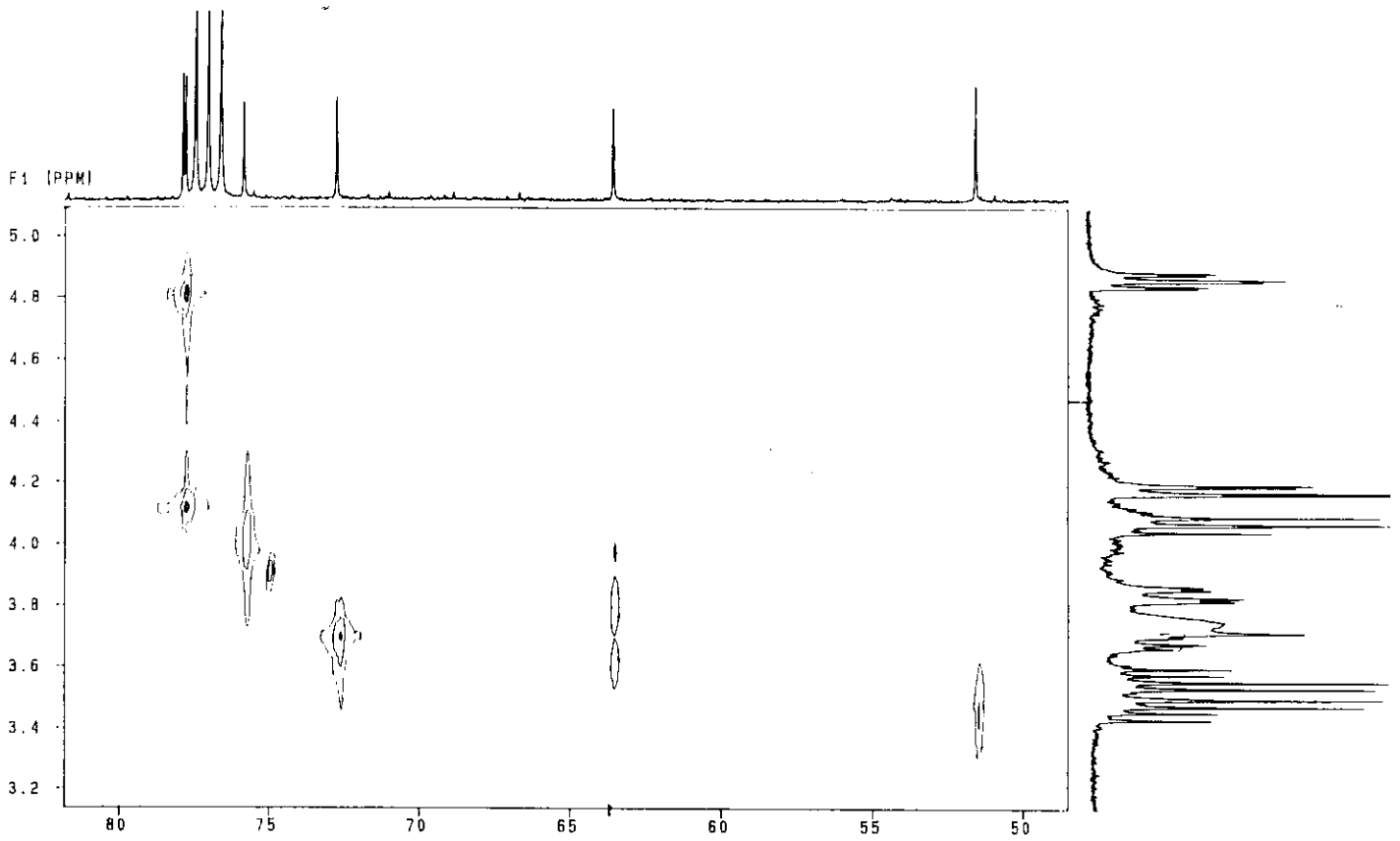
**E-57.2:** Espectro RMN <sup>13</sup>C de 1-azida-1-deoxi-2,3-O-isopropilideno-5-tosila-D-glucitol **57**



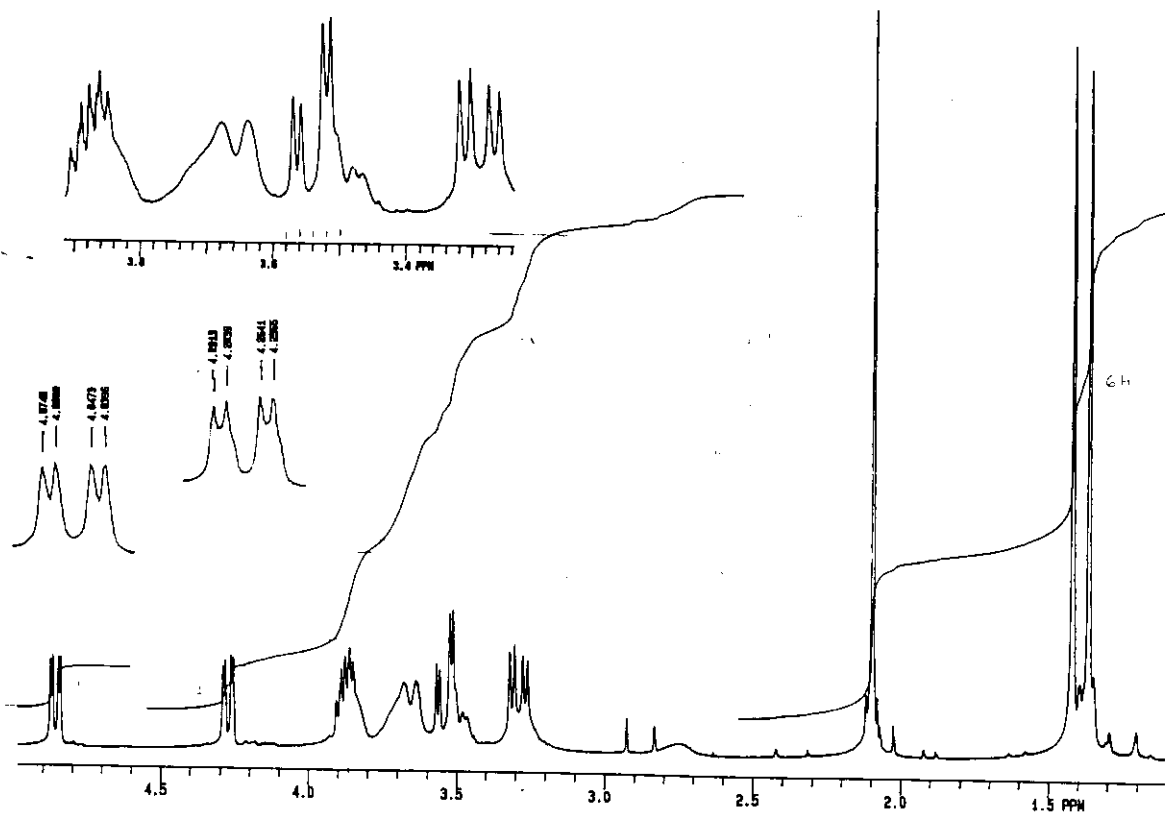
**E-57.3:** Espectro DEPT de 1-azida-1-deoxi-2,3-O-isopropilideno-5-tosila-D-glucitol  
57



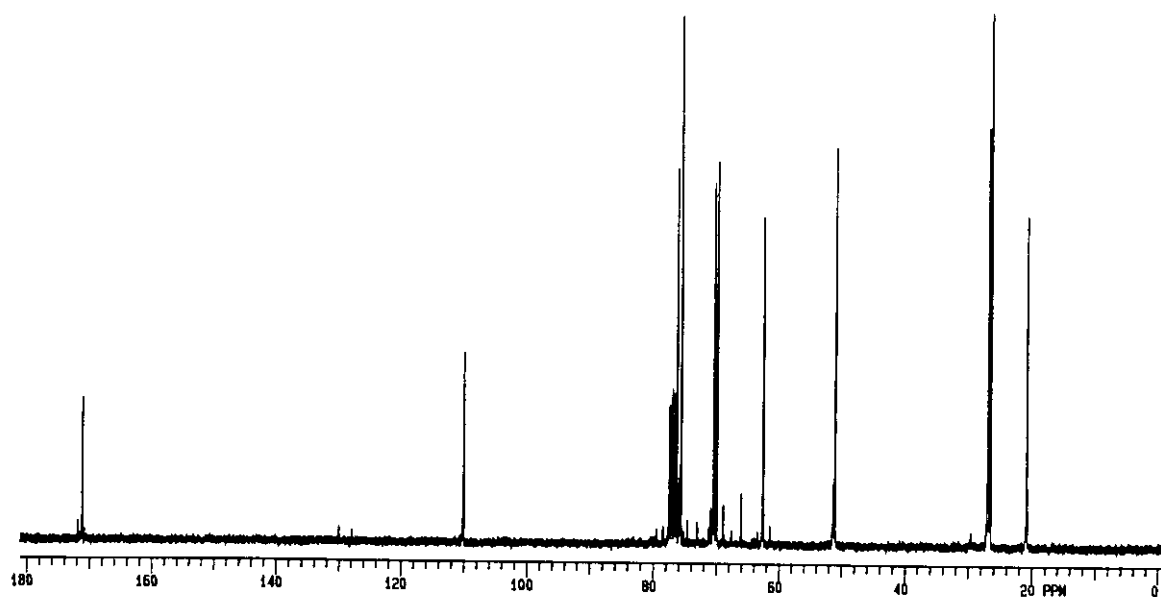
**E-57.4:** Espectro COSY de 1-azida-1-deoxi-2,3-O-isopropilideno-5-tosila-D-glucitol  
57



**E-57.5:** Espectro HETCOR de 1-azida-1-deoxi-2,3-O-isopropilideno-5-tosila-D-glucitol **57**

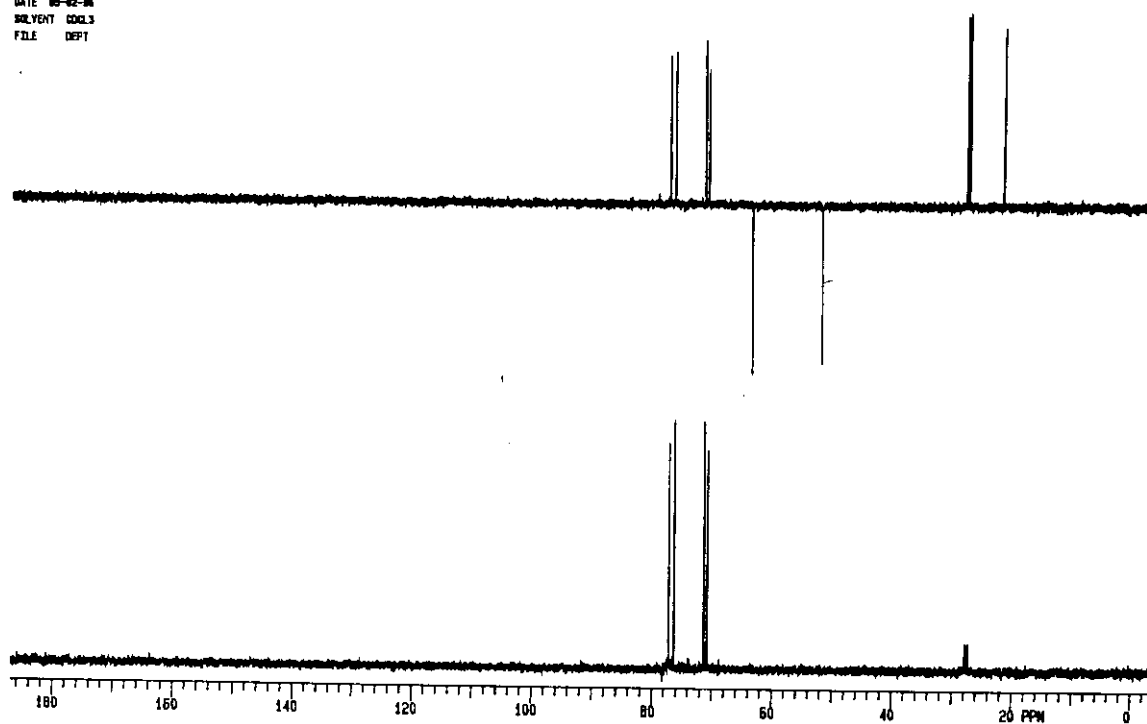


**E-63.1:** Espectro RMN  $^1\text{H}$  de 4-acetila-1-azida-1-deoxi-2,3-O-isopropilideno-D-glucitol **63**

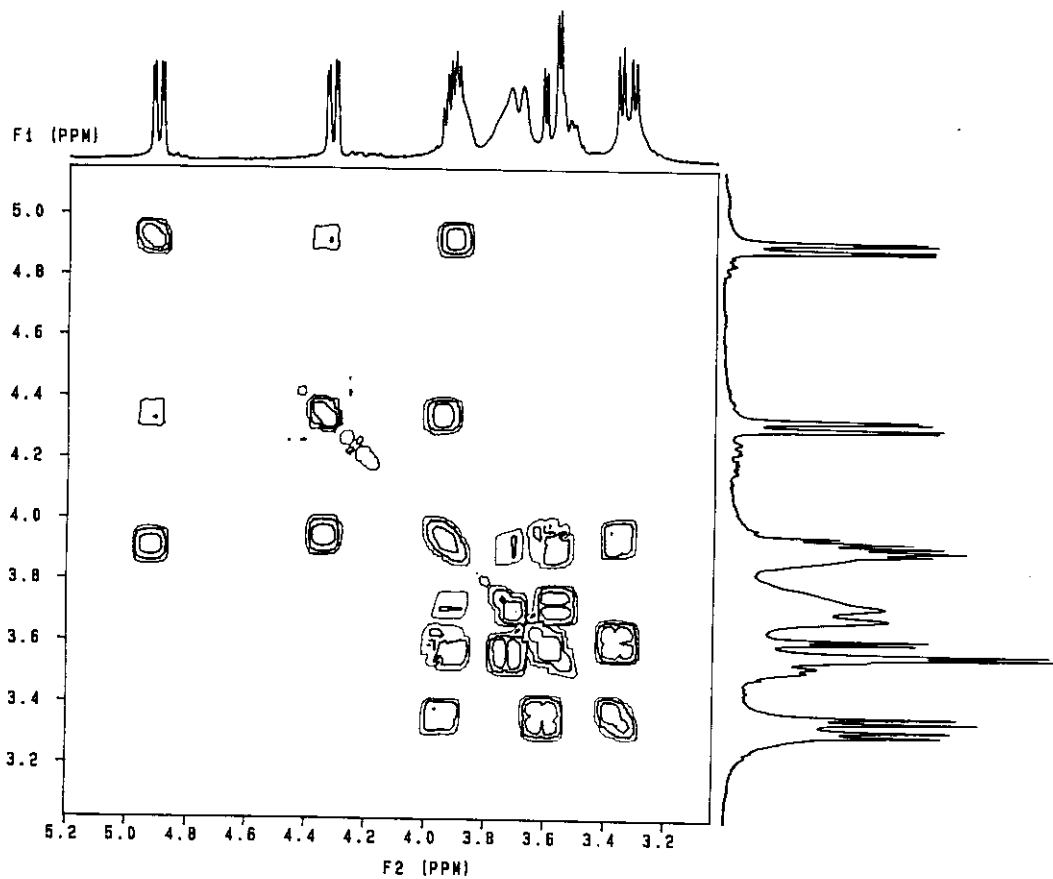


**E-63.2:** Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  de 4-acetila-1-azida-1-deoxi-2,3-O-isopropilideno-D-glucitol **63**

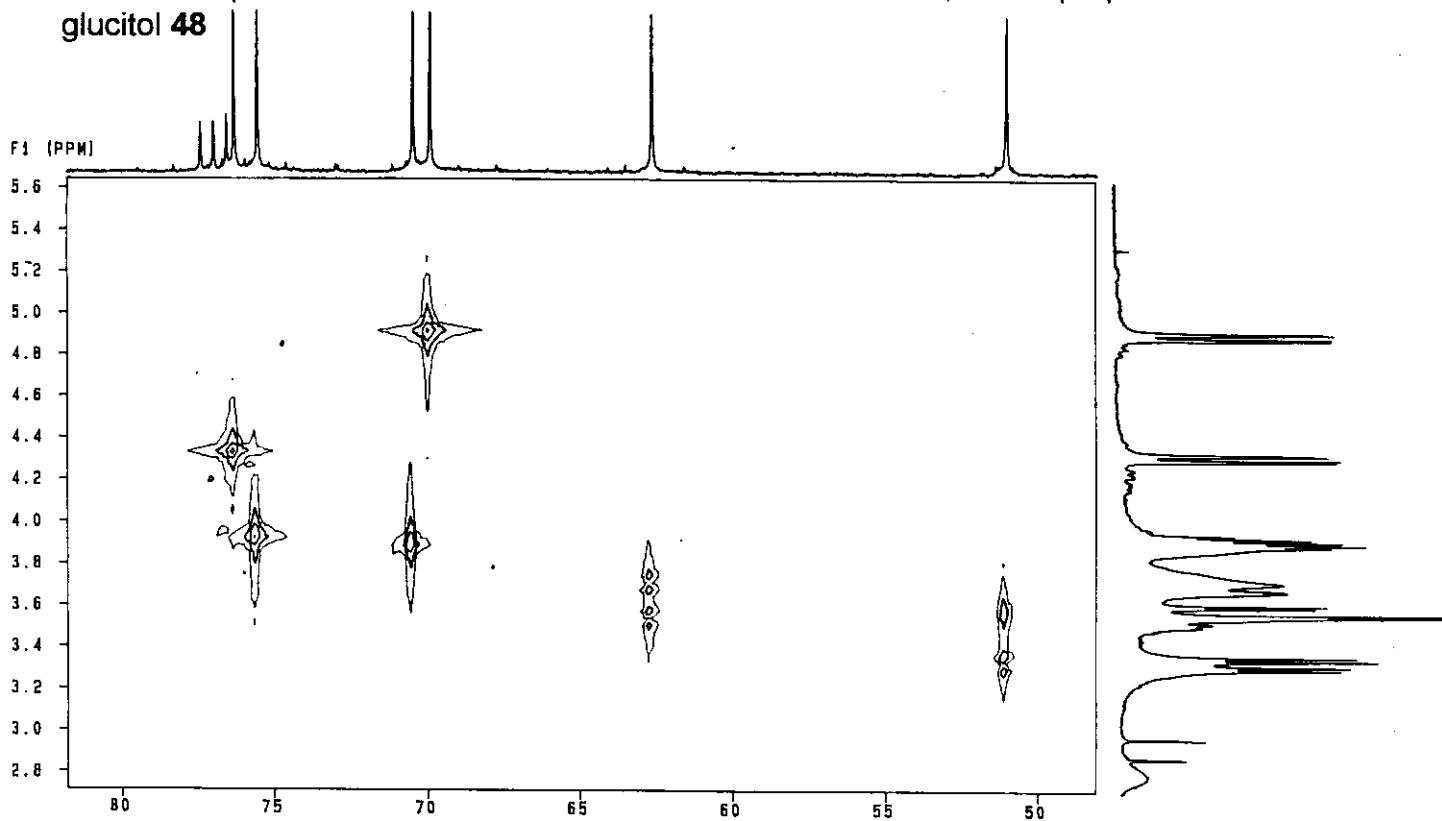
DATE 05-02-96  
 SOLVENT CDCl<sub>3</sub>  
 FILE DEPT



**E-63.3:** Espectro RMN  $^{13}\text{C}$ -DEPT de 4-acetila-1-azida-1-deoxi-2,3-O-isopropilideno-D-glucitol **63**



**E-63.4:** Espectro COSY de 4-acetila-1-azida-1-deoxi-2,3-O-isopropilideno-D-glucitol **48**



**E-63.5:** Espectro HETCOR de 4-acetila-1-azida-1-deoxi-2,3-O-isopropilideno-D-glucitol **63**