

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

INSTITUTO DE QUÍMICA

**"SÍNTESE DE MONOSSACARÍDEOS A PARTIR DE α AMINO ÁCIDOS.
SÍNTESE DA AZA-RIBOSE A PARTIR DE ENECARBAMATOS ENDOCÍCLICOS
ENANTIOMERICAMENTE PUROS"**

Daniela da Cunha Souza Patto
Dissertação de Mestrado

Prof. Dr. Carlos Roque Duarte Correia
Orientador



**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE QUÍMICA
UNICAMP**

Patto, Daniela da Cunha Souza

P277s Síntese de monossacarídeos a partir de α amino ácidos a partir de enecarbamatos endocíclicos enantiomericamente puros/ Daniela da Cunha Souza Patto— Campinas, [SP: s.n.], 1998.

Orientador: Carlos Roque Duarte Correia

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas.
Instituto de Química.

1. *Aza-açúcares. 2. Enecarbamatos. 3. Glicosidades. I. Correia, Carlos Roque. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química. III. Título.

Patto, Daniela da Cunha Souza

UNIDADE	<u>IQ</u>
N.º CHAMADA:	<u>T/UNICAMP</u>
	<u>P277s</u>
V.	Ex.
TOMBO BC/	<u>35661</u>
PROC.	<u>395/98</u>
C	☐
D	☒
PREÇO	<u>R\$ 11,00</u>
DATA	<u>28.10.98</u>
N.º CPOC	<u>100.019322-6</u>

Síntese de monossacarídeos a p
artir de alfa-amino ácidos sin
tese da aza-ribose a partir de
T/UNICAMP/P277s
DEVOLVER NOME LEIT. (35661/98)

Dedico esta tese aos meus Pais

Ulysses e Altina

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer ao Prof. Carlos Roque pela excelente e valiosa orientação acadêmica, além do incentivo, apoio e confiança na realização deste projeto.

Aos meu pais, Ulysses e Altina, que mesmo do outro lado do mundo acreditaram na minha capacidade de superar obstáculos e contribuíram para mais esta conquista.

À minha tia Nena (Maria Helena), pelo exemplo de carreira acadêmica bem sucedida e pelo colinho de mãe substituta.

Ao Aarão e Jayne por terem me colocado neste caminho da Síntese Orgânica e pelo apoio, carinho e confiança desde os tempos de graduação.

À minha "enantiômera" Mary, pela amizade, companheirismo, compreensão principalmente nas horas difíceis, sem falar na nossas noites inesquecíveis no laboratório.

À minha "meso" Pat, pela amizade e convivência excepcional dentro e fora do lab.

Ao "nosso" Luiz que sempre esteve presente me apoiando, principalmente nas madrugadas de insônia com longas conversas pelo telefone, além da sua excelente companhia nas noites no laboratório.

Ao "tio Dolfo" por todo o carinho e paciência nos meus primeiros passos no laboratório, além da amizade, claro.

Ao Claudio pela consciência e apoio nos períodos mais críticos.

Ao amigo do coração Nunes...."Grazie di esistere"!!!

Ao Paulão pelo apoio técnico, sempre disposto a ajudar.

Ao Mola e Elias por terem aguentado o meu mau humor matinal.

Ao Adrian, Claudinha, Paulo T, Rafael, Edson e Ítalo.

Ao Jair, Conceição, Denise e Davi.

Às técnicas do laboratório Cida e Vandinha

À todos dos grupos do Prof. Pilli e Prof. Fernando que contribuíram com a amizade e um reagente e outro.

Aos técnicos do Instituto de Química Sra Paula, Sra Sonia, Soninha, Zelinda, Marcia e Raquel, Dona Iara e Dona Paula.

Ao CNPq e FAEP pela bolsa fornecida e ao Instituto de Química pela infraestrutura.

RESUMO

Pirrolidinas poliidroxiladas são também conhecidas como aza-açúcares e devido as suas atividades biológicas e farmacológicas significativas são alvos sintéticos de interesse. Alguns tipos de 2-metil-pirrolidinas poliidroxiladas são também chamadas de ω -desóxi-aza-açúcares e são poderosos inibidores de L-fucosidases.

Neste trabalho realizou-se a síntese da (-)-2-metóxi-5-hidroximetil-3,4 diidroxipirrolidina, em 3 etapas com rendimento global de aproximadamente 33%, tendo como material de partida o enecarbamato endocíclico enantiomericamente puro (-)-**72**.

A utilização do enecarbamato (-)-**72** proporcionou de forma eficiente a síntese da aza-ribose protegida (-)-**75**, que além de ser um dos aza-açúcares objetivo do nosso trabalho, é igualmente um potencial intermediário para a síntese total do ω -desóxi-aza-açúcar **10**. A síntese da aza-ribose (-)-**75** teve início com a submissão do enecarbamato (-)-**72** a condições de iodo metoxilação (NIS, MeOH), formando uma mistura de compostos *trans* **73c** e **73d** na proporção de 1:1. Esta mistura sofreu desidroalogenação com *t*-BuOK na presença de éter de coroa 18-C-6, formando a olefina termolábil **74**. Esta olefina foi então utilizada imediatamente na etapa seguinte, a diidroxilação da dupla ligação de **74** com OsO₄ catalítico, formando o diol *cis* (-)-**75**, em na forma de um metil- aza-ribosídeo. Em seguida, o grupamento diol de (-)-**75** foi protegido na forma de um grupo carbonato para permitir identificação da estereoquímica dos centros quirais gerados, utilizando-se métodos espectrométricos usuais.

ABREVIATURAS

Cbz- Benziloxicarbonil

Boc- *t*-Butildicarbonato.

m-CPBA- Ácido *meta* cloro perbenzóico.

TBSCI = TBDMSCI- Cloreto de *t*-butildimetilsilano.

TBDPSCI- Cloreto de *t*-Butildifenilsilano.

s- singleto

sl- singleto largo.

d- dubleto

t- tripleto

m- multipleteo

Hz- Hertz

ppm- parte por milhão

J- constante de acoplamento

INDICE

1 – Introdução	1
1.1 – Pirrolidinas Poliidroxiadas	1
1.2 – Atividade Biológica e Importância	1
1.3 – Mecanismo de Ação	2
1.4 – Alvos Sintéticos	8
1.5 – Síntese de Pirrolidinas Poliidroxiadas	9
1.6 – Síntese de Homoaza-Açúcares	11
1.7 – Síntese de 2-Hidroxiometil Pirrolidinas-3,4-Diidroxiadas	13
1.8 – Síntese de 5-Metil-Pirrolidinas Poliidroxiadas	16
1.9 - Síntese de Pirrolidinas Poliidroxiadas por Kim	17
1.10 – Síntese de Pirrolidinas Triidroxiadas	20
2 – Metodologia e Objetivos	22
2.1 – Metodologia	22
2.2 – Objetivos	24
3 - Resultados e Discussão	25
3.1 – Enecarbamatos como Material de Partida	25
3.1.1 – Síntese do Éster <u>79</u>	26
3.1.2 – Síntese do Álcool <u>80</u>	29
3.1.3 – Síntese dos Álcoois Protegidos <u>81</u> e <u>84</u>	32
3.1.4 – Síntese das N-lactamas <u>81</u> e <u>84</u>	37
3.1.5 – Síntese dos Lactamois <u>83</u> e <u>86</u>	42
3.1.6 – Síntese dos Enecarbamatos <u>72</u> e <u>87</u>	47

3.2 – Síntese de Pirrolidinas Poliidroxiladas Enantiomericamente puras	54
3.2.1 – Síntese dos Metóxi-bromados <u>73a</u> e <u>73b</u>	54
3.2.2 – Síntese dos iodometoxilados <u>73c</u> e <u>73d</u>	62
3.2.3 – Síntese da Olefina <u>74</u>	65
3.2.4 – Síntese do Diidroxilado <u>75</u>	69
3.2.5 – Síntese do Diidroxilado Protegido <u>76</u>	73
3.3 – Conclusão	78
 4 – Experimental	 79
4.1 – Materiais e Métodos	79
4.1.1 – Procedimentos Gerais	79
4.1.2 – Reagentes e Solventes	79
4.1.3 – Cromatografia	80
4.1.4 – Dados Físicos	80
4.2 – Síntese do Composto <u>79</u>	81
4.3 – Síntese do Composto <u>80</u>	82
4.4 – Síntese do Composto <u>81</u>	83
4.5 – Síntese do Composto <u>84</u>	85
4.6 – Síntese do Composto <u>82</u>	86
4.7 – Síntese do Composto <u>85</u>	88
4.8 – Síntese do Composto <u>83</u>	89
4.9 – Síntese do Composto <u>86</u>	91
4.10 – Síntese do Composto <u>72</u>	92
4.11 – Síntese do Composto <u>87</u>	94
4.12 – Síntese da Mistura de Compostos <u>73a</u> e <u>73b</u>	95
4.13 – Síntese da Mistura de Compostos <u>88a</u> e <u>88b</u>	96
4.14 – Síntese da Mistura de Compostos <u>73c</u> e <u>73d</u>	98
4.15 – Síntese do Composto <u>74</u>	99

4.16 – Síntese do Composto <u>75</u>	100
4.17 – Síntese do Composto <u>76</u>	102

5 – Referências Bibliográficas	104
--------------------------------	-----

APÊNDICE DE ESPECTROS

I.V. Composto <u>79</u>	108
RMN ^1H Composto <u>79</u>	109
RMN ^{13}C Composto <u>79</u>	110
RMN ^{13}C Dept 90° e 135° Composto <u>79</u>	111
Espectro de Massa Composto <u>79</u>	112
I.V. Composto <u>80</u>	113
RMN ^1H Composto <u>80</u>	114
RMN ^{13}C Composto <u>80</u>	115
RMN ^{13}C Dept 90° e 135° Composto <u>80</u>	116
Espectro de Massa Composto <u>80</u>	117
I.V. Composto <u>81</u>	118
RMN ^1H Composto <u>81</u>	119
RMN ^{13}C Composto <u>81</u>	120
RMN ^{13}C Dept 90° e 135° Composto <u>81</u>	121
Espectro de Massa Composto <u>81</u>	122
I.V. Composto <u>84</u>	123
RMN ^1H Composto <u>84</u>	124
RMN ^{13}C Dept 90° e 135° Composto <u>84</u>	125
RMN ^{13}C Composto <u>84</u>	126

I.V. Composto <u>82</u>	127
RMN ^1H Composto <u>82</u>	128
RMN ^{13}C Composto <u>82</u>	129
RMN ^{13}C Dept 90° e 135° Composto <u>82</u>	130
Espectro de Massa Composto <u>85</u>	131
I.V. Composto <u>85</u>	132
RMN ^1H Composto <u>85</u>	133
RMN ^{13}C Composto <u>85</u>	134
RMN ^{13}C Dept 90° e 135° Composto <u>85</u>	135
I.V. Composto <u>83</u>	136
RMN ^1H Composto <u>83</u>	137
RMN ^{13}C Composto <u>83</u>	138
RMN ^{13}C Dept 90° e 135° Composto <u>83</u>	139
I.V. Composto <u>86</u>	140
RMN ^1H Composto <u>86</u>	141
RMN ^{13}C Composto <u>86</u>	142
RMN ^{13}C Dept 90° e 135° Composto <u>86</u>	143
I.V. Composto <u>72</u>	144
RMN ^1H Composto <u>72</u>	145
RMN ^{13}C Composto <u>72</u>	146
RMN ^{13}C Dept 90° e 135° Composto <u>72</u>	147
I.V. Composto <u>87</u>	148
RMN ^1H Composto <u>87</u>	149
I.V. dos Compostos <u>73a</u> e <u>73b</u>	150
RMN ^1H dos Compostos <u>73a</u> e <u>73b</u>	151
RMN ^1H dos Compostos <u>73a</u> e <u>73b</u> a 65°	152
RMN ^{13}C dos Compostos <u>73a</u> e <u>73b</u>	153

I.V. dos Compostos <u>73c</u> e <u>73d</u>	154
RMN ^1H dos Compostos <u>73c</u> e <u>73d</u>	155
RMN ^{13}C dos Compostos <u>73c</u> e <u>73d</u>	156
RMN ^{13}C Dept 90° e 135° dos Compostos <u>73c</u> e <u>73d</u>	157
Espectro de Massa dos Compostos <u>73c</u> e <u>73d</u>	158
I.V. dos Compostos <u>88a</u> e <u>88b</u>	159
RMN ^1H dos Compostos <u>88a</u> e <u>88b</u>	160
RMN ^{13}C dos Compostos <u>88a</u> e <u>88b</u>	161
HETCOR dos Compostos <u>88a</u> e <u>88b</u>	162
RMN ^{13}C Dept 90° e 135° dos Compostos <u>88a</u> e <u>88b</u>	163
Espectro de Massa dos Compostos <u>88a</u> e <u>88b</u>	164
I.V. do Composto <u>89</u>	165
RMN ^1H do Composto <u>89</u>	166
I.V. do Composto <u>75</u>	167
RMN ^1H do Composto <u>75</u>	168
RMN ^{13}C do Composto <u>75</u>	169
RMN ^{13}C Dept 90° e 135° do Composto <u>75</u>	170
Espectro de Massa do Composto <u>75</u>	171
I.V. do Composto <u>76</u>	172
RMN ^1H do Composto <u>76</u>	173
RMN ^1H do Composto <u>76</u> a 50°	174
RMN ^{13}C do Composto <u>76</u>	175
RMN ^{13}C Dept 90° e 135° do Composto <u>76</u>	176
COSY do Composto <u>76</u>	177

INTRODUÇÃO

1 - INTRODUÇÃO

1.1 - PIRROLIDINAS POLIIDROXILADAS.

As pirrolidinas poliidroxiladas também são conhecidas como aza-açúcares. Os aza-açúcares são moléculas relacionadas como açúcares, nas quais o oxigênio do anel foi substituído por um átomo de nitrogênio, tendo atraído consideravelmente o interesse da comunidade científica pela sua habilidade de inibir glicosidases¹. Estas substâncias são encontradas na natureza e por apresentarem atividades biológicas e farmacológicas significativas são alvos sintéticos de interesse².

1.2 - ATIVIDADE BIOLÓGICA E IMPORTÂNCIA.

Os aza-açúcares são bons inibidores de glicosidases pois são capazes de mimetizar o desenvolvimento da carga positiva no anel piranosídico durante o processo de glicosidação, com o átomo de nitrogênio protonado no pH fisiológico³. Estas enzimas modificam os glicoconjugados pela hidrólise de ligações glicosídicas, um processo essencial para o crescimento e desenvolvimento de células normais. Inibidores de glicosidases têm mostrado potencialidades terapêuticas no tratamento de doenças metabólicas como a diabetes mellitus ^{1,4}, na inibição de metástase tumoral⁵, e como agente antiviral, em particular contra o vírus da imunodeficiência humana (HIV)⁶.

1.3 - MECANISMO DE AÇÃO.

Apesar de ainda não ter sido bem esclarecida a base química da maior parte dos fenômenos de reconhecimento celular, notáveis progressos têm sido feitos neste sentido nos últimos anos. Além das proteínas presentes nas membranas e seguramente envolvidas na comunicação entre as células, numerosos estudos indicam os carboidratos como marcadores primários no reconhecimento celular⁷.

Todas as células têm um revestimento constituído de carboidratos, na maior parte, resíduos sacarídicos de glicoproteínas e glicolipídeos, biomoléculas complexas, nas quais a parte açúcar, é ligada respectivamente a proteína e a fosfatídlipídeos de membranas. Em particular, as glicoproteínas são macromoléculas nas quais as cadeias oligossacarídicas se ligam à proteína através do nitrogênio amídico de um resíduo aminoácido de aspargina ou através do oxigênio hidroxílico de uma serina ou de uma treonina, dando lugar a duas séries distintas de glicoproteínas ("N-linked" e "O-linked").

Estas glicoproteínas localizadas nas membranas celulares têm um papel fundamental nos processos de interação intercelular e de interação entre a célula e a molécula exógena (figura 1) e, em todos estes processos, um papel determinante é atribuído à componente sacarídica.

Em particular, tem sido investigada a atividade das glicoproteínas como receptoras de superfície para proteínas, toxinas, agentes patogênicos e como sítios de ligação para moléculas de adesão celular, necrose tumoral e metástase⁷.

A causa desta importante atividade biológica resulta em evidente interesse nas substâncias capazes de modificar o processo biossintético das glicoproteínas e que possam ter atividade antibacterial⁸, anti-tumoral⁵, anti-viral⁶ e antidiabética^{1,4}. A inibição do processo biossintético pode existir em vários níveis, originando glicoproteínas modificadas na estrutura oligossacarídica cuja capacidade receptora resultante é muito alterada.

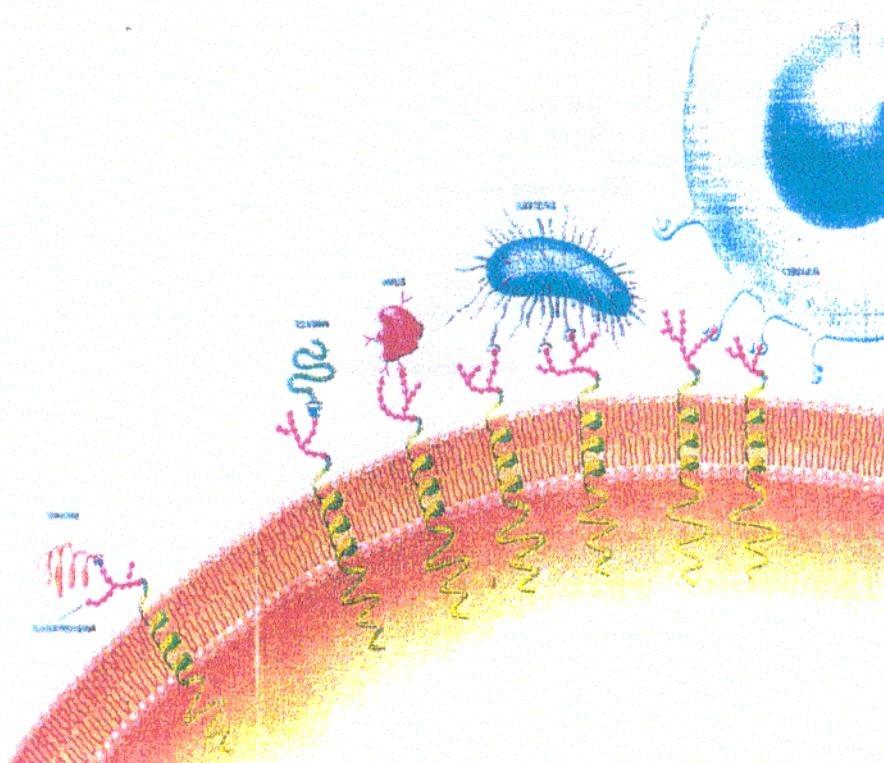


Figura 1 - Interação das glicoproteínas com outras células, bactérias, vírus e toxinas.

A biossíntese das glicoproteínas prevê uma fase inicial de formação de uma estrutura central, "core"(comum a todas as glicoproteínas) e, sucessivamente a elaboração deste "core" ocorre a formação da enorme variedade de glicoproteínas existentes (figura 2)⁹.

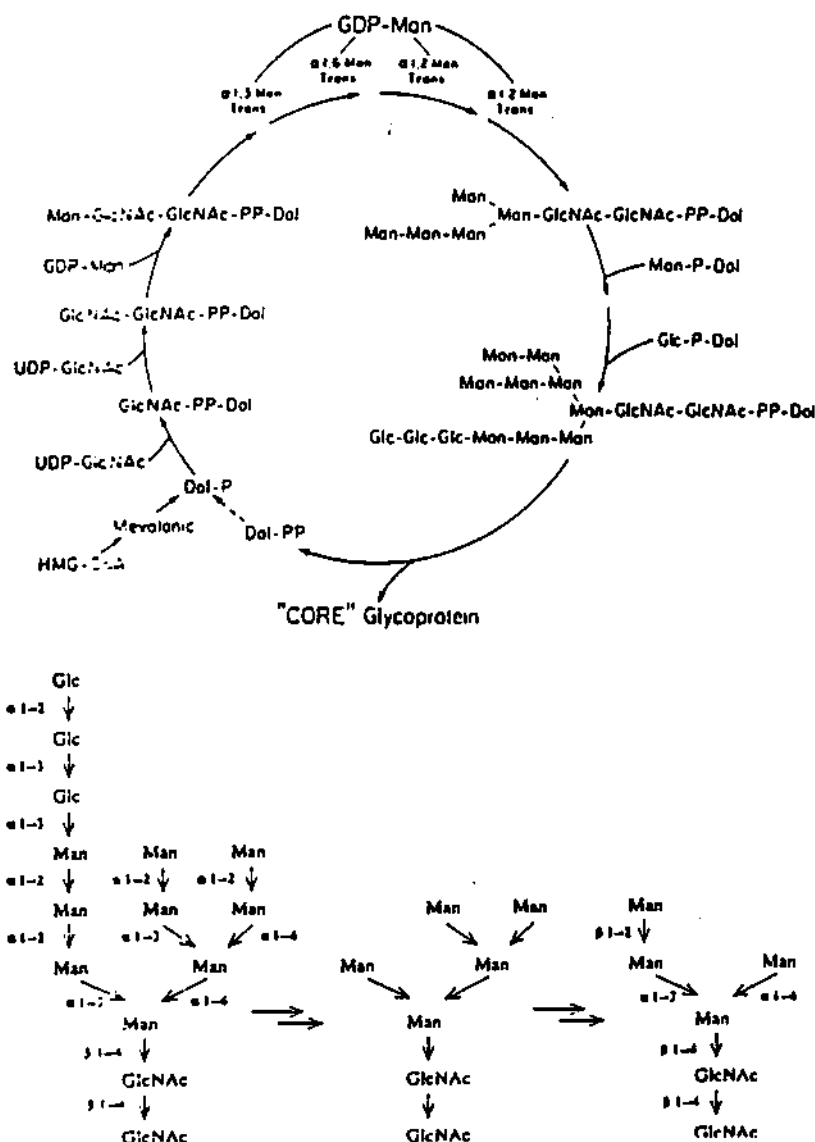


Figura 2 - Esquema da biossíntese e do processamento das glicoproteínas.

Inicialmente, a cadeia oligossacarídica ramificada é constituída de manose e glicose é organizada sobre um condutor lipídico à disposição de glicosiltransferases. Em seguida, ocorre a transferência da cadeia oligossacarídica do condutor para a proteína originando o "core" da proteína (parte básica da glicoproteína). Nesta fase, que consiste em uma transformação do "core" em estruturas de açúcares mais simples, as glicoproteínas podem crescer de modo diverso unindo-se umas às outras e originando a variedade das glicoproteínas naturais.

As enzimas chaves do mecanismo de construção das glicoproteínas, capazes de quebrar as ligações glicosídicas entre as unidades de açúcar, são as glicosidases^{10,11}, uma numerosa família de enzimas hidrolíticas diferenciadas pelo tipo preferencial de substrato. Um grande número de indolizidinas poliidroxiladas, alcalóides naturais extraídos de plantas^{10,12-14}, demonstram interessante atividade biológica como inibidores de glicosidases^{10,11,15-17} (figura 3).

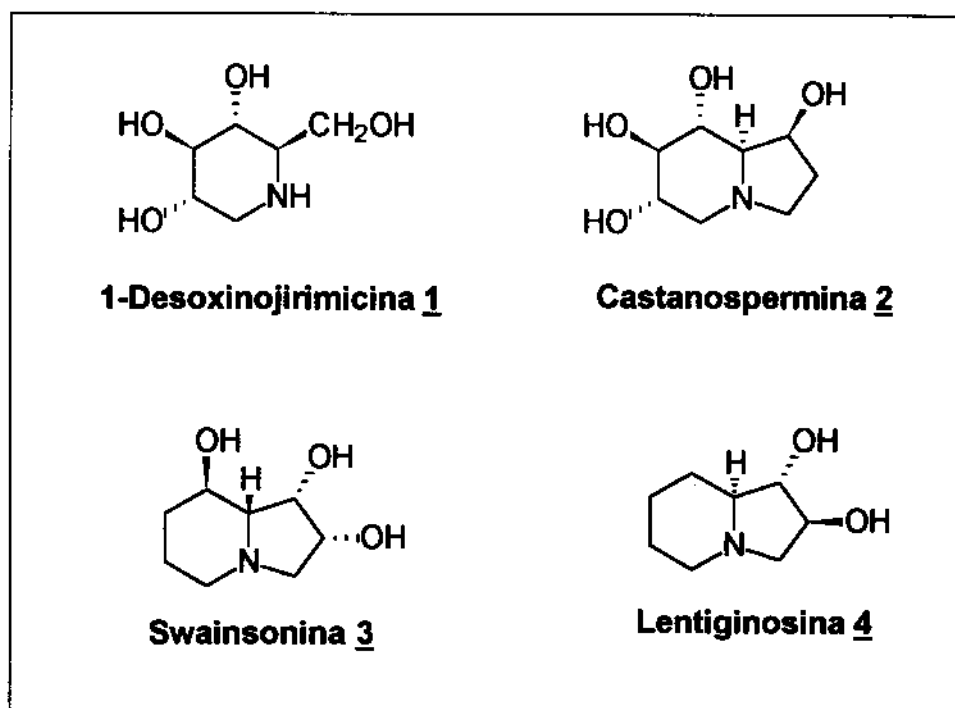


Figura 3 - Alcalóides naturais.

Estes compostos bicíclicos nitrogenados junto com os aza-açúcares, estruturalmente mais simples (heterocíclicos nitrogenados com 4 ou 5 hidroxilas), mostram uma estreita analogia estrutural com os substratos naturais das glicosidases, tendo um átomo de nitrogênio em correspondência ao oxigênio dos açúcares.

Em particular, a Castanospermina **2** e a Swainsonina **3** foram alvos de numerosos esforços sintéticos. No entanto, nessas sínteses os açúcares naturais foram usados quase que exclusivamente como precursores^{10,11b,18-22}.

Posteriormente, o interesse voltou-se para as sínteses de todas as possibilidades diastereoméricas e análogos estruturais, para estudar as correlações entre estrutura e atividade inibidora²³⁻²⁶.

Observando a estrutura dos aza-açúcares, até aquele momento conhecidos como inibidores de glicosidases, estabeleceu-se uma regra empírica com base na qual as moléculas deveriam possuir no mínimo três grupos hidroxilas e, em particular, um na posição β ao átomo de nitrogênio para mostrar atividade biológica^{10a}.

Compostos como os aminoálcoois **5** e **6** são exemplos de inibidores específicos de glicosidases e pirrolidinas polihidroxiladas como 1,4-didesóxi-1,4-imino-D-manitol **7** e 1,4,6-tridesóxi-1,4-imino-D-manitol **8** são exemplos específicos de manosidases²⁷. Suas estruturas são mostradas na figura 4.

Acredita-se que compostos como aza-açúcares se ligam ao sítio ativo da enzima pela interação carga-carga e ligação de hidrogênio^{3b}.

Em teoria, espera-se que o melhor inibidor tenha a estrutura semelhante ao cátion glicosil e combine características eletrônicas e estéricas necessárias para se ligar fortemente ao sítio ativo da enzima. Por exemplo, um análogo da desoxinojirimicina mimetiza a carga e o posicionamento do grupo hidróxi no cátion glicosil. No pH fisiológico, quando estes inibidores se ligam ao sítio ativo da

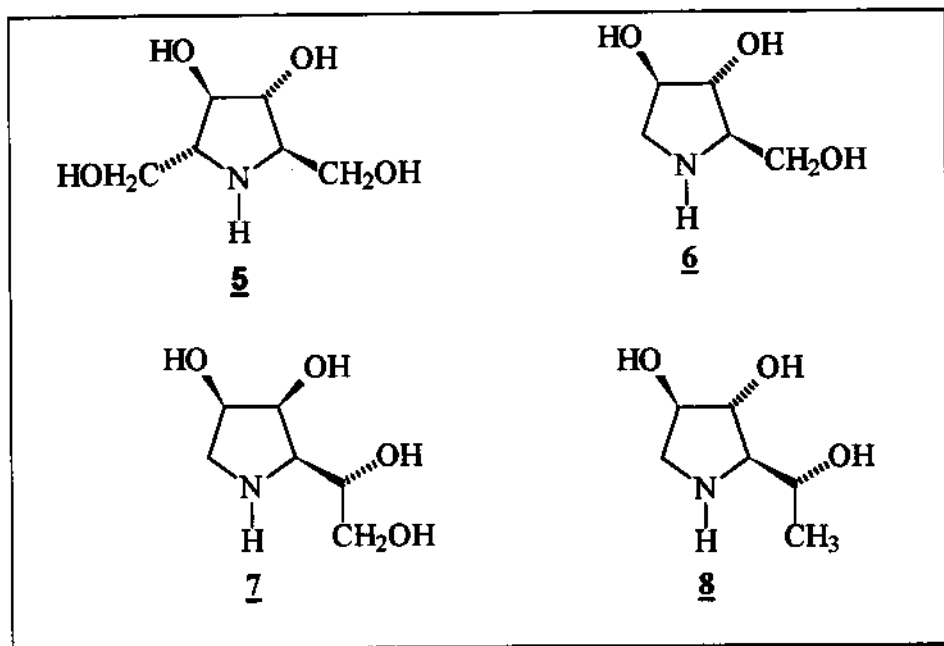
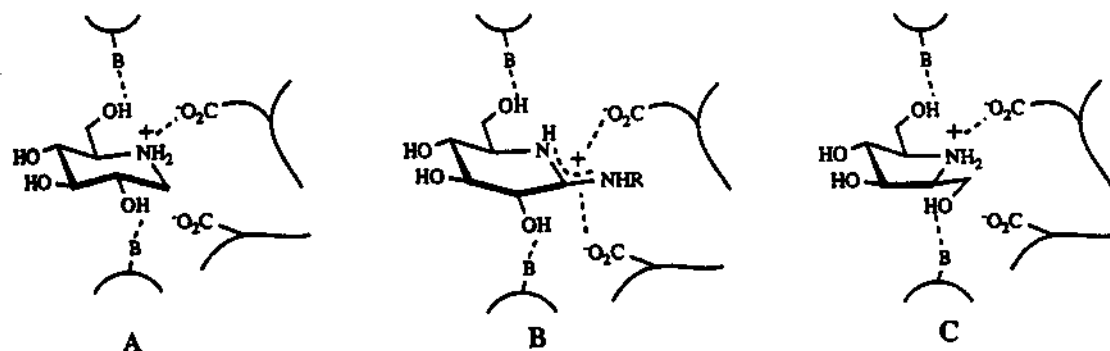


Figura 4 - Pirrolidinas poliidroxiadas.

glicosidase, eles interagem com bases residuais normalmente envolvidas na hidrólise do glicosídeo (veja a, esquema A). Os grupos hidróxi do anel interagem favoravelmente com a região hidrofílica do sítio ativo da enzima e, como esperado, quando as hidroxilas são removidas do aza-açúcar, essa interação diminui, reduzindo a atividade inibidora. Os análogos da desoxinojirimicina não inibem β -galactosidase ou α -manosidase. Uma característica comum entre os análogos da desoxinojirimicina é que todos eles se apresentam na forma de anel de 6 membros na conformação cadeira, enquanto uma classe de inibidores de glicosidases muito potentes são encontrados na forma de meia cadeira achatada no cátion glicosil, os inibidores de amidina (veja b, esquema A). As pirrolidinas têm conformação e distribuição de cargas semelhantes a conformação de meia cadeira do cátion glicosil, sendo constantemente comparadas com os inibidores da amidina (veja c, esquema A)^{3b}.



Esquema A-Interação entre o átomo de nitrogênio dos inibidores de glicosidases com o sítio ativo das enzimas.

1.4 - ALVOS SINTÉTICOS.

Recentemente iniciamos um estudo visando a síntese de pirrolidinas poliidroxiadas, utilizando enecarbamatos endocíclicos enantiomericamente puros como material de partida. Este trabalho tem como alvo inicial a síntese da aza-ribose 9 e o ω -desoxi-aza-açúcar 10, que são ilustrados na figura 5.

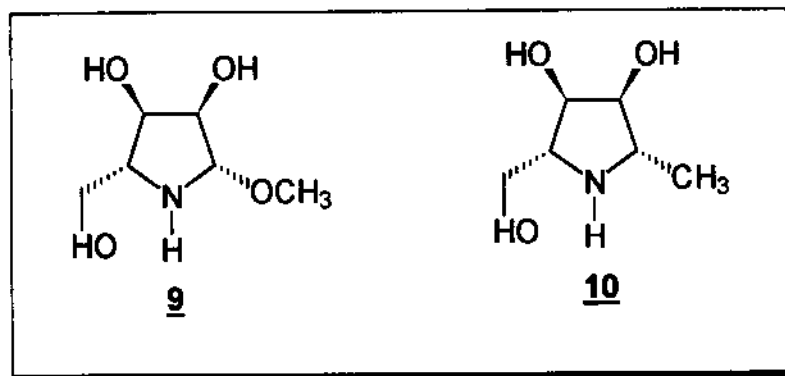
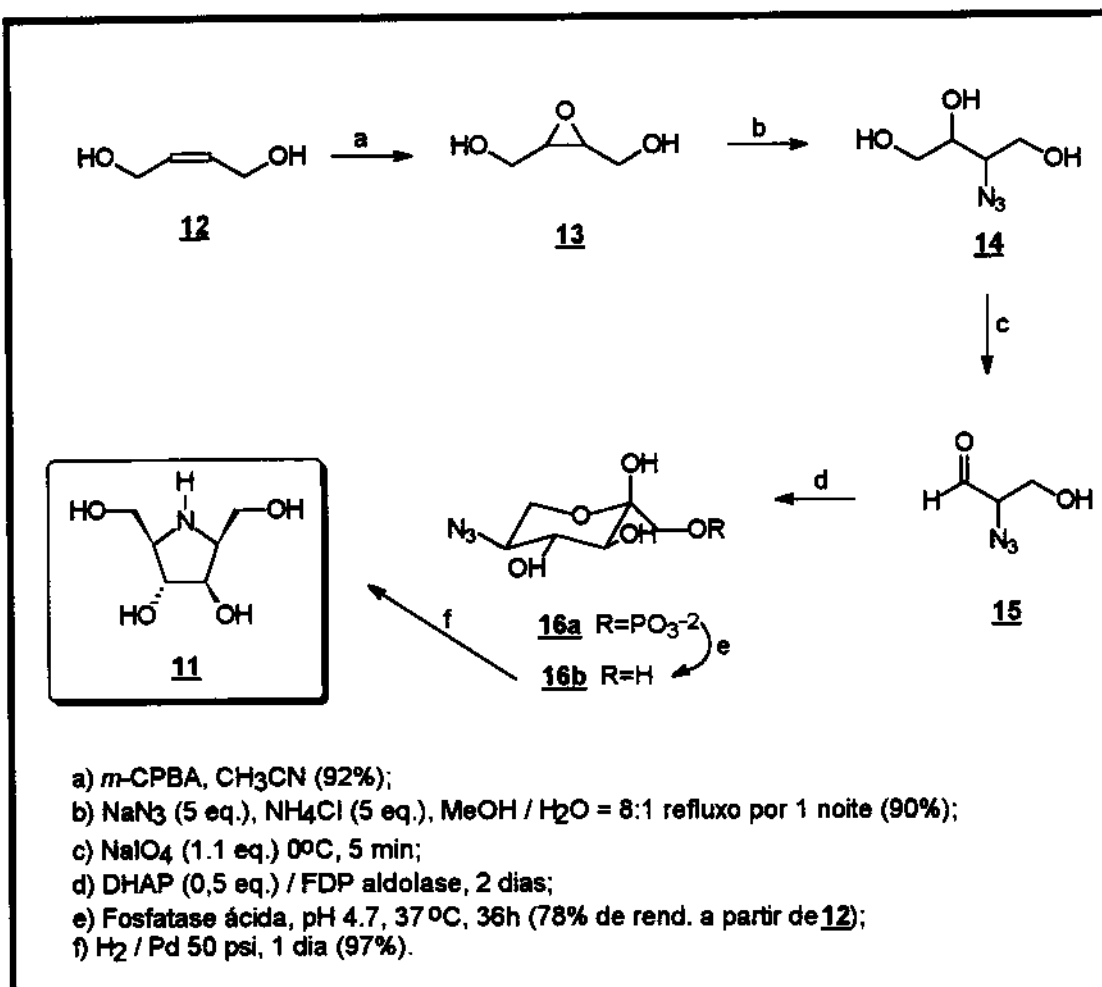


Figura 5 - Alvos sintéticos.

Encontrou-se na literatura 33 sínteses de aza-açúcares, biologicamente ativos com rendimentos variando de 10 à 15%, bastante semelhantes aos nossos alvos sintéticos, utilizando rotas sintéticas distintas. As principais 6 sínteses serão apresentadas aqui para fornecer uma visão geral desse assunto.

1.5 - SÍNTESE DE PIRROLIDINAS POLIIDROXILADAS.

Wong e colaboradores² relataram a síntese da 2(R),5(S)-Bis(hidroximetil)-3(R),4(R)-diidroxipirrolidina **11** utilizando a enzima FDP Aldolase como descrito no esquema 1.

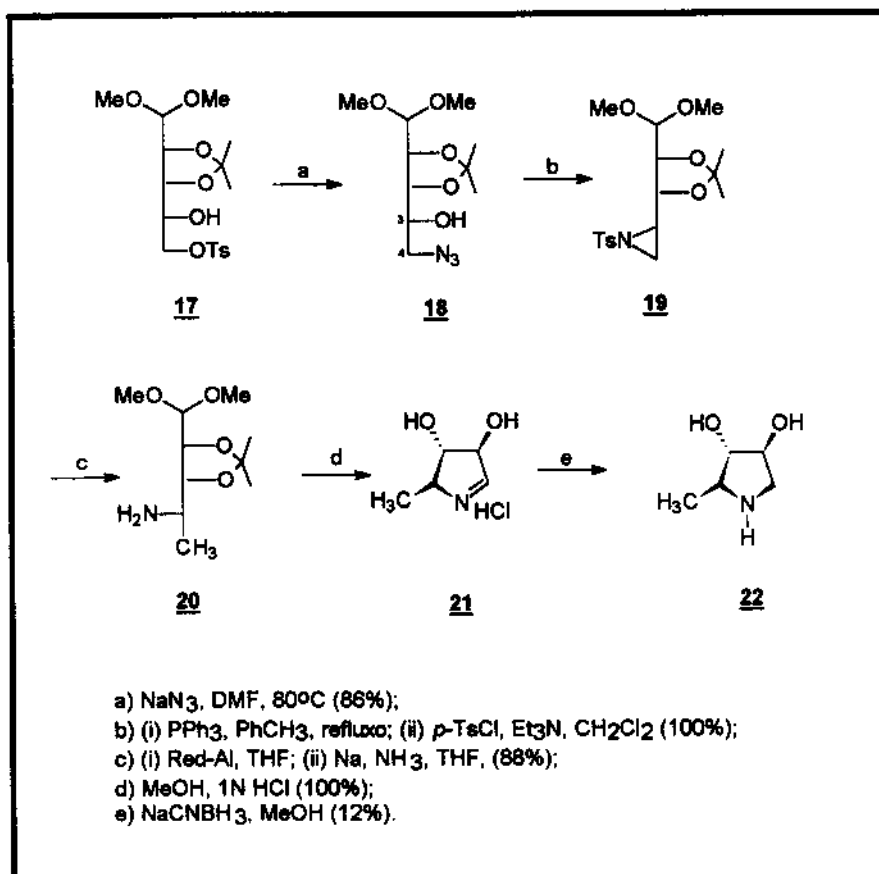


Esquema 1 - Síntese enzimática da pirrolidina poli-hidroxilada **11**.

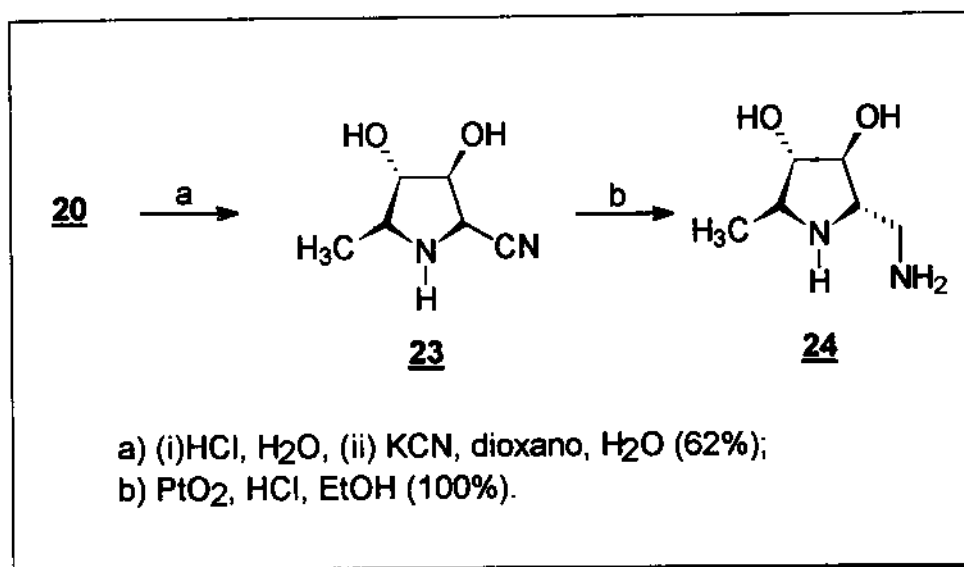
Como mostrado no esquema 1, a 2-azido-3-hidroxipropanal **15** foi gerada *in situ* com a clivagem do 2-azido-2-desoxitriol **14** pelo periodato de sódio, o qual foi preparado através da abertura do epóxido **13** pelo ataque nucleofílico da azida de sódio com 90% de rendimento. Após remover o periodato, o pH da solução foi ajustado para 7, quando então DHAP (fosfato de dihidroxiacetona) e FDP aldolase (1,6-difosfato frutose) foram adicionados a solução. O produto foi isolado e submetido à hidrólise enzimática do fosfato com fosfatase ácida, formando o composto **16b**. Este composto foi submetido a uma aminação redutiva sob hidrogênio, gerando o produto não natural **11**, um potente inibidor de α e β glicosidase.

1.6 - SÍNTESE DE HOMOAZA-AÇÚCARES.

Numa outra abordagem, Wong e colaboradores³ desenvolveram a síntese de homoaza-açúcares (esquema 2) e homoaminoaza-açúcares (esquema 3) a partir da D-ribose, como mostrado abaixo:



Esquema 2 - Síntese de Homoaza-açúcar.



Esquema 3 - Síntese de Homoaminoaza-açúcar.

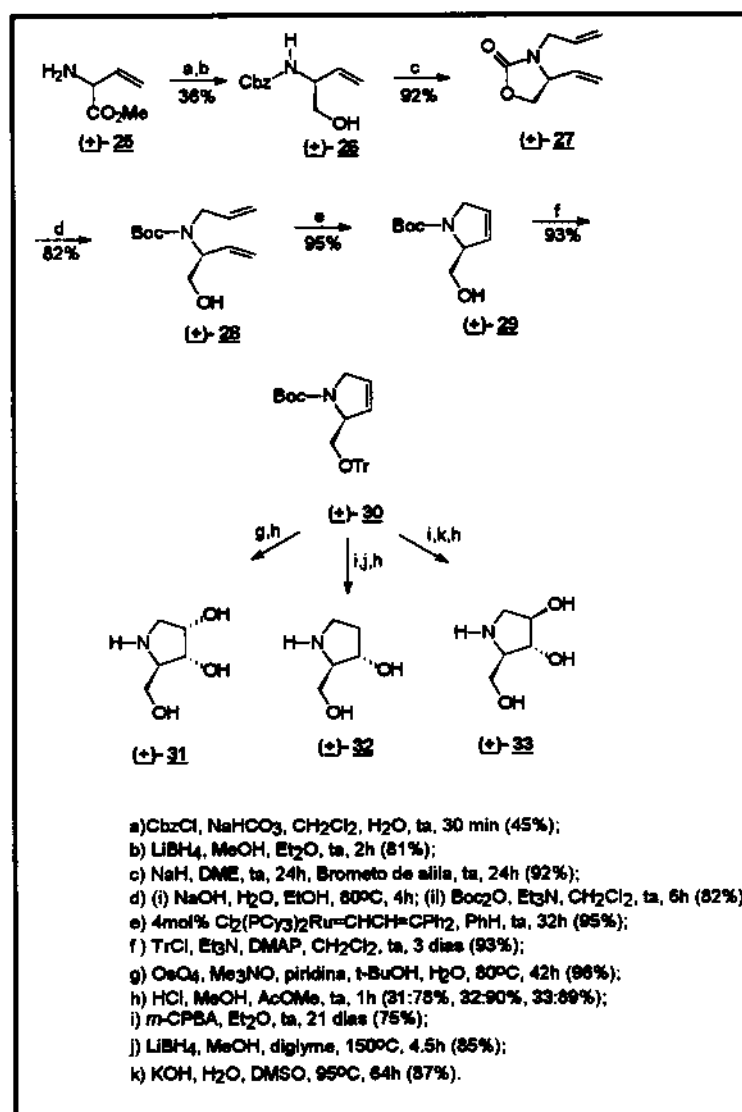
Como ilustrado no esquema 2, o tosilato primário **17**, obtido a partir da ribose²⁸, foi tratado com azida de sódio, formando a azida primária **18**. O C-4 funcionalizado foi substituído por um átomo de nitrogênio pelo fechamento redutivo²⁹ do anel com a inversão da configuração em C-4 da azida **18**, quando tratada com trifenilfosfina em refluxo.

A proteção resultante da aziridina com cloreto de *p*-toluenossulfonil formou a tosil-aziridina ativada **19**, a qual através da abertura regioseletiva do anel com Red-Al, levou à formação da amina **20** após remoção redutiva do grupo tosil. O grupo acetal foi removido usando ácido clorídrico 1N, produzindo a imina **21**, a qual foi reduzida formando o aza-açúcar **22**.

No esquema 3, o tratamento da amina **20** com cianeto de potássio forma o nitrilo-aza-açúcar **23** como uma mistura separável dos isômeros α e β na proporção (1:3). A β -nitrila **23** foi reduzida, por hidrogenação catalisada por óxido de platina, no homoaminoaza-açúcar **24**.

1.7 - SÍNTESE DE 2-HIDRÓXIMETIL PIRROLIDINAS-3,4-DIIDROXILADAS.

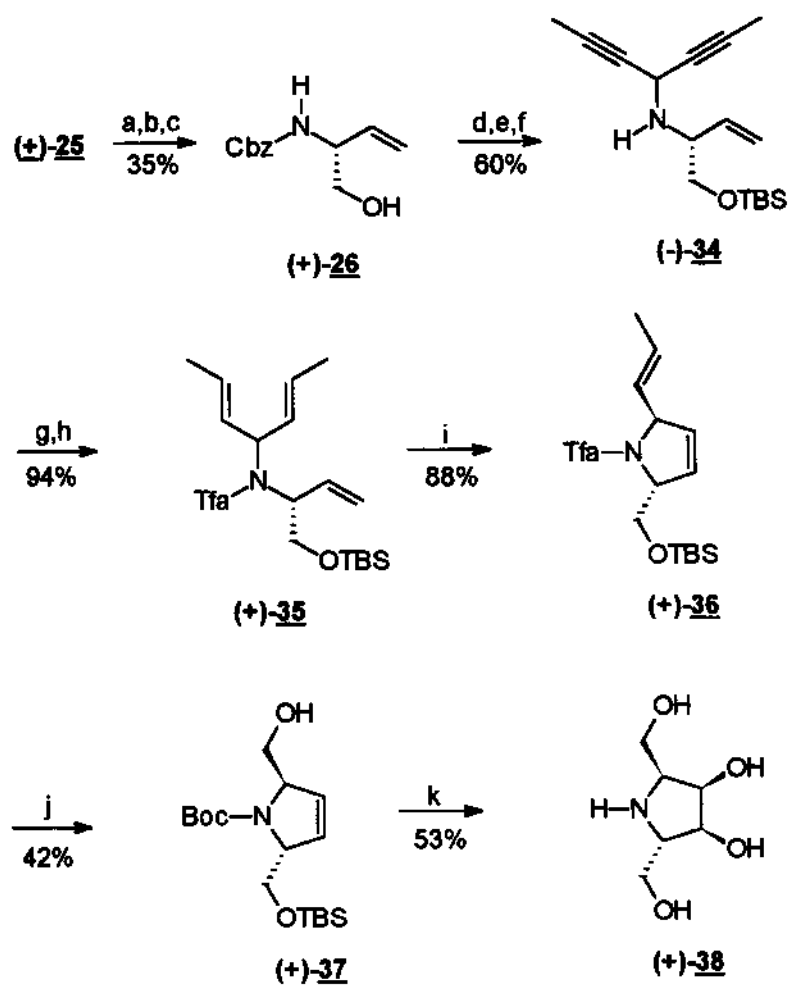
Blechert e colaboradores³⁰ relataram uma metodologia muito eficiente para a síntese de aza-açúcares e homoaza-açúcares. Esta metodologia foi baseada no fechamento do anel por meio de metatesis de olefinas³¹ (esquema 4 e 5).



Esquema 4 - Síntese de aza-açúcares.

Para a síntese dos compostos **31**, **32** e **33**, o N-Cbz-vinilglicinol racêmico **(+)-26** foi sintetizado a partir do éster metil vinil glicina **(+)-25** pela introdução do grupo Cbz protegendo a amina, seguido de uma redução quimiosseletiva do éster³². O álcool **(+)-26** foi convertido em, **(+)-27** por uma reação de redução com hidreto de sódio seguido de alilação com brometo de alila³³. A hidrólise de **(+)-27** com NaOH em etanol aquoso e *t*-butildicarbonato formou a olefina precursora **(+)-28**. Esta olefina gerou o desidroprolinol **(+)-29**, quando tratada com o complexo de rutênio³⁴. O composto **(+)-29** foi protegido com cloreto de trítio formando a olefina **(+)-30**. O trítio éter **(+)-30** foi facilmente empregado em métodos padrões de dihidroxilação catalisados por tetróxido de ósmio, epoxidação estereosseletiva com *m*CPBA, seguido de abertura regioseletiva do epóxido com boroidreto de lítio / metanol³⁵, para gerar, após remoção do Boc e do grupo de proteção trítio com HCl, os aza-açúcares **(+)-31**, **(+)-32**, **(+)-33** com bons rendimentos³⁶.

O álcool **(+)-26** enantioericamente puro foi separado por resolução enzimática. A introdução do TBS e a remoção do Cbz com sódio metálico em amônia líquida formou o composto O-TBS-vinil glicinol que foi convertido em **(-)-34** pela formação da imina com o 2-butinal, seguido da adição do 1-propinil borana³⁷. A redução de **(-)-34** e a formação da trifluoroacetamida gera o trieno precursor **(+)-35**. O fechamento diasterosseletivo da olefina metatase foi feito utilizando um complexo de rutênio como catalisador³⁸, formando a pirrolidina 2,5 disubstituída **(+)-36**. A ozonólise regioseletiva de **(+)-36** seguido de um "work-up" redutivo com hidreto de alumínio e lítio e a introdução do grupo de proteção Boc gera o diol protegido **(+)-37** e finalmente a síntese do homoaza-açúcar **(+)-38**³⁹ é completada por uma dihidroxilação catalítica com tetróxido de ósmio, seguida da remoção dos grupos protetores Boc e TBS com HCl.

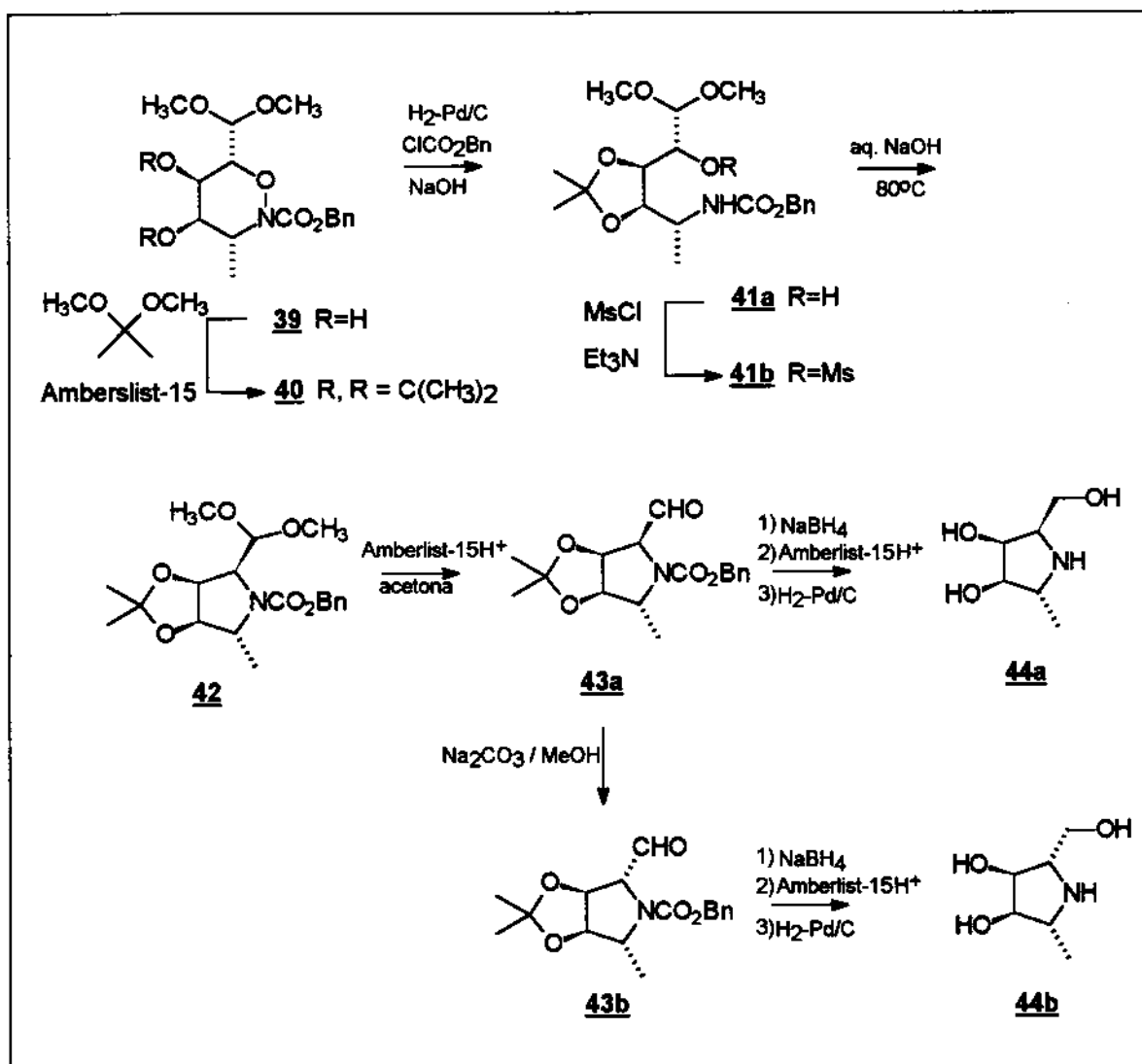


- a) Cbz, NaHCO₃, CH₂Cl₂, H₂O, ta, 30 min (45%);
 b) Subtilisin Carlsberg, phosphate-buffer pH7, dioxano, ta (96% baseado em 50% conversão);
 c) LiBH₄, MeOH, Et₂O, ta, 2h (79%);
 d) TBSCl, imidazol, DMF, ta, 11h (96%);
 e) Na, NH₃, *t*-BuOH, THF, -40°C (77%);
 f) (i) CH₃CCCHO, MS 5A, CH₂Cl₂, ta, 19h ;
 (ii) CH₃CCLi, BF₃.Et₂O, THF, -78°C, 1h, ta, 1,5h (85%);
 g) Na, NH₃, *t*-BuOH, THF, -60°C, 1.5h (95%);
 h) (CF₃CO)₂O, piridina, CH₂Cl₂, ta, 2h (99%);
 i) 10 mol% Cl₂(PCy₃)₂Ru=CHPh, PhH, ta, 2 dias, (88%)
 j) (i) O₃, CH₂Cl₂, -78°C; (ii) LiAlH₄, THF, ta, 19h; (iii) Boc₂O, DMAP, CH₂Cl₂, ta, 6h (42%);
 k) (i) OsO₄, Me₃NO, piridina, *t*-BuOH, H₂O, (ii) HCl, MeOH, ta, 30 min. (53%).

Esquema 5 - Síntese do homoaza-açúcar.

1.8 - SÍNTESE DE 5-METIL-PIRROLIDINAS POLIDROXILADAS.

Defoin e colaboradores⁴⁰ estudaram a síntese de alguns tipos da 5-metil-pirrolidina poliidroxiada, que também são conhecidas como ω -desoxiaza-açúcar. Recentemente os estereoisômeros *trans* foram isolados da árvore da família *leguminosae* (*Sophoreae* tribu) e apresentaram atividade inibidora de manosidases (esquema 6).

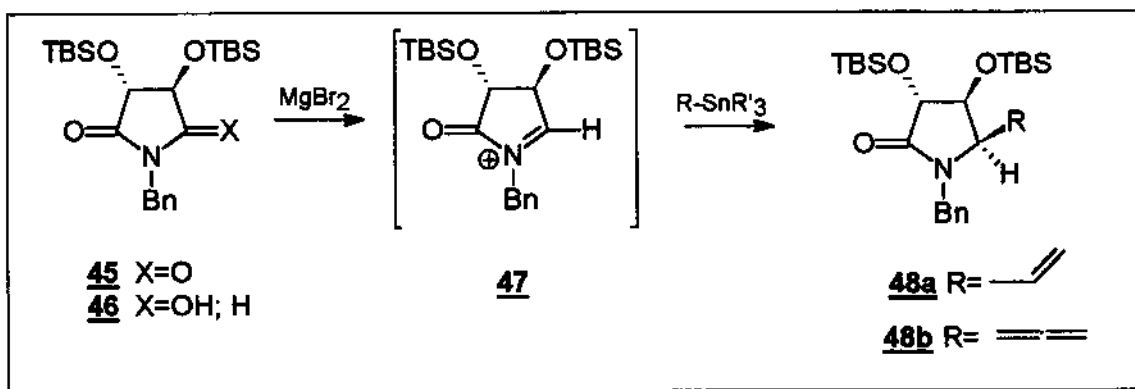


Esquema 6 - Síntese de ω -desoxiaza-açúcares.

Primeiramente ocorreu a proteção do *cis*-diol **39** com 2,2-dimetóxiopropano formando o acetonídeo **40**, seguido pela hidrogenólise da ligação N-O, formando um amino acetal intermediário, o qual foi novamente protegido no átomo de nitrogênio com cloroformiato de benzila gerando o composto **41a**. Em seguida foi efetuada uma mesilação levando ao composto **41b**. A ciclização promovida por base (NaOH) permitiu se obter a triol-pirrolidina **42**. A desproteção seletiva da função dimetilacetal com amberlist-15 em acetona levou a formação do 2,5-*trans*-aldeído **43a** como produto cinético. Através de uma epimerização o 2,5-*cis*-aldeído **43b** foi obtido, como o produto termodinâmico. Após a redução da função aldeído a álcool, seguida da desproteção e hidrogenólise catalítica houve a formação dos compostos **44a** e **44b**, com 50% de rendimento a partir de **42**.

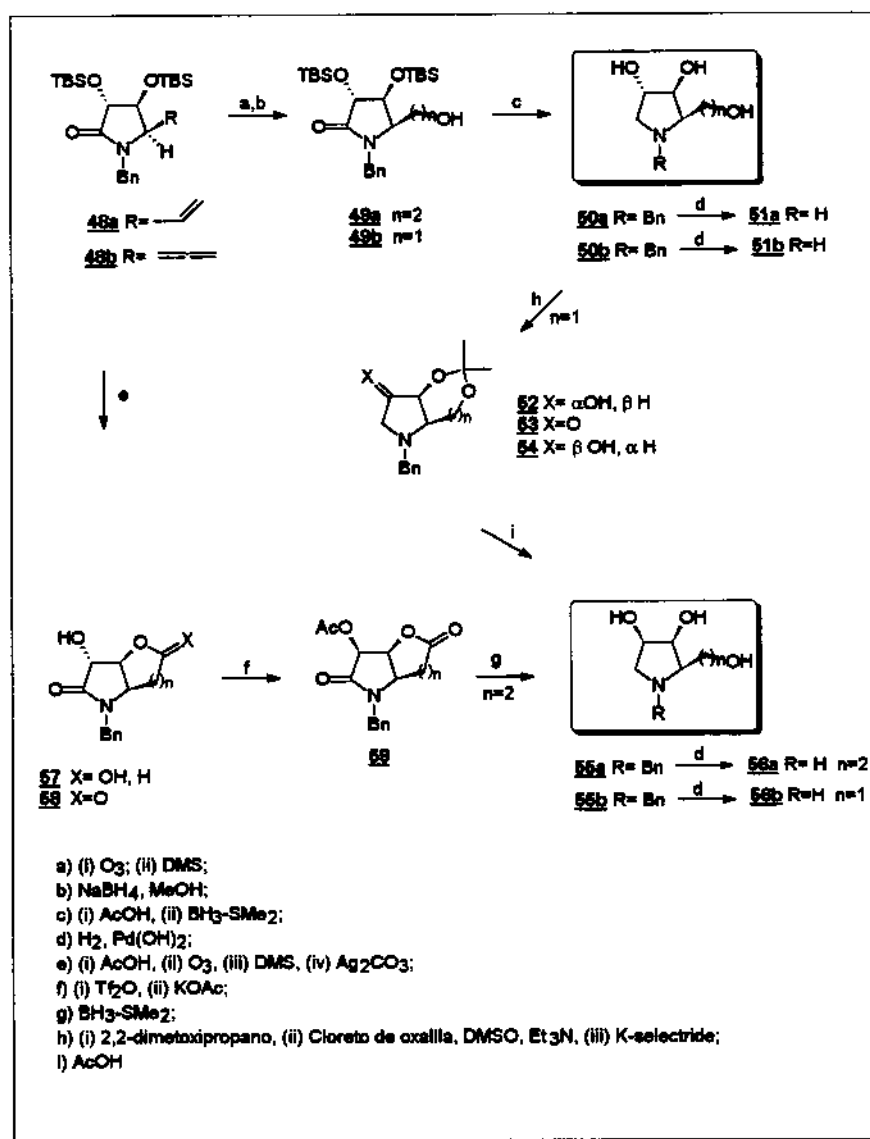
1.9 - SÍNTESE DE PIRROLIDINAS POLIDROXILADAS POR KIM.

Estudando novas rotas para a síntese de pirrolidinas triidroxiladas Kim e colaboradores⁴¹ relataram uma nova metodologia explorando uma *cis*-alquilação estereosseletiva intermolecular, passando por um intermediário N-acil-imínio (esquema 7).



Esquema 7 - Síntese de Pirrolidinas via intermediário acil-imínio

Para estudar a estereosseletividade de amidoalquilações, a imida **45** foi reduzida a β -hidroxi lactama **46** com boridreto de sódio e cloreto de estanho em etanol, com rendimento quantitativo^{42,43} e foi tratada com brometo de magnésio formando o N-acil-imino **47** que, em seguida, foi submetido a uma reação de alilação com reagente de estanho⁴⁴ formando **48a** e **48b**. Ocorreu uma alta "sin" seletividade nesta última reação sendo as proporções cis e trans >20:1 em ambos os casos, com 100% de rendimento nos dois casos.



Esquema 8 - Síntese de Pirrolidinas trihidroxiladas por Kim.

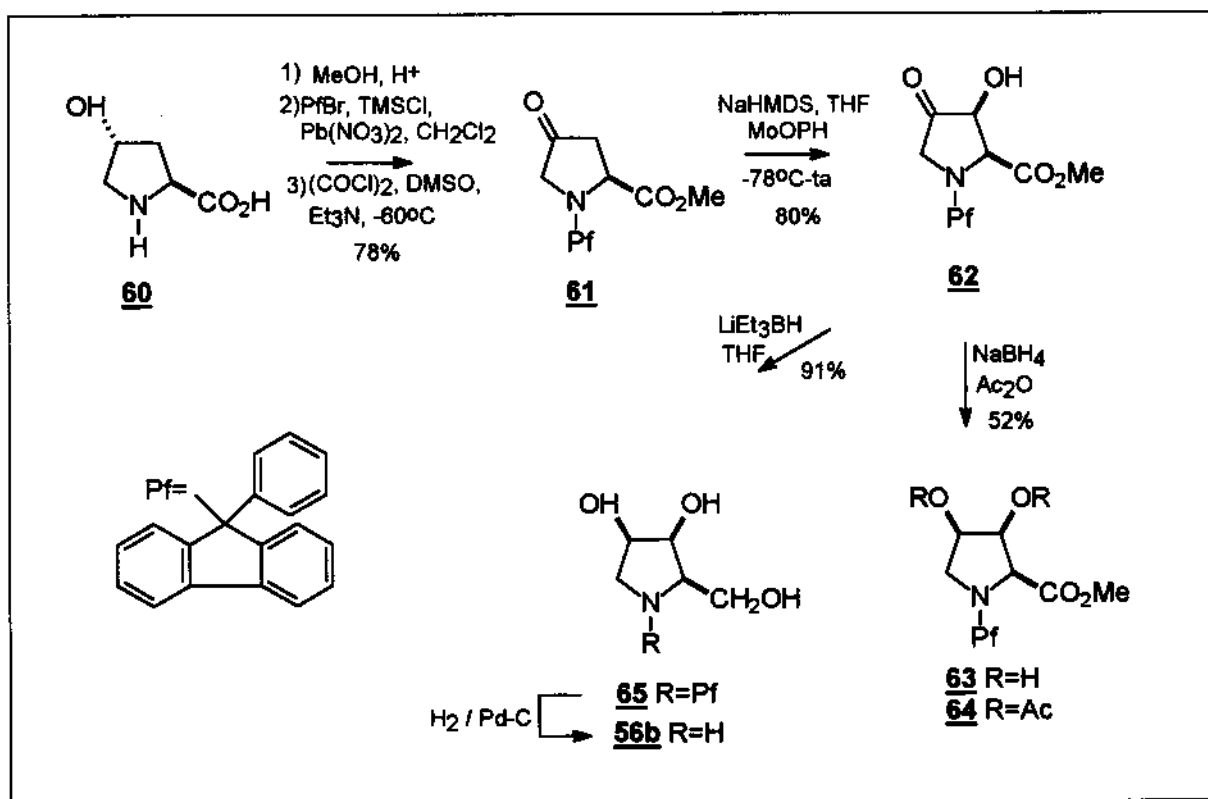
Para a preparação dos imino-açúcares **51a** e **51b**, o composto **48a** foi transformado no álcool **49a** pela ozonólise seguida por redução. A redução de **49a** com o complexo borana e dimetilsulfeto, desproteção do grupo OTBS formou o composto **50a**. A transformação de **50a** para **51a** foi feita de forma quantitativa através de uma hidrogenólise com hidróxido de paládio. O mesmo procedimento foi utilizado para transformar **48b** em **51b**. O rendimento total foi de 53% e 54%, respectivamente, para os compostos **51a** e **51b**.

A inversão do grupo hidróxi em C-2 ocorreu primeiramente com a desproteção do grupo TBS seguido de ozonólise, obtendo-se o hemiacetal **57**, o qual foi oxidado a lactona **58**. A inversão da estereoquímica desejada foi efetuada em duas etapas, reagindo **58** com anidrido trifílico e tratando o triflato resultante com acetato de potássio, éter de coroa em DMF⁴⁵. Uma acetilação gera o produto **59**, que é tratado com complexo de borana e dimetilsulfeto resultando na completa redução da lactona e da amida. Após remoção do excesso de borana, o resíduo foi acidificado com HCl em metanol formando o composto **55a** que foi convertido em **56a** através de uma hidrogenólise.

Para sintetizar **56b**, foi efetuada uma desproteção seletiva dos grupos hidróxi em C-3 e C-5 de **50b** com 2,2-dimetoxipropano⁴⁶ em DMF contendo uma quantidade catalítica de *p*-TsOH anidro, que gerou a inversão de configuração da hidroxila em C-2 formando o composto **52**. Este foi submetido a uma oxidação de Swern formando **53**, que foi reduzido com "K-selectride" sofrendo ataque somente pela face convexa formando o produto **54**. A desproteção do grupo cetel de **54** leva a **55b**. Este foi reduzido com H₂, Pd(OH)₂ formando o produto **56b**.

1.10 - SÍNTESE DE PIRROLIDINAS TRIIDROXILADAS.

Sardina e colaboradores⁴⁷ apresentaram uma outra rota para a síntese do composto **56b**, utilizando como material de partida a *trans*-4-hidroxiprolina **60** pois já tem incorporado o anel pirrolidínico e a cadeia lateral em C-2 (esquema 9).



Esquema 9 - Síntese de Sardina e colaboradores.

O grupo Pf foi utilizado como elemento de controle da regio- e estereoquímica.

A esterificação de **60** seguida da N-proteção seletiva com 9-Br-9-fenilfluoreno e oxidação do álcool⁴⁸, resultou na cetona **61** com 95% de rendimento.

A introdução da hidroxila em C-3, regio e estereosseletivamente, ocorreu pelo tratamento de **61** com NaHMDS, seguido por uma oxidação, do enolato resultante, com MoOPH⁴⁹. O cetoálcool **62** resultante foi obtido como único produto da reação. Para melhor analisar a estereoquímica do produto final, reduziu-se o grupo ceto com NaBH₄ e, em seguida, acetilou-se o diol **63** resultante, formando **64**.

O produto **56b** foi obtido de maneira mais eficiente pela redução de **62** com LiEt₃BH^{50,51}, seguido pela hidrogenólise do triol **65** formando a pirrolidina triidroxialada **56b**.

METODOLOGIA

E

OBJETIVOS

2 - METODOLOGIA E OBJETIVOS

2.1 - METODOLOGIA

Recentemente, iniciamos o estudo da síntese enantiomérica de pirrolidinas poliidroxiladas, a partir da metodologia desenvolvida pelo nosso grupo de pesquisa⁵², que permitiu a síntese da (+) 3,4-diidroxiprolilamina **66** (figura 6).

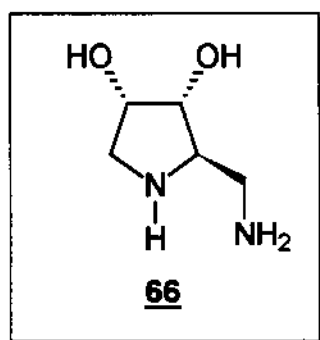
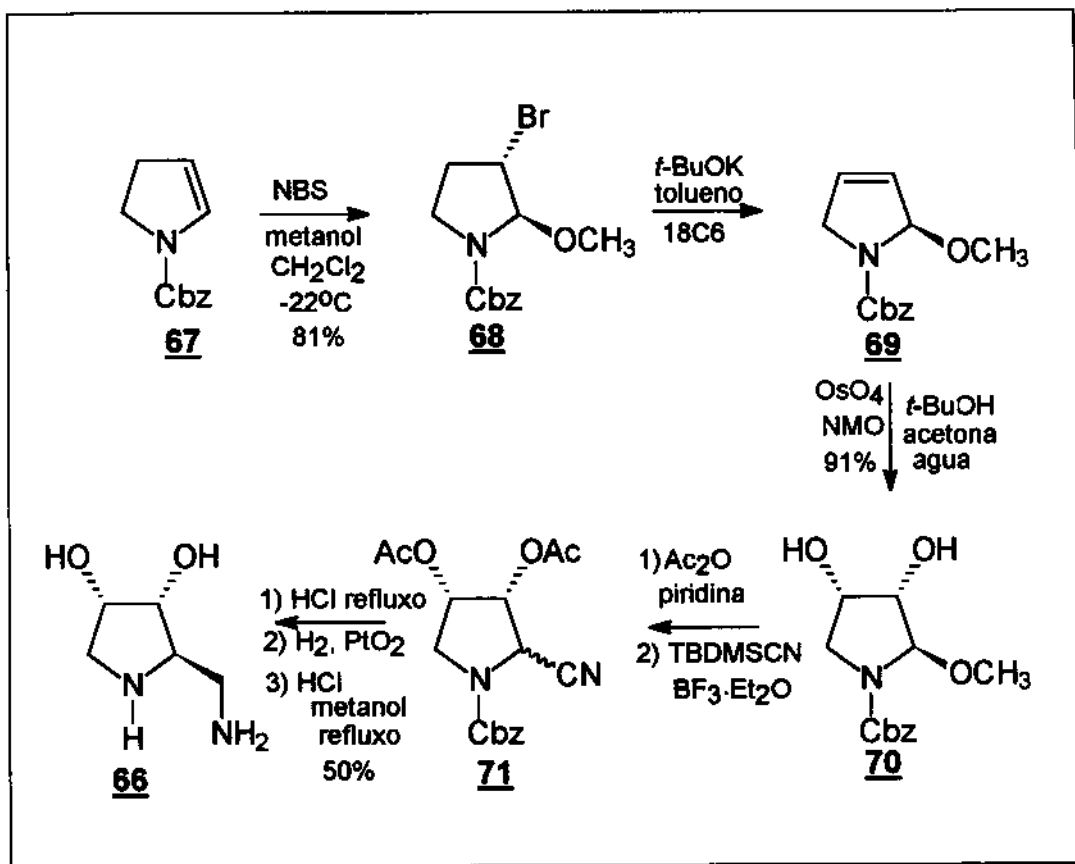


Figura 6

Este composto foi sintetizado a partir do enecarbamato endocíclico N[(benziloxi) carbonil]-2-pirrolina **67**, seguindo a rota sintética mostrada no esquema 10.

O enecarbamato **67** foi tratado com *N*-bromosuccinimida (NBS) em presença de excesso de metanol, ocorrendo uma metoxibromação de forma regio- e estereosseletiva, que formou a *trans*-bromometoxipirrolidina **68** com rendimento

de 81%. Em seguida, efetuou-se a desidroalogenação de **68** em presença de *t*-butóxido de potássio e éter de coroa catalítico fornecendo a olefina **69**. Este composto foi submetido imediatamente a condições de diidroxilação com tetróxido de ósmio e *N*-óxido de *N*-metilmorfolina, levando a formação do diol **70** com 91% de rendimento, que foi convertido no diacetato. Este composto diacetilado foi tratado com cianeto de *t*-butildimetilsilano e trifluoreto de boro eterato, levando a formação de uma mistura de ciano compostos separáveis, onde somente o isômero **71** foi reduzido a **66** com 50% de rendimento.

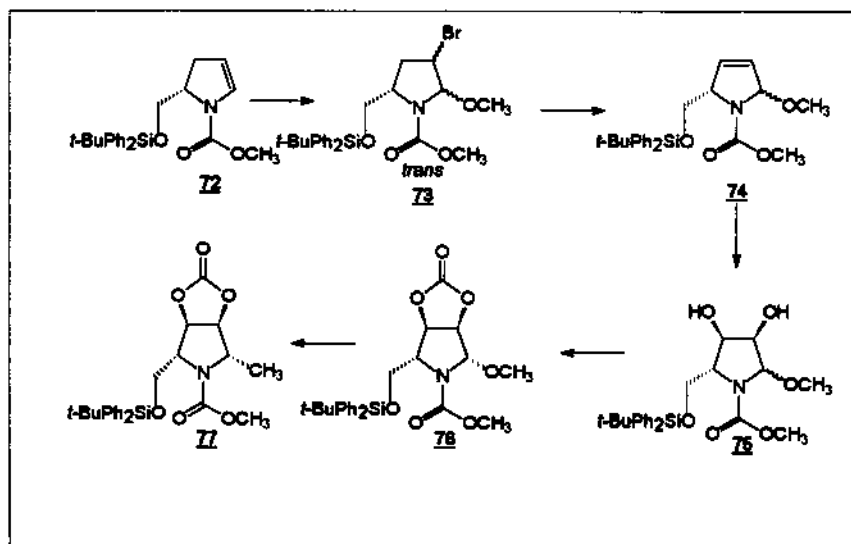


Esquema 10

2.2 - OBJETIVOS

Este trabalho tem como objetivo a síntese de aza-açúcares, tais como o aza-ribosídeo **75** e o ω -desóxiaza-açúcar **77** demonstrando a versatilidade da metodologia adotada anteriormente, de acordo com a rota mostrada no esquema 11.

Utilizou-se, o Metil (2S)-2-(*t*-butil-difenil-sililoximetil)-2,3-diidro-1*H*-1-azolcarboxilado **72**, como material de partida que, cuja síntese foi desenvolvida pelo grupo⁵². Nota-se que o composto **72** é um enecarbamato quiral, possuindo um grupo volumoso em C-5, que deveria direcionar a introdução de outros centros quirais, o que não foi observado na metoxibromação do enecarbamato. Observou-se também que os rendimentos desta síntese foram menores que os apresentados anteriormente, devido a formação de um maior número de misturas estereoisoméricas. Devido a algumas dificuldades, que foram encontradas no desenvolvimento deste trabalho efetuou-se algumas modificações na rota sintética apresentada no esquema 11, que serão detalhadas a seguir.



Esquema 11

RESULTADOS

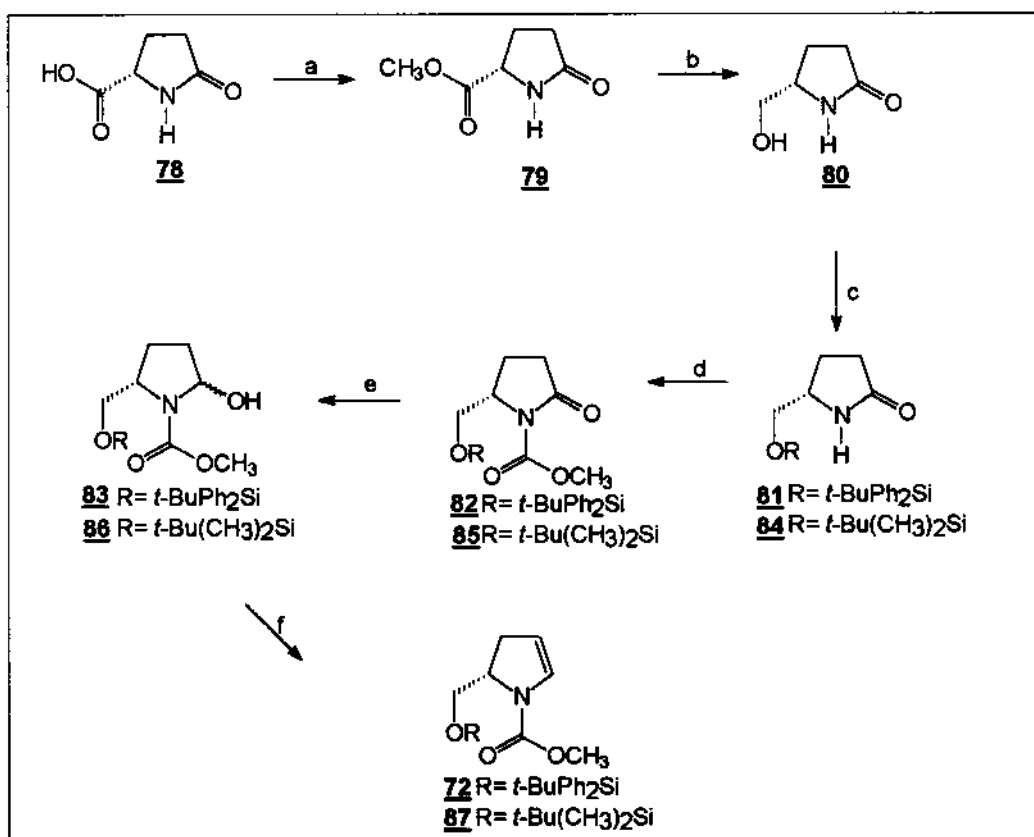
E

DISCUSSÃO

3 - RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 - ENECARBAMATO COMO MATERIAL DE PARTIDA

Iniciou-se o estudo das pirrolidinas poliidroxiadas pela síntese do enecarbamato (-)-Metil-(2S)-2-(*t*-butil-difenil-sililoximetil)-2,3-diidro-1*H*-1-azolcarboxilado **72**. Esta síntese já havia sido desenvolvida pelo grupo de pesquisa⁵², seguindo a estratégia sintética mostrada no esquema 12 abaixo:



Esquema 12

a) SO_2Cl_2 , metanol, -22°C , 90%. b) NaBH_4 , etanol, 0°C , 90%. c) TBDPSCl, imidazol, DMF, ta, 98%. d) LDA, cloroformato de metila, THF, -78°C , 96%. e) NaBH_4 , etanol, HCl 1N, -22°C , 70% ou superhidreto, THF, -78°C , 98%. f) Anidrido trifluoroacético, 2,6 lutidina, tolueno, 0°C , 86%.

A síntese do enecarbamato enantiomericamente puro teve como material de partida o ácido -(S)-piroglutâmico **78**, que é uma substância comercial. As duas primeiras etapas desta síntese foram realizadas seguindo a literatura⁵³. Inicialmente, esterificando o ácido e, em seguida reduzindo-o ao álcool correspondente com um rendimento global de 93%. Poderia-se reduzir o ácido diretamente com diborana (B_2H_6) mas, optou-se pela sequência de reações descrita por Saijo e colaboradores⁵³, devido aos bons rendimentos obtidos.

3.1.1 - Síntese do Éster **79**.

A primeira etapa consistiu na esterificação do ácido carboxílico (figura 7)⁵⁶. O ácido-(S)-piroglutâmico foi dissolvido em metanol e resfriado à -22°C . Nestas condições, o cloreto de tionila foi adicionado e após aproximadamente 10 horas de reação obteve-se o éster **79** em 95% de rendimento.

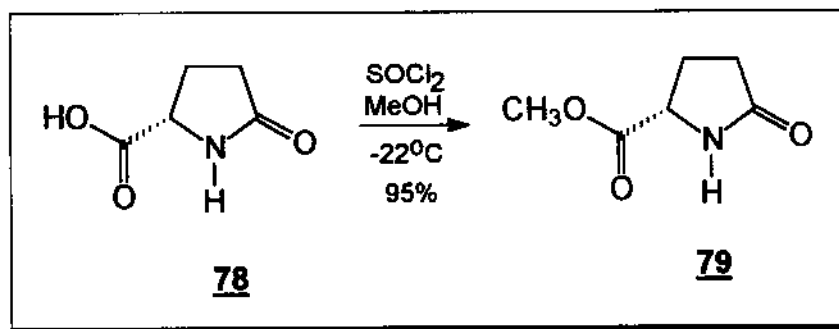
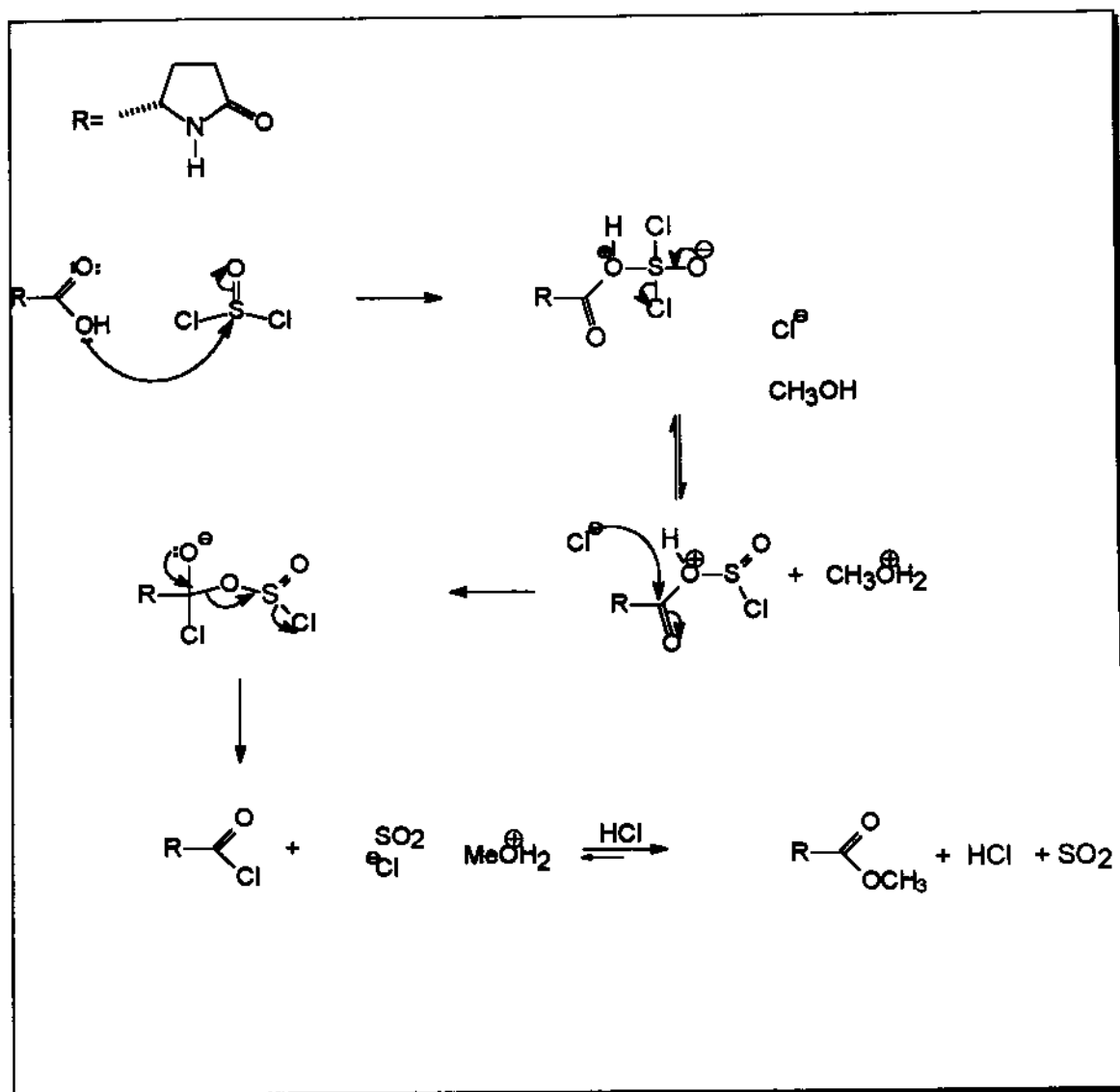


Figura 7

Para se obter o alto rendimento acima foram necessários 1,3 eq do ácido **78** e 1,0 eq do cloreto de tionila. Como o SOCl_2 é exigido em quantidade estequiométrica, a reação deve estar ocorrendo a partir de dois processos distintos; a formação do cloreto de ácido correspondente, liberando HCl no meio reacional, ou a partir da esterificação direta do ácido piroglutâmico, como podemos observar no esquema 13.



Esquema 13

A estrutura do éster obtido foi confirmada pela análise dos espectros de RMN ^1H , RMN ^{13}C e infravermelho.

Tabela 1 - Dados de infravermelho do éster **79**.

Absorções em cm^{-1}	Estiramento da ligação
3256	NH
2955	CH
1740	C=O éster
1703	C=O lactama

No espectro de infravermelho nota-se o desaparecimento do estiramento do grupo OH do ácido carboxílico e como esperado observa-se apenas a presença de uma absorção larga em 3256 cm^{-1} indicando a presença do grupo NH da amida. Foram observadas também duas absorções características de carbonilas, indicando a presença das carbonilas do éster em 1740 cm^{-1} e da lactama cíclica em 1703 cm^{-1} .

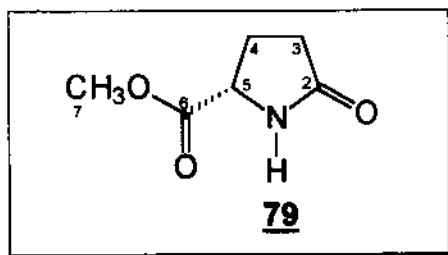


Tabela 2 - Dados de RMN ^1H do éster 79.

RMN ^1H	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-7
δ (ppm)	7,35	-	2,38	2,16	4,24	-	3,71
Integr.	1H	-	2H	2H	1H	-	3H
Multipl.	sl	-	m	m	dd	-	s
J(Hz)	-	-	-	-	8 e 13	-	-
Lit ⁵³	7,30(br)	-	2,10 a 2,60(m)	2,10 a 2,60(m)	4,20(m)	-	3,75(s)

Tabela 3 - Dados de RMN ^{13}C do éster 79.

RMN ^{13}C	N	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7
δ (ppm)	-	172,8	29,0	24,4	55,3	179,0	52,3

Como pode-se notar, os dados do espectro de RMN ^1H conferem com os dados apresentados na literatura⁵³. Também foi observado ainda para este composto um $[\alpha]_D = +0,9$ (2,8; H_2O), que é idêntico aquele descrito na literatura⁵³.

3.1.2 - Síntese do Álcool 80.

Nesta etapa ocorreu a redução do éster 79 ao álcool 80 (figura 8)⁵³, pelo uso de NaBH_4 em etanol a 0°C . Desta forma o álcool 80 foi obtido como um sólido (pf= 86° - 87°) com 98% de rendimento.

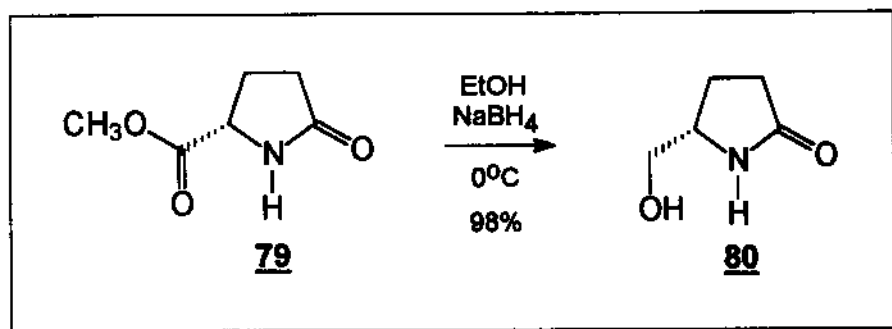
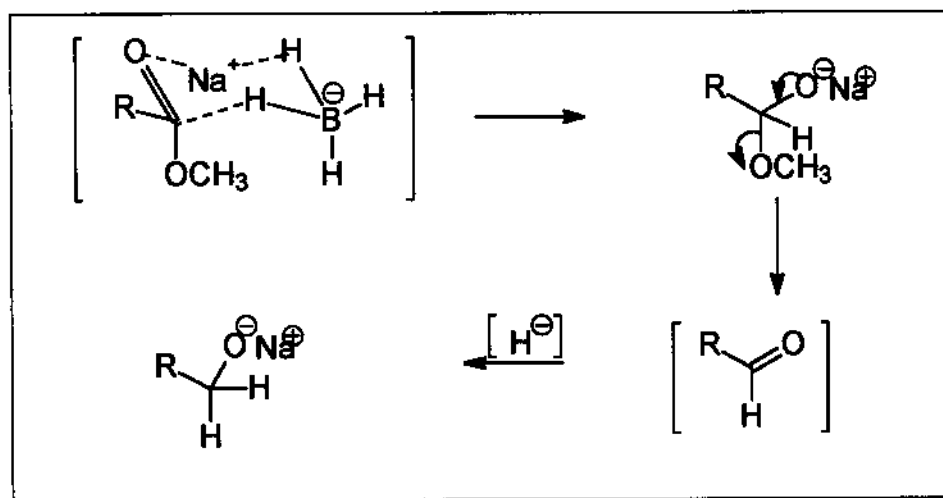


Figura 8

Nesta reação, o mais provável é que o boroidreto de sódio se aproxime da carbonila formando um intermediário de 6 membros, ocorrendo a transferência de hidretos para o carbono da carbonila e a subsequente formação de um alcóxido de sódio, como observa-se no esquema 14. Durante a acidificação do meio reacional, o alcóxido é transformado em álcool, obtendo-se o produto **80** desejado.



ESQUEMA 14

Confirmou-se a estrutura do álcool **80** pela análise dos espectros de RMN ^1H , RMN ^{13}C e infravermelho.

Tabela 4 - Dados de infravermelho do álcool **80**.

Absorções em cm^{-1}	Estiramento da ligação
3333	OH
2933	CH
1676	C=O lactama

Comparando o espectro de infravermelho do álcool **80** com o do éster **79**, foi observado o aparecimento de uma absorção em 3333 cm^{-1} indicando a presença de uma hidroxila e o desaparecimento da absorção que indicava a presença da carbonila do éster em 1740 cm^{-1} . Foi observado também um leve deslocamento da carbonila da lactama de 1703 para 1676 cm^{-1} provavelmente devido a formação de pontes de hidrogênio entre as funções álcool e carbonila de forma intermolecular.

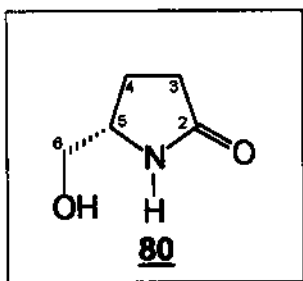


Tabela 5 - Dados de RMN ^1H do álcool 80.

RMN ^1H	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6
$\delta(\text{ppm})$	7,33	-	2,36	1,81/2,18	3,44	3,69/3,80
Integr.	1H	-	2H	1H/1H	1H	1H/1H
Multipl.	s	-	m	m/m	dd	dd/m
J (Hz)	-	-	-	-	7 e 18	3 e 14

Tabela 6 - Dados de RMN ^{13}C do álcool 80.

RMN ^{13}C	N	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
δ (ppm)	-	179,8	30,0	22,3	56,3	65,7

Comparando o espectro de prótons do álcool 80 com o do éster 79, nota-se o desaparecimento do singlete em 3,71 ppm (que indicava a presença da metoxila do éster) e, conseqüentemente, na análise do espectro de ^{13}C RMN observa-se o desaparecimento do pico em 52,3 ppm que indicava a presença do carbono da metoxila do éster.

Foi ainda observado para este composto um $[\alpha]_D = +33,3$ (1,72; EtOH) que confere com o da literatura⁵³: $[\alpha]_D = +32,4$ (1,76; EtOH).

3.1.3 - Síntese dos Álcoois Protegidos 81 e 84.

Esta etapa teve como objetivo introduzir um grupo volumoso para dirigir a seletividade de face em reações futuras com o enecarbamato que é o produto final desta rota sintética. Portanto, a terceira etapa consistiu na reação de proteção do álcool 80 (figura 9)⁵⁵. Durante este estudo foram utilizados dois grupos de proteção; o mais importante foi o *t*-butildifenil silano (TBDPS), por ser

um grupo mais volumoso. Iniciou-se o estudo com esse grupo protetor, mas devido a sua falta em algumas fases deste estudo, eventualmente utilizamos também o grupo *t*-butildimetil silano (TBDMS).

A reação do álcool **80** com cloreto de *t*-butildifenil silano em DMF (dimetilformamida), a temperatura ambiente (ta), levou, após 8 horas, aos silanóxi desejado **81** com 60% de rendimento como um sólido branco. Utilizando o mesmo procedimento, obteve-se o silanóxi **84** com 30% de rendimento como um óleo transparente, trocando o cloreto de *t*-butildifenil silano por cloreto de *t*-butildimetil silano.

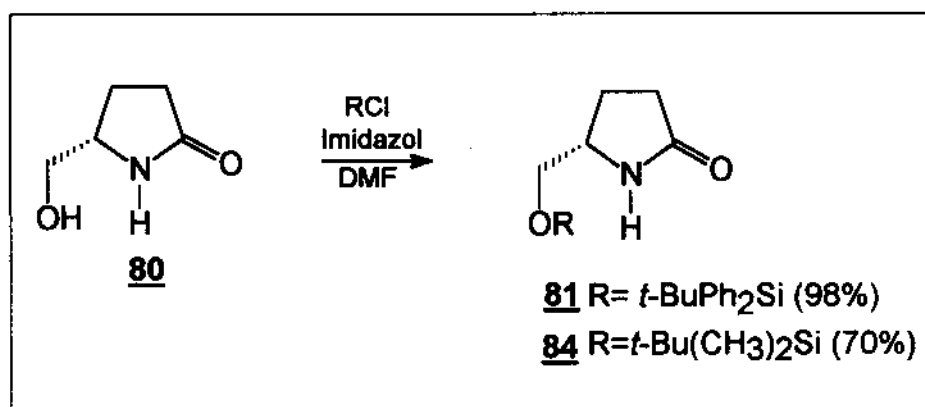
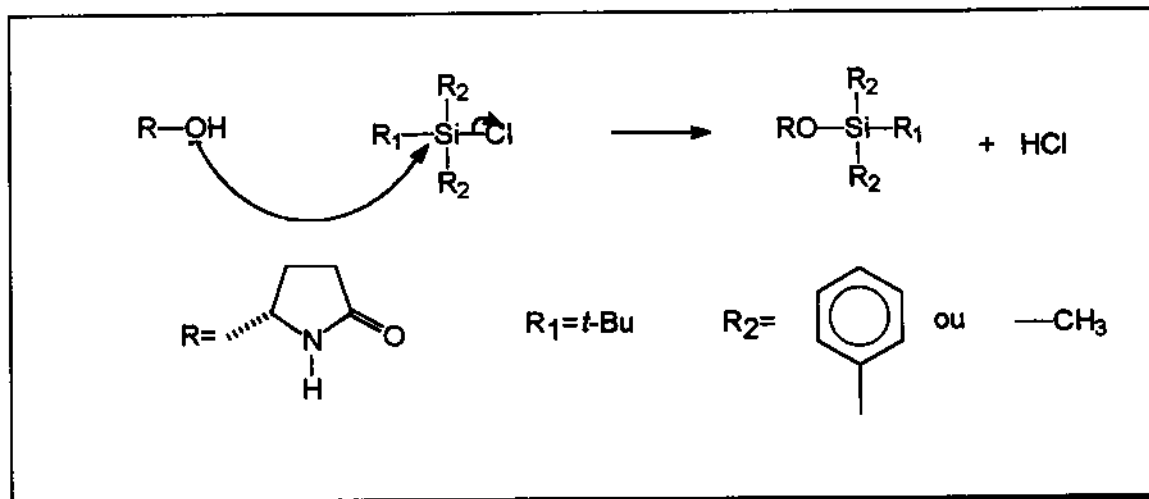


Figura 9

Na tentativa de melhorar o rendimento, o álcool **80** foi seco a vácuo a 80°C por seis horas e a reação de proteção foi efetuada novamente, utilizando-se um excesso de 30% do cloreto de silano. Para nossa satisfação o álcool protegido **81** foi obtido na forma de cristal branco (pf=98°-99°) com rendimento de 98% e o álcool protegido **84** foi obtido na forma de um óleo incolor com rendimento de 70%, ambos após coluna cromatográfica.

Uma racionalização para esta etapa pode ser observada no esquema 15 .



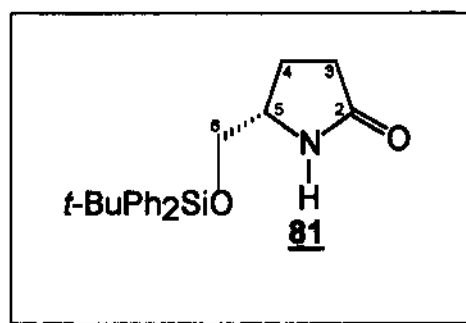
Esquema 15

O imidazol funciona como base, neutralizando o HCl formado e também pode se ligar ao silano formando um bom grupo de saída.

Confirmou-se as estruturas dos álcoois protegidos **81** e **84** pela análise dos espectros de RMN ^1H , RMN ^{13}C e infravermelho.

Tabela 7 - Dados de infravermelho do álcool protegido **81**.

Absorções em cm^{-1}	Estiramento da ligação
3211	NH
3070	CH aromático
2929 e 2858	CH alifático
1699	C=O

Tabela 8 - Dados de RMN ^1H do álcool protegido **81**.

RMN ^1H	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	<i>t</i> -Bu	Ph ₂
δ (ppm)	6,10	-	2,32	2,05	3,80	3,65 e 3,54	1,05	7,40 e 7,64
Integr.	1H	-	2H	2H	1H	2H	9H	10H
Multipl.	s	-	m	m	m	m	s	m
J (Hz)	-	-	-	-	-	-	-	-

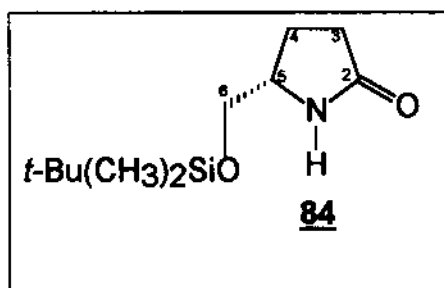
Tabela 9 - Dados de RMN ^{13}C do álcool protegido **81**.

RMN ^{13}C	N	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	<i>t</i> -Bu	Ph ₂
δ (ppm)	-	178,7	29,8	22,8	55,8	67,6	26,8 15,9	133,4 128,3 136,0 130,4

Tabela 10 - Dados de infravermelho do álcool protegido **84**.

Absorções em cm^{-1}	Estiramento da ligação
3242	NH
2955 e 2856	CH
1700	C=O

Comparando os espectros de infravermelho dos álcoois protegidos **81** e **84** com o do álcool **80**, foi observado o desaparecimento da absorção da hidroxila em 3388 cm^{-1} , como esperado.

**Tabela 11** - Dados de RMN ^1H do álcool protegido **84**.

RMN ^1H	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	<i>t</i> -Bu
δ (ppm)	8,18	-	2,20	1,80	3,65	3,55	1,00
Integr.	1H	-	2H	2H	1H	2H	9H
Multipl.	sl	-	m	m	m	d	s
J (Hz)	-	-	-	-	-	4	-

Tabela 12 - Dados de RMN ^{13}C do álcool protegido **84**.

RMN ^{13}C	N	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	t-Bu
δ (ppm)	-	178.1	29.4	22.6	52.2	65.9	17.8 25.5

Comparando os espectros de RMN ^1H dos álcoois protegidos **81** e **84** com o do álcool **80**, pode-se observar o aparecimento dos picos que indicam a presença dos grupos de proteção. No caso do álcool protegido **81**, os dois multipletos em 7,65 e 7,40 ppm indicam a presença dos 10 hidrogênios das duas fenilas e o singlete em 1,05 ppm indica a presença dos 9 hidrogênios da *t*-butila. Para o composto **84**, o singlete em 1,00 ppm indica a presença dos 9 hidrogênios da *t*-butila, enquanto o singlete em 0,00 ppm também indica a presença dos 6 hidrogênios das duas metilas, visto que foi utilizado TMS (tetrametil silano) como referência.

O $[\alpha]_D$ observado foi de +10,1 (1,26; EtOH) para o álcool protegido **81**.

3.1.4 - Proteção dos nitrogênios das lactamas **81** e **84**.

Na sequência, foi efetuada a proteção do nitrogênio das lactamas **81** e **84** (figura 10)⁵⁶ com cloroformiato de metila, LDA em THF a -78°C , após 3 horas, obteve-se as lactamas protegidas **82** e **85** na forma de um sólido com rendimento de 95% e 80%, respectivamente.

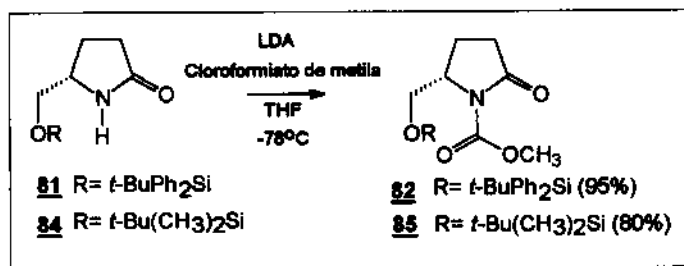
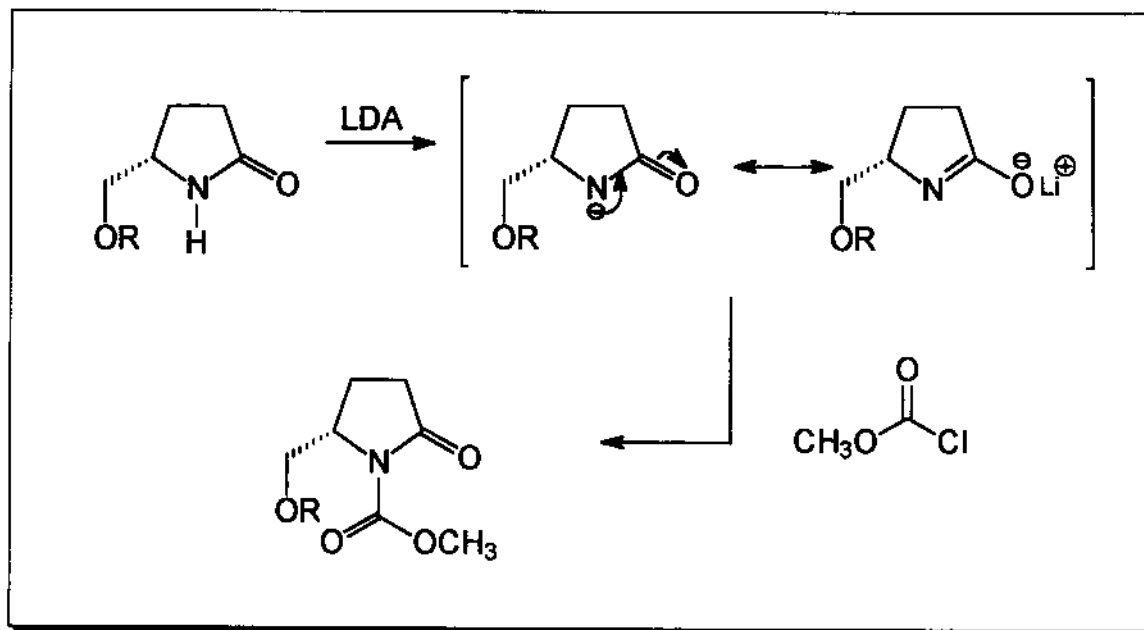


Figura 10

Esta reação ocorre através da abstração do próton do nitrogênio da amida pelo LDA e formação do “enolato” correspondente, o qual reage com o agente acilante, como mostrado no esquema 16.



Esquema 16

As estruturas das amidas protegidas **82** e **85** foram confirmadas através da análise de seus respectivos espectros de RMN ¹H, RMN ¹³C e infravermelho.

Tabela 13 - Dados de infravermelho da amida protegida **82**.

Absorções em cm ⁻¹	Estiramento da ligação
3010	CH aromático
2956 e 2855	CH alifático
1752	C=O carbonato
1716	C=O lactama

Analisando os espectros de infravermelho do álcool protegido **81** e da amida protegida **82**, pode-se observar o desaparecimento do estiramento em 3211 cm^{-1} que indicava a presença do grupo NH e o aparecimento da absorção em 1752 cm^{-1} que indica a presença da carbonila do carbamato, que pode ser considerada como uma "imida" ou amida N-acetilada.

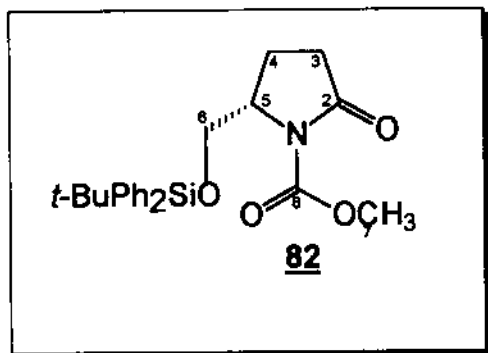


Tabela 14 - Dados de RMN ¹H da amida protegida **82**.

RMN ¹ H	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6
δ (ppm)	-	2,40 e 2,81	2,12	4,27	3,92
Integr.	-	2H	2H	1H	2H
Multipl.	-	m	m	m	dd
J (Hz)	-	-	-	-	4 e 14

RMN ¹ H	H-7	H-8	<i>t</i> -Bu	Ph ₂
δ (ppm)	3,76	-	1,04	7,40 e 7,62
Integr.	3H	-	9H	10H
Multipl.	s	-	s	m
J (Hz)	-	-	-	-

Tabela 15 - Dados de RMN ^{13}C da amida protegida **82**.

RMN ^{13}C	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
δ (ppm)	177,9	32,1	20,9	58,7	64,6

RMN ^{13}C	C-7	C-8	t-Bu	Ph ₂
δ (ppm)	53,2	152,2	18,8 26,9	133,1 , 127,9 135,7 , 130,0

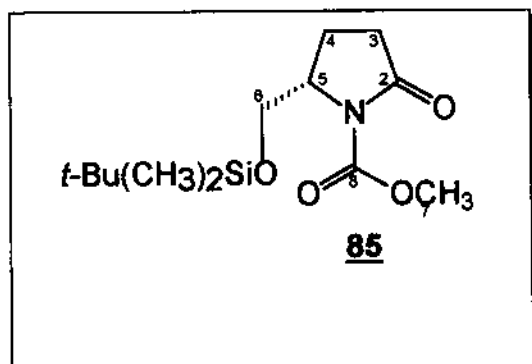
Nota-se o aparecimento do singlete em 3,72 ppm, no espectro de prótons da amida protegida **82**, que indica a presença dos 3 hidrogênios da metila do grupo carbometoxi, protetor do átomo de nitrogênio.

O $[\alpha]_D$ observado para a amida protegida **82** foi de -25 (1,27; AcOEt).

Tabela 16 - Dados de infravermelho da amida protegida **85**.

Absorções em cm^{-1}	Estiramento da ligação
2954 e 2856	CH
1732	C=O carbonato
1712	C=O lactama

Analisando o espectro de infravermelho da amida protegida **85**, observar-se o desaparecimento da absorção característica do grupo NH em 3242 cm^{-1} e o aparecimento do estiramento em 1732 cm^{-1} indicando a presença da carbonila do carbamato.

Tabela 17 - Dados de RMN ^1H da amida protegida **85**.

RMN ^1H	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6
δ (ppm)	-	2,04	1,99	4,10	3,60 e 3,82
Integr.	-	2H	2H	1H	2H
Multipl.	-	m	m	m	dd e dd
J (Hz)	-	-	-	-	2 e 13 3 e 13

RMN ^1H	H-7	H-8	Me	t-Bu
δ (ppm)	3,72	-	0,00	0,73
Integr.	3H	-	6H	9H
Multipl.	s	-	s	s
J (Hz)	-	-	-	-

Tabela 18 - Dados de RMN ^{13}C da amida protegida **85**.

RMN ^{13}C	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
δ (ppm)	174,5	31,8	20,7	58,5	63,7

RMN ^{13}C	C-7	C-8	Me	<i>t</i> -Bu
δ (ppm)	52,9	152,2	-6,3	17,4 e 25,2

No espectro de prótons da amida protegida **85**, fica patente o aparecimento do singlete em 3,72 ppm indicando a presença dos 3 hidrogênios da metila do grupo carbometoxi, protetor do átomo de nitrogênio.

3.1.5 - Síntese dos Lactamois **83** e **86**.

Nesta etapa ocorreu a redução das lactamas protegidas **82** e **85** (figura 11)⁵⁷. Os hemiaminais **83** e **86** foram obtidos através de uma redução com NaBH_4 em etanol a -22°C . A cada 10 minutos, no decorrer da reação, foi adicionado HCl 1N, mantendo-se o pH do meio neutro, evitando-se assim a abertura do anel, que ocorre em meio básico. O produto foi obtido como um óleo incolor com 70% e 60% de rendimento, respectivamente, para os lactamois **83** e **86** após coluna cromatográfica.

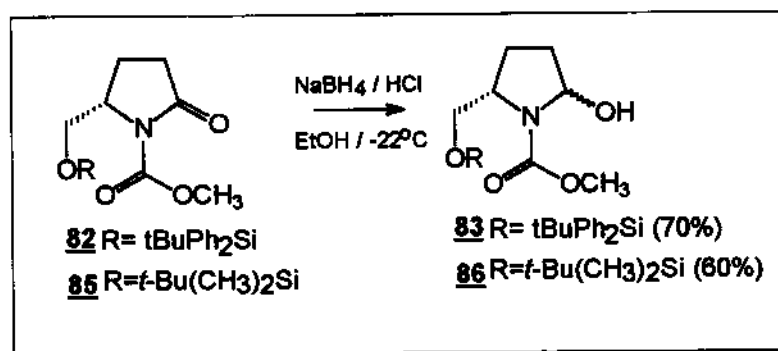
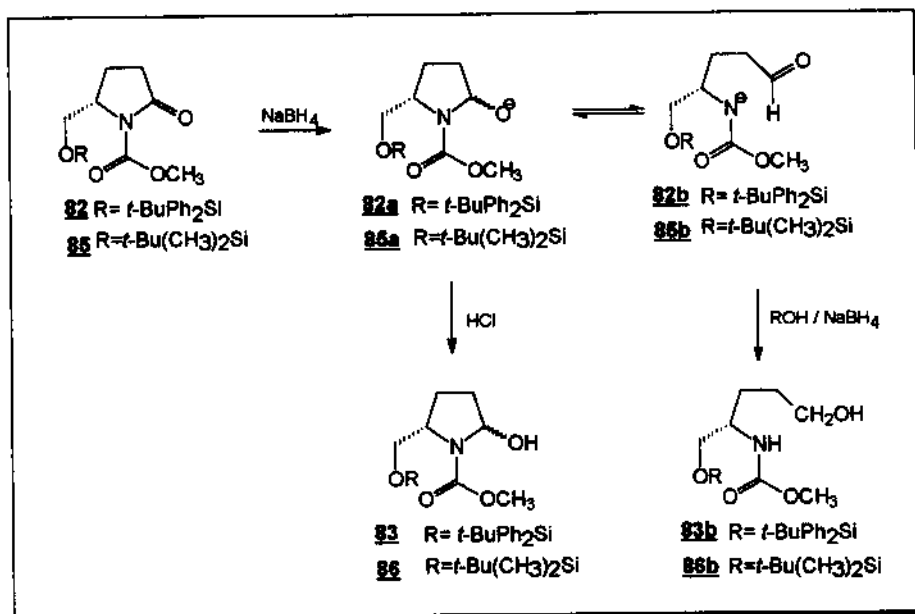


Figura 11

O maior problema deste tipo de redução é a abertura do anel. Inicialmente, ocorre formação de um oxianion **82a** / **85a** e uma amida aldeído **82b** / **85b**, que se encontram em equilíbrio. A protonação de **82a** / **85a** leva a formação de **83** / **86** e a protonação **82b** / **85b** leva a formação de **83b** / **86b**, como se observa no esquema 17.

A abertura do anel é inibida pela adição do ácido. Esta abertura de anel foi observada devido a utilização de grande excesso de boroidreto de sódio e uma quantidade de ácido inferior a necessária para manter o meio reacional neutro.



Esquema 17

Para evitar formação de subproduto, nesta etapa, resolveu-se utilizar redução com super-hidreto (LiBHET₃)⁵⁶. Neste caso, a amida protegida **82** ou **85** foi dissolvida em THF, resfriada a -78°C, e reduzida com super-hidreto 1M em THF, em pequeno excesso. Após 1,5 hora de agitação, nesta temperatura, o produto foi extraído, obtendo-se um óleo transparente com 98% e 75% de rendimento, respectivamente, para os compostos **83** e **86**.

Esta redução ocorre por transferência de hidreto do super-hidreto para a carbonila da amida protegida. Como a transferência de hidreto pode se dar por ambas as faces da molécula, obtém-se dois lactamois isômeros.

Confirmou-se as estruturas dos lactamois **83** e **86** pela análise dos seus respectivos espectros de RMN ^1H , RMN ^{13}C e infravermelho.

Tabela 19 - Dados de infravermelho do lactamol **83**

Absorções em cm^{-1}	Estiramento da ligação
3444	OH
3070	CH aromático
2954 e 2856	CH alifático
1703	C=O

Comparando o espectro de infravermelho da amida protegida **82** com o do lactamol **83**, nota-se o desaparecimento da absorção da carbonila da amida em 1752 cm^{-1} . O deslocamento da carbonila do carbamato de 1716 cm^{-1} para 1703 cm^{-1} e o aparecimento da absorção em 3444 cm^{-1} característica do grupo OH.

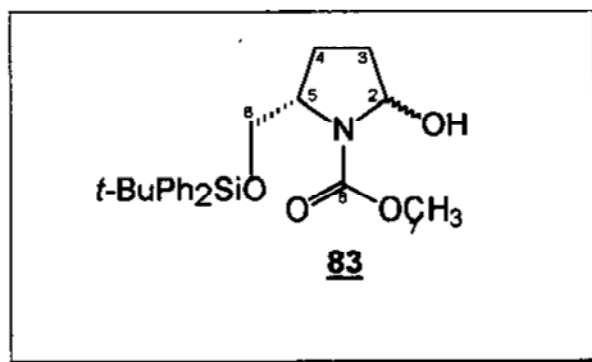


Tabela 20 - Dados de RMN ^1H do lactamol 83.

RMN ^1H	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6
δ (ppm)	5,54	2,20	1,98	4,14	3,90
Integr.	1H	2H	2H	1H	2H
Multipl.	sl	m	m	m	m
J (Hz)	-	-	-	-	-

RMN ^1H	H-7	H-8	<i>t</i> -Bu	Ph ₂
δ (ppm)	3,65	-	1,10	7,42 e 7,70
Integr.	3H	-	9H	10H
Multipl.	s	-	s	m
J (Hz)	-	-	-	-

Tabela 21 - Dados de RMN ^{13}C do lactamol 83.

RMN ^{13}C	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
δ (ppm)	82,2/82,7	30,2/30,7	25,4	58,0/58,4	64,1/64,3

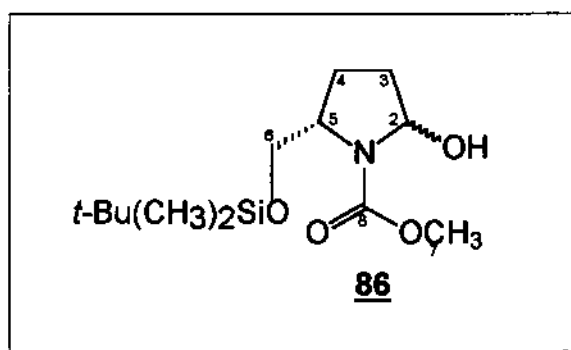
RMN ^{13}C	C-7	C-8	<i>t</i> -Bu	Ph ₂
δ (ppm)	51,6	155,1	13,7 26,6	133,3 ; 127,6 135,5 ; 129,5

O espectro de RMN ^{13}C possui alguns os picos duplicados, mostrando a existência de dois estereoisômeros. Comparando o espectro da amida protegida 82 com o do lactamol 85, nota-se o aparecimento de um singlete largo em 5,54 ppm, relativo a presença do próton acetálico (H-2).

Tabela 22 - Dados de infravermelho do lactamol **86**.

Absorções em cm^{-1}	Estiramento da ligação
3450	OH
2954 e 2858	CH
1699	C=O

Nota-se, no espectro de infravermelho do lactamol **86**, o desaparecimento da absorção da carbonila da amida em 1712 cm^{-1} . O deslocamento da carbonila do carbamato de 1732 cm^{-1} para 1699 cm^{-1} e o aparecimento da absorção em 3450 cm^{-1} característica do grupo OH.

**Tabela 23** - Dados de RMN ^1H do lactamol **86**.

RMN ^1H	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6
δ (ppm)	5,62	2,04	1,98	3,62	4,10
Integr.	1H	2H	2H	1H	2H
Multipl.	sl	m	m	m	m
J (Hz)	-	-	-	-	-

Continuação da Tabela 23.

RMN ^1H	H-7	H-8	<i>t</i> -Bu	Me
δ (ppm)	3.74	-	0.88	0.00
Integr.	3H	-	9H	6H
Multipl.	sl	-	s	s
J (Hz)	-	-	-	-

Tabela 24 - Dados de RMN ^{13}C do lactamol **86**.

RMN ^{13}C	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
δ (ppm)	81,6/82,9	31,4/33,5	23,3/24,8	59,0/59,5	62,4/63,6

RMN ^{13}C	C-7	C-8	<i>t</i> -Bu	Me
δ (ppm)	52,3	154,6/155,8	18,0 e 25,6	-5.8

O espectro de RMN ^{13}C do lactamol **86** possui alguns os picos duplicados, confirmando a existência de dois estereoisômeros do lactamol. De forma análoga nota-se também o aparecimento de um singlete largo, no espectro de ^1H RMN do lactamol **86**, em 5,62 ppm, relativo ao próton acetálico (H-2).

3.1.6 - Síntese dos Enecarbamatos **72** e **87**.

A última etapa desta fase sintética consistiu numa reação de eliminação do grupo hidroxila dos lactamóis **83** e **86**, formando uma insaturação α,β ao átomo de nitrogênio (figura 12)⁵². Esta é uma etapa crítica que deve ser realizada com cuidado.

Desta forma, o hemiaminal **83** ou **86** em tolueno, a 0°C, reagiu com o anidrido trifluoroacético em presença de 2,6-lutidina. Para garantir que todo o lactamol fosse convertido ao seu derivado trifluoroacetato, a temperatura do meio reacional é elevada lentamente até a temperatura ambiente e o meio permanece sob agitação por uma noite. É importante que não haja formação do enecarbamato na presença do derivado trifluoroacetato (utilizado em quantidade estequiométrica), para se evitar uma C-acilação deste. Uma vez que todo o hemiaminal é convertido no éster trifluoroacetato, deixou-se a mistura reacional sob refluxo por um curto período (~20 min.) para convertê-lo inteiramente no produto de eliminação, o enecarbamato desejado, em bons rendimentos. Com este procedimento foi possível obter um óleo transparente com 85% e 60% de rendimento, respectivamente, para os enecarbamatos **72** e **87** após coluna cromatográfica.

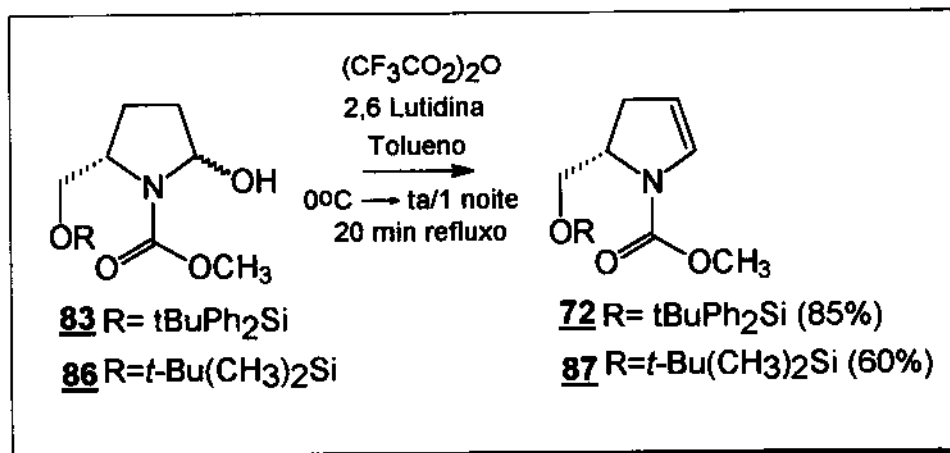


Figura 12

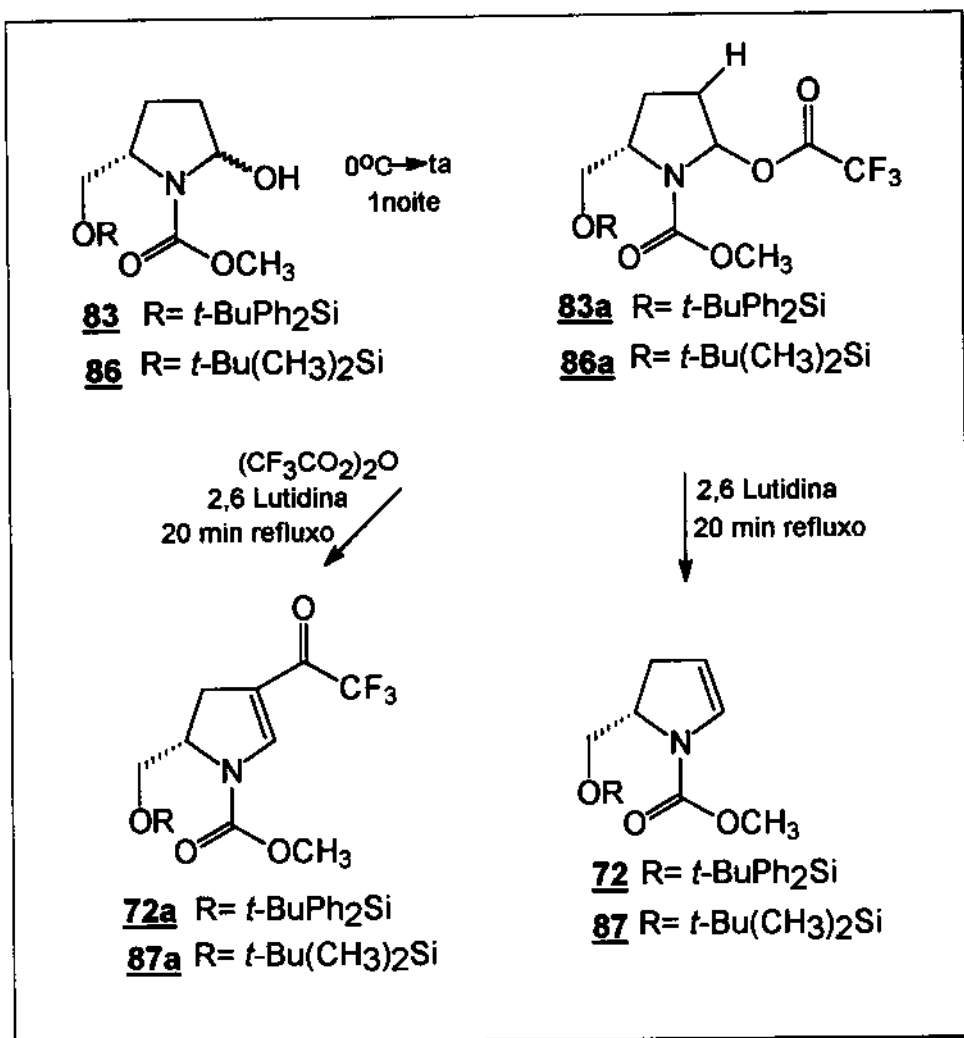
O esquema 18, mostra uma racionalização para a formação do enecarbamato. Utilizou-se uma base bastante impedida, a 2,6 lutidina, que necessita de aquecimento para abstrair o hidrogênio em C-3 e formar a insaturação α,β ao átomo de nitrogênio. Quando uma base menos impedida é utilizada, como a trietilamina, observa-se a eliminação do grupo de saída sem aquecimento, dificultando o controle da reação. No caso de ainda existir o anidrido no meio reacional após a formação da dupla ligação, observa-se a formação do composto **72a** / **87a**.

A estrutura do enecarbamato **72** foi confirmada pela análise dos espectros de RMN ^1H , RMN ^{13}C e infravermelho. Já o enecarbamato **87** não é muito estável e sofre decomposição muito rapidamente.

Tabela 25 - Dados de infravermelho do enecarbamato **72**.

Absorções em cm^{-1}	Estiramento da ligação
3071	CH aromático
2956 e 2858	CH alifático
1706	C=O
1623	C=C

Comparando o espectro de infravermelho do lactamol **83** com o do enecarbamato **72**, nota-se o desaparecimento da absorção em 3444 cm^{-1} característica do grupo OH e o aparecimento da absorção em 1623 cm^{-1} indicando a presença da ligação olefínica.



Esquema 18

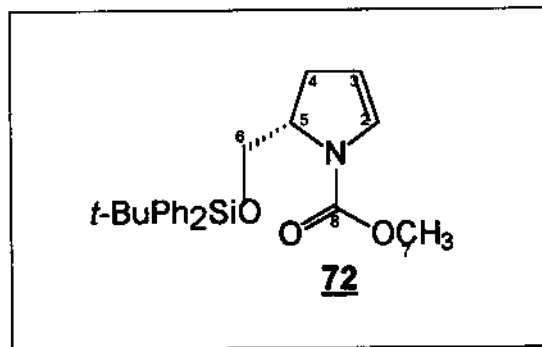


Tabela 26 - Dados de RMN ^1H do enecarbamato 72.

RMN ^1H	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6
δ (ppm)	6,53/6,68	5,05	2,85	3,60	4,10
Integr.	1H	1H	2H	1H	2H
Multipl.	sl	sl	sl	m	m
J (Hz)	-	-	-	-	-

RMN ^1H	H-7	H-8	<i>t</i> -Bu	Ph ₂
δ (ppm)	3,60/3,72	-	1,15	7,45 e 7,75
Integr.	3H	-	9H	10H
Multipl.	s	-	s	m
J (Hz)	-	-	-	-

Tabela 27 - Dados de RMN ^{13}C do enecarbamato 72.

RMN ^{13}C	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
δ (ppm)	128,9	107,5	31,3	57,8	60,3

RMN ^{13}C	C-7	C-8	<i>t</i> -Bu	Ph ₂
δ (ppm)	51,8	152,8	18,8 26,4	129,6 ; 127,6 135,5 ; 129,5

Os singletos largos em 6,56 e 6,68 ppm e os singletos em 3,60 e 3,72 ppm indicam a presença de rotâmeros, o que é comum nesta classe de compostos. Comparando o espectro de prótons do lactamol 83 com o do enecarbamato 72, observa-se o desaparecimento do singlete largo que indicava a presença do próton acetálico em 5,54 ppm e do multiplete em 2,20 ppm que indicava a

presença dos prótons do metileno em C-3. Nota-se também o aparecimento do singleto largo duplicado (rotâmeros) em 6,56 e 6,68 ppm indicando a presença do próton olefínico em C-2 e do singleto largo em 5,05 ppm indicando a presença do outro próton olefínico em C-3.

O $[\alpha]_D$ observado foi de -74,6 (0,78; hexano).

Tabela 28 - Dados de infravermelho do enecarbamato **87**.

Absorções em cm^{-1}	Estiramento da ligação
1709	C=O
1624	C=C

Observa-se neste espectro o desaparecimento da absorção em 3447 cm^{-1} que indicava a presença do grupo OH, e o aparecimento da absorção em 1624 cm^{-1} que indica a presença da insaturação.

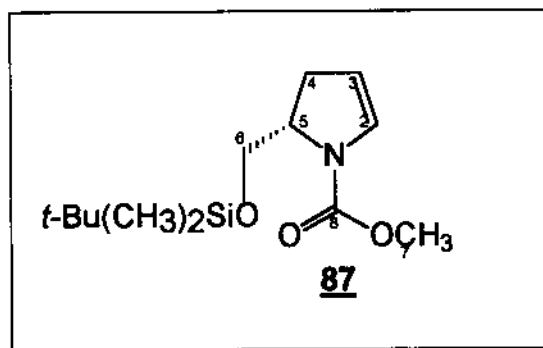


Tabela 29 - Dados de RMN ^1H do enecarbamato **87**.

RMN ^1H	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-7	<i>t</i> -Bu
δ (ppm)	3,85	2,70	4,95	6,45	4,10	3,60	0,95
Integr.	1H	2H	1H	1H	2H	3H	9H
Multipl.	br	br	m	m	m	s	s
J (Hz)	-	-	-	-	-	-	-

Quando o espectro do enecarbamato **87** foi comparado com o do lactamol **86**, pode-se observar o aparecimento dos multipletos em 4,95 ppm e 6,54 ppm indicam a presença dos dois prótons olefínicos do enecarbamato e o desaparecimento do singlete largo em 5,62 ppm que indicava a presença do próton acetálico.

3.2 - SÍNTESE DE PIRROLIDINAS POLIIDROXILADAS ENANTIOMERICAMENTE PURAS

3.2.1 - Síntese dos compostos Bromo-metoxilados **73a** e **73b**.

Como a preparação planejada das pirrolidinas poliidroxiadas passa por um intermediário $\Delta^{2,3}$ insaturado e um composto α -metoxi carbamato, a primeira etapa desta rota sintética consistiu na metoxibromação da dupla ligação (figura 13 e 14)⁵⁸. Como fonte de bromo para esta transformação utilizou-se N-bromosuccinimida (NBS) em álcool metílico. O produto foi obtido na forma de um óleo incolor com ~70% de rendimento no caso dos dois enecarbamatos **72** e **87**, após coluna cromatográfica.

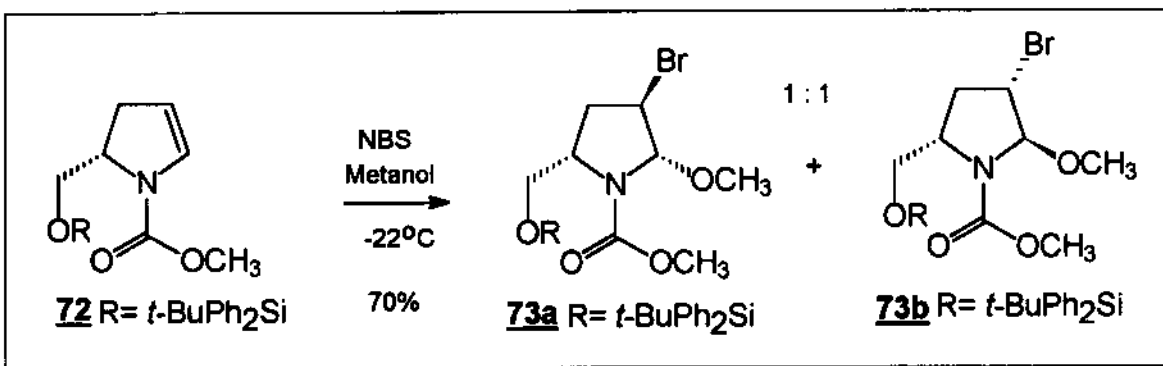
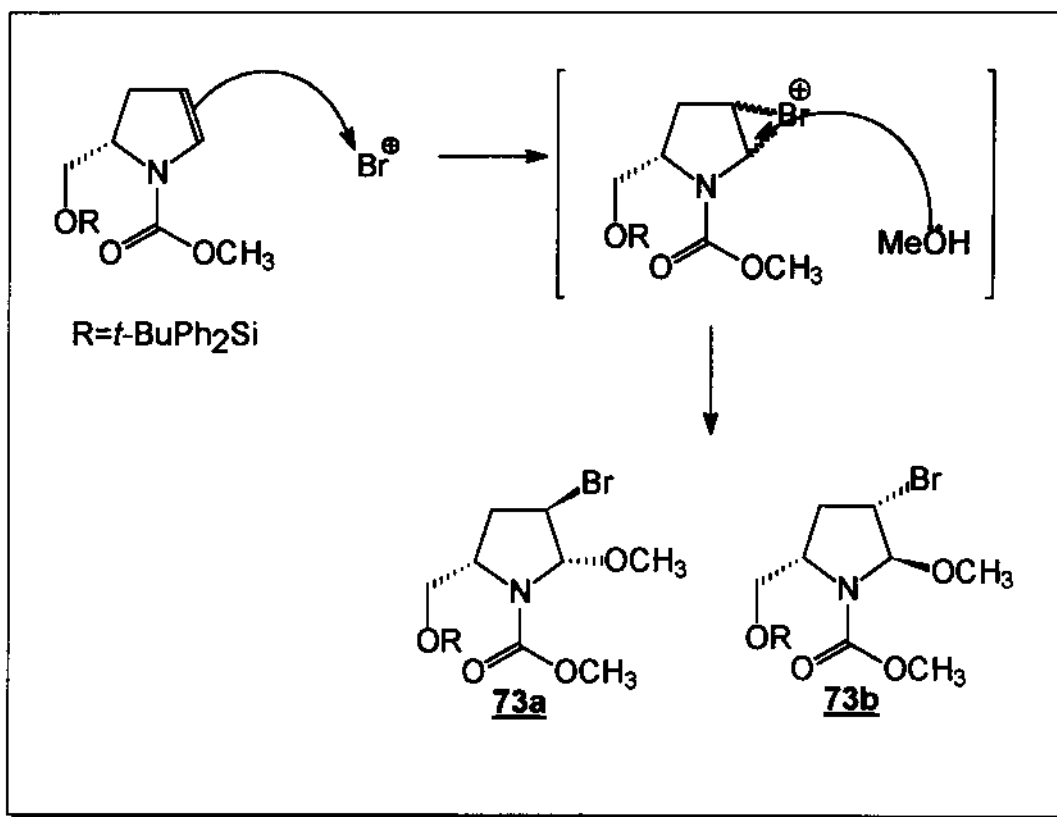


Figura 13

Utilizou-se o NBS com o objetivo de gerar bromo de forma gradativa no meio reacional, formando o íon bromônio que seria atacado por uma molécula de solvente (reação do tipo S_{N2}) formando assim o composto metoxibromado, como mostrado no esquema 19. O Br₂ foi evitado, devido a possibilidade de formar um composto dibromado.



Esquema 19

Esperava-se uma certa seletividade de faces durante a etapa de formação do bromônio, mas isto não foi observado, visto que foi obtido uma mistura 1:1 dos compostos metoxibromados **73a** e **73b**.

Os compostos metoxibromados também poderiam se formar passando pelo íon acil-imínio, assim o mecanismo seria do tipo S_N1. Com esta proposta mecanística, poderíamos ter formação de produtos *cis* e *trans*, mas devido a obtenção de apenas produtos *trans*, acreditamos que a reação de metoxibromação do enecarbamato **72** e **87**, ocorra através da formação do íon bromônio.

O metanol ataca, preferencialmente, o carbono α nitrogênio devido a sua maior deficiência eletrônica.

A proporção de 1:1 entre os dois isômeros não separáveis foi determinada através de cromatografia gasosa. A análise dos espectros de RMN ^1H a 65°C , RMN ^{13}C e infravermelho confirmaram a estrutura de ambos produtos.

Tabela 29 - Dados de infravermelho dos metoxibromados **73a** e **73b**.

Absorções em cm^{-1}	Estiramento da ligação
3070	CH aromático
1719	C=O
1186	C-Br

No espectro de infravermelho da mistura de compostos metoxibromados **73a** e **73b**, nota-se o desaparecimento da absorção em 1623 cm^{-1} que indicava a presença da dupla ligação e o aparecimento da absorção em 1186 cm^{-1} que indica a presença da ligação com o átomo de bromo.

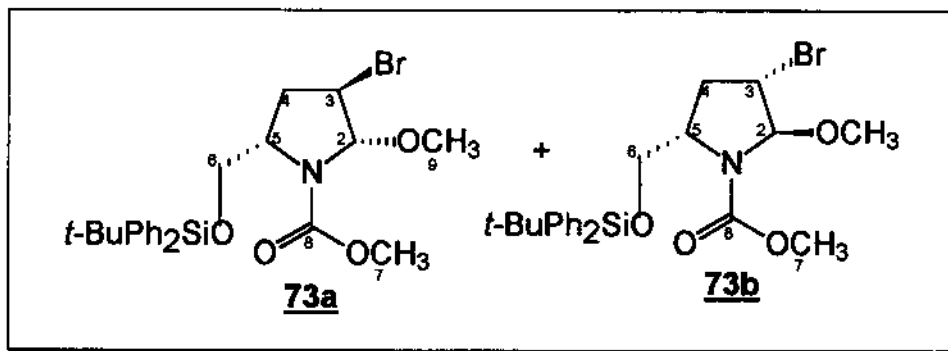


Tabela 30 - Dados de RMN ^1H da mistura **73a** e **73b**.

RMN ^1H	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6
δ (ppm)	5,28\5,42	4,20	2,49 e 2,79	3,63	3,76
Integr.	1H	1H	2H	1H	2H
Multipl.	2br	d	m	m	m
J (Hz)	-	5	-	-	

RMN ^1H	H-7	H-8	H-9	Ph ₂	<i>t</i> -Bu
δ (ppm)	3,52\3,68	-	3,26\3,32	7,45 e 7,79	1,14
Integr.	3H	-	3H	10H	9H
Multipl.	s	-	s	m	s
J (Hz)	-	-	-	-	

Tabela 31 - Dados de RMN ^{13}C da mistura **73a** e **73b**.

RMN ^{13}C	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
δ (ppm)	95,1\95,8	63,9\64,8	34,8	55,0\55,4	58,2\59,9

RMN ^{13}C	C-7	C8	C-9	Ph ₂	<i>t</i> -Bu
δ (ppm)	52,4	157,2	49,6\50,1	129,6; 127,5 135,4; 129,5	18,7 26,4

O espectro de RMN ^1H apresenta alguns sinais duplicados, como os picos que indicam a presença dos dois grupos metoxila. Num estudo de ^1H RMN a alta temperatura (65°C) estes picos continuaram como sinais duplicados, demonstrando a existência dos dois estereoisômeros metoxibromados **73a** e **73b** e não de rotâmeros, pois neste último caso deveria-se observar coalescência dos sinais. Analisando estes dados, observa-se o desaparecimento dos

singletos largos em 6,56 e 5,05 ppm que indicavam a presença dos prótons olefinicos e o aparecimento dos singletos em 3,26 e 3,32 ppm, que indicam a presença dos 3 hidrogênios da metoxila α ao átomo de nitrogênio.

Levando em consideração a constante de acoplamento entre os prótons H-2 e H-3, respectivamente, em 5,28 e 5,42 ppm e 4,20 ppm, pudemos supor a partir de dados já conhecidos no grupo⁵⁹ que uma constante de acoplamento próxima de zero ($J \sim 0$), pertence ao estereoisômero *trans*, enquanto constantes de acoplamentos *cis* são geralmente maiores. Neste composto observamos um dubleto para o próton H-3, que na verdade corresponde a dois singletos que indicam a presença dos dois estereoisômeros *trans*, pois a constante de acoplamento com o H-2 é próximo de zero.

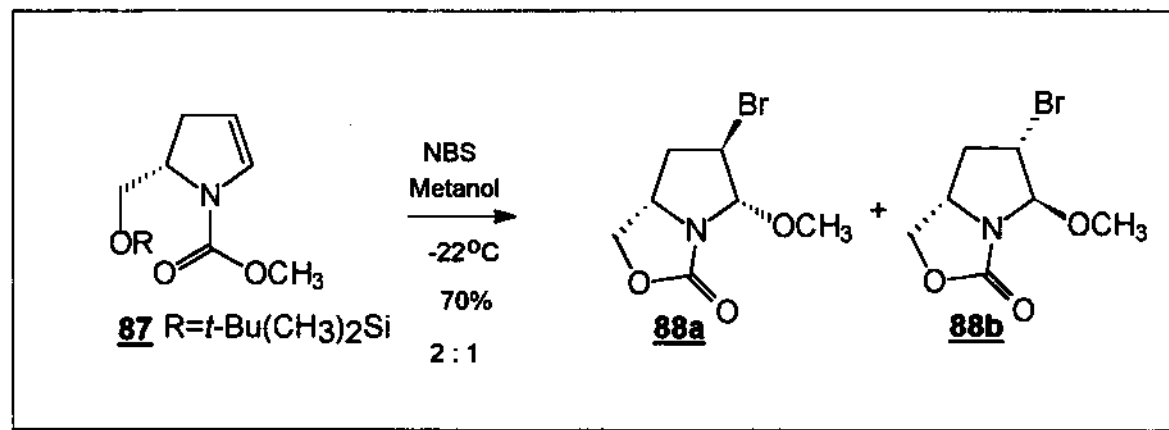
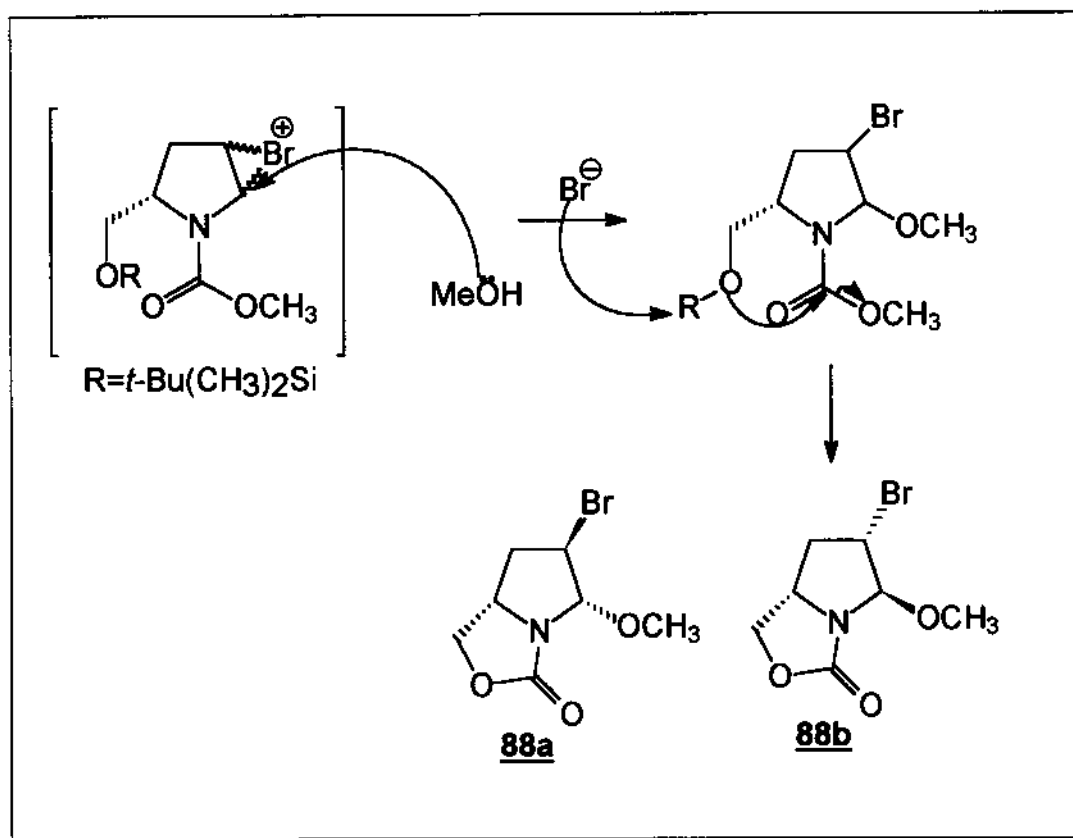


Figura 14

Quando o enecarbamato **87** foi submetido à reação de metoxibromação, o grupo TBDMS, protetor da função álcool foi eliminado pelo excesso de NBS, ocorrendo, além da reação de metoxibromação da dupla ligação do enecarbamato, o fechamento do segundo anel de 5 membros com rendimento de 70% como mostrado no esquema 20.



Esquema 20

As considerações feitas anteriormente, sobre a seletividade de faces da metoxibromação, também são válidas para esta reação, visto que obteve-se dois estereoisômeros metoxibromados **88a** e **88b** na proporção de 1:2. Como a mistura dos estereoisômeros não é separável, não foi possível determinar o composto majoritário.

Devido ao fechamento do segundo anel de 5 membros, abandonou-se esta rota pois achou-se mais conveniente prosseguir com os compostos metoxibromados **73a** e **73b**.

Confirmou-se as estruturas dos compostos metoxibromados **88a** e **88b** pela análise dos espectros de ^1H RMN, ^{13}C RMN e infravermelho.

Tabela 32 - Dados de infravermelho dos metoxibromados **88a** e **88b**.

Absorções em cm^{-1}	Estiramento da ligação
1708	C=O
1163	C-Br

Comparando o espectro de infravermelho do enecabamato **87** com o da mistura de compostos metoxibromados **88a** e **88b**, observa-se o desaparecimento da absorção em 1624 cm^{-1} que indicava a presença da dupla ligação e o aparecimento da absorção em 1163 cm^{-1} que indica a presença da ligação com o átomo de bromo.

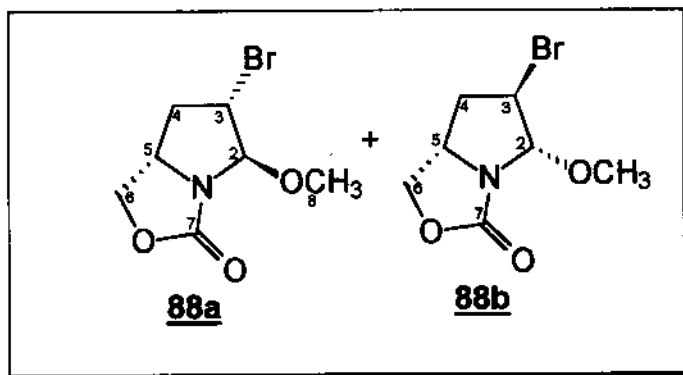


Tabela 33 - Dados de RMN ^1H da mistura **88a** e **88b**.

RMN ^1H	H-2	H-3	H-4	H-5
δ (ppm)	5,50\5,54	4,20	2,13 e 2,87	4,11
Integr.	1H	1H	2H	1H
Multipl.	2s	d	m	t
J (Hz)	-	4	-	8

RMN ^1H	H-6	H-7	H-8
δ (ppm)	3,65 e 4,33	-	3,77
Integr.	2H	-	3H
Multipl.	dd / dd	-	s
J (Hz)	3 e 13 / 5 e 13	-	-

Tabela 34 - Dados de RMN ^{13}C dos metóxi-bromados **88a** e **88b**.

RMN ^{13}C	C-2	C-3	C-4	C-5
δ (ppm)	92,8\93,8	50,5	32,9	57,7

RMN ^{13}C	C-6	C-7	C-8
δ (ppm)	65,1	155,5	52,8

No espectro de ^{13}C RMN, todos os picos estão duplicados, mostrando a existência de duas estruturas. Pela análise do espectro de ^1H RMN, pode-se confirmar a existência dos dois estereoisômeros com estereoquímica *trans*, pelo aparecimento dos dois singletos em 5,50 e 5,54 ppm. O próton H-2 acopla somente com H-3, mas aparece na forma de um singlete, o que conclui-se que a constante de acoplamento entre eles é próxima de zero ($J \sim 0$), confirmando a estereoquímica *trans*.

Durante a etapa de eliminação do átomo de bromo, notou-se uma certa dificuldade, onde o material de partida não era totalmente consumido. Para superar este inconveniente, resolveu-se substituir o átomo de bromo pelo átomo de iodo que, seria um melhor grupo de saída, devendo ser eliminado mais facilmente.

3.2.2 - Síntese dos compostos iodo-metoxilados **73c** e **73d**.

Submeteu-se o enecarbamato **72** a condições de iodo metoxilação utilizando como fonte de iodo N-iodo succinimida (NIS) em metanol (Figura 15). Esta reação é muito semelhante a bromo metoxilação descrita anteriormente. O produto foi obtido na forma de um óleo rosado com 89% de rendimento após cromatografia.

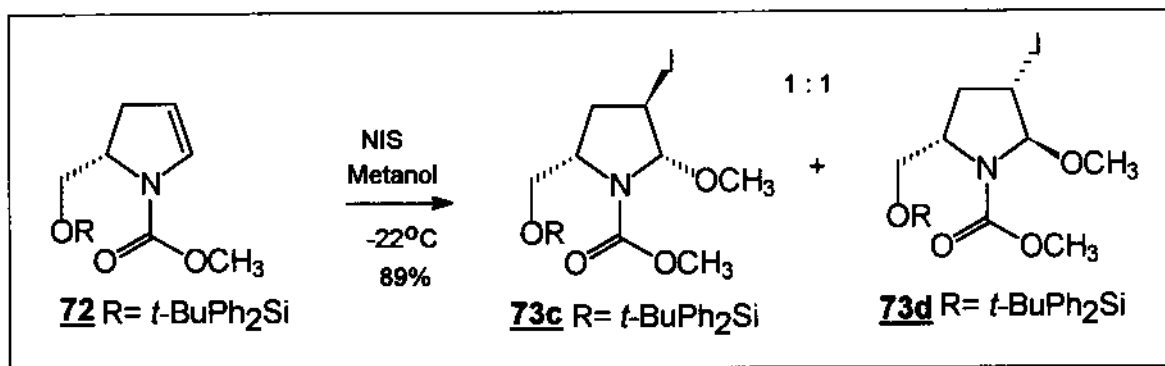


Figura 15

A nossa proposta mecanística para esta etapa é a mesma apresentada para a formação dos compostos bromo metoxilados **73a** e **73b**, apenas utilizando um átomo de iodo ao invés de um átomo de bromo (esquema 19). O NIS gera iodo de uma forma gradativa, levando a formação do íon iodônio, que seria

atacado por uma molécula de solvente (reação tipo S_N2), formando assim os compostos iodo metoxilados **73c** e **73d**. Evitou-se o uso do I_2 pelo mesmo motivo que evitou-se o Br_2 anteriormente, impedir a formação de um composto diiodado.

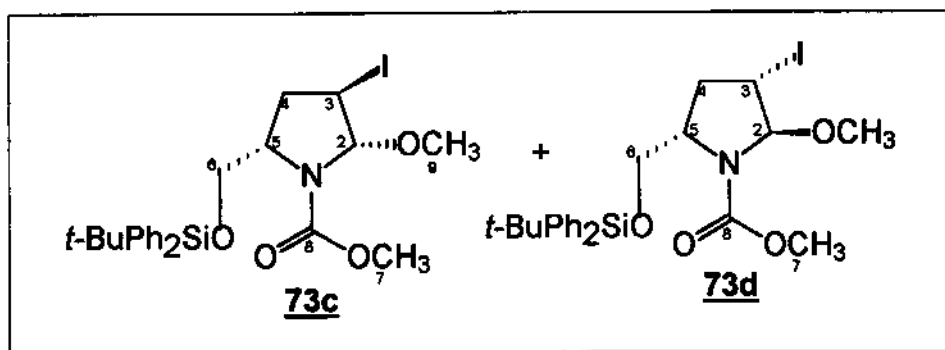
Novamente não se observou a seletividade de faces na formação do íon iodônio, visto que a proporção entre os isômeros **73c** e **73d** é de 1:1.

A proporção 1:1 entre os dois isômeros, não separáveis, foi determinada através de cromatografia gasosa. A análise dos espectros de 1H RMN, ^{13}C RMN e infravermelho confirmaram a estrutura de ambos os produtos.

Tabela 35 - Dados de infravermelho dos iodo metoxilados **73c** e **73d**.

Absorções em cm^{-1}	Estiramento da ligação
3070	CH aromático
1714	C=O
1113	C-I

Nota-se, no espectro de infravermelho da mistura de compostos metoxibromados **73c** e **73d**, o desaparecimento da absorção em 1623 cm^{-1} que indicava a presença da insaturação do enecarbamato **72** e o aparecimento da absorção em 1113 cm^{-1} que indica a presença da ligação com o átomo de iodo.

Tabela 36 - Dados de RMN ^1H da mistura de **73c** e **73d**.

RMN ^1H	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6
δ (ppm)	5,41\5,53	4,26	2,40 e 2,80	3,95	4,05
Integr.	1H	1H	2H	1H	2H
Multipl	2s	d	2br	m	m
J (Hz)	-	5	-	-	-

RMN ^1H	H-7	H-8	H-9	Ph ₂	<i>t</i> -Bu
δ (ppm)	3,65\3,75	-	3,30\3,35	7,40 e 7,70	1,05
Integr.	3H	-	3H	10H	9H
Multipl	s	-	s	m	s
J (Hz)	-	-	-	-	-

Tabela 37 - Dados de RMN ^{13}C da mistura **73c** e **73d**.

RMN ^{13}C	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
δ (ppm)	97,0\79,6	63,9\64,5	30,6	55,1\55,4	58,3\58,8

RMN ^{13}C	C-7	C-8	C-9	Ph ₂	<i>t</i> -Bu
δ (ppm)	52,5	159,0\156,9	51,9	127,7; 129,7 129,5; 135,5	18,9 26,5

No espectro de RMN ^{13}C encontra-se alguns os sinais duplicados porém o no espectro de RMN ^1H , apenas os sinais em 3,65e 3,75 ppm e 3,30 e 3,35 ppm que indicam a presença das duas metoxilas, encontram-se duplicados. Por analogia ao espectro de RMN ^1H dos compostos bromo metoxilados **73a** e **73b**, propôs-se a existência dos dois isômeros *trans*, e não de rotâmeros. Nesta reação pode-se observar o desaparecimento dos singletos largos em 6,56 e 5,05 ppm que indicavam a presença dos prótons olefinicos, e o aparecimento dos singletos em 3,30 e 3,35 ppm que indicam a presença dos 3 hidrogênios da metoxila α ao átomo de nitrogênio.

Também em analogia aos compostos **73a** e **73b**, analisou-se as constantes de acoplamento entre os prótons H-2 e H-3 e propôs-se a existência de dois isômeros *trans*, pois H-2 aparece na forma de um singleto, enquanto se esperava um dubleto, e H-3 apresenta-se como um dubleto, que corresponde na realidade a dois singletos com constantes de acoplamentos próximas de zero ($J=0$), daí as suas multiplicidades apresentarem-se simplificadas. Esta análise também nos leva a descartar totalmente a presença do isômero *cis*, que apresentaria uma contante de acoplamento vicinal maior entre H-2 e H-3.

3.2.3 - Síntese da olefina **74**.

A etapa de eliminação do átomo de iodo ocorreu conforme descrita na literatura⁶⁰ para sistemas análogos, submetendo a mistura de compostos iodo metoxilados **73c** e **73d** a um tratamento com *t*-butóxido de potássio e éter de coroa18-C-6 em tolueno (Figura 16). Esta reação ocorre em aproximadamente 2 horas, fornecendo um óleo transparente que é utilizado imediatamente na próxima etapa, devido a sua rápida decomposição em um derivado do pirrol. Devido a instabilidade da olefina **74**, o rendimento desta etapa não é apresentado.

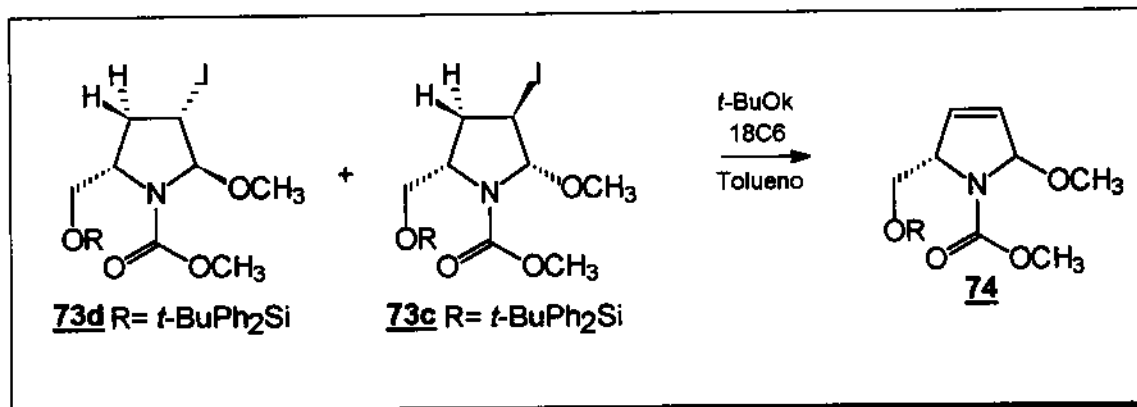
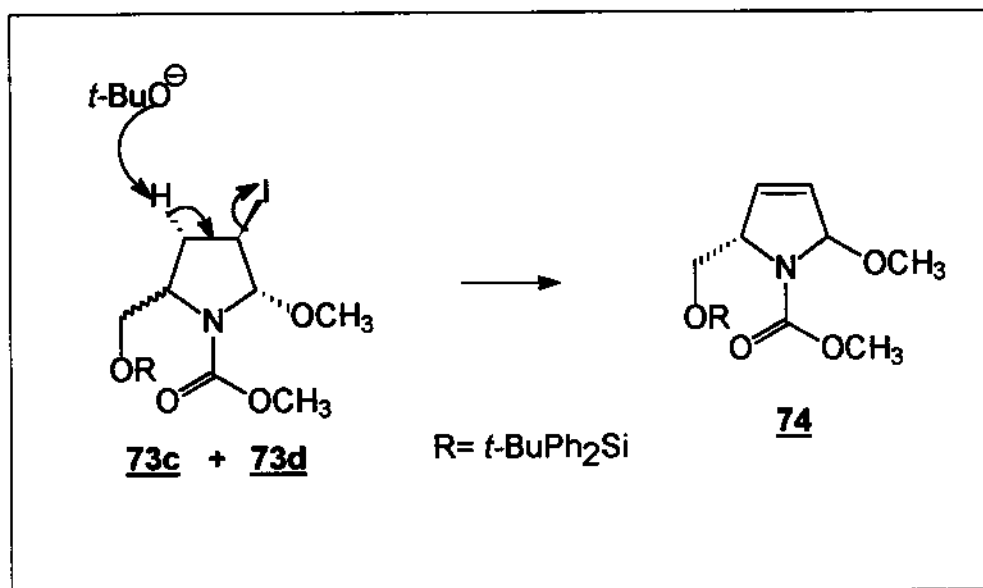


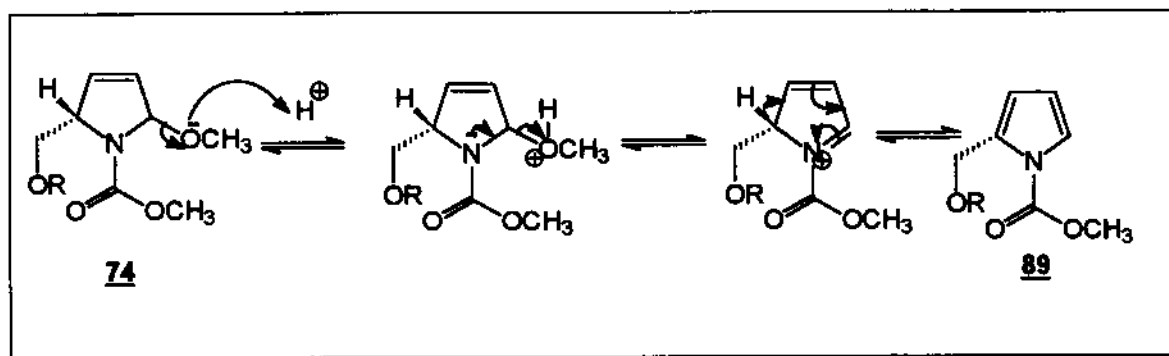
Figura 16

Observou-se a formação da dupla ligação entre os carbonos C-3 e C4, onde o próton retirado pela base está em posição periplanar ao átomo de iodo a ser eliminado. A formação da dupla não ocorre entre os carbonos C-2 e C-3 devido a essa falta de periplanaridade, durante o processo E_2 , pois o próton a ser retirado encontra-se na posição *cis* ao átomo de iodo a ser eliminado impossibilitando a formação de uma olefina 2,3 como pode-se observar no esquema 21. Pela massa recuperada após o “work-up” desta reação, supôs-se que um dos estereoisômeros reagiu mais rapidamente que o outro, porém não conseguimos identificá-lo até o momento.



Esquema 21

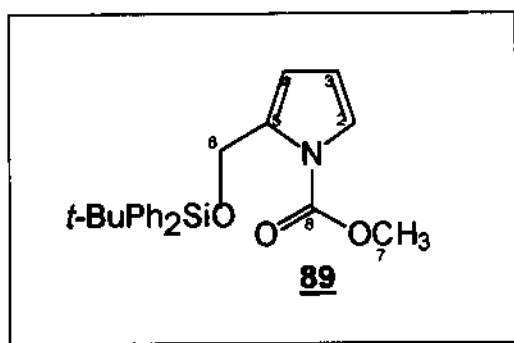
A olefina **74** se decompõe muito facilmente, principalmente em meio ácido, perdendo a metoxila em C-2 e formando um derivado do pirrol, como descrito no esquema 22. Temos como evidência da formação da olefina, a formação do produto da decomposição da mesma, o derivado do pirrol **89** caracterizado unicamente por RMN ^1H .



Esquema 22

Tabela 38 - Dados de infravermelho do composto **89**.

Absorção em cm^{-1}	Estiramento da ligação
3070	CH aromático
1722	C=O
1628	C=C

**Tabela 39** - Dados de RMN ^1H do composto **89**.

RMN ^1H	H-2	H-3	H-4	H-5
δ (ppm)	7.35	6.20	6.48	-
Integr.	1H	1H	1H	-
Multipl	m	s	s	-
J (Hz)	-	-	-	-

RMN ^1H	H-6	H-7	Ph_2	<i>t</i> -Bu
δ (ppm)	5,05	3,48 e 3,75	7,48 e 7,90	1,20
Integr.	2H	3H	10H	9H
Multipl	s	2s	m	s
J (Hz)	-	-	-	-

Analisando o espectro de RMN ^1H do composto **89**, nota-se o desaparecimento do singlete em 3.25 ppm, que indicava a presença dos 3 hidrogênios da metoxila em C-2. O aparecimento das absorções referentes aos hidrogênios aromáticos em 7.35, 6.48 e 6.20 ppm é uma evidência da aromatização do heterociclo levando a um derivado do pirrol **89**, quando comparados com dados já existentes no grupo⁵².

3.2.4 - Síntese do Diidroxilado **75**.

A reação de diidroxilação ocorreu num sistema de solventes contendo acetona\ t-BuOH\ água, utilizando tetróxido de ósmio⁶¹ em quantidade catalítica e N-óxido de N-metil morfolina (NMO) como co-oxidante (Figura 17) . Obteve-se um óleo amarelado com rendimento de 48% a partir da mistura dos compostos iodo metoxilados **73c** e **73d**.

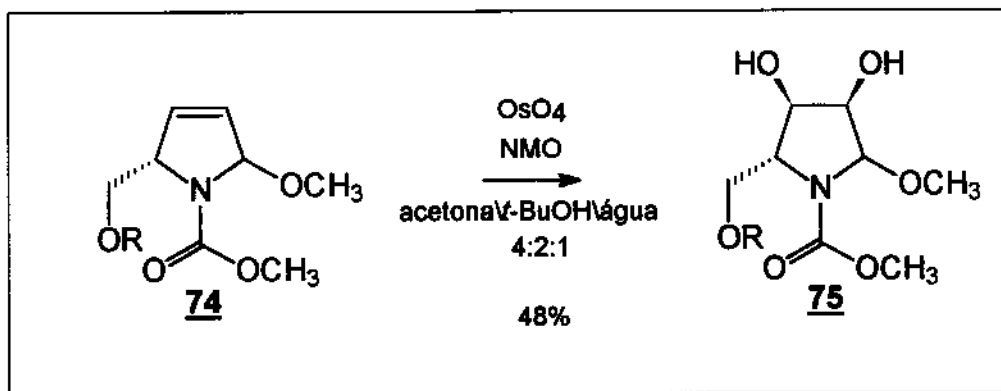
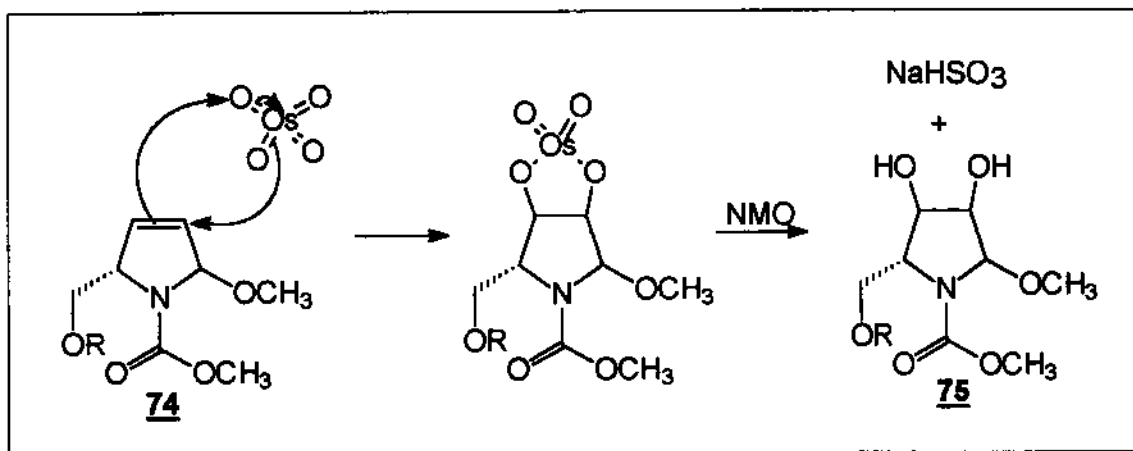
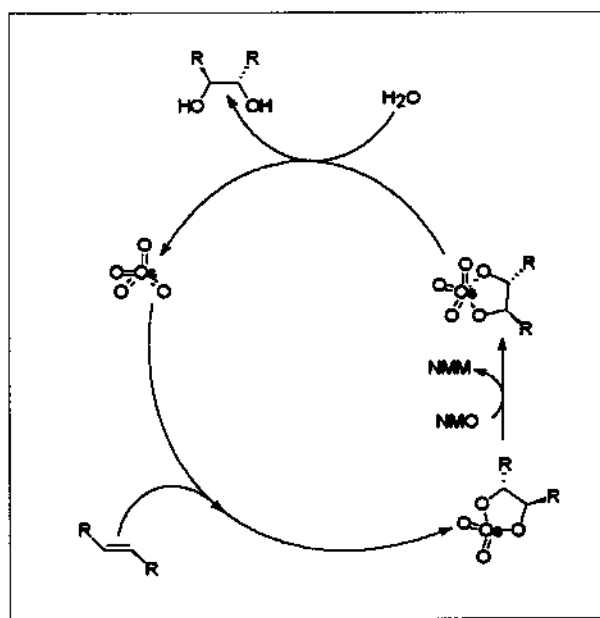


Figura 17

Reações de diidroxilação com tetróxido de ósmio levam sempre a um composto diidroxilado *cis*, devido ao mecanismo do processo [3+2], que forma um intermediário bicíclico *in situ*, que é hidrolisado, como descrito no esquema 23.



O ciclo de regeneração do catalisador, ilustrado no esquema 24, mostra que primeiramente ocorre a formação do complexo monoglicolato de ósmio (IV). O oxidante orgânico NMO, liga-se reversivelmente ao complexo. A transferência de oxigênio ao ósmio leva a formação do complexo trioxoglicolato de ósmio. A hidrólise deste trioxoglicolato gera o diol e regenera o tetróxido de ósmio. O equilíbrio entre o OsO_4 complexado e livre, completa o ciclo.



A estrutura do composto diidroxilado **75** foi confirmada pela análise dos espectros de RMN ^1H , RMN ^{13}C e infravermelho.

Tabela 40 - Dados de infravermelho do composto **75**.

Absorções em cm^{-1}	Estiramento da ligação
3389	OH
3055	CH aromático
1674	C=O

O espectro de infravermelho do composto **75**, apresentou uma absorção larga em 3389 cm^{-1} indicando a presença do grupo OH, que caracteriza o composto hidroxilado.

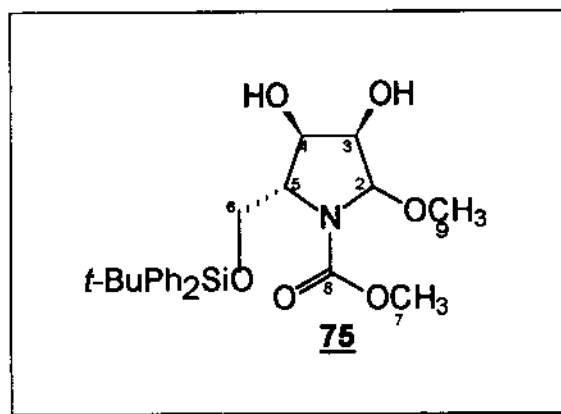


Tabela 41 - Dados de RMN ^1H do diidroxilado **75**.

RMN ^1H	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6
δ (ppm)	5,32	4,58	4,90	3,58	3,90-4,10
Integr.	1H	1H	1H	1H	2H
Multipl.	br	br	br	m	m
J (Hz)	-	-	-	-	-

Continuação da tabela 41.

RMN ^1H	H-7	H-8	H-9	Ph ₂	<i>t</i> -Bu
δ (ppm)	3,70	-	3,28-3,36	7,40 e 7,65	1,10
Integr.	3H	-	3H	10H	9H
Multipl.	s	-	s	m	s
J (Hz)	-	-	-	-	-

Tabela 42 - Dados de RMN ^{13}C do composto dihidroxilado **75**.

RMN ^{13}C	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
δ (ppm)	89,5	73,9	70,5	60,5	63,4

RMN ^{13}C	C-7	C-8	C-9	Ph ₂	<i>t</i> -Bu
δ (ppm)	52,6	155,3	50,8	127,9; 129,3 133,1; 135,6	19,1 26,7

No espectro de RMN ^1H encontra-se sinais duplicados, como os picos que indicam a presença das metoxilas. Devido a presença de br(singletos largos) e multipletos, não conseguiu-se determinar a estereoquímica dos centros quirais, decidiu-se, então, proteger as hidroxilas em C-3 e C-4, evitando o problema de rotâmeros e esperando uma melhor resolução, podendo assim determinar a estereoquímica dos centros quirais.

O $[\alpha]_D$ observado a temperatura de 20°C foi de -15,5 (0,008; AcOEt).

3.2.5 - Síntese do Diidroxilado Protegido **76**.

Esta etapa, teve como objetivo proteger as hidroxilas nas posições C-3 e C-4, formando um grupo carbonato, fechando, assim, o segundo anel de cinco membros, tornando-se a estrutura rígida, podendo assim facilitar a determinação estereoquímica dos centros quirais (figura 18). Essa reação ocorreu com trifosgênio, piridina em diclorometano. O produto foi obtido com 71% de rendimento após cromatografia.

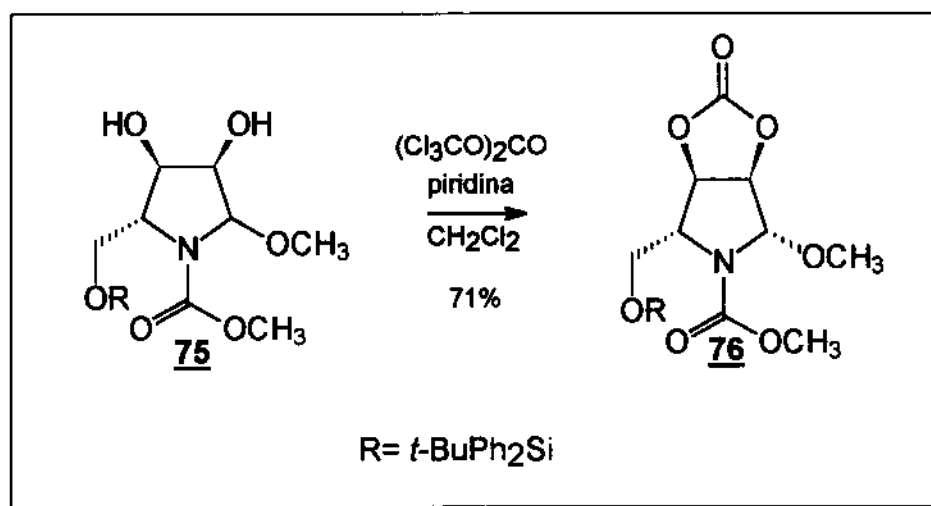
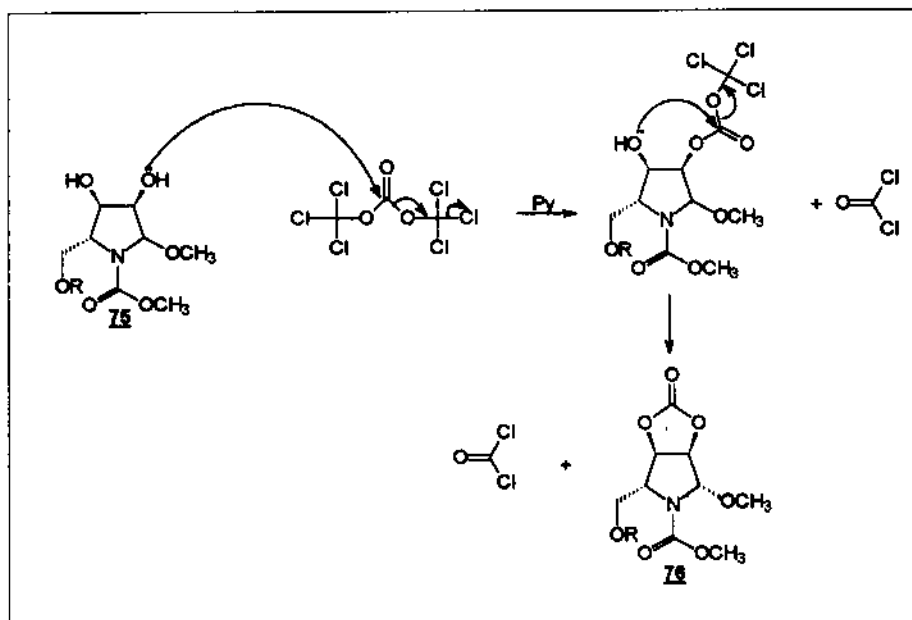


Figura 18

Nesta reação utilizou-se excesso de 2,5 eq. do diidroxilado em relação ao trifosgênio, devido a liberação de fosgênio no meio reacional. Acreditou-se que o diidroxilado **70**, ataque a carbonila do trifosgênio liberando uma molécula de fosgênio, em seguida a outra hidroxila, da mesma molécula, vai atacar a mesma carbonila, fechando o segundo anel de cinco membros e liberando mais uma molécula de fosgênio, como pode-se observar no esquema 25.



Esquema 25

A estrutura do composto diidroxilado protegido **76**, foi confirmada pela análise dos espectros de RMN ^1H , RMN ^{13}C e infravermelho.

Tabela 43 - Dados de infravermelho do composto **76**.

Absorções em cm^{-1}	Estiramento da ligação
3070	CH aromático
1815	C=O carbonato
1718	C=O carbamato

Analizando o espectro de infravermelho do composto **76**, nota-se o desaparecimento da absorção que indicava a presença da hidroxila e o aparecimento da absorção em 1815 cm^{-1} , indicando a presença da carbonila do carbamato.

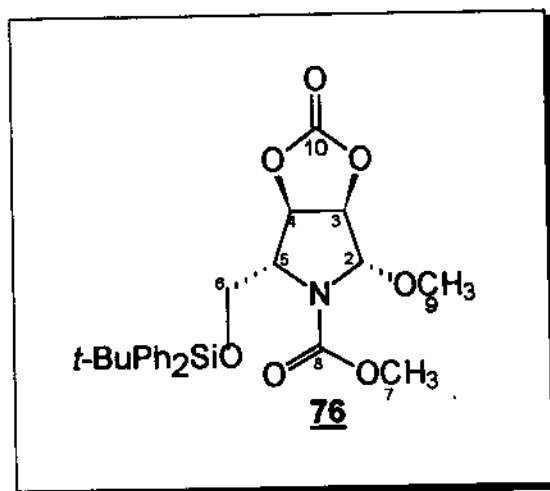


Tabela 44 - Dados de RMN ^1H do composto **76**.

RMN ^1H	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-7
δ (ppm)	5,34	4,88	5,22	3,59	4,38\ 3,84	3,67
Integr.	1H	1H	1H	1H	2H	3H
Multipl.	sl	d	d	t	2br	s
J (Hz)	-	6	6	10	-	-

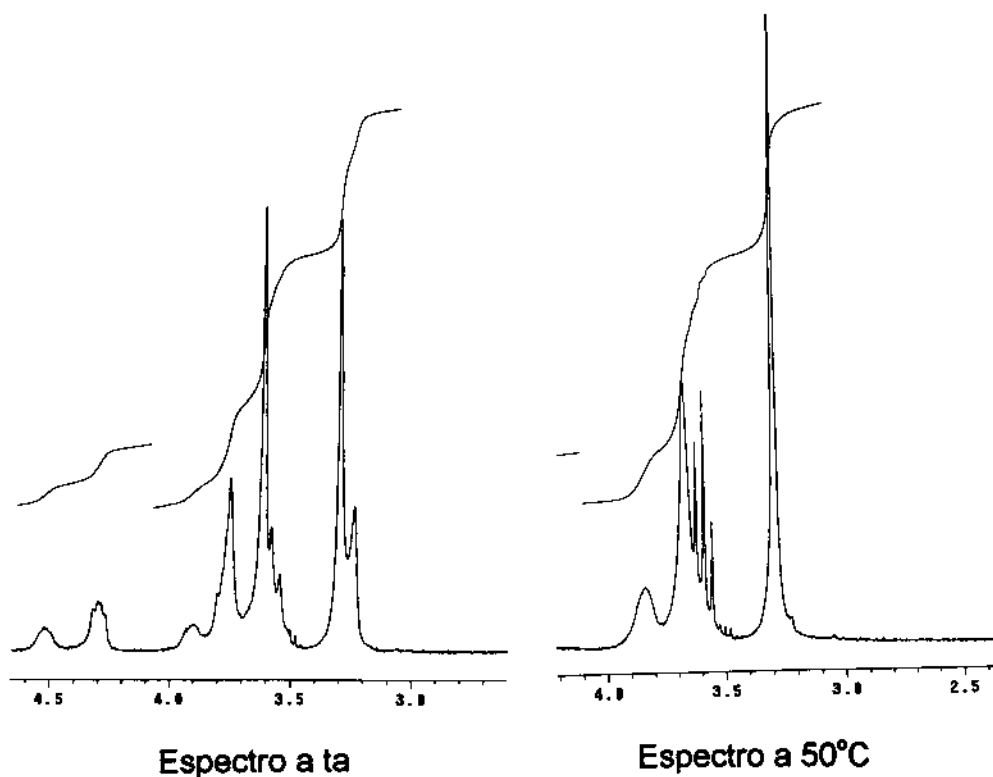
RMN ^1H	H-8	H-9	H-10	<i>t</i> -Bu	Ph ₂
δ (ppm)	-	3,29	-	1,10	7,41 e 7,67
Integr.	-	3H	-	9H	10H
Multipl.	-	s	-	s	m
J (Hz)	-	-	-	-	-

Tabela 45 - Dados de RMN ^{13}C do composto **76**.

RMN ^{13}C	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7
δ (ppm)	91,4	82,5	80,7	60,2	59,0	55,9

RMN ^{13}C	C-8	C-9	C-10	<i>t</i> -Bu	Ph ₂
δ (ppm)	155,1	52,9	171,1	18,9	127,8; 129,9
				26,5	132,6; 135,5

Analisando os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C , notou-se alguns sinais duplicados e resolveu-se fazer um espectro de ressonância magnética de hidrogênio a 50°C. Observou-se que os singletos duplicados em 3.30 e 3.70 ppm no espectro a temperatura ambiente, coalesceram a 50°C, demonstrando a presença de um único composto e não de estereoisômeros.



Comparando o espectro de ^1H RMN do composto **76**, com o do composto diidroxilado **75**, não observou-se o aparecimento ou desaparecimento de nenhum sinal, visto que a incorporação do grupo de proteção carbonato não acrescenta hidrogênios. Mas, ao analisar os espectros de carbono, notou-se o aparecimento de um sinal em 171.1 ppm, indicando a presença do carbono da carbonila do grupo carbonato.

Levando em consideração a constante de acoplamento entre os hidrogênios em C-3 e C-4, pode-se supor que a constante de acoplamento vicinal maior ($J=6$ Hz) corresponde a relação *cis* entre os hidrogênios, enquanto a constante de acoplamento menor, como entre C-2 e C-3 ($J\sim 0$) pertence a relação *trans*, já que na relação *cis*, estes prótons estariam em um ângulo diédrico de, aproximadamente, 0° , enquanto na relação *trans* os prótons estariam em um ângulo de, aproximadamente, 90° . A relação entre os prótons em C-4 e C-5 também é *trans* devido a constante de acoplamento próxima de zero. Estas relações entre os acoplamentos são muito claras no espectro de COSY, onde pode-se observar o acoplamento entre C-3 e C-4, enquanto que o acoplamento entre C-3 e C-2 é muito pequeno. Ao analisar C-5, observa-se apenas o seu acoplamento com os prótons de C-6, não havendo acoplamento com C-4 ($J=0$ Hz).

O $[\alpha]_D$ observado a temperatura de 20°C foi de $-21,3$ (0,008; AcOEt).

3.3 - CONCLUSÃO

Pode-se concluir com este trabalho que a metodologia desenvolvida pelo nosso grupo de pesquisa⁵² para síntese da (+)-3,4-diidroxirolilamina **66** é bastante versátil e foi utilizada com sucesso para síntese do aza-ribosídeo **75**.

A aza-ribose protegida foi sintetizada a partir do enecarbamato endocíclico **72**, com rendimento global de 33%. Esta rota apresenta vantagens em relação as relatadas na literatura, como a facilidade de funcionalizar o carbono C-2, sintetizando o aza-açúcar em apenas 3 etapas. Não observou-se a seletividade de faces esperada na reação de metoxialogenação do enecarbamato, gerando uma mistura de estereoisômeros trans **73c** e **73d**. A olefina **74** resultante da desidroalogenação, foi submetida imediatamente a condições de dihidroxilação devido a sua instabilidade, formando a aza-ribose protegida **75**. Com o objetivo de facilitar as análises espectrométricas, protegeu-se as hidroxilas do diol com um grupo carbonato, permitindo assim identificar a estereoquímica dos centros quirais. Notou-se a presença de apenas um isômero. Provavelmente o composto **73c** sofreu a desidroalogenação mais rapidamente que o seu estereoisômero **73d**, que foi eliminado na filtração com alumina básica.

A troca da metoxila do composto **76** por uma metila formando o composto **77** ainda não foi efetuada, mas pode ser realizada utilizando organo cupratos ou compostos de Grignard e organozinco.

EXPERIMENTAL

4 - EXPERIMENTAL

4.1 - MATERIAIS E MÉTODOS

4.1.1 - PROCEDIMENTOS GERAIS.

Em todas as reações sensíveis a presença de umidade a vidraria foi seca em estufa a 140°C pelo tempo mínimo de 4 horas e resfriadas em dessecador.

Todas as reações tiveram agitação magnética através de barras magnéticas recobertas com teflon.

Os solventes foram removidos em rotaevaporador Buchi, e o solvente residual removido em bombas de alto vácuo.

4.1.2 - REAGENTES E SOLVENTES.

Solventes e reagentes foram preparados e ou purificados conforme descrito abaixo:

- a) Destilação em presença de CaH_2 .
 - DIPA (diisopropilamina), piridina.
- b) Pré-secagem em CaH_2 , seguido de destilação na presença de sódio metálico e benzofenona, sob atmosfera de nitrogênio seco:
 - THF e tolueno
- c) Tratamento com magnésio metálico e iodo:
 - Metanol , etanol e *t*-butanol
- d) Destilação a partir de MgSO_4
 - DMF (dimetilformamida)

4.1.3 - CROMATOGRAFIA.

Cromatografia em camada fina: foi utilizado cromatofolhas de sílica 60 F₂₅₄ (Merck ou Aldrich) com indicador de fluorescência, de espessura 0,2 mm.

As placas foram reveladas pelos seguintes métodos:

- Ultravioleta;
- Vapor de iodo;
- Imersão em solução de ácido fosfomolibdico a 7% em etanol, seguido de aquecimento a aproximadamente 100°C.

Cromatografia em coluna: foi utilizada cromatografia "flash", termo este referido a técnica desenvolvida por Still⁶. Nesta técnica utiliza-se sílica gel (200 - 400 mesh) da Aldrich.

4.1.4 - DADOS FÍSICOS.

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e Carbono foram obtidos nos instrumentos Bruker AC 300P ou Gemini 300 (Varian). Os deslocamentos químicos (δ) estão representados em partes por milhão (ppm), utilizando como padrão interno tetrametilsilano (TMS). Os dados de RMN ¹H foram relatados da seguinte forma: Deslocamento químico (n° de prótons, multiplicidade, constante de acoplamento (J) em Hz.

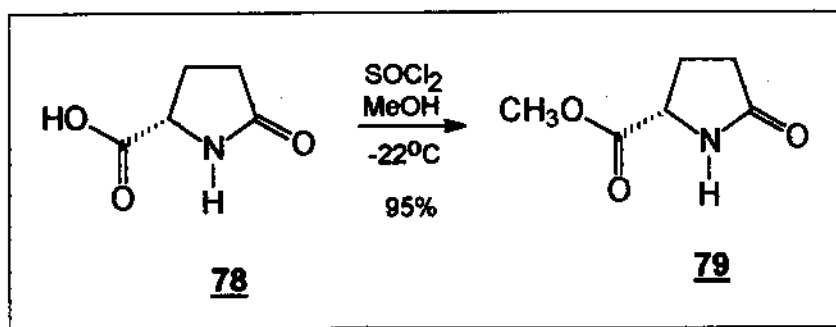
As abreviaturas utilizadas para indicar a multiplicidade dos sinais são: s=singlete, d=dubleto, t=triplete, m=multiplete, dd=duplodubleto, sl=singlete largo.

Os dados de RMN ¹³C foram relatados da seguinte forma: deslocamento químico (número de substituintes do carbono).

Os espectros de massa foram obtidos no aparelho MSD HP 5970B, com voltagem de feixe de elétrons de 70 eV. Os fragmentos foram descritos com

relação entre a unidade de massa atômica e carga (m/z) e a abundância relativa em porcentagem (%).

4.2 Síntese do Metil-(2S)-5-oxo-2-azolanocarboxilado **79**⁵³.



Em um balão de 250 mL, sob agitação magnética e atmosfera inerte, 5g (38,7 mmols) de ácido -(S)-piroglutâmico foi dissolvido em 50 ml de metanol seco e resfriado a temperatura de -22°C . Após 30 minutos de agitação, nestas condições, 2,10 mL (29,7 mmols) de cloreto de tionila foram adicionados, gota a gota, formando uma solução levemente amarelada. O meio reacional foi mantido sob agitação por aproximadamente 10 horas, deixando a temperatura dentro do balão atingir a temperatura ambiente. O solvente foi removido, sendo obtido um óleo, que foi destilado a 0,5 mmHg e temperatura de 160°C , fornecendo 5,20g (95%) do produto puro.

DADOS ESPECTROMÉTRICOS DE **79**.

I.V. (filme cm^{-1}), principais sinais.

3256, 2955, 1740, 1703, 1437, 1220, 714.

RMN ^1H (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, ta).

7,35 (1H, br), 4,24 (1H, dd, $J=8$ e 13Hz), 3,71 (3H, s), 2,38 (2H, m),
2,16 (2H, m).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, ta).

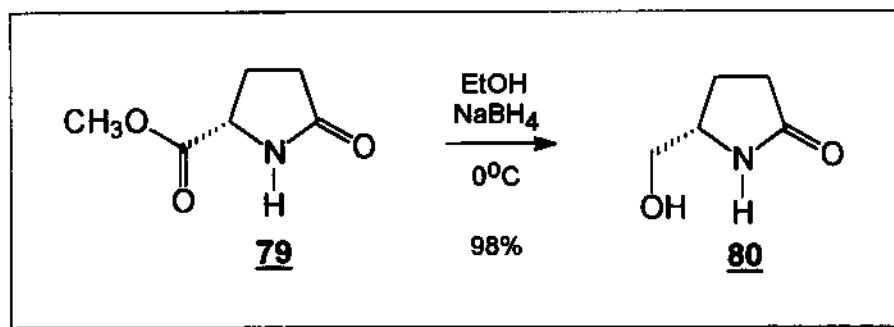
24,4 (CH_2), 29,0 (CH_2), 52,3 (CH_3), 55,3 (CH), 172,8 (C), 179,0 (C)

E.M. principais sinais.

143 (M^+), 84 (100%), 41 (5%).

$[\alpha]_D^{25} = +0,9$ (2,8; H_2O)

4.3 - Síntese do 5(S)-5-hidroximetil-2-azolanona 80⁵³.



Em um balão de 250 mL, sob agitação magnética e atmosfera inerte, 5,46g (38 mmols) do éster quiral **79** foi dissolvido em 40 mL de álcool etílico e resfriado num banho de gelo. Foi adicionado, após alguns minutos 1,87g (49 mmols) de boroidreto de sódio, deixando a solução turva. Após aproximadamente 10 horas de agitação deixou-se o meio atingir lentamente a temperatura ambiente, quando então o meio reacional foi acidificado com HCl concentrado até pH~3, sendo este, em seguida, neutralizado com bicarbonato de sódio até pH~7. Após filtração, em funil de vidro sinterizado recoberto com Celite, o filtrado foi concentrado a vácuo, obtendo-se um óleo levemente

amarelado. Este óleo foi submetido a cromatografia "flash" utilizando como eluente (AcOEt/ EtOH, 1:2) .O revelador utilizado para TLC foi o iodo. Sendo obtido 4,30g (98%) do álcool **80** na forma de um sólido branco (pf= 86°-87°C).

DADOS ESPECTROMÉTRICOS DE **80**.

I.V. (filme cm⁻¹), principais sinais.

3333, 2933, 1676, 1420, 1282, 651.

RMN ¹H (CDCl₃, δ, ppm, 300 MHz, ta).

7,33 (1H, s), 3,80 (1H, m), 3,69 (1H, dd, J=3 e 14Hz), 3,44 (1H, dd, J=7 e 18Hz), 2,36 (2H, m), 2,18 - 1,81 (2H, 2 m).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ, ppm, 300 MHz, ta).

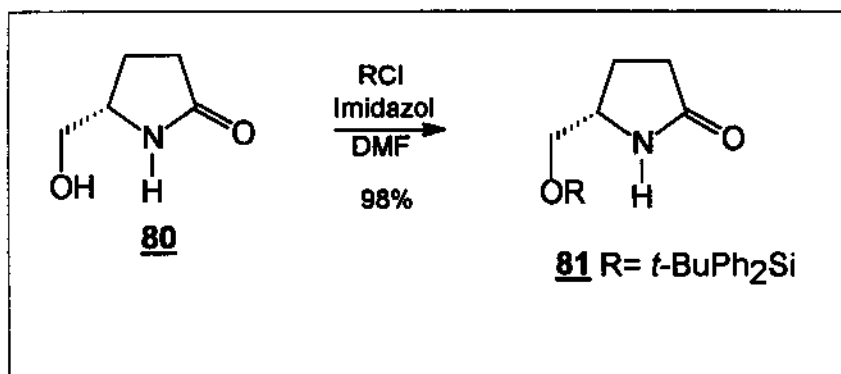
22,3 (CH₂), 30,0 (CH₂), 56,3 (CH), 65,7 (CH₂), 179,8 (C).

[α]_D²⁰ = +33,3 (1,72; EtOH) a 25°C

E.M. principais sinais.

115 (M⁺), 84 (100%), 41 (5%).

4.4 - Síntese do 5(S)-5-(*t*-butil-difenil-sililoximetil)-2-azolanona **81**⁵⁵.



Em um balão de 50 mL, sob agitação magnética e atmosfera inerte, contendo 3g (27 mmols) do álcool 80, foi adicionada uma solução de 4,5g (66 mmols) de imidazol em 8 ml de DMF. Em seguida, 8,8 ml (33 mmols) de cloreto de *t*-butildifenilsilano foram adicionados lentamente. Após 10 horas de agitação adicionou-se água, turvando o meio reacional. O produto foi extraído com AcOEt e a fase orgânica tratada com sulfato de sódio anidro. Após filtração, o solvente foi removido em rotaevaporador, obtendo-se um óleo levemente amarelado. A purificação deste material foi feita através de cromatografia "flash" utilizando como eluente (AcOEt/ hexano 2:1). O revelador utilizado para TLC foi iodo. Sendo obtido 9,03g (98%) do álcool protegido 81 na forma de um sólido branco (PF= 98°-99°C).

DADOS ESPECTROMÉTRICOS DE 81

I.V. (filme cm^{-1}), principais sinais.

3211, 3070, 2929, 2858, 1699, 1427, 1113, 702.

RMN ^1H (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, ta).

7,64 - 7,40 (10H, m), 6,10 (1H, s), 3,80 (1H, m), 3,65 - 3,54 (2H, m), 2,32 (2H, m), 2,05 (2H, m), 1,05 (9H, s).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, ta).

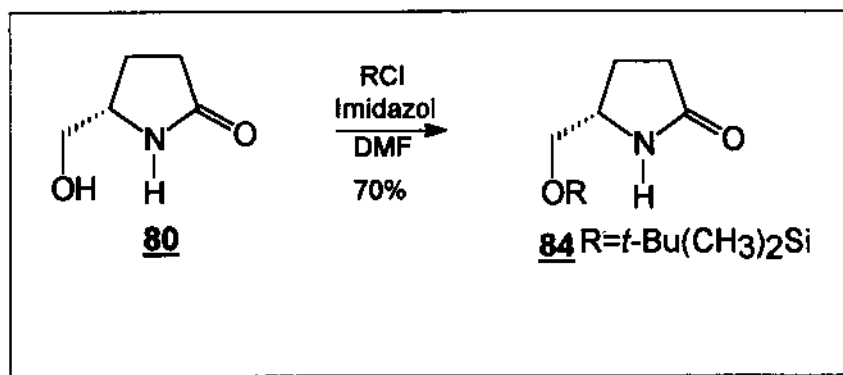
15,9 (C), 22,8 (CH_2), 26,8 (CH_3), 29,8 (CH_2), 55,8 (CH), 67,6 (CH_2), 128,3 (CH), 130,4 (CH), 133,4 (C), 136,0 (CH), 178,7 (C).

E.M. principais sinais.

354 (M^+), 213 (100%), 183 (30%), 135 (15%) 105 (15%).

$[\alpha]_D = +10,1$ ($c_{1,26}$; EtOH) a temperatura de 25°C.

4.5 - Síntese do 5(S)-5-(*t*-butil-dimetil-sililoximetil)-2- azolanona **84**⁵⁵.



Em um balão de 50 mL, sob agitação magnética e atmosfera inerte, contendo 2g (18 mmols) do álcool **80**, foi adicionada uma solução de 3,0g (46 mmols) de imidazol em 20 ml de DMF. Em seguida, 4,0g (26 mmols) de cloreto de *t*-butildimetilsilano (TDBMS) foram adicionados lentamente. Após 10 horas de agitação adicionou-se água, turvando o meio reacional. O produto foi extraído com AcOEt e a fase orgânica tratada com sulfato de sódio anidro. Após filtração o solvente foi removido em rotaevaporador, obtendo-se um óleo levemente amarelado. A purificação foi feita através de cromatografia "flash" utilizando como eluente (AcOEt/ hexano 2:1). O revelador utilizado para TLC foi o iodo. Sendo obtido 2,78g (70%) do álcool protegido **84** na forma de um óleo incolor.

DADOS ESPECTROMÉTRICOS DE **84**I.V. (filme cm^{-1}), principais sinais.

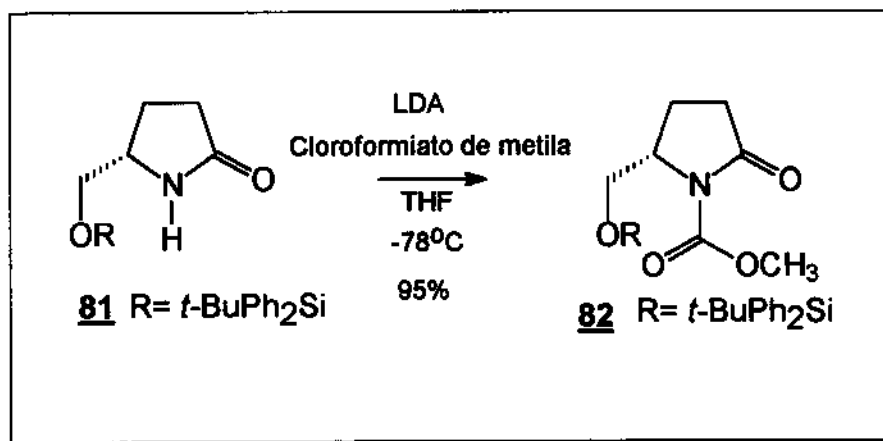
3242, 2955, 2856, 1700, 1462, 1255, 1117, 777.

RMN ^1H (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, ta).8,18 (1H, br), 3,65 (1H, m), 3,55 (2H, d, $J=4$ Hz), 2,20 (2H, m),

1,80 (2H, m), 1,00 (9H, s).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, ta).17,8 (C), 22,6 (CH_2), 25,5 (CH_3), 29,4 (CH_2), 52,2 (CH), 65,9 (CH_2),

178,1 (C).

4.6 - Síntese da Metil-(2S)-2-(*t*-butil-difenil-sililoximetil)-5-oxazolano-1-carboxilado **82**⁵⁶.

Em um balão de 50 mL, provido de agitação magnética e atmosfera inerte, foi adicionado 0,56 mL (4,3 mmols) de DIPA e 5 mL de THF. Esta solução foi resfriada a 0°C e, em seguida, foi adicionado 6,2 mL (4,3 mmols) de *n*-butilítio. Após 15 minutos de agitação o meio reacional foi resfriado a -78°C e 1g (4 mmol) do álcool protegido **81** foi adicionado na forma de uma solução em 10 mL de THF, através de uma cânula. Após 45 minutos de agitação foi adicionado 0,45 mL (4,8 mmols) de cloroformiato de metila e, após outras 3 horas de agitação, foram adicionados 20 mL de solução saturada de cloreto de amônio, o banho de gelo seco em etanol foi retirado deixando-se o meio reacional atingir a temperatura ambiente. O produto foi extraído com AcOEt e a fase orgânica tratada com sulfato de sódio anidro. Após filtração o solvente foi removido a vácuo, obtendo-se um sólido levemente amarelado. Este foi submetido a cromatografia "flash" utilizando como eluente (AcOEt/ hexano 1:1). O revelador utilizado para TLC foi iodo. Sendo obtido 1,10g (95%) da lactama protegida **82** na forma de um sólido branco (pf=133° - 134°C).

DADOS ESPECTROMÉTRICOS DE **82**

I.V. (filme cm⁻¹), principais sinais.

3010, 2956, 2855, 1752, 1716, 1427, 1104, 700.

¹H RMN (CDCl₃, δ, ppm, 300 MHz, ta).

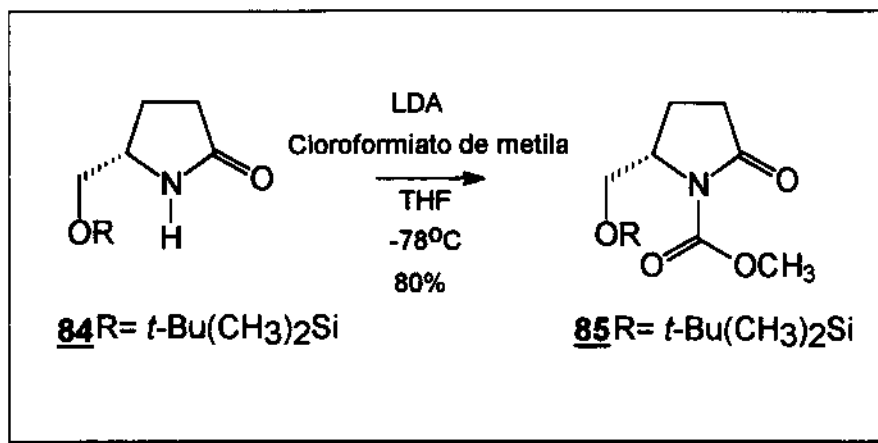
7,62 - 7,40 (10H, m), 4,27 (1H, m), 3,92 (2H, dd, J=4 e 14Hz), 3,76 (3H, s), 2,81 - 2,40 (2H, m), 2,12 (2H, m), 1,04 (9H, s).

¹³C RMN (CDCl₃, δ, ppm, 300 MHz, ta).

18,8 (C), 20,9 (CH₂), 26,9 (CH₃), 32,1 (CH₂), 53,2 (CH₃), 58,7 (CH), 64,6 (CH₂), 127,9 (CH), 130,0 (CH), 133,1 (C), 135,7 (CH), 152,2 (C), 177,9 (C).

[α]_D= -25,0 (1,276; AcOEt) a temperatura de 25°C.

4.7 - Síntese da Metil-(2S)-2-(*t*-butil-dimetil-sililoxi)-5-oxoazolano carboxilado 85⁵⁶.



A lactama protegida 85 foi obtida de forma análoga a lactama protegida 82 descrita na página anterior. O composto 85 foi obtido na forma de um sólido branco (PF=75° - 76°C) com rendimento de 80%.

DADOS ESPECTROMÉTRICOS DE 85

I.V. (filme cm⁻¹), principais sinais.

2954, 2856, 1732, 1712, 1439, 1117, 777, 667.

RMN ¹H (CDCl₃, δ, ppm, 300 MHz, ta).

4,10 (1H, m), 3,82 (1H, dd, J=3 e 13Hz), 3,72 (3H, s), 3,60 (1H, dd, J=2 e 13Hz), 2,04 (2H, m), 1,99 (2H, m), 0,73 (9H, s).

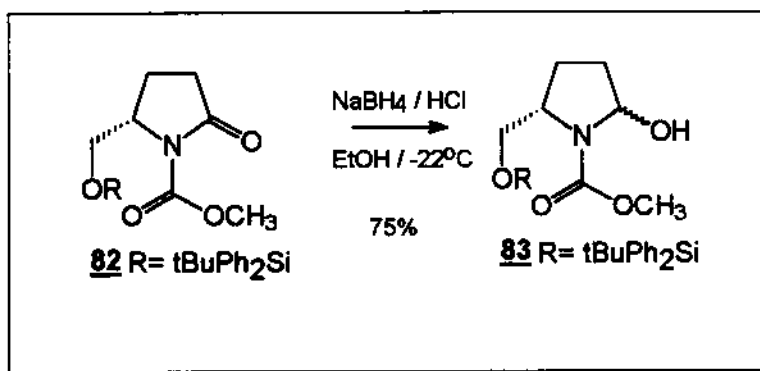
RMN ¹³C (CDCl₃, δ, ppm, 300 MHz, ta).

-6,3 (CH₃), 17,4 (C), 20,7 (CH₂), 25,2 (CH₃), 31,8 (CH₂), 52,9 (CH₃), 58,5 (CH), 63,7 (CH₂), 152,2 (C), 174,5 (C).

E.M. principais sinais.

272 (M⁺), 230 (100%), 154 (30%), 89 (95%), 59 (20%).

4.8 - Síntese do Metil (5S)-2hidroxi-5-(*t*-butil-difenil-sililoximetil)-azolano-1-carboxilado **83⁵⁷.**

**MÉTODO A:**

Em um balão de 100 mL, sob agitação magnética, 1g (2,4 mmols) da lactama protegida **82** foi dissolvido em 50 ml de etanol. Esta solução foi resfriada a -22°C (CCl₄ + CO₂ sólido). Em seguida, 1,18g (21 mmols) de boroidreto de sódio foi adicionado. A cada 10 minutos, no decorrer da reação, foram adicionadas 5 gotas de solução de HCl 4N. Após 2 horas de agitação o meio reacional foi vertido numa solução de diclorometano e água resfriada a -22°C. Deixou-se a solução atingir a temperatura ambiente e então a fase orgânica foi tratada com sulfato de sódio anidro. Após filtração o solvente foi removido em rotaevaporador, obtendo-se um óleo transparente que foi submetido a cromatografia "flash" utilizando-se como eluente (hexano/AcOEt 2:1). O revelador utilizado para TLC foi ácido fosfomolibdico. Sendo obtido 0,75g (75%) da mistura de lactamois *cis* e *trans* na forma de um óleo transparente.

MÉTODO B:

Em um balão de 100 mL, sob agitação magnética e atmosfera inerte, 1g (2,4 mmols) da lactama protegida **82** foi dissolvida em 30 mL de THF. Esta solução foi resfriada a -78°C . Em seguida, foi adicionado 3,4 mL (3,3 mmols) do superhidreto trietil-boroidreto de lítio em solução 1M em THF, e o meio reacional foi agitado por 2 horas. Após este período foram adicionados 25 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio e deixou-se o meio reacional atingir a temperatura ambiente. O produto foi extraído com diclorometano e a fase orgânica tratada com sulfato de sódio anidro. Após filtração, o solvente foi removido em rotaevaporador. O óleo transparente obtido foi submetido a cromatografia "flash" utilizando como eluente (hexano/AcOEt 2:1). O revelador utilizado para TLC foi ácido fosfomolibdico. Sendo obtido 0,98g (98%) da mistura de lactamois *cis* e *trans* na forma de óleo transparente.

DADOS ESPECTROMÉTRICOS DE **83**

I.V. (filme cm^{-1}), principais sinais.

3444,3070, 2954, 2856, 1703, 1452, 1113, 713.

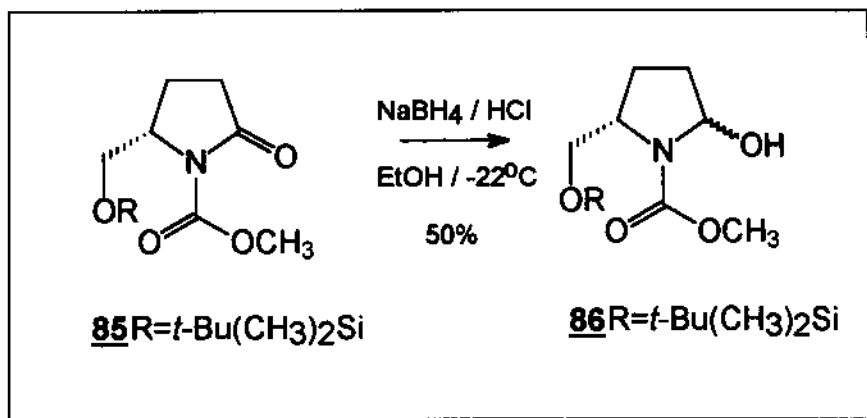
RMN ^1H (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, ta).

7,70 - 7,42 (10H, m), 5,54 (1H, br), 4,14 (1H, m), 3,90 (2H, m), 3,65 (3H,s), 2,20 (2H, m), 1,98 (2H, m), 1,10 (9H, s).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, ta).

13,7 (C), 25,4 (CH_2), 26,6 (CH_3), 30,2\30,7 (CH_2), 51,6 (CH_3), 58,0\58,4 (CH), 64,1\64,3 (CH_2), 82,2\82,7 (CH), 127,6 (CH), 129,5 (CH), 133,3 (C), 135,5 (CH),155,1 (C).

4.9 - Síntese do Metil (5S)-2-hidroxi-5-(*t*-butil-dimetil-sililoximetil) azolano-1-carboxilado 86⁵⁷.



MÉTODO A:

De maneira análoga ao MÉTODO A descrito na página 89o lactamol 86 foi obtido na forma de um óleo transparente com rendimento de 50%.

MÉTODO B:

De maneira análoga ao MÉTODO B descrito na página 90 o lactamol 86 foi obtido com 63% de rendimento.

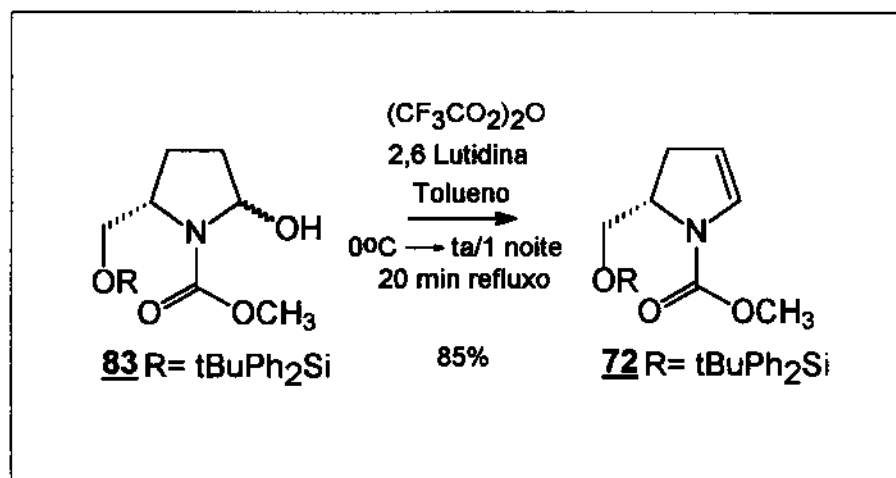
DADOS ESPECTROMÉTRICOS DE **86**I.V. (filme cm^{-1}), principais sinais.

3450, 2954, 2858, 1699, 1462, 1255, 1097, 777.

RMN ^1H (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, ta).

5,62 (1H, br), 4,10 (2H, m), 3,74 (3H, br), 3,62 (1H, m),

2,04 (2H, m), 1,98 (2H, m), 0,88 (9H, s).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, ta).-5,8 (C), 18,0 (C), 23,3\24,8 (CH_2), 25,6 (CH_3), 31,4\33,5 (CH_2), 52,3 (CH_3),59,0\59,4 (CH), 62,4\63,6 (CH_2), 81,6\82,9 (CH), 154,6\155,8 (C).4.10 - Síntese do Metil (2S)-2-(*t*-butil-difenil-sililoximetil)-2,3-diidro-1H-1-azolcarboxilado **72**⁵³.

Em um balão de 50 mL, sob agitação magnética e atmosfera inerte, 0,5g (1,2 mmols) do lactamol **83** foi dissolvido em 8 mL de tolueno. Esta solução foi resfriada a 0°C e, em seguida, 2,9 mL (24 mmols) de 2,6 lutidina foram adicionados. Alguns minutos depois, 0,2 mL (1,2 mmol) de anidrido trifluoroacético foi adicionado. O meio reacional foi mantido a 0°C por 5 horas, após o que, deixou-se a solução atingir a temperatura ambiente e a manteve, sob agitação durante uma noite (~12h). Em seguida o meio reacional foi refluxado durante 20 minutos. Após este tempo de refluxo o meio foi resfriado a ta, em seguida adicionou-se 15 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio ao meio reacional. O meio reacional foi particionado em funil de separação e a fase orgânica foi então destilada à vácuo obtendo-se um óleo amarelo que foi submetido a cromatografia "flash" utilizando como eluente (hexano / AcOEt 15%). O revelador utilizado para TLC foi ácido fosfomolibdico. Sendo obtido 0,40g (85%) do enecarbamato **72** na forma de um óleo transparente.

DADOS ESPECTROMÉTRICOS DE **72**

I.V. (filme cm^{-1}), principais sinais.

3071, 2956, 2858, 1706, 1623, 1449, 1113, 702.

RMN ^1H (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, ta).

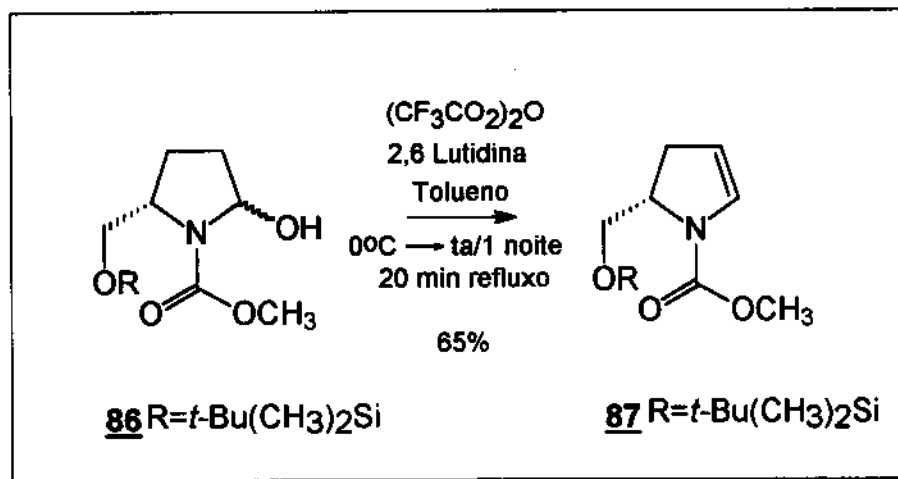
7,75 - 7,45 (10H, m), 6,53\6,68 (1H, br), 5,05 (1H, br), 4,10 (2H, m), 3,60\3,72 (3H, s), 3,60 (1H, m), 2,85 (2H, br), 1,15 (9H, s).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, ta).

18,8 (C), 26,4(CH₃), 31,3 (CH₂), 51,8 (CH₃), 57,8 (CH), 60,3 (CH₂), 107,5 (CH), 127,6 (CH), 128,9 (CH), 129,5 (CH), 129,6 (C), 135,5 (CH), 152,8 (C).

$[\alpha]_D = -74,6$ (0,78; hexano) a temperatura ambiente.

4.11 - Síntese do Metil (2S)-2-(*t*-butil-dimetil-sililoximetil)-2,3-diidro-1H-1-azolcarboxilado 87⁵³.



De maneira análoga ao procedimento descrito na página 93 o enecarbamato **87** foi obtido na forma de um óleo transparente com rendimento de 65%.

DADOS ESPECTROMÉTRICOS DE 87.

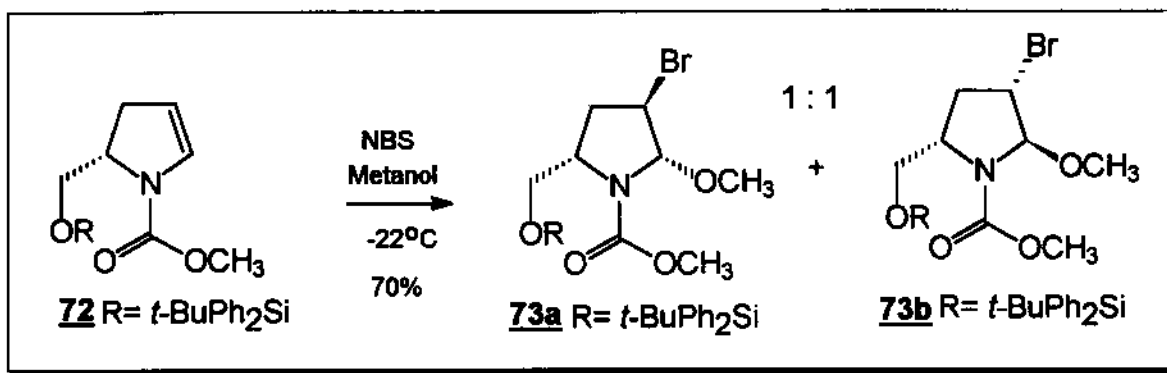
I.V. (filme cm⁻¹), principais sinais.

2954, 2858, 1709, 1624, 1450, 1132, 777.

RMN ¹H (CDCl₃, δ, ppm, 80 MHz, ta).

6,45 (1H, br), 4,95 (1H, m), 4,10 (2H, m), 3,85 (1H, br),
3,60 (3H, s), 2,70 (2H, m), 0,95 (9H, s).

4.12 - Síntese do metil (5S)-5-(*t*-butil-difenil-sililoximetil)-3-bromo-2-metoxiazolano-1-carboxilado 73a e 73b⁵⁸.



Em um balão de 25mL, sob agitação magnética e atmosfera inerte, 0,27g (1,5 mmol) de NBS foi dissolvido em 3 mL de metanol. Esta suspensão foi resfriada a -22°C e, em seguida, 0,5g (1,3 mmol) do enecarbamato **72** foi adicionado na forma de solução em 3 mL de metanol. Após 10 horas de agitação o solvente foi retirado em rotaevaporador. A emulsão residual foi dissolvida em 10 mL de éter etílico e, em seguida, uma solução de NaOH 1N, foi adicionada, gota a gota, até o meio amarelado tornar-se transparente. A fase orgânica foi tratada com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente evaporado em rotaevaporador. O óleo transparente obtido foi submetido a cromatografia “flash” utilizando como eluente (hexano/AcOEt 15%) e ácido fosfomolibdico como revelador. Sendo obtido 0,24g (70%) da mistura de metoxibromados **73a** e **73b** na forma de óleo transparente.

DADOS ESPECTROMÉTRICOS DE **73a** e **73b**I.V. (filme cm^{-1}), principais sinais.

3070, 2956, 2858, 1719, 1445, 1186, 1113, 702.

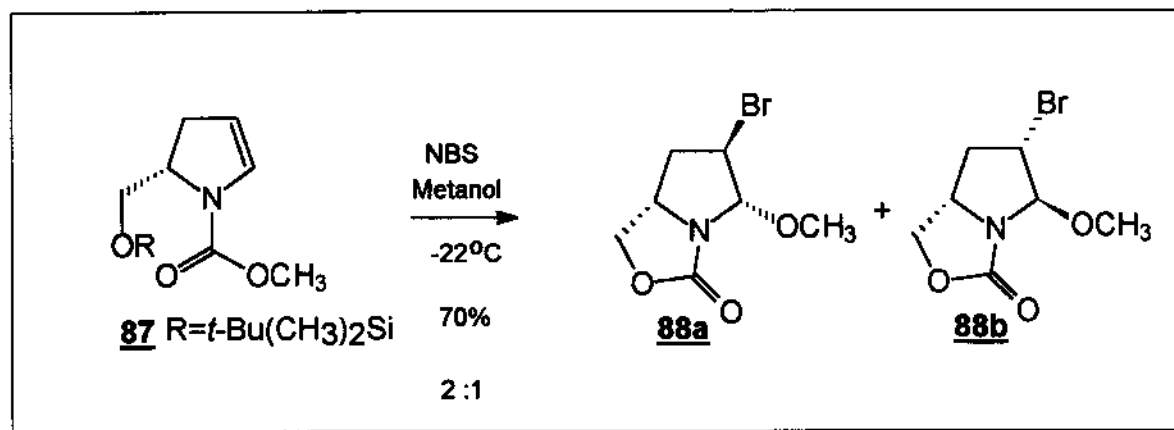
RMN ^1H (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, 65°C).7,79 - 7,45 (10H, m), 5,28\5,42 (1H, 2br), 4,20 (1H, d, $J=5$ Hz),

3,76 (2H, m), 3,63 (1H, m), 3,52\3,68 (3H, s), 3,26\3,32 (3H, s),

2,79 - 2,49 (2H, m), 1,14 (9H, s)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, ta).18,7 (C), 26,4 (CH_3), 34,8 (CH_2), 49,6\50,1 (CH_3), 52,4 (CH_3),55,0\55,4 (CH), 58,2\59,9 (CH), 63,9\63,8 (CH_3), 95,1\95,8 (CH),

127,5 (CH), 129,5 (CH), 129,6 (C), 135,4 (CH), 157,2 (C).

4.13 - Síntese do 7(aS)-6-bromo-5-metoxiperidroazolo[1,2-c][1,3]-3-oxazolona **88a** e **88b**⁵⁸.

De maneira análoga ao procedimento descrito na página 96 a mistura de metoxibromados **88a** e **88b** foi obtida na forma de óleo transparente com um rendimento de 70%.

DADOS ESPECTROMÉTRICOS DE 88a e 88b.

I.V. (filme cm^{-1}), principais sinais.

2923, 1707, 1447, 1389, 1163, 763.

RMN ^1H (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, ta).

5,54\5,50 (1H, 2s, 10Hz), 4,33 (2H, dd, $J=5$ Hz e 13Hz),

4,20 (1H, d, $J=4$ Hz), 4,11 (1H, t, $J=8$ Hz), 3,77 (3H, s),

3,65 (1H, dd, $J=3$ e 13Hz), 2,87 - 2,13 (2H, m).

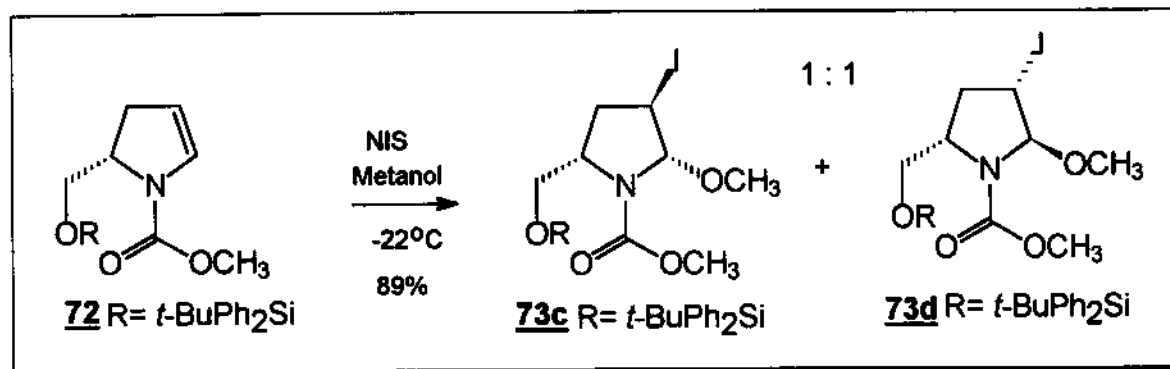
RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, ta).

32,9 (CH_2), 50,5 (CH), 52,8 (CH_3), 57,7 (CH), 65,1 (CH_2), 92,8\93,8 (CH),

155,5 (C).

E.M. principais sinais.

235(M^+), 204 (40%), 158(100%), 126 (25%).



De maneira análoga ao procedimento de página 96 a mistura de compostos iodo metoxilados **73c** e **73d** foi obtida na forma de um óleo rosado com um rendimento de 89%.

DADOS ESPECTROMÉTRICOS DE **73c** e **73d**.

I.V. (filme cm^{-1}), principais sinais.

3070, 2952, 2856, 1714, ~~1444~~, 1373, 1113, 702.

RMN ^1H (CDCl_3 , δ , ppm, 300MHz, ta).

7,70-7,40 (10H, m), 5,53\5,41 (1H, 2s), 4,26 (1H, d, J=5Hz), 4,05(2H, m),
3.95 (1H, m), 3,75\3,65 (3H, s), 3,35\3,30 (3H, s), 2,80 (1H, br),
2,40 (1H, br), 1,05 (9H, s).

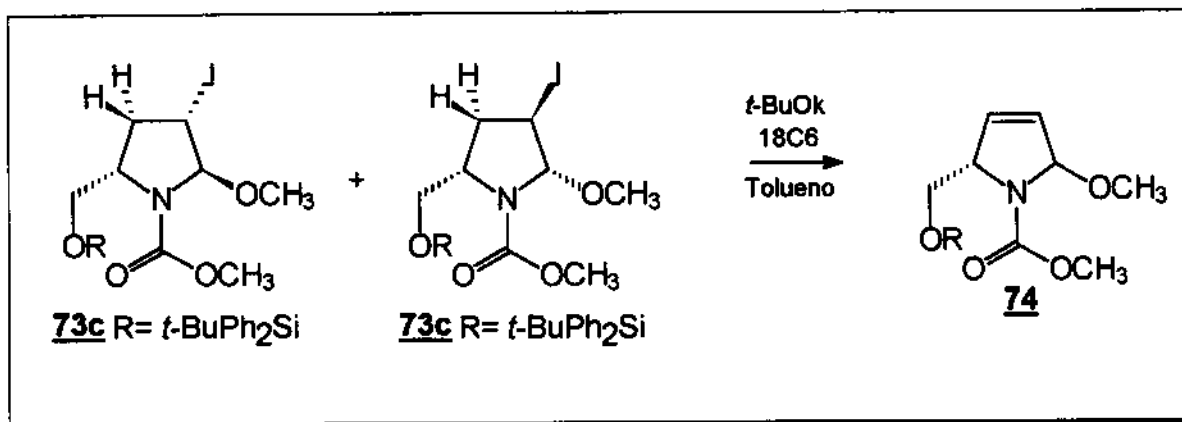
RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ , ppm, 300MHz, ta).

18,9 (C), 26,5 (CH₃), 30,6 (CH₂), 51,9 (CH₃), 52,5 (CH₃), 55,1\55,4 (CH),
58,3\58,8 (CH₂), 63,9\64,5 (CH), 97,0\97,6 (CH), 127,7 (CH), 129,7 CH),
129,5 (C), 135,5 (CH), 156,0\156,9 (C).

E.M. principais sinais.

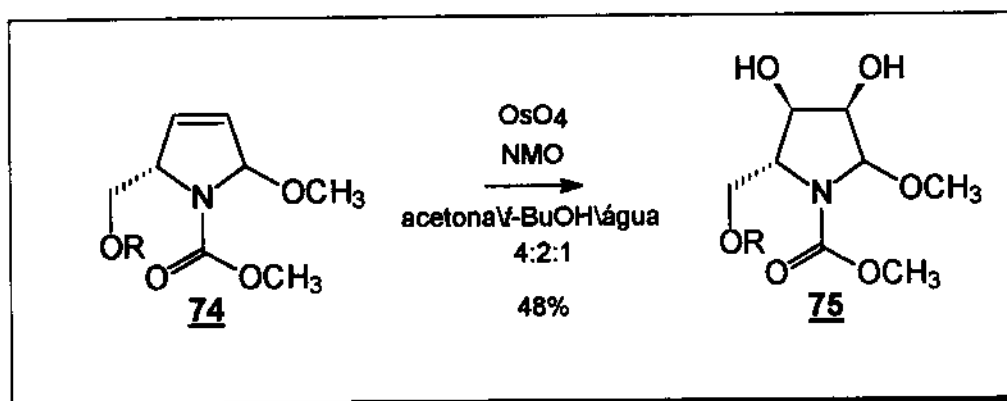
522 (M+ -31), 496 (60%), 464 (45%), 213 (100%), 183 (40%).

4.15 - Síntese do metil (2*R*,5*S*)-2-(*t*-butil-difenil-sililoximetil)-5-metoxi-2,5-diidro-1*H*-1-azolecarboxilado 74⁶⁰.



Em um balão de 25 mL, sob agitação magnética e atmosfera inerte, 0,06g (4,5 mmols) de *t*-BuOK foi dissolvido em 2mL de tolueno. Em seguida uma solução contendo 0,31g (0,6 mmols) da mistura iodometóxi **73a** e **73b** em 2 mL de tolueno foi adicionada. Em seguida, 0,016g (5mmols%) de 18-coroa-6 foi adicionado. Esta reação foi acompanhada por CCD, utilizando como eluente (hexano\éter etílico 20%). Após aproximadamente 2 horas de agitação, o meio reacional foi filtrado em 2cm de alumina básica e lavado com 60 mL de (hexano\éter etílico 50%). Após a remoção do solvente em rotaevaporador, obteve-se 0,13g da olefina **74** na forma de um óleo incolor. Devido a sua instabilidade este composto não foi purificado, nem caracterizado.

4.16 - Síntese do Metil (5S,2R,3R,4R)-3,4-diidroxi-2-(*t*-butil-difenil-sililoximetil)-5-metoxiazolano-1-carboxilado 75⁶¹.



Em um balão de 50 mL, sob agitação magnética, 0,13g (0,30 mmol) da olefina **74** foi dissolvida em 7 mL do sistema de solvente (acetona/*t*-BuOH/água 4:2:1). Em seguida, 0,07g (0,6 mmol) de óxido de N-metil morfolina foi adicionado ao meio reacional. Após 10 minutos de agitação 2 mL de solução aquosa 4% de OsO_4 foram adicionados. A reação foi acompanhada por CCD, utilizando como eluente (hexano/éter etílico 20%). Após aproximadamente 36 horas de agitação, sulfito de sódio foi adicionado até que o meio reacional se tornasse transparente, e mantido sob agitação por 40 minutos. Em seguida sulfato de sódio foi adicionado e após alguns minutos o meio foi filtrado e o sal lavado. O produto foi obtido na forma de um óleo incolor em 48% de rendimento após coluna cromatográfica utilizando como eluente (AcOEt/Hexano 1:2), a partir de **73c** e **73d**.

DADOS ESPECTROMÉTRICOS DE 75.**I.V. (filme cm^{-1}), principais sinais.**

3389, 3055, 2936, 1674, 1453, 1380, 1114, 700

RMN ^1H (CDCl_3 , δ , ppm, 300MHz, ta).

7,65-7,40 (10H, m), 5,32 (1H, br), 4,90 (1H, br), 4,58 (1H, br),
4,10-3,90 (2H, m), 3,58 (1H, m), 3,70 (3H, s), 3,36-3,28 (3H, s),
1,10 (9H, s).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ , ppm, 300MHz, ta).

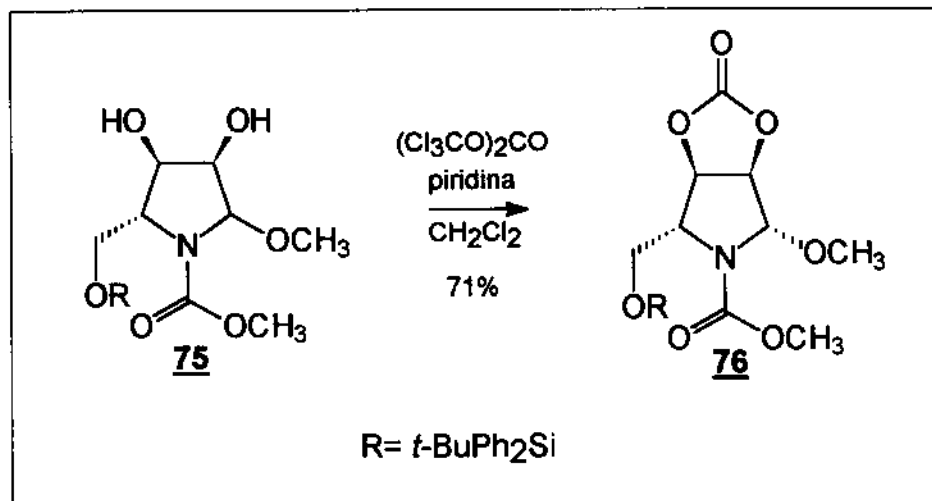
19,1 (C), 26,7 (CH_3), 50,8 (CH_3), 52,6 (CH_3), 60,5 (CH),
63,4 (CH_2), 70,5 (CH), 73,9 (CH), 89,5 (CH), 127,9 (CH), 129,3 (CH),
133,1 (C), 135,6 (CH), 155,3 (C).

E.M. principais sinais.

213 (100%), 135 (15%), 59 (20%).

$[\alpha]_D = -15,5^\circ$ (0,008; AcOEt).

4.17 - Síntese do metil (6S,3aR,4R,6aR)-4-(*t*-butil-difenil-sililoximetil)-6-metoxi-2-oxoperidro [1,3] dioxo [4,5-c]-5-azolcarboxilado 76⁵⁴.



Em um balão de 50 mL, e sob agitação magnética e atmosfera inerte, 0,21g (0,46 mmol) do diol 75, foi dissolvido em 3 mL de piridina. Em seguida 0,05g (0,18 mmol) de trifosgênio dissolvido em 6mL de diclorometano foi adicionado. Após 18 horas de agitação, o solvente do meio reacional foi evaporado, formando uma emulsão marron, que foi submetida a cromatografia flash, utilizando como eluente (hexano\AcOEt 2:1),. Sendo obtido 0,16g (71%) do carbonato 76 na forma de um óleo amarelado.

DADOS ESPECTROMÉTRICOS DE 76.

I.V. (filme cm⁻¹), principais sinais.

3070, 2956, 1815, 1718, 1446, 1380, 1100, 703

RMN ^1H (CDCl_3 , δ , ppm, 300MHz, 50°C).

7,67-7,41 (10H, m), 5,34 (1H, br), 5,22 (1H, d, $J=6$ Hz),

4,88 (1H, d, $J=6$ Hz), 4,38 (1H, br), 3,84 (1H, br),

3,67 (3H, s), 3,59 (1H, t, $J=10$ Hz) 3,29 (3H, s), 1,10 (9H, s).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ , ppm, 300MHz, ta).

18,9 (C), 26,5 (CH_3), 52,9 (CH_3), 55,9 (CH_3), 59,0 (CH_2), 60,2 (CH),

80,7 (CH), 82,5 (CH), 91,4 (CH), 127,8 (CH), 129,9 CH),

132,6 (C), 135,5 (CH), 155,1, 171,1 (C).

$[\alpha]_D = -21,3$ (0,008; AcOEt).

REFERÊNCIAS

BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

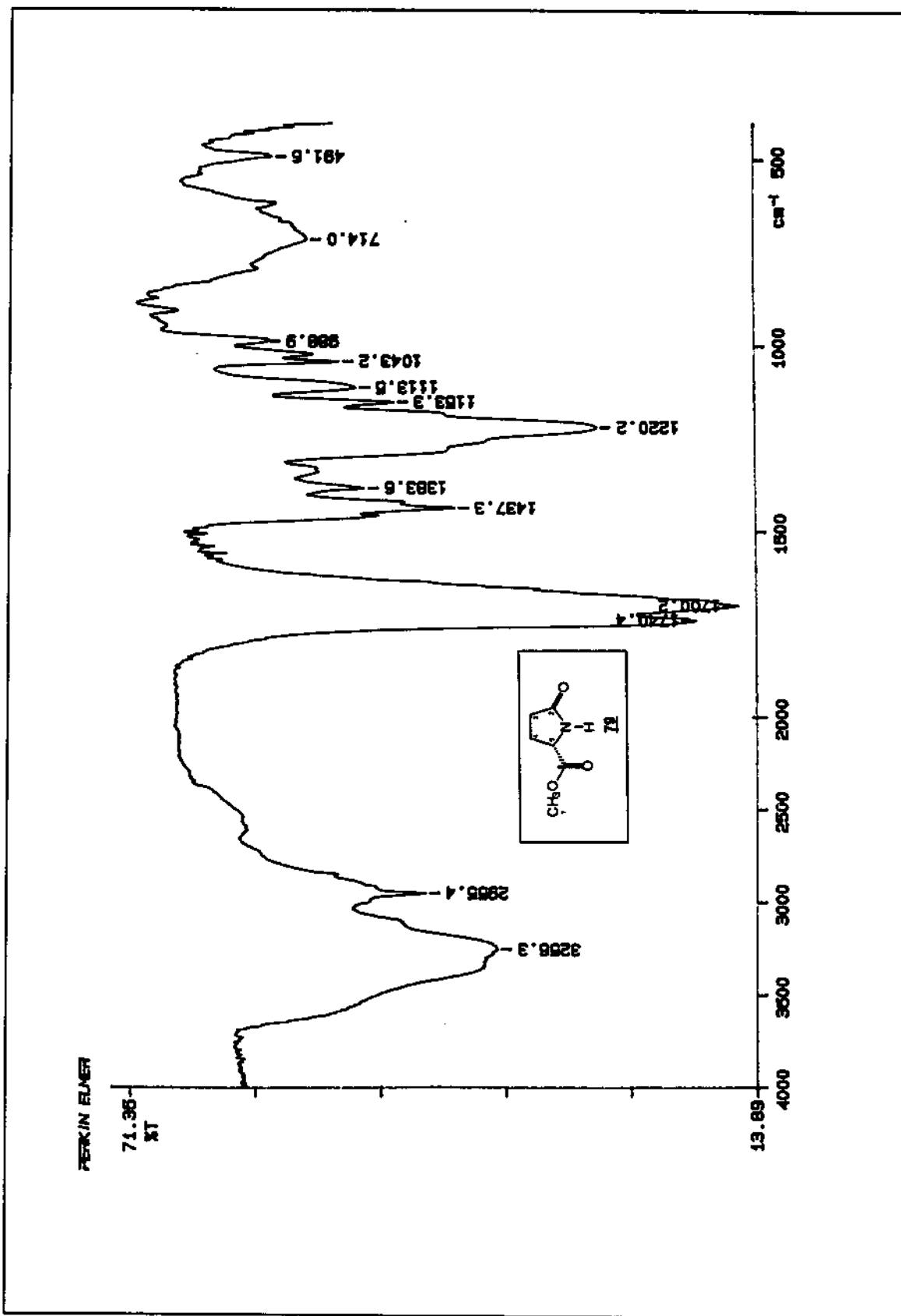
- 1) a) Jäger, V.; Hümmer, W. *Angew. Chem.*, Int. Ed. Engl. **1990**, 29, 1171.
b) Wong, C.; Halcomb, R.; Ichikawa, Y.; *Angew. Chem.* **1995**, 107, 569.
c) Wong, C.; Halcomb, R.; Ichikawa, Y.; *Angew. Chem.* Int. Ed. Engl. **1995**, 34, 521.
- 2) Wong, C.; Liu, K.; Kajimoto, T.; Chen, L., *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6280.
- 3) a) Wong, C.; Chen, L.; Wang, R., *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1492.
b) Wong, C.; Fotsch, C. Look, G. *Acc. Chem. Res.* **1993**, 26, 182.
- 4) a) Sinnot, M.L. *Chem. Rev.* **1990**, 90, 1171. b) Winchester, B.; Fleet, G. *Glycobiology*, **1992**, 2, 199.
- 5) Anzeveno, P.; Creemer, L.; Daniel, J. King, C.; Liu, P. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 2539.
- 6) a) Bernaki, R.; Niedbala, M.; Korytnyk, W. *Cancer Metastasis Rev.* **1985**, 4, 81.
- 7) a) Elbein, A.D. *Ann. Rev. Biochem.* **1987**, 56, 497. b) Vogel, P. *Scienze* marzo **1993**, 125, 46.
- 8) Ishida, N.; Kumagai, K.; Niida, T.; Tsurouka, T.; Yumoto, H. *J. Antibiot.*, ser. A **1967**, 20, 66.
- 9) a) Truscheit, E.; Frommer, W.; Junge, B.; Schmidt, D, *Angew. Chem.* Int. Ed. Engl. **1981**, 20, 744.
b) Caudeary, M.; Tappy, L.; Temler, E.; J. *Metab. Clin. Exp.* **1986**, 35, 472.
- 10) a) Elbein, A.; Molyneux, R. in *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*; Pelletier, S.W., Ed.; Wiley-Interscience: New York, 1987; Vol. 5, Ch. 1. b) Howard, A.; Michael, J. in *The Alkaloids*; Brossi, A., Ed.; Academic Press: New York, 1986; Vol. 8, Ch. 3.
- 11) a) Vogel, P.; *Chimica Oggi*, **1992**, August-September, 9. b) Legler, G.

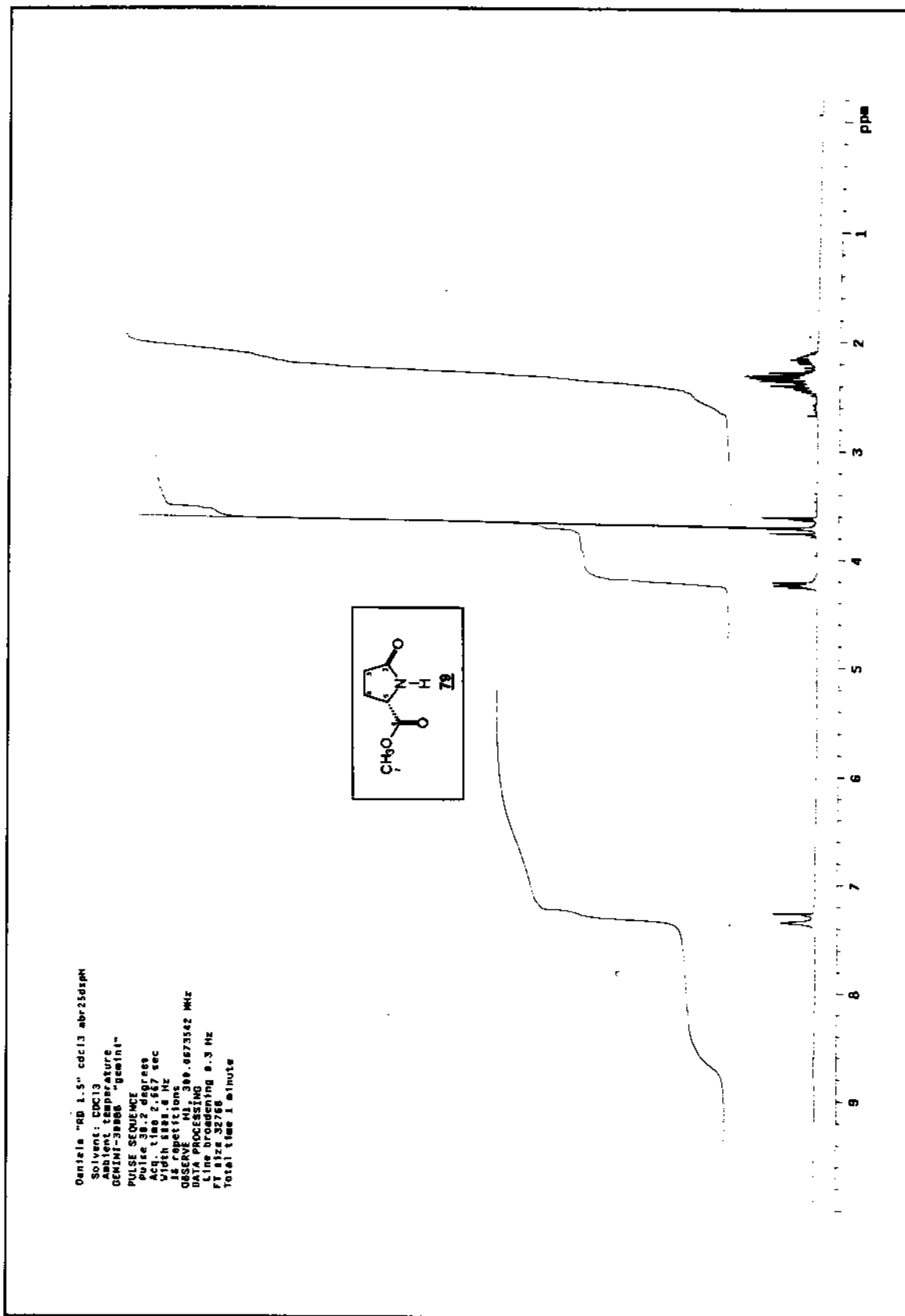
- Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1990**, 48, 319.
- 12) a) Murao, A.; Miyata, S.; *Agric. Biol. Chem.* **1980**, 44, 219.
 b) Daigo, K.; Inamori, Y.; Takemo, T.; *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, 34, 2243.
- 13) a) Hohenschultz, L.; Bell, E.; Jewess, P.; Leworthy, D.; Price, R.;
Phytochemistry, **1981**, 20, 811.
 b) Nash, R.; Fellows, L.; Dring, J.; Striton, C.; Carter, D.; Bell, E.
Phytochemistry, **1988**, 27, 1403.
- 14) a) Guengerich, F.; DiMari, S.; Broquist, H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 2055.
 b) Yasuda, N.; Tsutsumi, H.; Takaya, T. *Chem. Lett.* **1984**, 1201.
- 15) a) Legler, G.; Julich, E.; *Carbohydr. Res.* **1984**, 128, 61.
 b) Evans, S.; Fellows, L.; Fleet, G.; *Phytochemistry* **1985**, 24, 1953.
- 16) a) Campbell, B.; Molyneux, R.; Jones, K.; *J. Chem. Ecol.* **1987**, 13, 1759.
 b) Sasak, V.; Ordovas, J.; Elbein, A.; Berninger, R.; *Biochem. J.* **1985**, 232, 759.
- 17) a) Dorling, P.; Huxtable, C.; Colegate, S.; *Biochem. J.* **1980**, 181, 649.
 b) Tulsiani, D.; Harris, T.; Touster, O.; *J. Biol. Chem.* **1982**, 257, 7936.
- 18) Burgess, K.; Henderson, L.; *Tetrahedron* **1992**, 48, 4045.
- 19) a) Saeki, H.; Ohki, E. *Chem. Pharm. Bull.* **1968**, 16, 2477.
 b) Bernotas, R.; Ganem, B.; *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1123.
- 20) a) Bernotas, R.; Ganem, B.; *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 165.
 b) Ina, H.; Kibayashi, C. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4147.
- 21) Suami, T.; Tadano, K.; Iimura, Y. *Chem. Lett.* **1984**, 513.
- 22) Miller, S.; Chamberlin, A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 8100.
- 23) a) Burley, I.; Hewson, A.; *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7099.
 b) Tong, M.; Papandreou, G.; Ganem, B.; *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6137.
- 24) Pearson, W.; Hines, J.; *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5513.

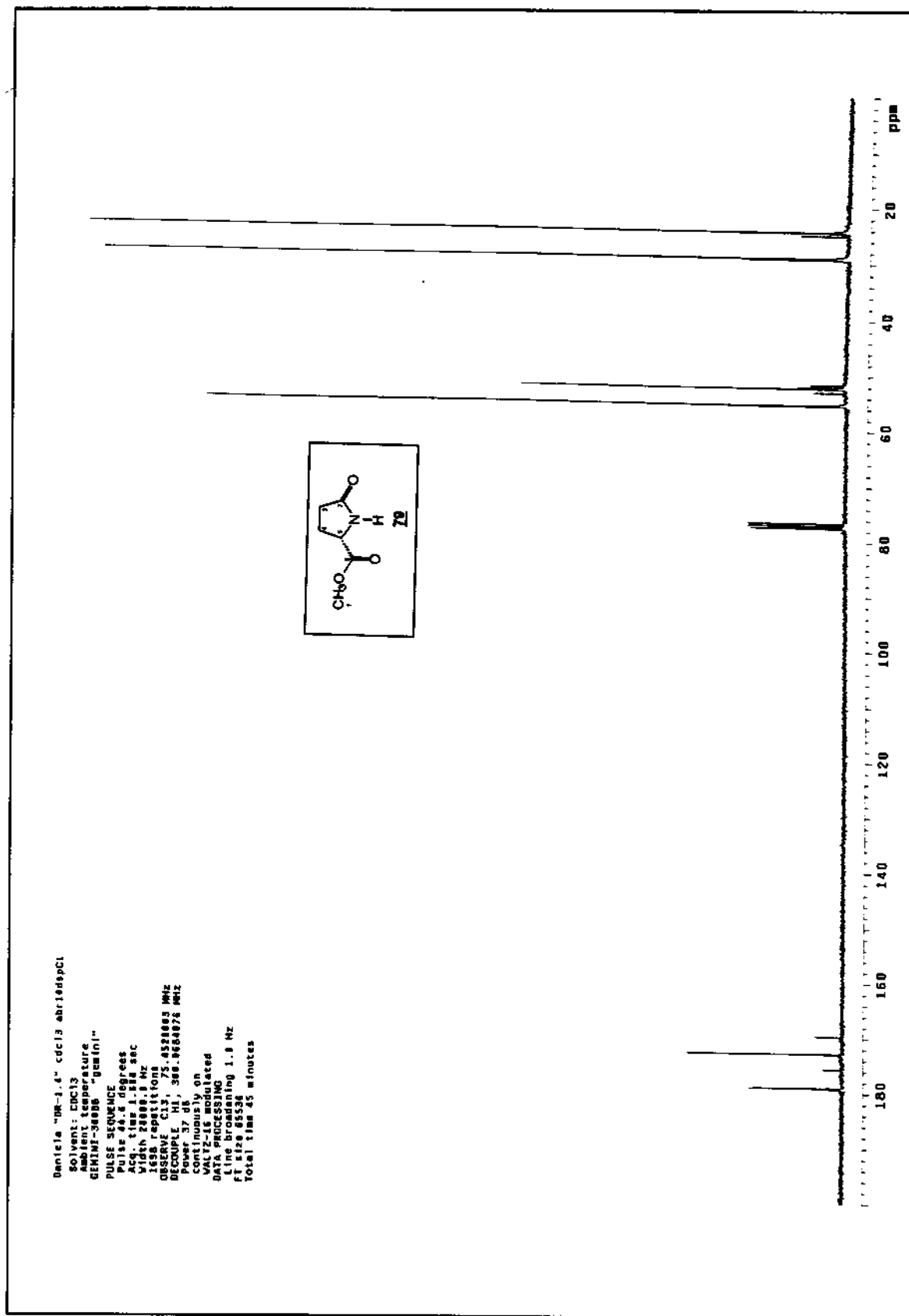
- 25) St-Denis, Y.; Chan, T.; *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3078.
- 26) Liu, P.; Rogers, R.; Kang, S.; Sunkara, P. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5853.
- 27) Nishimura, Y.; Umezawa, Y.; Adachi, H.; *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 480.
- 28) Yamamoto, H.; Nakamura, Y.; Kawamoto, H.; Inokawa, S.; *Carbohydr. Res.* **1982**, 102, 185.
- 29) Dureault, A.; Carreaux, F.; Depezay, J.; *Synthesis* **1991**, 153.
- 30) Huwe, C.; Blechert, S.; *Synthesis*, **1997**, 61.
- 31) a) Schmalz, H.; *Angew. Chem.* **1995**, 107, 1981.
- 32) Soai, K.; Okawa, A.; *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 4000.
- 33) Huwe, C.; Blechert, S.; *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 9533.
- 34) Nguyen, S.; Grubbs, R.; Ziller, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9858.
- 35) Os rendimentos das etapas de dihidroxilação e epoxidação do esquema 4, referem-se aos produtos puros, os quais são usados nas etapas seguintes.
- 36) Larock, R.; *Comprehensive Organic Transformations*, VCH: New York. **1989**.
- 37) Wada, M.; Sakurai, Y.; Akiba, K.; *Tetrahedron Lett.* **1984**, 34, 2039.
- 38) Schwab, P.; France, M.; Ziller, J.; Grubbs, R.; *Angew. Chem.* **1995**, 107, 2179.
- 39) Ikota, N. *Heterocycles* **1993**, 36, 2035.
- 40) a) Molyneux, R.; Pan, Y.; Tropea, J.; Elbein, A.; Lawyer, C.; Hughes, D.; Fleet, G.; *J. Nat. Products* **1993**, 56, 1356.
- b) Defoin, A.; Sifferlen, T.; Streith, J.; Dosbaa, I.; *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, 3, 363.
- 41) Ryu, Y.; Kim, G.; *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 103.
- 42) Atta-ur-Rahaman; Ghazala, M.; Sultana, N.; *Tetrahedron Lett.* **1980**,

- 21, 1773.
- 43) Wijnberg, B.; Speckamp, W. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 1987.
 - 44) Thaning, M.; Wistand, L.; *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1406.
 - 45) Dener, J.; Hart, D.; Ramesh, S.; *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 6022.
 - 46) Lipshutz, B.; Barton, J.; *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4495.
 - 47) a) Blanco, M.; Sardina, J.; *Tetrahedron Lett.* **1994**, 45, 8493.
 b) Blanco, M.; Sardina, J.; *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4748.
 - 48) Mancuso, A.; Swern, D. *Synthesis* **1981**, 165.
 - 49) Vedejs, E.; Engles, D.; Tesschow, J.; *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 188.
 - 50) O work-up da reação foi feito com 30% H₂O₂ em solução aquosa.
 - 51) O Uso de DIBAL leva a formação de alguns epímeros de C-4.
 52) Pohlit, A.; Correia, C.R.D.; *Heterocycles*, **1997**, 45, 2321
 - 52) Oliveira, D.; Tese de Doutorado em Desenvolvimento no Instituto de Química da Unicamp.
 - 53) Saijo, S.; Wada, M.; Himizu, J.; Ishida, A.; *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, 28, 1449.
 - 54) Colvin, E.; *Silicon Reagents in Org. Synthesis*, Ed. Acad. Press. Inc., **1988**, 94, San Diego.
 - 55) Dieter, K.; Sharma, R.; *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4180.
 - 56) Hubert, J.; Wumberg, J.; Speackamp, W.; *Tetrahedron*, **1975**, 31, 1437.
 - 57) Dulcere, J.; Rodriguez, J.; *Synthesis*, **1993**, 399.
 - 58) Harumi, C.; *Tese Mestrado*, 1996, Unicamp.
 - 59) Bartsch, R.; Zavada, J.; *Chem. Rev.*, **1980**, 6, 454.
 - 60) Lim, H.; Sulikowski, G.; *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 2326.
 - 61) Wistrand, L.; Ludwig, C., *Acta Chemica Scandinavica*, **1990**, 44, 707.
 - 62) Ley, S.; Hansson, T.; Brown, D.; *Tetrahedron*, **1991**, 47, 1311.

APÊNDICE
DE
ESPECTROS

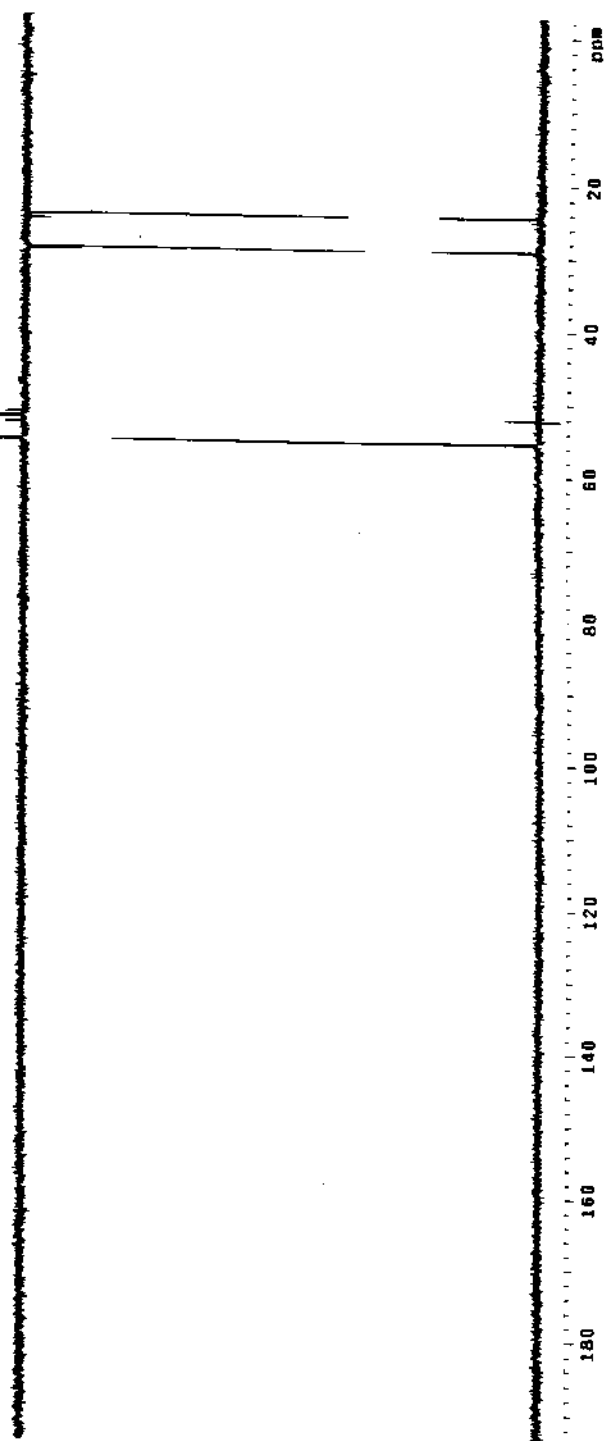
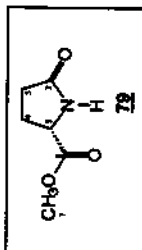


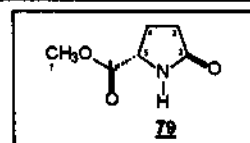
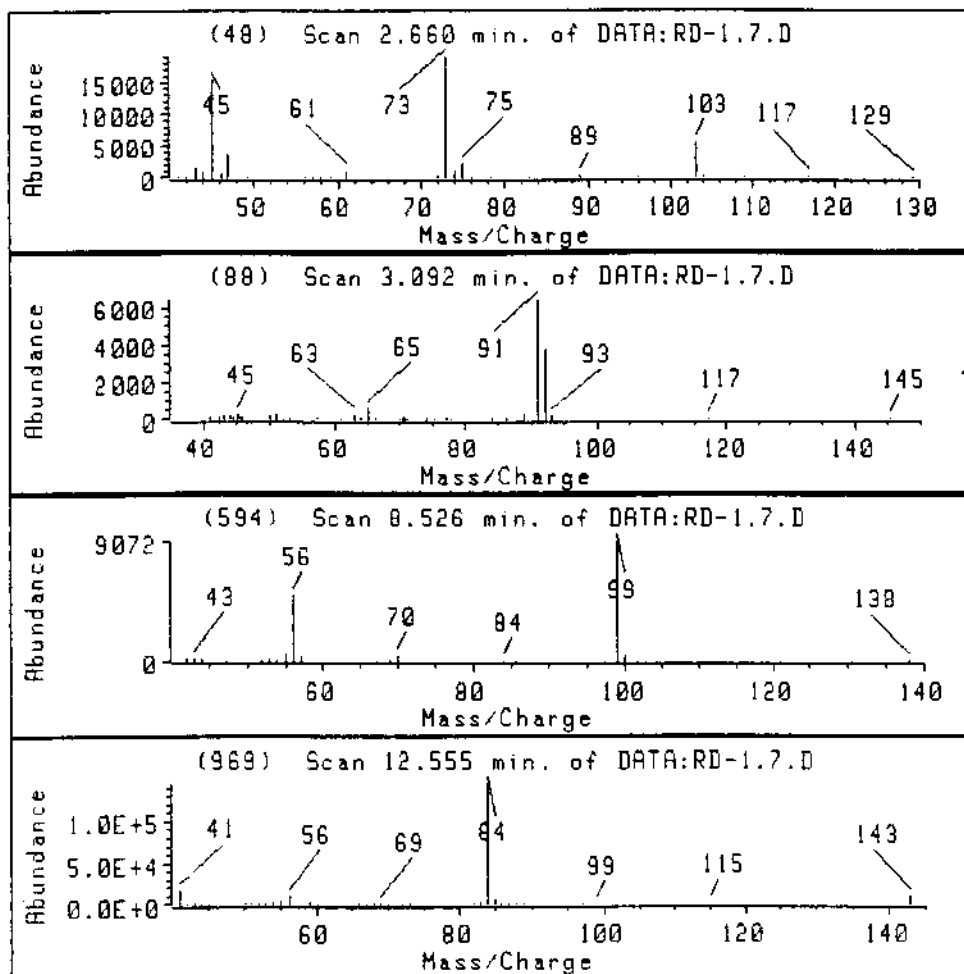


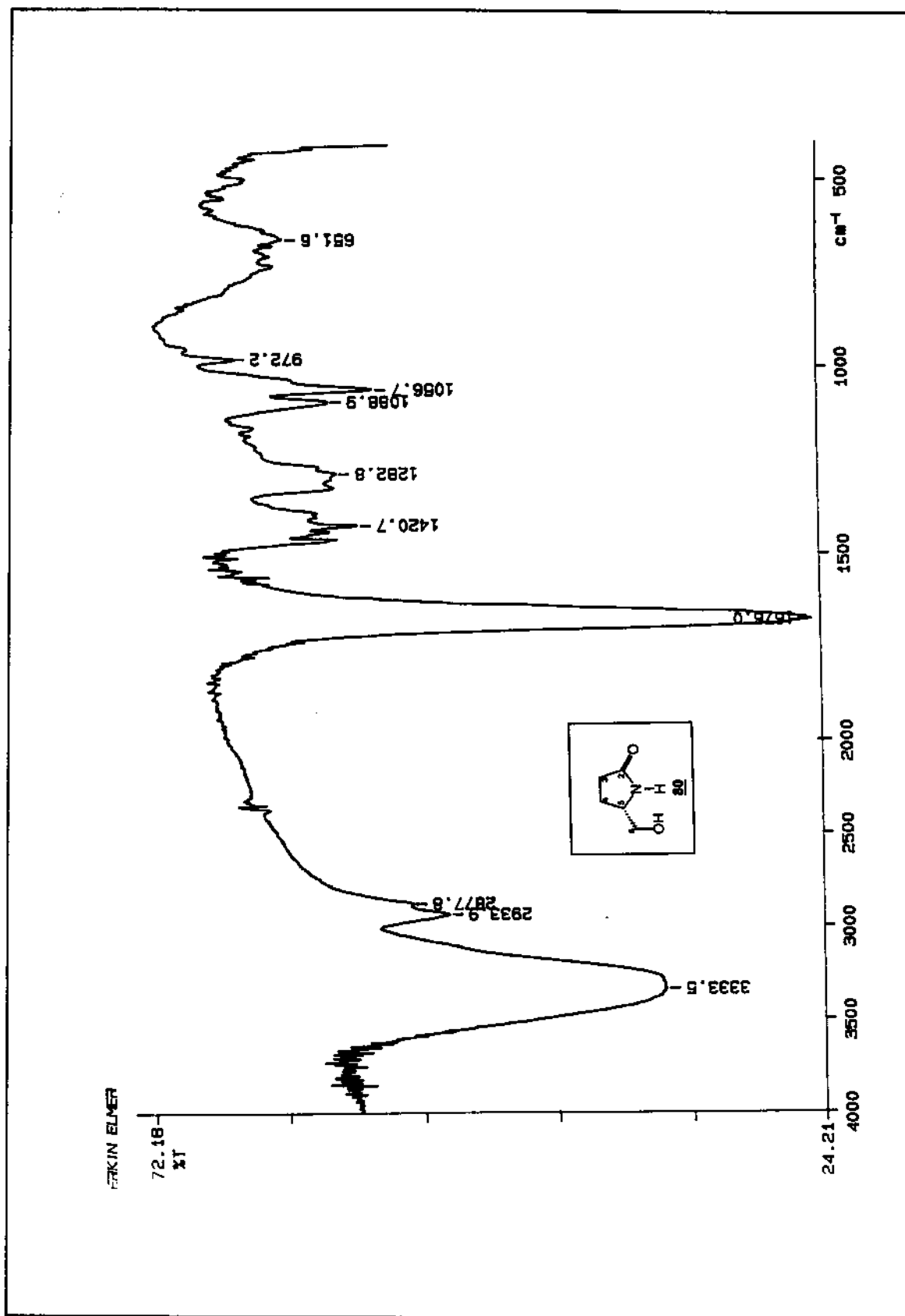


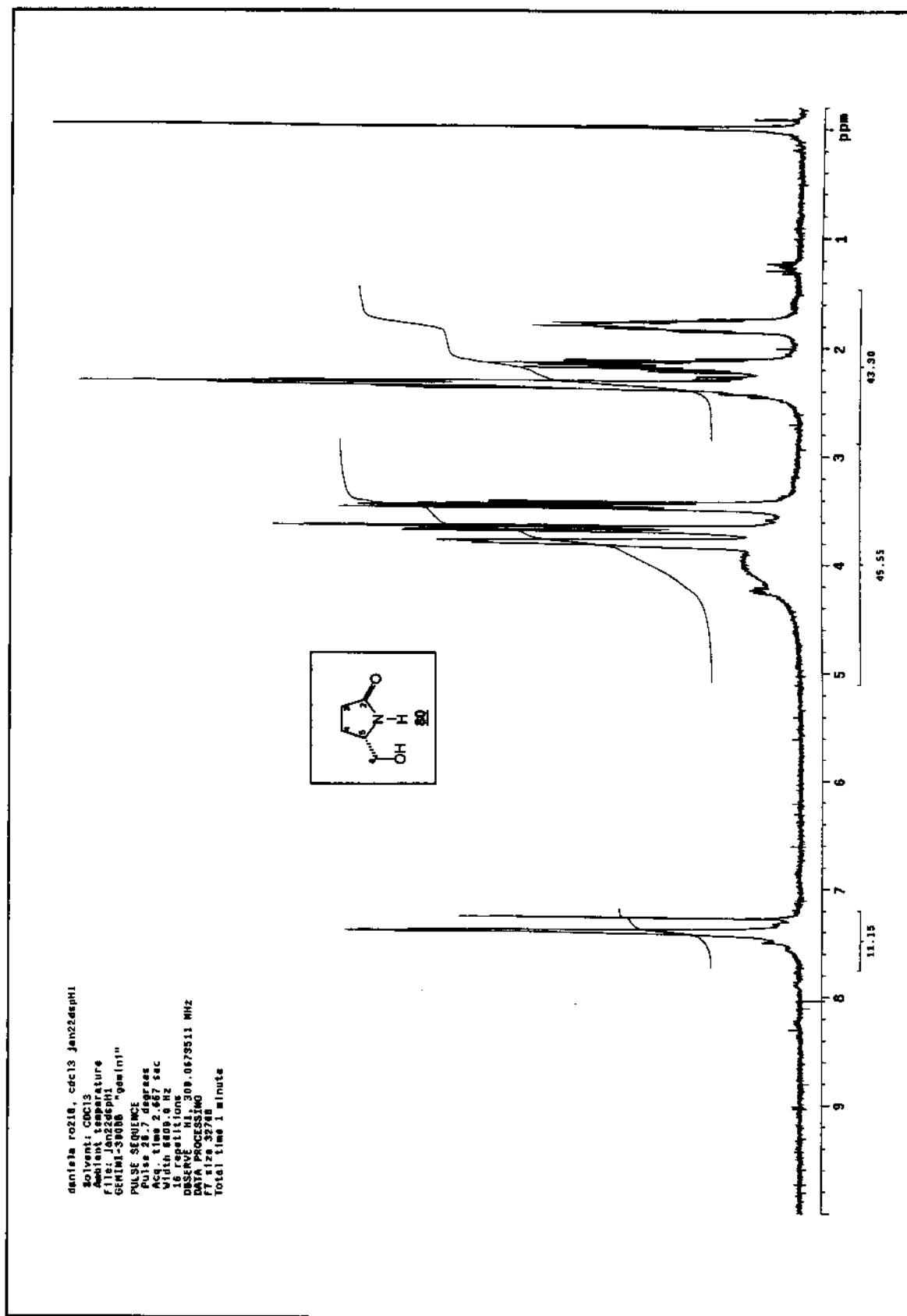
Dantela "09-1.4" cdc13 abrlbap0f

Solvent: cdc13
 Ambient temperature
 GEMINI-3000 "gemini"
 PULSE SEQUENCE: dept
 Relax delay 1.800 sec
 Pulse program: zgpg30
 Acq. time 1.500 sec
 Width 18832.8 Hz
 128 repetitions
 OBSERVE C13, 75.452042 MHz
 DECOUPLE H1, 399.866476 MHz
 Power 37 dB acquisition
 Channeling
 off during delay
 WALTZ-16 MODULATED
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.8 Hz
 FT size 65536
 Total time 11 minutes





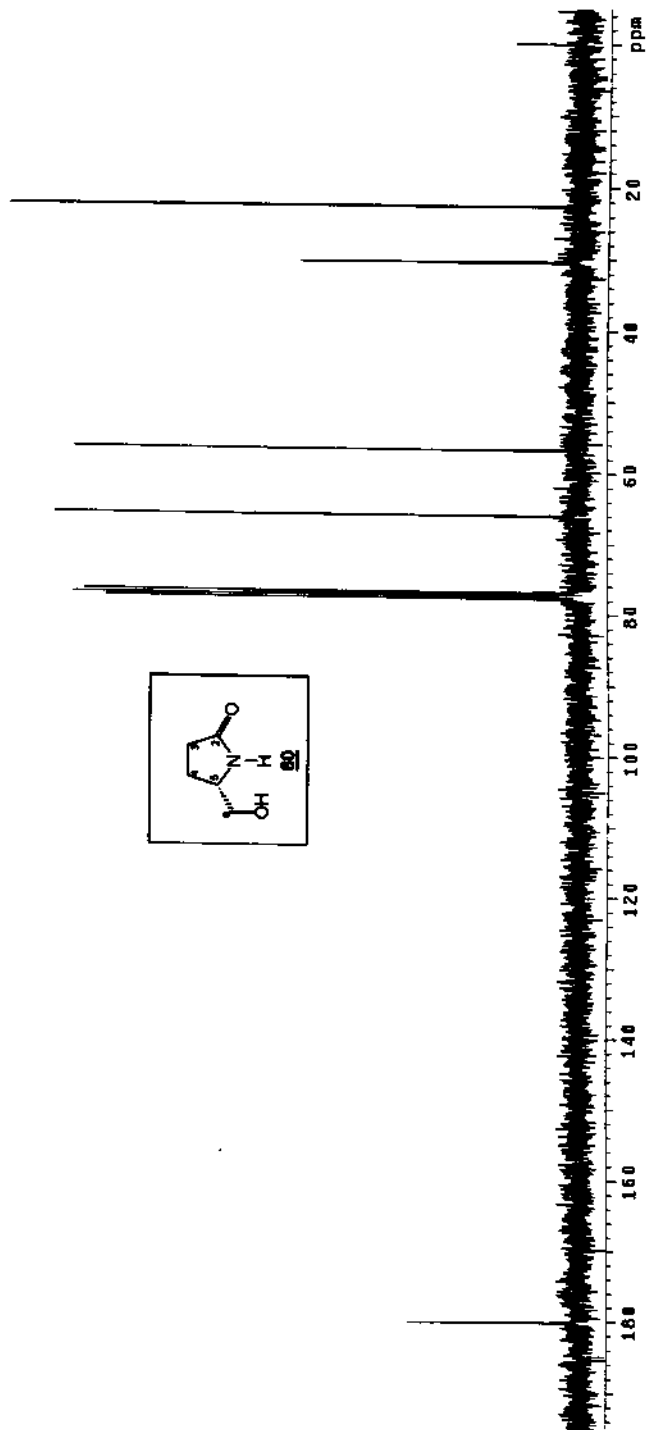
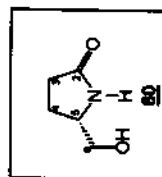




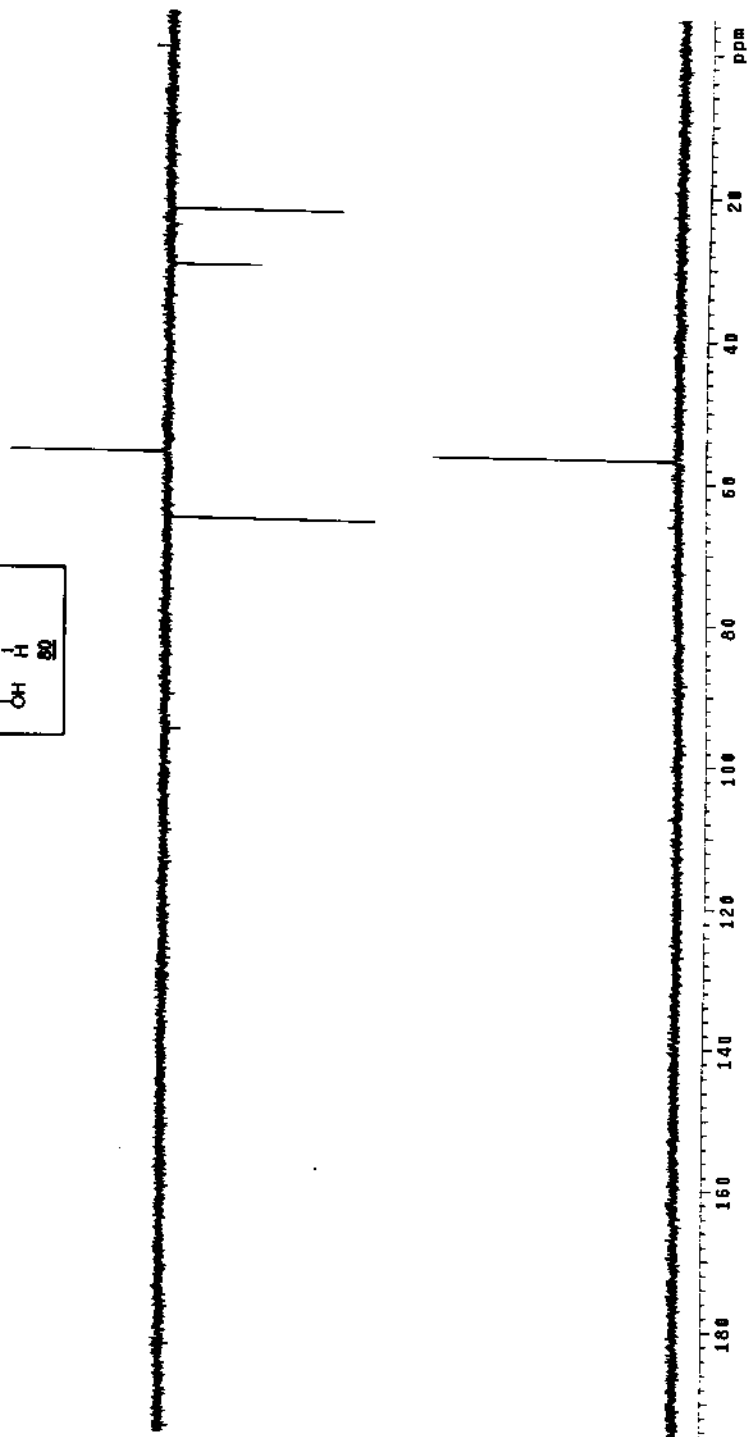
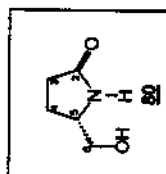
danielia ro218, cdcl3 jan22asp1
 Solvent: CDCl3
 Date: 22/01/2013
 File: Jan22asp1
 CENNI-300SB "gemin"

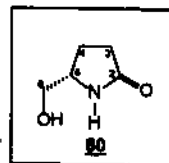
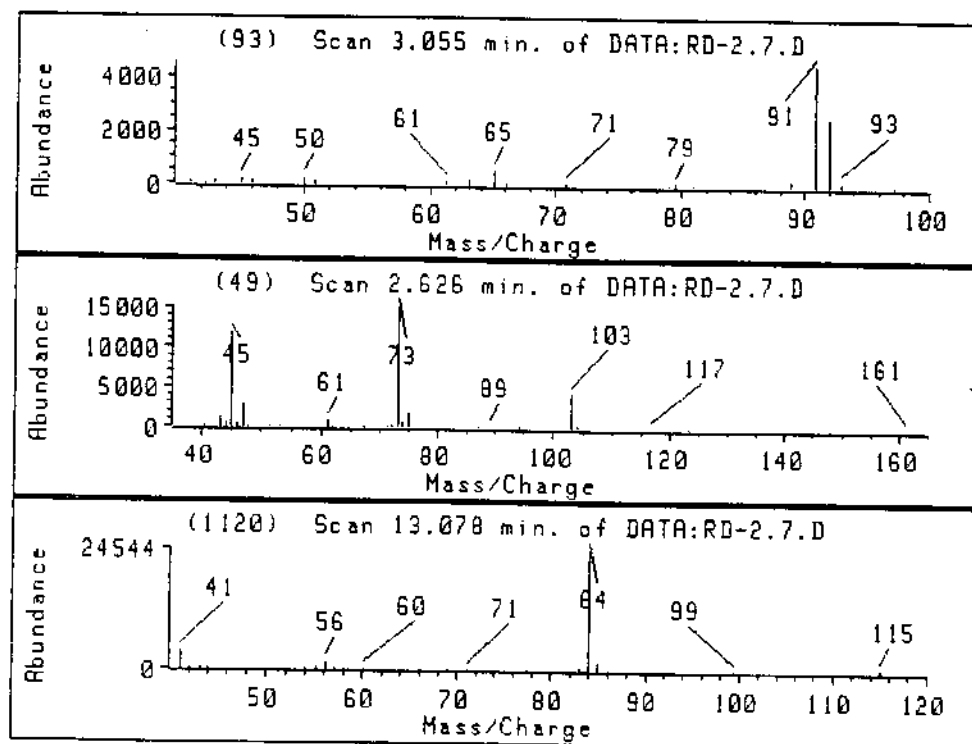
PULSE SEQUENCE
 Relax delay 1.000 sec
 Pulse 40.2 degrees
 Acq. time 1.747 sec
 Width 18741.7 Hz
 3247 repetitions
 DECOUPLE C13, 20.421000 MHz
 DECOUPLE H1, 300.1326570 MHz
 Power 37 dB
 continuously on

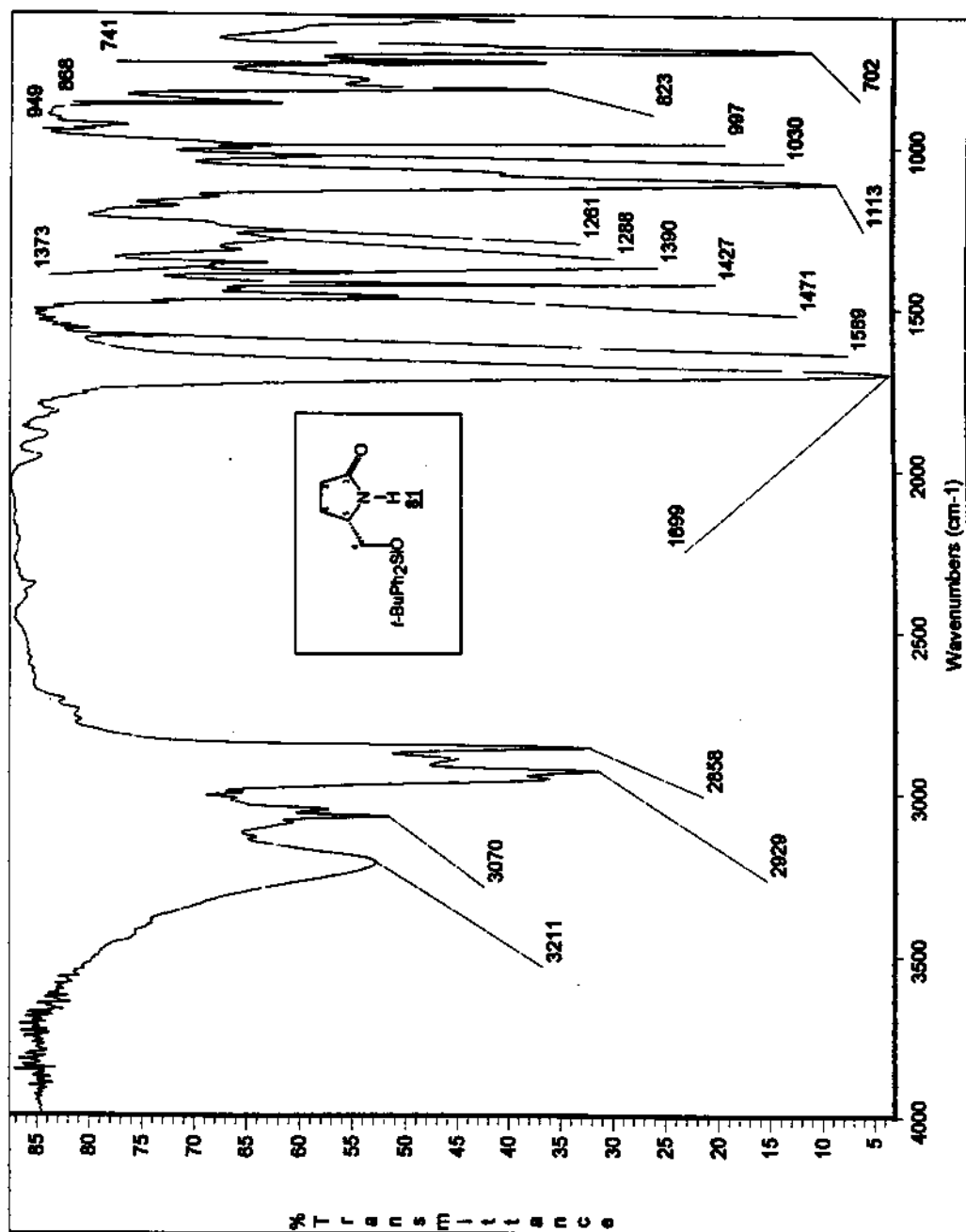
WALTZ-16 modeled
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 File: d2532
 Total time 16 minutes



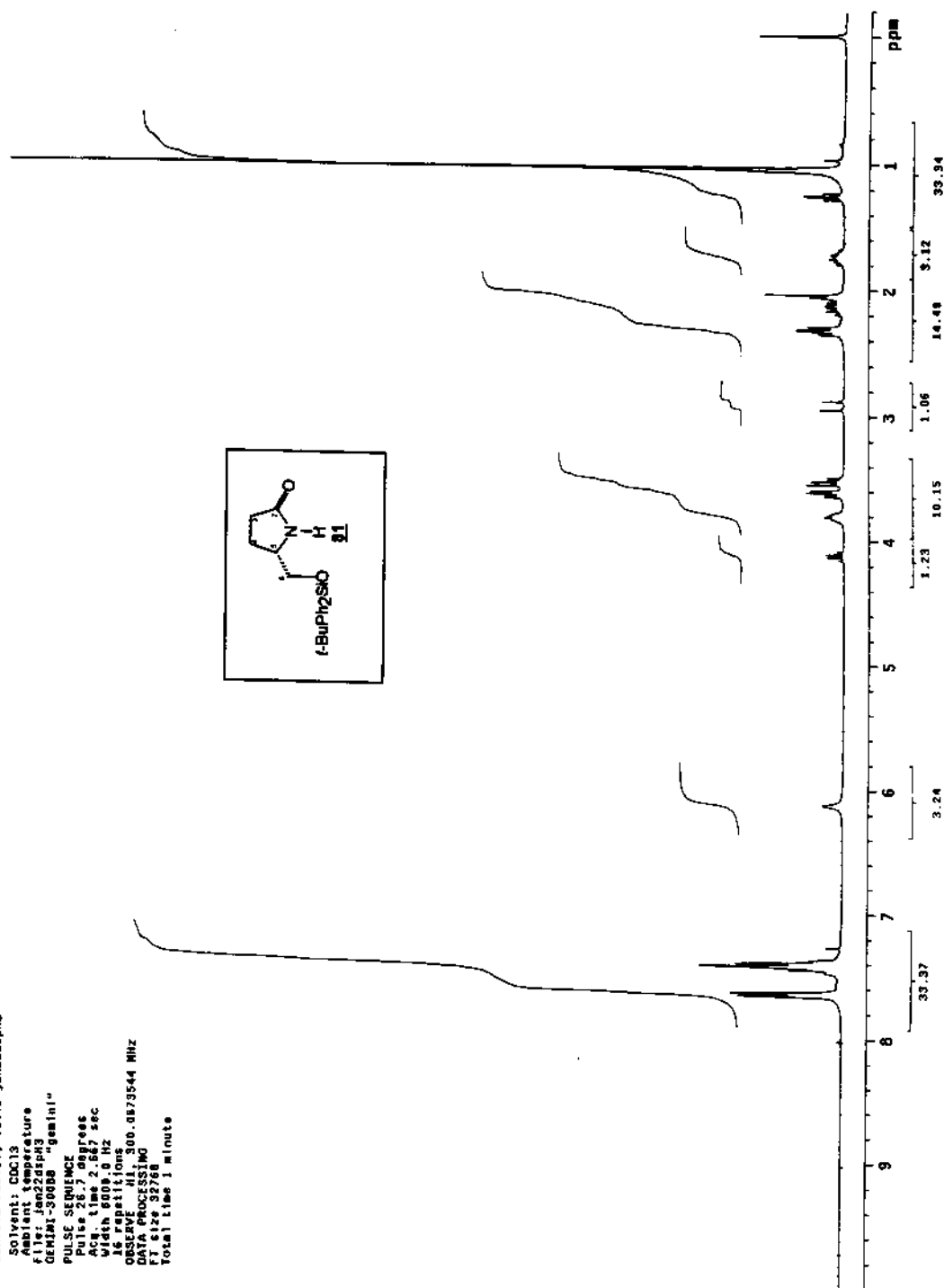
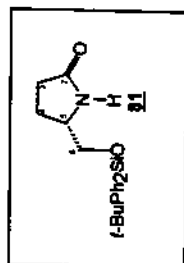
daniela.roz18_cdc13 Jan22dspd
 Solvent: cdcl3
 Ambient temperature
 File: Jan22dspd
 GENI: 30005 "gemini"
 PULSE SEQUENCE: dept
 Relax. delay 2.000 sec
 Pulse 99.0 degrees
 Acq. time 1.747 sec
 Width 18761.7 Hz
 752.800 MHz
 OBSERVE C13 75.451989 MHz
 DECOUPLE H1 399.0686578 MHz
 Power 37 dB
 on during acquisition
 off during delay
 Nucleus completed
 DATA ACQUIRED
 Line broadening 1.0 Hz
 FI size 83536
 Total time 33 minutes

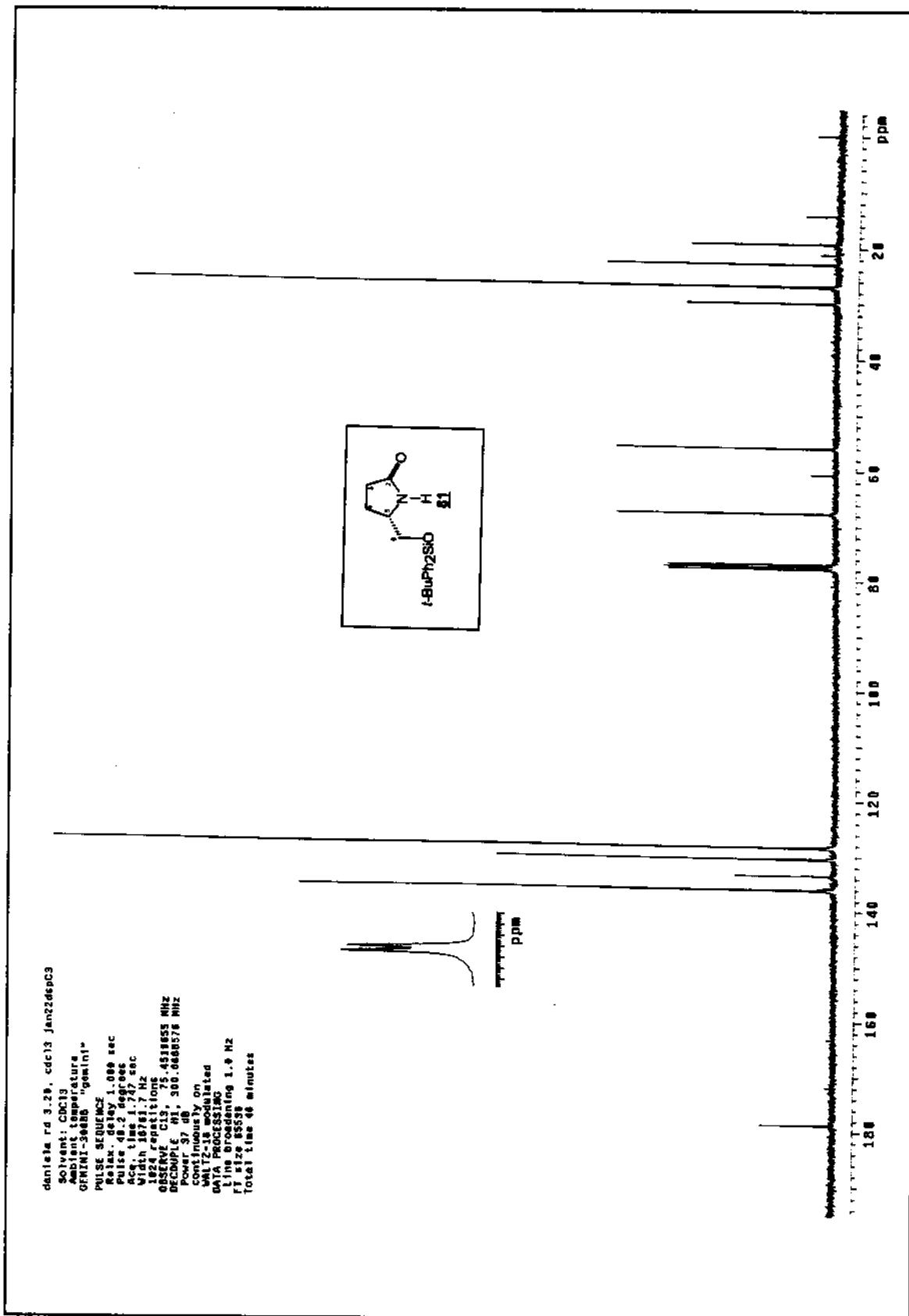






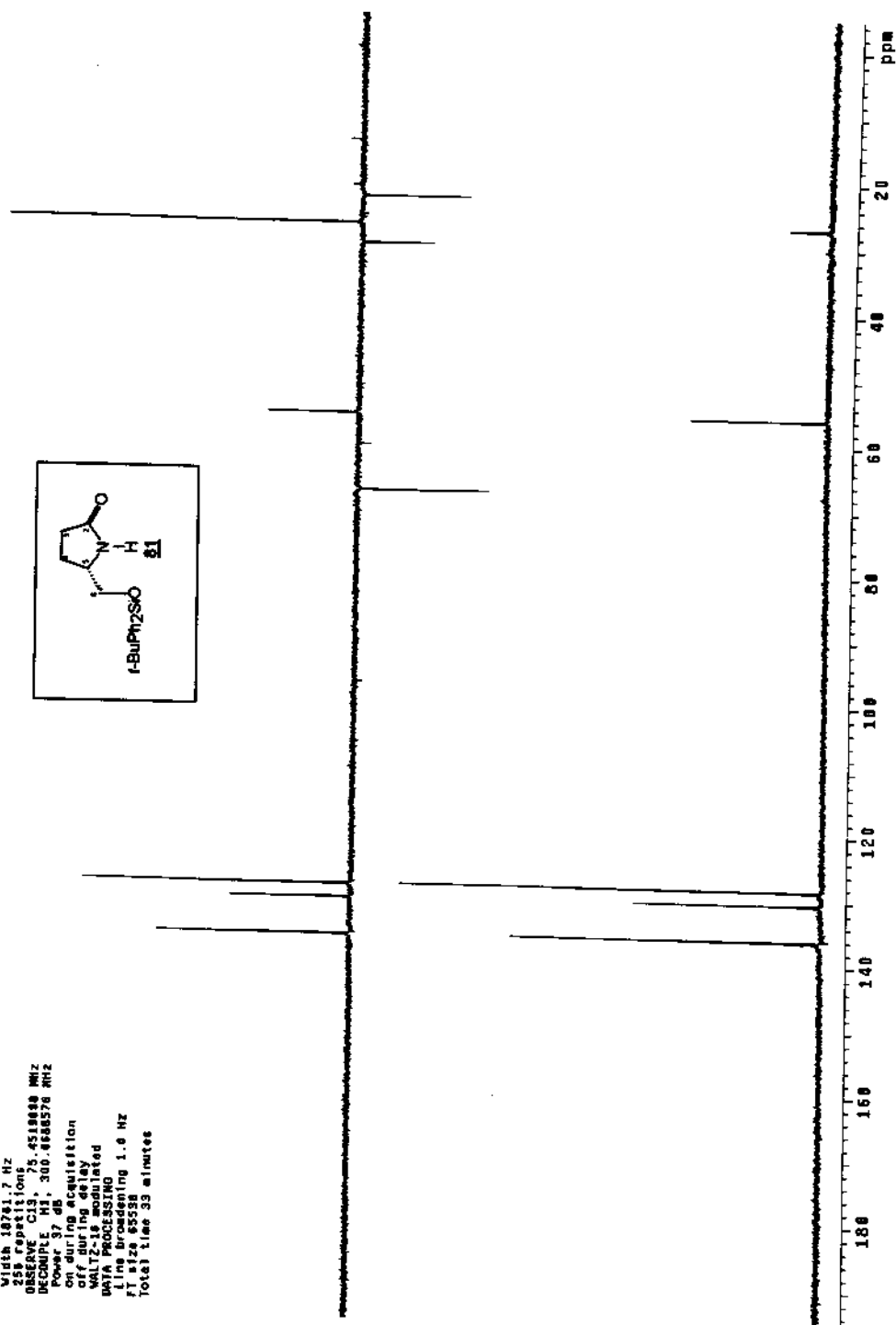
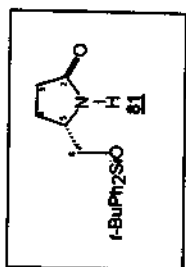
denisla rd3 20, cdc13 jan22depH3
 Solvent: CDCl3
 Acquisition Date: 2022-01-20
 File: jan22depH3
 GENIAT-30088 "gemin1"
 PULSE SEQUENCE
 zgpg30
 Pulse 28.7 degrees
 Acq. time 2.627 sec
 Width 6008.0 Hz
 16 repetitions
 OBSERVE: H1, 300.0873544 MHz
 NUC1: 13C, 101.25196 MHz
 F1: 125.062195 MHz
 Total time 1 minute

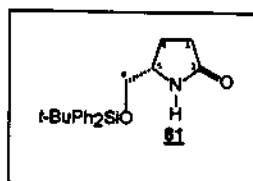
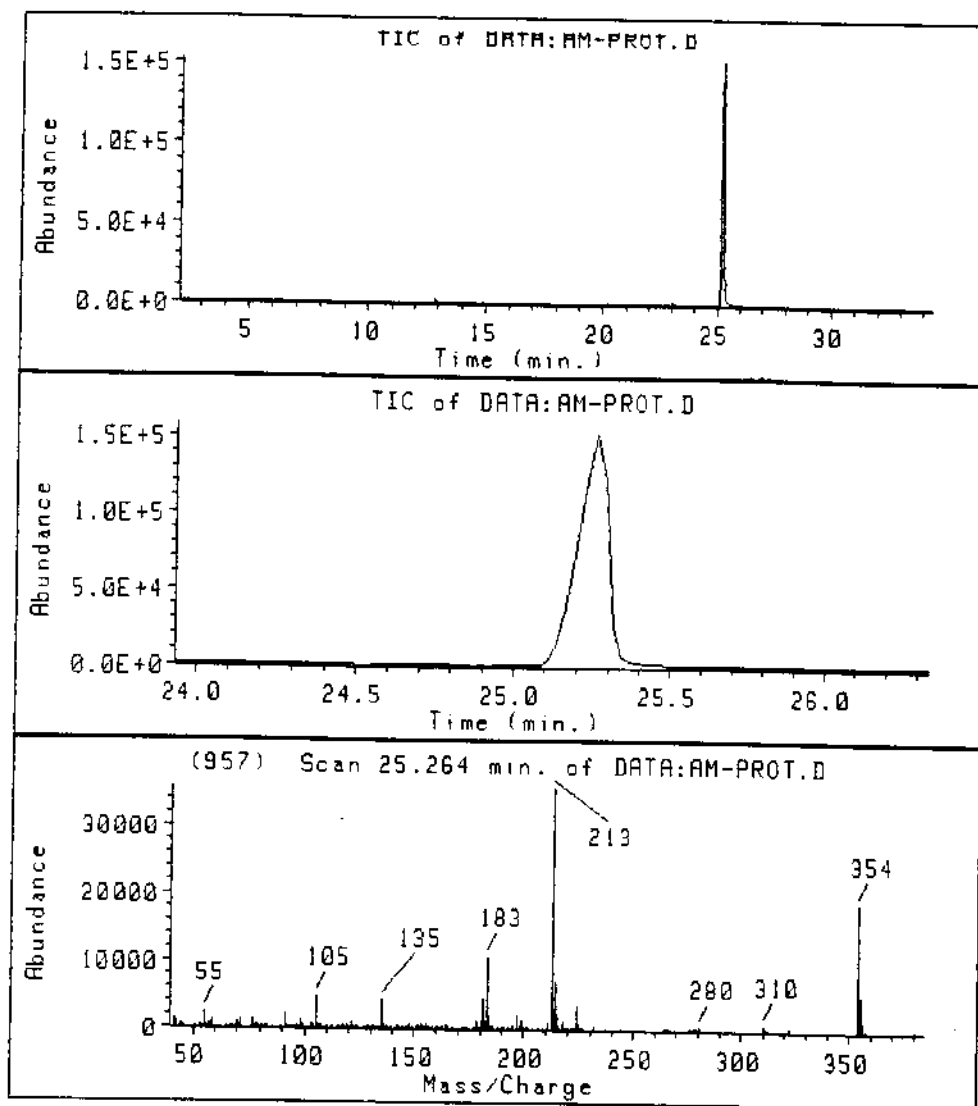


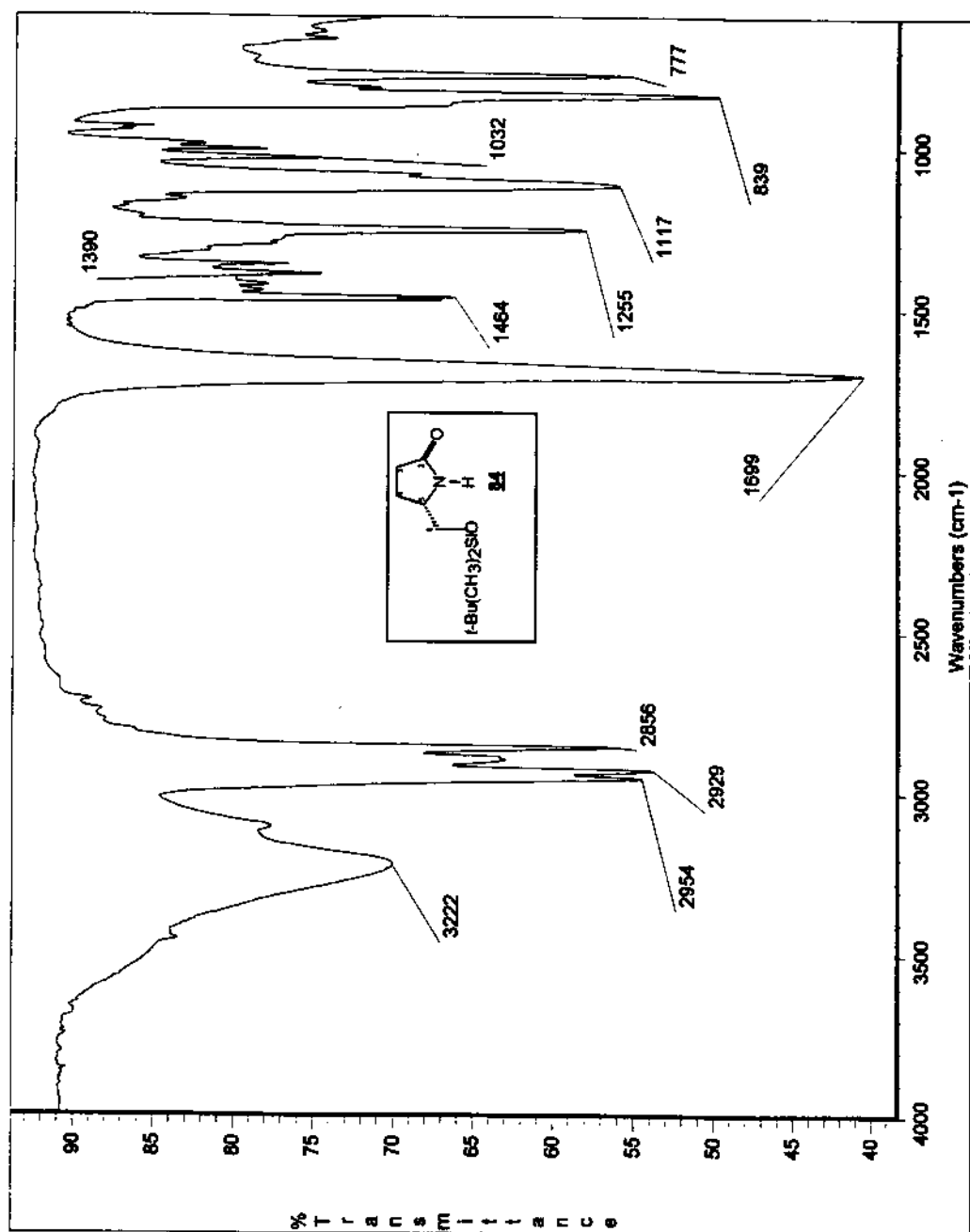


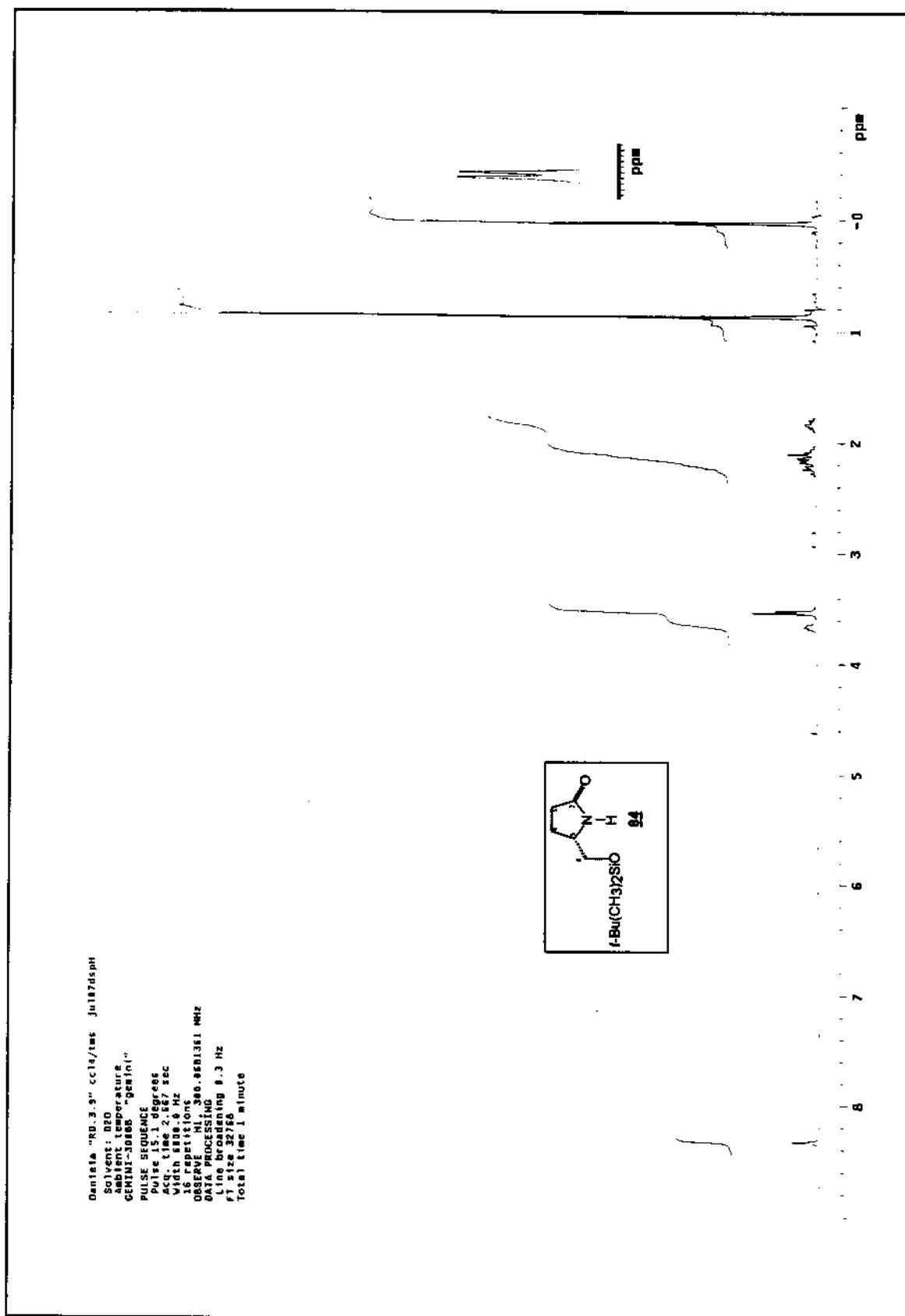
danisla rd 3.20, cdc13 jen22as03

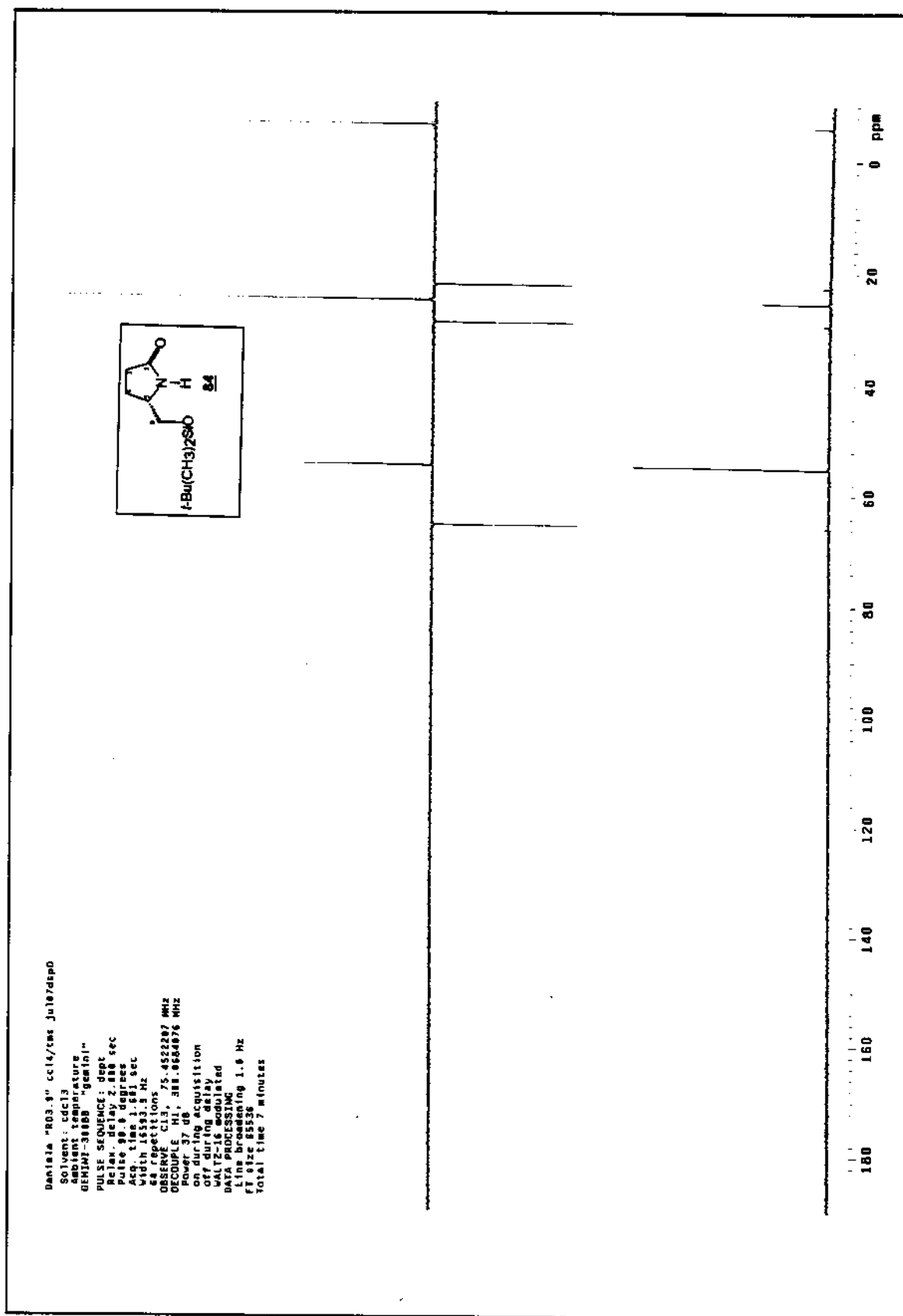
Solvent: cdc13
 Ambient temperature
 GEMINI-340MB "geminl"
 PULSE SEQUENCE: dapt
 Relax. delay 2.000 sec
 Pulse 98.0 degrees
 Acq. time 1.747 sec
 Width 18761.7 Hz
 Spectroscopy
 OBSERVE C13, 451868 MHz
 DECOUPLE H1, 300.468578 MHz
 Power 37 dB
 on during acquisition
 off during delay
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 FI size 65536
 FI time 1.0 Hz
 Total time 33 minutes





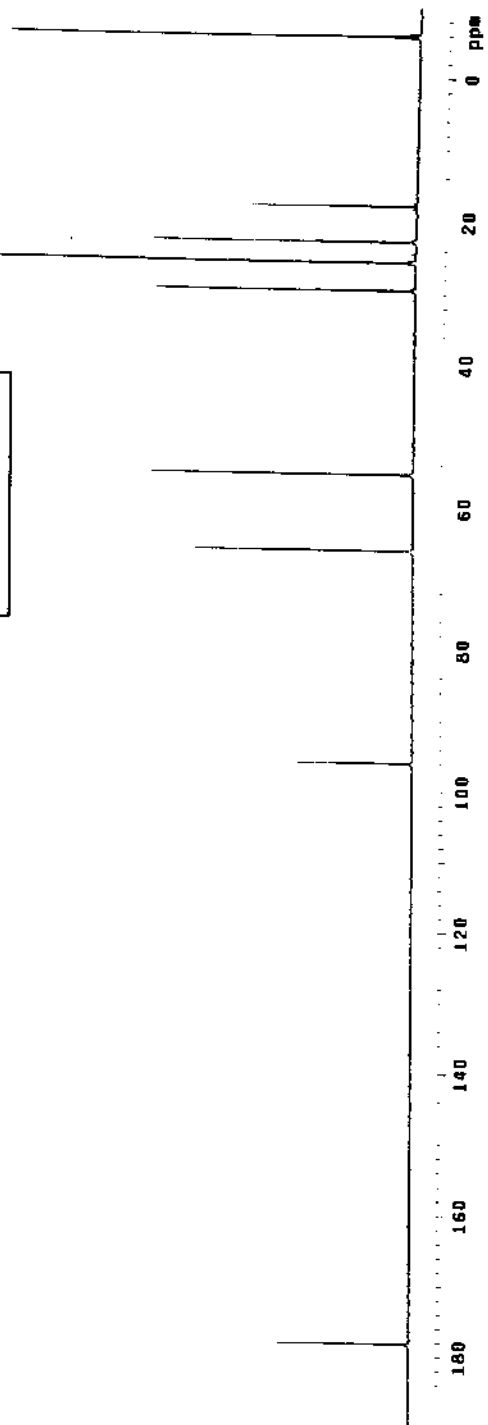
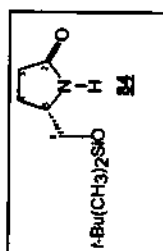


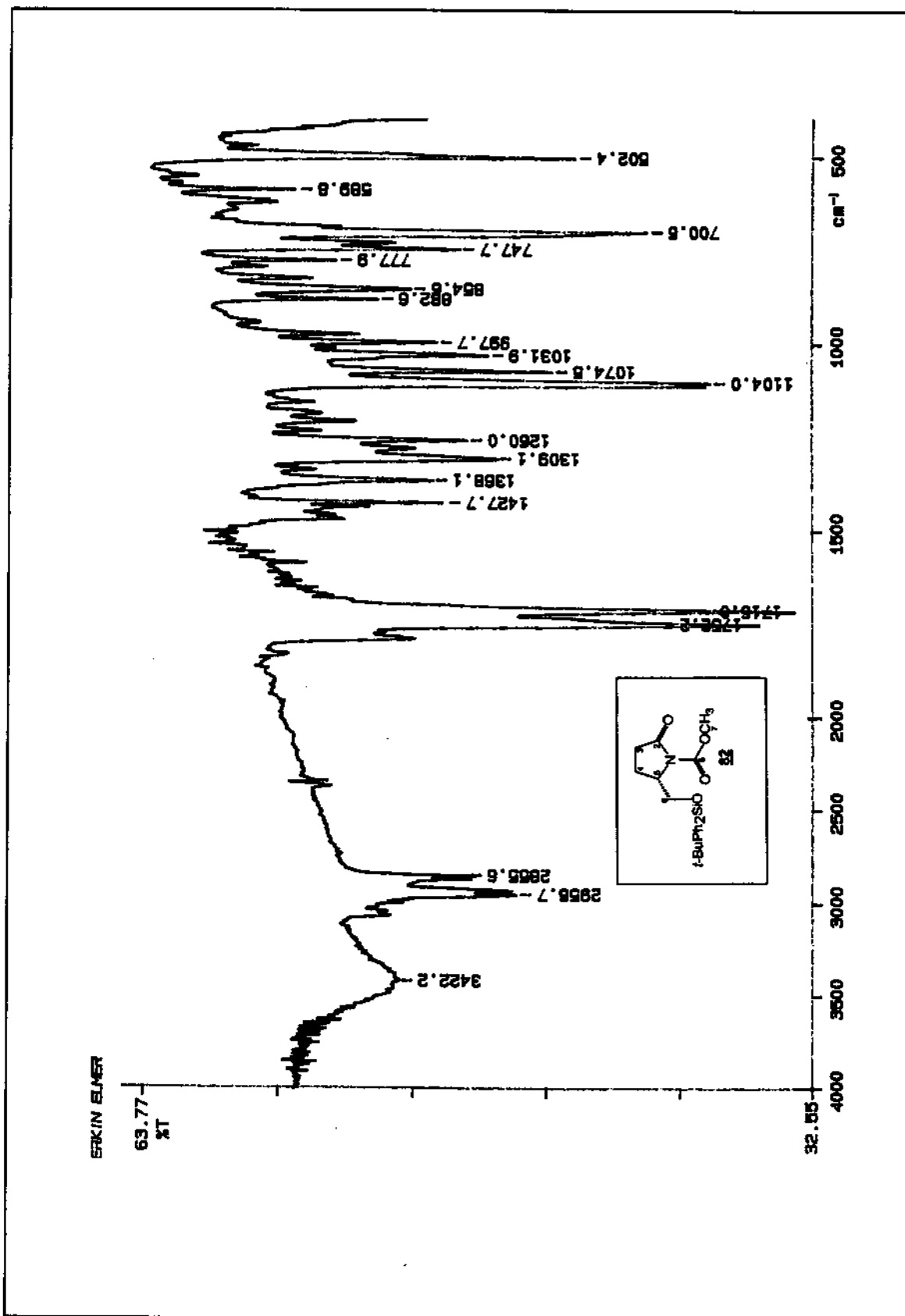


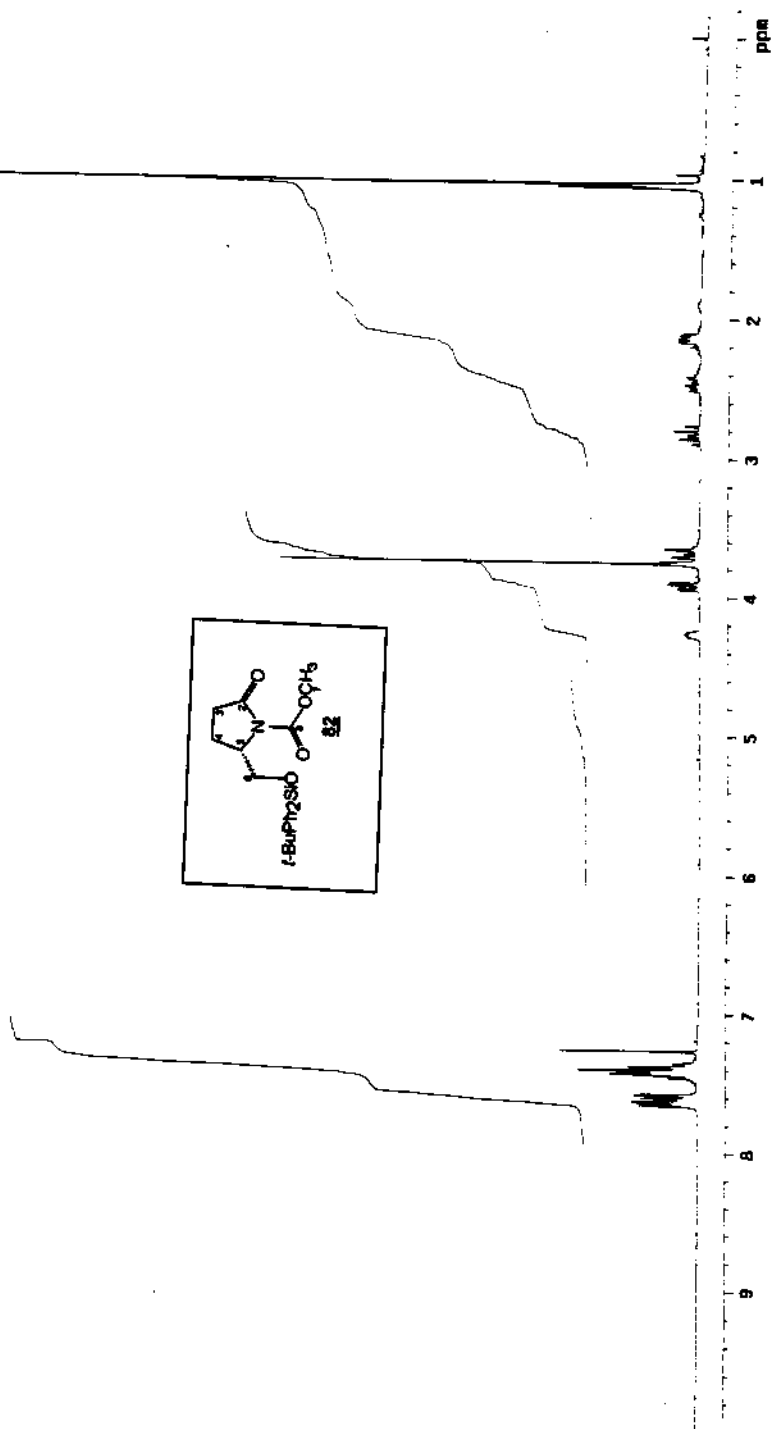
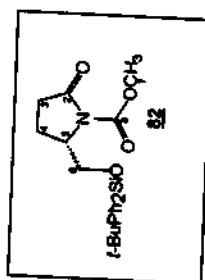
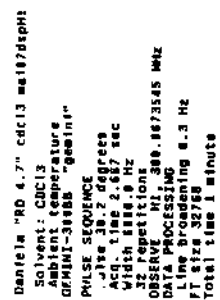


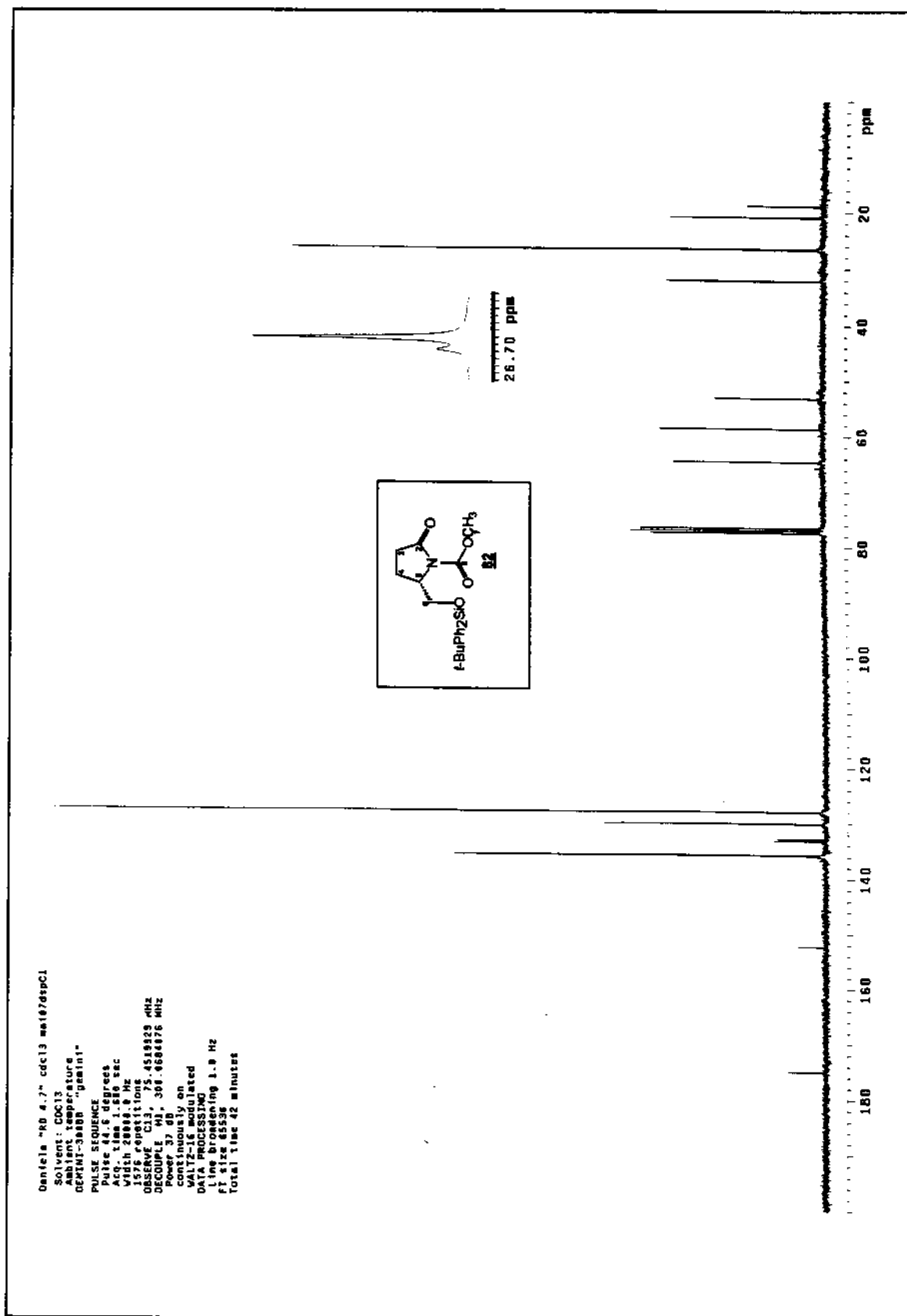
Daniela "RD3.9" ccl4/1ms jul07d9c

Solvent: D2O
 Ambient temperature
 GEMINI-3180 "gemini"
 PULSE SEQUENCE
 Relax delay 1.000 sec
 pulse 44.6 degrees
 Acq. time 1.100 sec
 Width 2800.0 Hz
 313 repetitions
 DECOUPLE C13, 75.452265 MHz
 DECOUPLE H1, 300.651768 MHz
 Power 37 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 F1 size 65536
 Total time 22 minutes



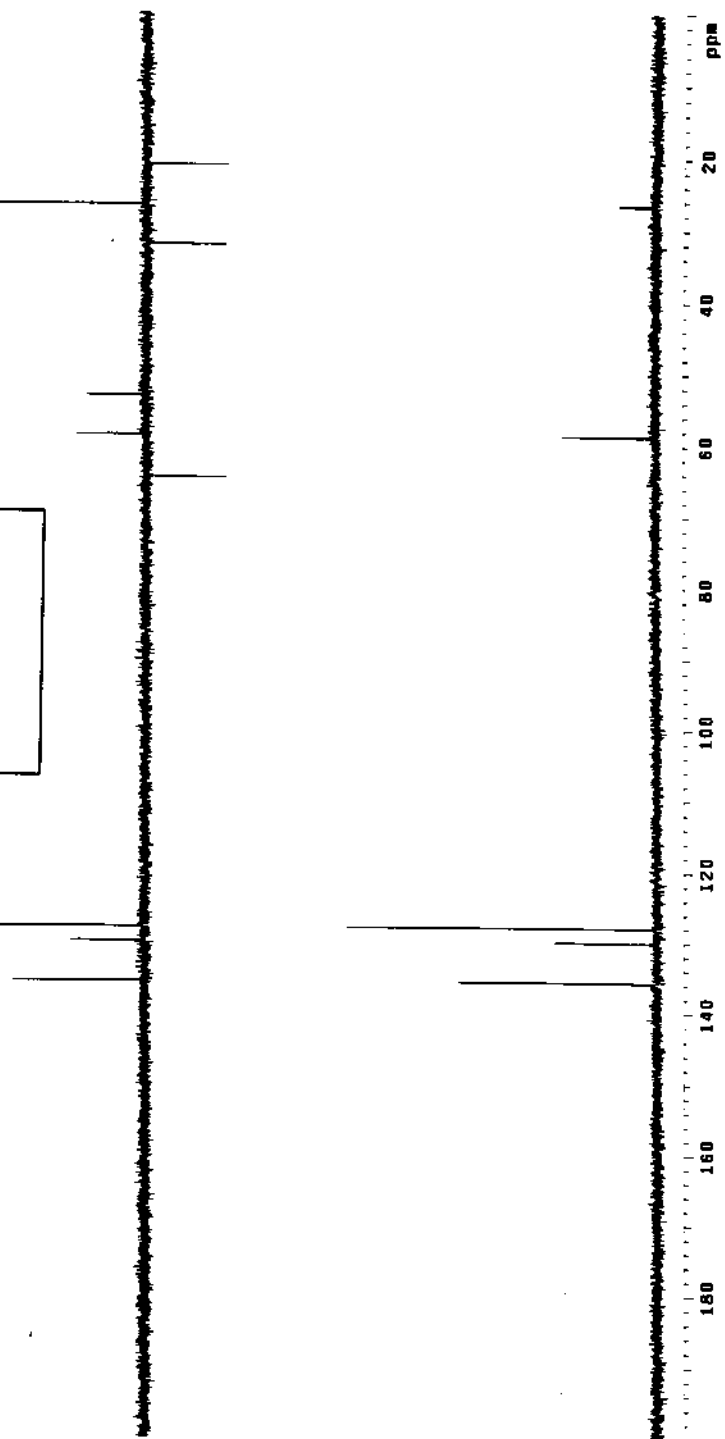
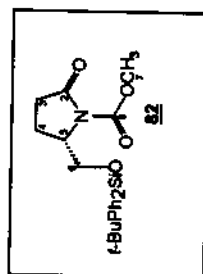


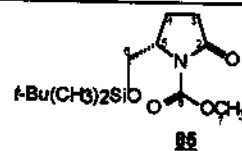
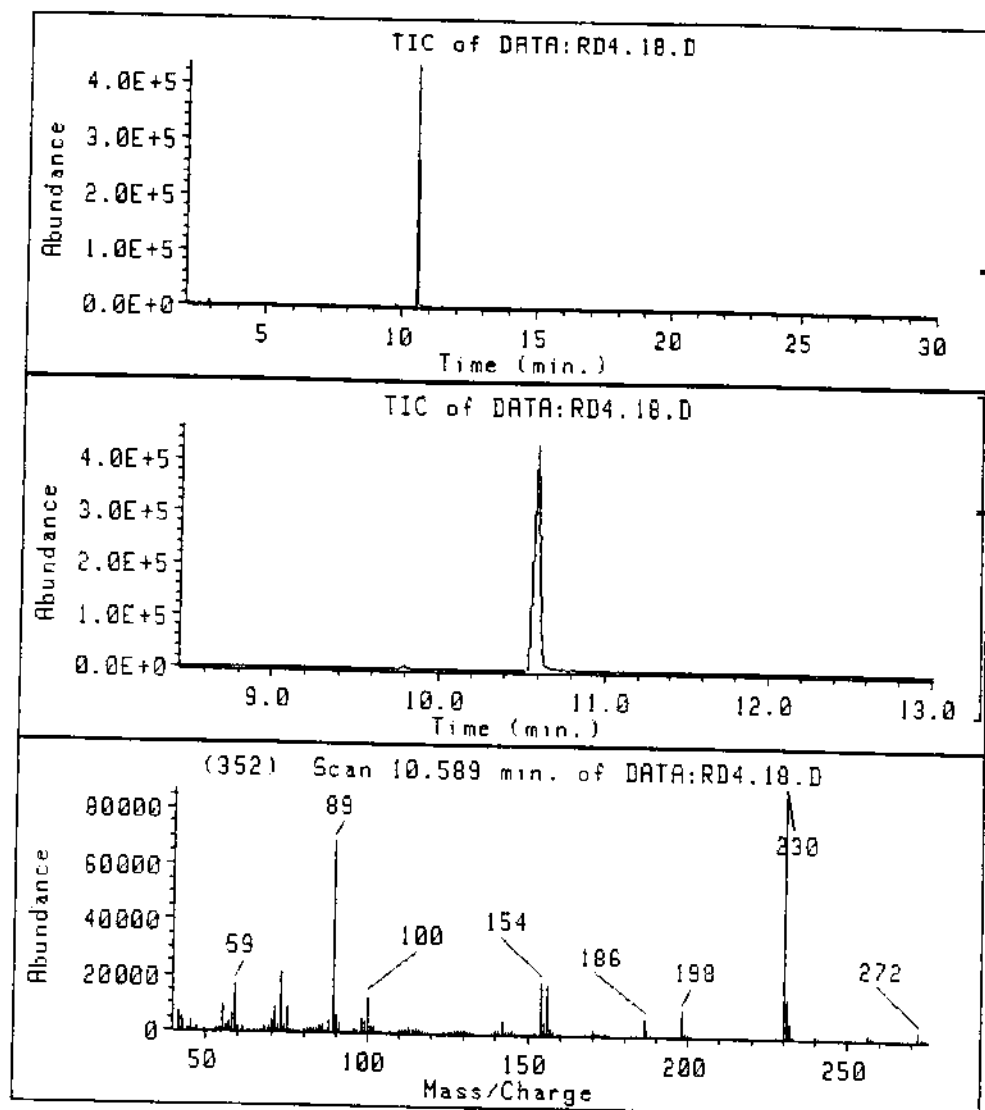


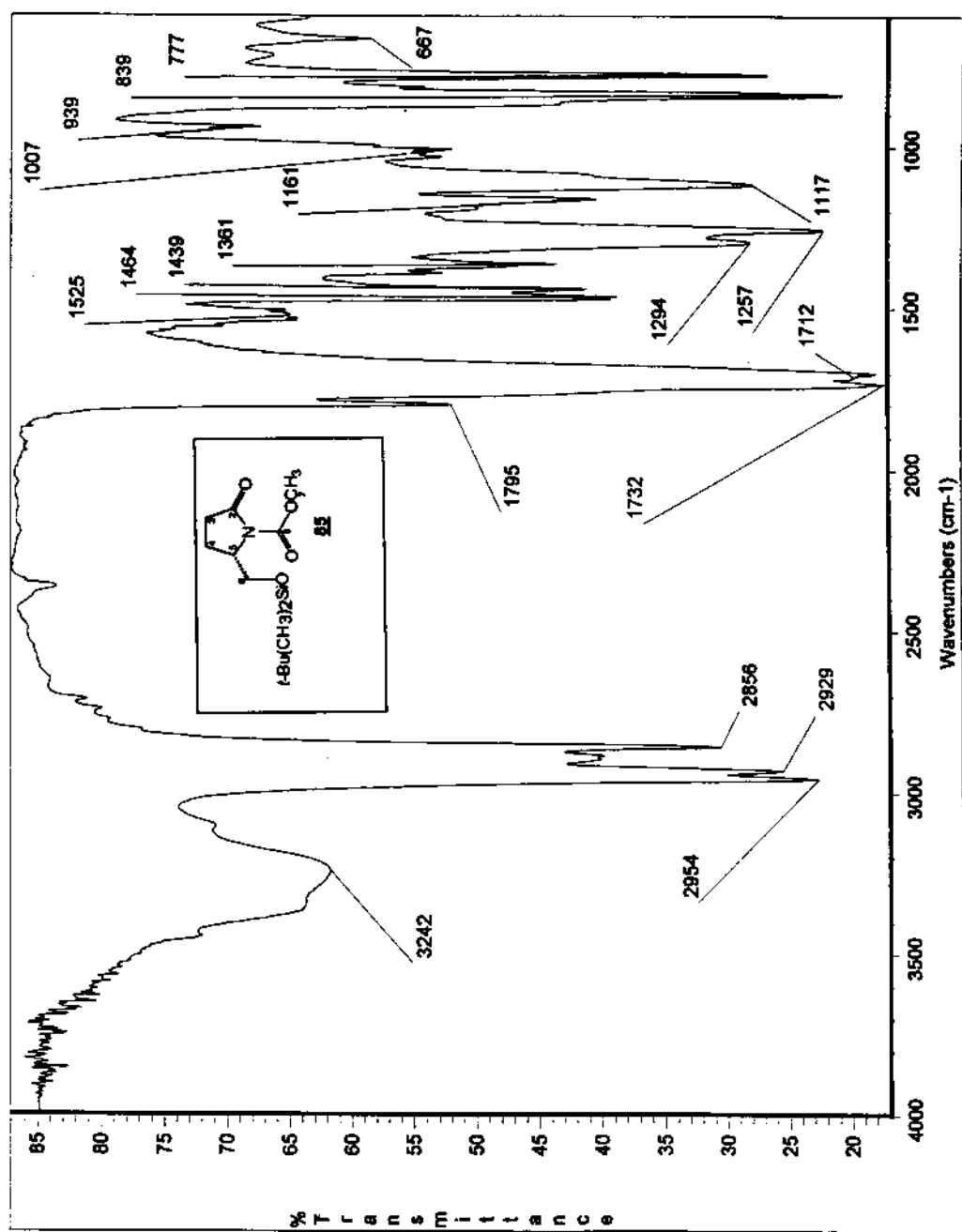


Daniela "RP 4.7" cdc13 ma107asp01

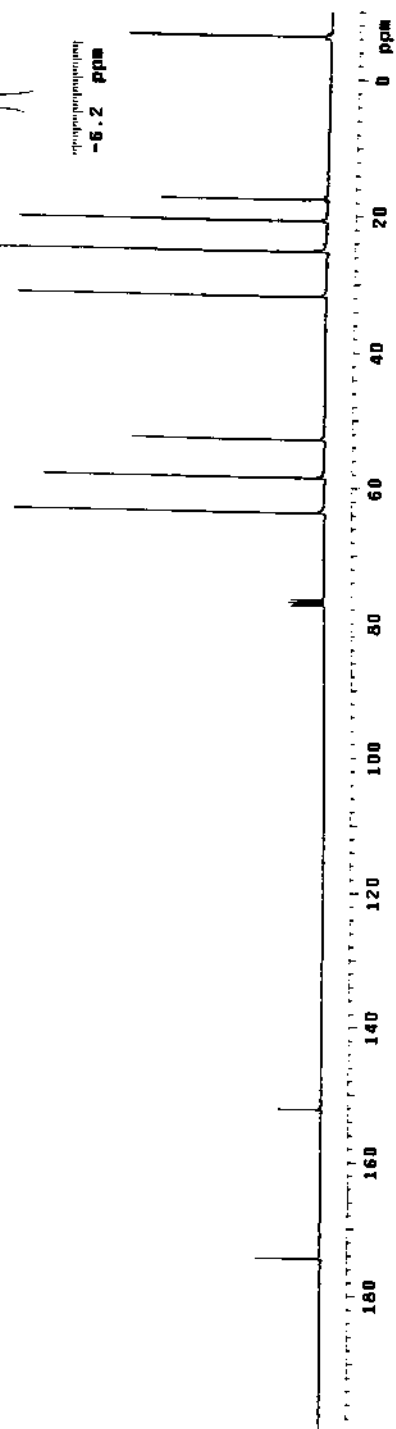
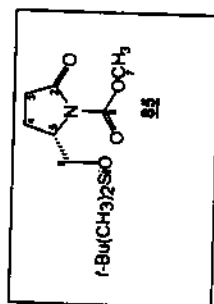
Solvent: cdc13
 Ambient temperature
 GEMINI-300RB "gemin1"
 PULSE SEQUENCE: dept
 Relax delay 1.085 sec
 Pulse 98.8 degrees
 Acq. time 1.680 sec
 Width 20000.0 Hz
 128 repetitions
 Decouple C13, 451369 MHz
 Power 37 dB, 382.656478 MHz
 On during acquisition
 off during delay
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 F1 file processing 1.0 Hz
 F2 file processing 1.0 Hz
 Total time 11 minutes



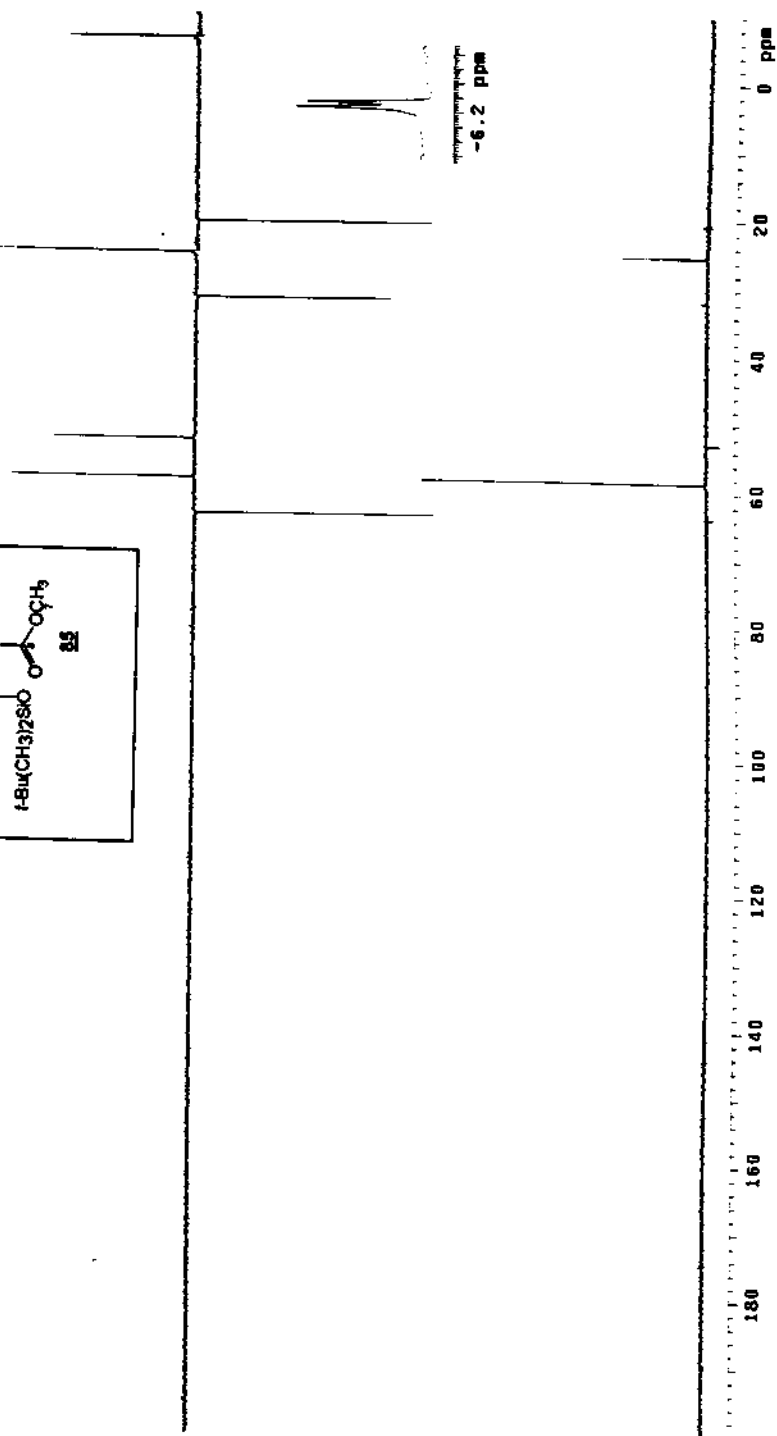
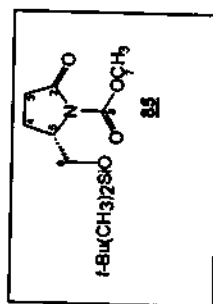


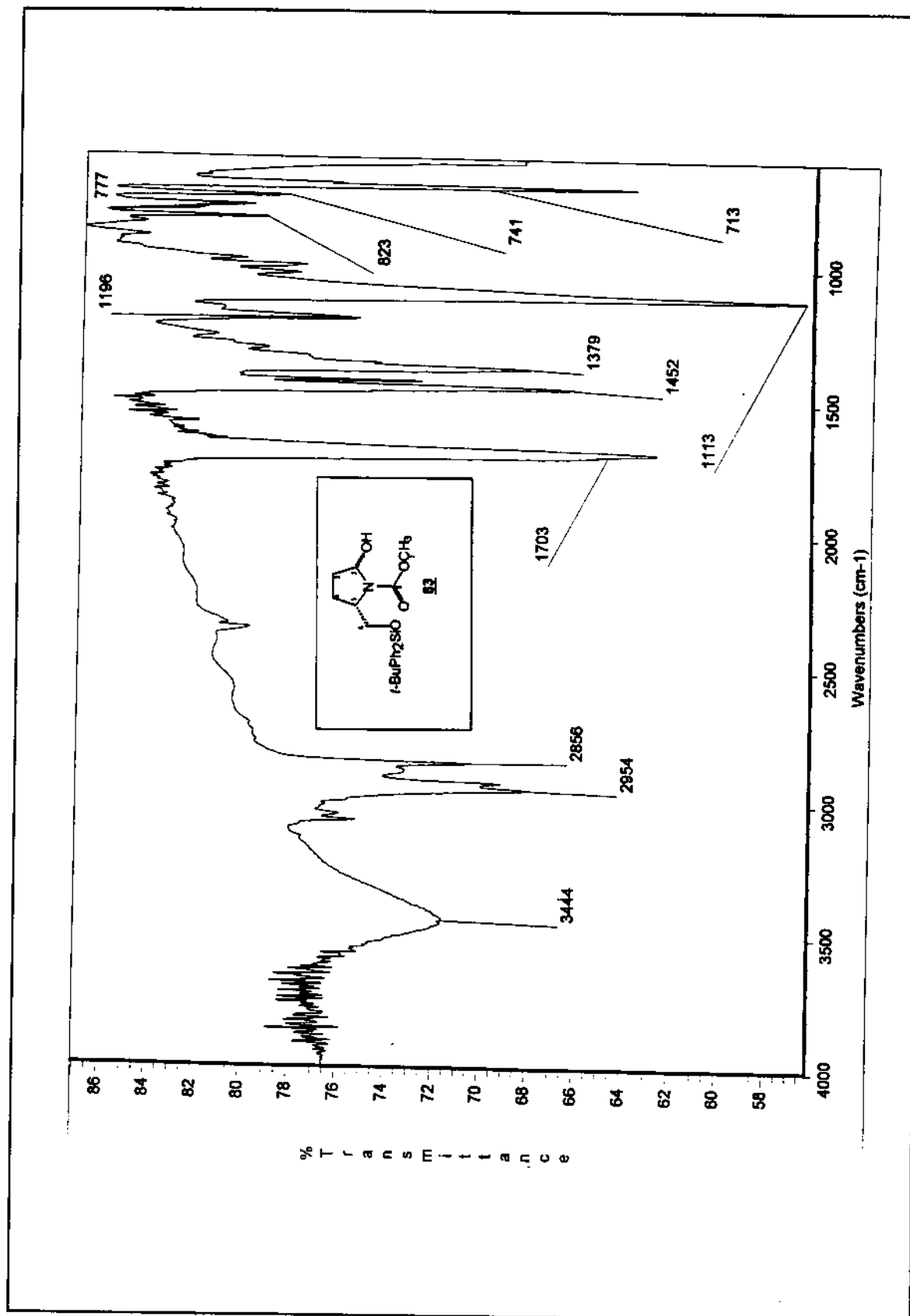


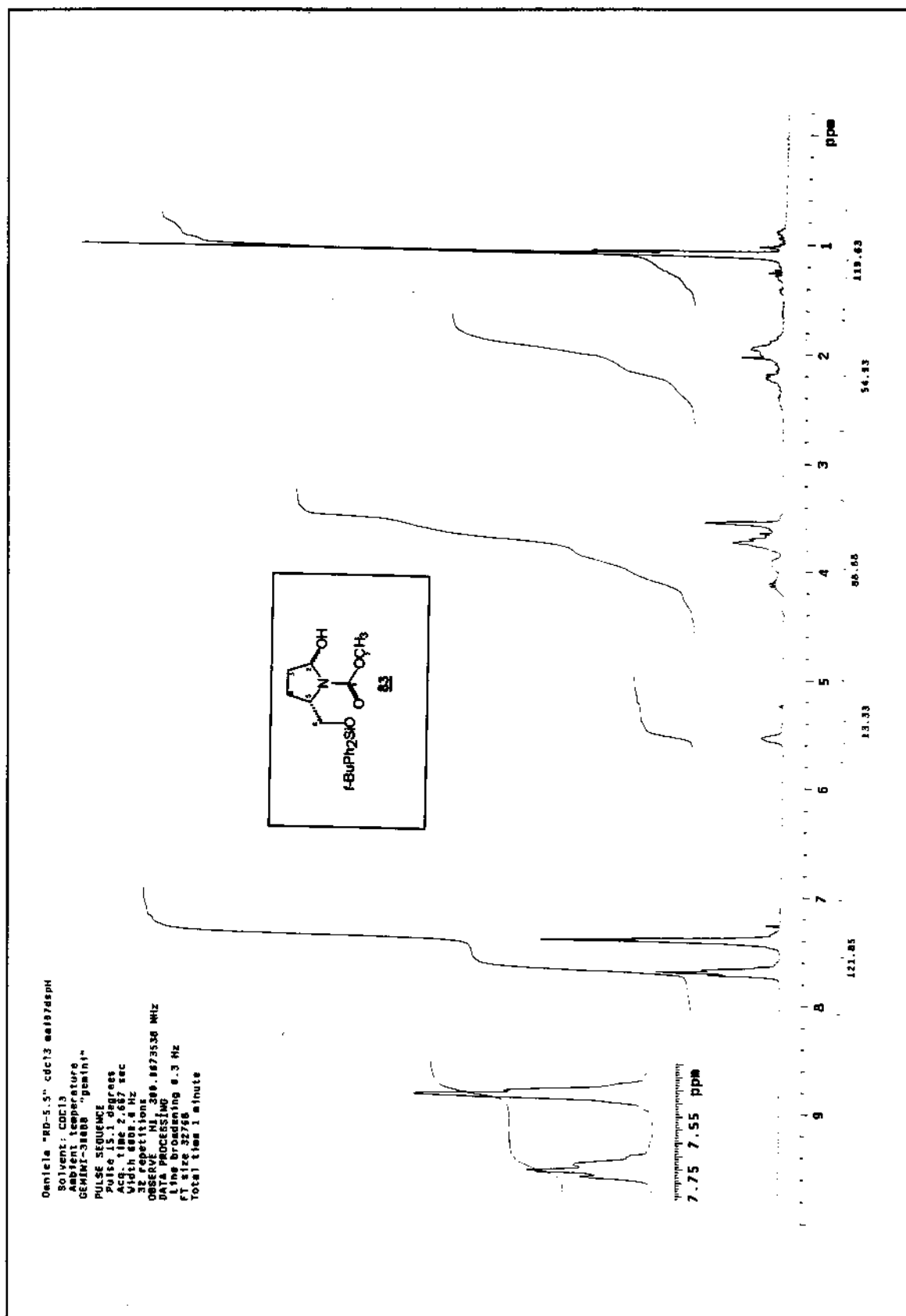
Dantele "RD-4.18" cdc13 nov1dspcl
 Solvent: CDC13
 Solvent temperature
 GEMIN2-3186 "Gemin"
 PULSE SEQUENCE
 PRG: 4.18
 Acq time: 1.00 sec
 Width: 28000.0 Hz
 558 repetitions
 OBSERVE C13, 75.432981 MHz
 DECOUPLE H1, 398.068476 MHz
 Power: 37 dB
 Continuously on
 WAIT: 18 seconds
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 5536
 Total time 14 minutes



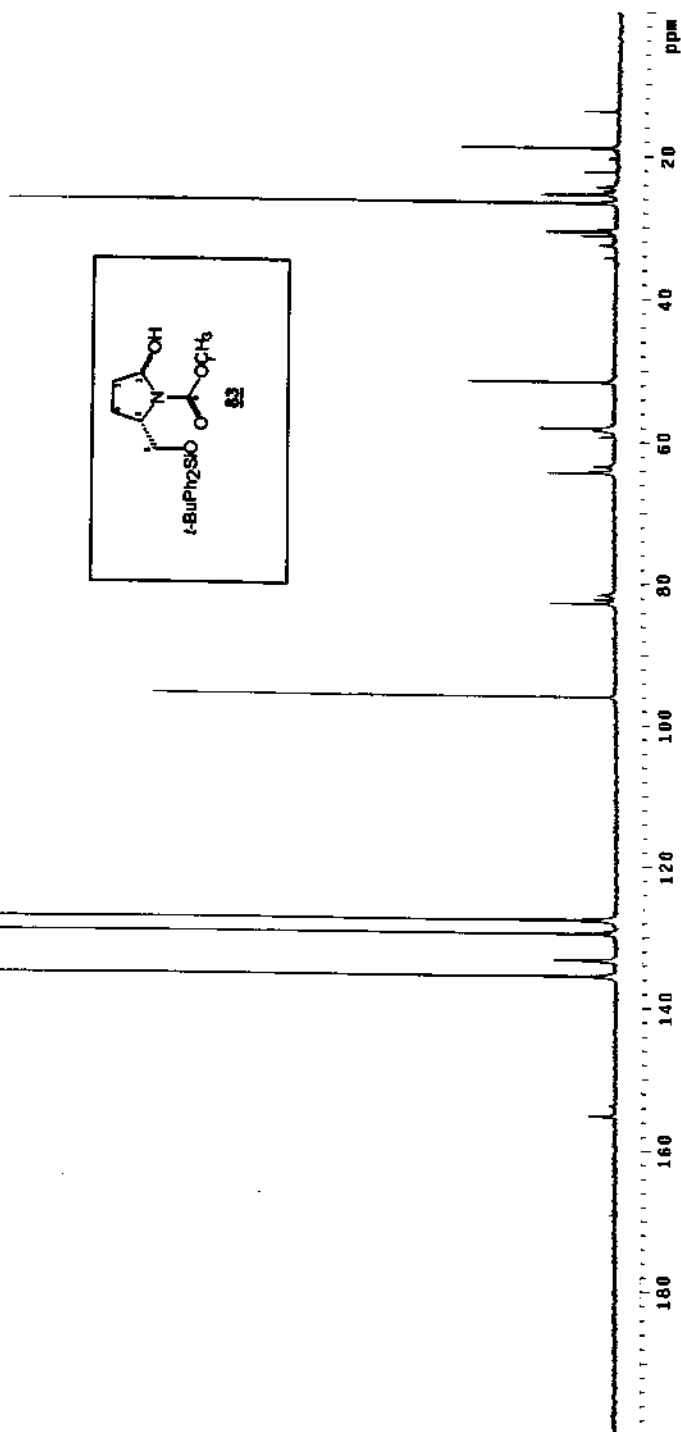
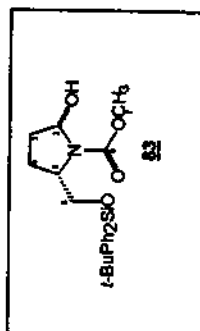
Dantela "60-4.10" cdc13 nov14spDI
 Solvent: cdc13
 Temperature: 300.2 K
 GENIAT-20000 "geni1"
 PULSE SEQUENCE: zgpg30
 Relax. delay: 1.00 sec
 Pulse 9.0 degrees
 Acq. time 1.658 sec
 Width 20000.0 Hz
 64 repetitions
 DISTRIB: C13, 75.4529117 MHz
 DECOUPLE: 37 Hz, 396.684676 MHz
 on during acquisition
 off during delay
 DATA PROCESSING
 VALT2-15 modulated
 Line broadening 1.0 Hz
 F2 reference 83336
 Total time 3 minutes

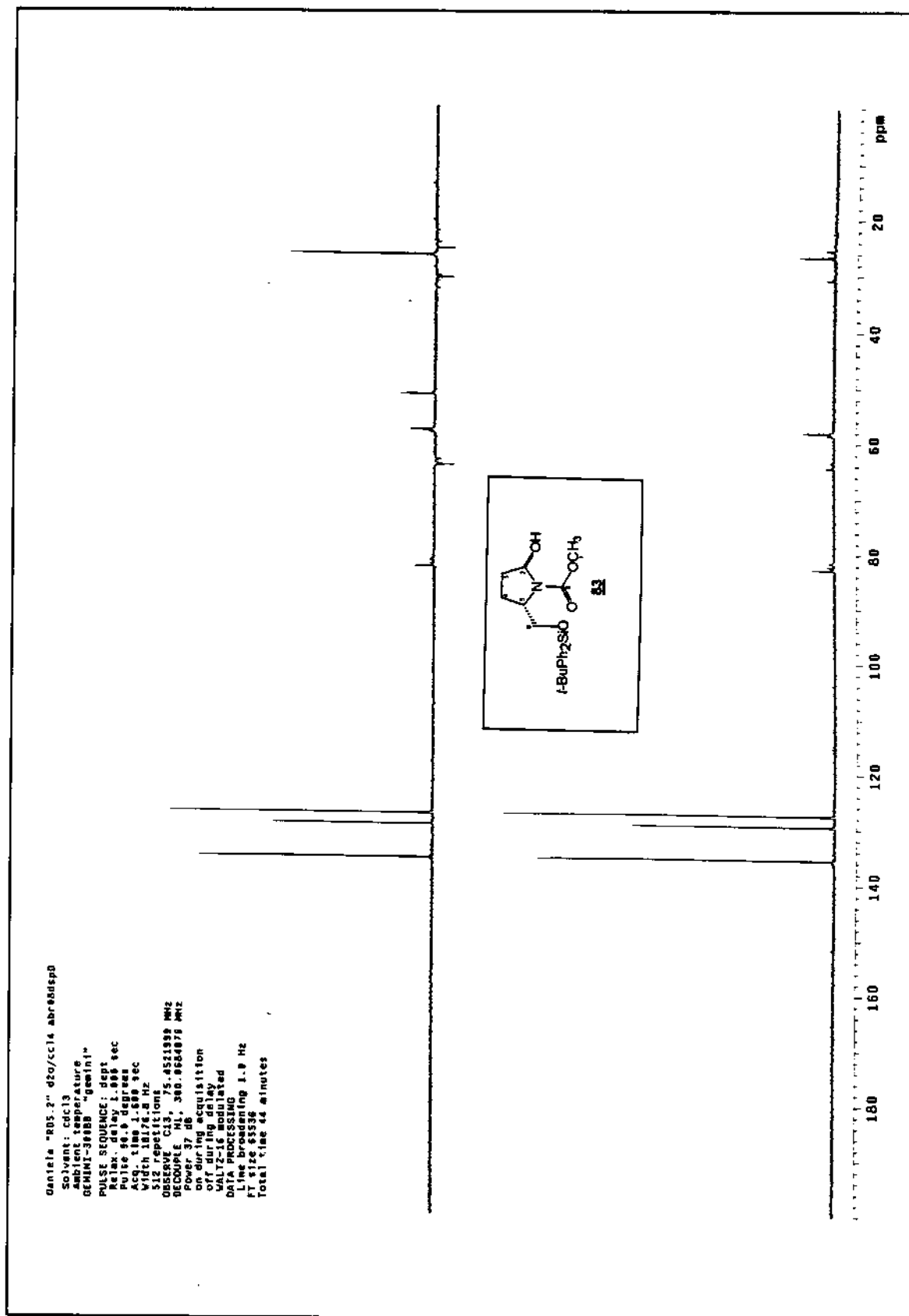


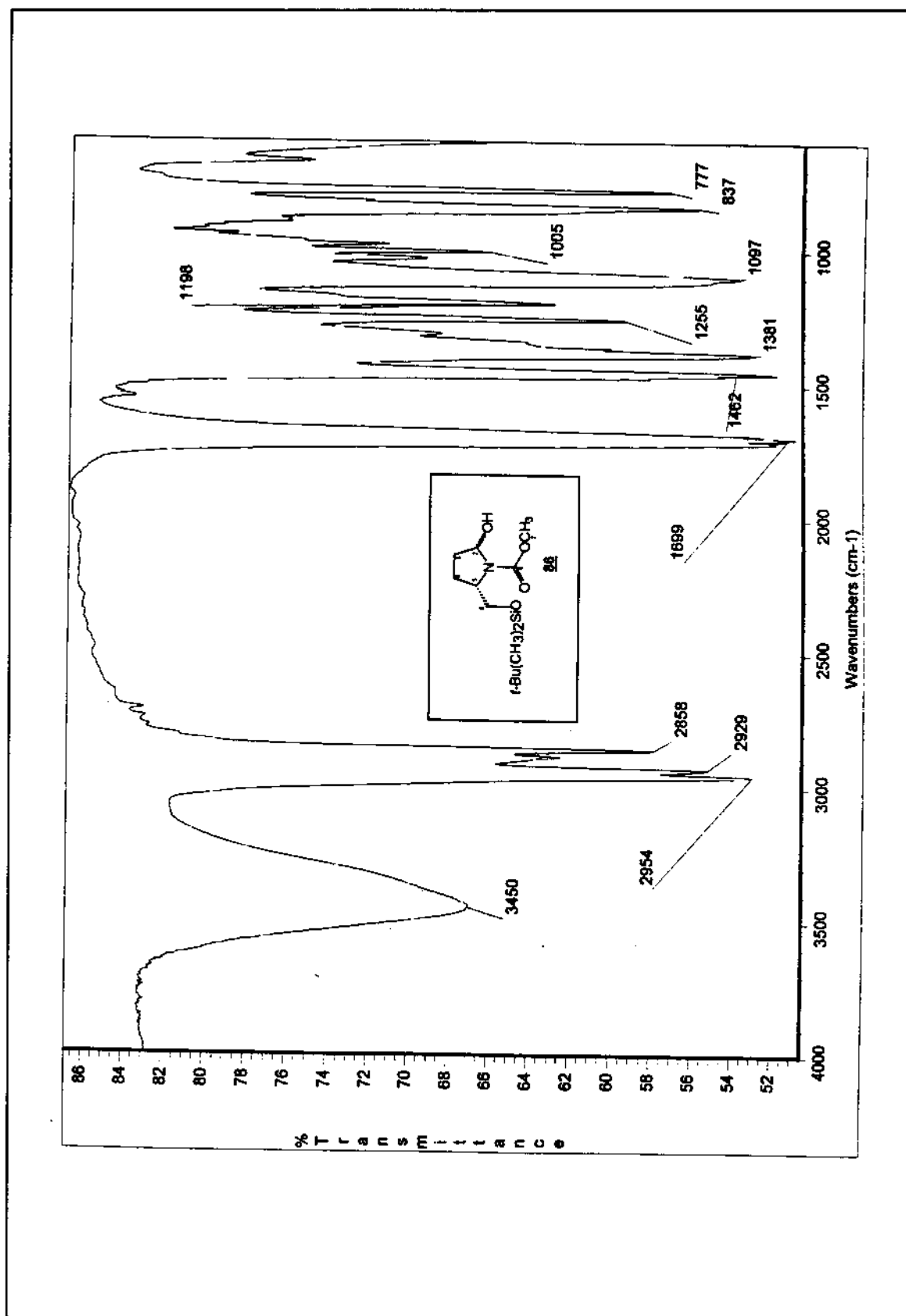




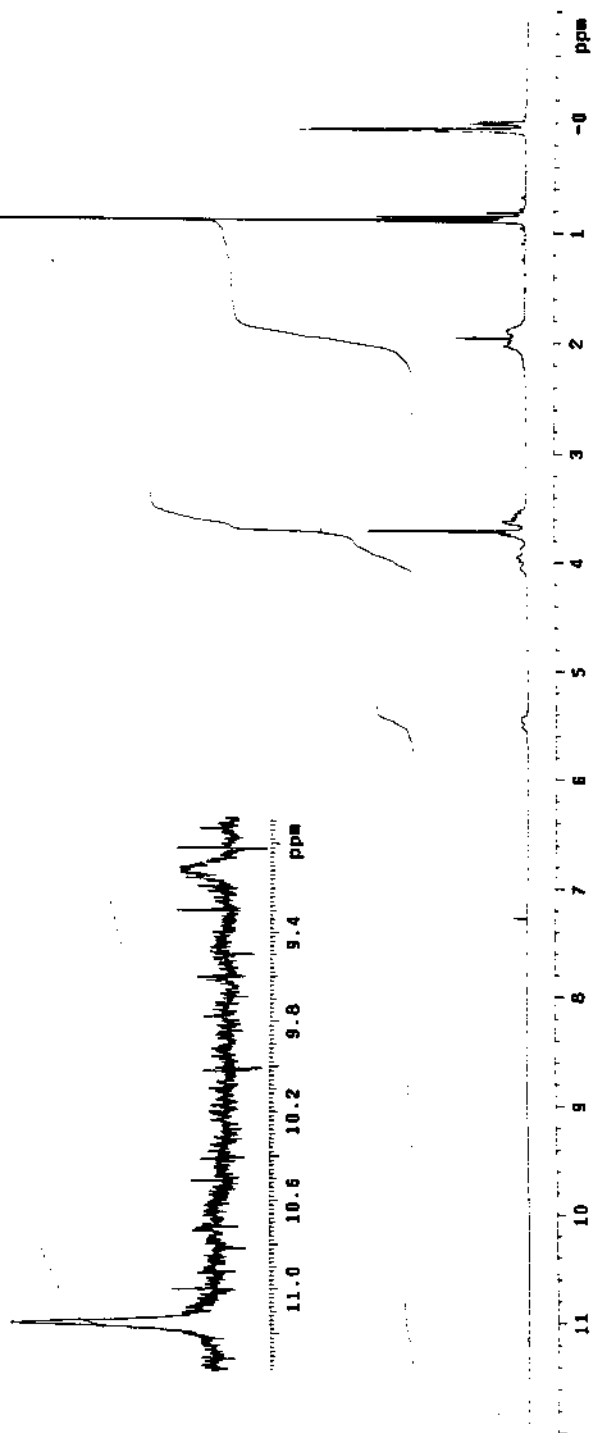
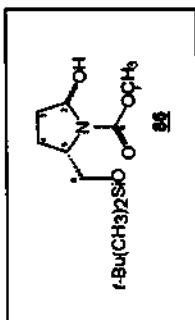
Gantela "RDS-2" c14/020 abr08dpc
 Solvent: D2O
 Ambient temperature
 DEPT-135DB "geintl"
 PULSE SEQUENCE
 Relax delay 1.000 sec
 Relax delay 0.000 sec
 Acq. time 1.000 sec
 Width 20480.0 Hz
 1024 repetitions
 OBSERVE C13, 75.4522848 MHz
 DECOUPLE H1, 399.8691785 MHz
 Continuously on
 VOLTAGE modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 65536
 Total time 80 minutes







Daniela "RDS.18(11)" cdc13 nov26spH
 Solvent: CDC13
 Ambient temperature
 GEMINI-3000 "gemint"
 PULSE SEQUENCE
 Pulse 38.2 degree
 Acq. time 2.667 sec
 Solvent: cdc13
 32 repetitions
 OBSERVE: H1, 300.0673542 MHz
 DATA PROCESSING
 Line broadening 0.3 Hz
 FI size 32768
 Total time 1 minute



hantela "R05.1R(11)" cdc13 nov2edpc

Solvent: CDCl₃
Ambient temperature
GEMINI-31858 "gemin1"

PULSE SEQUENCE

Acq. time 1.598 sec

Width 20000.0 Hz

3200 repetitions

OBSERVE C13, 75.451900 MHz

DECOUPLE H1, 300.650475 MHz

Cont. decoupling

continuously on

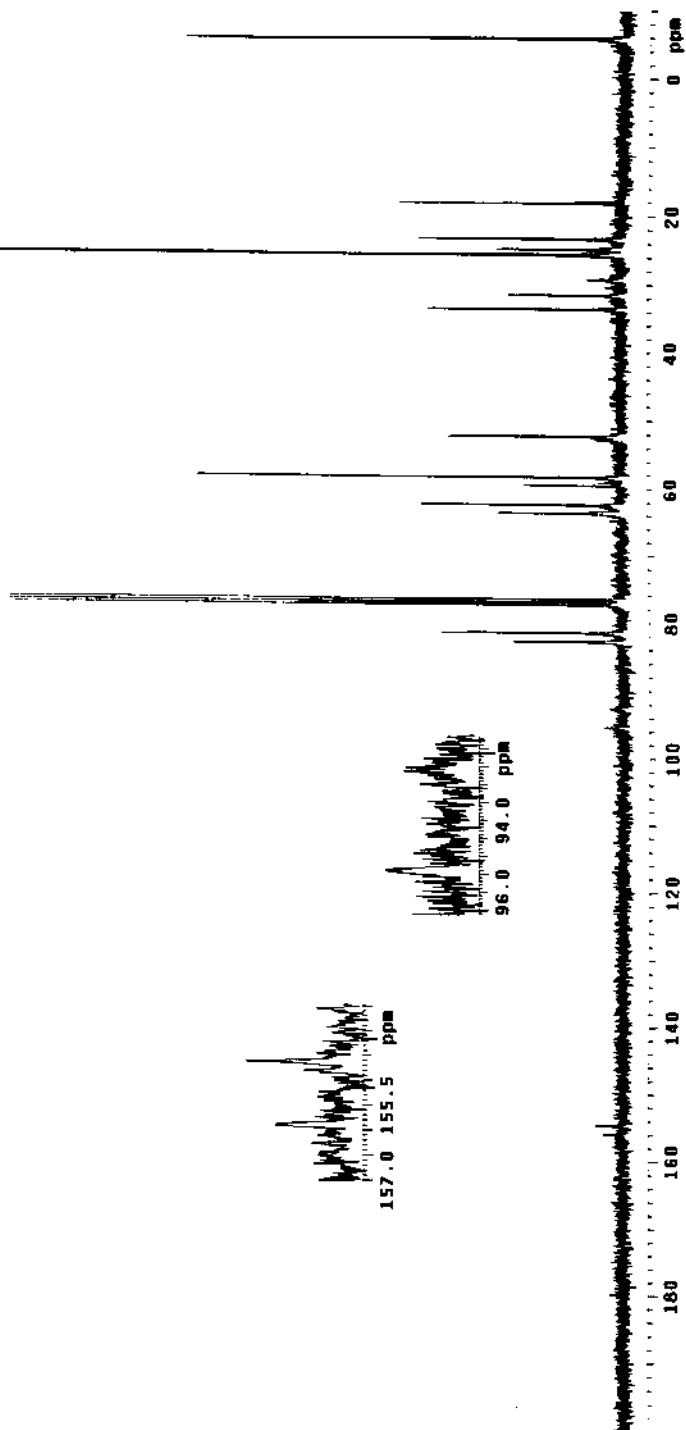
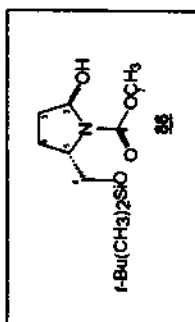
VALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

Line broadening 1.0 Hz

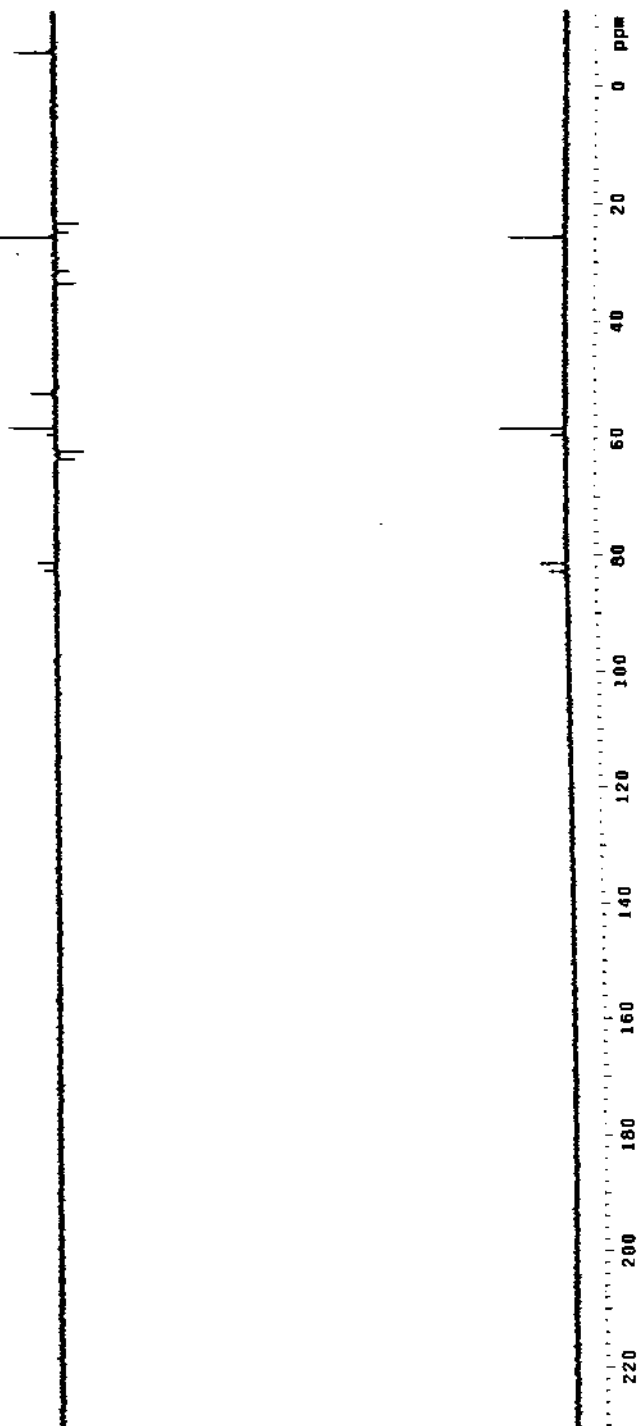
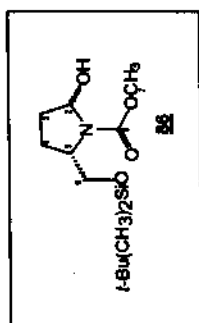
SI size 8536

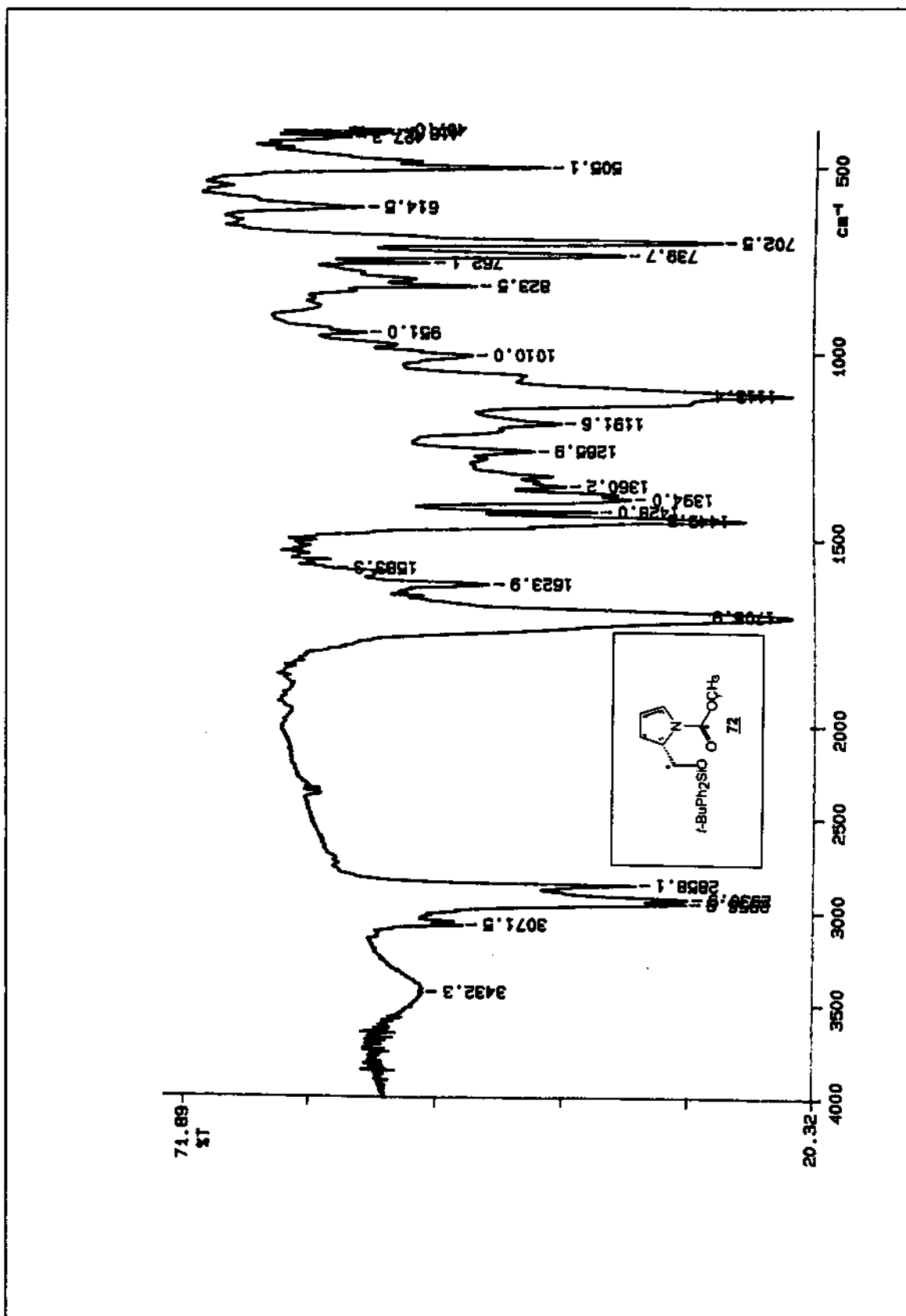
Total time 85 minutes

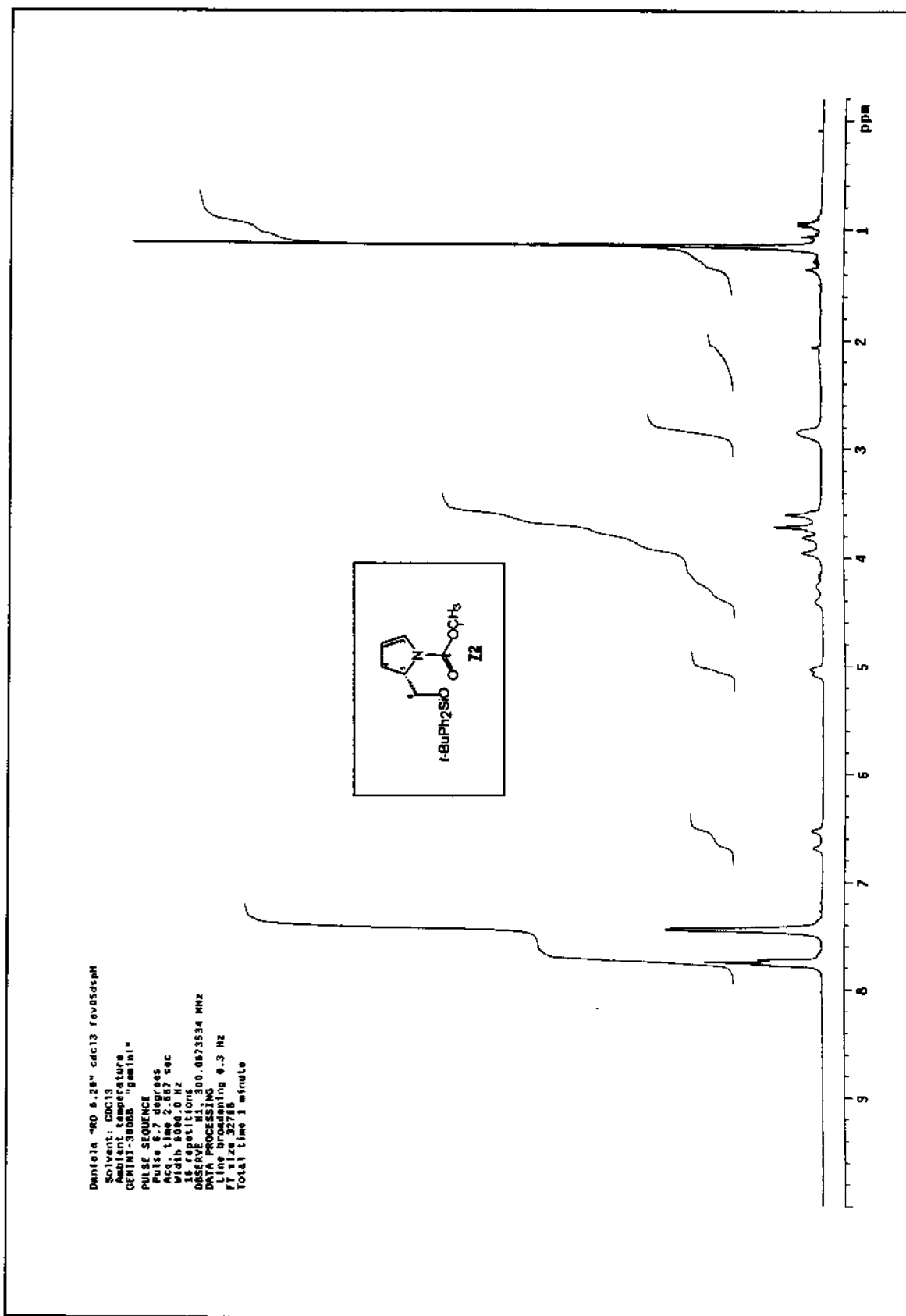


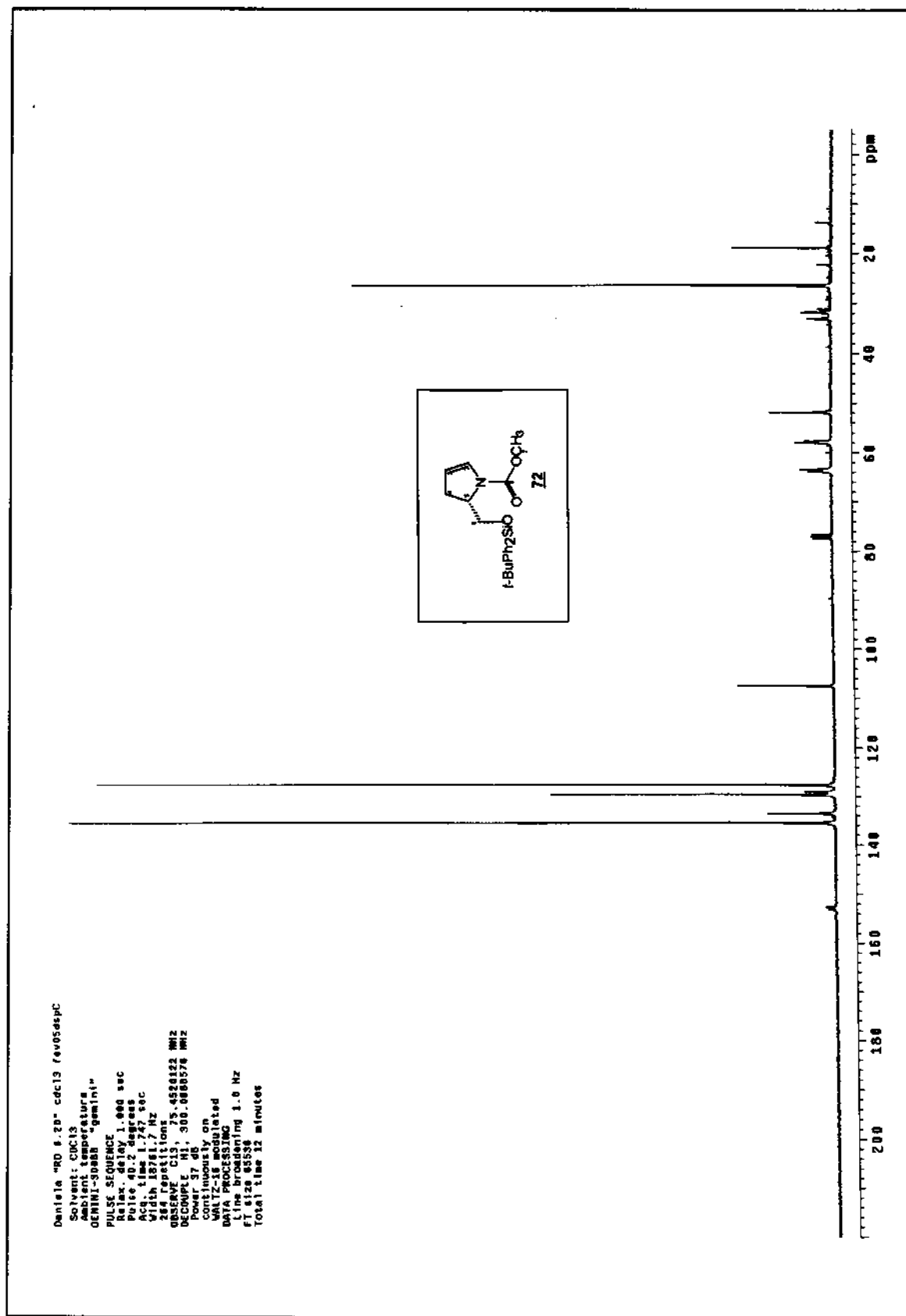
Denise "RDS-189(11)" cdc13 nov276tpd

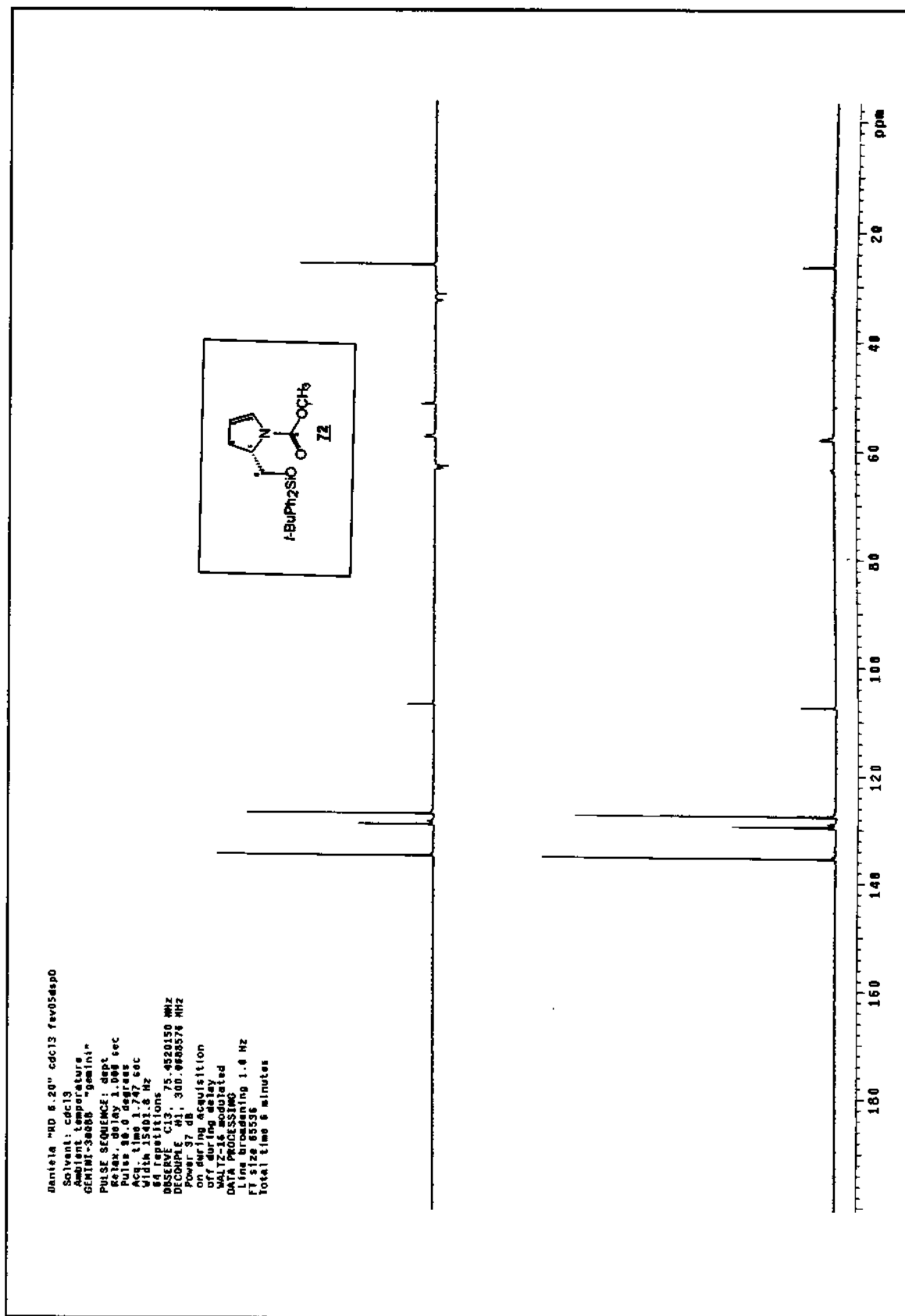
Solvent: cdcl3
 Acquisition temperature
 GEMINI-300B5 "gemin"
 PULSE SEQUENCE: zgpg30
 Pulse 1: 1.00 sec
 Pulse 2: 1.00 sec
 Pulse 3: 1.00 sec
 Acq. time 1.500 sec
 Width 1833.7 Hz
 512 repetitions
 OBSERVE C13, 75.452618 MHz
 DECOUPL 1H, 300.600474 MHz
 Power 37 dB
 on during acquisition
 off during delay
 VOLTAGE 15 modulated
 DATA PROCESSING 1.0 Hz
 F1 time BRACKETING 1.0 Hz
 F1 time 1.500 sec
 Total time 44 minutes

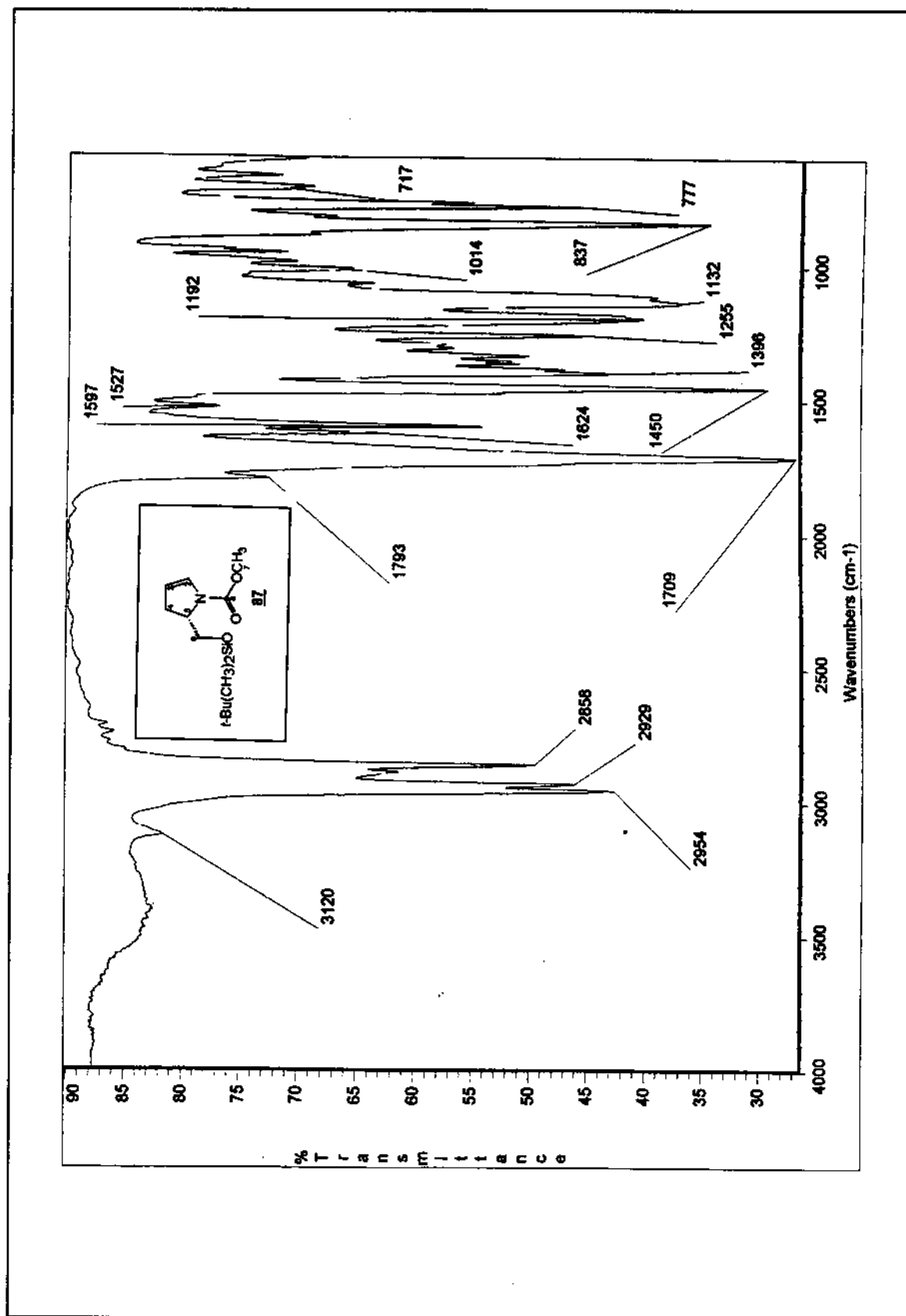


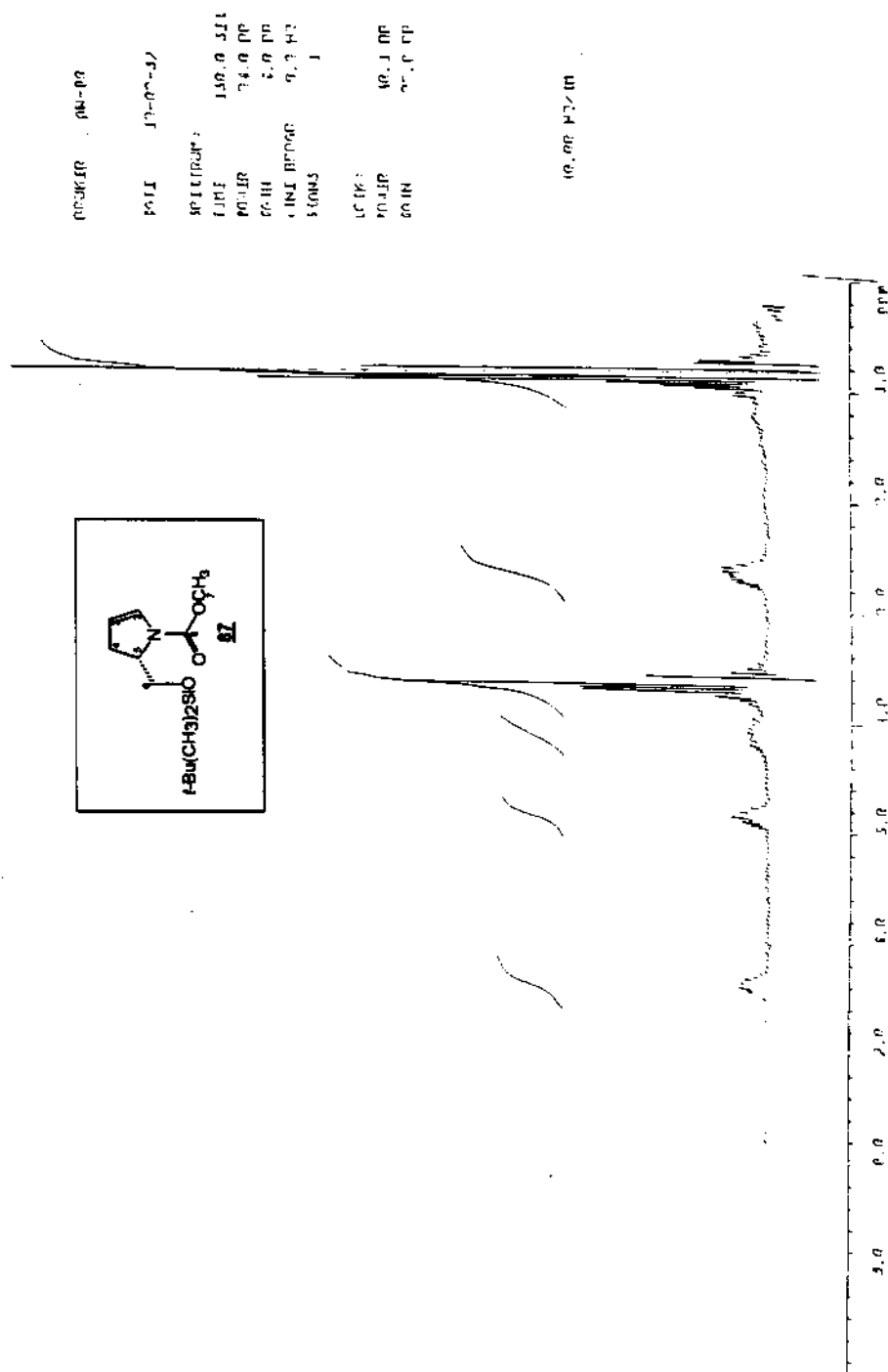


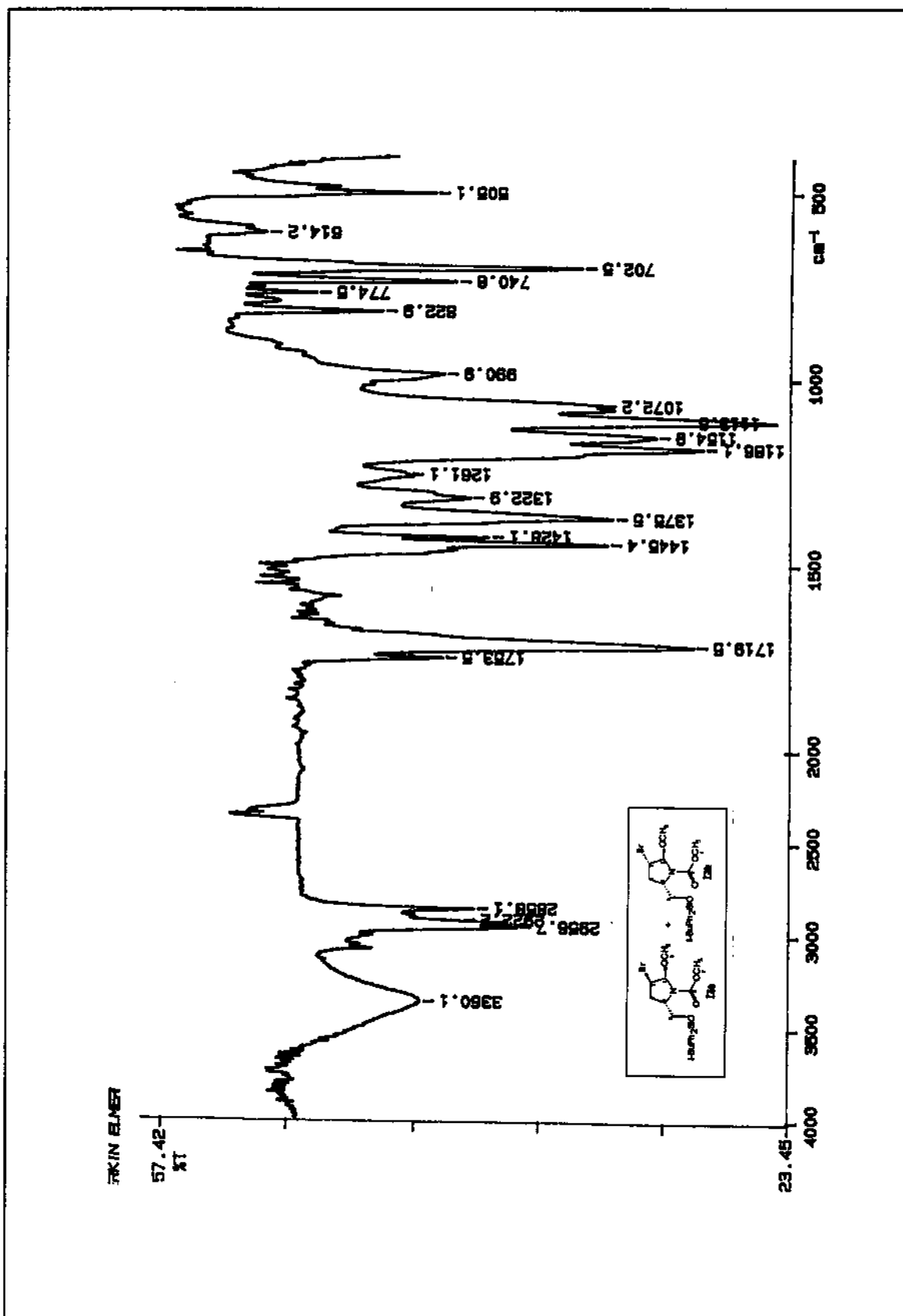






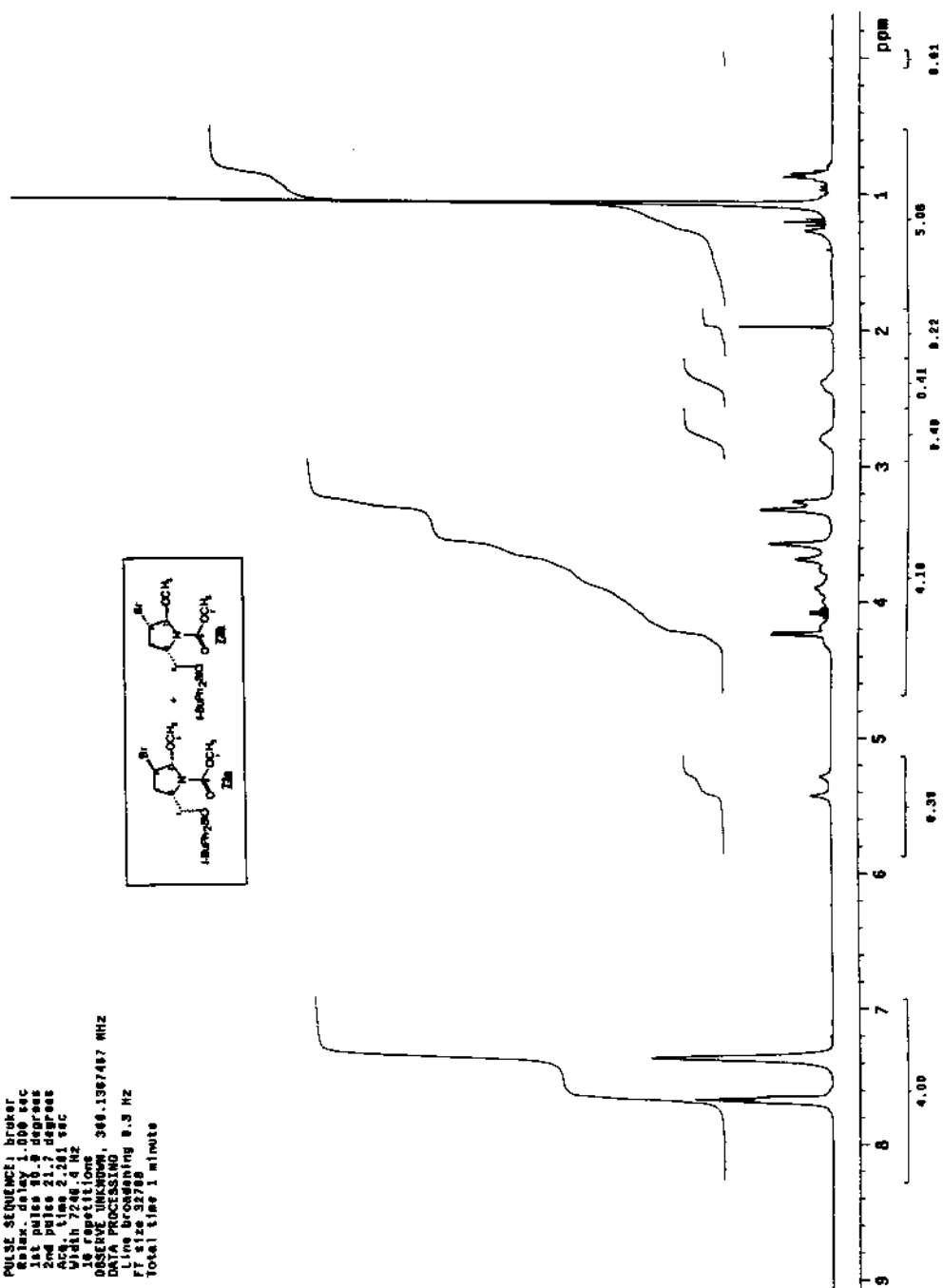




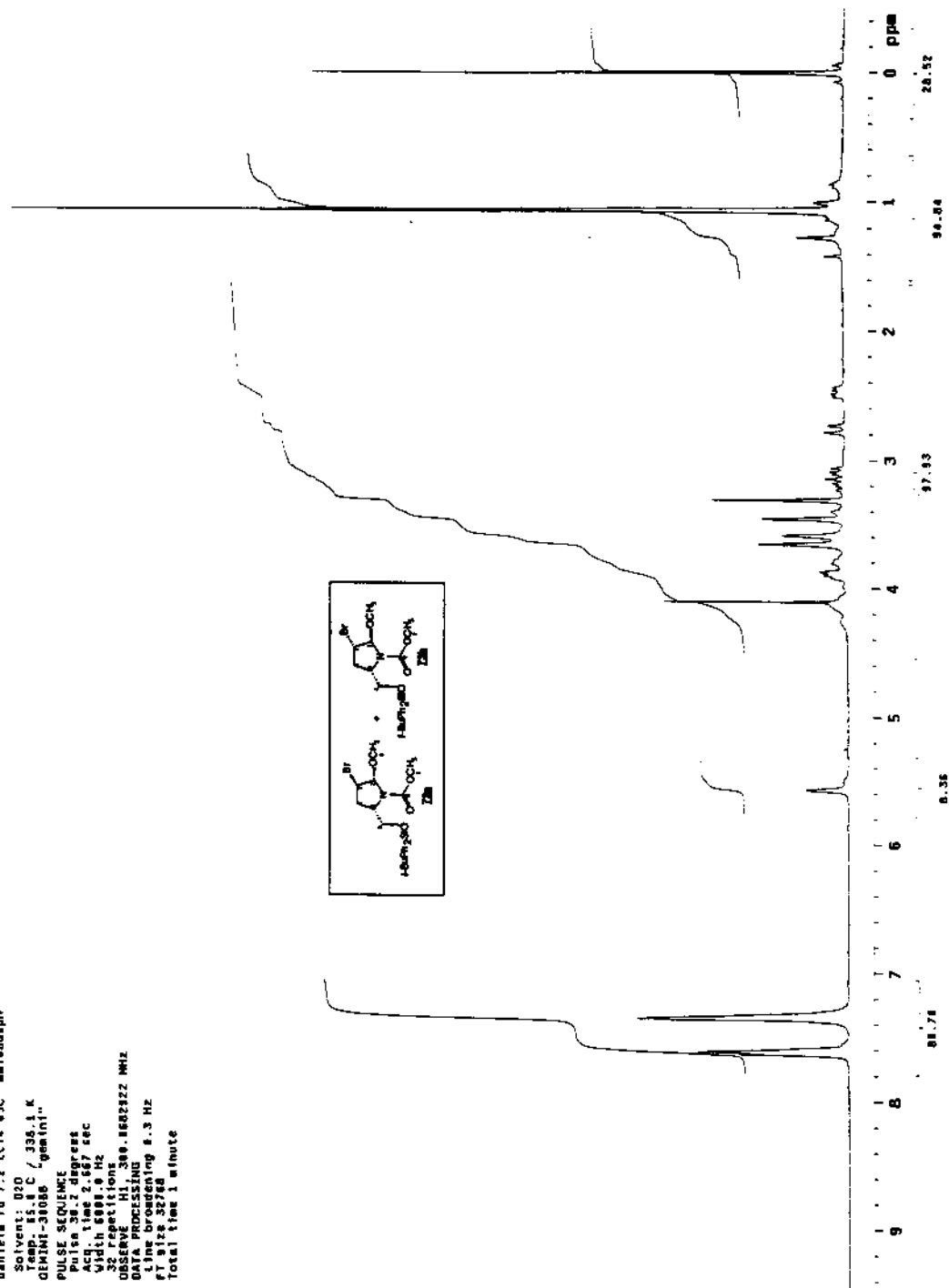
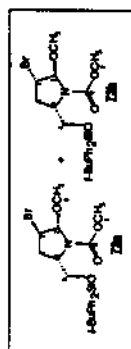


Denali Petto RD 7.21A 1h/CDCl3 Bruker data

Temp. 24.8 C / 297.1 K
 File: ar16dph.001.cv
 INOVA-500 "mercur"
 PULSE SEQUENCE: bruker
 Relax. delay 1.000 sec
 1st pulse 90.0 degrees
 2nd pulse 21.7 degrees
 3rd pulse 21.7 degrees
 4th pulse 21.7 degrees
 5th pulse 21.7 degrees
 6th pulse 21.7 degrees
 7th pulse 21.7 degrees
 8th pulse 21.7 degrees
 9th pulse 21.7 degrees
 10th pulse 21.7 degrees
 11th pulse 21.7 degrees
 12th pulse 21.7 degrees
 13th pulse 21.7 degrees
 14th pulse 21.7 degrees
 15th pulse 21.7 degrees
 16 repetitions
 OBSERVE UNKNOWN, 368.1387487 MHz
 DATA PROCESSING
 Line broadening 0.3 Hz
 FI size 32768
 Total time 1 minute



danielia rd 7.2 cc14 65C ma100dph
 Solvent: D2O
 Temp: 55.8 C / 330.1 K
 DEWIMP-31086 "gemini"
 PULSE SEQUENCE
 Pulse 39.2 degrees
 Acq. time 2.67 sec
 11 scans
 32 repetitions
 OBSERVE H1, 300.1682822 MHz
 DATA PROCESSING
 Line broadening 8.3 Hz
 FT size 32768
 Total time 1 minute



Denista Patto RD 7.21A 13C Bruker ar15sep.092

Temp. 24.9 C / 297.1 K

File name: 002

INNOVA-500 "martini"

PULSE SEQUENCE: brucker

Relax. delay: 8.00 sec

1st pulse 18.0 degrees

2nd pulse 28.3 degrees

Acq. time 0.618 sec

Width 28000.0 Hz

256K data points

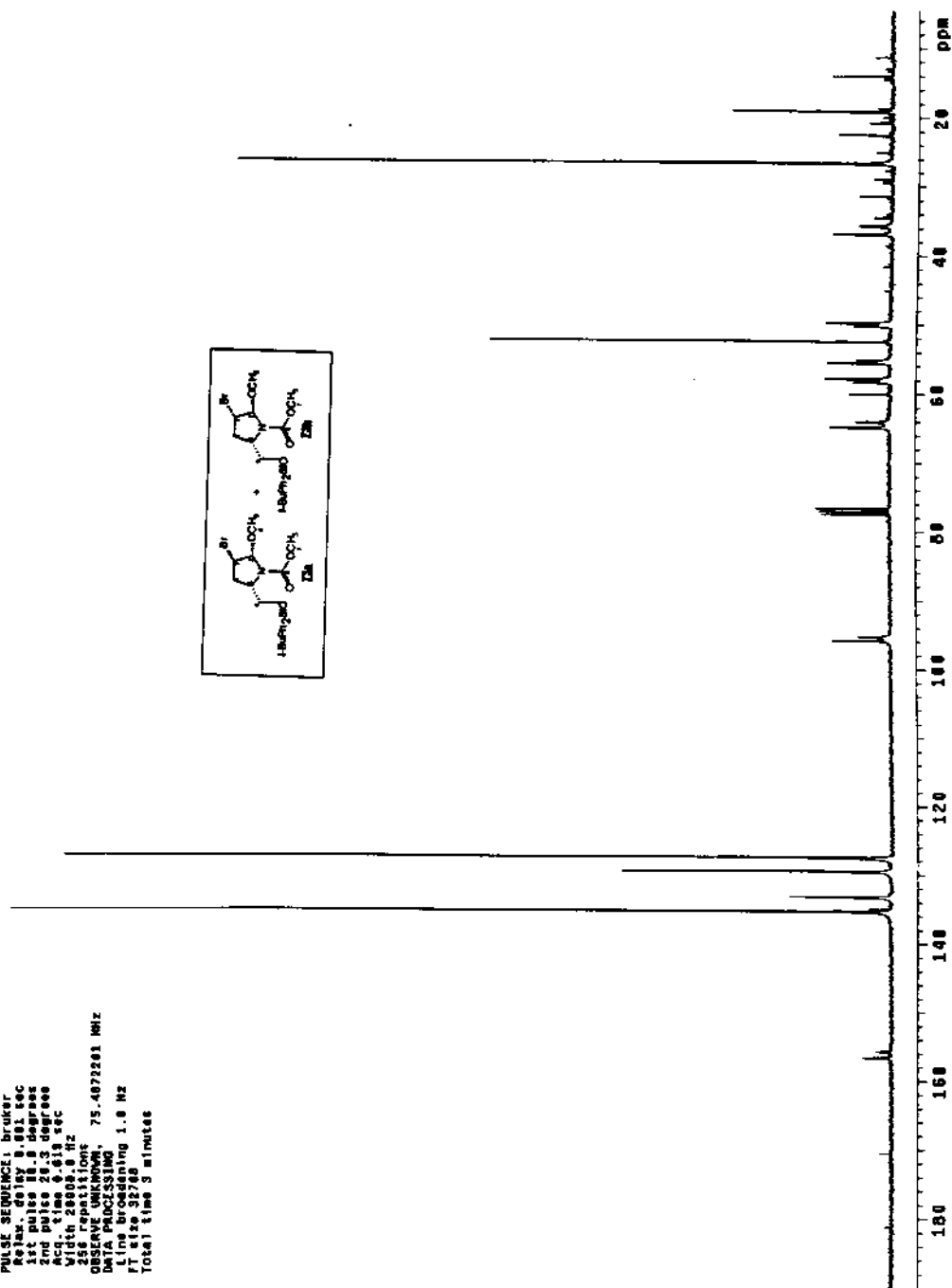
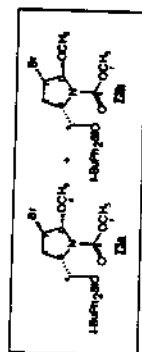
OSCAN: 200 MHz

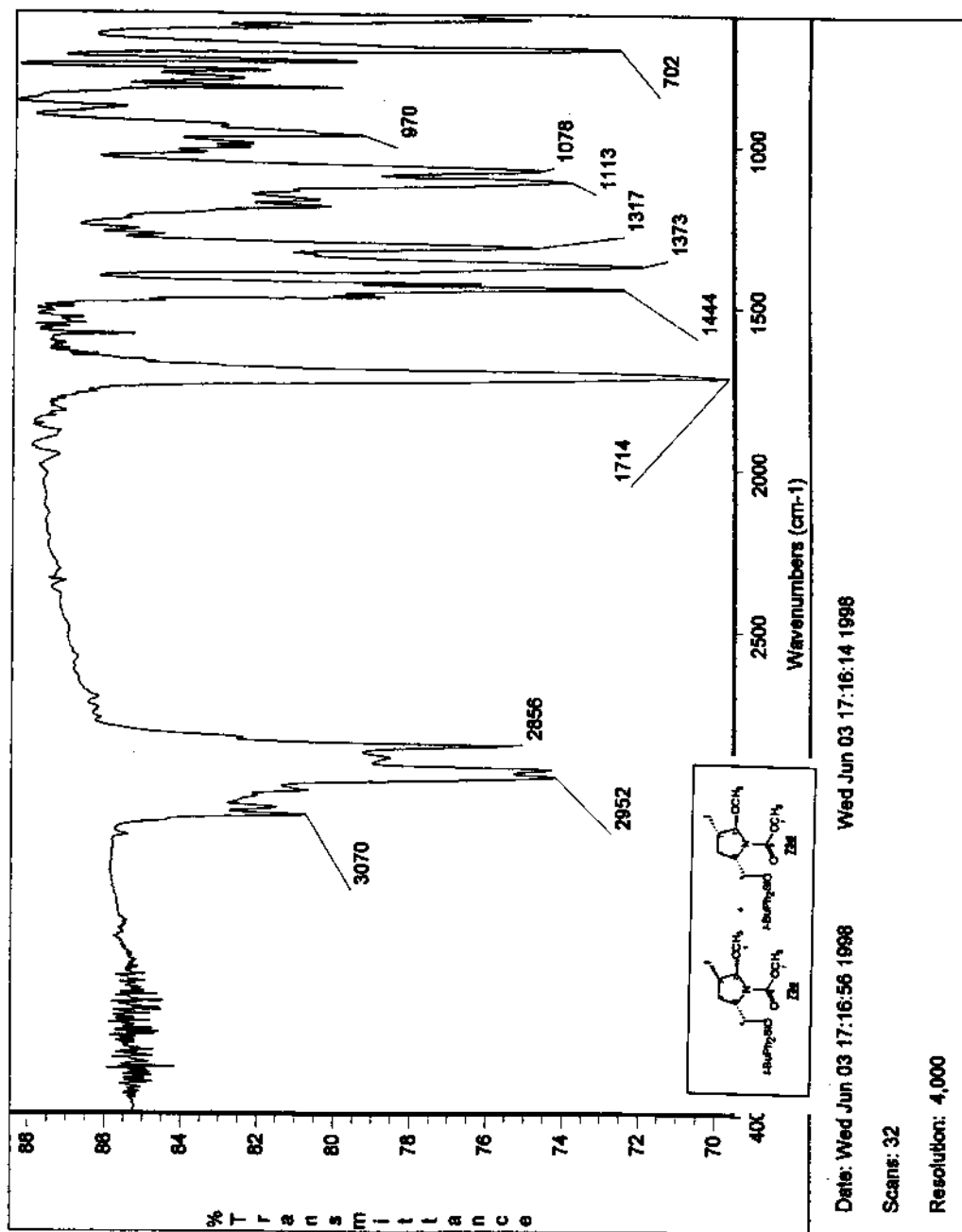
DATA PROCESSING

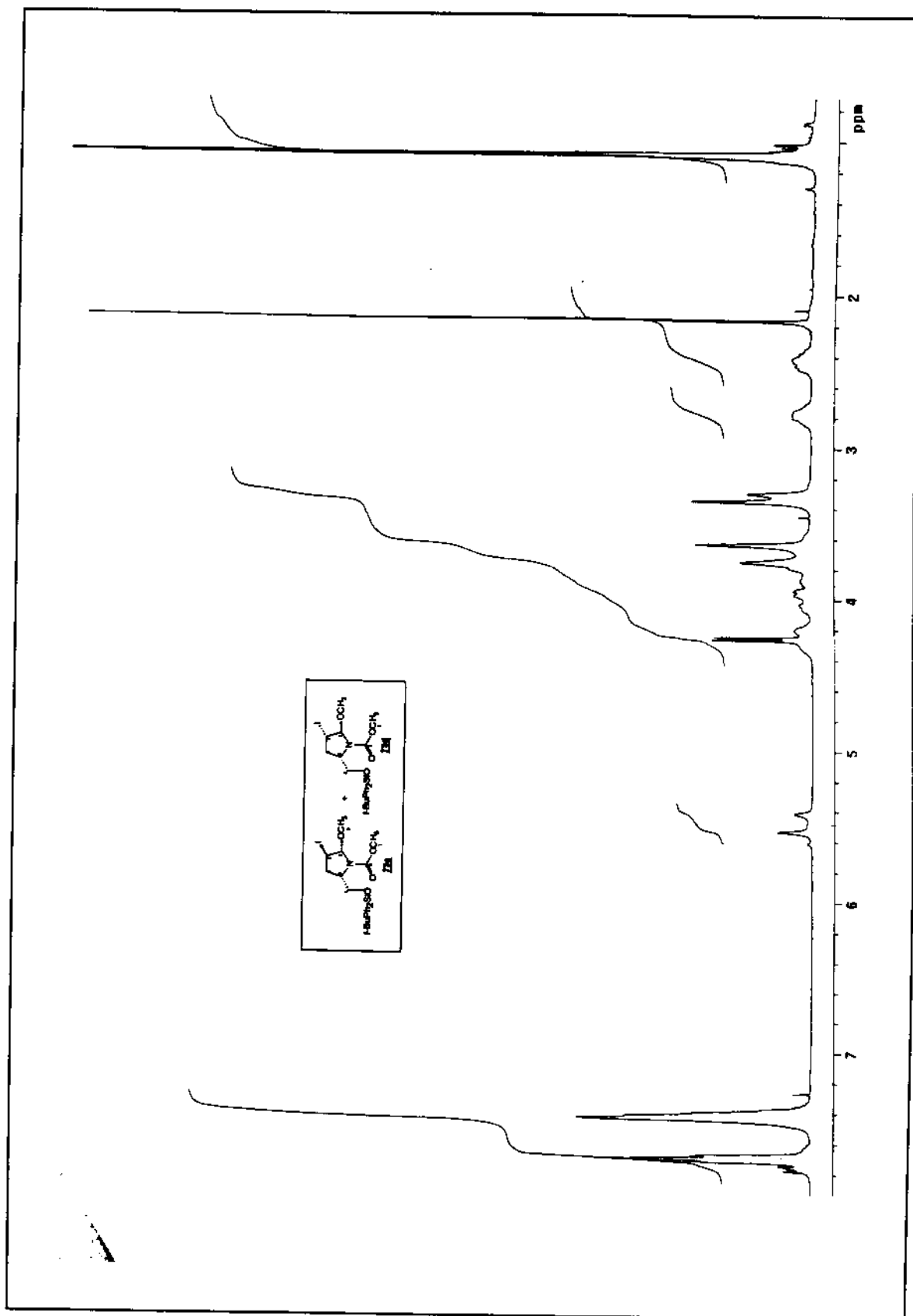
Line broadening 1.0 Hz

FT size 32768

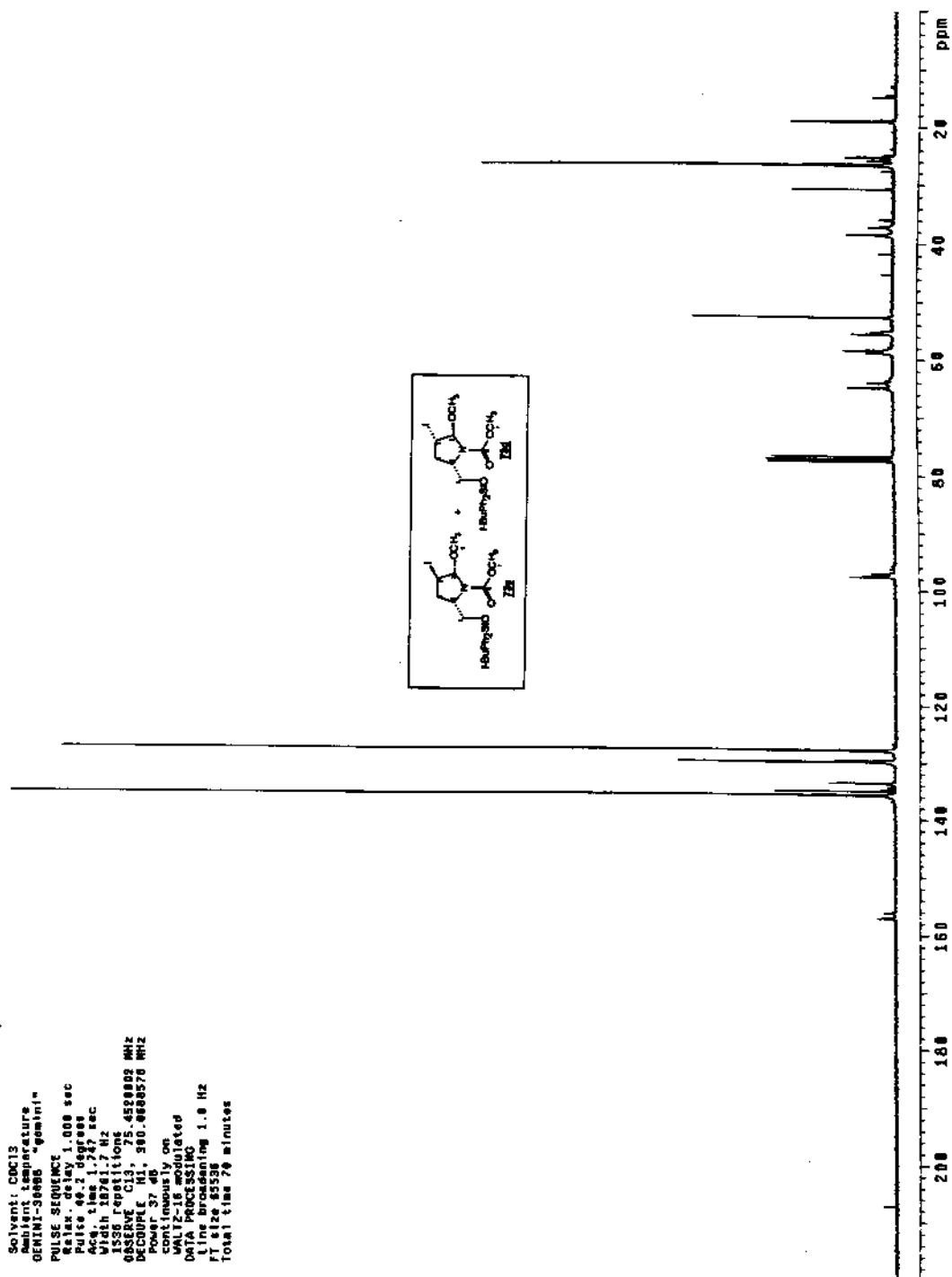
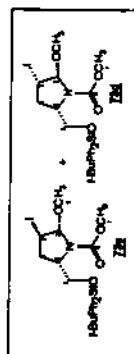
Total time 5 minutes

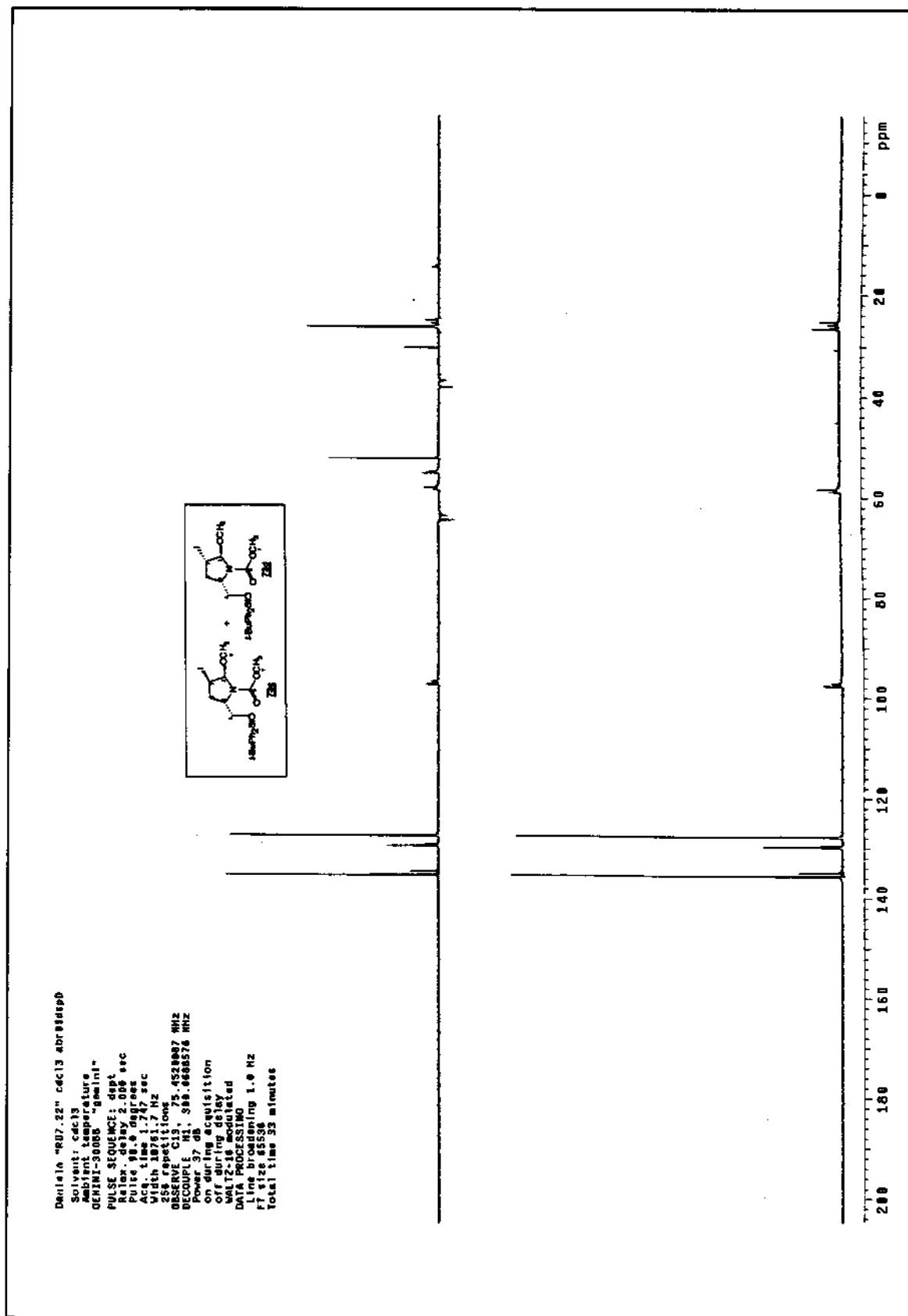




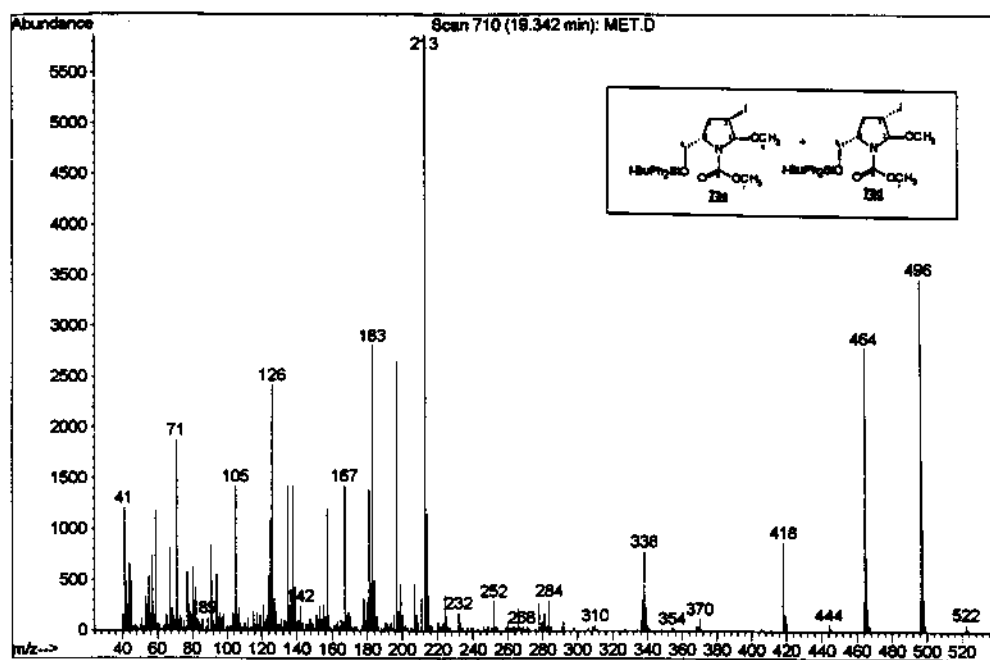


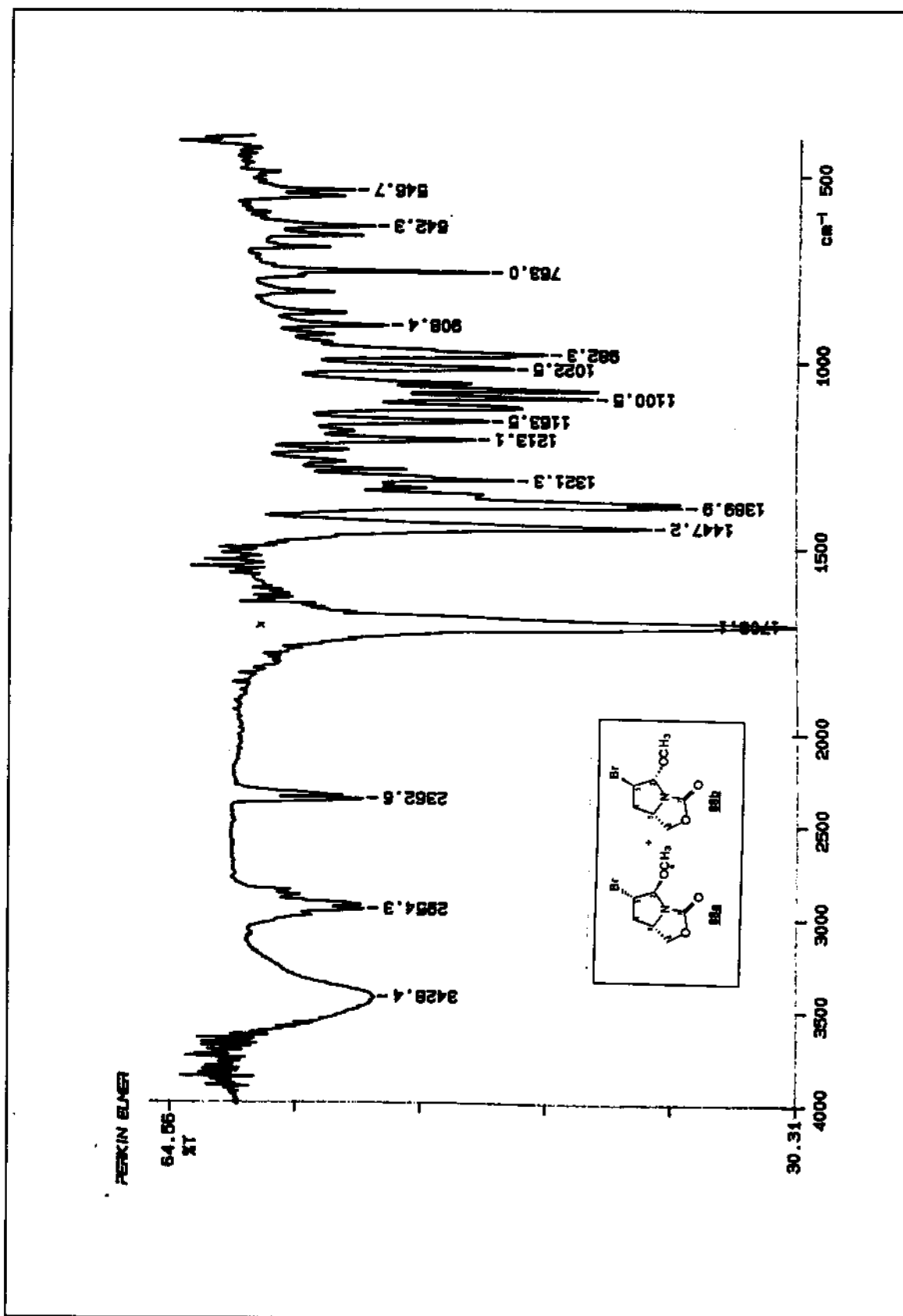
Daniela "BD7.22" cdc13 mbr08depC
 Solvent: CDCl3
 Sample temperature
 GENI-3000 "geni"
 PULSE SEQUENCE: zgpg30
 Relaxation delay: 1.000 sec
 Acquisition time: 1.247 sec
 Pulse program: zgpg30
 Acquisition time: 1.247 sec
 Width: 18761.7 Hz
 1536 Repetitions
 OBSERVE C13, 75.452802 MHz
 DECOUPLE H1, 500.088570 MHz
 Continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FI size 85536
 Total time 79 minutes



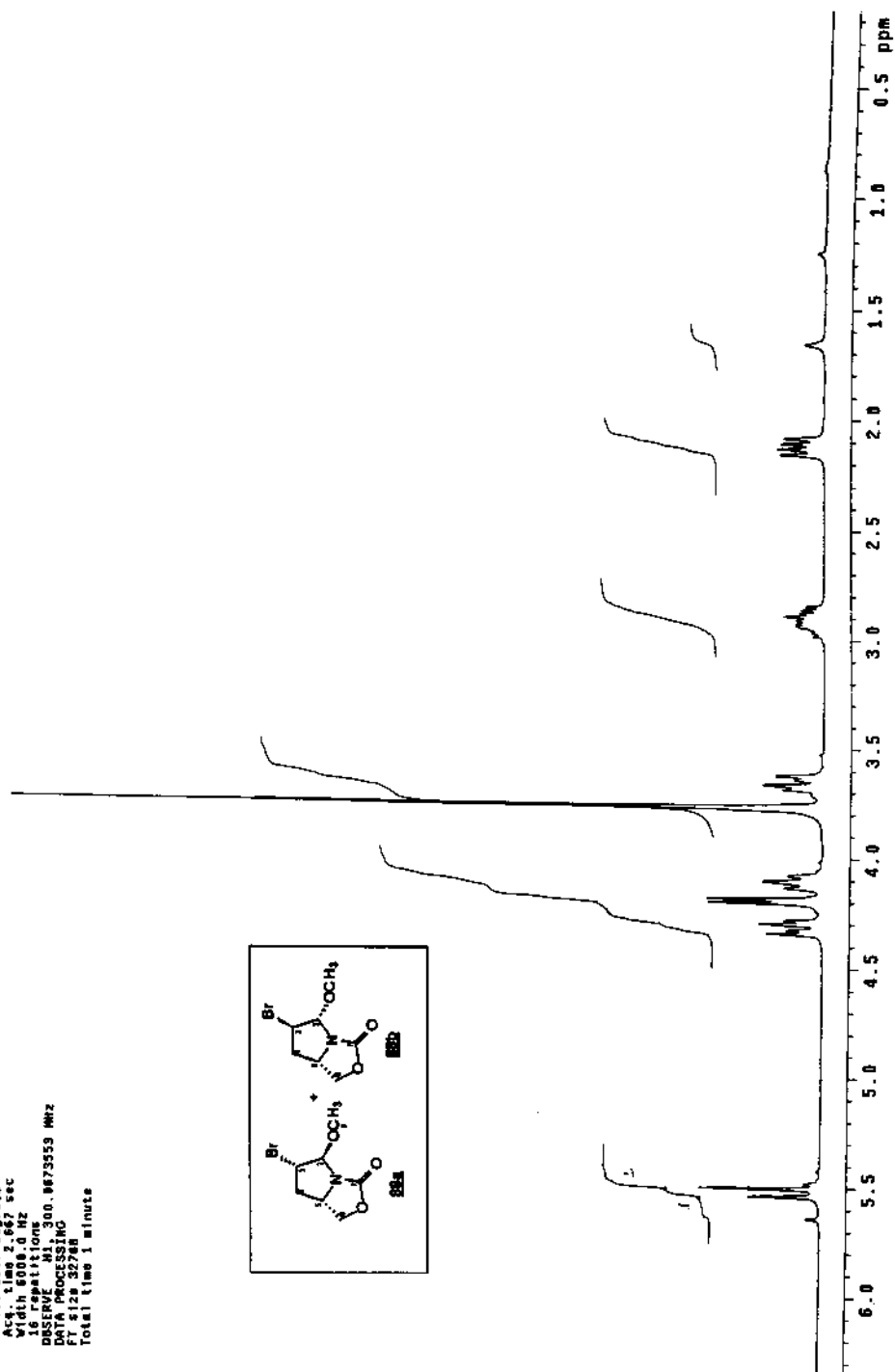
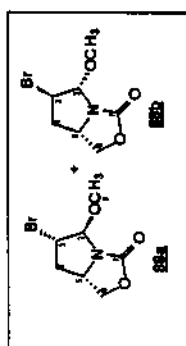


File : C:\HPCHEM\1\DATA\IODO-MET.D
Operator : ZELINDA
Acquired : 19 May 98 3:23 pm using AcqMethod ZELINDA
Instrument : CSS Instr
Sample Name:
Misc Info :
Vial Number: 1





danielia ra7.18, cdc13 janisdsph1
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 GEMINI-300MHz "gemin1"
 PULSE SEQUENCE
 pulse 28.7 degree
 Acq. time 2.667 sec
 Width 6008.0 Hz
 16 repetitions
 OBSERVED F1 300.8673559 MHz
 DATA ACQ DATE 01/01/2000
 FT SIZE 32788
 Total time 1 minute



Daniela "NO. 7.18" cdc13/vas jan18spc

Solvent: CDCl3

Sample: 1

Temperature

INNOVA-500 "Innova500"

PULSE SEQUENCE

Relax 40.00 sec

Pulse 43.8 degrees

Acq. time 1.824 sec

Width 3288.0 Hz

1557 repetitions

DECODE C13, 125.855977 MHz

DECODE H1, 499.8651632 MHz

Power 33 dB

continuously on

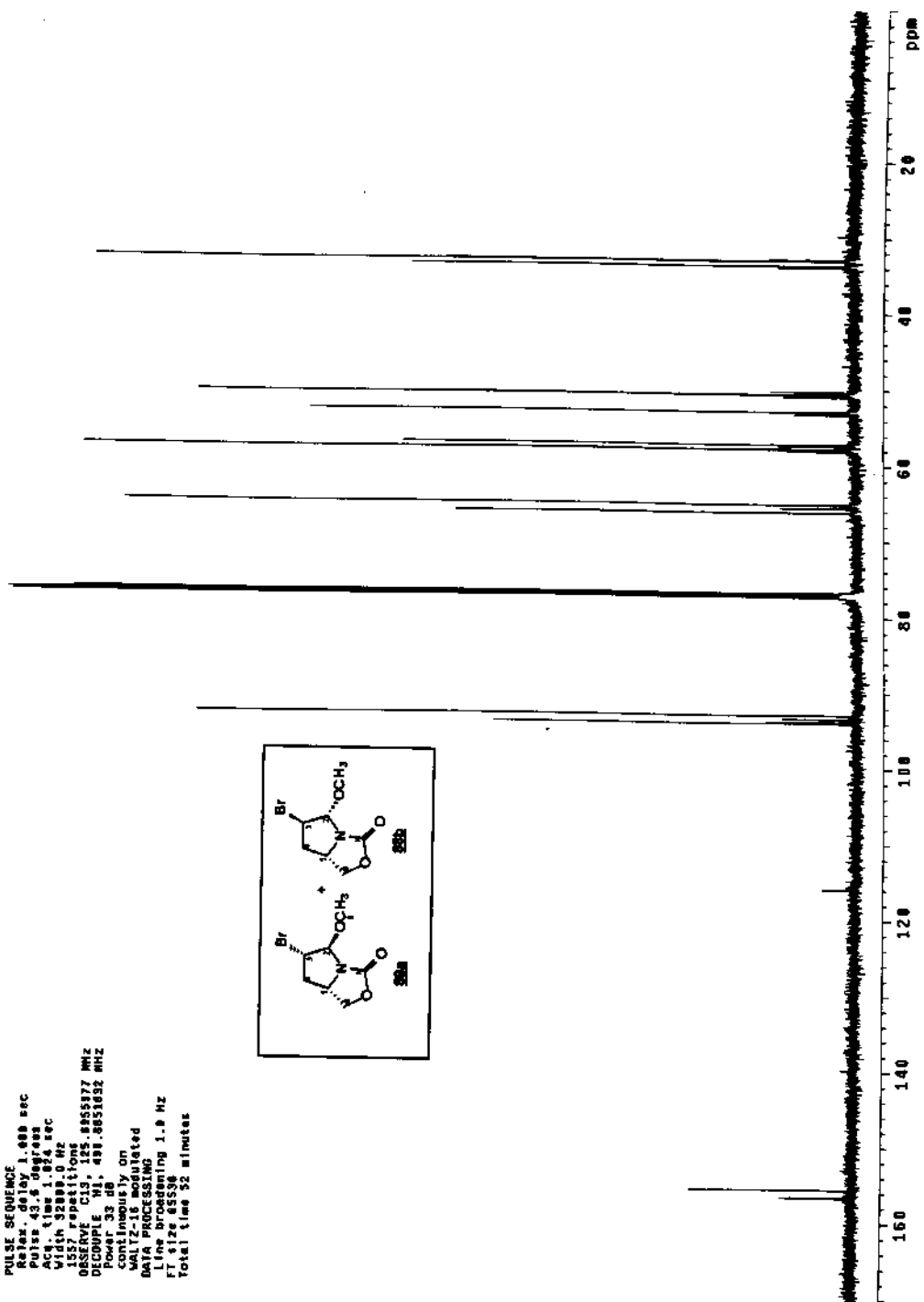
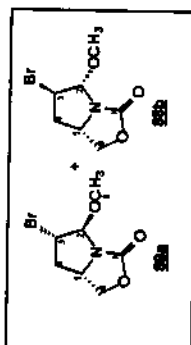
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

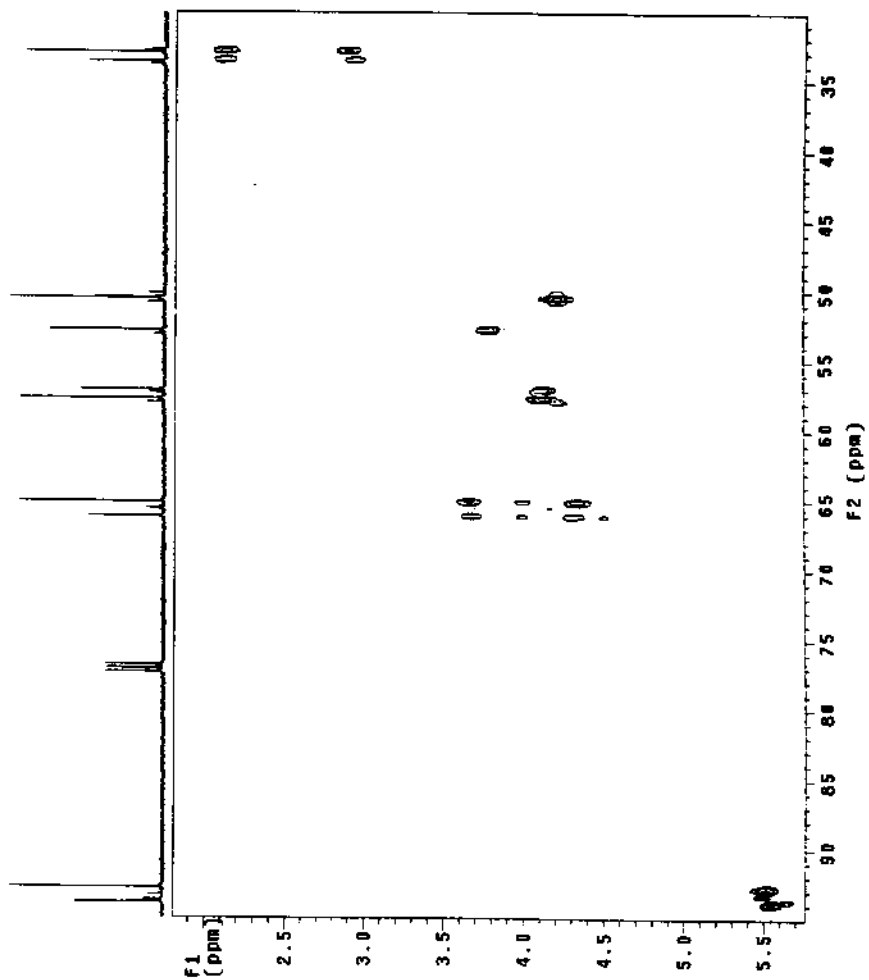
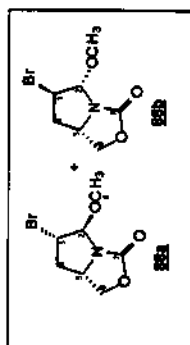
Line broadening 1.0 Hz

File size 43556

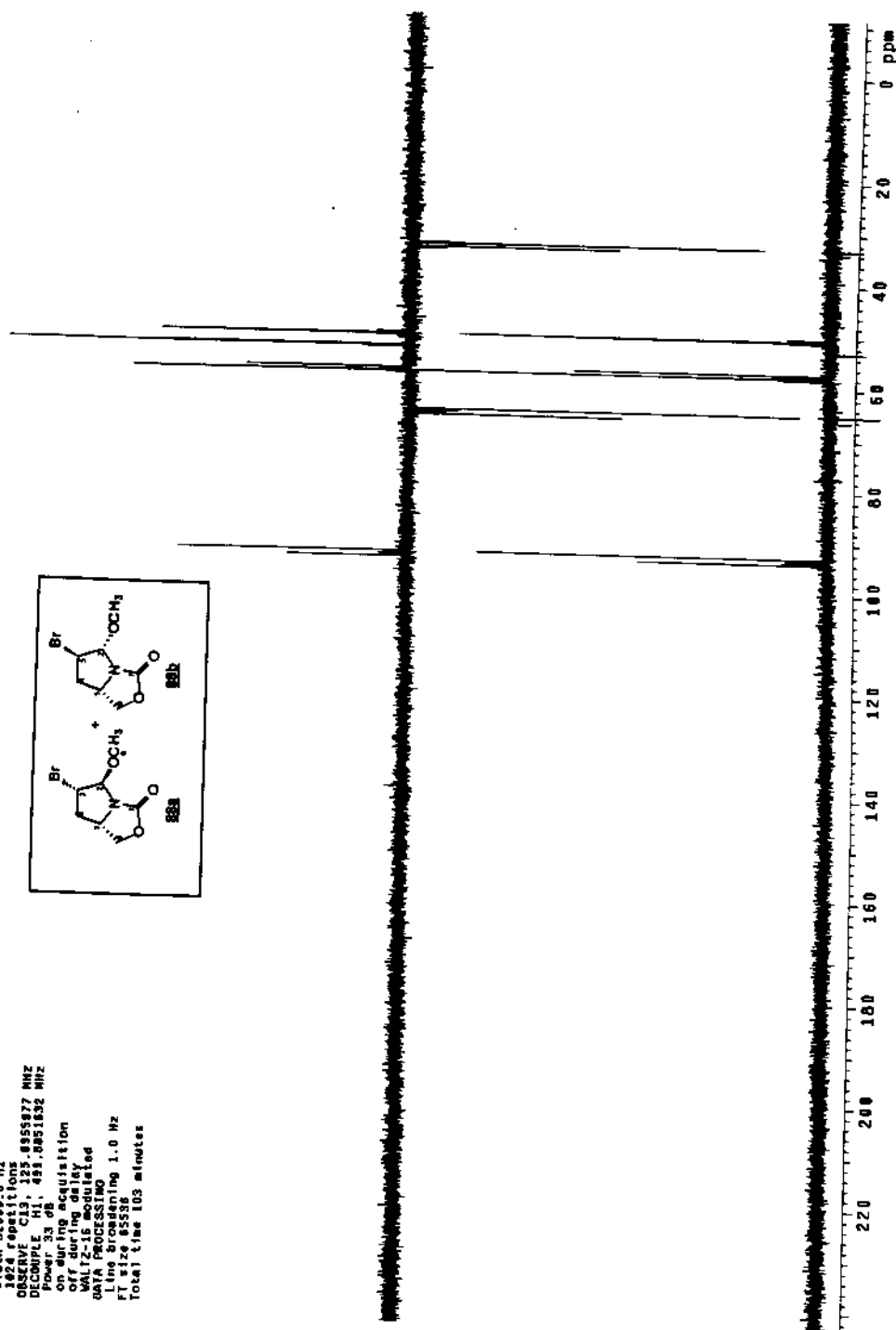
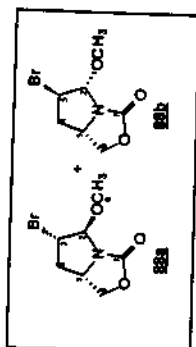
Total time 52 minutes

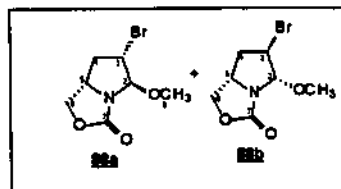
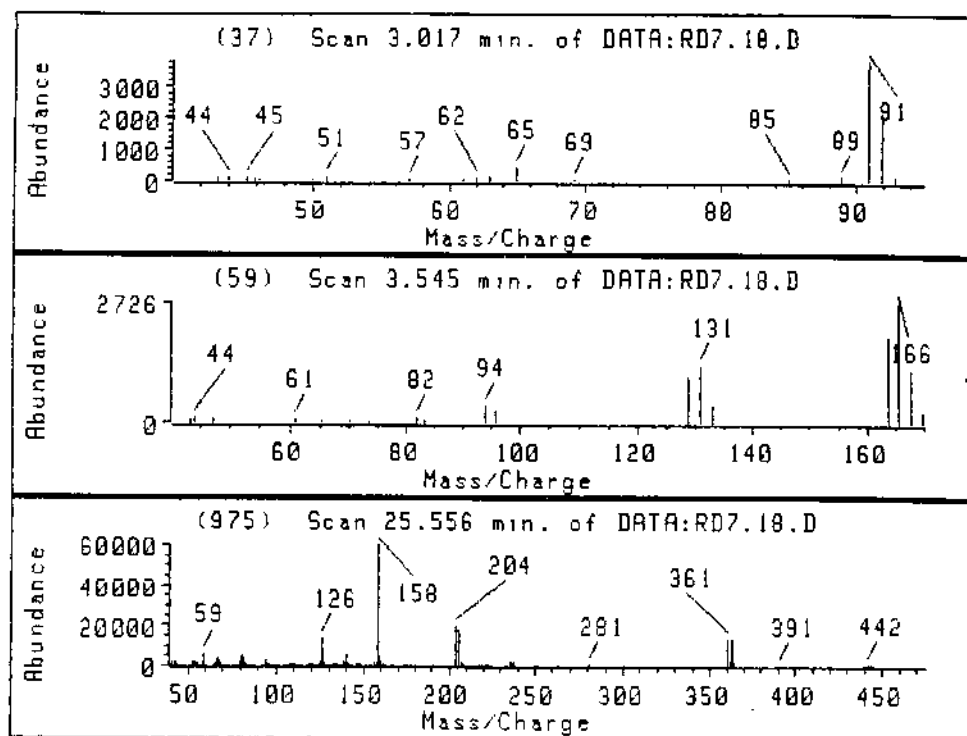


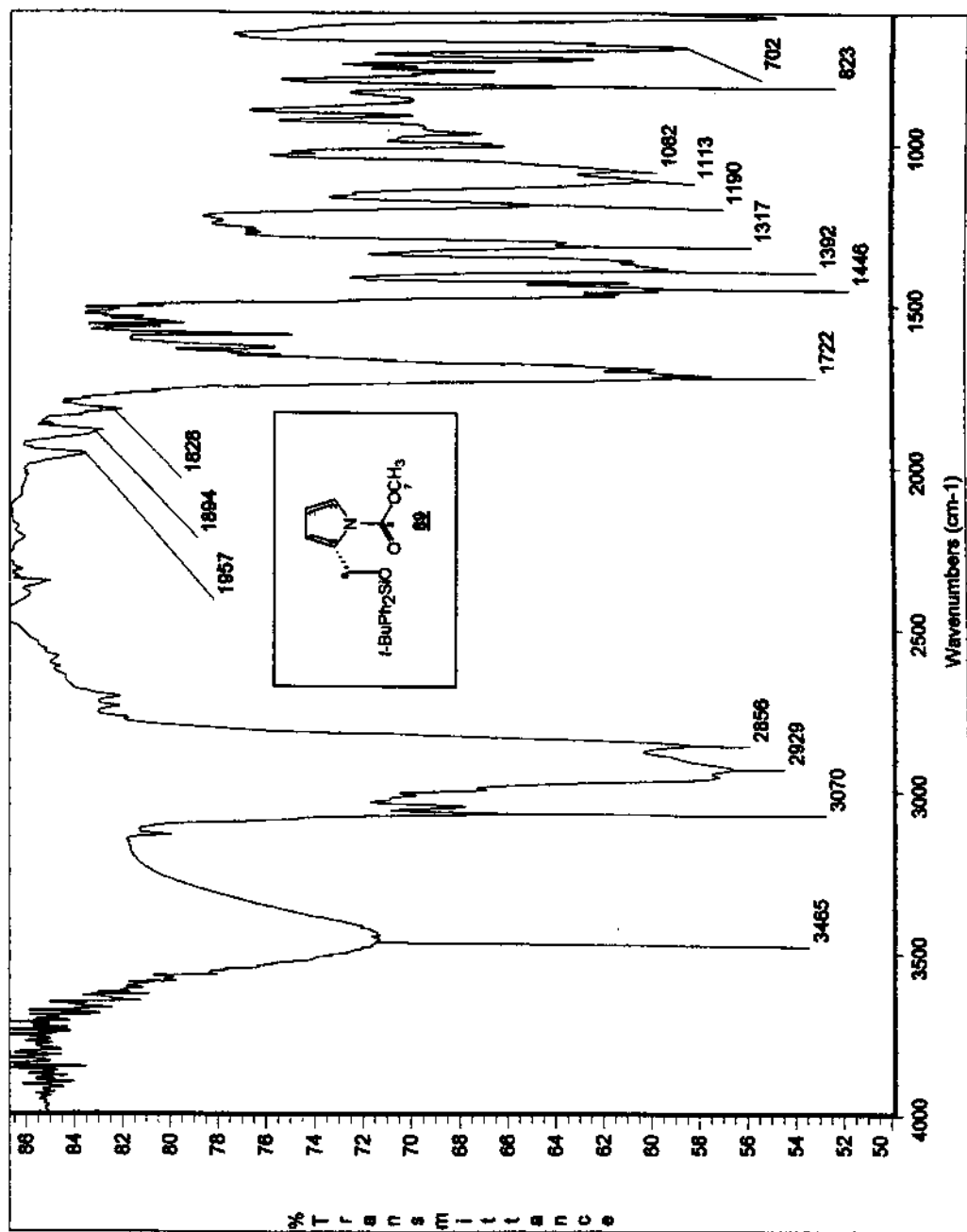
Daniela Rez.18 jan28sepHETCOR
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 User: 1-14-87
 File: jan28sepHETCOR
 INOVA-500 "mrsun"
 PULSE SEQUENCE: hetcor
 Relax. delay 2.000 sec
 Acq. time 8.049 sec
 Width 10572.2 Hz
 2D F2 (ppm) 500.13
 48 repetitions
 128 increments
 OBSERVE C13, 125.4895488 MHz
 DECOUPLE H1, 499.8848545 MHz
 Power 33 dB
 or during acquisition
 or during relaxation
 VOLTAGE 18 modulated
 DATA PROCESSING
 Sine bell 0.024 sec
 F1 DATA PROCESSING
 Sine bell 0.024 sec
 F2 Sine bell 0.024 sec
 Total time 3.5 hours

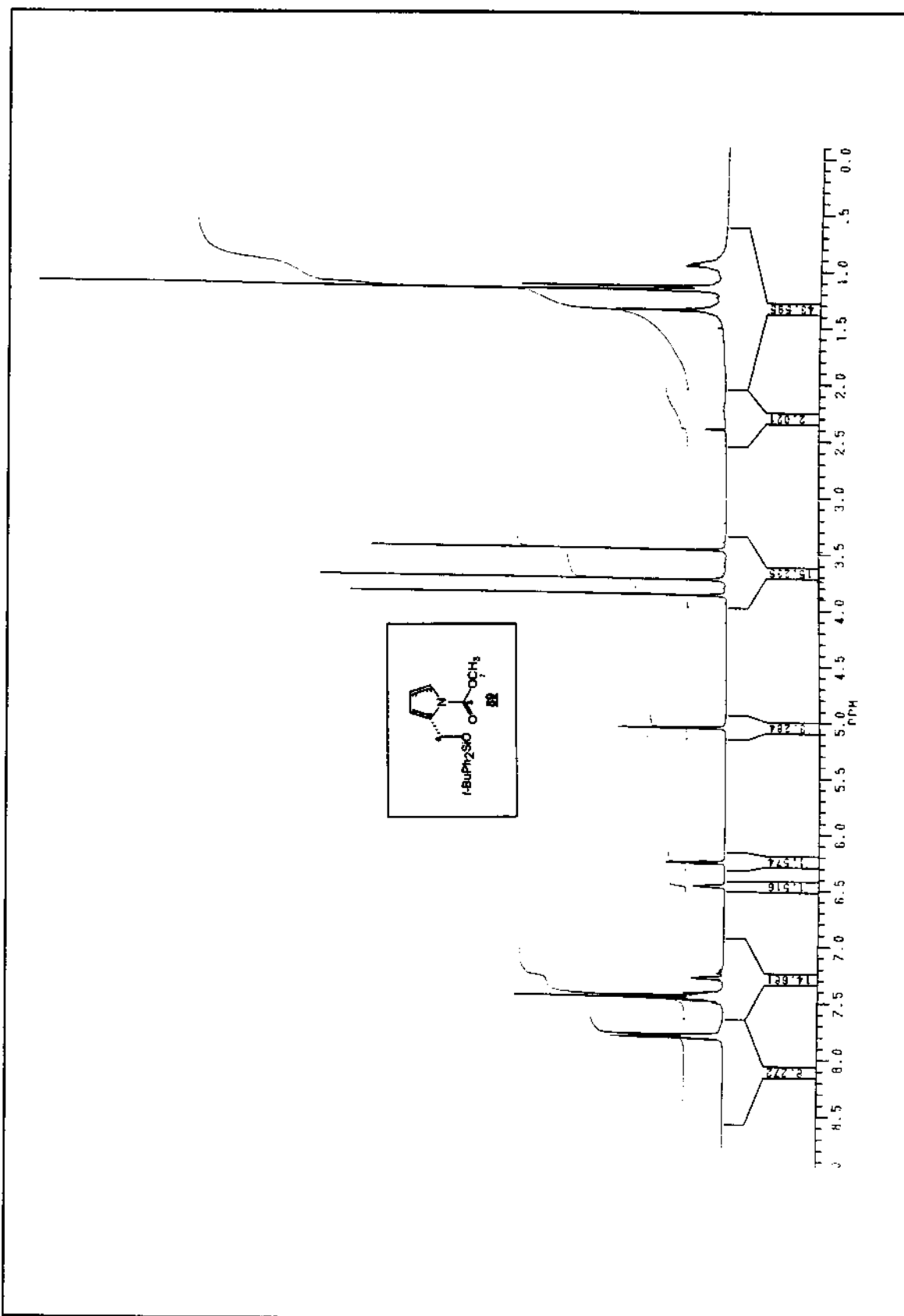


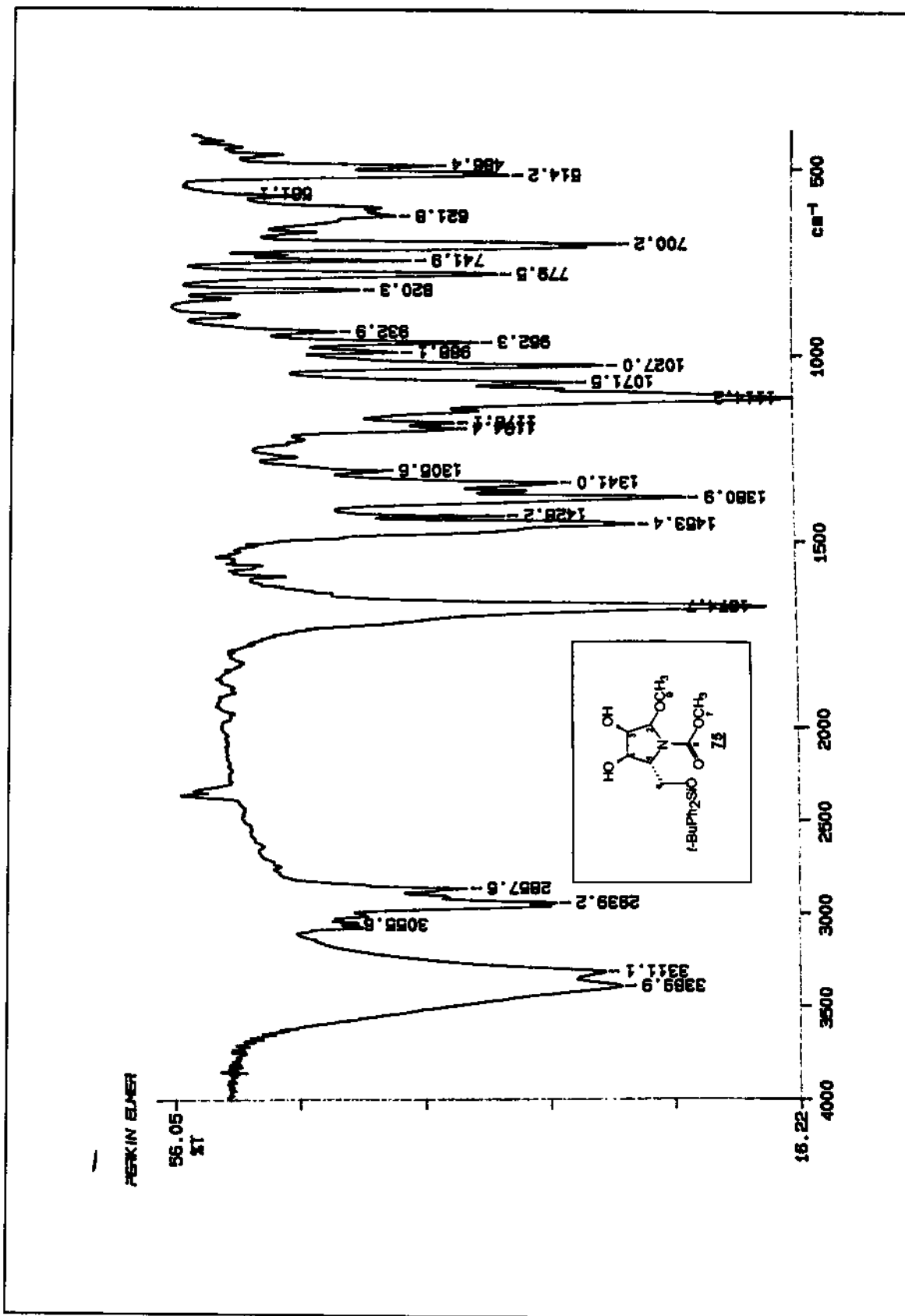
Datfile RD.7.19 Jan1998p0
 Solvent: cdcl3
 Ambient temperature
 INOVA-500 "INOVAS98"
 PULSE SEQUENCE: zgpg30
 Relax delay: 2.00 sec
 Pulse delay: 2.00 sec
 Acq. time 1.024 sec
 Width 32000.0 Hz
 1624 repetitions
 DECODE: 13, 125, 895877 MHz
 DECODE: 13, 429.0651632 MHz
 Power 33 dB
 on during acquisition
 off during delay
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 85510
 Total time 103 minutes

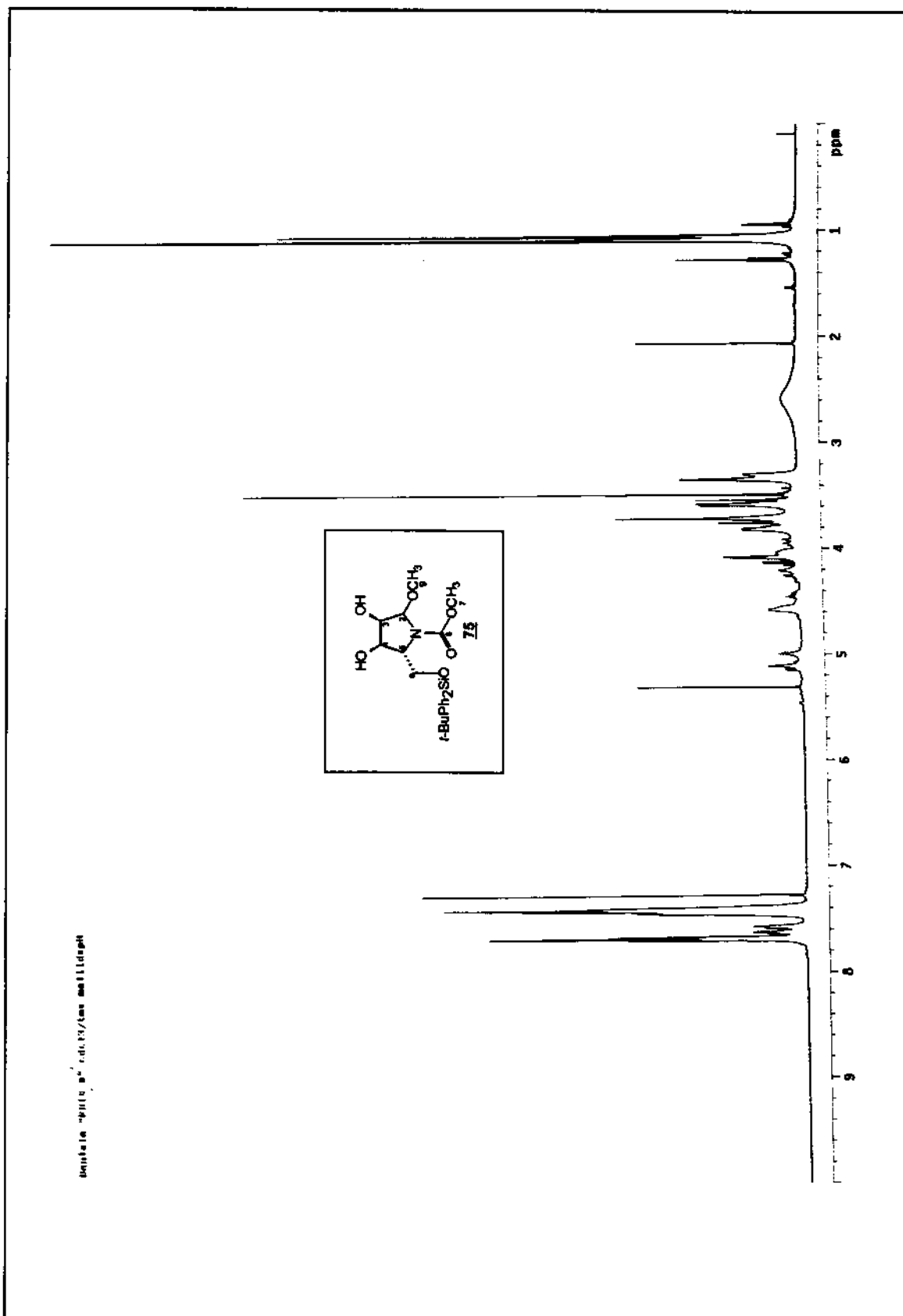


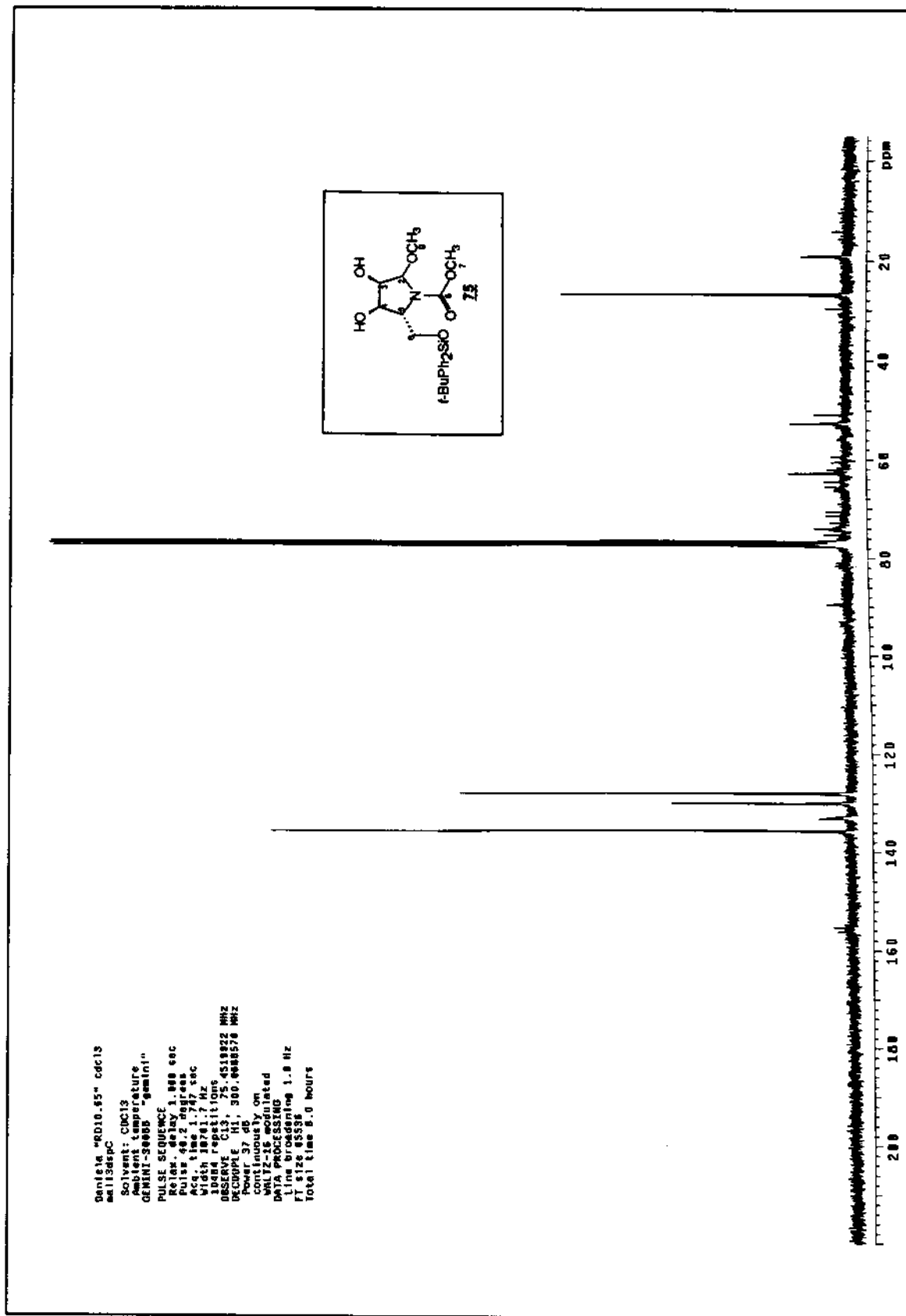


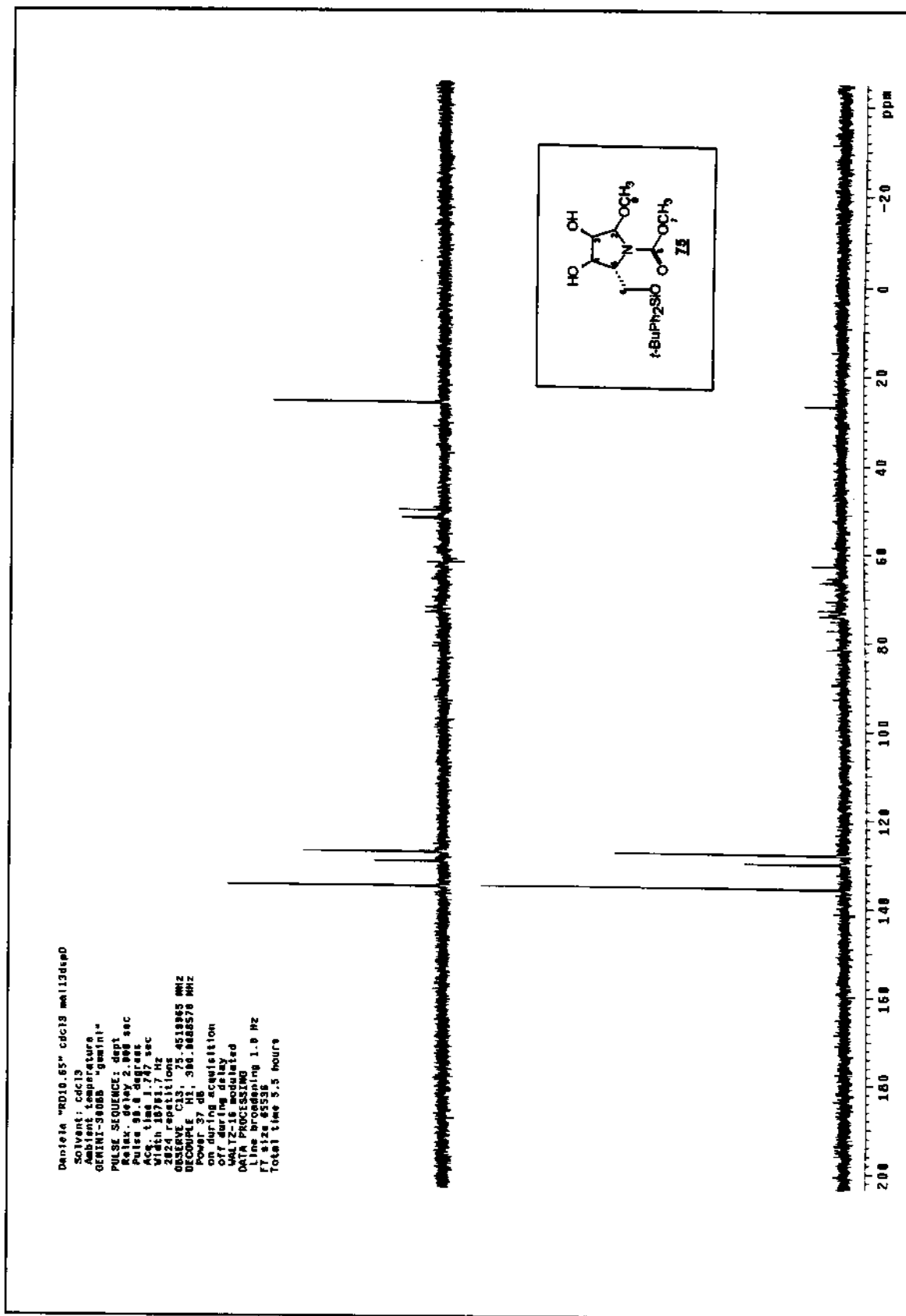




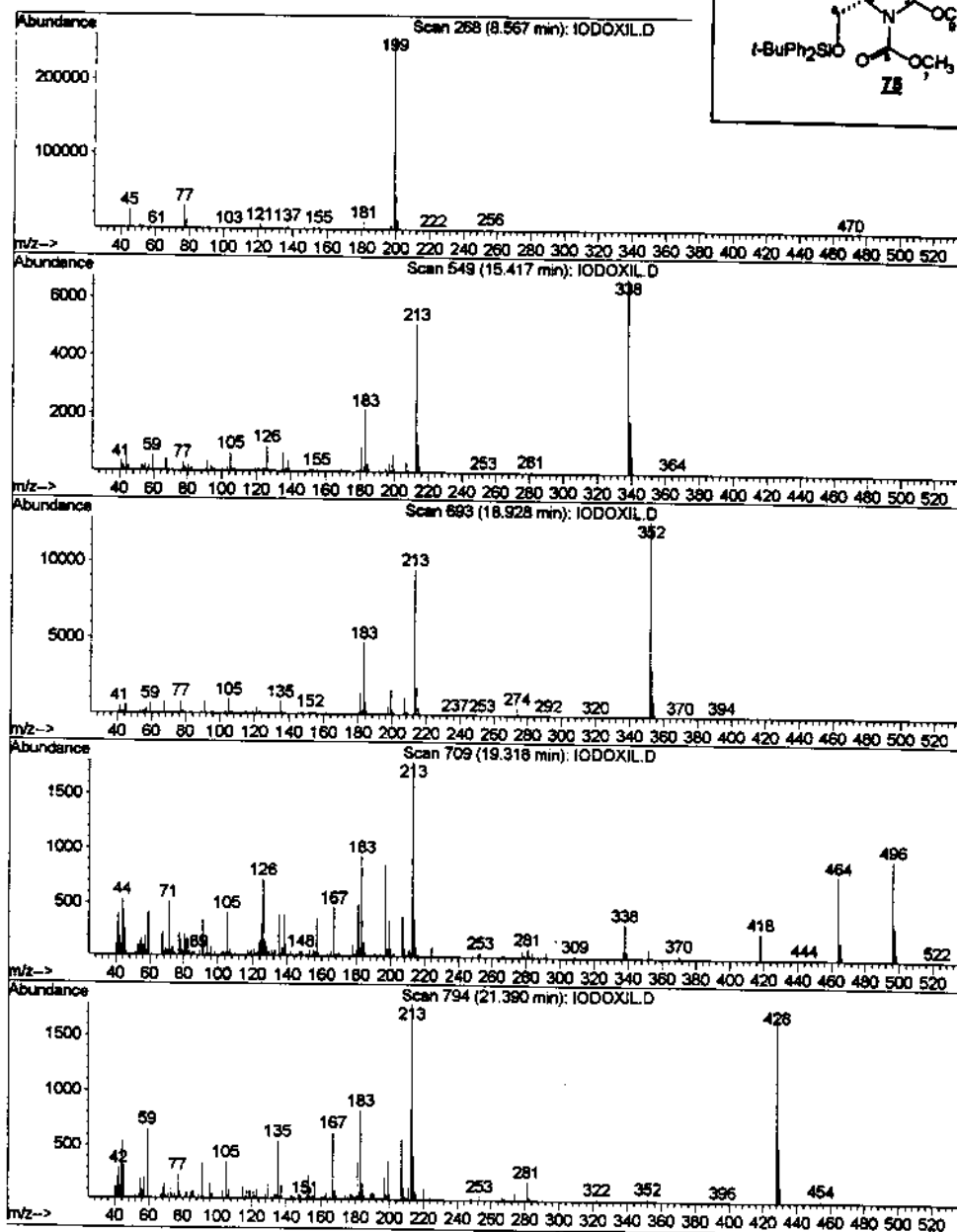
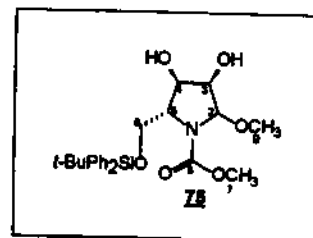


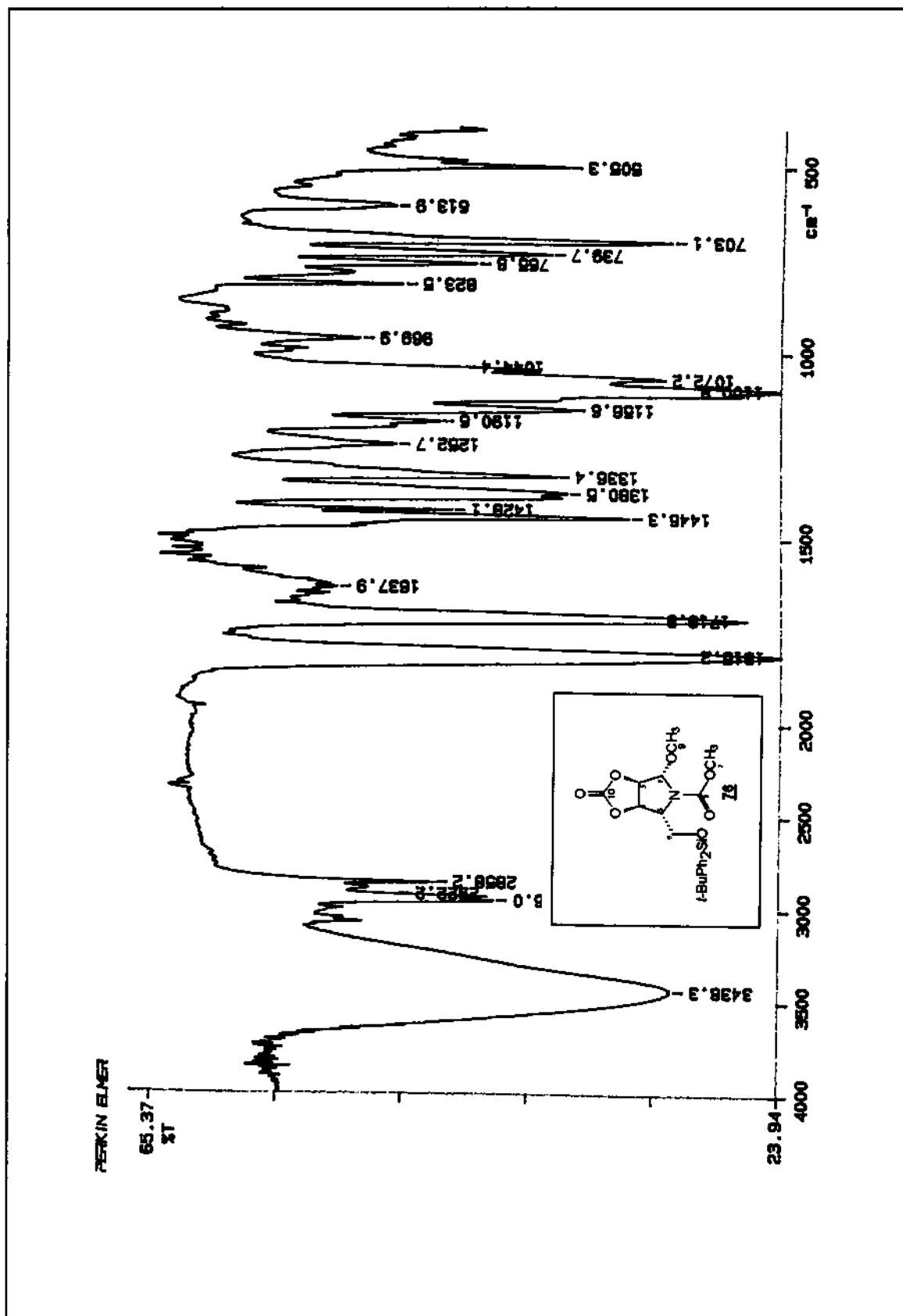


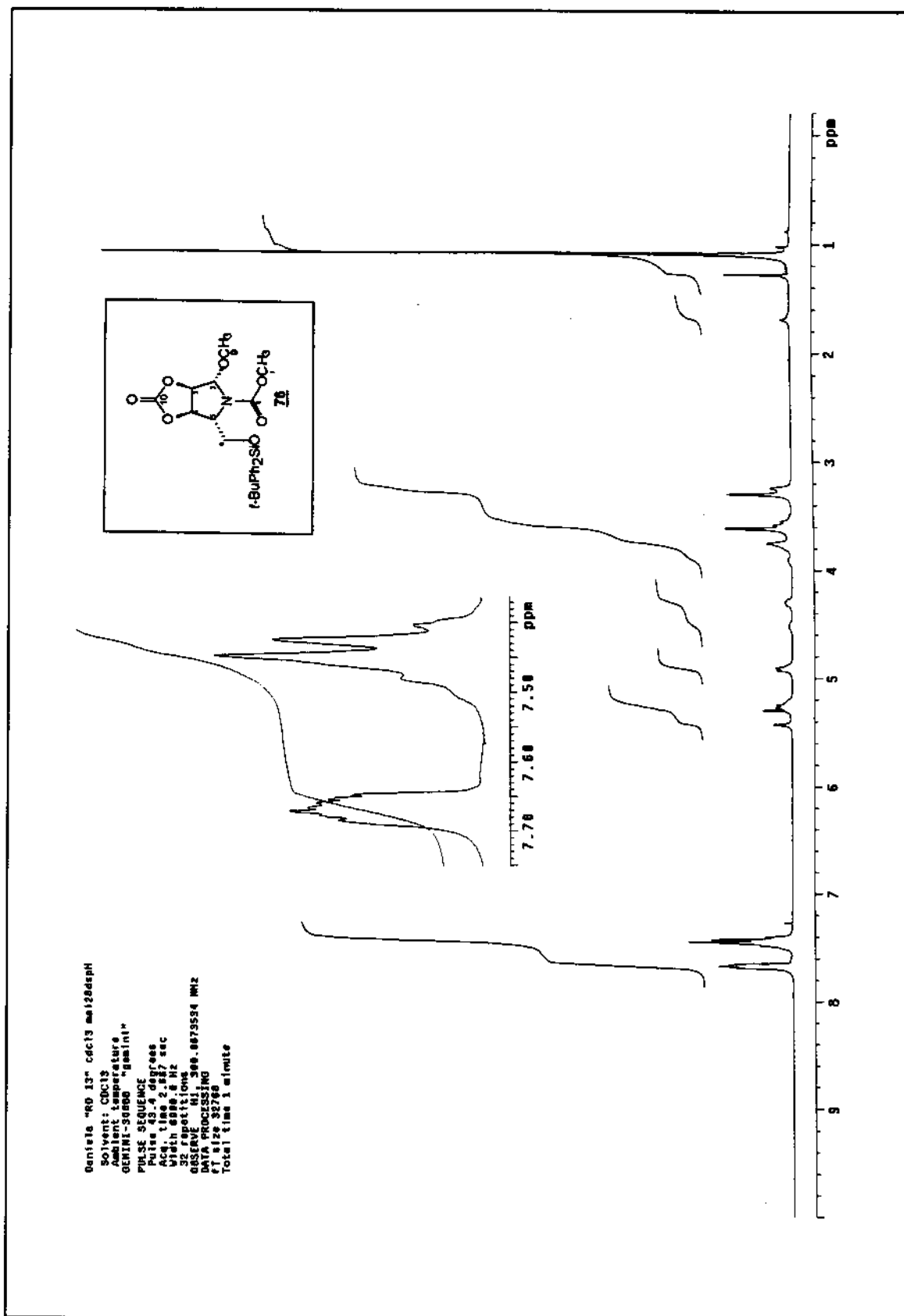


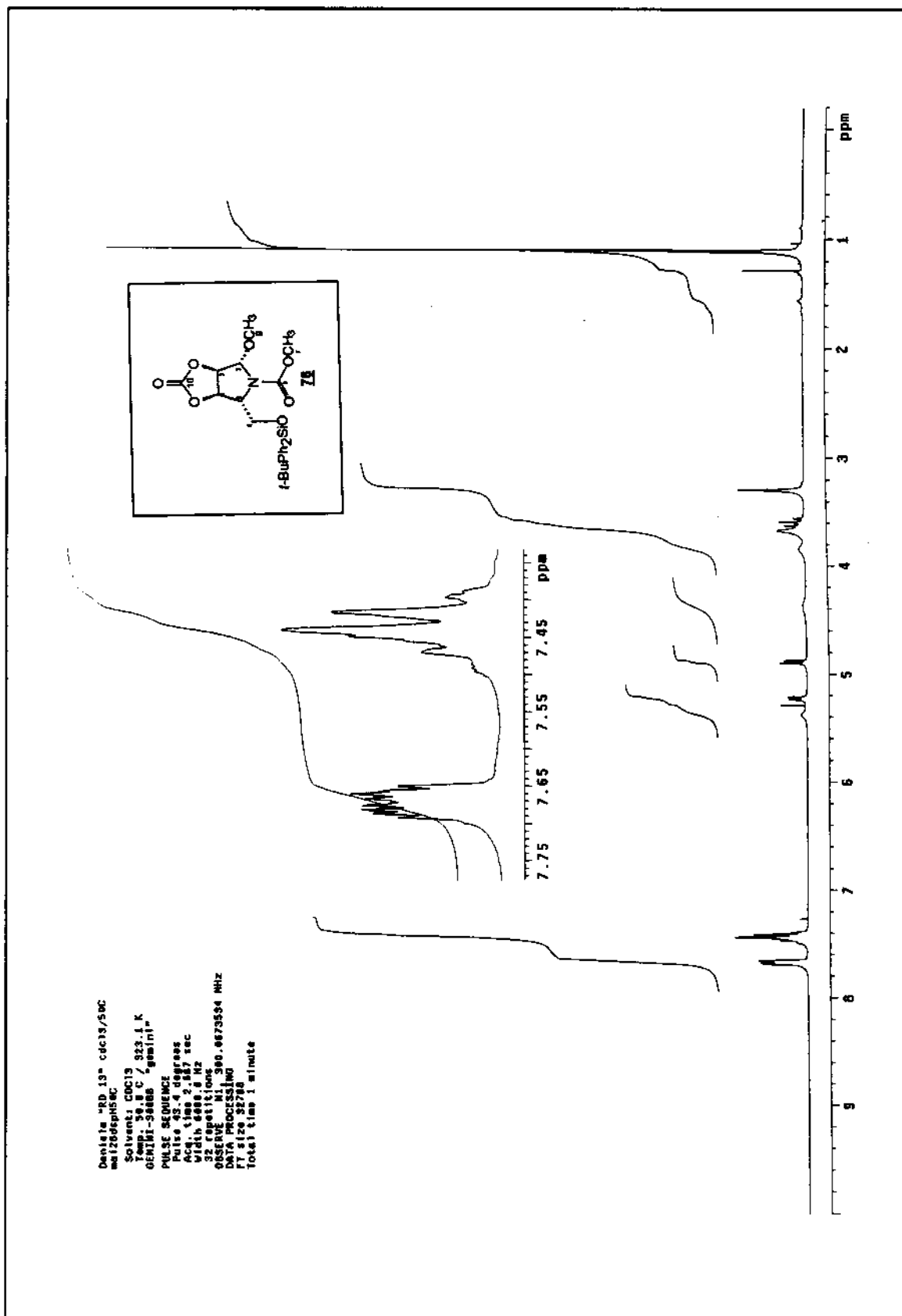


Instrument : CSS Instr
Sample Name: IODOXILANO
Misc Info :
Vial Number: 1

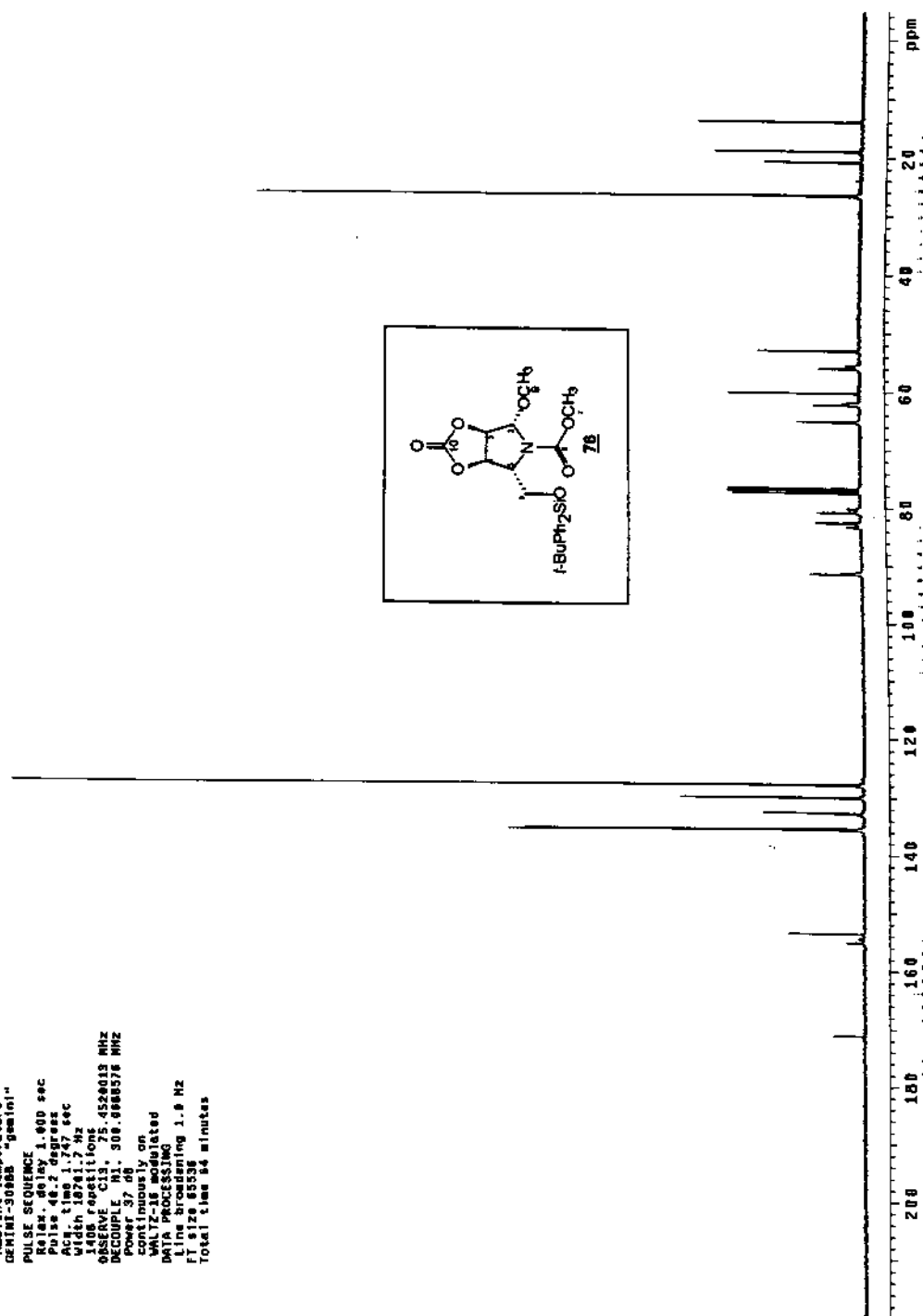
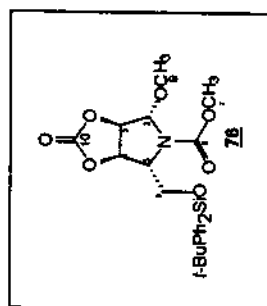


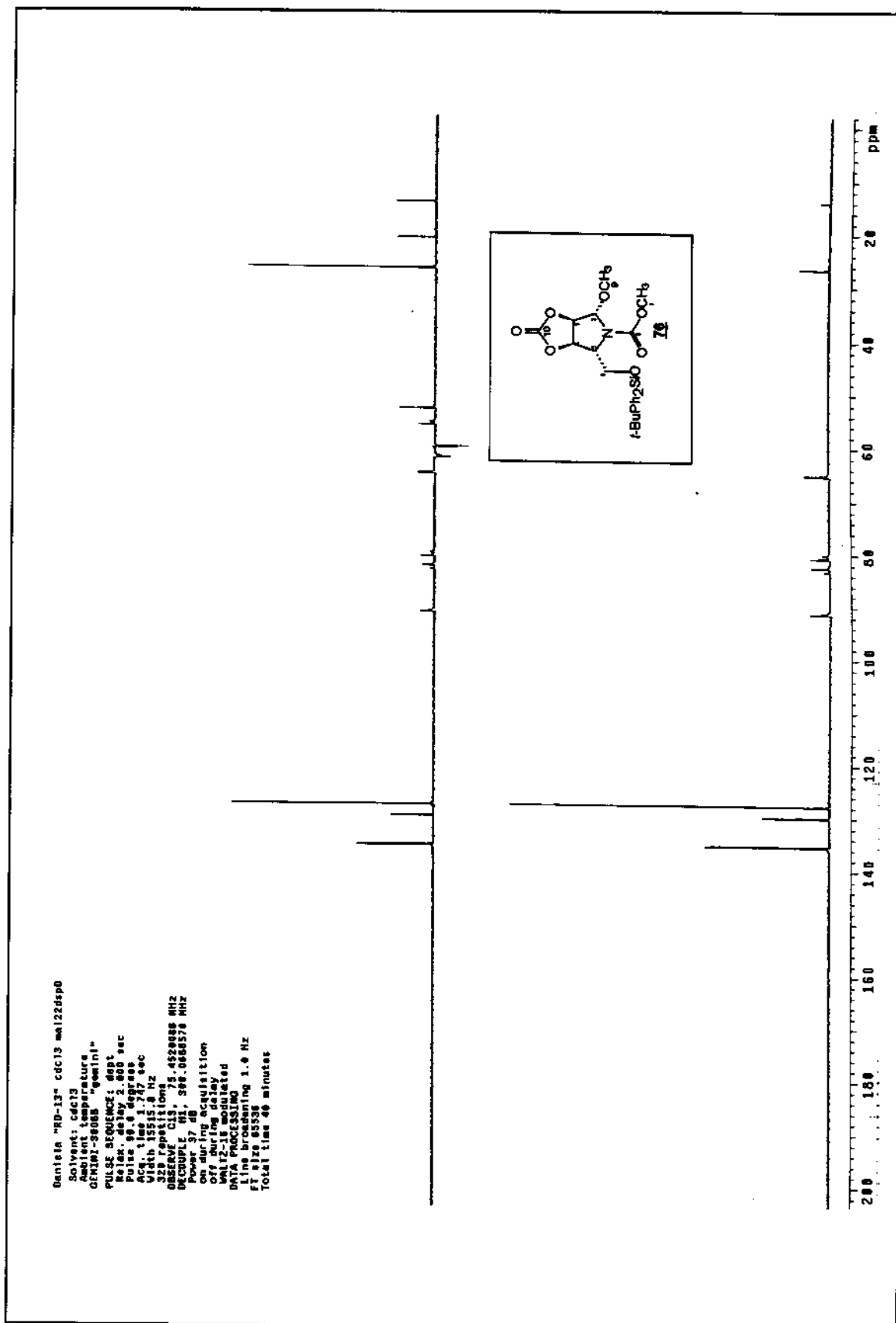






Denia1a "40-13" cdc13 msi22dpc
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 DEPT-135 "gemini"
 PULSE SEQUENCE
 Relax delay 1.000 sec
 Pulse delay 0.050 sec
 Acq time 1.747 sec
 Width 12741.7 Hz
 1408 repetitions
 OBSERVE C13, 75.452013 MHz
 DECOUPLE H1, 300.608576 MHz
 Power 2.00
 Continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 65536
 Total time 54 minutes





Daniela "RD 13" cdc13/sec ma128dpcosy

Solvent: CDCl₃
 Sample temperature: 300 K
 OBSERVE: 13C NMR "gemin"
 PULSE SEQUENCE: zgpg30
 Relaxation delay: 1.000 sec
 Aca. time: 0.193 sec
 Width: 2873.7 Hz
 20 Width: 2873.7 Hz
 20 Repetitions
 20 Repetitions
 OBSERVE: 13C NMR "gemin"
 DATA PROCESSING
 Sine bell: 0.016 sec
 F1 DATA PROCESSING
 Sine bell: 0.040 sec
 F1 size: 1024 x 1024
 Total time: 2.1 hours

