

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

INSTITUTO DE QUÍMICA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**SÍNTESE DE GLICOSIL AMIDAS E GLICOCONJUGAÇÃO VIA UTILIZAÇÃO
DE SELENOCARBOXILATOS COMO REAGENTES *TRACELESS***

LUANA SILVA

Porto Alegre, Junho de 2016.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

INSTITUTO DE QUÍMICA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**SÍNTESE DE GLICOSIL AMIDAS E GLICOCONJUGAÇÃO VIA UTILIZAÇÃO
DE SELENOCARBOXILATOS COMO REAGENTES *TRACELESS***

LUANA SILVA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Química.

Prof. Dr. Diogo Seibert Lüdtke

Orientador


Porto Alegre, Junho de 2016.

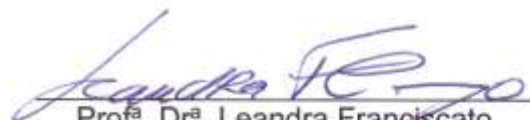
DECLARAÇÃO

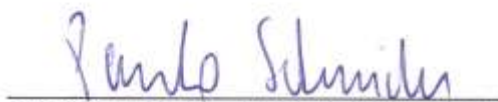
A presente dissertação foi realizada inteiramente pela autora, exceto as colaborações as quais serão devidamente citadas nos agradecimentos, no período entre agosto de 2014 e julho de 2016, no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul sob Orientação do Prof. Dr. Diogo Seibert Lütke. A dissertação foi julgada adequada para a obtenção do título de Mestre em Química pela seguinte banca examinadora:

Aprovado em 13/06/2016.


Comissão Examinadora:


Prof. Dr. Leandro Helgueira
Andrade – PPGQ USP


Prof^a. Dr^a. Leandra Franciscato
Campo – PPGQ UFRGS


Prof. Dr. Paulo Henrique Schneider
- PPGQ UFRGS


Prof. Dr. Diogo Seibert Lütke –
PPGQ UFRGS


Luana Silva

Dedico este trabalho aos meus pais, Edite e José, pelo amor e apoio incondicional dedicado a mim durante toda a minha vida e em especial durante a minha formação. Meu sincero reconhecimento e gratidão.

Amo vocês.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Diogo pela orientação paciente e por ter me dado a oportunidade de fazer parte do seu grupo. Obrigada por todos os conhecimentos transmitidos e pela motivação que tornou possível o desenvolvimento deste trabalho. Sempre terá a minha gratidão e sincera admiração.

A Prof^ª. Angélica e ao Prof. Paulo por todos os ensinamentos, conversas estimulantes e por estarem sempre dispostos a ajudar.

Aos colegas do laboratório LAMOCA 302 pela convivência, momentos de descontração e ajudas diárias. Desejo a todos muito sucesso!

A Bruna por todas as ajudas, conversas construtivas e ensinamentos transmitidos.

Ao Pedro por toda a ajuda e ensinamentos (essenciais) com o ESI.

A Isa, a Jaque e a Bruna pelas análises de RMN.

Ao Ricardo pela colaboração neste projeto.

Aos técnicos do IQ/DQO por todo o auxílio.

Ao PPGQ, ao CNPq pela bolsa concedida, a CAPES e a FAPERGS pelo apoio financeiro.

À minha família: meus pais José e Edite, minha irmã Camila, minha dinda (e segunda mãe) Madelaine, minha prima Cris; meus amigos caninos Lucy, Lara e Lennon que são um exemplo de companheirismo, empatia e amor incondicional. Obrigada pelo apoio durante toda minha formação e desculpem as minhas ausências. Amo muito vocês!

Ao meu amor, João Paulo, meu namorado, melhor amigo e companheiro por toda paciência e compreensão comigo (e não foi pouca). Essa é apenas a primeira das conquistas que compartilharemos juntos e espero poder te retribuir.

À Jaque, a Isa e ao Ricardo grandes amigos que essa jornada me deu. Obrigada pela grande parceria dentro e fora do laboratório, contem sempre comigo.

LISTA DE TRABALHO

Artigos Relacionados à Dissertação de Mestrado Publicados em Periódico

Silva, Luana; Affeldt, Ricardo. F.; Lüdtke, Diogo. S. Synthesis of Glycosyl Amides Using Selenocarboxylates as Traceless Reagents for Amide Bond Formation. *Journal of Organic Chemistry*, 2016, DOI: 10.1021/acs.joc.6b00832.

Trabalhos Apresentados em Congresso

Silva, Luana; Affeldt, Ricardo. F.; Lüdtke, Diogo. S. Glycoconjugation via Amide Bond Formation: Selenocarboxylates as traceless reagents. Apresentação de poster. 16th BMOS - Brazilian Meeting on Organic Synthesis – Armação de Búzios. 2015.

Silva, Luana. Glicoconjugação via Formação de Amidas: Selenocarboxilatos como Reagentes “Traceless”. Apresentação de “flash presentation”. Workshop sobre Selênio e Telúrio – Santa Maria. 2014.

SÚMARIO

LISTA DE ESQUEMAS.....	VII
LISTA DE FIGURAS	X
ABREVIATURAS	XIII
RESUMO	XIV
ABSTRACT.....	XV
1. INTRODUÇÃO	2
2. OBJETIVOS	11
3. REVISÃO DA LITERATURA	13
3.1. SÍNTESE DE <i>N</i> -GLICOSIL AMIDAS.....	16
3.1.1 A partir de aminas e outros substratos	17
3.1.2. A partir de azidas glicosídicas.....	23
3.2. CALCOGENOÁCIDOS NA CONSTRUÇÃO DA LIGAÇÃO AMIDA	27
3.2.1. Amidação tioácido-azida	27
3.2.2. Amidação selenocarboxilato-azida.....	29
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	38
4.1. PREPARAÇÃO DAS AZIDAS GLICOSÍDICAS	38
4.2. AMIDAÇÃO SELENOCARBOXILATO-AZIDA VIA CLORETOS DE ACILA ...	48
4.2.1. Síntese de <i>N</i> -glicosil amidas via selenocarboxilato.....	48
4.2.2. <i>N</i> -glicosil amidas derivadas da D-manose	63
4.2.3. <i>N</i> -glicosil amidas aromáticas derivadas da D-galactose e D-manose...	66
4.3. AMIDAÇÃO SELENOCARBOXILATO-AZIDA VIA ÁCIDOS CARBOXÍLICOS	74
4.3.1. Síntese de <i>N</i> -glicoconjugados graxos.....	75
5. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	89
6. EXPERIMENTAL.....	91
6.1. MATERIAIS E MÉTODOS.....	91
6.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear	91
6.1.2. Solventes e Reagentes	91
6.1.3. Ponto de Fusão	92

6.1.4.	Análise Óptica	92
6.1.5.	Espectrometria de Massas de Alta Resolução	92
6.1.6.	Espectroscopia no Infravermelho	93
6.2.	PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS PARA PREPARAÇÃO DOS MATERIAIS DE PARTIDA.....	93
6.2.1.	Preparação dos Derivados da D-Galactose	93
6.2.2.	Preparação dos Derivados da D-Xilose.....	95
6.2.3	Preparação dos Derivados da D-Ribose	97
6.2.4.	Preparação dos Derivados da D-Manose	98
6.2.5.	Preparação das Azidas Glicosídicas.....	103
6.2.8.	Procedimento para a Preparação dos Derivados da D-Glicose	107
6.3.	PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DE GLICOSIL-AMIDAS VIA SELENOCARBOXILATO A PARTIR DE CLORETOS DE ACILA	109
6.4.	PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DE N-GLICOSIL-AMIDAS VIA SELENOCARBOXILATO A PARTIR DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS.....	123
6.5	PROCEDIMENTOS GERAIS PARA DESPROTEÇÃO DAS N-GLICOSIL- AMIDAS.....	131
6.5.1.	Procedimento Geral para Desproteção de O,O-Isopropilideno	131
6.5.2.	Procedimento Geral para Desproteção de O-Acetil.....	132
7.	ESPECTROS.....	134
8.	REFERÊNCIAS	207

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Glicosilação genérica na obtenção de glicoconjugados.	3
Esquema 2. Glicosilação de Fisher e de Königs-Knorr.....	5
Esquema 3. Formação de cloreto de acila a partir de cloreto de tionila e cloreto de oxalila.	14
Esquema 4. (A) Preparação de anidrido simétrico com DCC. (B) Acoplamento com amina na obtenção da amida.	14
Esquema 5. Síntese de amidas via anidrido misto.	15
Esquema 6. Sítions para amidas na síntese orgânica.....	16
Esquema 7. Síntese estereosseletiva de <i>N</i> -glicopeptídeo encontrado no sangue. .	17
Esquema 8. Síntese de análogos de HAM.	18
Esquema 9. Formação da amida via complexo do tipo Meisenheimer.	19
Esquema 10. <i>N</i> -glicosilação do ácido aspártico na obtenção de <i>N</i> -(β -D-glicosil)-asparagina.....	19
Esquema 11. <i>N</i> -Glicosilação de derivado da asparagina.	20
Esquema 12. Síntese de <i>N</i> -galactosil ceramidas derivadas da D-galactose.	21
Esquema 13. Síntese de <i>N</i> -(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -pivaloil-D-glicosil) acetamida.	21
Esquema 14. Rearranjo aza-Ferrier entre glicais e amidas.....	22
Esquema 15. Acoplamento de oximas de açúcares com α -cetoácidos peptídicos. 22	
Esquema 16. Reação de Ugi tetracomponente.	23
Esquema 17. Reação de Staudinger clássica entre azidas e fosfinas seguida de acilação via iminofosforana ou via amina.	24
Esquema 18. Síntese de <i>N</i> -(β -D-glicopiranosil) e <i>N</i> -(2-acetamido-2-desoxi- β -D-glicopiranosil) amidas	24
Esquema 19. (A) Reação de Staudinger intramolecular. (B) Reação <i>traceless</i> de Staudinger.	25
Esquema 20. Reação <i>traceless</i> de Staudinger com azidas nucleosídicas.	26
Esquema 21. Controle na formação de glicosil amidas pelos grupos protetores na reação <i>traceless</i> de Staudinger.	27

Esquema 22. Amidação tioácido-azida em água.....	28
Esquema 23. Proposta mecanística para a amidação tioácido-azida.....	29
Esquema 24. Reação de calcogenoácidos com a azidopiperidina 25	30
Esquema 25. Geração de ácidos selenocarboxílicos	30
Esquema 26. Amidação entre azida glicosídica e selenocarboxilato.....	31
Esquema 27. Amidação de azidas aromáticas via selenocarboxilato de potássio. .	31
Esquema 28. Geração do benzenoselenocarboxilato de diisopropiletilamônia seguido de amidação.	33
Esquema 29. Amidação via selenocarboxilato entre 4-cianofenilazida com aminoácidos e peptídeos.....	34
Esquema 30. <i>N</i> -glicosil amida obtida via amidação selenocarboxilato-azida.	35
Esquema 31. Geração do seleneto de hidrogênio e sódio.	35
Esquema 32. Síntese de <i>N</i> -aminoacil sulfonamidas via amidação selenocarboxilato-azida.....	36
Esquema 33. Síntese dos tosilatos derivados da D-galactose e D-xilose.	40
Esquema 34. Proposta mecanística para formação do bis-acetonídeo 47	41
Esquema 35. Síntese do tosilato derivado da D-ribose e do cloreto derivado da D-manose.....	41
Esquema 36. Síntese do tosilato 43e derivado da D-manose.....	42
Esquema 37. Obtenção das azidas glicosídicas.....	Erro! Indicador não definido.
Esquema 38. Síntese da azida derivada da D-glicose 44f	45
Esquema 39. Ensaio preliminares de amidação na geração de selenocarboxilato a partir do reagente de Ishihara.....	49
Esquema 40. Testes utilizando a <i>p</i> -nitrofenil azida na reação de amidação com selenocarboxilato gerado a partir de diferentes redutores.....	51
Esquema 41. Otimização das condições reacionais.....	52
Esquema 42. Aspectos da mistura reacional durante o curso da reação de amidação entre selenocarboxilato e azidas glicosídicas.	53
Esquema 43. Proteção da hidroxila livre da azida 44b derivada da D-xilose.....	56
Esquema 44. Mecanismo proposto para a amidação selenocarboxilato-azida.	57

Esquema 45. <i>N</i> -glicosil amidas esperadas para as azidas derivadas da D-galactose e D-manose a partir de cloretos de acila aromáticos.	66
Esquema 46. Propostas para o aduto da reação entre o cloreto de benzoíla e a azida 44a	70
Esquema 47. Geração do selenocarboxilato via ácido carboxílico.	75
Esquema 48. Síntese de <i>N</i> -glicosil amidas glicoconjugadas graxas.	76
Esquema 49. Desproteção das <i>N</i> -glicosil amidas selecionadas.	84

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Efeito anomérico em carboidratos.	4
Figura 2. Estrutura da vancomicina.	6
Figura 3. Estrutura do AZT.	7
Figura 4. Carboidratos funcionalizados obtidos por Lüdtkke e colaboradores	7
Figura 5. Selenocarboidratos derivados de tosilatos de açúcares.	8
Figura 6. Exemplos de <i>N</i> -glicosil amidas de importância biológica.	9
Figura 7. Estrutura de HAM e análogo nitrogenado obtido.	18
Figura 8. Antibióticos Aminoglicosídeos.	23
Figura 9. Reação de Staudinger <i>in vitro</i> entre fosfina derivada da biotina com azida derivada do ácido siálico localizado na superfície celular.	26
Figura 10. Rendimentos e tempos reacionais para as amidas obtidas pela reação do selenocarboxilato com azidas aromáticas.	32
Figura 11. Amida derivada da L-fenilalanina.	34
Figura 12. Azidas aromáticas empregadas como precursoras cromogênicas/fluorogênicas.	36
Figura 13. Carboidratos comercialmente disponíveis.	38
Figura 14. Azidas glicosídicas utilizadas no projeto.	39
Figura 15. Espectro de RMN de ¹ H da azida 44a (em CDCl ₃ , 300 MHz).	46
Figura 16. Espectro de RMN de ¹³ C de 44a (em CDCl ₃ , 75 MHz).	47
Figura 17. Espectro de infravermelho da azida 47d derivada da D-manose.	48
Figura 18. Mistura de selênio elementar com LiAlH ₄ em THF.	50
Figura 19. <i>N</i> -glicosil amidas piranosídicas obtidas derivadas da D-galactose e D-glicose.	54
Figura 20. <i>N</i> -glicosil amidas furanosídicas obtidas derivadas da D-ribose e D-manose.	55
Figura 21. <i>N</i> -glicosil amidas obtidas derivadas da D-xilose.	56
Figura 22. Espectro de RMN de ¹ H de 59g (em CDCl ₃ , 300 MHz).	59

Figura 23. Espectro de RMN de ^{13}C de 59g (em CDCl_3 , 75 MHz).....	60
Figura 24. Ampliação do espectro RMN 2D COSY (CDCl_3 , 300 MHz) de 59g entre 3,6 e 6,6 ppm.....	61
Figura 25. Ampliação do espectro RMN 2D COSY de 59g entre 0,6 e 2,6 ppm.	61
Figura 26. Ampliação do espectro de RMN 2D HSQC de 59g entre 3,6 - 5,6 ppm (^1H) e 58 - 80 ppm (^{13}C).....	62
Figura 27. Ampliação do espectro de RMN 2D HSQC de 59g entre 0,5 e 2,5 ppm (^1H) e 10 e 42 ppm (^{13}C).....	63
Figura 28. Espectro de RMN de ^1H para mistura de epímeros 68a (CDCl_3 , 400 MHz).....	64
Figura 29. Espectro de RMN de ^{13}C para mistura de epímeros de 68a (CDCl_3 , 100 MHz).....	65
Figura 30. <i>N</i> -glicosil amidas derivadas da D-manose.	66
Figura 31. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) obtido de 60f	67
Figura 32. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 60f	68
Figura 33. Espectros de HRMS-ESI(+) obtidos para as amostras 60f , 60g , 62f e 62g	69
Figura 34. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) obtido para o produto isolado da reação entre o cloreto de benzoíla e azida 44a	72
Figura 35. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) obtido para o produto isolado da reação entre o cloreto de benzoíla e azida derivada da 44a	73
Figura 36. Proposta para as fragmentações observadas pelo cromatograma (CG-MS) obtido para o produto isolado da reação entre o cloreto de benzoíla e azida 44a	74
Figura 37. Proposta para a fragmentação observada pelo espectro de massas (HRMS-ESI) obtido para o produto isolado da reação entre o cloreto de benzoíla e azida 44a	74
Figura 38. Ácidos graxos utilizados como precursores do selenocarboxilato.	76
Figura 39. <i>N</i> -glicosil amidas glicoconjugadas graxas obtidas.....	77
Figura 40. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de 75	78
Figura 41. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) de 75	80

Figura 42. Ampliação do espectro de RMN 2D COSY de 75 entre 3,0 e 7,0 ppm...	81
Figura 43. Ampliação do espectro de RMN 2D COSY de 75 entre 0,0 e 3,0 ppm...	81
Figura 44. Ampliação do espectro de RMN 2D COSY de 75 destacando o acoplamento H15-H16 e H17-H18.	82
Figura 45. Ampliação do espectro de RMN 2D HSQC de 75 entre 6,0 – 3,0 ppm (¹ H) e 140 - 40 ppm (¹³ C).....	83
Figura 46. Ampliação do espectro de RMN 2D HSQC de 75 entre 2,8 – 0,6 ppm (¹ H) e 40 - 10 ppm (¹³ C).....	83
Figura 47. Espectro de RMN de ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz) da <i>N</i> -glicosil amida desprotegida 76	85
Figura 48. Espectros de RMN ¹ H (400 MHz) sobrepostos da <i>N</i> -glicosil amida derivada da D-galactose protegida 60a (CDCl ₃ , acima) e desprotegida 76 (CD ₃ OD, abaixo).....	86
Figura 49. Espectros de RMN ¹³ C (100 MHz) sobrepostos da <i>N</i> -glicosil amida derivada da D-glicose protegida 59a (CDCl ₃ , acima) e deprotegida 77 (D ₂ O, abaixo).	87

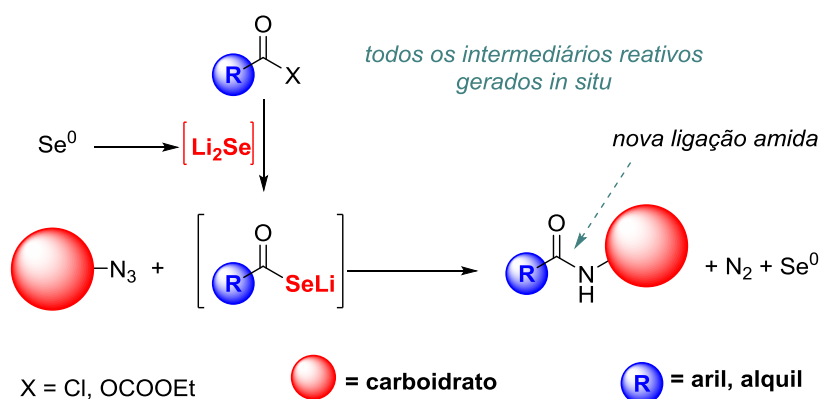
ABREVIATURAS

CAS	<i>Chemical Abstracts Service</i>
CCD	Cromatografia em camada delgada
COSY	<i>Correlation Spectroscopy</i>
DCC	Dicicloexilcarbodiimida
DCM	Diclorometano
DCU	Dicicloexilureia
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DNA	Ácido desoxirribonucléico
dNBS-Cl	2,4-Dinitrobenzenossulfonila
DPPE	bis(difenilfosfina)etano
GC-MS	Cromatografia a gás acoplada com espectrometria de massas
GDE	Grupo doador de elétrons
GRE	Grupo retirador de elétrons
HAM	Hamamelitaninos
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HOMO	<i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>
HRMS	<i>High Resolution Mass Spectrometry</i>
HSQC	<i>Heteronuclear Single Quantum Correlation</i>
IV	Infravermelho
LUMO	<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>
Piv	Pivaloíl
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
S_NA	Substituição nucleofílica acílica
S_N2	Substituição nucleofílica bimolecular
TMSOTf	Trifluorometanossulfonato de trimetilsilila
TMSN₃	Trimetilsililazida
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetraidrofurano
TMS	Tetrametilsilano

RESUMO

A química de carboidratos têm sido um importante *link* entre a síntese orgânica, a biologia e a química medicinal devido ao papel fundamental que açúcares apresentam na glicobiologia. Neste contexto, a ligação amida glicosídica é uma importante conexão encontrada na natureza, sendo uma das formas de ligar um núcleo de carboidrato a outras biomoléculas e produtos naturais, como glicopeptídeos e *N*-glicosil amidas. Dessa forma, o desenvolvimento de métodos sintéticos para a introdução de núcleos de carboidratos em diferentes estruturas é fundamental. Tendo em vista o interesse do nosso grupo de pesquisa em desenvolver novas estratégias utilizando a química de selênio na funcionalização de derivados de carboidratos, o presente projeto descreve uma metodologia de síntese de *N*-glicosil amidas e de glicoconjugação via formação de ligação amida, envolvendo a reação entre selenocarboxilatos, gerados *in situ*, com azidas glicosídicas.

Foi possível sintetizar com sucesso uma série de derivados de carboidratos, para uma variedade de substratos que incluíram: *N*-glicosil amidas furanosídicas (20 exemplos), piranosídicas (13 exemplos) e também *N*-glicoconjugados graxos (10 exemplos). A metodologia foi baseada na geração *in situ* de selenocarboxilatos de lítio, a partir de Se^0 / LiEt_3BH e derivados de ácidos carboxílicos, e suas reações com azidas derivadas de açúcares. Um aspecto importante deste protocolo é que a reação se inicia com selênio elementar e apresenta como subprodutos N_2 e Se^0 . O isolamento e manipulação de espécies intermediárias reativas de selênio são evitadas durante o curso reacional, conferindo ao selenocarboxilato o status de reagente *traceless*.

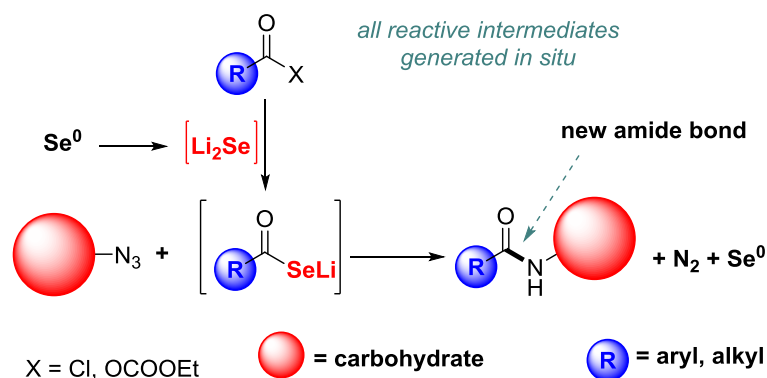


Palavras-chave: amidação, reagentes de selênio, *N*-glicosil amidas.

ABSTRACT

Carbohydrate chemistry has been an important link between organic synthesis, biology and medicinal chemistry due to the fundamental roles that sugars play in glycobiology. In this context, the glycosyl amide linkage is an important connection found in nature, since it is one of the ways in which a sugar unit can be found attached to other biomolecules and natural products, such as *N*-glycosyl amides and glycopeptides that are known for possessing a wide range of bioactivities. Therefore, the development of synthetic methods for the introduction of sugar moieties into various different scaffolds is of paramount importance. In connection with our interest on the development of new strategies using selenium chemistry for the functionalization of carbohydrate derivatives, we describe herein an efficient synthesis of glycosyl amides and glycoconjugation methodology via amide bond-formation, enabled by the reaction of *in situ* generated selenocarboxylates with glycosyl azides.

Carbohydrate-derived amides were successfully prepared in good yields for a broad range of substrates, including: furanosyl (20 examples), pyranosyl (13 examples) *N*-glycosyl amides derivatives and also fatty acids glycoconjugates (10 examples). The methodology relied in the *in situ* generation of lithium selenocarboxylates, from $\text{Se}/\text{LiEt}_3\text{BH}$ and acyl chlorides or carboxylic acids and their reaction with sugar azides. A key aspect of the present protocol is that we start from elemental selenium and as by-products we have harmless gaseous nitrogen and elemental selenium. Isolation and handling of all reactive and sensitive selenium-containing intermediates is avoided, therefore assigning to the selenocarboxylate the status of a traceless reagent.



Keywords: amidation, selenium reagents, glycosyl amides.

Capítulo 1

Introdução

1. INTRODUÇÃO

No o grupo das biomoléculas, o maior desafio de se trabalhar com compostos naturais de grande importância química, farmacêutica e biológica, é a dificuldade de se isolar a maioria desses compostos da natureza e em grande escala. O que torna de extrema importância a existência de processos sintéticos que possibilitem a sua obtenção em uma escala satisfatória. Nesse contexto, os carboidratos se apresentam como substratos promissores dentro da química e da biologia, despontando como as macromoléculas mais abundantes e facilmente disponíveis da natureza.

Desde as descobertas de Emil Fischer (que resultou no prêmio Nobel de Química em 1902 pelo seu trabalho com carboidratos e também com purinas), como a síntese total da glicose em 1895 e a determinação da configuração relativa de vários açúcares, este subgrupo da síntese orgânica vem crescendo em popularidade e isto pode ser observado pelo número de químicos que tem se dedicado à área com novas ideias e aplicações. A elucidação de características conformacionais, aspectos estereoquímicos e princípios estereoelétrônicos dessas moléculas têm servido como base para uma série de compostos orgânicos.¹ Além da abundância natural, carboidratos são encontrados na sua forma enantiomericamente pura, sendo estruturas altamente funcionalizadas, ricas em centros assimétricos e estando comercialmente disponíveis a preços bastante acessíveis.

A necessidade de preparação de compostos enantiomericamente puros, desde a síntese total de produtos naturais até a química medicinal, intensificou a procura por ferramentas sintéticas para uso em síntese assimétrica. A utilização de carboidratos como blocos construtores quirais começou a ser explorado em 1970, e desde então seus derivados vêm sendo aplicados no desenvolvimento de organocatalisadores, reagentes, auxiliares e ligantes quirais.² Na síntese total de produtos naturais biologicamente ativos, carboidratos são utilizados como fonte de

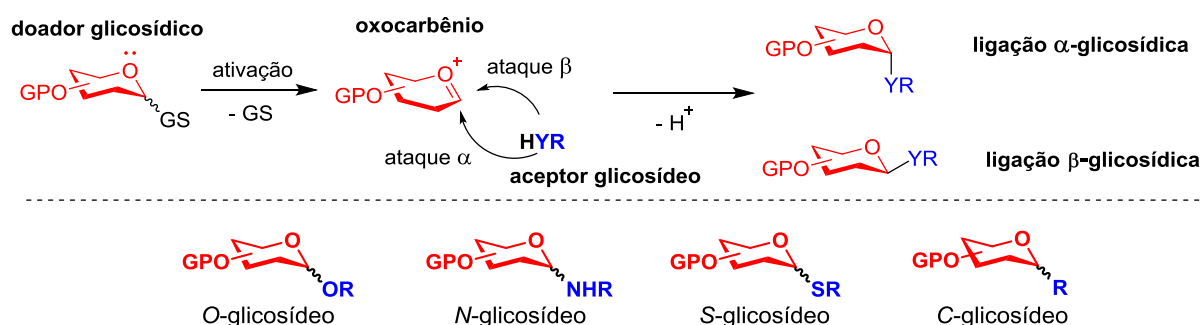
¹ (a) Levy, D. E.; Fügedi, P. *The Organic Chemistry of Sugars*, Boca Raton, Taylor & Francis Group, **2006**. (b) Hanessian, S. *Preparative Carbohydrate Chemistry*, Nova Iorque, Marcel Dekker, INC, **1997**.

² Para revisões sobre derivados de carboidratos em catálise assimétrica ver: (a) Boysen, M. M. K. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8648. (b) Diéguez, M.; Pàmies, O.; Claver, C. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3189.

quiralidade em estratégia sintética na obtenção de produtos de alta complexidade molecular e relevância medicinal.³

Além da versatilidade sintética dessas moléculas, a química de carboidratos tem sido um importante *link* entre a biologia e a química medicinal, devido ao seu papel importante em processos necessários a vida, estando presentes na constituição de todos os organismos vivos e sendo sua principal fonte de energia. O estudo dos carboidratos no sistema biológico demonstrou que estes são componentes estruturais essenciais das células e as estruturas mais abundantes no mundo biológico, sendo fundamentais no reconhecimento celular na forma de oligossacarídeos e glicoconjugados (especialmente glicoproteínas e glicolipídeos).⁴ Como exemplo, temos a fertilização como o primeiro evento oriundo do reconhecimento molecular no desenvolvimento de mamíferos, onde os leucócitos da superfície dos espermatozoides reconhecem e se aderem de forma específica a estruturas de carboidratos que revestem o óvulo.⁵

A reação pela qual um carboidrato (doador glicosídico) é ligado a outra molécula (aceptor glicosídico) é chamada de glicosilação (Esquema 1) que ocorre com a formação de uma ligação glicosídica. Usualmente, o carboidrato contendo um grupo de saída na posição anomérica é ativado, formando um oxocarbênio eletrofílico que sofre adição nucleofílica do aceptor glicosídico. O ataque pode acontecer em ambas as faces do oxocarbênio, quando a nova ligação formada ocorre na posição anomérica, ela é classificada como α (axial) ou β (equatorial) de acordo com a sua orientação.



Esquema 1. Glicosilação genérica na obtenção de glicoconjugados.

³ (a) Tatsuta, K.; Hosokawa, S. *Sci. Technol. Adv. Mat.* **2006**, *7*, 397.

(b) Weymouth-Wilson, A. C. *Nat. Prod. Rep.* **1997**, *14*, 99.

⁴ (a) Stick, R. V.; Williams, S. J. *Carbohydrates: The Essential Molecules of Life*, Elsevier, **2008**.

(b) Varki, A. *Glycobiology* **1993**, *3*, 97.

⁵ Brandley, B. K.; Schnaar, R. L. *J. Leukoc. Biol.* **1986**, *40*, 97.

Quando o acceptor glicosídico é outro carboidrato ou biomolécula o produto de glicosilação pode ser classificado como um glicoconjugado e o método de glicoconjugação. O termo "glicoconjugado" empregado nesta dissertação refere-se genericamente às substâncias que apresentam uma unidade derivada de carboidrato covalentemente ligada a outra estrutura derivada de biomolécula.

Além da estereoquímica da ligação formada, o produto de glicosilação também é classificado de acordo com o átomo ligado diretamente ao anel do açúcar da nova ligação. Os mais comumente encontrados são: oxigênio, nitrogênio, enxofre e carbono; sendo a ligação classificada como: O-, N-, S-, C-glicosídica, respectivamente (Esquema 1).

Termodinamicamente, o produto preferencial de glicosilação é o α -glicosídeo quando há na posição anomérica do anel um grupo eletronegativo (como um grupo alcóxi ou haleto) no carbono C₁, ainda que o produto β -glicosídeo minimizaria repulsões estéricas nesta conformação. A preferência pela posição α -glicosídica pode ser explicada pelo efeito anomérico que se baseia no efeito de hiperconjugação, pela interação do orbital n do oxigênio (HOMO) com o orbital antiligante não ocupado σ^*_{C-X} (LUMO), favorecido na conformação axial (Figura 1).⁶

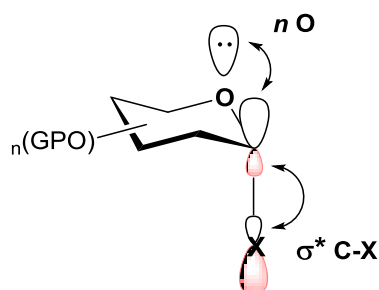


Figura 1. Efeito anomérico em carboidratos.

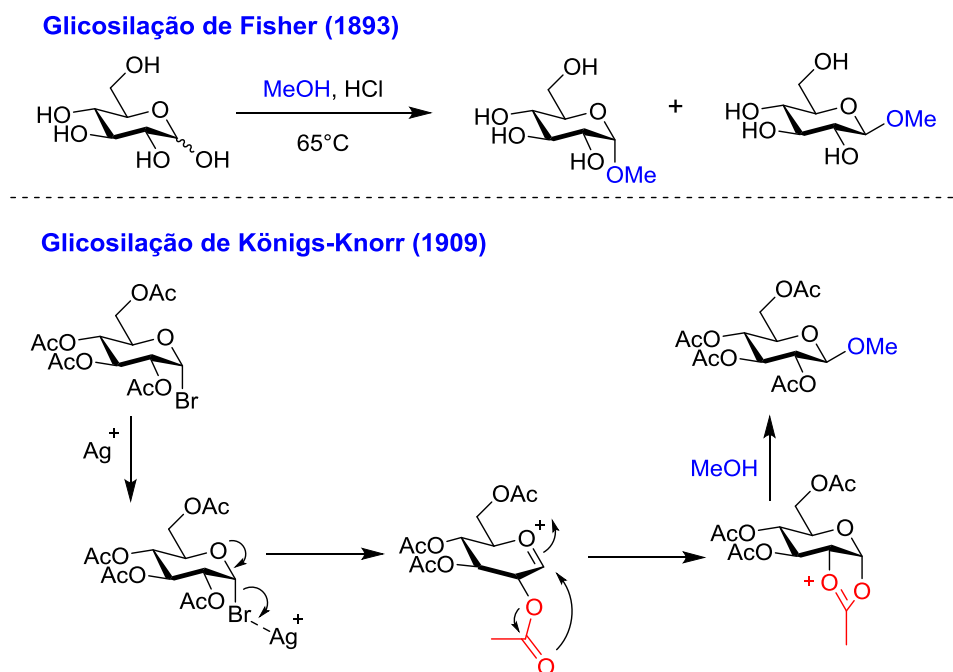
O primeiro método de glicosilação foi descrito por Fischer em 1893, onde a D-glicose em metanol foi aquecida em meio ácido, ocorrendo a formação de acetais anoméricos (Esquema 2).⁷ Porém, o primeiro método eficiente de glicosilação foi descrito por Königs e Knorr em 1909, através da ativação de brometos glicosídicos acetilados por sais de prata, com a formação enantiosseletiva do β -O-glicosídeo devido a assistência do grupo acetila no carbono C₂ (Esquema 2).⁸ Ainda podem ser

⁶ Silva, C. O. *Rev. Virtual Quim.* **2011**, *4*, 235.

⁷ Fischer, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, *26*, 2400.

⁸ Koenigs, W.; Knorr, E. *Berichte* **1901**, *1*, 957.

exploradas outras posições no anel do açúcar para glicosilação, a estereosseletividade e a eficiência da reação depende de diversos fatores como: os grupos protetores, as condições reacionais, a natureza do grupo de saída, os grupos vizinhos ao C₁, o solvente empregado e o método de ativação utilizado.⁹



Esquema 2. Glicosilação de Fisher e de Königs-Knorr.

Devido às propriedades interessantes, tais como a alta afinidade com o organismo e a solubilidade em meio biológico, os açúcares têm desempenhado um papel cada vez mais importante na indústria farmacêutica e medicina na área de glicobiologia¹⁰. Entre as atividades biológicas apresentadas pela classe dos glicoconjugados encontram-se: ação anti-inflamatória¹¹, bactericida, antiviral¹² e imunológica¹³, tornando instigante a busca e aplicação de glicoconjugados no desenvolvimento de novos fármacos e estudo do sistema biológico.

⁹ (a) Osborn, M. K. I. *Carbohydrates Best Synthetic Methods*, Academic Press, Elsevier, **2003**.

(b) Davis, B. G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1999**, 1, 3215.

¹⁰ Para revisões sobre glicobiologia ver: (a) Dwek, R. A. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 683. (b) Varki, A.; Cummings, R. D.; Esko, J. D. *Essentials of Glycobiology*, 2^oed. Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York, **2009**.

¹¹ Weis, W. I.; Drickamer, K. *Annu. Rev. Biochem.* **1996**, 65, 441.

¹² Sharon, N.; Lis, H. *Essays Biochem.* **1995**, 30, 59.

¹³ Ruud, P. M.; Elliot, T.; Cresswell, P.; Wilson, I. A.; Dwek, R. *Science* **2001**, 291, 2370.

Vários fármacos mundialmente conhecidos derivam sua estrutura de açúcares, como o caso da vancomicina (Figura 2) que é um glicopeptídeo empregado no tratamento de infecções bacterianas, atuando na inibição da formação da parede celular de bactérias Gram-positivas. Originalmente, a vancomicina foi obtida isolada da fermentação por bactérias; atualmente variações estruturais nas novas gerações derivadas da vancomicina podem ser obtidas de fontes sintéticas e fazem parte dos antibióticos mais empregados em tratamentos no mundo.¹⁴

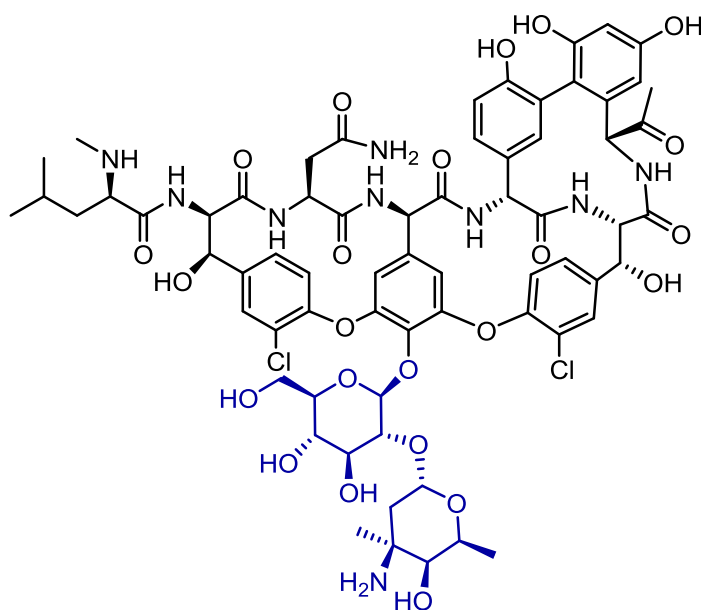


Figura 2. Estrutura da vancomicina.

Outro exemplo é o AZT (3'-azido-3'-deoxitimidina, Figura 3), que foi o primeiro antirretroviral utilizado para inibir o vírus da imunodeficiência humana (HIV) no tratamento da AIDS, e cujos novos derivados vêm apresentando atividade ainda mais promissora.¹⁵ Sua estrutura apresenta um anel furanosídico glicoconjugado a uma base nitrogenada na forma de C-glicosídico. Resumidamente, seu mecanismo de ação ocorre pela sua incorporação ao DNA viral, que após incorporado interrompe o crescimento da cadeia do DNA, pelo grupo 3-azido que impede a ligação com outros nucleotídeos.

¹⁴ Smith, T. L.; Pearson, M. L.; Wilcox, K. R.; Cruz, C.; Lancaster, M. V.; Robinson-Dunn, B.; Tenover, F. C.; Zervos, M. J.; Band, J. D.; White, E.; Jarvis, W. R. N. *N. Engl. J. Med.* **1999**, *341*, 207.

¹⁵ (a) Mitsuya, H.; Weihold, K. J.; Furman, P. A.; Clain, M. H.; Nusinoff-Lehrman, S.; Gallo, R. C.; Bolognesi, D. P.; Barry, D. W.; Broder, S. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1985**, *82*, 7096. (b) Raviolo, M. A.; Trincherro-Hernandez, J. S.; Turk, G.; Brinon, M. C. *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, 1870.

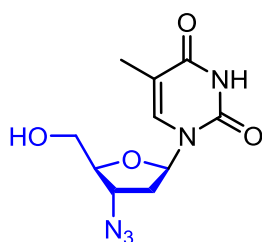


Figura 3. Estrutura do AZT.

Fontes naturais de obtenção de glicoconjugados são limitadas devido à dificuldade de isolamento. Portanto, o desenvolvimento de métodos para a obtenção de glicoconjugados e outros derivados de carboidratos pela síntese orgânica é fundamental para apoiar os avanços nos estudos da glicobiologia nas outras áreas básicas da ciência como bioquímica, biomedicina e farmácia. Glicoconjugados obtidos por fontes sintéticas que se assemelham aos encontrados na natureza são chamados de glicomiméticos, e são potencialmente muito úteis porque imitam a estrutura dos compostos naturais, porém possuem maior estabilidade em meio biológico, podendo assim apresentar uma atividade mais pronunciada.

Dentro desse contexto, nosso grupo de pesquisa vem se dedicando a explorar o uso de carboidratos como matérias-primas para a síntese de catalisadores quirais,¹⁶ C-glicosídeos,¹⁷ produtos naturais e análogos¹⁸ e sensores fluorescentes¹⁹ (Figura 4).

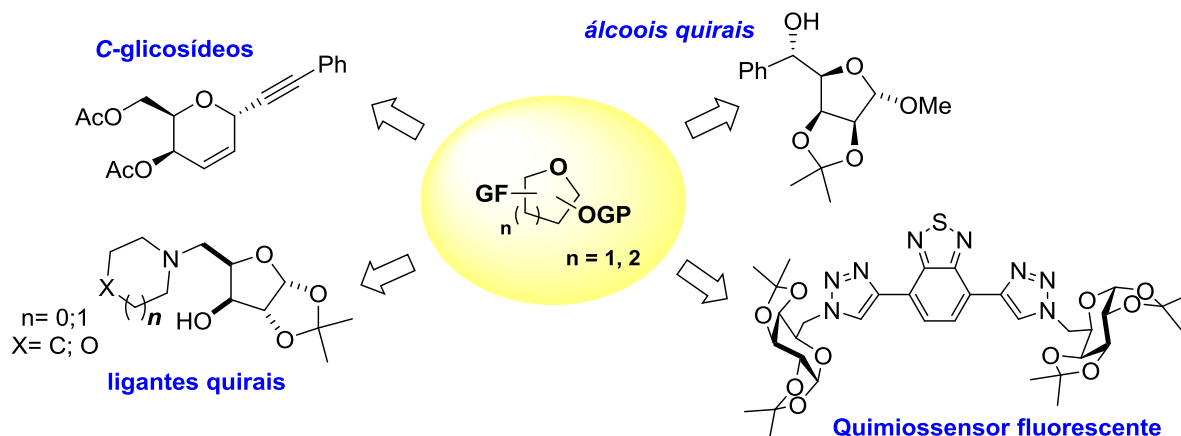


Figura 4. Carboidratos funcionalizados obtidos por Lüdtké e colaboradores.

¹⁶ Wouters, A. D.; Trossini, G. H. G.; Stefani, H. A.; Lüdtké, D. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2351.

¹⁷ Vieira, A. S.; Fiorante, P. F.; Hough, T. L. S.; Ferreira, F. P.; Lüdtké, D. S.; Stefani, H. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5215.

¹⁸ (a) Wouters, A. D.; Lüdtké, D. S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3962. (b) Wouters, A. D.; Bessa, A. B.; Sachini, M.; Wessjohann, L. A.; Lüdtké, D. S. *Synthesis* **2013**, *45*, 2222.

¹⁹ Moro, A. V.; Ferreira, P. C.; Migowski, P.; Rodembusch, F. S.; Dupont, J.; Lüdtké, D. S. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 201.

Além disso, o grupo também tem dedicado esforços para o desenvolvimento de métodos eficientes para a síntese de selenocarboidratos. Por exemplo, já foram obtidos selenetos e disselenetos mono- e dissacarídeos,²⁰ neoglicoconjugados, pseudodissacarídeos²¹ e selenoglicoconjugados esteroidais (Figura 5). Várias dessas moléculas obtidas apresentaram atividade biológica relevante, tais como: eliminação de radicais livres, anti-Alzheimer,²² efeito atenuador da toxicidade induzida por manganês em *C. elegans*,²³

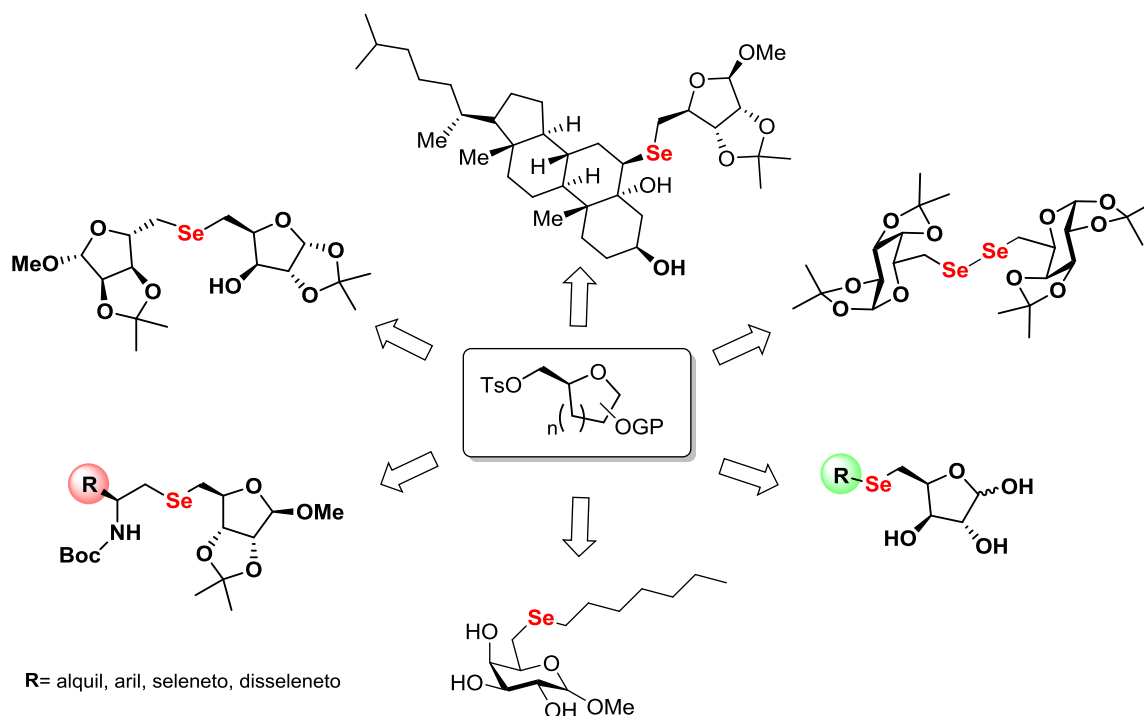


Figura 5. Selenocarboidratos derivados de tosilatos de açúcares.

Nesse contexto, *N*-glicosil amidas são importantes conectoras encontradas na natureza, sendo uma das formas de ligar carboidratos a outras biomoléculas em organismos vivos e em produtos naturais como: *N*-glicosídeos²⁴, *N*-glicopeptídeos²⁵,

²⁰ (a) Braga, H. C.; Wouters, A. D.; Zerillo, F. B.; Lüdtke, D. S. *Carbohydr. Res.* **2010**, *345*, 2328. (b) Braga, H. C.; Stefani, H. A.; Paixão, M. W.; Santos, F. W.; Lüdtke, D. S. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3441. (c) Vargas, J. P.; Pinto, L. M.; Savegnago, L.; Lüdtke, D. S. *J. Braz. Chem. Soc.* **2015**, *26*, 810.

²¹ Affeldt, R. F.; Braga, H. C.; Baldassari, L. L.; Lüdtke, D. S. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 10470.

²² Spiazzi, C. C.; Soares, M. B.; Izaguirry, A. P.; Vargas, L. M.; Zanchi, M.; Pavin, N. F.; Affeldt, R. F.; Lüdtke, D. S.; Prigol, M.; Santos, F. W. *Oxid. Med. Cell. Longevity* **2015**, DOI 976908.

²³ Wollenhaupt, S.; Soares, A. T.; Salgueiro, W. G.; NoreMBERG, S.; Bohrer, D.; Gubert, P.; Soares, F. A.; Affeldt, R. F.; Lüdtke, D. S.; Santos, F. W.; Denardin, C. C.; Aschner, M.; Avila, D. S. *J. Food. Chem. Toxicol.* **2014**, *64*, 192.

²⁴ (a) Niedballa, U.; Vorbruggen, H. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3654. (b) Zheng, J.; Urkalan, K. B.; Herzon, S. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6068.

lipossacarídeos²⁶ e ceramidas²⁷ (Figura 6). *N*-glicosil amidas são conhecidas por possuírem diferentes atividades biológicas e dentro desta classe destacam-se as glicoproteínas e os glicopeptídeos, onde os núcleos de carboidratos dessas biomoléculas são os responsáveis por se ligarem a sítios específicos de proteínas, sendo ferramentas importantes de estudo na glicobiologia.

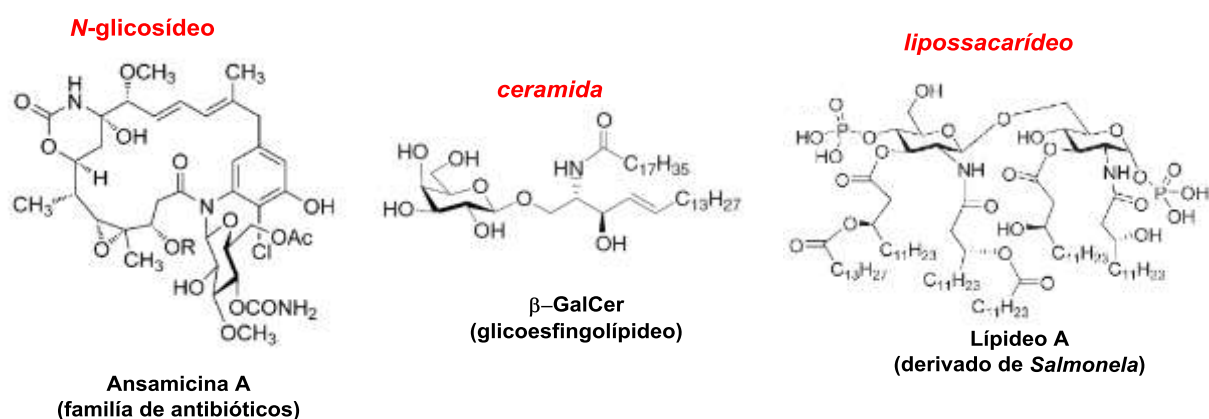


Figura 6. Exemplos de *N*-glicosil amidas de importância biológica.

²⁵ Buskas, T.; Ingale, S.; Boons, G. J. *Glycobiology* **2006**, *16*, 113R.

²⁶ Peri, F.; Granucci, F.; Costa, B.; Zanoni, I.; Marini, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3308.

²⁷ Morales-Serna, J. A.; Boutureira, O.; Díaz, Y.; Matheu, M. I.; Castellón, S. *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 1595. (b) Guillaume, J.; Pauwels, N.; Aspeslagh, S.; Zajonc, D. M.; Elewaut, D.; Calenbergh, S. *V. Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 3175

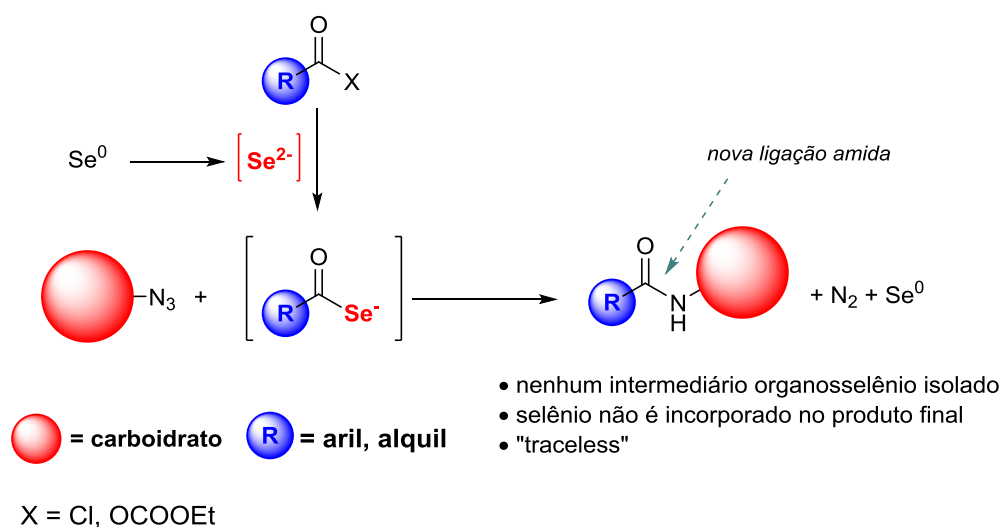
Capítulo 2

Objetivos

2. OBJETIVOS

Devido a necessidade crescente de desenvolvimento de novas metodologias eficientes de glicoconjugação, e evidenciando o interesse do nosso grupo de pesquisa no desenvolvimento de estratégias utilizando a química de selênio na obtenção de derivados de carboidratos, o presente projeto tem por objetivo o desenvolvimento de uma metodologia de síntese eficiente para a obtenção de *N*-glicosil amidas.

Entre os objetivos específicos encontram-se: a síntese de azidas de carboidratos em posição não-anomérica e anomérica; avaliar o uso de azidas glicosídicas na reação de amidação selenocarboxilato-azida; geração do selenocarboxilato *in situ*, evitando a necessidade de isolamento de espécies intermediárias contendo selênio; aplicação da metodologia desenvolvida na obtenção de glicoconjugados utilizando a ligação amida como *linker*.



Capítulo 3
Revisão da Literatura

3. REVISÃO DA LITERATURA

A formação de amidas é, sem dúvida, uma das reações mais executadas dentro da síntese orgânica aplicada. Como grupo funcional isolado, são um dos principais conectores dentro da química orgânica e famosas por unirem aminoácidos na formação de peptídeos e proteínas. Além deste papel conhecido em sistemas biológicos, elas estão presentes em alguns dos polímeros sintéticos e produtos farmacêuticos mais importantes.²⁸ Estima-se que cerca de mais de 25% de todos os ingredientes farmacêuticos apresentam o grupo na sua constituição.²⁹

A formação de uma ligação amida geralmente ocorre através da condensação de um ácido carboxílico ativado com uma amina. Entretanto, alguns grupos funcionais mostram-se incompatíveis com a presença de uma amina livre, além de demandar uma alta carga energética para a transformação. Tendo em vista que ácidos carboxílicos são substratos pouco susceptíveis ao ataque nucleofílico de uma amina, devido a deslocalização da carga negativa no ânion carboxilato, o que o torna um grupo de saída ruim. Torna-se conveniente a conversão do ácido carboxílico em grupos mais reativos, e os mais comumente empregados são os cloretos de acila, anidridos e ésteres.³⁰

Um dos métodos mais simples para a conversão de um ácido carboxílico em haleto de acila é o uso de cloreto de tionila (SOCl_2) **1**³¹ ou cloreto de oxalila (COCl_2) **2**³² na ativação do ácido (Esquema 3). Essa reação ocorre geralmente em duas etapas reacionais, com a geração de um cloreto de acila a partir do respectivo ácido.²¹ Após a formação do cloreto ácido, a formação da amida pode ocorrer pela adição da amina no meio reacional, usualmente uma base deve ser utilizada para neutralizar a geração de HCl liberado no meio.

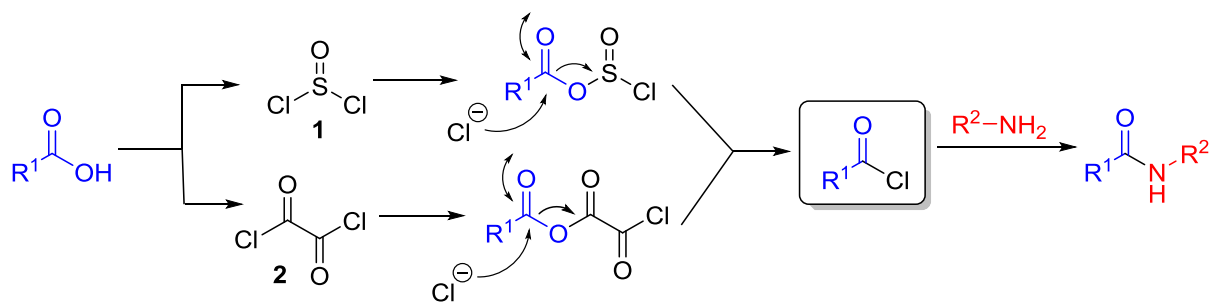
²⁸ Montalbetti, C. A. G. N.; Falque, V. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10827.

²⁹ Ghose, A. K.; Viswanadhan, V. N.; Wendoloski, J. J. *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 55.

³⁰ (a) Costa, P.; Pilli, R.; Pinheiro, S.; Vasconcellos, M. *Substâncias Carboniladas e Derivados*, Bookman, Porto Alegre, **2006**. (b) D'Oca, C. R. *Síntese de Novas Amidas Graxas: Estudo da Influência da Variação Estrutural na Atividade Antituberculose*. **2010**, 171f. Dissertação de Mestrado em Química Tecnológica e Ambiental - Universidade Federal do Rio Grande. Abril de 2010, Rio Grande.

³¹ Pearson, A. J., Roush, W. R.; *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Activating Agents and Protecting Groups*, Wiley, New York, **1999**.

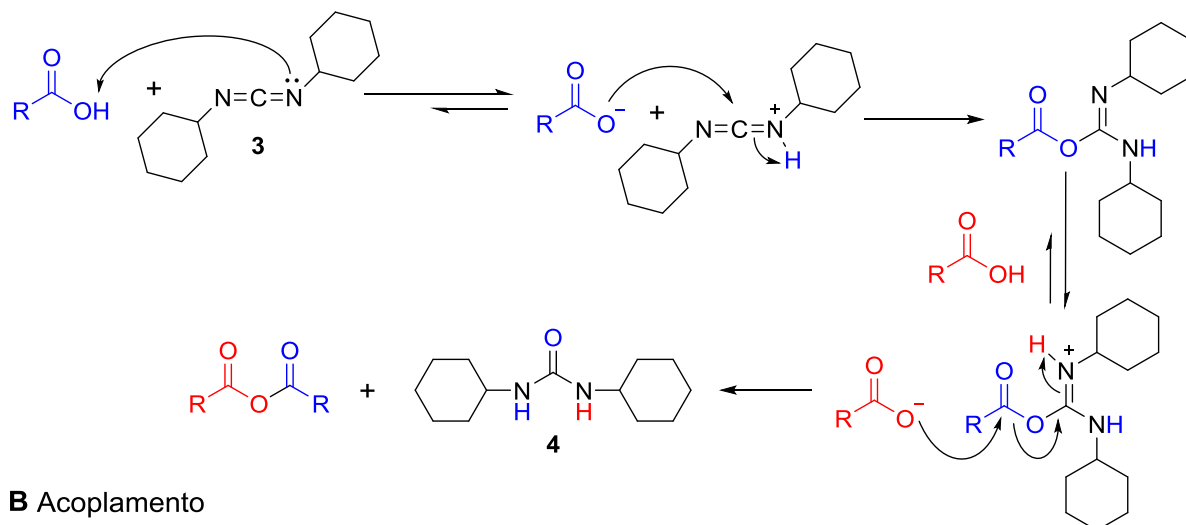
³² (a) Adams, R.; Ulrich, L. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1920**, *42*, 599. (b) Kuwajima, I.; Urabe, H. *In Organic Syntheses*, Wiley, New York, **1993**, Coleção Vol. VIII, pág. 486.



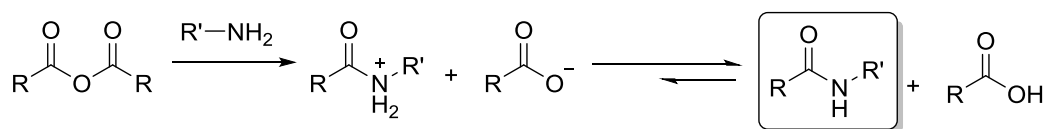
Esquema 3. Formação de cloreto de acila a partir de cloreto de tionila e cloreto de oxalila.

Os anidridos são outra forma de ativação de ácidos carboxílicos, sendo preparados, em geral, uma etapa antes da amidação. Anidridos simétricos podem ser obtidos pela condensação de duas moléculas de ácido carboxílico na presença de dicitlohexilcarbodiimida (**3**) (DCC), sendo a força motriz da reação a formação da dicitloexiluréia (DCU) (**4**) como subproduto (Esquema 4).^{21,33} Em uma segunda etapa, o anidrido reage com a amina gerando a amida de interesse, sem a necessidade de base adicional. Essa metodologia é amplamente empregada na síntese de peptídeos por apresentar condições brandas e um experimental simples.

A Preparação do anidrido



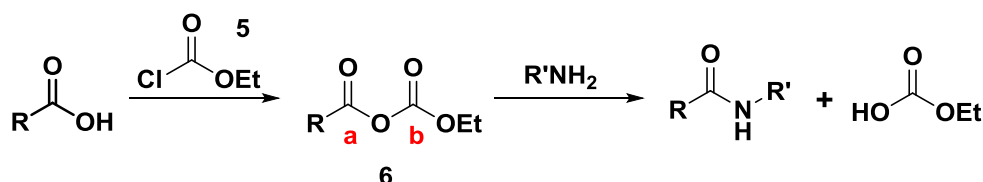
B Acoplamento



Esquema 4. (A) Preparação de anidrido simétrico com DCC. (B) Acoplamento com amina na obtenção da amida.

³³ Mikolajczyk, M.; Kielbasinski, P. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 233.

O uso de anidridos mistos ou anidridos assimétricos também é aplicado na preparação de espécies ativadas de ácidos carboxílicos, onde a segunda porção carboxílica é mais barata e acopla facilmente com o ácido. Uma das estratégias, é o uso de cloroformiato de etila **5**, que acopla com o ácido gerando um acil carbonato **6**.³⁴ O ataque da amina ocorre preferencialmente na posição **a**, uma vez que o centro eletrofílico **b** é mais estabilizado por ressonância (Esquema 5).



Esquema 5. Síntese de amidas via anidrido misto.

O desenvolvimento de métodos alternativos de inserção de ligação amida através de condições brandas e compatíveis com um maior escopo de grupos funcionais ainda é um grande desafio para a química orgânica. Dentre as metodologias de formação de ligação amida, a maioria engloba a ativação de um ácido carboxílico com reagentes de acoplamento seguido da reação com uma amina.²¹ Várias opções têm sido descritas com essa estratégia, onde métodos alternativos aos citados anteriormente, têm emergido da literatura.³⁵ Entre os estudos mais recentes podemos destacar o acoplamento de aminas com ácidos carboxílicos promovidos por ácidos borônicos,³⁶ a reação de hidroxilaminas com compostos α -cetoácidos,³⁷ o acoplamento oxidativo de álcoois com aminas catalisados por rutênio³⁸ e catálise enzimática.³⁹

³⁴ (a) Eilers, J.; Wilkens, J.; Martens, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2343. (b) Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Paixão, M. W.; Alberto, E. E.; Stefani, H. A.; Juliano, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4260.

³⁵ Para excelentes revisões sobre formação de ligação amida, ver: (a) Bode, J. W. *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.* **2006**, *9*, 765. (b) Pattabiraman, V. R.; Bode, J. W. *Nature*, **2011**, *480*, 471.

³⁶ (a) Charville, H.; Jackson, D.; Hodges, G.; Whiting, A. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 1813. (b) Lanigan, R. M.; Starkov, P.; Sheppard, T. D. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4512.

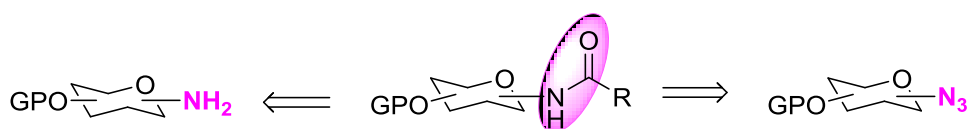
³⁷ Bode, J. W.; Fox, R. M.; Baucom, K. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1248.

³⁸ (a) Gunanathan, C.; Ben-David, Y.; Milstein, D. *Science* **2007**, *317*, 790. (b) Watson, A. J. A.; Maxwell, A. C.; Williams, J. M. *J. Org. Lett.* **2009**, *11*, 2667.

³⁹ Andrade, L.H.; Souza, B. A.; Jamison, T. F. *J. Flow Chem.* **2016**, DOI: 10.1556.

3.1. SÍNTESE DE N-GLICOSIL AMIDAS

As primeiras sínteses de *N*-glicosil amidas surgiram da necessidade de obtenção de glicopeptídeos e glicoproteínas homogêneos com boa pureza para estudos das propriedades químicas e biológicas desses substratos. A popularidade crescente dessa classe de moléculas se deve às aplicações como produtos naturais ativos e na química medicinal, e também pelo interesse por glicomiméticos para estudos da atividade biológica.⁴⁰ Metodologias clássicas na síntese orgânica utilizam azidas e aminas como precursores na obtenção de amidas (Esquema 6) e, portanto, *N*-glicosil azidas e aminas são as principais precursoras glicosídicas na síntese de amidas derivadas de carboidratos.



Esquema 6. Precursores para *N*-glicosil amidas na síntese orgânica.

O uso de aminas primárias na anoméricas como precursoras glicosídicas pode ser um problema quando o controle da estereoquímica na formação da nova ligação amida é necessário. A instabilidade deste tipo de substrato é decorrente da sua suscetibilidade em sofrer mutarrotação, levando ao produto com epimerização do centro anomérico.⁴¹

Dentre as metodologias de obtenção de aminas de carboidratos podemos destacar a reação de oxocarbênio com amônia ou a redução da glicosil azida precursora. A própria glicosil azida pode ser obtida de forma estereosseletiva pela substituição em haletos glicosídicos com azida de sódio (NaN_3) ou pelo tratamento de carboidratos acetilados com trimetilsilil azida (TMSN_3) na presença de um ácido de Lewis.⁴²

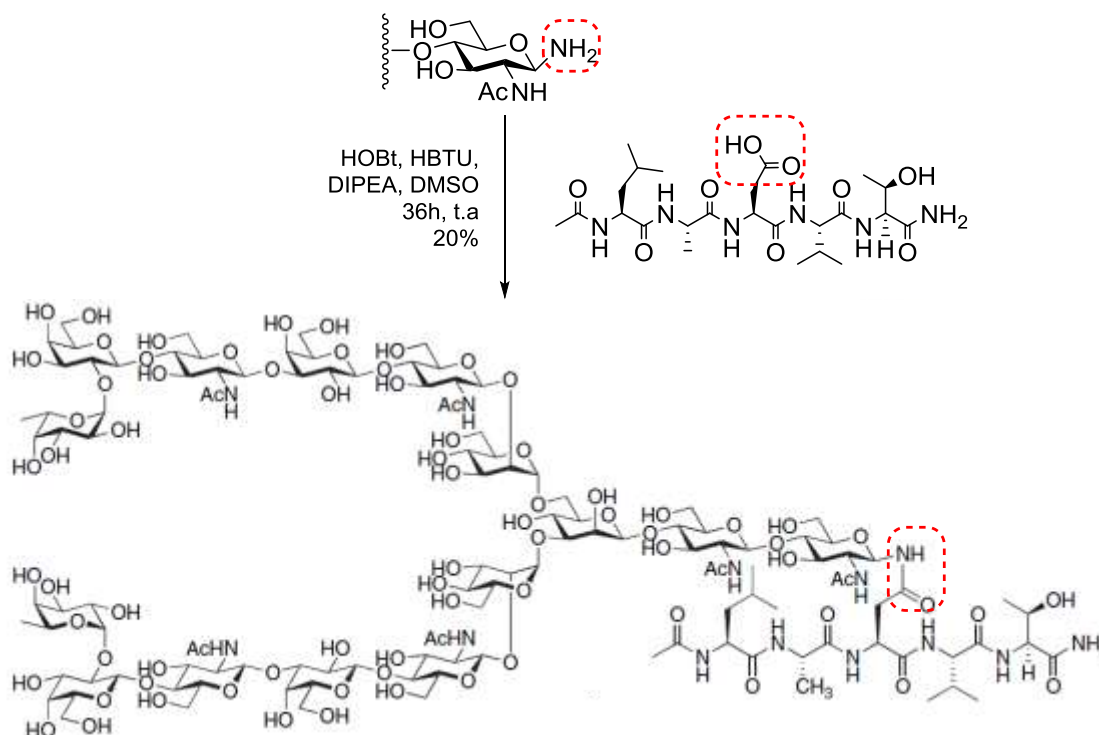
⁴⁰ Norris, P. *Curr. Top. Med. Chem.* **2008**, 8, 101.

⁴¹ Danishefsky, S. J.; Hu, S.; Cirillo, P. F.; Eckhardt, M.; Seeberger, P. H. *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 1617.

⁴² Beckmann, H. S. G.; Wittmann, V. Cap. 16. *Azides in Carbohydrate Chemistry*. INC: Bräse, S.; Banert, K. *Organic Azides: Syntheses and Applications*, New York, John Wiley & Sons, **2010**.

3.1.1 A partir de aminas e outros substratos

N-glicosil aminas são utilizadas em metodologias clássicas de obtenção de amidas, como em reações de condensação de aminas com derivados de ácido carboxílico. Como exemplo, temos a síntese total, descrita por Danishefsky e colaboradores, de um *N*-glicopeptídeo encontrado nas hemácias. Após a construção de um oligossacarídeo contendo 15 unidades de açúcares com uma glicosil amina terminal, procedeu-se a reação de acoplamento com o grupo carboxílico da asparagina contido no pentapeptídeo em condições clássicas de acoplamento (Esquema 7).⁴³



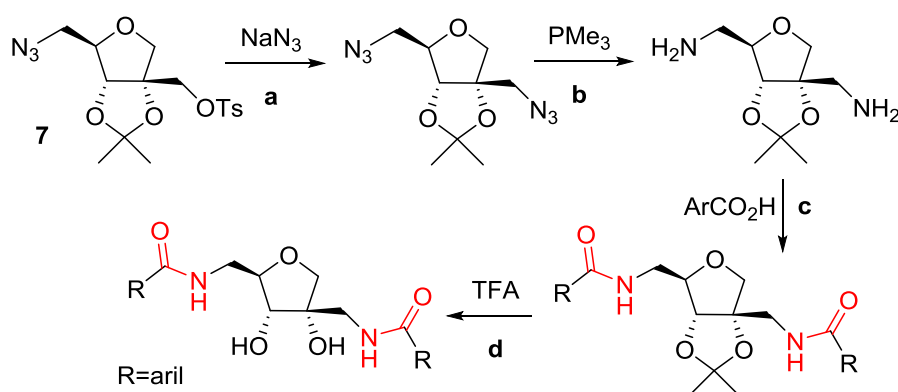
Esquema 7. Síntese estereosseletiva de *N*-glicopeptídeo encontrado no sangue.

Recentemente, foi descrita a síntese de análogos nitrogenados de um grupo de fármacos antimicrobianos da família dos hamamelitaninos (HAM), que atua contra bactérias Gram-positivas do tipo *Staphylococcus aureus*.⁴⁴ Entre as modificações estruturais planejadas em relação a estrutura original dos hamamelitaninos, que são

⁴³ Wang, Z.-G.; Warren, J. D.; Dudkin, V. Y.; Zhang, X.; Iserloh, U.; Visser, M.; Eckhardt, M.; Seeberger, P. H.; Danishefsky, S. J. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4954.

⁴⁴ Vermote, A.; Brackman, G.; Risseeuw, M. D. P.; Vanhoutte, B.; Cos, P.; Hecke, K. V.; Breyne, K.; Meyer, E.; Coenye, T.; Calenbergh, S. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 6551.

constituídos por anéis tetraidrofuranos condensados com diferentes tipos de ácidos fenólicos, estava a substituição de grupos ésteres dos taninos por ligações amidas, que seriam mais estáveis em meio biológico (Figura 7). Foram obtidas 51 amidas análogas aos HAM a partir do furanosídeo **7**. A estratégia de síntese abordada envolveu a substituição do tosilato por um grupo azida e a redução à respectiva amina, que foi condensada com ácidos carboxílicos aromáticos (Esquema 8). Após os testes biológicos *in vitro* e *in vivo*, esses análogos nitrogenados não apenas apresentaram atividade antibiótica, mas alguns exemplos ainda apresentaram a atividade potencializada frente aos seus análogos HAM, como no caso do composto **9** (Figura 7).



Esquema 8. Síntese de análogos de HAM. a) NaN_3 , DMF, 80°C , 16 h (86%); b) PMe_3 , THF, H_2O ; c) ArCO_2H , EDC.HCl, DMAP, HOBT, DMF, t.a, 16 h. (d) 35% TFA, H_2O , t.a, 3 h.

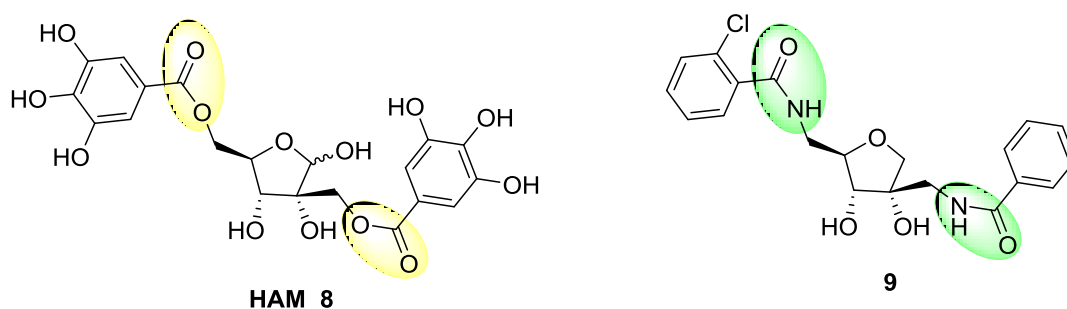
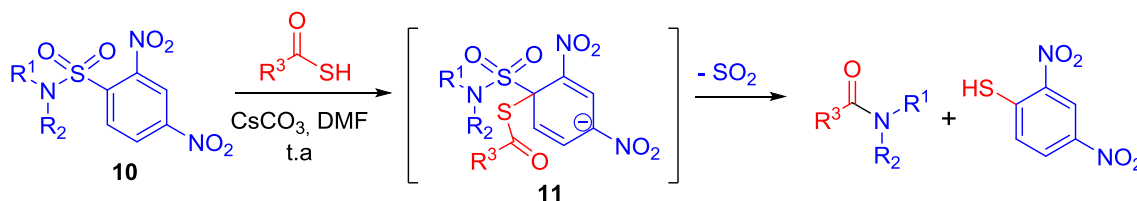


Figura 7. Estrutura de HAM e análogo nitrogenado obtido.

O uso de sulfonamidas através da reação com tioácidos ou tioanidridos cíclicos também foi explorado na obtenção de neoglicoconjugados, aminoácidos e peptídeos.⁴⁵ Nessa metodologia, espécies nucleofílicas de enxofre procedem com o

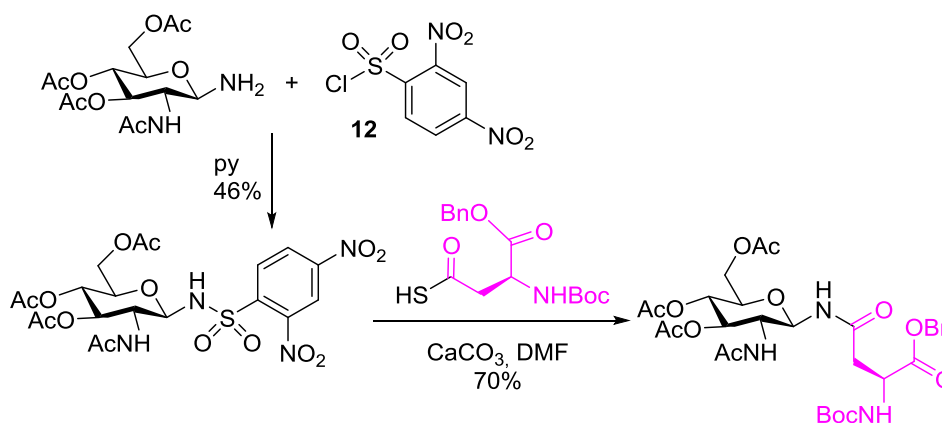
⁴⁵ (a) Crich, D.; Sana, K.; Guo, S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4423. (b) Crich, D.; Bowers, A. A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5323. (c) Crich, D.; Sasaki, K.; Rahaman, M. Y.; Bowers, A. A. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3886.

ataque *ipso* a 2,4-dinitrobenzenossulfonamidas (**10**) produzindo um complexo do tipo Meisenheimer **11**, e na sequência, a sulfonamida intercepta o tioácido vizinho com a decomposição do intermediário **11** fornecendo a respectiva amida (Esquema 9).



Esquema 9. Formação da amida via complexo do tipo Meisenheimer.

Foram testadas *N*-glicosil-2,4-dinitrobenzenossulfonamidas, que foram obtidas por sulfonação de aminas glicosídicas (derivadas da redução das respectivas azidas) com cloreto de 2,4-dinitrobenzenossulfonila (dNBS-Cl) (**12**).⁴⁶ A amidação procedeu com a condensação de *N*-β-glicosil sulfonamidas como doadoras glicosídicas, com tioácidos, formando estereosseletivamente β-glicosil amidas (Esquema 10). Um dos exemplos obtidos por esta metodologia está representado abaixo, onde o tioácido derivado do ácido aspártico é utilizado na obtenção de *N*-(β-D-glicosil)asparagina.⁴⁷ Essa metodologia apresenta condições reacionais brandas e tempos curtos, porém se limita apenas a obtenção de β-glicosil amidas.



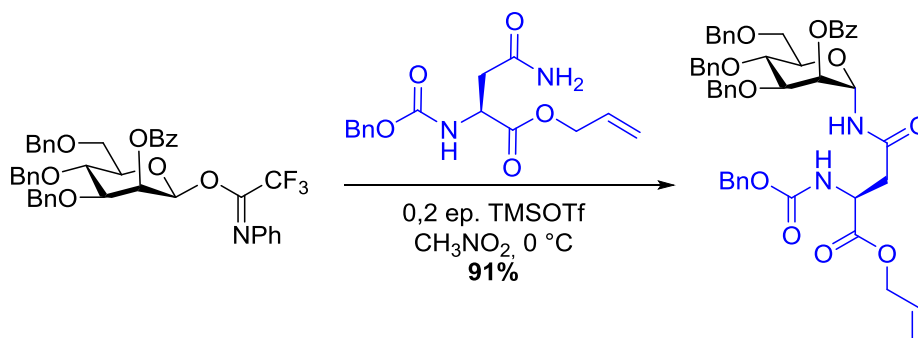
Esquema 10. *N*-glicosilação do ácido aspártico na obtenção de *N*-(β-D-glicosil)asparagina.

Uma metodologia interessante de *N*-glicosilação estereosseletiva utilizando amidas primárias foi descrita, utilizando a asparagina comoceptor glicosídico e

⁴⁶ Gaitonde, V.; Sucheck, S. J. *J. Carbohydr. Chem.* **2012**, *31*, 353.

⁴⁷ Talan, R. S.; Sanki, A. K.; Sucheck, S. J. *Carbohydr. Res.* **2009**, *344*, 2048.

diferentes glicosil β -*N*-feniltrifluoroacetimidatos como doadores glicosídicos.⁴⁸ A partir de derivados da D-manose, foi possível obter o produto α -glicosilado sem epimerização (Esquema 11).



Esquema 11. *N*-Glicosilação de derivado da asparagina.

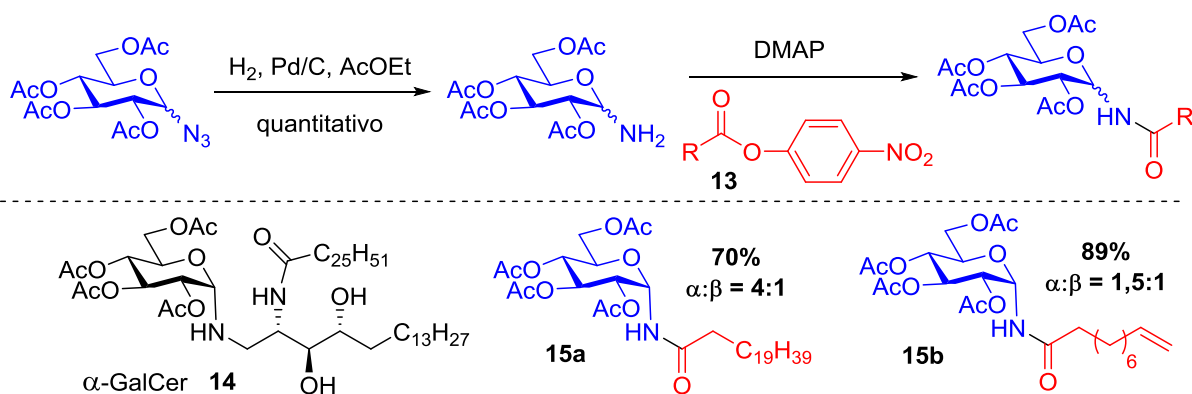
A hidrogenação catalítica de azidas, seguida de acilação, também é utilizada na rota sintética para obtenção de amidas derivadas de carboidratos. A hidrogenação catalítica de azidas glicosídicas, em geral na presença de óxido de platina (PtO₂),⁴⁹ ou paládio suportado em carbono (Pd/C),⁵⁰ geralmente ocorre com epimerização, já que aminas anoméricas são relativamente instáveis e suscetíveis a mutarrotação.⁴⁰

Recentemente, Chennamadhavuni e colaboradores descreveram a síntese de ceramidas análogas a α -GalCer (glicolípido antitumoral) **14** derivadas da D-galactose, a partir da redução de α - e β -galactosil azidas seguida da reação de acoplamento com ésteres lipídicos ativados **13** (Esquema 12).⁵¹ A reação de acilação ocorreu na ausência de solvente e com conservação da estereoquímica quando β -azidas foram utilizadas. Quando se partiu de azidas α -glicosídicas, o produto α foi majoritário (por ex. **15a**).

⁴⁸ Tanaka, H.; Iwata, Y.; Takanashi, D.; Adachi, M.; Takahashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1630.

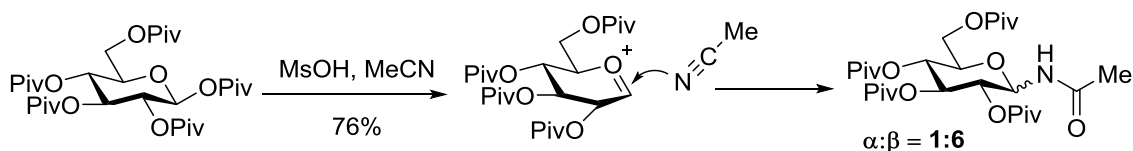
⁴⁹ van der Heden van Noort, G. J.; van der Horst, M. G.; Overkleeft, H. S.; van der Marel, J. A.; Filippov, D. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5236.

⁵⁰ Chennamadhavuni, D.; Howell, A. R. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 3583.



Esquema 12. Síntese de *N*-galactosil ceramidas derivadas da D-galactose.

Reações do tipo Ritter foram aplicadas na síntese de glicosil amidas. Nesse caso, a estereosseletividade foi favorecida para os produtos β , onde o íon oxocarbênio sofreu adição nucleofílica de uma isonitrila, que após hidrólise em meio ácido, fornece a respectiva amida (Esquema 13).⁵¹ Esta metodologia foi aplicada inclusive na síntese *N*-glicopeptídeos em fase sólida, onde a condensação de Ritter permitiu incorporar carboidratos em peptídeos imobilizados na resina.⁵²



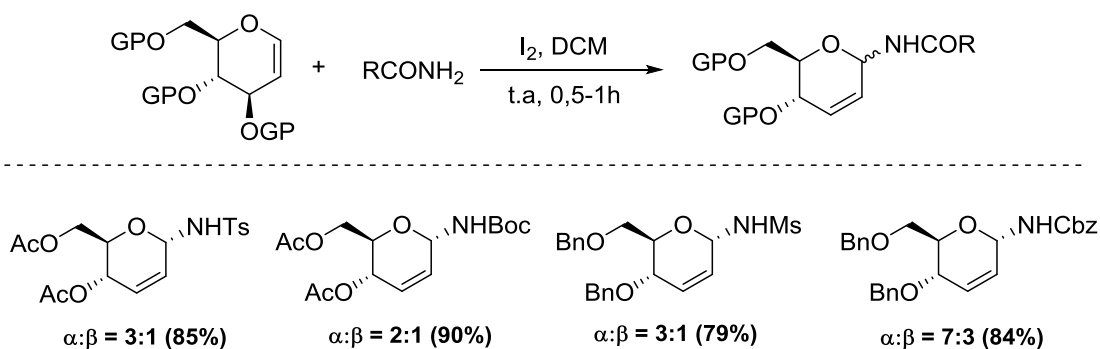
Esquema 13. Síntese de *N*-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-D-glicosil) acetamida.

Um exemplo de obtenção de *N*-glicosil amidas através da reação de rearranjo de aza-Ferrier foi descrito pela reação de glicais com diferentes amidas.⁵³ A glicosilação procedeu pela reação de glicais protegidos com amidas na presença de iodo em quantidades equimolares (Esquema 14). A formação de *N*-glicosídeos 2,3-insaturados ocorreu com preferência pelo anômero α , alguns dos produtos obtidos estão representados abaixo.

⁵¹ Song, X.; Hollingsworth, R.I. *Synlett* **2006**, 3451.

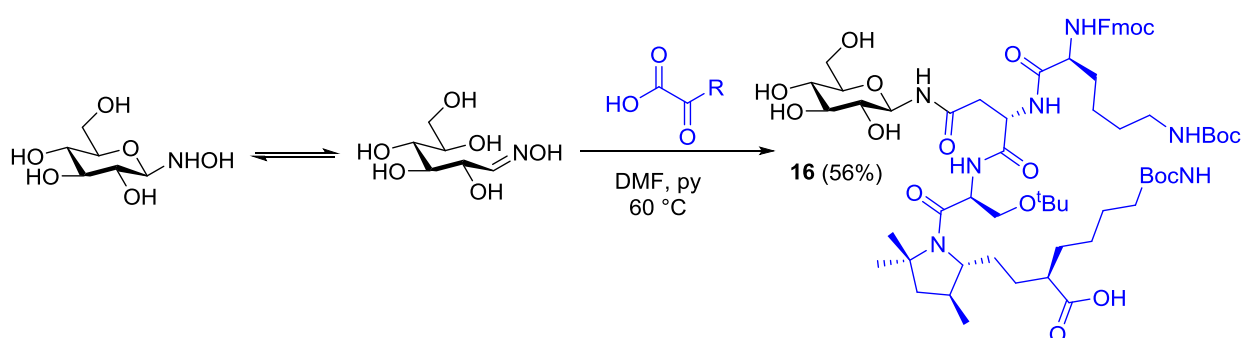
⁵² Penner, M.; Schweiser, F. *Carbohydr. Res.* **2007**, 342, 7.

⁵³ Begum, Z.; Kishore, C.; Reddy, V. V.; Reddy, B. V. S. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 6048.



Esquema 14. Rearranjo aza-Ferrier entre glicais e amidas.

A condensação entre oximas e α -cetoácidos também foi empregada na síntese convergente de *N*-glicopeptídeos.⁵⁴ A partir da reação entre oximas de açúcares desprotegidos (derivadas da isomerização da hidroxilamina em solução), com α -cetoácidos, derivados de peptídeos, foi possível a obtenção do *N*- β -glicopeptídeo **16** de forma estereosseletiva (Esquema 15).



Esquema 15. Acoplamento de oximas de açúcares com α -cetoácidos peptídicos.

A síntese de glicosídeos miméticos multivalentes foi descrita via reação multicomponente de Ugi (Ugi-MCR) por Westermann e colaboradores.⁵⁵ Aminoglicosídeos como a Neomicina B e a Canamicina B (Figura 8) são importantes antibióticos, porém o mecanismo de resistência de bactérias e a toxicidade dessa família de antibióticos levou a procura por estruturas análogas que apresentassem a mesma atividade. A reação de Ugi, entre uma amina, um aldeído, um ácido carboxílico e um isocianeto em um processo *one-pot* na presença de metanol, foi

⁵⁴ Pöhner, C.; Ullmann, V.; Hilpert, R.; Samain, E.; Unverzagt, C. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2197.

⁵⁵ Westermann, B.; Dörner, S. *Chem. Commun.* **2005**, 2116.

utilizada na síntese de uma série de glicomiméticos desses antibióticos. Os rendimentos variam de 44 – 89% para estruturas contendo duas ou três unidades de carboidratos, como o produto trivalente **17** (Esquema 16).

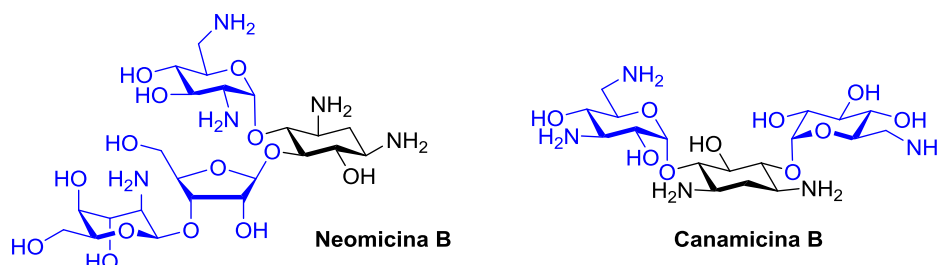
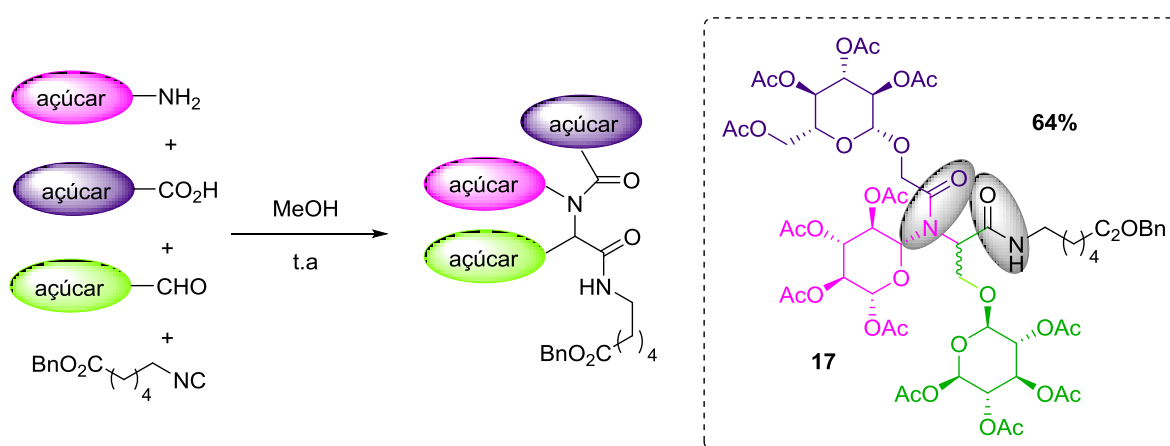


Figura 8. Antibióticos Aminoglicosídeos.



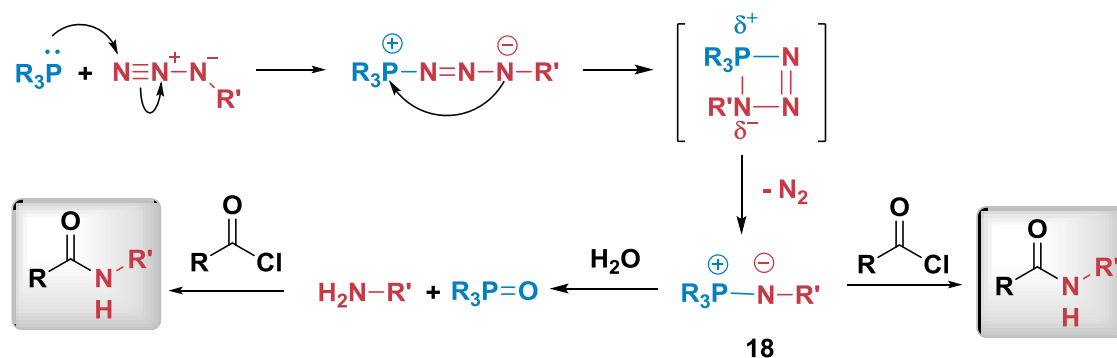
Esquema 16. Reação de Ugi tetracomponente.

3.1.2. A partir de azidas glicosídicas

As reações do tipo Staudinger têm recebido destaque na obtenção de *N*-glicosil amidas, especialmente na síntese de glicoconjugados, com os avanços mais recentes sendo conduzidos por modificação de metodologias existentes.^{24b, 56} A clássica reação de Staudinger⁵⁷ vem sendo empregada, onde glicosil azidas são reduzidas com fosfinas (geralmente trifenilfosfina) seguido de acilação. A azida reage com a fosfina produzindo um intermediário ílideo iminofosforano **18**, que após tratamento com água conduz a formação da amina, que então, pode reagir com derivados de ácido carboxílico produzindo a amida de interesse (Esquema 17).

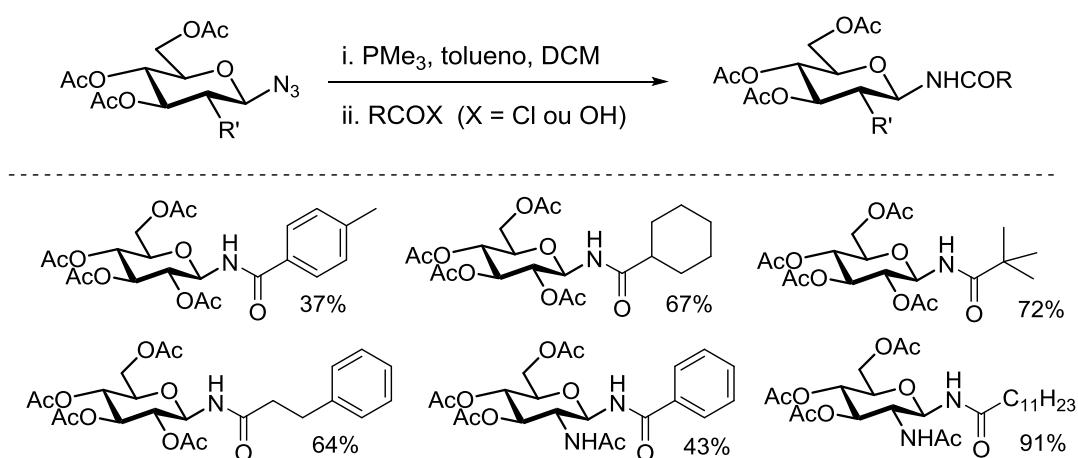
⁵⁶ (a) Czifrák, K.; Hadady, Z.; Docsa, T.; Gergely, P.; Schmidt, J.; Wessjohann, L.; Somsák, L. *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 947. (b) Colombo, C.; Bernardi, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3911.

⁵⁷ Staudinger, H.; Meyer, J. *Helv. Chim. Acta* **1919**, *2*, 635.



Esquema 17. Reação de Staudinger clássica entre azidas e fosfinas seguida de acilação via iminofosforana ou via amina.

A amina gerada *in situ*, pode reagir com derivados de ácidos carboxílicos produzindo uma amida. Esse protocolo foi empregado na obtenção de várias *N*-glicopiranosil amidas que apresentaram atividade de inibição da glicogênio fosforilase (enzima que catalisa a glicogenólise), alguns dos produtos obtidos estão representados no Esquema 18.⁵⁸



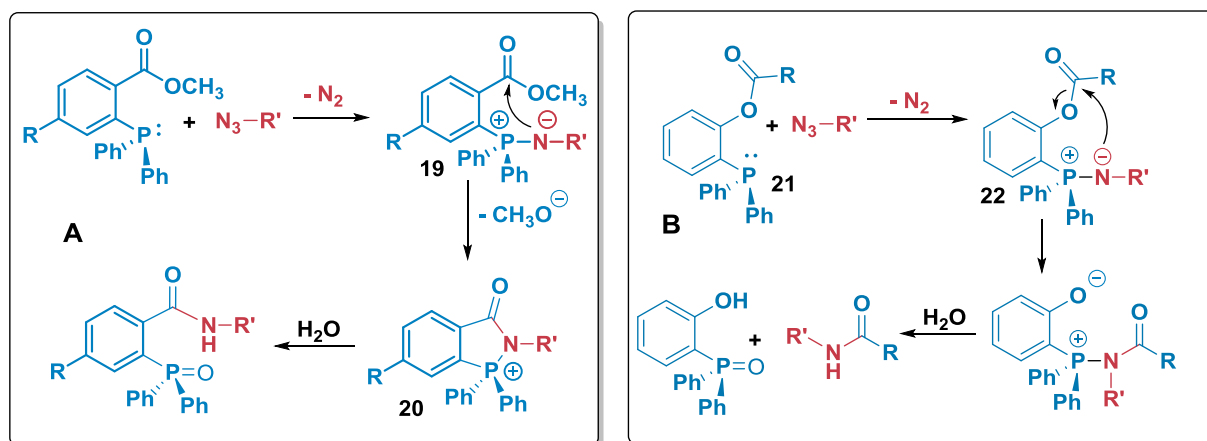
Esquema 18. Síntese de *N*-(β-D-glicopiranosil) e *N*-(2-acetamido-2-desoxi-β-D-glicopiranosil) amidas

Além da trifenilfosfina (PPh₃), outras fosfinas foram testadas na síntese de *N*-glicosil amidas como PEt₃, P(NMe)₃ e bis(difenilfosfina)etano (DPPE), apresentando vantagens como melhorias dos rendimentos e facilidade de purificação dos

⁵⁸ Györgydeák, Z.; Hadady, Z.; Felföldi, N.; Krakomperger, A.; Nagy, V.; Tóth, M.; Brunyánszki, A.; Dócsa, T.; Gergely, P.; Somsák, L. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 4861.

produtos, em função do óxido de fosfina formado.⁵⁹ Uma das limitações dessa metodologia é a estereosseletividade apenas para o uso de β -glicosil azidas com retenção estereoquímica da posição anomérica. O uso de α -glicosil azidas fornece uma mistura de produtos α/β devido a anomerização do intermediário ílideo.⁶⁰

Uma melhoria desta metodologia foi desenvolvida pelo grupo de Bertozzi, que promoveu uma reação intramolecular de Staudinger com a obtenção da amida por uma transferência acíclica na etapa seguinte a formação da iminofosforana **19**.⁶¹ A diferença deste protocolo para a reação original é que a fosfina contendo um grupo acila reage intramolecularmente com a iminofosforana **19** formando o intermediário **20**, que após hidrólise fornece a amida e o óxido de fosfina contidos na mesma molécula (Esquema 19A). Nesse estudo, procedeu-se a reação entre a fosfina e a azida em culturas celulares *in vitro*, onde a *N*-acetilmanosamina funcionalizada com um substituinte azida foi incorporada na biossíntese do ácido siálico ligado a uma cadeia de glicanos pelo próprio metabolismo. A fosfina derivada da biotina **23**, reagiu ortogonalmente com azida presente no ácido siálico ancorado a membrana celular (Figura 9).



Esquema 19. (A) Reação de Staudinger intramolecular. (B) Reação *traceless* de Staudinger.

⁵⁹ (a) Temelkoff, D. P.; Smith, C. R.; Kibler, D. A.; McKee, S.; Duncan, S. J.; Zeller, M.; Hunsen, M.; Norris, P. *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 1645. (b) Kovács, L.; Ösz, E.; Domokos, V.; Holzer, W.; Györgydeák, Z. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4609.

⁶⁰ Boullanger, P.; Maunier, V.; Lafont, D. *Carbohydr. Res.* **2000**, *324*, 97.

⁶¹ Saxon, E.; Bertozzi, C. R. *Science* **2000**, *287*, 2007.

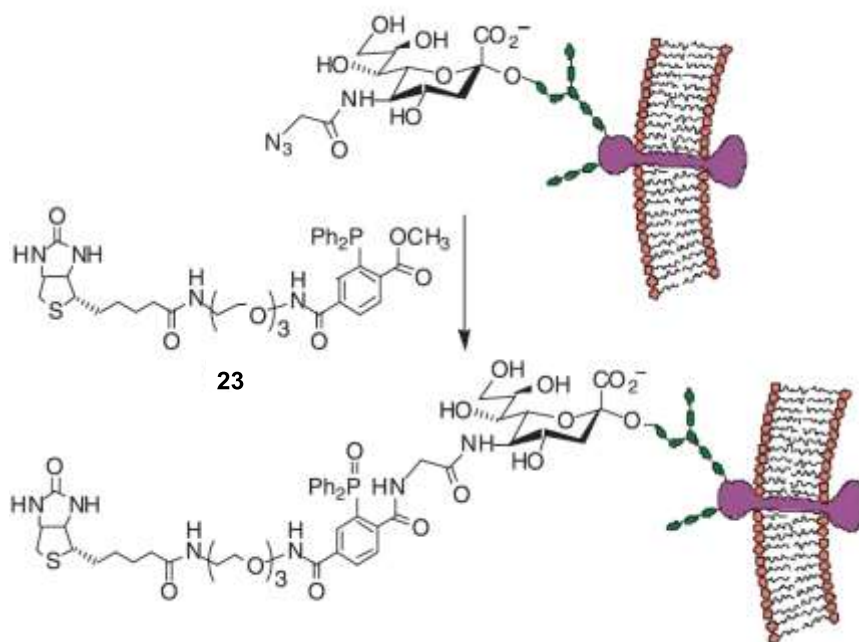
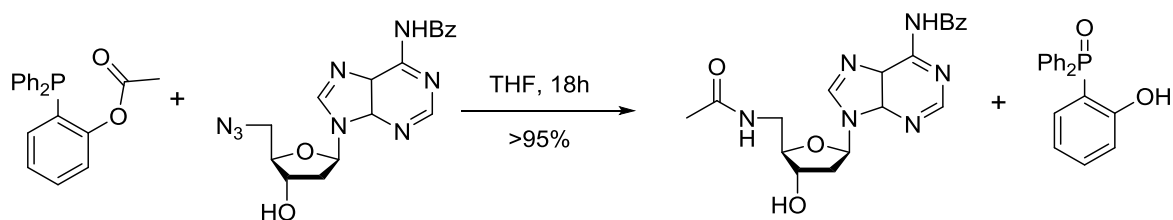


Figura 9. Reação de Staudinger *in vitro* entre fosfina derivada da biotina com azida derivada do ácido siálico localizado na superfície celular.⁵⁸

A reação *traceless*ⁱ Staudinger também foi proposta por Bertozzi e colaboradores, com modificações na fosfina **21** que carrega a acila para transferência. Nesse protocolo, após o ataque do nitrogênio nucleofílico da iminofosforana formada **22** ao grupo carbonílico, a hidrólise do intermediário fornece a amida e libera o óxido de fósforo que não está contido no aduto final (Esquema 19B e Esquema 20).⁶² Essa metodologia foi aplicada com sucesso na síntese de glicopeptídeos e neoglicoconjugados.⁶³



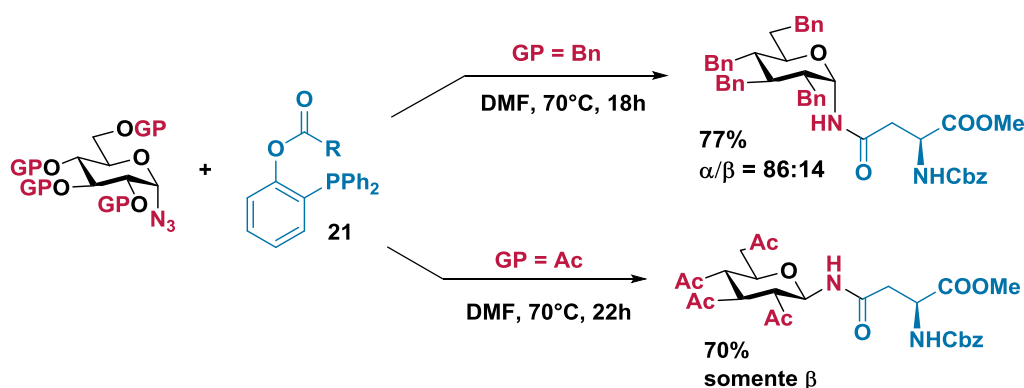
Esquema 20. Reação *traceless* de Staudinger com azidas nucleosídicas.

⁶² Saxon, E.; Armstrong, J. I.; Bertozzi, C. R. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2141.

⁶³ (a) Bianchi, A.; Russo, A.; Bernardi, A. *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, 16, 381. (b) Nisic, F.; Andreini, M.; Bernardi, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5744.

ⁱ O termo *traceless* empregado nesta dissertação refere-se genericamente a um agente que participa da etapa-chave da reação e, no entanto, não fica incorporado na estrutura do produto final, ou seja, não deixa traço de seu envolvimento na reação.

Com limitadas metodologias na obtenção de α -glicosil amidas e procurando contornar o problema de anomerização, o grupo de Bernardi se dedicou na obtenção estereosseletiva de α -glicosil amidas furanosídicas e piranosídicas.⁶⁴ A reação *traceless* de Staudinger entre difenilfosfanil-fenil ésteres (**21**) e α -glicosil azidas foi empregada na obtenção de α -glicosil amidas com seletividades de até (99:1) para o anômero α (Esquema 21). Dessa maneira, foi demonstrado que os grupos protetores utilizados na molécula do açúcar desempenham um papel importante na estereoquímica do produto final durante a reação de Staudinger, prevenindo a epimerização. Testes foram feitos utilizando α -glicosil azidas de partida e os rendimentos e seletividade para o anômero α foram maiores quando solventes polares apróticos foram utilizados e o grupo benzil selecionado como protetor. Já com a utilização do grupo protetor acetil, a estereoquímica não foi conservada e a β -glicosil amida foi obtida como único produto em bons rendimentos.



Esquema 21. Controle na formação de glicosil amidas pelos grupos protetores na reação *traceless* de Staudinger.

3.2. CALCOGENOÁCIDOS NA CONSTRUÇÃO DA LIGAÇÃO AMIDA

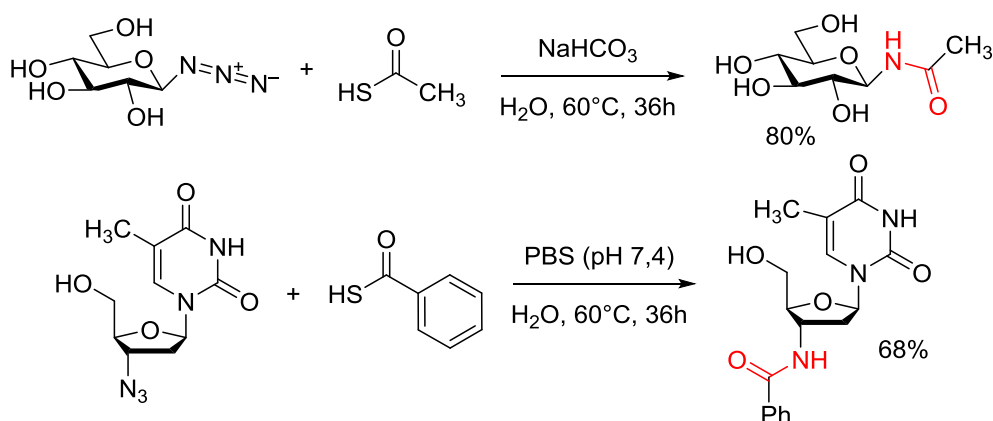
3.2.1. Amidação tioácido-azida

No contexto de formação de amidas, Just e colaboradores, reportaram a amidação entre um tioácido e uma azida orgânica em 1980, através da reação entre

⁶⁴ (a) Nisic, F.; Bernardi, A. *Carbohydr. Res.* **2011**, *346*, 465 (b) Bianchi, A.; Bernardi, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4565.

a benzenoazida e o ácido tioacético, que forneceu a acetanilida.⁶⁵ Foi proposto que a reação procederia na forma de uma acilação nucleofílica tradicional entre uma amina e um derivado de ácido, onde o sulfeto de hidrogênio (H₂S) gerado seria o responsável pela redução da azida *in situ*.⁶⁶

Posteriormente, o grupo de Williams voltou a investigar o mecanismo desta reação excluindo a formação da amina como intermediário da reação, visto que quando as próprias aminas equivalentes das azidas eram utilizadas na reação com os tioácidos, a reação não procedia ou as amidas eram obtidas com rendimentos baixos em comparação quando as azidas eram empregadas.⁶⁷ Atrativamente, essa abordagem foi utilizada inclusive na preparação de *N*-glicosídeos em meio aquoso com obtenção da amida sem epimerização, outro indicativo que a reação não passa pela amina, já que *N*-glicosil aminas são relativamente instáveis em condições de acilação (Esquema 22).⁴⁰



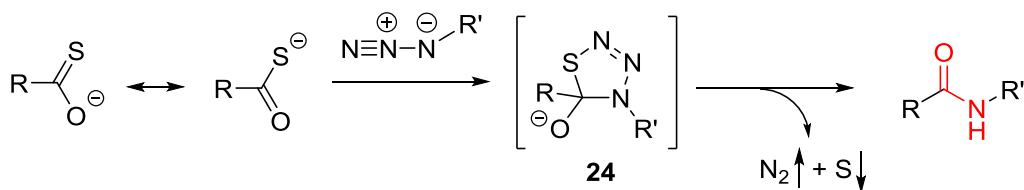
Esquema 22. Amidação tioácido-azida em água.

O novo mecanismo proposto por Williams e colaboradores, sugeriu que a reação procederia com a formação de um intermediário tiotriazolina de 5 membros **24**, via cicloadição [3+2] concertada, que após precipitação de enxofre e evolução de nitrogênio (N₂), formaria a amida de interesse (Esquema 23).^{64b}

⁶⁵ Hakimelahi, G. J.; Just, G. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 2119.

⁶⁶ Rosen, T.; Lico, I.M.; Chu, D.T.W. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1580.

⁶⁷ (a) Shanguan, N.; Katukijvala, S.; Greenberg, R.; Williams, L. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 7754. (b) Kolakowski, R. V.; Shanguan, N.; Sauer, R. R.; Williams, L. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 5695.



Esquema 23. Proposta mecanística para a amidação tioácido-azida.

A metodologia se mostrou eficiente, procedendo em condições reacionais moderadas e em meio básico suave. A reação foi seletiva quando azidas deficientes em elétrons foram utilizadas, mas para azidas relativamente ricas em elétrons e estericamente impedidas, a reação requereu maior excesso dos reagentes, tempos reacionais mais longos e temperaturas mais elevadas, e em geral, fornecendo as amidas com menores conversões. Desde as elucidações sobre a reação tioácido-azida, várias modificações e aplicações têm sido descritas, como a promoção por catalisadores de rutênio e a utilização na síntese de neoglicopeptídeos, peptídeos, *N*-acilsulfonamidas e anilidas.⁶⁸

3.2.2. Amidação selenocarboxilato-azida

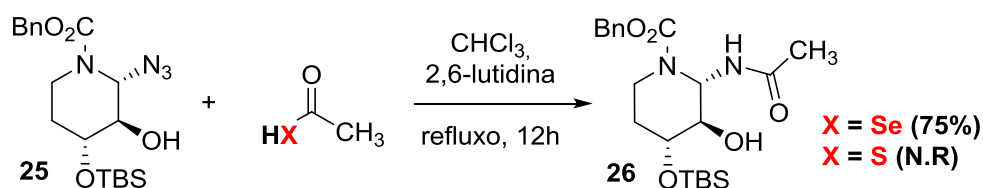
Emergem na literatura metodologias que envolvem a participação do selênio na construção de ligações para a obtenção de produtos que não contém o átomo de calcogênio na estrutura final, sendo seu uso apenas como uma interessante ferramenta sintética.⁶⁹ No contexto de formação de ligação amida, Knapp e colaboradores, foram os primeiros a descrever a amidação promovida por um selenocarboxilato pela reação com uma azida orgânica.^{69c} A metodologia foi planejada esperando uma maior reatividade do selenocarboxilato em comparação com o seu análogo de enxofre, já que compostos organosselênio são melhores nucleófilos.⁷⁰

⁶⁸ (a) Fazio, F.; Wong, C.H. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9083. (b) Zhu, X. M.; Pachamuthu, K.; Schmidt, R. R. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1083. (c) Barlett, K. N.; Kolawski, R. V.; Katukojvala, S.; Williams, L. J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 823. (d) Mühlberg, M.; Siebertz, K. D.; Schlegel, B.; Schmieder, P.; Hackenberger, C. P. R. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 4603. (e) Xie, S.; Fukumoto, R.; Ramström, O.; Yan, M. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4392.

⁶⁹ (a) Nishibayashi, Y.; Uemura, S. *Selenoxide Elimination and [2,3]Sigmatropic Rearrangement*, p. 201-233. INC: Wirth, T. *Topics in Current Chemistry: Organoselenium Chemistry*, Springer-Verlag, Heidelberg, **2000**. (b) Petragnani, N.; Stefani, H. A.; Valduga, C. J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1411. (c) Knapp, S.; Daout, E. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 203.

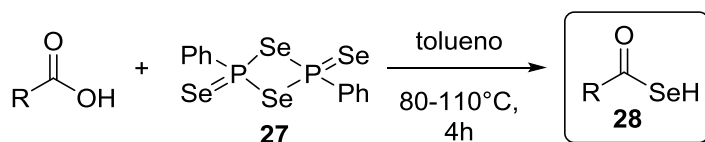
⁷⁰ Wessjohann, L.A.; Schneider, A.; Abbas, M.; Brandt, W. *Biol. Chem.* **2007**, *388*, 997.

O grupo de Knapp demonstrou a maior reatividade de selenocarboxilatos em reações de amidação em comparação aos seus análogos de enxofre. Ao supor que ácidos selenocarboxílicos seriam mais reativos do que os tioácidos, devido à maior nucleofilicidade do selênio, submeteram a azidopiperidina **25** a reação de amidação, em refluxo de clorofórmio na presença de 2,6-lutidina, com ácido tioacético e também com ácido selenoacético.^{66c} Enquanto não houve nenhuma conversão quando ácido tioacético foi utilizado na reação, quando o ácido selenoacético foi empregado a correspondente acetoamida **26** foi obtida com rendimento de 75% nas mesmas condições reacionais (Esquema 24).



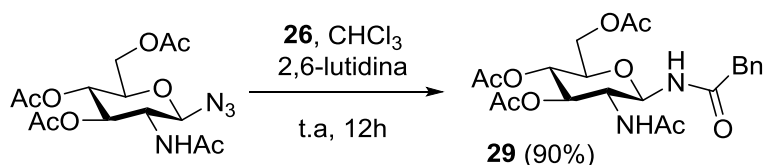
Esquema 24. Reação de calcogenoácidos com a azidopiperidina **25**.

A geração dos ácidos selenocarboxílicos **28** ocorreu pelo tratamento de ácidos carboxílicos com o reagente de Woollins **27** (Esquema 24), que após formação *in situ* de **28**, foram utilizados em reações de adição, substituição e amidação.



Esquema 25. Geração de ácidos selenocarboxílicos

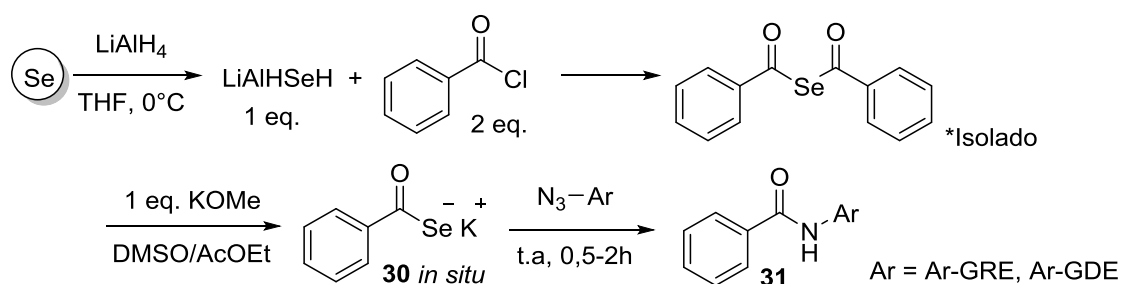
A metodologia descrita por Knapp, ainda apresentou outras vantagens frente às condições de amidação da reação tioácido-azida. No caso da utilização de azidas glicosídicas como substrato, a respectiva *N*-glicosil amida **29** foi obtida com bom rendimento após 12 h de reação conduzida a temperatura ambiente (Esquema 26), enquanto que reações similares com tiocarboxilatos requereram temperaturas de 60 °C e tempos reacionais prolongados.^{64a, 65a}



Esquema 26. Amidação entre azida glicosídica e selenocarboxilato.

Desde então, o grupo de pesquisa de Hu vem liderando os estudos na área de selenocarboxilatos com várias modificações e aplicações para a metodologia de amidação selenocarboxilato-azida descritas. Acreditando que as limitações para a aplicação de selenocarboxilatos em reações de amidação decorresse da falta de metodologias mais eficientes na geração do selenocarboxilato, já que o método descrito por Knapp requer temperaturas elevadas, limitando os substratos utilizados na reação, Hu procurou reinvestigar o método de geração do selenocarboxilato.

O uso do reagente de Ishihara (LiAlHSeH) mostrou-se eficiente na preparação de uma variedade de compostos contendo selênio, capaz de converter derivados reativos de ácidos carboxílicos, incluindo cloretos de acila, anidridos mistos e ésteres ativados, aos correspondentes selenocarboxilatos em condições reacionais brandas.⁷¹ Após a preparação de LiAlHSeH, pelo tratamento de hidreto de alumínio e lítio (LiAlH₄) com selênio, foi gerado um fenilselenocarboxilato de potássio **30** em duas etapas reacionais (Esquema 27).⁷²



Esquema 27. Amidação de azidas aromáticas via selenocarboxilato de potássio.

A escolha de um selenocarboxilato de potássio deve-se a instabilidade apresentada por ácidos selenocarboxílicos que tendem a se oxidar na presença de oxigênio e a se decompor sob aquecimento, enquanto sais de selenocarboxilatos se

⁷¹ (a) Ishihara, H.; Koketsu, M.; Fukuta, Y.; Nada, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8408. (b) Koketsu, M.; Nada, F.; Fukuta, Y.; Ishihara, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **2002**, *1*, 737.

⁷² Wu, X.; Hu, L. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8401.

mostraram mais estáveis.⁷³ Após a obtenção do fenilselenocarboxilato **30**, esse foi submetido a amidação com uma série de azidas aromáticas contendo grupos retiradores de elétrons (GRE) ou grupos doadores de elétrons (GDE) para estudar o escopo da reação de amidação (Esquema 27). Os principais produtos obtidos estão representados na Figura 10.

Da mesma forma que os análogos tiocarboxilatos, azidas deficientes em elétrons se mostraram muito mais reativas do que azidas ricas em elétrons. Azidas aromáticas contendo grupos retiradores de elétrons (como NO₂, Cl, CN, CO₂Me, COOH) forneceram as amidas **31a-e**, com excelentes rendimentos e curtos tempos reacionais. Já a fenilazida e as azidas aromáticas com grupos doadores de elétrons (como OMe, Me, OH) apresentaram as amidas **31f-j** em rendimentos muito inferiores e maior tempo de reação, com recuperação da maior parte da azida de partida.

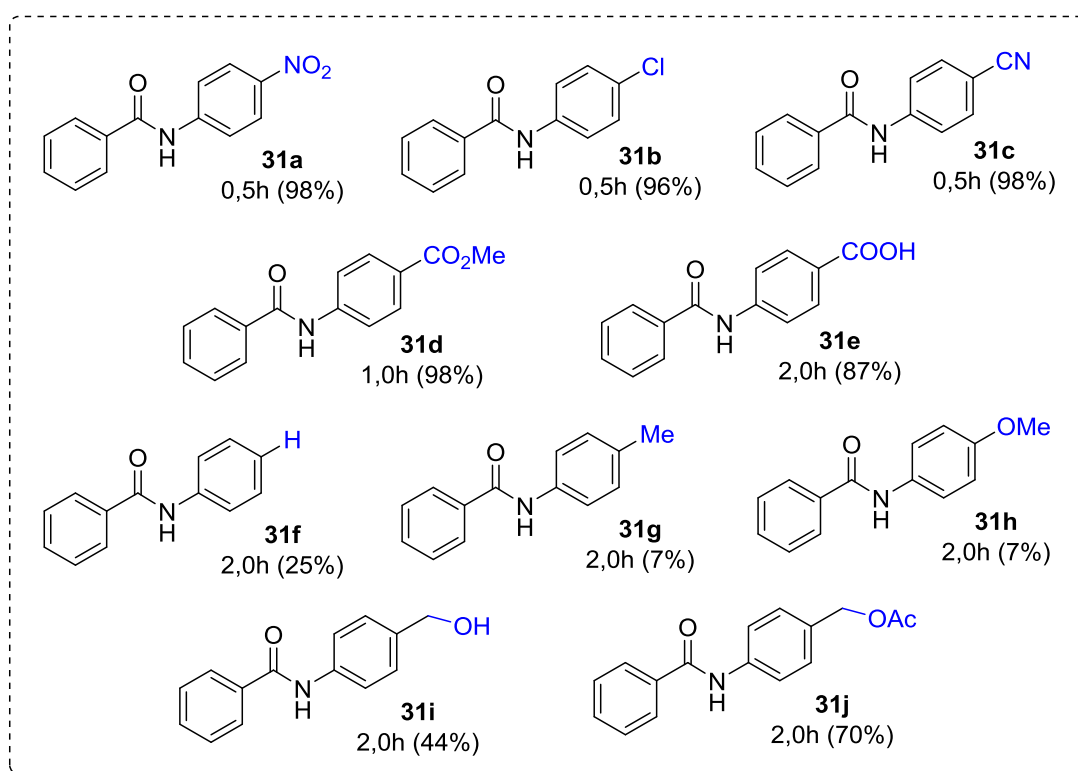


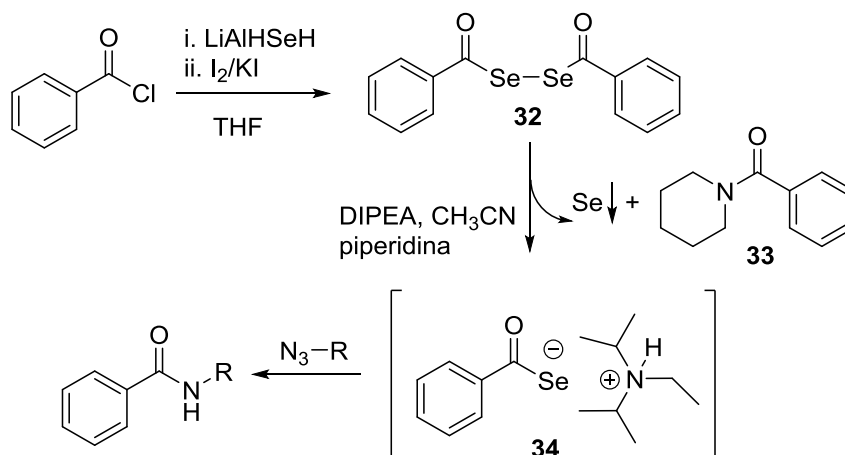
Figura 10. Rendimentos e tempos reacionais para as amidas obtidas pela reação do selenocarboxilato com azidas aromáticas.

Procurando melhorar a solubilidade e estabilidade do selenocarboxilato, Hu sugeriu a geração de um selenocarboxilato de trietilalquilamônia (Esquema 28).⁷⁴ Nesta metodologia, o selenocarboxilato foi gerado a partir do disseleneto de

⁷³ Ishihara, H.; Muto, S.; Kato, S. *Synthesis* **1986**, 128.

⁷⁴ Surabhi, P.; Wu, X.; Hu, L. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 4609.

difenilacetila (**32**), seguido da sua oxidação na presença de DIPEA, formando o benzenoselenocarboxilato de diisopropiletilamônia **34** *in situ* e a *N*-benzoilpiperidina **33**, seguida da reação com diversas azidas.



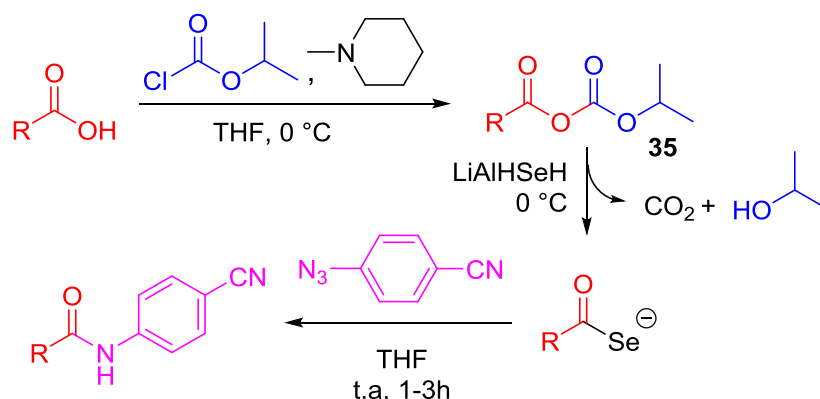
Esquema 28. Geração do benzenoselenocarboxilato de diisopropiletilamônia seguido de amidação.

Com este selenocarboxilato **34** foram reagidas além das mesmas azidas aromáticas utilizadas com o selenocarboxilato de potássio, azidas contendo um grupo sulfonil e uma azida contendo um grupo fosforil adjacente que também forneceram as amidas com ótimos rendimentos de 96% e 88%, respectivamente. Resumidamente, com a metodologia mostrada no Esquema 28, além da obtenção dos mesmos produtos **31a-e**, com excelentes rendimentos quando azidas deficientes em elétrons foram utilizadas, para as azidas ricas em elétrons os rendimentos das amidações foram melhorados expressivamente. A amida **31f**, derivada de fenilazida, foi obtida com rendimento de 81%, **31h** e **31i** foram obtidas com rendimento de 65% e 56% (Figura 10).

Hu e colaboradores também descreveram o uso de anidridos mistos na geração do selenocarboxilato em uma amidação em três etapas *one-pot*.⁷⁵ A partir de ácidos carboxílicos, derivados de uma série de aminoácidos e peptídeos protegidos com um grupo carboxila livre, foram gerados acil carbonatos **35** pela reação com cloroformiato de isopropila na presença de *N*-metilpiperidina (Esquema 29). Após a geração de **35**, este foi tratado com LiAlHSeH formando o selenocarboxilato. Este foi submetido a amidação com a 4-cianofenilazida, que foi selecionada para demonstrar a aplicabilidade da amidação *one-pot* com

⁷⁵ Wu, X.; Hu, L. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 765.

aminoácidos e pequenas sequências de peptídeos. As amidas almejadas foram obtidas com bons rendimentos que variaram entre 83-92%. Cabe ressaltar que as condições se mostraram tolerantes com os grupos protetores convencionais de aminoácidos (como Cbz, Fmoc, Boc, Ac).



Esquema 29. Amidação via selenocarboxilato entre 4-cianofenilazida com aminoácidos e peptídeos.

Um dos exemplos obtidos utilizando ácidos carboxílicos ativados derivados de aminoácido está representado na Figura 11, com a amida **36** derivada da L-fenilalanina protegida com Cbz. Este exemplo também foi selecionado para o estudo do efeito de um co-solvente na terceira etapa da reação (Tabela 1), já que o THF é utilizado obrigatoriamente na geração do reagente de Ishihara. Procedeu-se a geração do selenocarboxilato pelo uso de anidridos mistos da mesma forma, com a adição do co-solvente na última etapa reacional. Observou-se que a reação de amidação via selenocarboxilato procedeu mais rápido quando um solvente polar foi utilizado (como acetona, acetonitrila e metanol), em relação a reação com THF seco. Também se demonstrou que a reação foi tolerante à presença de água, com a obtenção da amida **36** com rendimento de 89%, quando uma mistura de água e THF foi utilizada.

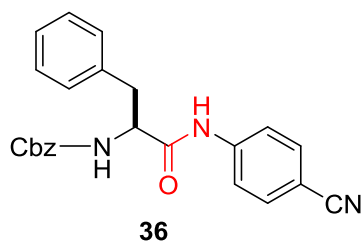
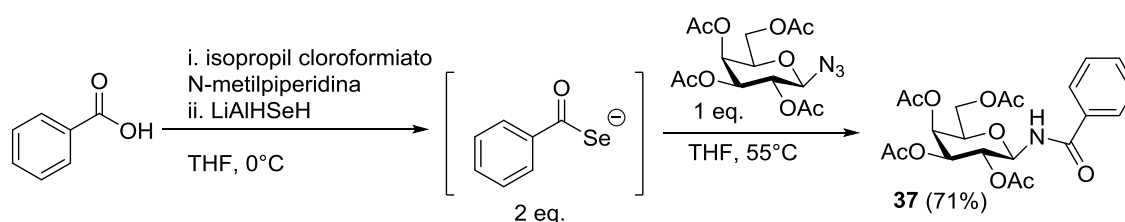


Figura 11. Amida derivada da L-fenilalanina.

Tabela 1. Efeito do solvente na reação de amidação.

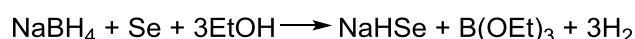
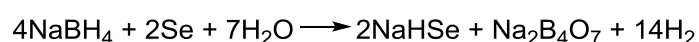
Solvente (v/v)	Tempo reacional	Rendimento
THF	3h	85%
THF: Acetona (3:1)	1,5h	87%
THF: MeOH (3:1)	1,0h	88%
THF: MeCN (1:1)	1,5h	92%
THF: H ₂ O (3:1)	1,5h	89%

Neste mesmo trabalho, utilizando ácido benzóico na geração do anidrido misto, foi descrita a obtenção de uma *N*-glicosil amida **37**, pela reação do fenilselenocarboxilato com a β -azida derivada da D-galactose acetilada (Esquema 30). A amida **37** foi obtida com rendimento de 71% e com conservação da estereoquímica.



Esquema 30. *N*-glicosil amida obtida via amidação selenocarboxilato-azida.

Como extensão dessa metodologia de uso de ésteres ativados de aminoácidos protegidos na geração do selenocarboxilato, foi descrita a geração do selenocarboxilato com seleneto de hidrogênio e sódio (NaHSe) na preparação de *N*-aminoacil sulfonamidas.⁷⁶ Foi escolhido o uso de boroidreto de sódio na redução do selênio, por este poder gerar o NaHSe em meio alcoólico ou aquoso,⁷⁷ já que o uso de LiAlHSeH requerer condições restritamente anidras (Esquema 31).



Esquema 31. Geração do seleneto de hidrogênio e sódio.

⁷⁶ Wu, X.; Chen, Y.; Hu, L. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5585.

⁷⁷ Klayman, D. L.; Griffin, T. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 197.

Capítulo 4
Resultados e Discussão

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A seguir serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante o desenvolvimento deste projeto. Primeiramente, será apresentada a síntese das azidas glicosídicas para a reação de amidação, em seguida, serão discutidas as otimizações feitas para a metodologia de amidação selenocarboxilato-azida na obtenção de *N*-glicosil amidas. Por fim, será apresentada a síntese de *N*-glicoconjugados obtidos pela metodologia desenvolvida.

4.1. PREPARAÇÃO DAS AZIDAS GLICOSÍDICAS

De acordo com o nosso interesse na obtenção de *N*-glicosil amidas via reação de amidação, selecionou-se as azidas como precursoras glicosídicas passíveis de reagir com selenocarboxilatos com formação de uma ligação amida. Para isso, traçou-se uma rota sintética para a obtenção de azidas glicosídicas furanosídicas e piranosídicas a partir dos carboidratos comercialmente disponíveis: D-galactose, D-ribose, D-xilose, D-manose e D-glicose (Figura 13). A metodologia comum a todos os carboidratos compreende a proteção das hidroxilas dos açúcares, permanecendo apenas uma única posição passível de ser funcionalizada com um bom grupo de saída, que através de uma reação de substituição permite a obtenção da azida seletivamente na posição almejada.

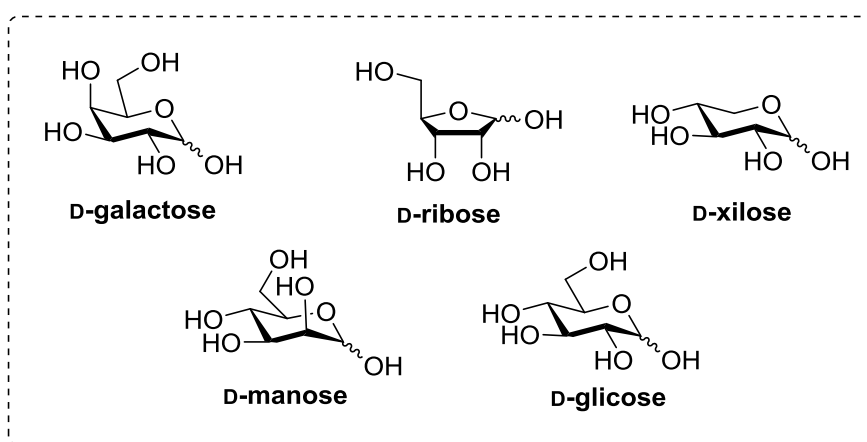


Figura 13. Carboidratos comercialmente disponíveis.

Na Figura 14, são apresentadas as azidas de carboidratos desenvolvidas para serem utilizadas na obtenção de *N*-glicosil amidas, obtidas através das metodologias descritas na literatura. Planejou-se a obtenção de azidas furanosídicas **44b-e** e também de azidas piranosídicas, **44a e 44f**, apresentando o grupo azida tanto na posição primária do carboidrato, posição pouco usual para funcionalização em carboidratos e por isso escolhida para ser explorada no projeto, e também com o grupo azida na posição anomérica, posição convencional de funcionalização e glicosilação em carboidratos. Para isso, as azidas poderiam ser obtidas a partir de carboidratos funcionalizados com bons grupos de saída, neste projeto foram selecionados tosilatos e haletos glicosídicos **43a-f**, estes, por sua vez, poderiam ser sintetizados após a proteções das hidroxilas dos açúcares a partir dos carboidratos comerciais disponíveis.

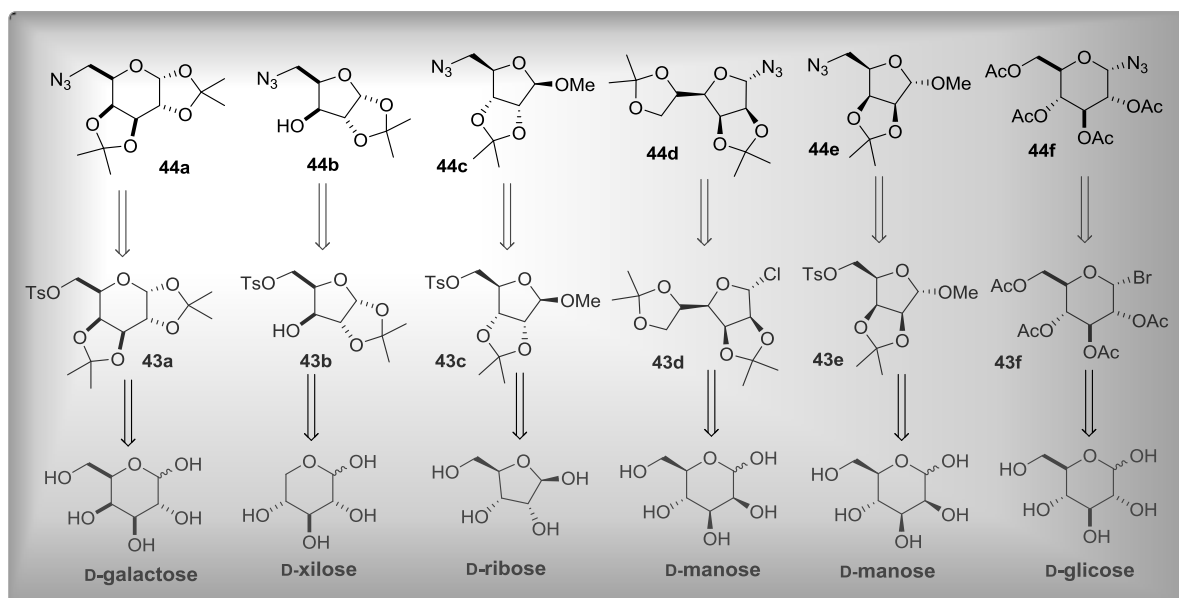
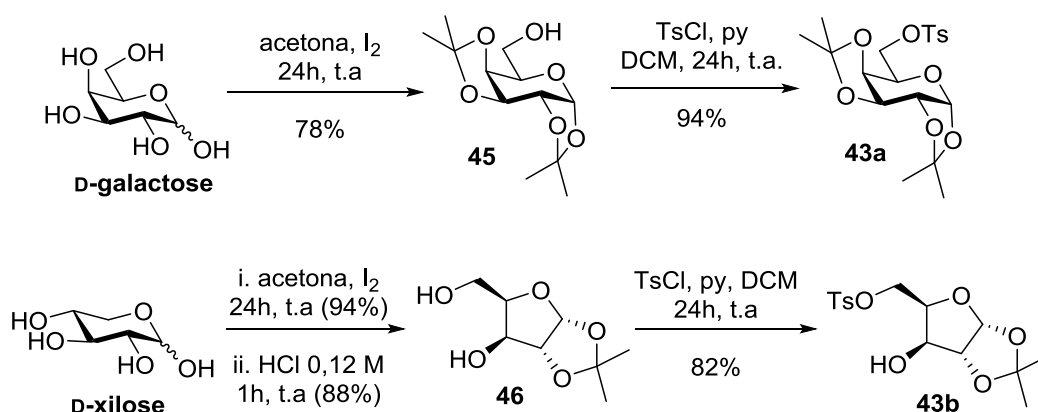


Figura 14. Planejamento Sintético para obtenção das azidas glicosídicas utilizadas no projeto.

As hidroxilas secundárias da D-galactose foram protegidas na forma de um bis-acetonídeo **45** pela reação com acetona utilizando iodo molecular como catalisador (Esquema 33).⁷⁹ A hidroxila remanescente foi funcionalizada com um grupo tosila pela reação de substituição, do tipo S_N2 no átomo de enxofre, do álcool **45** com cloreto de *p*-toluenossulfonila (cloreto de tosila, TsCl) em meio básico com obtenção do tosilato **43a** com 94% de rendimento. Procedeu-se com metodologia

⁷⁹ Kartha, K. P. R. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3415.

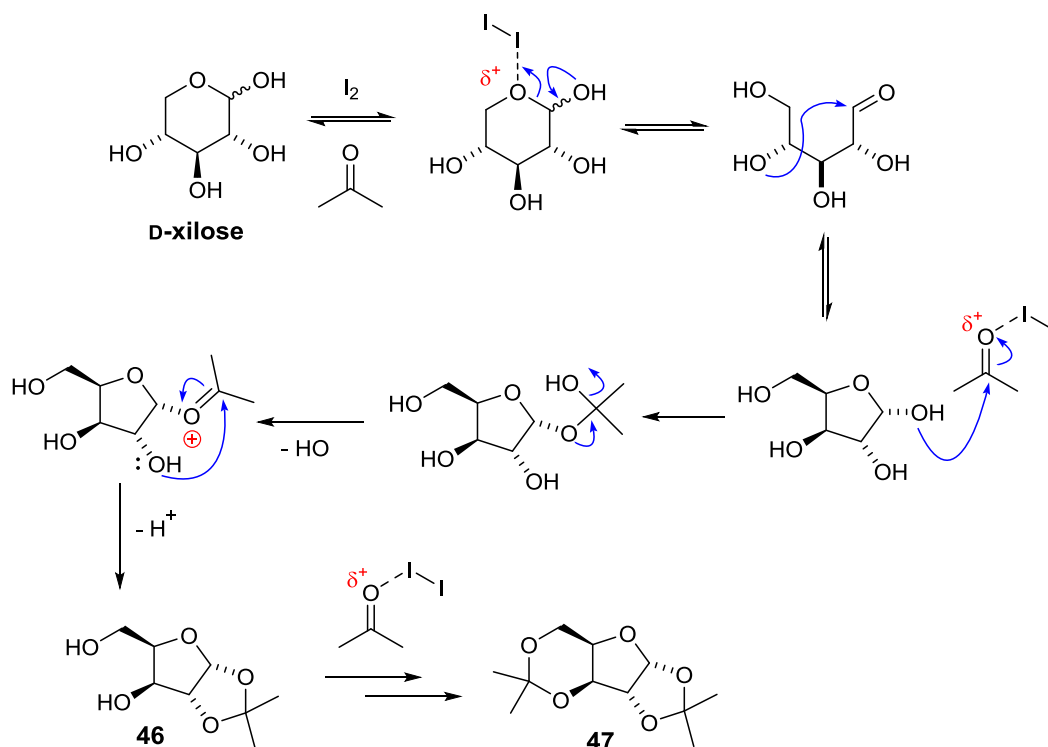
semelhante para a proteção das hidroxilas da D-xilose, que após reorganização estrutural, forneceu o bis-acetonídeo **47**.⁸⁰ Para obtenção do tosilato **43b**, foi necessário a desproteção do acetal cíclico derivado da hidroxila primária seletivamente, que foi realizada com solução de ácido clorídrico 0,12 M. O diol **46** foi tosilado na posição primária, fornecendo o tosilato **43b** com rendimento de 82%.



Esquema 33. Síntese dos tosilatos derivados da D-galactose e D-xilose.

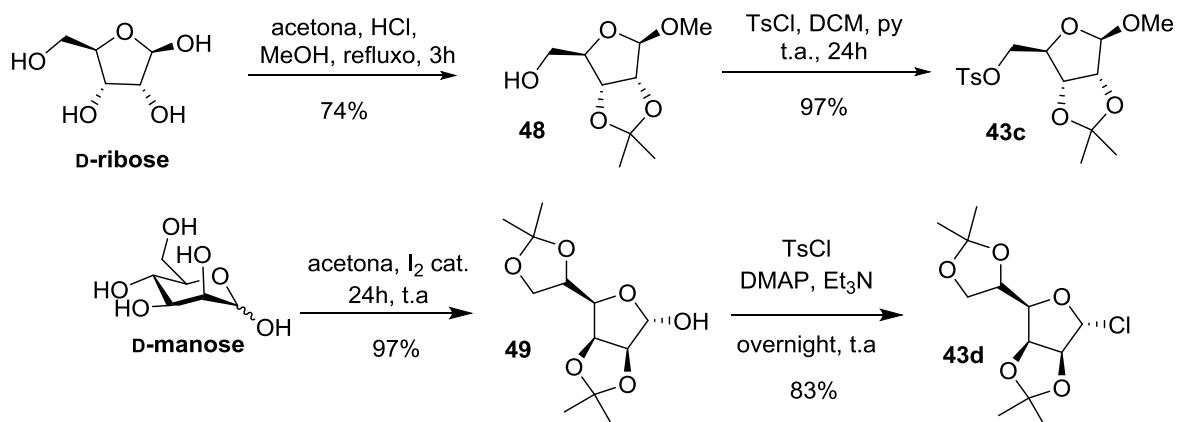
A etapa de proteção das hidroxilas primárias da D-xilose ocorreu com rearranjo estrutural para um sistema furanosídico mais estável termodinamicamente. A estrutura aberta, em equilíbrio com o anel piranosídico, cicliza formando um anel de 5 membros, pelo ataque intramolecular da hidroxila na posição 4 ao carbono carbonílico, formando o diol-monoacetonídeo **46** (Esquema 34). Simultaneamente, ocorre a formação do segundo acetonídeo pela reação das hidroxilas remanescentes com outra molécula de acetona, obtendo o bis-acetonídeo **47**, que na etapa seguinte é desprotegido seletivamente em meio ácido, retornando a estrutura **46**.

⁸⁰ Lu, Y.; Just, G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1677.



Esquema 34. Proposta mecânica para formação do bis-acetonídeo **47**.

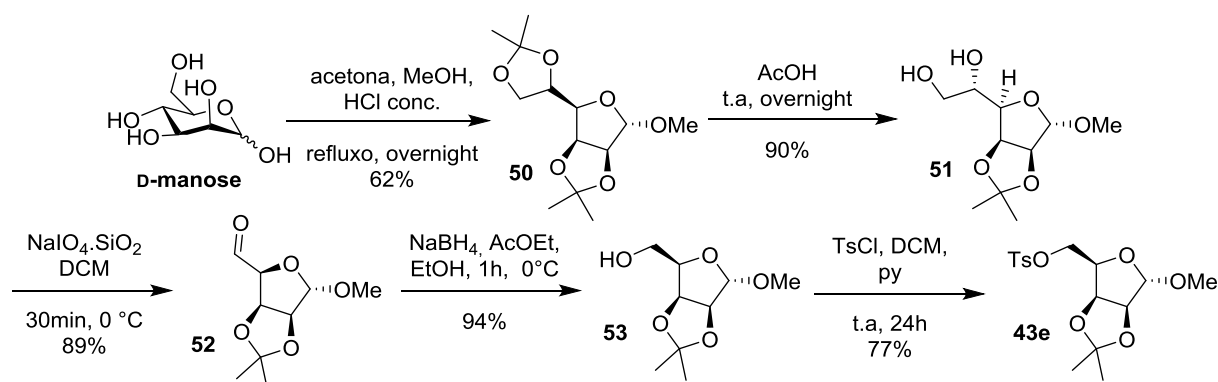
Para o derivado da D-ribose, as hidroxilas *cis* foram protegidas com acetona na forma de um acetonídeo.⁸¹ Ao mesmo tempo, a proteção da hidroxila anomérica ocorreu pela formação do íon oxônio, seguido da reação com metanol, obtendo o álcool **48** em apenas 3h de reação (Esquema 35). Em seguida, a reação de **48** com cloreto de tosilato forneceu o tosilato **43c** com excelente rendimento de 97%.



Esquema 35. Síntese do tosilato derivado da D-ribose e do cloreto derivado da D-manose.

⁸¹ Ginisty, M.; Gravier-Pelletier, C.; Merrer, Y. *Tetrahedron Asymm.* **2006**, *17*, 142.

A proteção das hidroxilas da D-manose ocorreu pela reação com acetona na presença de iodo, formando o bis-acetonídeo furanosídico **49**, após contração do anel de forma semelhante ao rearranjo estrutural sofrido pela D-xilose (Esquema 34). A reação do hemi-acetal **49** com cloreto de tosila ocorre através da tosilação da hidroxila, da mesma forma que os demais tosilatos glicosídicos descritos (Esquema 35). Porém, após a formação do tosilato, devido a reatividade do centro anomérico, ocorre a saída do tosilato (OTs) com formação do íon oxônio. O ataque do cloreto ao carbono do oxônio levou a formação do cloreto anomérico **43d** ao invés do respectivo tosilato, como reportado na literatura.⁸² Cabe ressaltar que o cloreto **43d** derivado da D-manose, mostrou-se muito mais instável que os tosilatos derivados dos outros açúcares, começando a se decompor logo após a sua purificação, sendo necessário a sua utilização na etapa seguinte, logo após o seu preparo. Além disso, após testes de diversas condições reacionais, a sua síntese demonstrou baixa reprodutibilidade, com rendimentos oscilando de baixos a moderados (30 - 83%), com o melhor resultado isolado de 83% de rendimento.



Esquema 36. Síntese do tosilato **43e** derivado da D-manose.

Procurando a síntese de um derivado de estereoquímica complementar a D-ribose, planejou-se a síntese do tosilato furanosídico **43e** derivado da D-manose em 5 etapas reacionais (Esquema 36). A síntese teve início com a proteção das hidroxilas com acetona e metanol em meio ácido, com a formação do bis-acetonídeo **50**, com rendimento de 62%.^{83a} Em seguida, foi realizada a desproteção seletiva do acetonídeo exocíclico com solução de ácido acético, fornecendo o diol vicinal **51**

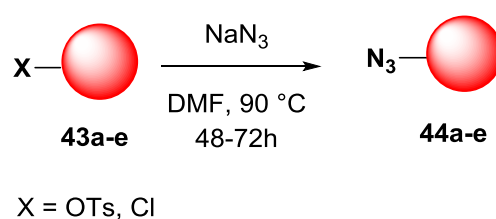
⁸² Hwang, C. K.; Nicolaou, K. C. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2295.

⁸³ (a) Angyal, S. J.; Odier, L.; Tate, M. E. *Carbohydr Res.* **1995**, 266, 143. (b) Zhong, Y-L.; Shing, T. K. *M. J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2622.

com 90% de conversão. A clivagem oxidativa de **51** com periodato de sódio, forneceu o aldeído **52** com rendimento de 89%.^{81b} Na sequência, o aldeído **52** foi reduzido com boroidreto de sódio em meio alcoólico ao respectivo álcool **53** com excelente rendimento de 94%. O tosilato **43e** foi obtido pela reação do álcool com cloreto de tosilato com rendimento de 77%.

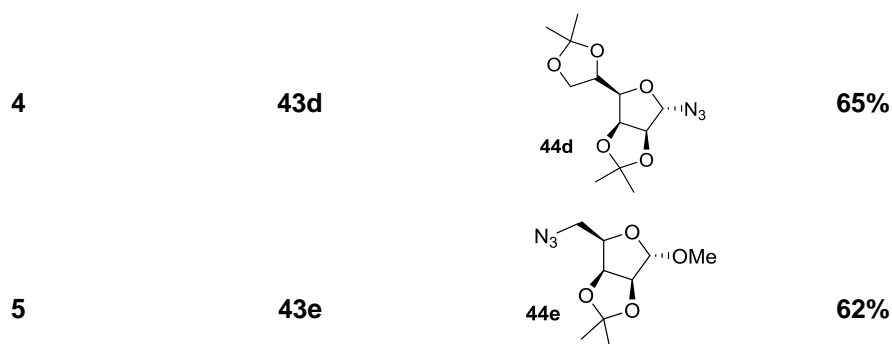
As azidas glicosídicas foram obtidas pela reação dos precursores devidamente funcionalizados **43a-e** com azida de sódio em dimetilformamida (DMF), através de uma reação de substituição nucleofílica (Esquema 37), com exceção do derivado **43d**, que reage via íon oxônio, por uma eliminação seguida de adição nucleofílica.⁸⁴ As respectivas azidas derivadas dos açúcares foram obtidas com rendimentos de moderados a bons (Tabela 2).

Tabela 2. Rendimentos obtidos para as azidas **44a-e**.



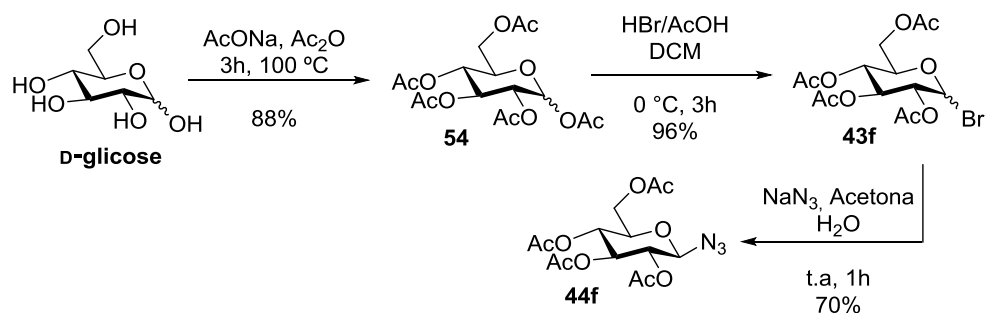
Entrada	Substrato	Produto	Rend.
1	43a	 44a	72%
2	43b	 44b	90%
3	43c	 44c	76%

⁸⁴ (a) Bogusiak, J. *Pol. J. Chem.* **2000**, 74, 503. (b) Miner, P. L.; Wagner, T. R.; Norris, P. *Heterocycles* **2005**, 65, 1035.



A síntese da azida piranosídica anomérica derivada da D-glicose ocorreu em três etapas reacionais, de acordo com o Esquema 38.^{9a, 85} A primeira etapa envolveu a proteção de todas as hidroxilas do açúcar através de uma reação de substituição nucleofílica acílica (S_NA) com anidrido acético, obtendo a D-glicopiranosose peracetilada (**54**) em uma proporção entre os anômeros α : β igual a 1,0:2,5 determinada por RMN de 1H (ver Espectro 41, pág. 154). Em seguida, ocorreu a substituição do grupo na posição anomérica (OAc) por um brometo pelo tratamento de **54** com solução 30% de ácido bromídrico em ácido acético. Após vários testes em diferentes condições reacionais, foi possível obter o brometo **43f** com rendimento bruto de 96%. É importante salientar que o brometo glicosídico anomérico **43f** mostrou-se muito instável, decompondo-se algumas horas após sua síntese, inviabilizando a sua purificação por cromatografia em camada delgada (CCD), sendo necessário seu uso imediatamente após o preparo. Também não foi possível determinar por RMN de 1H a proporção da mistura de anômeros α e β obtida, devido a sobreposição dos sinais referentes aos hidrogênios anoméricos, não pode ser determinada a constante de acoplamento entre o hidrogênio anomérico e o seu hidrogênio vizinho. A reação de substituição do brometo **43f** com azida de sódio ocorre via oxônio, auxiliada pelo grupo acetila vizinho ao brometo, forneceu a azida glicosídica **44f** com formação do único anômero β em 70% de rendimento.⁸⁵

⁸⁵ Butera, A. P.; Souza Filho, J. D.; Carvalho, D. T.; Figueiredo, R. C.; Faria L. C. A.; Nunes, M. A.; Prado, M. A. F.; Alves, R. J.; Andrade, M. H. G.; Silva, K. T. S. *Quim. Nova* **2007**, *30*, 1267.



Esquema 37. Síntese da azida derivada da D-glicose **44f**.

O espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ¹H) obtido para a azida derivada da D-galactose **44a** está apresentado na Figura 15. O sinal com o maior deslocamento químico, referente ao hidrogênio anomérico (H1), aparece como um dubleto (³J = 5,0 Hz) em 5,55 ppm. Em 4,63 ppm é observado o dubleto de dubletos referente ao hidrogênio H3 que acopla com o H2 e com o H4 com constantes de acoplamento diferentes, de ³J = 2,5 e ³J = 8,0 Hz, respectivamente. O sinal em 4,34 Hz referente ao H2, que é observado como um dubleto de dubletos, com a constante de acoplamento com o H3 igual a ³J = 2,5 Hz e com o H1 igual a ³J = 5,0 Hz. O H4 também é observado como um dubleto de dubletos em 4,20 ppm devido ao seu acoplamento com o H3 e H5 (³J = 8,0 e 2,0 Hz). Observa-se o H5 como um duplo dubleto de dubletos em 3,92 ppm, devido ao seu acoplamento com H4 (³J = 2,0 Hz) e o acoplamento com os hidrogênios geminais H6 e H6' com constantes de acoplamento diferentes (³J = 7,5 e 5,3 Hz). Entre 3,52 e 3,36 ppm temos dois dubletos de dubletos referentes aos hidrogênios H6 e H6' ligados ao mesmo carbono, que além da constante de acoplamento com o H5, apresentam a constante de acoplamento geminal de ²J = 12,7 Hz, evidenciando o caráter diastereotópico. Os hidrogênios das quatro metilas referentes aos dois acetais são observados como três singletos entre 1,55 e 1,34 ppm, correspondente aos 12 hidrogênios.

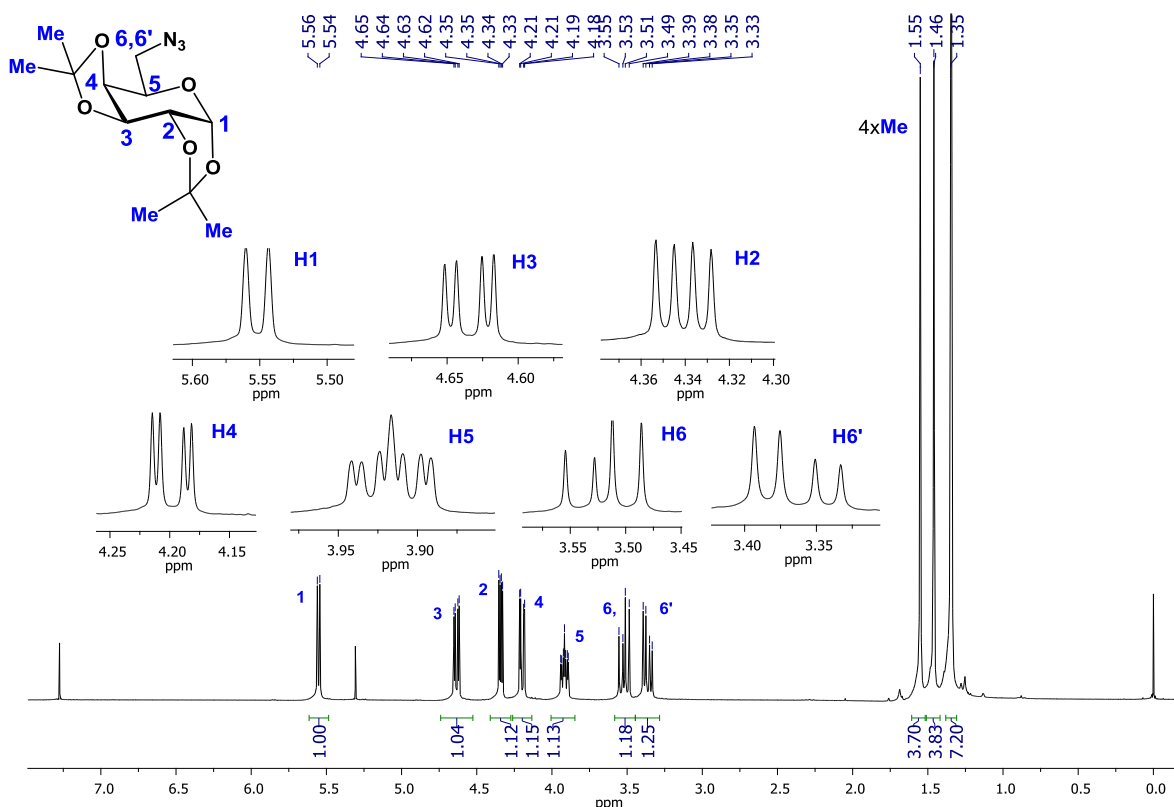


Figura 15. Espectro de RMN de ^1H da azida **44a** (em CDCl_3 , 300 MHz).

A ampliação do espectro de ressonância magnética nuclear de carbono (RMN de ^{13}C) para a mesma azida **44a**, derivada da D-galactose (Figura 16), apresenta todos os 12 carbonos esperados para a molécula. Observa-se entre 109,8 e 109 ppm, os sinais dos dois carbonos quaternários da molécula, C7 e C7', referentes aos acetais cíclicos. O carbono anomérico C1 do anel galactopiranosídico aparece em 96,5 ppm, seguido pelos outros quatro carbonos do anel na região compreendida entre 72 e 67 ppm, que correspondem a C2, C3, C4 e C5. A ordem, porém, não pode ser determinada apenas pela análise de RMN de ^{13}C , uma outra análise de RMN 2D como HSQC, por exemplo, seria necessária para atribuir todos os carbonos do anel corretamente. O carbono C6, referente ao metileno (CH_2), aparece em 50,8 ppm. Por fim, os carbonos das quatro metilas, ligados dois em cada um dos carbonos quaternários dos dois acetais, são diastereotópicos e aparecem em quatro sinais entre 26,2 e 24,6 ppm.

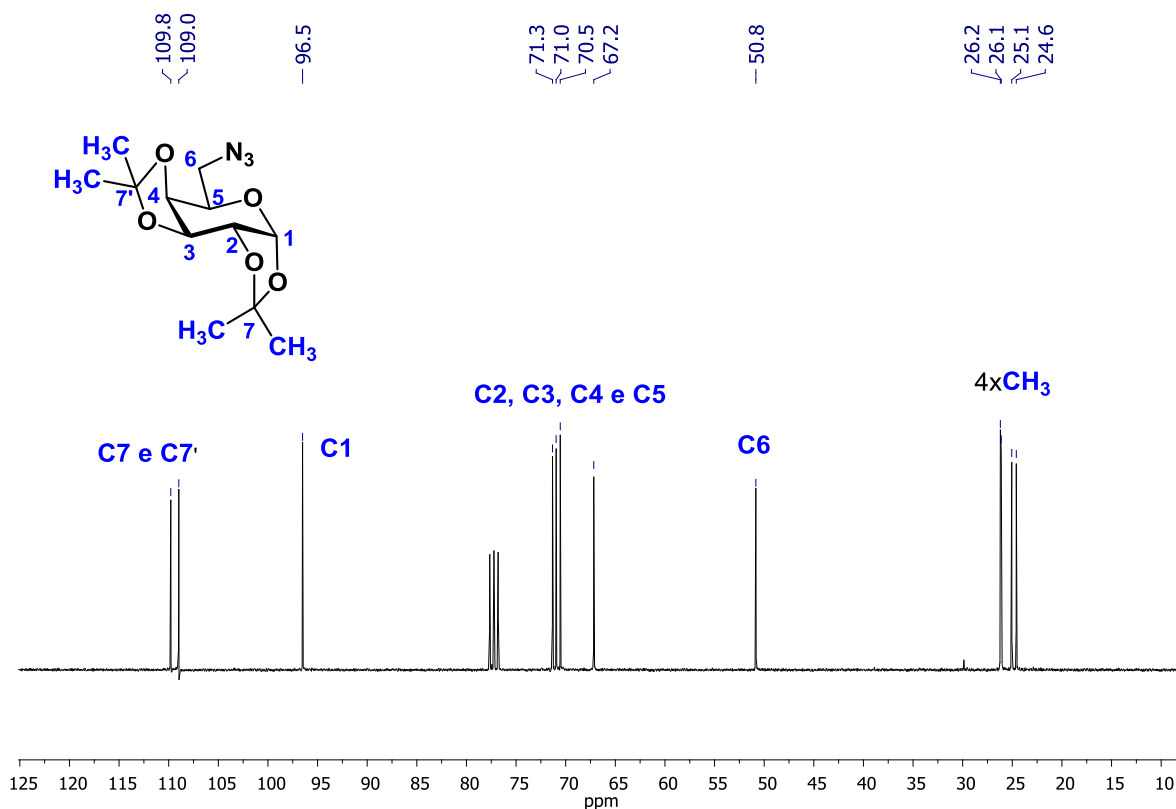


Figura 16. Espectro de RMN de ^{13}C de **44a** (em CDCl_3 , 75 MHz).

No caso da azida derivada da D-manose **44d**, além da diferença dos deslocamentos químicos do cloreto **43d** para a azida **44d**, nos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C (Espectros 25 – 28, pág. 146 e 147), a evidência de que a azida foi formada pode ser observada pelo espectro de infravermelho (Figura 17) obtido. Podemos observar a banda de estiramento intenso característica de azida em 2118 cm^{-1} , evidenciando a formação da azida derivada da D-manose, além das bandas de estiramento C-H, entre 2800 e 3000 cm^{-1} e das bandas resultantes de vários estiramentos referentes as ligações C-O do carboidrato na região entre 1200 e 1050 cm^{-1} .

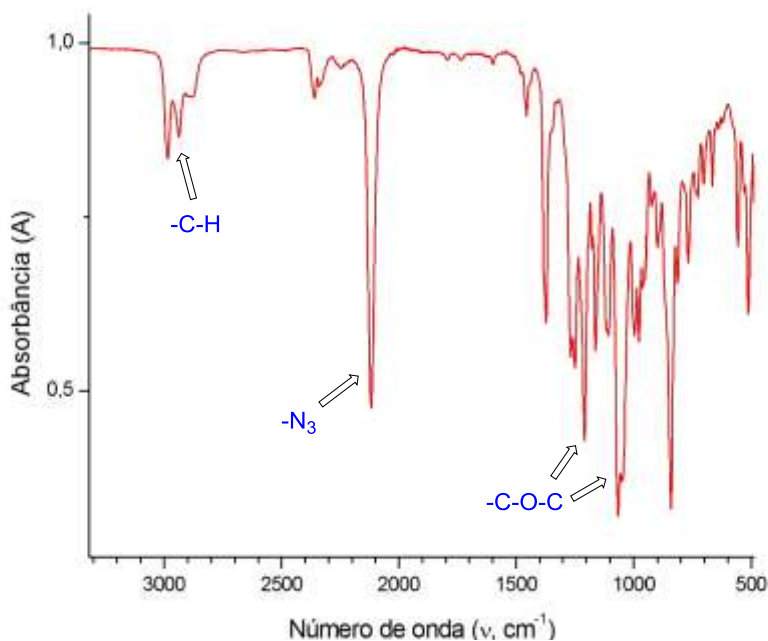


Figura 17. Espectro de infravermelho da azida **44d** derivada da D-manose.

De posse das azidas glicosídicas **44a-f**, iniciou-se os testes para a utilização destas nas reações de amidação selenocarboxilato-azida, de acordo com a otimização da metodologia que será descrita na próxima seção.

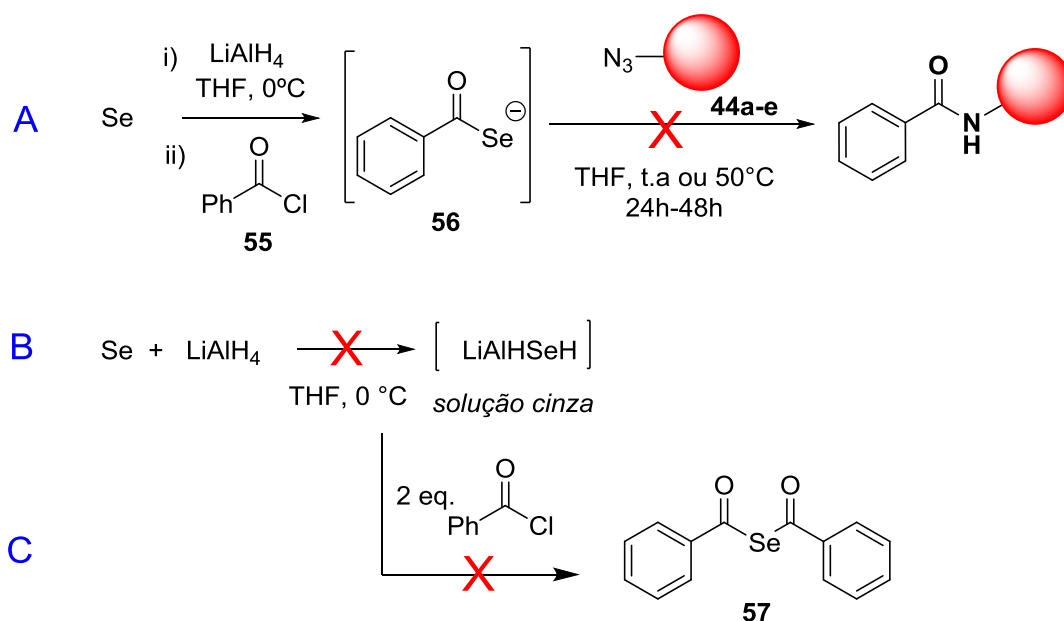
4.2. AMIDAÇÃO SELENOCARBOXILATO-AZIDA VIA CLORETOS DE ACILA

4.2.1. Síntese de *N*-glicosil amidas via selenocarboxilato

Inicialmente, procurando reduzir a rota sintética na obtenção de *N*-glicosil amidas via amidação selenocarboxilato-azida, foi planejado a geração do selenocarboxilato *in situ*, sem necessidade de isolamento de espécies intermediárias de selênio. Desta forma, decidiu-se pela manutenção das condições reacionais necessárias para a geração do selenocarboxilato a partir do reagente de Ishihara (LiAlHSeH). A rota teve início pela redução de selênio elementar com LiAlH₄, gerando uma espécie nucleofílica de Se²⁻ que deveria reagir com derivados ativados de ácidos carboxílicos gerando o selenocarboxilato *in situ*. A adição de uma azida glicosídica ao meio reacional, levaria a glicosil amida almejada através de uma metodologia *one-pot*, com a formação de nitrogênio gasoso (N₂) e selênio elementar como subprodutos desta reação. A metodologia não requereria a manipulação de

nenhuma espécie de selênio intermediária e o selenocarboxilato poderia ser considerado como um reagente *traceless* na promoção de formação de ligação amida.

Nas primeiras tentativas, selecionou-se o cloreto de benzoíla (**55**) para reação com o LiAlHSeH na geração de um fenilselenocarboxilato **56** *in situ* (Esquema 39A). Vários testes foram realizados, reagindo selênio elementar e LiAlH₄ em THF por 30 minutos a 0 °C, seguido da adição de cloreto de benzoíla gota-a-gota e agitação por mais 30 minutos. Após esse período foi adicionado via cânula, uma solução da azida glicosídica (foram testadas **44a-e**) em THF. As reações foram monitoradas por cromatografia gasosa acoplada a detector de espectrometria de massas (CG-MS), porém foram observadas apenas as azidas de partida que foram recuperadas. O mesmo foi observado quando a temperatura reacional foi elevada para 50 °C e tempo para 48h. A escolha desta temperatura, deve-se ao trabalho anterior de Hu, que utilizou temperaturas de 50°C para azidas desativadas nessa reação.⁷⁵



Esquema 38. Ensaio preliminar de amidação na geração de selenocarboxilato a partir do reagente de Ishihara.

Conforme descrito por Ishihara, a coloração da mistura entre selênio elementar e o agente redutor LiAlH₄ deveria se apresentar como uma solução homogênea cinza, que evidenciaria a formação efetiva da espécie LiAlHSeH *in situ* (Esquema 39B).⁶⁹ Porém, após várias tentativas, o que foi obtido da mistura do selênio com o redutor foi uma suspensão marrom escura (Figura 18). Também houve a tentativa de geração do seleneto de dibenzoíla (**57**) como precursor na

geração do selenocarboxilato, pela reação de dois equivalentes de cloreto de benzoíla com o reagente de Ishihara, como já reportado na literatura,⁷² mas também não houve formação do seleneto esperado após 2h de reação a 0 °C (Esquema 39C).



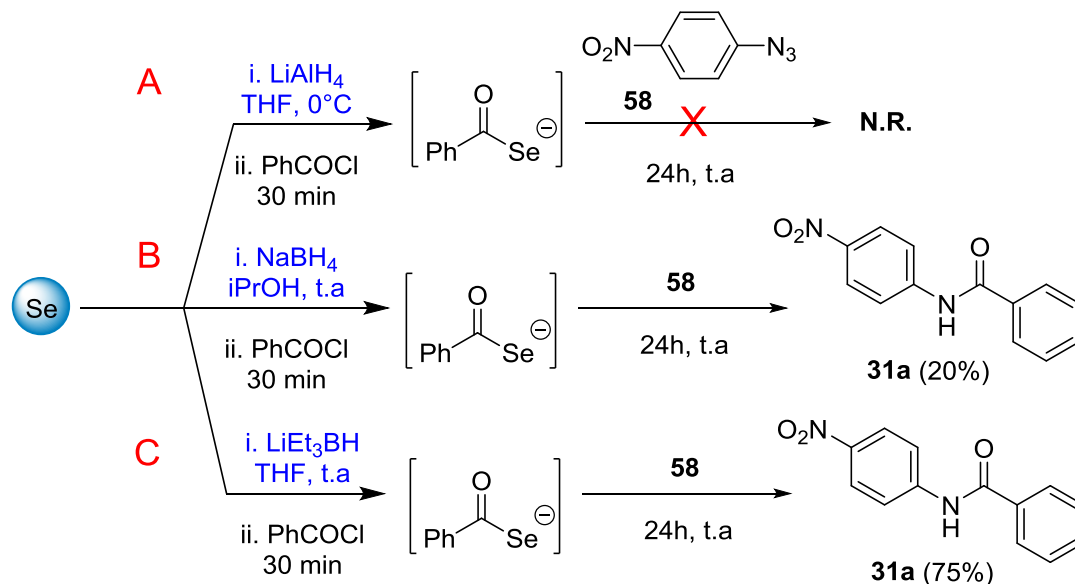
Figura 18. Mistura de selênio elementar com LiAlH₄ em THF.

Considerando-se que a reação consiste em duas etapas distintas, geração do selenocarboxilato e reação com a azida, optou-se por substituir a azida glicosídica pela a *p*-nitrofenil azida (**58**), uma azida aromática deficiente em elétrons, que já havia sido descrita como extremamente reativa para essa reação.⁷² Portanto, após a geração do LiAlHSeH de acordo com o protocolo descrito na literatura, adicionou-se a azida **58** ao meio reacional, e novamente nenhum produto foi obtido (Esquema 40A). Após uma série de insucessos utilizando o reagente de Ishihara na geração do selenocarboxilato, procurou-se modificar o agente redutor utilizado na geração do selenocarboxilato.

Utilizando NaBH₄ como redutor de Se⁰,⁸⁶ seguido da reação com cloreto de benzoíla, levou a formação da amida **31a** com rendimento modesto de 20% (Esquema 40B). Motivados por este resultado, procedeu-se os testes com as azidas derivadas de carboidratos. Após a redução de selênio elementar com um equivalente de NaBH₄ em meio alcoólico, que conduziu a formação da espécie NaHSe, seguida da adição de cloreto de benzoíla no meio e após 30 min, foi feita a adição de diferentes azidas glicosídicas **44a-e**. Entretanto, em nenhum dos casos

⁸⁶ Klayman, D. L.; Griffin, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 197.

observou-se a amida esperada e apenas a azida foi recuperada da reação, mesmo após alteração de alguns parâmetros reacionais como (temperatura, solvente, tempo).



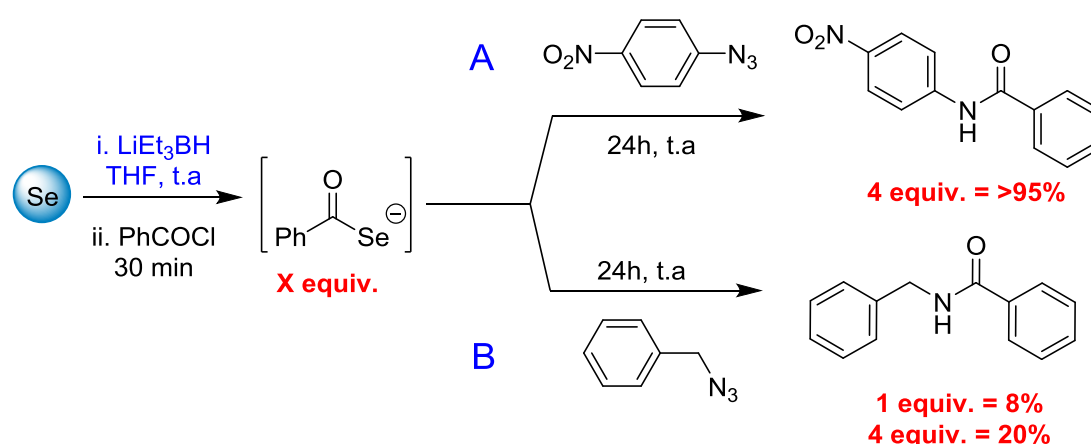
Esquema 39. Testes utilizando a *p*-nitrofenil azida na reação de amidação com selenocarboxilato gerado a partir de diferentes redutores.

Devido ao baixo rendimento observado com a *p*-nitrofenil azida e a não reatividade com azidas de açúcares, selecionou-se o trietilboroidreto de lítio (LiEt₃BH) na redução de selênio elementar ao seleneto de lítio (Li₂Se) almejado. Esta reação foi desenvolvida primeiramente por Gladysz e colaboradores⁸⁷ e tem sido utilizada pelo nosso grupo de pesquisa de forma eficiente na obtenção de selenetos e disselenetos,^{16a-c} porém nunca havia sido usada na obtenção de compostos selenocarbonílicos. Para testar a eficiência do redutor na geração do selenocarboxilato, foi reagido o Li₂Se (gerado *in situ* pela reação de Se⁰ com 2 equivalentes de LiEt₃BH) com cloreto de benzoíla, gerando o correspondente fenilselenocarboxilato de lítio que reagiu com a *p*-nitrofenil azida, fornecendo a amida **31a** com rendimento isolado de 75% (Esquema 40C).

Selecionado o trietilboroidreto de lítio como agente redutor para geração da espécie nucleofílica de selênio Se²⁻, foram feitos testes variando o número de equivalentes selenocarboxilato:azida, e as azidas testadas na reação de amidação.

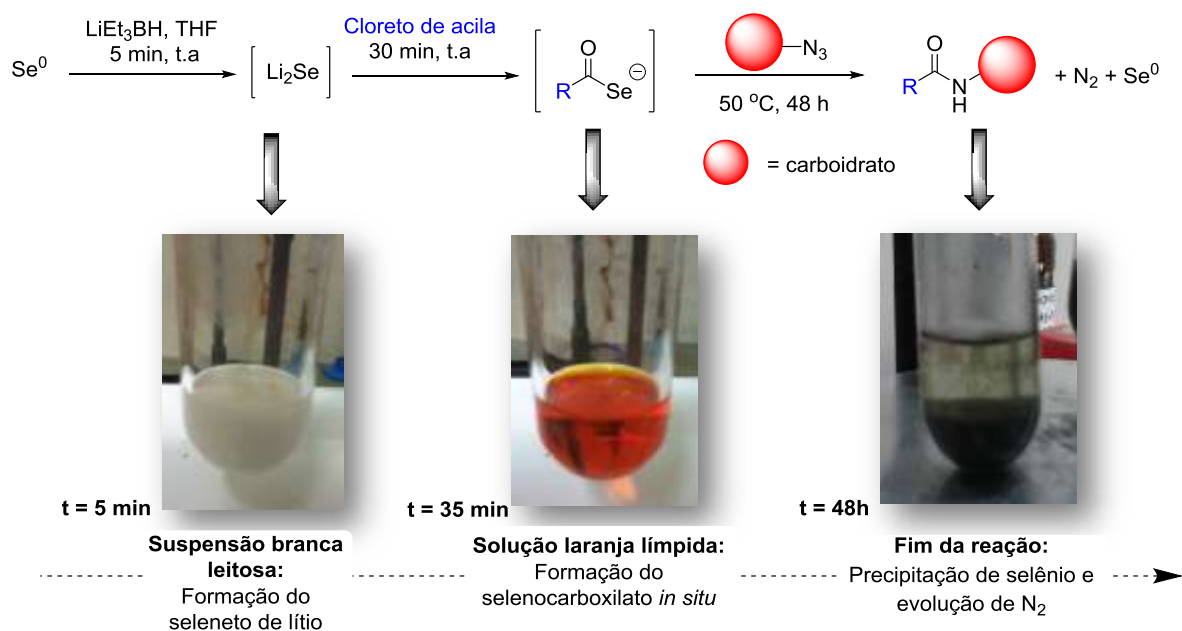
⁸⁷ Gladysz, J. A.; Hornby, J. L.; Garbe, J. E. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1204.

THF foi selecionado como o solvente da reação, devido a solução 1M de LiEt₃BH comercial vir em THF. Ao aumentar o número de equivalentes de selenocarboxilato para quatro equivalentes em relação a azida, foi obtida a amida **31a** com conversão quantitativa (Esquema 41A). Quando uma azida desativada como a benzil azida foi testada sob as mesmas condições, foi obtido o produto de amidacão com rendimento de 20% (Esquema 41B). Apesar do rendimento modesto, esse resultado é bastante promissor, tendo em vista as limitadas metodologias na literatura quando azidas alifáticas e desativadas são empregadas na reação.⁷²



Esquema 40. Otimização das condições reacionais.

Após a validação deste novo protocolo utilizando azidas simples, foram iniciados os testes utilizando as azidas derivadas de carboidratos com vários cloretos de acila. Novamente, a melhor condição reacional foi encontrada utilizando quatro equivalentes de selenocarboxilato para cada equivalente de azida, e estabeleceu-se a temperatura reacional de 50 °C, tendo em vista que azidas de carboidratos apresentam reatividade intermediária entre a benzil azida e a *p*-nitrofenil azida, devido ao efeito indutivo dos oxigênios do açúcar. No Esquema 42, podemos observar as mudanças ocorridas no aspecto da mistura reacional durante o curso da reação de amidacão.



Esquema 41. Aspectos da mistura reacional durante o curso da reação de amidação entre selenocarboxilato e azidas glicosídicas.

É importante salientar que a solução obtida da redução de selênio elementar com LiEt_3BH apresentou um aspecto leitoso, que se mostrou característico da geração de Li_2Se . Após a adição do cloreto de acila, a reação permanece sob agitação por 30 minutos para a geração do intermediário selenocarboxilato *in situ* (Esquema 42). Neste momento a mistura reacional apresentou colorações intensas límpidas que variaram de amarelo a laranja avermelhado (dependendo do cloreto de acila empregado) que é representativo da geração efetiva do selenocarboxilato. Em seguida, é feita a adição da azida glicosídica no meio, em alguns casos foi possível observar a evolução de N_2 gasoso pelo borbulhamento da solução reacional. Na maioria dos casos, também foi observada a precipitação de selênio elementar, em geral após 48h, indicando o término da reação. Nos casos em que não houve decomposição completa do selenocarboxilato gerado em excesso no meio reacional, estabeleceu-se 48h como o tempo reacional limite para finalizar a reação. Cabe destacar que o selênio elementar que precipita durante a reação, pode ser removido por uma filtração simples e não interfere no tratamento da mistura reacional.

Abaixo estão representadas as *N*-glicosil amidas obtidas utilizando as azidas piranosídicas na reação de amidação azida-selenocarboxilato. Foram obtidos 7 exemplos **59a-g** a partir da azida **44f** derivada da D-glicose com rendimentos moderados que variaram entre 40-60% (Figura 19). É importante destacar que em

todos os exemplos derivados da D-glicose, houve conservação da estereoquímica do centro anomérico, o anômero β foi obtido como único produto sem ser observada epimerização. A formação da ligação amida em β foi evidenciada pelo valor encontrado para as constantes de acoplamento ($^3J_{\text{axial-axial}}$) do hidrogênio na posição anomérica (como exemplo, ver Figura 22). Esta é uma vantagem importante desta metodologia de síntese de *N*-glicosil amidas, em relação a outras metodologias mais clássicas (redução de azida a amina, seguida de acilação), devido à instabilidade de glicosil aminas que são suscetíveis a mutarrotação, resultando em uma mistura de anômeros. Para a azida primária **44a** derivada da D-galactose, foram obtidos 5 exemplos **60a-e**, com o melhor resultado sendo obtido quando o cloreto de fenilacetila foi empregado, obtendo a amida **60a** com rendimento de 76%. Quando se empregou o cloreto de heptanoíla, a amida **60f** foi obtida com rendimento de apenas 35%. Em alguns casos, as azidas de partida foram obtidas com recuperação parcial.

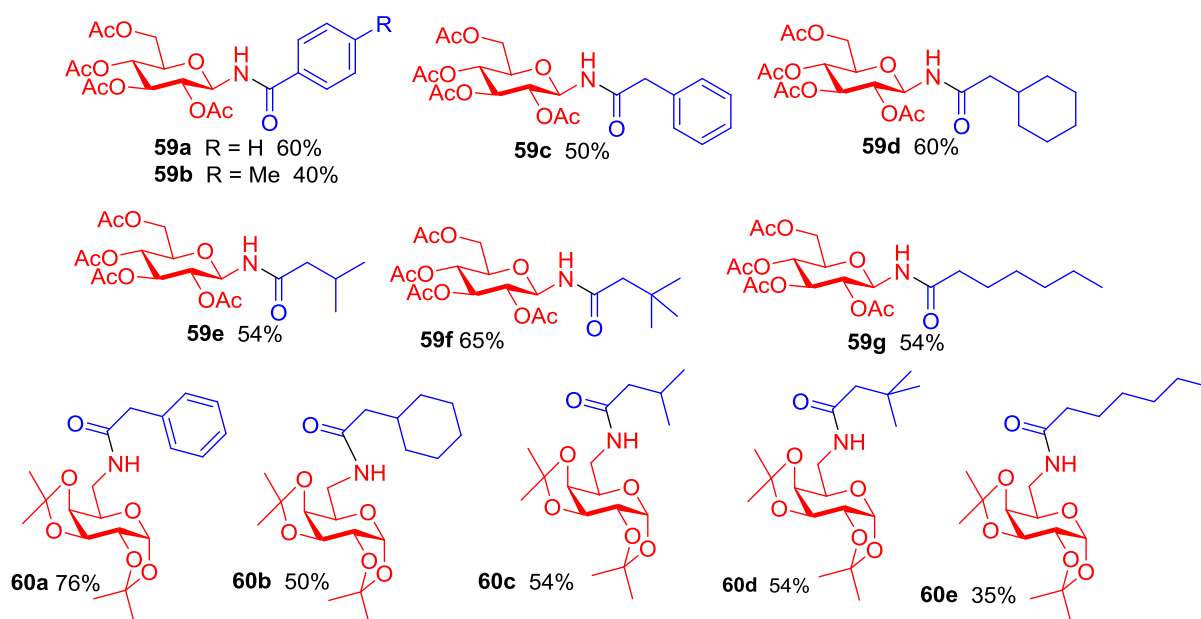


Figura 19. *N*-glicosil amidas piranosídicas obtidas derivadas da D-galactose e D-glicose.

Com a azida furanosídica **44c** derivada da D-ribose, foram sintetizadas 7 *N*-glicosil amidas **61a-g** que foram obtidas com bons rendimentos (Figura 20). A série de amidas derivadas da D-ribose mostrou a eficiência da reação quando diferentes cloretos de acila são empregados como precursores do selenocarboxilato, apresentando ótimos rendimentos, apenas com o exemplo **61c** a partir do cloreto de

fenilacetila, obteve-se um resultado com rendimento de 50%. Nos demais exemplos, as amidas foram obtidas com rendimentos superiores a 80%. Utilizando a azida **44e** derivada da D-manose, foram sintetizados 5 exemplos obtidos com rendimentos entre 30 e 80%, com o melhor resultado novamente quando o cloreto de fenilacetila foi utilizado (**62a**, 80%) e o resultado de rendimento inferior com o cloreto de heptanoíla (**62e**, 30%). Novamente, apenas em alguns casos houve recuperação parcial das azidas de partida e produtos de decomposição ou subprodutos não foram observados.

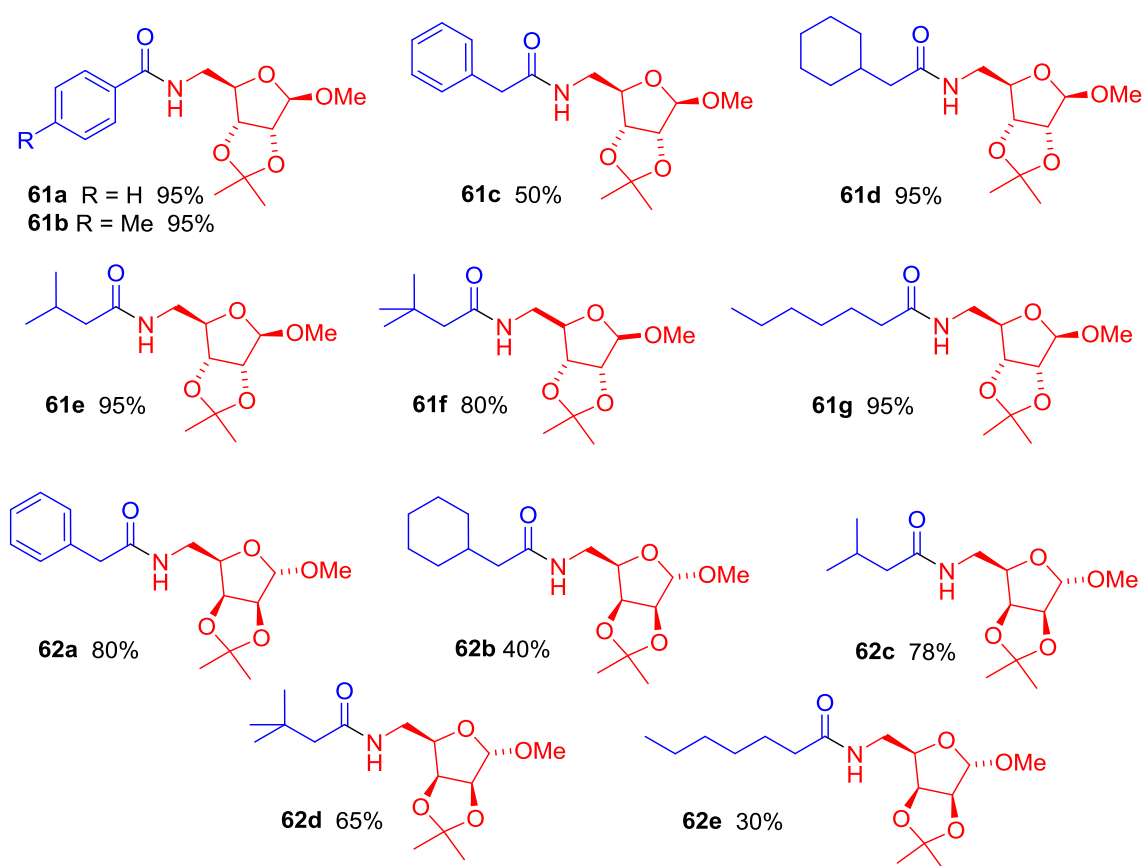
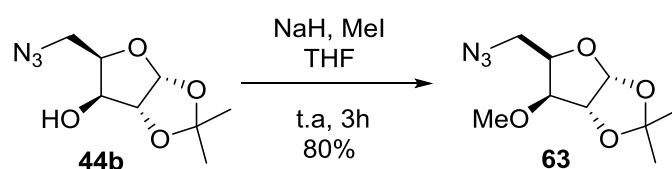


Figura 20. *N*-glicosil amidas furanosídicas obtidas derivadas da D-ribose e D-manose.

Quando a reação de amidação foi realizada empregando a azida **44b** derivada da D-xilose, contendo uma hidroxila livre, esta apresentou rendimentos em torno de 10% para as amidas obtidas empregando cloretos de acila aromáticos. Sendo o exemplo **64a** derivada do cloreto de benzoíla e o exemplo **64b** do cloreto de toluíla, respectivamente (Figura 21). Como nos exemplos empregando cloretos de acila com uma porção aromática, com os demais carboidratos, foram os melhores rendimentos obtidos, decidiu-se por realizar a alquilação da hidroxila livre na posição

4 do anel da xilose (Esquema 43), acreditando que poderia estar relacionada com os baixos rendimentos de amidação. Após a proteção da hidroxila livre com iodometano, foi obtida a azida **63** com rendimento de 80%. Quando esta azida foi submetida à amidação nas mesmas condições reacionais, houve um aumento significativo dos rendimentos reacionais. As *N*-glicosil amidas **65a** e **65b**, derivadas do cloreto de benzoíla e do cloreto de toluíla, foram obtidas com rendimentos de 70% e 95%, respectivamente. Os exemplos obtidos na reação de amidação da azida **63** com os demais cloretos, variaram entre 32 e 95%. Quando se testou novamente a azida **44b** com cloretos de acila alquílicos, as amidas foram obtidas com rendimentos ainda inferiores a 10% (Figura 21).



Esquema 42. Proteção da hidroxila livre da azida **44b** derivada da D-xilose.

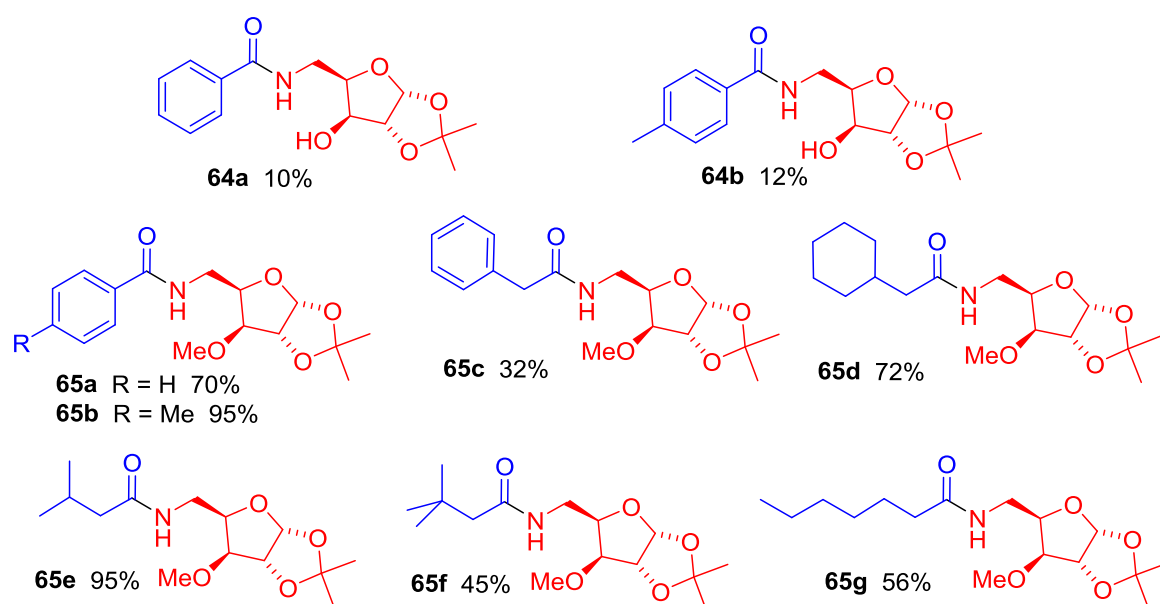
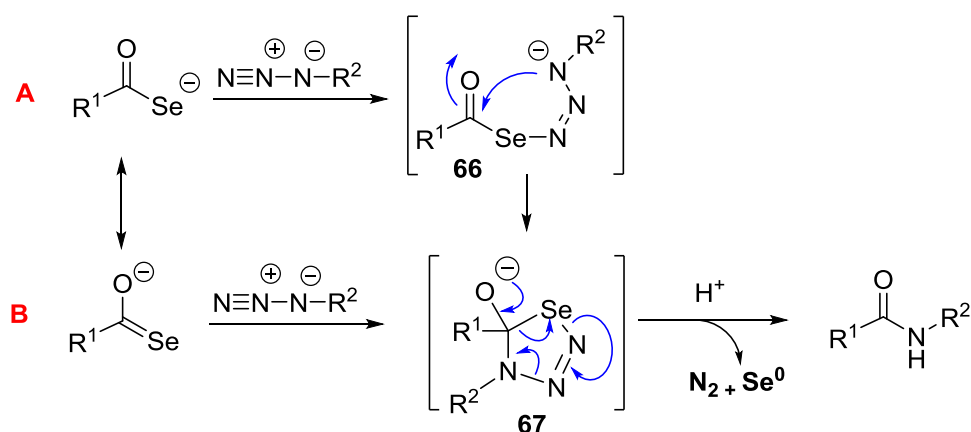


Figura 21. *N*-glicosil amidas obtidas derivadas da D-xilose.

O mecanismo proposto para a reação de amidação selenocarboxilato-azida, foi estabelecido por analogia ao descrito para a amidação tioácido-azida por Williams (Esquema 44).^{67b,75} Estabeleceu-se que a reação dependeria essencialmente das propriedades eletrônicas da azida, podendo prosseguir por dois

caminhos, ambos envolvendo a formação de um intermediário selenotriazolina **67**. O caminho A procederia por um mecanismo passo-a-passo, formando inicialmente o intermediário **66**, resultante do ataque do selenocarboxilato ao nitrogênio eletrofílico da azida que posteriormente cicliza formando **67**, pelo ataque do nitrogênio nucleofílico ao carbono carbonílico. Já o caminho B envolve um mecanismo concertado via cicloadição [3+2], gerando a selenotriazolina **67**, que se decompõe via uma retro-cicloadição [3+2], fornecendo a amida com precipitação do selênio elementar e geração de N₂. Azidas deficientes em elétrons ajudariam a estabilizar o intermediário **66**, pela deslocalização da carga negativa do nitrogênio, facilitando a reação de amidação seguindo pelo caminho A. Já para azidas ricas em elétrons, a reação provavelmente procederia pelo mecanismo concertado proposto no caminho B, que seria muito mais lento e requer maiores tempos reacionais.



Esquema 43. Mecanismo proposto para a amidação selenocarboxilato-azida.

Para que fossem obtidas comprovações e caracterização em relação à estrutura que comprovassem a síntese das *N*-glicosil amidas, foram realizadas análises de espectroscopia de RMN de ¹H e ¹³C, de infravermelho, ponto de fusão, análise ótica ([α]_D²⁰) e espectrometria de massas de alta resolução das amidas obtidas.

Como exemplos, temos o espectro de RMN de ¹H obtido para a *N*-glicosil amida anomérica e piranosídica **59g** derivada da amidação entre a D-glicose e o selenocarboxilato gerado a partir do cloreto de heptanoíla, representado na Figura 22. O sinal de maior deslocamento químico (6,31 ppm) pode ser atribuído ao hidrogênio NH da amida, aparecendo como um dubleto devido ao seu acoplamento

com o hidrogênio H1 na posição anomérica do anel, com constante de acoplamento químico igual a ${}^3J = 9,6$ Hz. O hidrogênio anomérico H1 é observado como um tripleto (${}^3J = 9,6$ Hz) em 5,31 ppm (que se sobrepõe ao tripleto de H3), devido ao seu acoplamento com H2, este por sua vez, também aparece como um tripleto em 4,92 ppm, acoplando com H3 com mesmo ${}^3J = 9,6$ Hz. A magnitude da constante de acoplamento entre H1 e H2 (${}^3J_{\text{axial-axial}} = 9,6$ Hz) evidencia a formação da ligação amida com configuração β . Os hidrogênios H3 e H4, em 5,28 e 5,06 ppm respectivamente, também aparecem como tripletos devido ao acoplamento entre si, e o H4 que também com H5 (${}^3J = 9,6$ Hz). Nos deslocamentos químicos 4,32 e 4,08 ppm, são observados dupletos de dupletos, referentes aos hidrogênios (H6 e H6') do metileno na posição 6 do anel, que aparecem em dois sinais distintos, devido ao acoplamento entre si (${}^2J = 12,5$ Hz) e o acoplamento com o H5 com constantes de acoplamento diferentes (${}^3J = 2,0$ Hz e 4,3 Hz). O H5 é observado como um dupleto de dupletos de dupletos, em 4,08 ppm, apresenta esta multiplicidade por acoplar com constantes de acoplamento diferentes com os hidrogênios geminais do metileno vizinho, e com hidrogênio H4 vizinho no anel piranosídico, com constantes já mencionadas. Os hidrogênios das 4 metilas, do grupo protetor acetila, são observados entre 2,08 e 2,02 ppm na forma de quatro singletos. Já, os hidrogênios relacionados a porção linear da molécula são observados a partir do multipletos entre 2,25 e 2,10 ppm, sinal referente aos hidrogênios do metileno (H8 e H8') em α -carbonila que apresentaram caráter diastereotópico. O multipletos observado em 1,69 – 1,49 ppm, trata-se dos hidrogênios do metileno na posição β -carbonila, seguido pelo multipletos em 1,38 – 1,17 ppm, referente aos hidrogênios da porção linear entre H10 e H12. Os hidrogênios da metila terminal (H13) da porção linear da molécula é observada como sinal de menor deslocamento químico em 0,88 ppm, na forma de um tripleto com ${}^3J = 6,7$ ppm, devido ao acoplamento com os hidrogênios (H12) do metileno vicinal.

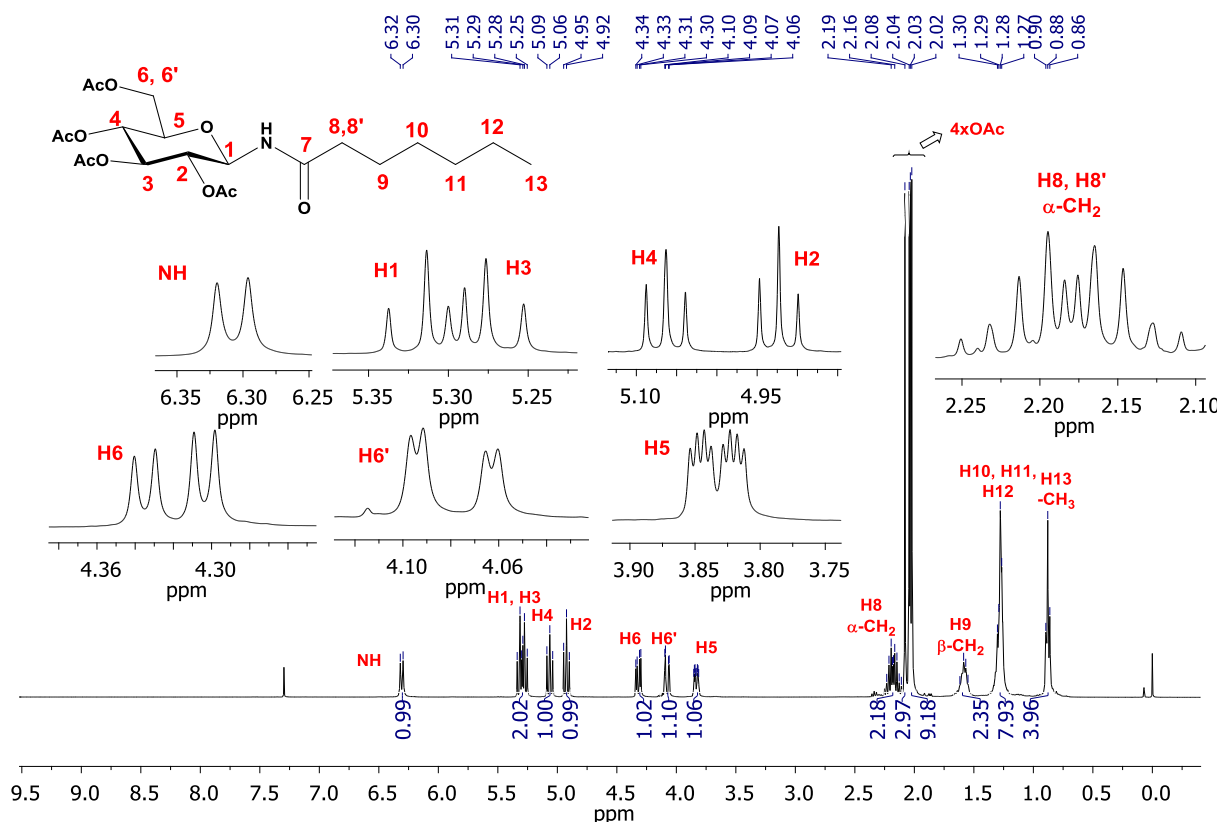


Figura 22. Espectro de RMN de ^1H de **59g** (em CDCl_3 , 300 MHz).

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 23), é observado o pico referente ao carbono carbonílico da ligação amida formada em 173,6 ppm, além dos quatro picos dos carbonos das carbonilas do grupo protetor acetila entre 170,8 – 169,6 ppm. Os sinais dos 5 carbonos do anel piranosídico (C1-C5) são observados entre 78,0 e 68,2 ppm, seguidos pelo carbono C6 referente ao metileno do carboidrato, em 61,7 ppm. Em 36,6 ppm, é observado o pico relacionado ao carbono metilênico na posição em α -carbonila (C8), seguido pelos sinais dos demais carbonos metilênicos (C9 à C12) da porção linear da molécula entre 31,4 e 22,5 ppm. Entre 20,7 e 20,6 ppm, observam-se três picos que são atribuídos aos quatro carbonos das metilas do grupo protetor acetila, e por fim, o carbono C13 referente a metila terminal da cadeia linear em 14,0 ppm. A atribuição dos carbonos foi feita com auxílio da análise de RMN bidimensional (2D) HSQC que será descrita a seguir.

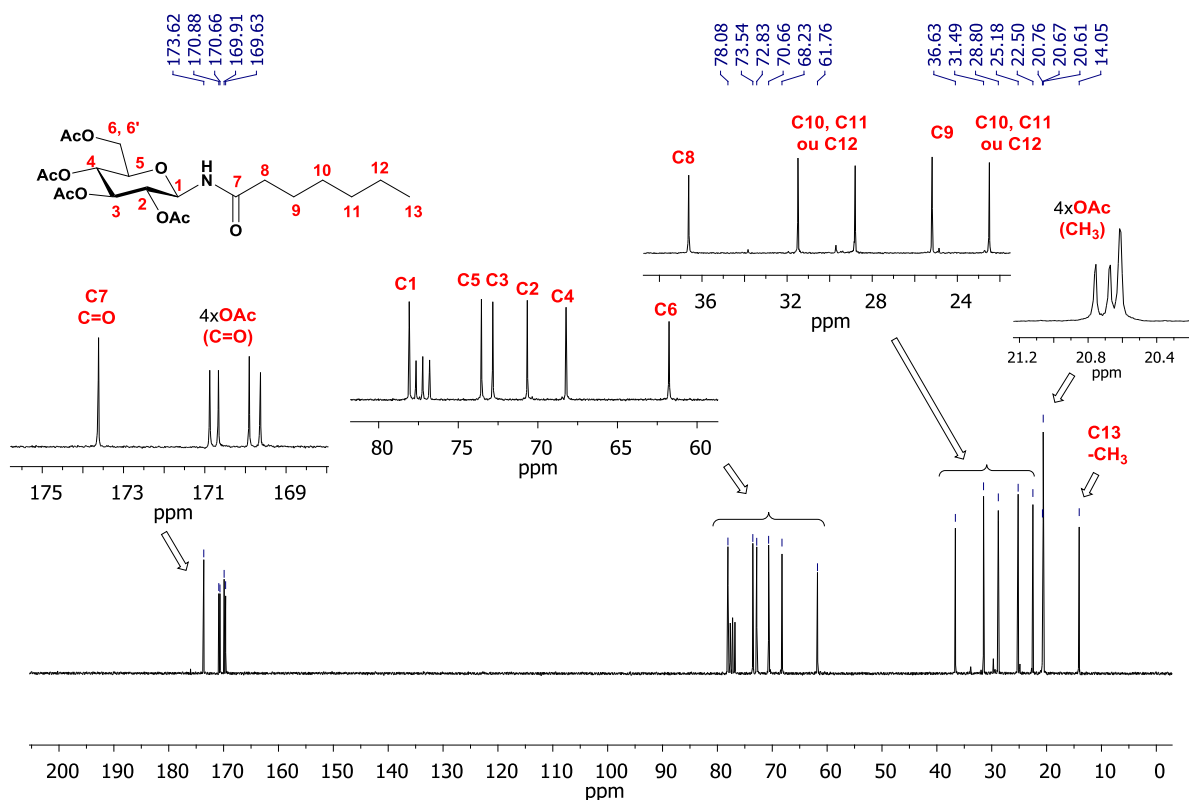


Figura 23. Espectro de RMN de ^{13}C de **59g** (em CDCl_3 , 75 MHz).

Para confirmar a atribuição dos sinais dos hidrogênios de **59g** foi realizada a técnica de RMN bidimensional (2D) COSY, onde um espectro bidimensional é mostrado num plano junto com dois espectros de ^1H iguais, um no eixo horizontal acima e outro no eixo vertical à esquerda. Nos espectros das Figuras 24 e 25 observam-se sinais em 2D relativos aos acoplamentos homonucleares hidrogênio-hidrogênio a três ligações (H-C-H , 3J). Um conjunto de sinais 2D referente aos próprios picos 1D é observado formando uma diagonal, uma vez que o mesmo espectro é apresentado nos dois eixos, portanto há uma simetria tendo os mesmos sinais acima e abaixo desse conjunto. Nos espectros estão indicados nos eixos os hidrogênios aos quais correspondem os sinais e no plano os acoplamentos aos quais correspondem cada mancha observada. Podemos observar o acoplamento H1-NH , do hidrogênio anomérico H1 com o hidrogênio da ligação amida formada (Figura 24). Ainda na Figura 24, é confirmada a atribuição dos sinais realizada para os hidrogênios da porção do carboidrato da molécula, onde podem ser observadas as manchas referentes aos acoplamentos: H1-H2 , H2-H3 , H3-H4 , H4-H5 , H5-H6 , H5-H6' e H6-H6' . Já na Figura 25, os acoplamentos observados são entre H8-H9 (acoplamento entre os hidrogênios do carbono α -carbonila H8 e os hidrogênios β -

carbonila H9), o acoplamento entre H9-H10, e finalmente, o acoplamento entre H12 com os hidrogênios da metila H13.

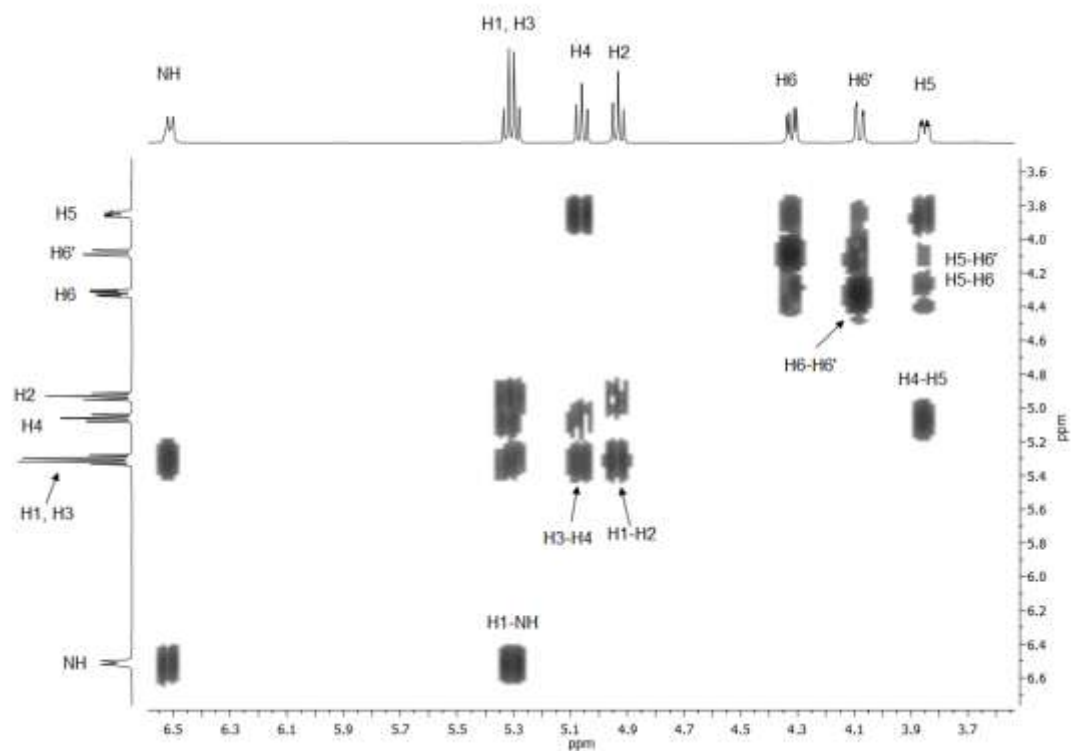


Figura 24. Ampliação do espectro RMN 2D COSY (CDCl_3 , 300 MHz) de **59g** entre 3,6 e 6,6 ppm.

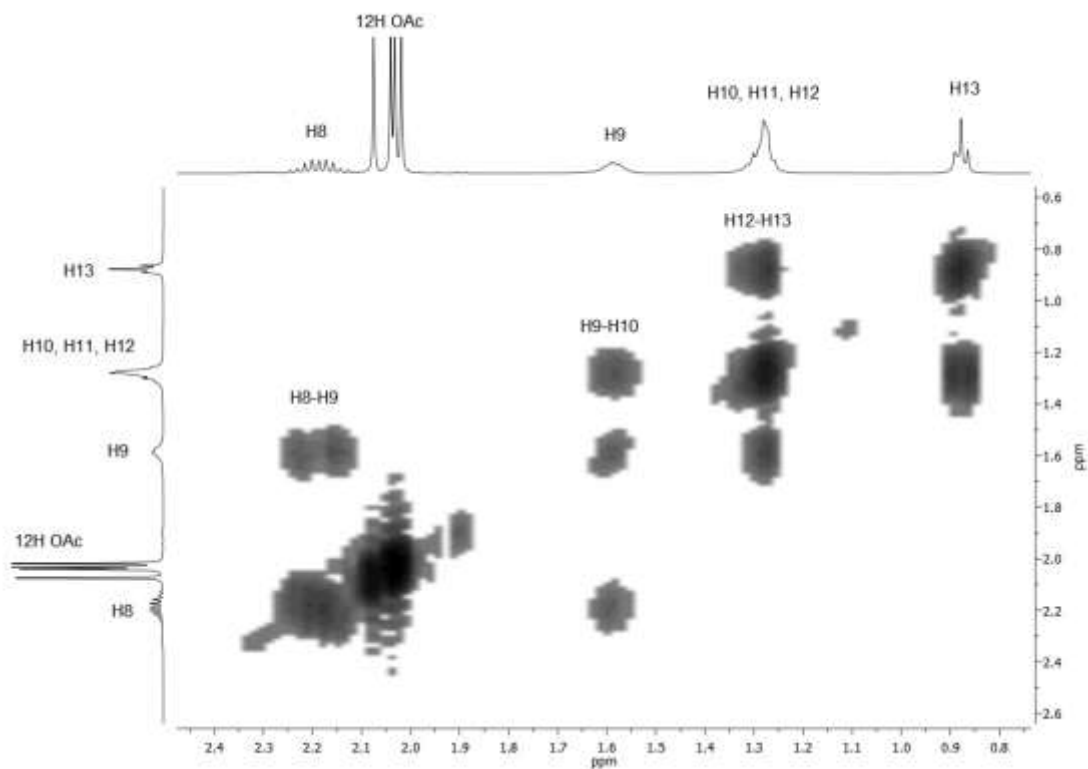


Figura 25. Ampliação do espectro RMN 2D COSY de **59g** entre 0,6 e 2,6 ppm.

Também foi realizada a técnica de RMN 2D HSQC com objetivo de atribuir os sinais dos carbonos, onde o espectro de RMN de ^1H é mostrado no eixo horizontal acima, e o espectro de RMN de ^{13}C no eixo vertical à esquerda. No espectro estão indicados no eixo horizontal os hidrogênios aos quais correspondem os sinais, no eixo vertical os carbonos e no plano os acoplamentos aos quais corresponde cada sinal (Figuras 26 e 27). Uma linha tracejada foi traçada para auxiliar visualmente os acoplamentos, que são todos do tipo heteronucleares carbono-hidrogênio (^{13}C - ^1H , ^1J). A partir dos acoplamentos observados foi possível atribuir corretamente os carbonos referentes a porção do carboidrato da molécula: C1-H1, C2-H2, C3-H3, C4-H4, C5-H5, C6-H6,H6' e C-H (4xOAc); e também foi possível distinguir os carbonos referentes a porção linear da molécula (com exceção de C10, C11 e C12): C8-H8, C9-H9 e C13-H13 (Figuras 26 e 27).

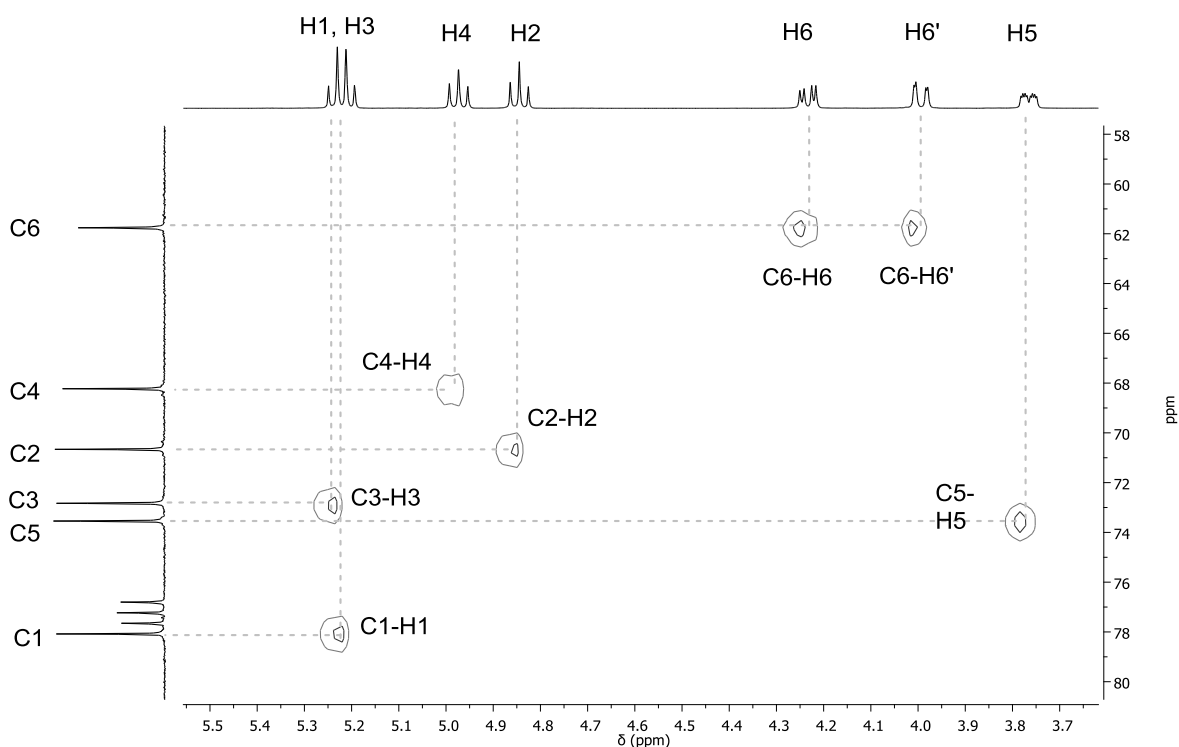


Figura 26. Ampliação do espectro de RMN 2D HSQC de **59g** entre 3,6 - 5,6 ppm (^1H) e 58 - 80 ppm (^{13}C).

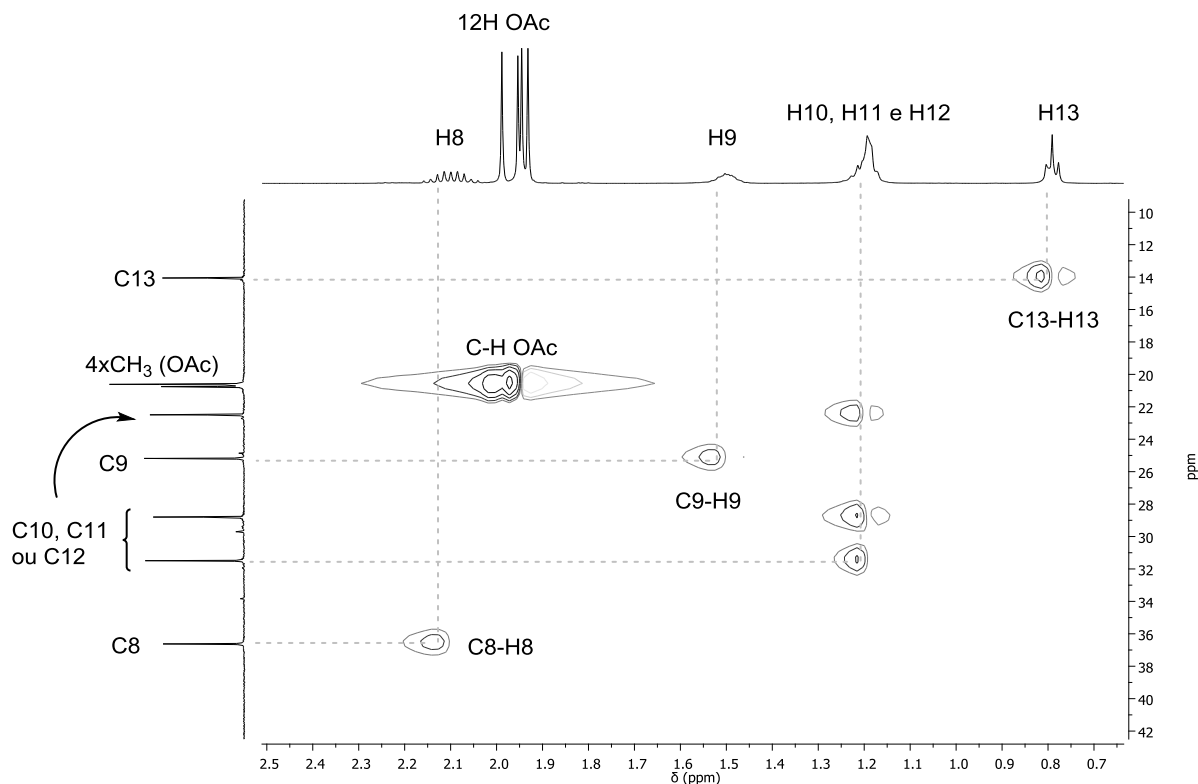


Figura 27. Ampliação do espectro de RMN 2D HSQC de **59g** entre 0,5 e 2,5 ppm (^1H) e 10 e 42 ppm (^{13}C).

4.2.2. *N*-glicosil amidas derivadas da D-manose

Os testes de amidação via selenocarboxilato realizados com a azida **44d** derivada da D-manose, não forneceram as amidas de interesse como único anômero. Observou-se, a partir da análise dos espectros de ^1H e ^{13}C das amostras, a epimerização do centro anomérico com a formação da ligação amida, obtendo-se uma mistura de anômeros $\alpha:\beta$, pela duplicação dos sinais (Figuras 28 e 29). A epimerização poderia ser esperada em meio ácido via íon oxônio, o que não é o caso da reação de amidação via selenocarboxilato utilizada, o motivo da epimerização ainda é inconclusivo.

Como exemplo, na Figura 28 observa-se o espectro referente ao produto de amidação **68a** entre **44d** e o cloreto de 3,3-dimetilbutirila, obtido após cromatografia em coluna com rendimento de 62% (Figura 30). Podem ser observados dois sinais referentes ao hidrogênio anomérico (H1) e também dois sinais referentes ao hidrogênio da amida (NH). Para o anômero α (vermelho), com a formação da amida em α , o hidrogênio na posição 1 do anel é observado como um dublete, em

deslocamento químico de 5,23 ppm, estando em *trans* em relação ao seu hidrogênio vizinho no anel, que não acoplam entre si, situação característica de anéis furanosídicos de carboidratos. Portanto, a constante de acoplamento para H1 de $^3J = 6,0$ Hz, se refere ao acoplamento com o hidrogênio da amida, o que confere com a constante de acoplamento encontrada para o sinal do NH em 6,41 ppm.

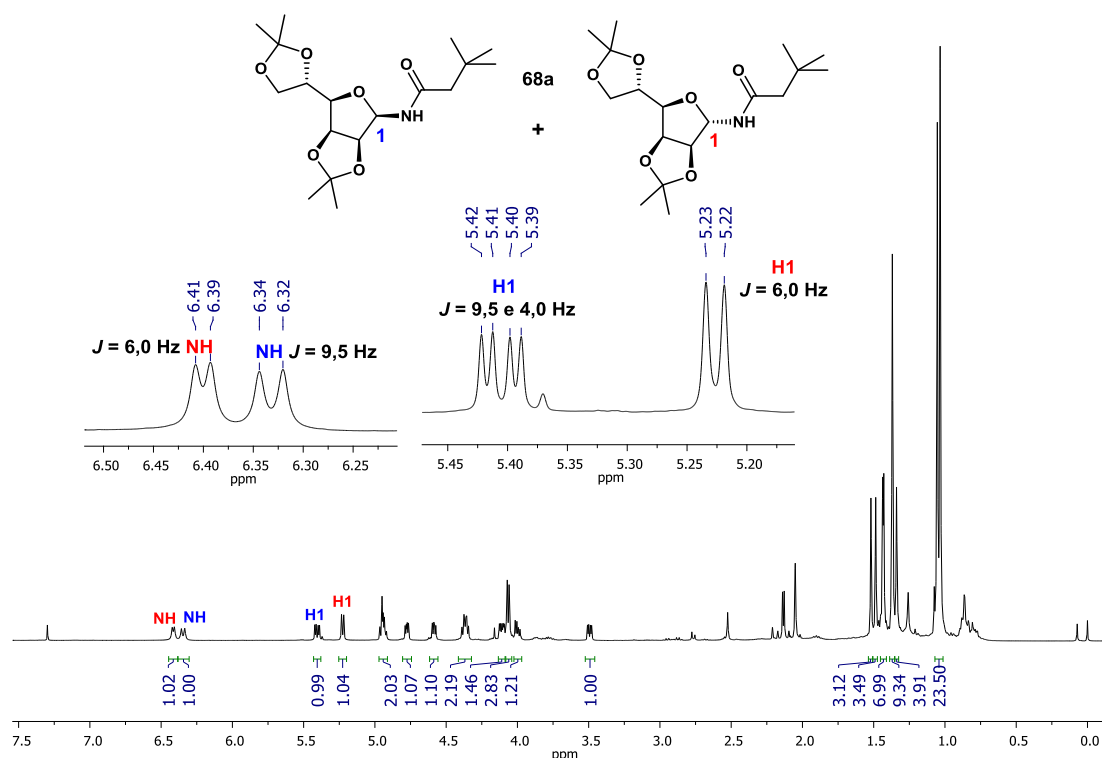


Figura 28. Espectro de RMN de ^1H para mistura de epímeros **68a** (CDCl_3 , 400 MHz).

Já para o anômero β , o hidrogênio anomérico do anel H1 (azul) aparece como um dubleto de dubletos no deslocamento químico de 5,41 ppm. Esta multiplicidade pode ser explicada, devido ao hidrogênio H1 estar em *cis* em relação ao seu hidrogênio vizinho no anel, que acoplam entre si com $^3J = 4,0$ Hz. O hidrogênio H1 também acopla com o hidrogênio vizinho da amida com $^3J = 9,5$ Hz, o que confere com a constante de acoplamento encontrada para o NH no deslocamento químico de 6,35 ppm.

A duplicação dos sinais também foi observada no espectro de RMN de ^{13}C , onde foram encontrados o dobro de sinais de carbonos esperados para a molécula (Figura 29). Apesar da mistura complexa de sinais, pode se observar com clareza a

duplicação do sinal referente ao carbono carbonílico da amida na região entre 173-171 ppm, e também quatro sinais referentes a duplicação dos sinais dos dois carbonos quaternários entre 114 e 109 ppm.

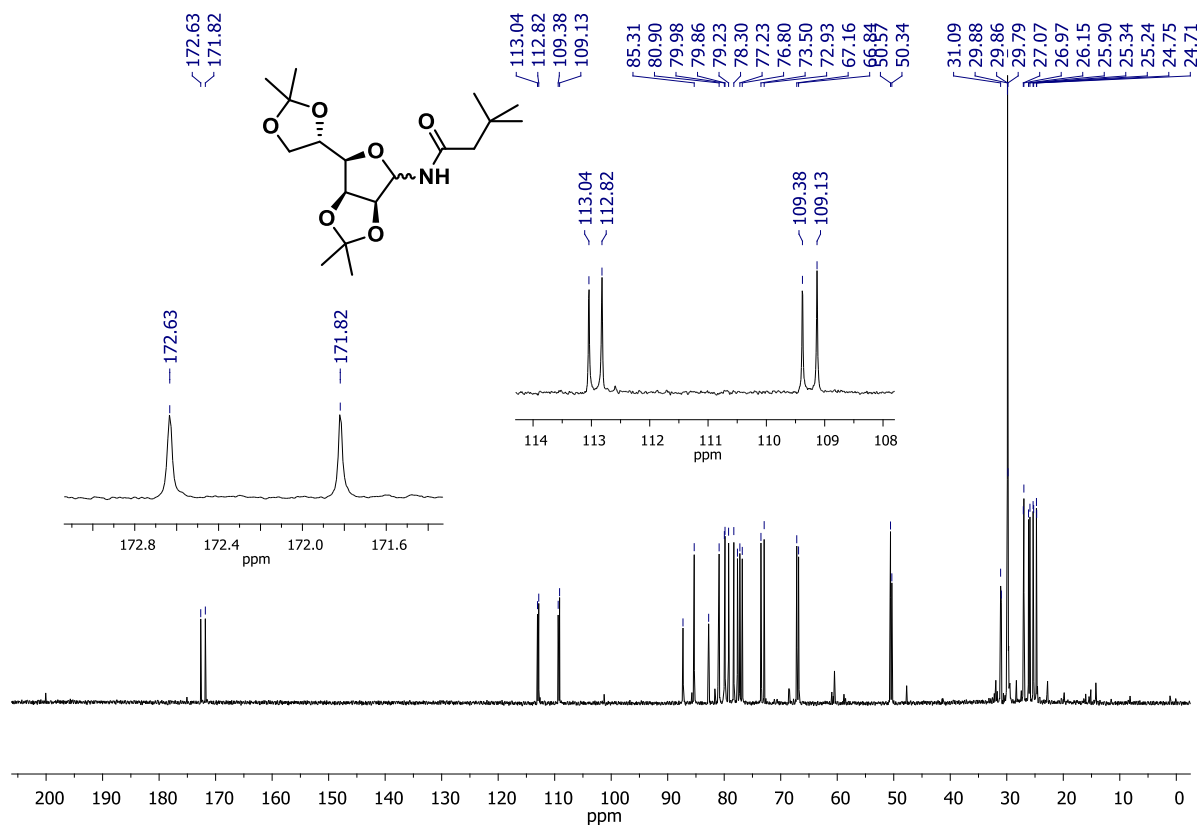


Figura 29. Espectro de RMN de ^{13}C para mistura de epímeros de **68a** (CDCl_3 , 100 MHz).

As demais *N*-glicosil amidas derivadas da D-manose, estão representadas na Figura 30. Apesar de ser observada apenas uma mancha na placa de cromatografia de camada delgada (CCD) durante o acompanhamento da reação e também após a purificação por cromatografia em coluna, em todos os 7 exemplos, foi observada a mesma mistura de epímeros pelo RMN.

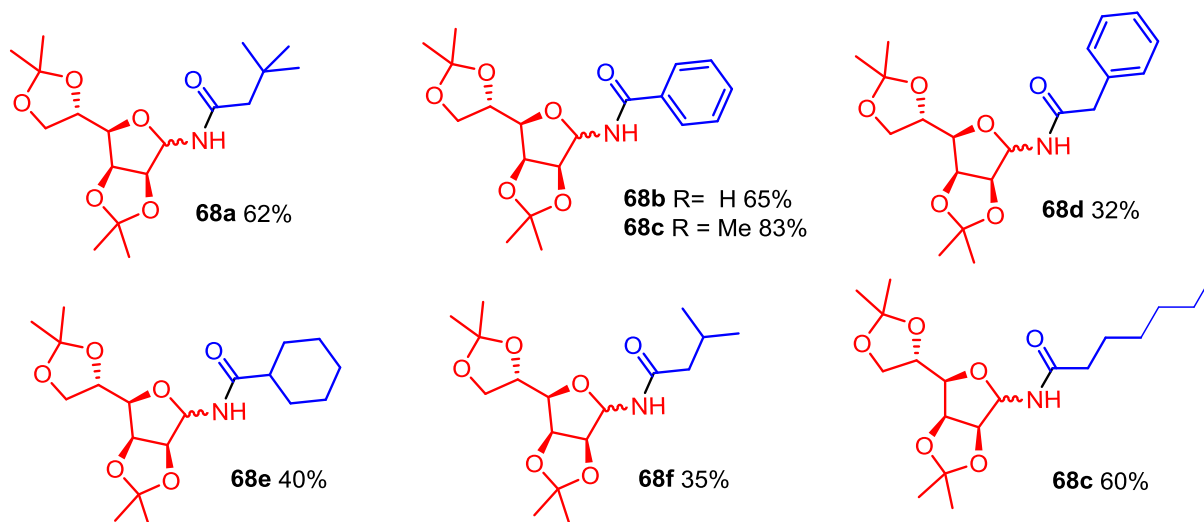
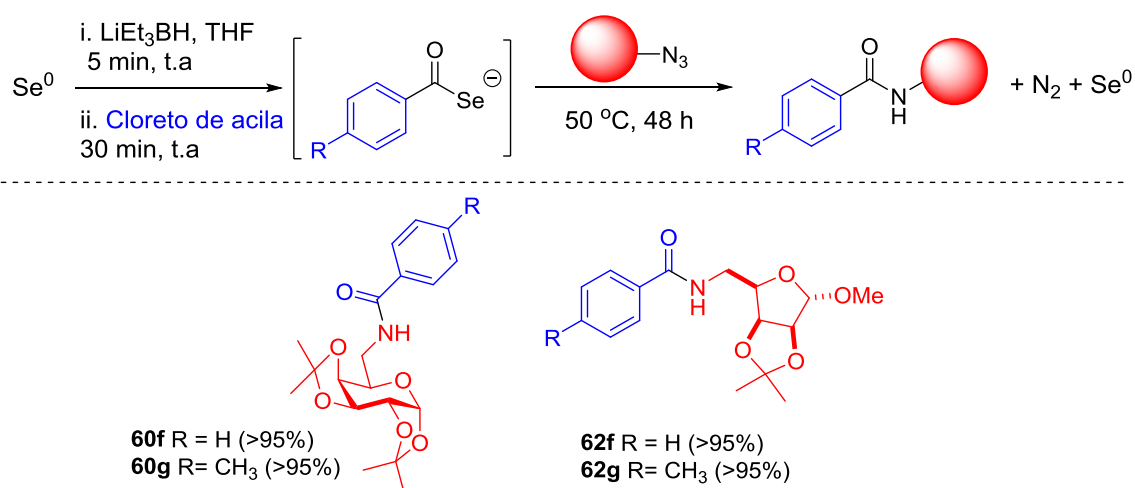


Figura 30. *N*-glicosil amidas derivadas da D-manose.

4.2.3. *N*-glicosil amidas aromáticas derivadas da D-galactose e D-manose

As reações envolvendo as azidas **44a** e **44e**, derivadas da D-galactose e D-manose, respectivamente, com selenocarboxilatos aromáticos, levou a resultados inesperados. Nos 4 casos estudados, a conversão quantitativa das azidas e uma recuperação de massa significativa foram observadas. Foram esperadas 4 *N*-glicosil amidas, as quais estão representadas no Esquema 45.



Esquema 44. *N*-glicosil amidas esperadas para as azidas derivadas da D-galactose e D-manose a partir de cloretos de acila aromáticos.

Em todos os casos, apesar de ter sido observado por CCD, após purificação por cromatografia *flash*, uma única mancha na placa, após a análise dos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C , foi observado uma mistura complexa de produtos. Como exemplo, observamos o espectro de RMN de ^1H obtido para a amostra **60f** derivada da reação de amidação utilizando a azida **44a** e o cloreto de benzoíla como precursor do selenocarboxilato (Figura 31).

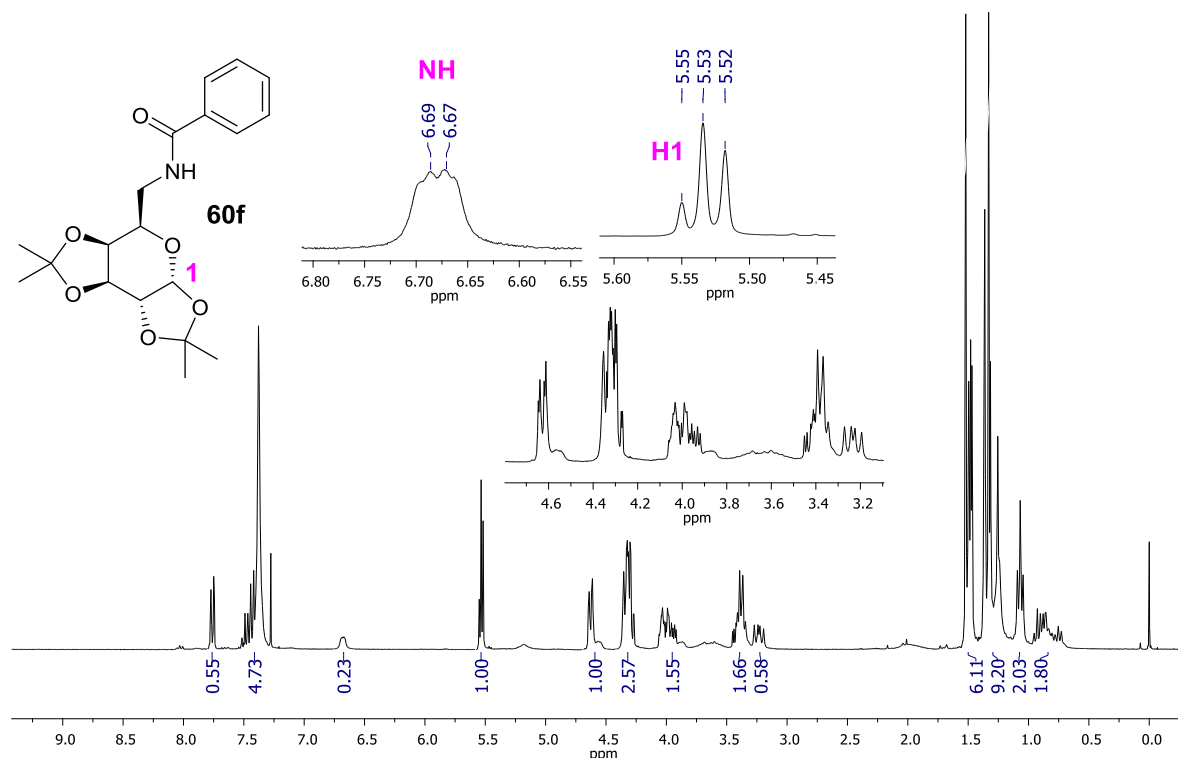


Figura 31. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) obtido de **60f**.

Pode ser observado na faixa de deslocamento químico entre 6,69-6,67 ppm um multipletto, que poderia ser atribuído ao hidrogênio da amida, por comparação com os espectros obtidos para as demais *N*-glicosil amidas derivadas da D-galactose **60a-60e**. Analogamente, esperava-se um dubleto como sinal referente ao hidrogênio anomérico na região entre 5,55 e 5,52 ppm, porém o observado foi um multipletto. Na região compreendida entre 4,8-3,2 ppm, onde se encontram os sinais referentes aos demais hidrogênios do núcleo do carboidrato, foram observados multipletos e a relação entre as integrais não pode ser feita, concluindo que se obteve uma mistura de produtos ou que a reação apresentou algum contaminante nesses casos.

O espectro de RMN de ^{13}C corroborou para a mesma conclusão, devido a presença de dois sinais na região esperada para o carbono carbonílico, entre 172 e 167 ppm (Figura 32). Na região característica de carbonos aromáticos, observam-se oito sinais compreendidos entre 138-126 ppm. E no deslocamento químico característico dos carbonos quaternários dos dois acetais da D-galactose protegida, foram identificados sinais referentes a cinco carbonos entre 110-96 ppm.

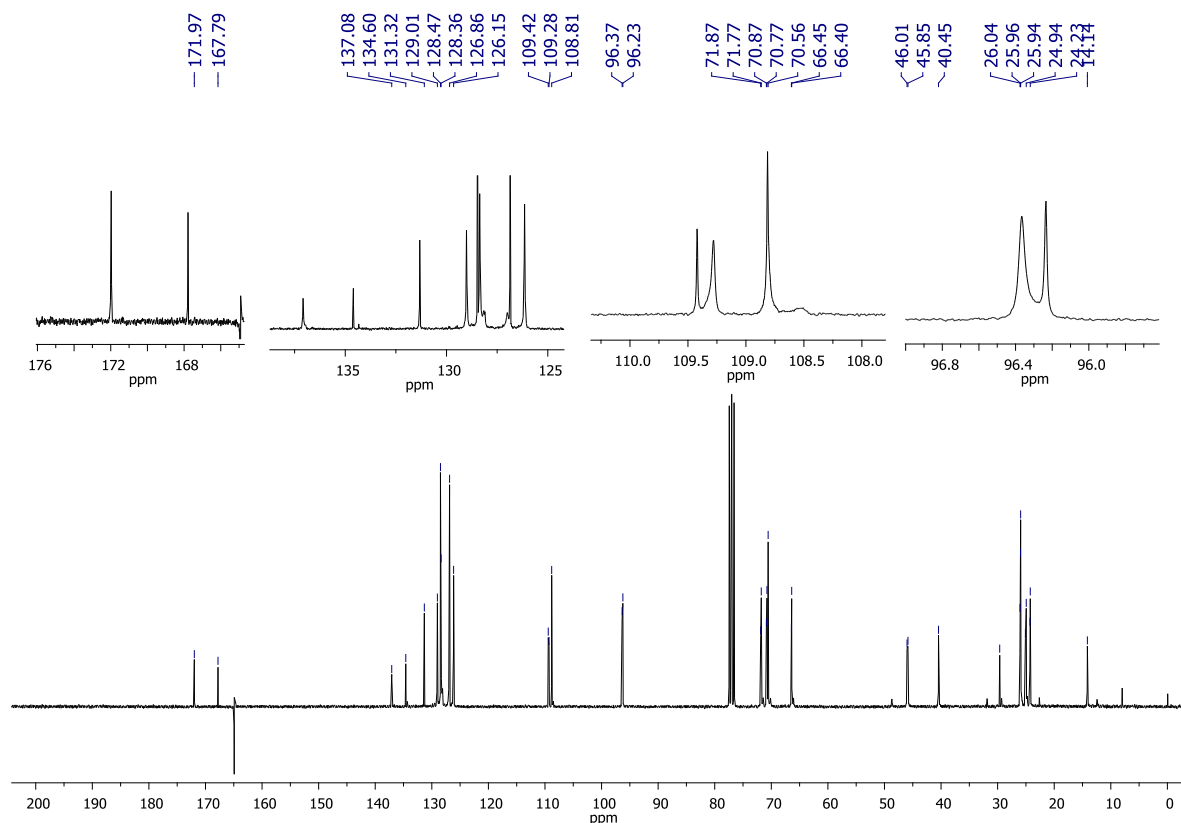


Figura 32. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **60f**.

Cabe salientar que o mesmo padrão de sinais foi observado para a amida **60g**, e também para as amidas **62f** e **62g**, apresentando o grupo fenila e *p*-toluila com cloreto de benzoila e toluila, respectivamente. Na tentativa de elucidar as estruturas dos produtos formados, as amostras foram analisadas por CG-MS e também por espectroscopia de massas de alta resolução com ionização por eletrospray (HRMS-ESI), os espectros de massas obtidos estão representados abaixo (Figura 33).

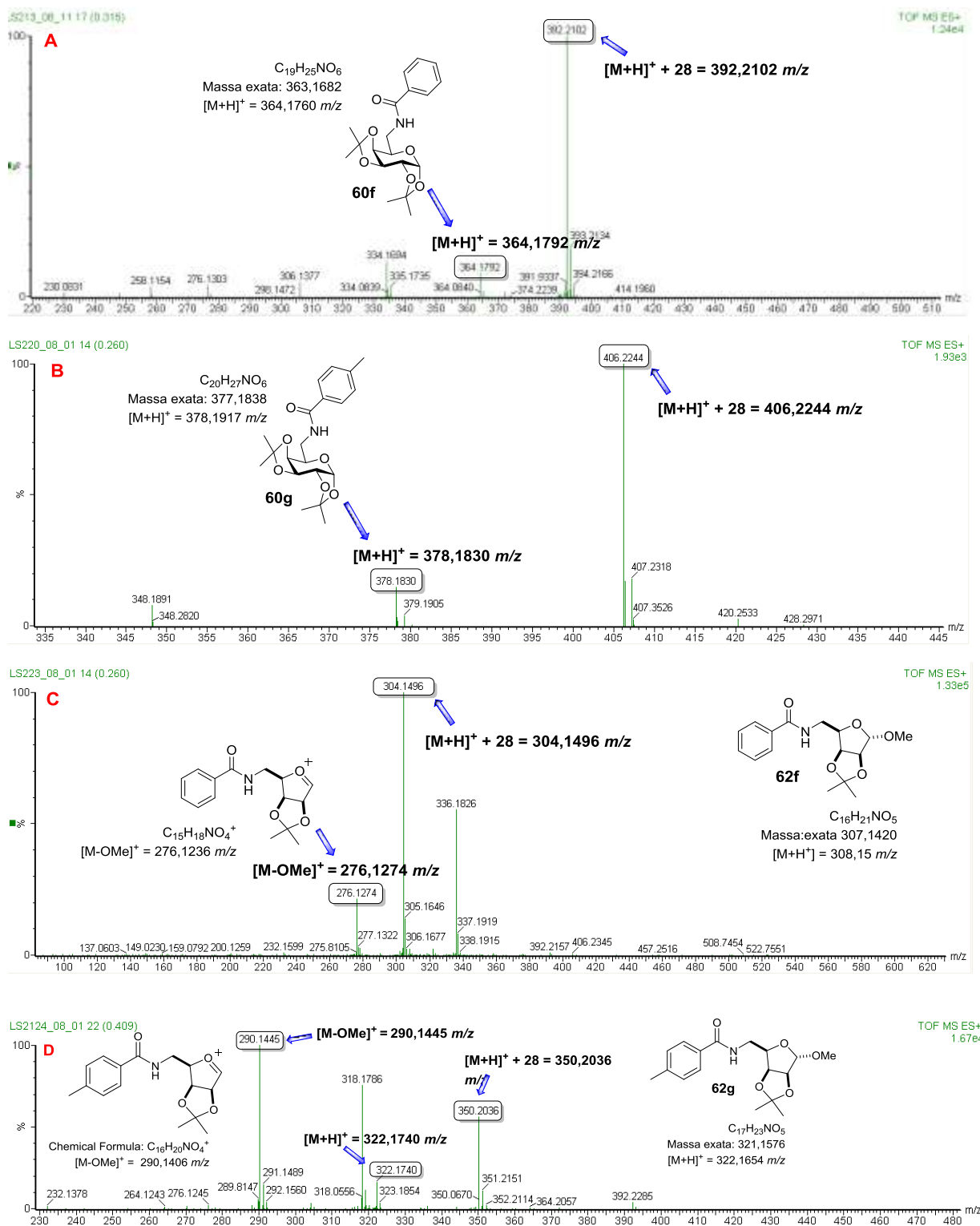
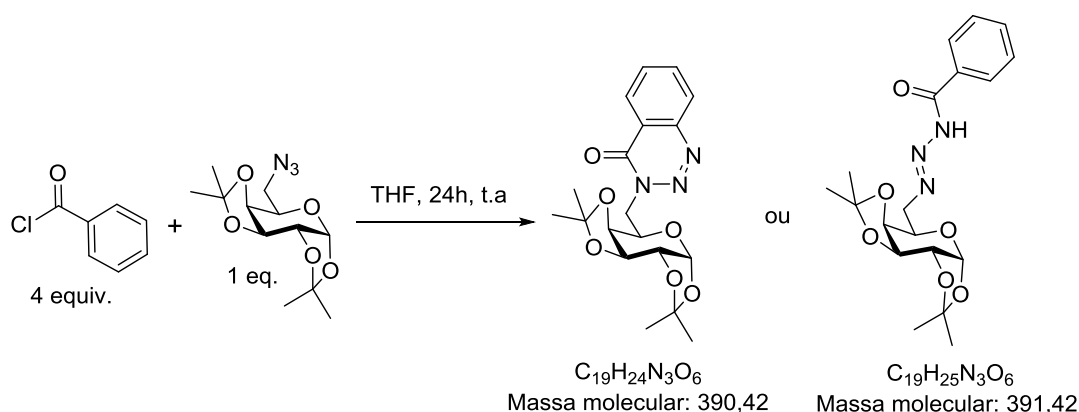


Figura 33. Espectros de HRMS-ESI(+) obtidos para as amostras **60f**, **60g**, **62f** e **62g** e proposta para picos (*m/z*) observados.

Pelos espectros de HRMS obtidos para as amostras **60f**, **60g**, **62f** e **62g**, foram observados os íons moleculares $[M+H]^+$ esperados para as *N*-glicosil amidas,

obtidas pela reação de amidação (Figura 33 A-D). Contudo, como pode ser observado nos espectros da Figura 33 (A e B) para os produtos isolados derivados da D-galactose com os cloretos aromáticos, além do íon molecular foi observado um pico com razão massa/carga (m/z) que corresponde à massa exata da molécula somados a mais 28 unidades de massa. Para o derivado **62g** da D-manose utilizando o cloreto de toluíla, também foi observado o pico referente ao íon molecular esperado e o pico $[M+28]$, além disso foi observada a fragmentação referente a perda da metoxila anomérica do anel furanosídico, que é uma fragmentação característica de carboidratos (Figura 33C). O derivado **62f**, também apresentou o mesmo comportamento no espectro de HRMS, porém sem a presença do pico com m/z referente ao íon molecular (Figura 33D).

Interessados em investigar o possível subproduto obtidos nos quatro casos que apresentaram o seu íon molecular somados a 28 unidades de massa, acreditando que a origem do subproduto desta reação seria decorrente da reação entre a respectiva azida com o cloreto adicionado no meio que não seria totalmente convertido em selenocarboxilato. Foi feita uma reação entre o cloreto de benzoíla com a azida derivada da D-galactose, nas mesmas condições da reação de amidação, porém sem a geração do selenocarboxilato (Esquema 46). Foi observado o consumo da azida de partida por CCD e a formação de um produto em um R_f mais polar com apenas 24h de reação a temperatura ambiente.



Esquema 45. Propostas para o aduto da reação entre o cloreto de benzoíla e a azida **44a**.

Os espectros de RMN de 1H e de ^{13}C , obtidos para a única fração isolada por cromatografia em coluna para esta reação, estão representados nas Figuras 34 e 35. Pelo espectro de RMN de 1H , podem ser observados todos os sinais esperados

para o núcleo do carboidrato piranosídico. O sinal referente ao hidrogênio anomérico do carboidrato é observado em 5,54 ppm como um dubleto, devido ao seu acoplamento com o H2 vizinho ($^3J = 5,0$ Hz). O sinal na sequência em 4,61 ppm, refere-se ao hidrogênio H3 é observado como um dubleto de dubletos, pelo acoplamento com o H2 ($^3J = 2,5$ Hz) e com o H4 ($^3J = 8,0$ Hz). O H2 é observado em 4,32 ppm como um dubleto de dubletos, acoplado com os hidrogênios H1 e H3, como já comentado, com constantes de acoplamento iguais a $^3J = 5,0$ e $2,5$ Hz, respectivamente. Em 4,18 ppm, temos o hidrogênio H4, também como um dubleto de dubletos ($^3J = 8,0$ e $2,0$ Hz). Observa-se o hidrogênio H5 como um dubleto de dubletos de dubletos em 3,91 ppm, devido ao seu acoplamento com H4 já citado ($^3J = 2,0$ Hz), e também por acoplar com constantes diferentes com os hidrogênios geminais do metileno da galactose ($^3J = 7,5$ e $5,2$ Hz), devido ao caráter diastereotópico desses dois hidrogênios. Os hidrogênios do metileno aparecem em 3,50 e 3,34 ppm, como dubletos de dubletos, devido ao seu acoplamento geminal igual a $^2J = 12,7$ Hz, além do acoplamento com H4. Na região entre 1,53-1,32 ppm, é observado 4 singletos referente aos 12 hidrogênios das 4 metilas do grupo protetor acetal. Além disso, na região dos hidrogênios aromáticos são observados 3 multipletos, entre 8,15 – 7,43 ppm, com integrais que correspondem a 8 hidrogênios aromáticos. Foram observados três hidrogênios excedentes, em relação a porção aromática suposta para a molécula. É importante chamar atenção que neste caso, não foi observado singleto largo ou multipletos, que pudesse ser relacionado com o sinal característico de NH de amida.

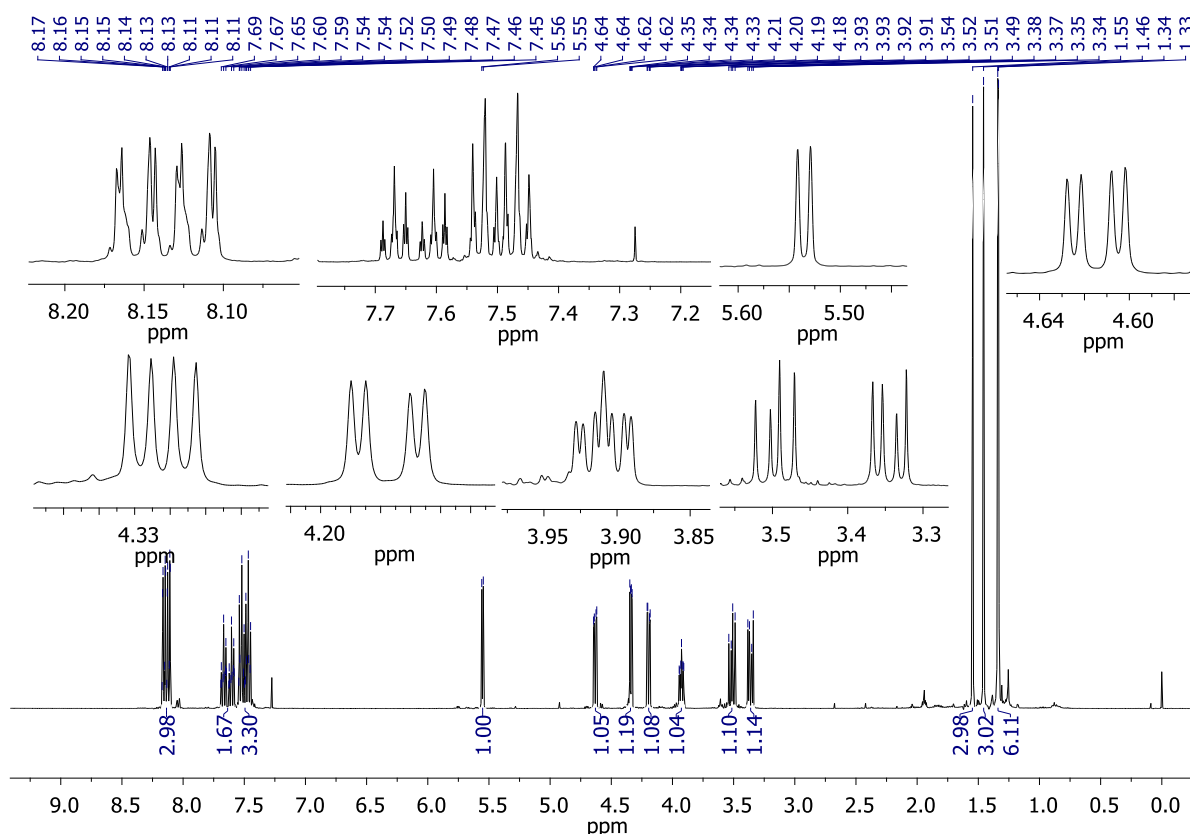


Figura 34. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) obtido para o produto isolado da reação entre o cloreto de benzoíla e azida **44a**.

Assim como no espectro de ¹³C de **60f** (Figura 32), foram observados dois sinais compatíveis com carbonos carbonílicos em 171,6 e 162,2 ppm, e também 8 sinais de carbonos aromáticos entre 135 e 128 ppm (Figura 34). Porém, nesta fração puderam ser relacionados os carbonos referentes ao núcleo derivado da D-galactose. Os carbonos quaternários referentes aos dois acetais são observados em 109,4 e 108,6 ppm, seguidos pelo pico referente ao carbono anomérico em 96,1 ppm. Os 4 demais carbonos do anel piranosídico aparecem entre 71 - 66 ppm, o carbono do metileno em 50,5 ppm, e por fim os carbonos das quatro metilas entre 25,8 – 24,2 ppm. Além disso, foram feitas análises de espectroscopia 2D de COSY e HSQC, porém estas não acrescentaram na elucidação dos subprodutos que poderiam estar sendo formados na reação.

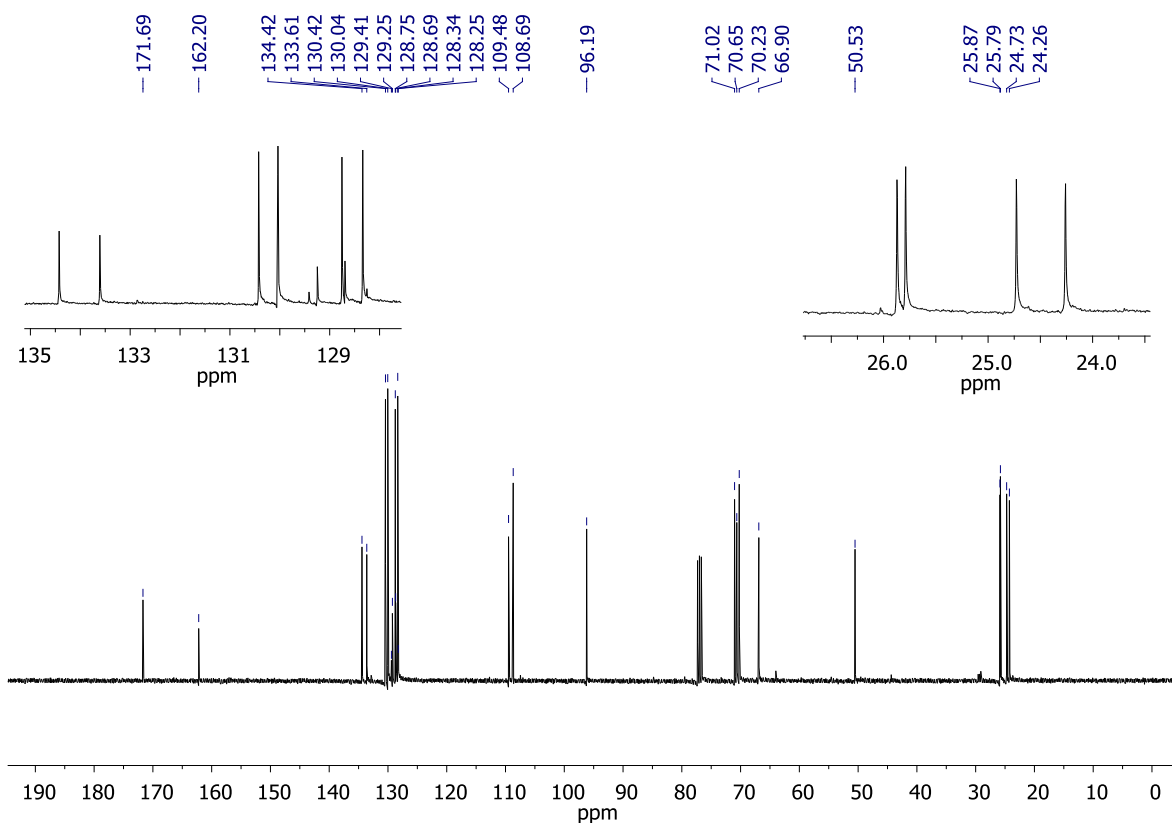


Figura 35. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) obtido para o produto isolado da reação entre o cloreto de benzoíla e azida **44a**.

Também foram feitas análises de CG-MS e HRMS-ESI para essa reação com o intuito de observar se os padrões de picos *m/z* iriam se relacionar com os obtidos para **60f** (Figura 32A). Através do cromatograma obtido por CG-MS para a fração isolada da reação entre a azida e o cloreto de benzoíla (Esquema 44), foi possível observar três picos com tempos de retenção diferentes (*t_r*) (Figura 36). Pelos picos com *t_r* = 3,965 e 9,800 min são observados fragmentos derivados da porção do ácido, com *m/z* igual a 122 e 105, respectivamente. Destaca-se o pico com *t_r* = 8,235 min, cuja *m/z* corresponde ao fragmento diazo-galactose. Curiosamente, o espectro de massas obtido por HRMS-ESI para a mesma amostra, apresentou um único pico de *m/z* igual a 258,1729, fragmentação que não foi observada por CG-MS, e não pode ser relacionada com um possível íon molecular (Figura 37).

Apesar dos esforços, até o momento não foi possível chegar a uma conclusão sobre estrutura do subproduto ou contaminante da reação de amidação, através da reação de teste feita (Esquema 46).

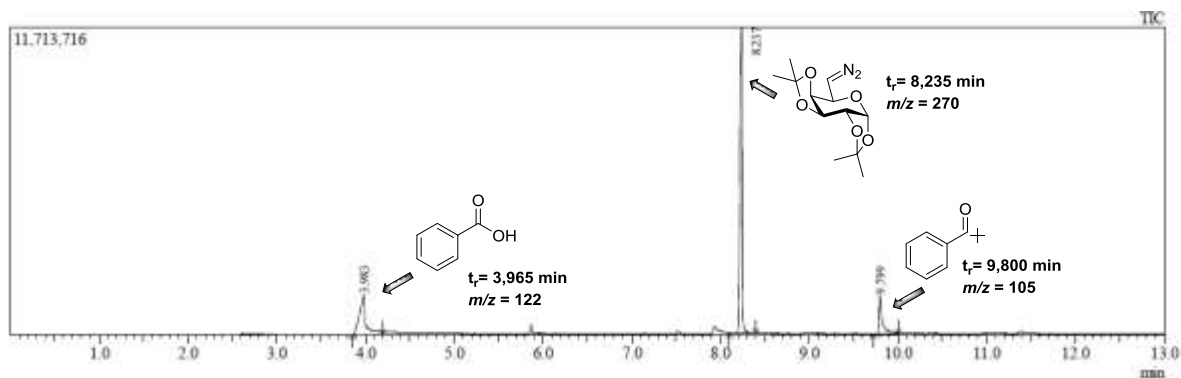


Figura 36. Proposta para as fragmentações observadas pelo cromatograma (CG-MS) obtido para o produto isolado da reação entre o cloreto de benzoíla e azida **44a**.

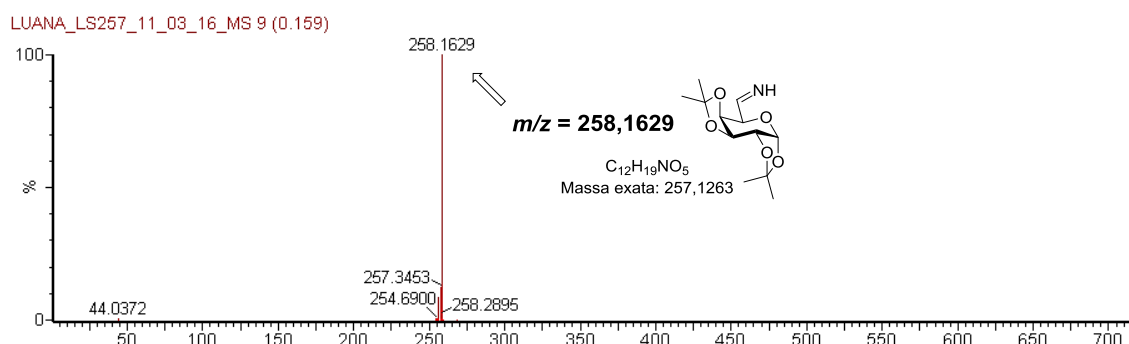
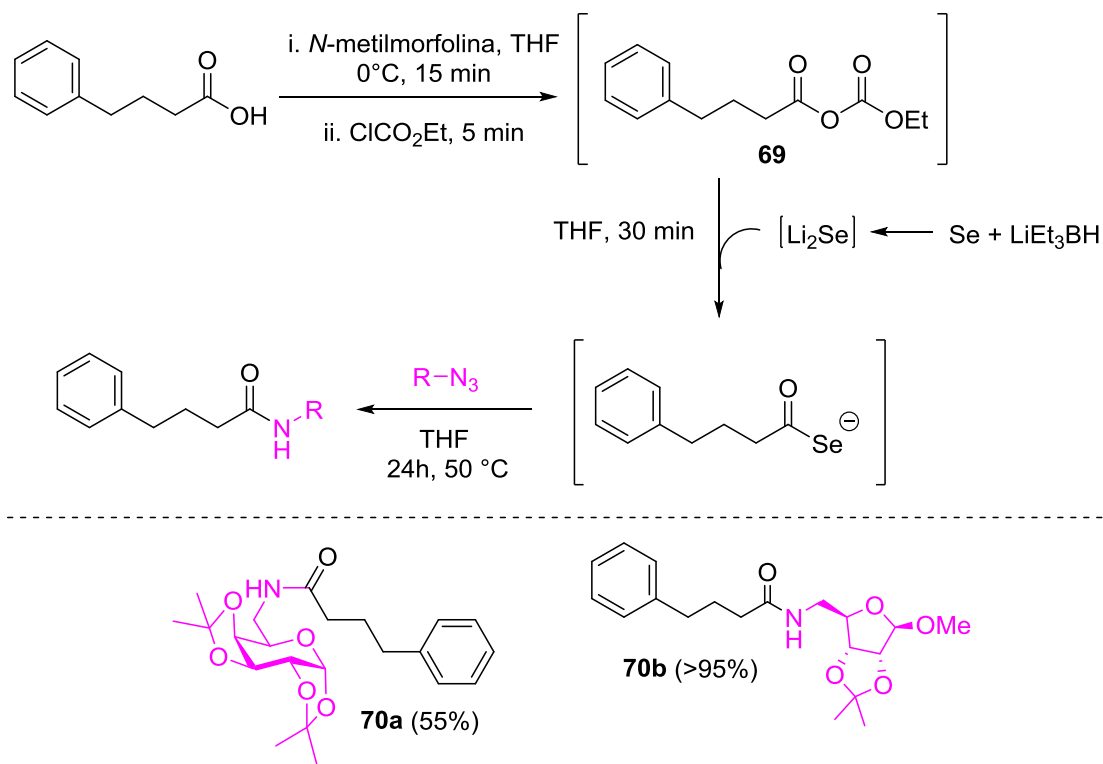


Figura 37. Proposta para a fragmentação observada pelo espectro de massas (HRMS-ESI) obtido para o produto isolado da reação entre o cloreto de benzoíla e azida **44a**.

4.3. AMIDAÇÃO SELENOCARBOXILATO-AZIDA VIA ÁCIDOS CARBOXÍLICOS

Interessados em promover a geração do selenocarboxilato com outros substratos, foi planejada a reação de amidação em quatro etapas *one-pot*, partindo de ácidos carboxílicos a partir da sua ativação *in situ*. Como primeiro teste da metodologia, foi selecionado um ácido carboxílico simples como substrato na geração do selenocarboxilato. O ácido 4-fenilbutírico foi ativado na forma de um anidrido misto,³⁴ pela reação com *N*-metilmorfolina e cloroformiato de etila, que gerou um acil carbonato **69** (Esquema 47). Na sequência, o seleneto de lítio, previamente gerado em um frasco reacional a parte, foi adicionado sob **69** gerando o selenocarboxilato. Após 30 min de reação, foi feita a adição da azida glicosídica, foram testadas as azidas **44c** e **44a**. A evolução de N_2 logo após a adição das azidas no meio reacional, e a precipitação de selênio após 24h, indicaram o término

da reação. As *N*-glicosil amidas **70a** e **70b** foram isoladas por coluna cromatográfica com rendimentos de 55% e 95%, respectivamente.



Esquema 46. Geração do selenocarboxilato via ácido carboxílico.

4.3.1. Síntese de *N*-glicoconjugados graxos

A metodologia de amidação partindo de um ácido carboxílico simples, em uma sequência em quatro etapas ocorreu sem a necessidade de isolamento ou manipulação de nenhum intermediário reativo, com a obtenção das amidas esperadas com rendimentos promissores. Motivados por estes resultados, almejou-se a utilização deste protocolo como método de glicoconjugação na obtenção de moléculas glicoconjugadas apresentando uma ligação amida como *linker*. Selecionou-se três ácidos graxos (ácido oleico, ácido palmítico e ácido esteárico, Figura 38) como precursores da espécie selenocarboxilato para a reação de amidação com as azidas glicosídicas (**44a**, **44c**, **44e**, **44f**, **63**) na obtenção de glicoconjugados.

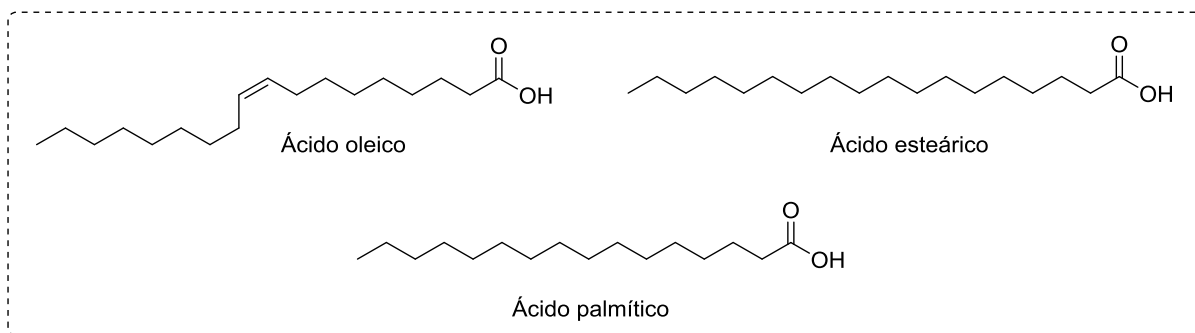
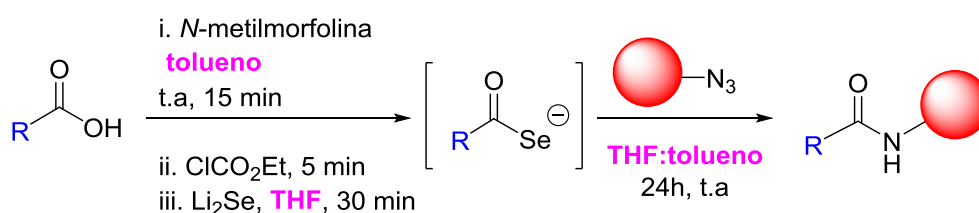


Figura 38. Ácidos graxos utilizados como precursores do selenocarboxilato.

Inicialmente, foram feitos testes nas mesmas condições reacionais utilizadas para o ácido 4-fenilbutírico (Esquema 47), porém estas tentativas apenas forneceram a recuperação da azida após 48h de reação. Acreditando que o problema estava na geração do acil carbonato, devido a baixa solubilidade dos ácidos graxos em THF, cogitou-se a utilização de um co-solvente para a reação. Como o THF é necessário para a geração da espécie nucleofílica de selênio (Li_2Se), foi utilizado um co-solvente na etapa de geração dos respectivos acil carbonatos dos ácidos graxos. Tolueno foi selecionado para solubilização do ácido graxo na primeira etapa da reação, que após adição da espécie Li_2Se resultou em uma mistura final de solventes THF: tolueno na proporção 1:1 (Esquema 48).



Esquema 47. Síntese de *N*-glicosil amidas glicoconjugadas graxas.

Após esta modificação da estratégia inicial, foi possível obter 10 glicoconjugados derivados da reação de amidificação selenocarboxilato-azida partindo-se de ácidos graxos. As amidas obtidas estão representadas no Figura 39. Os rendimentos obtidos após purificação apresentaram uma variação de 10% - 54% (comparando os produtos **73b** e **71b**, Figura 39). Foi observada a precipitação parcial do ácido graxo de partida no meio reacional após 24h de reação, porém não foi possível a recuperação das azidas. Considerando os rendimentos ainda

insatisfatórios, um estudo mais detalhado do uso co-solventes ainda deve ser realizado para alcançar o potencial sintético promissor apresentado por esta reação.

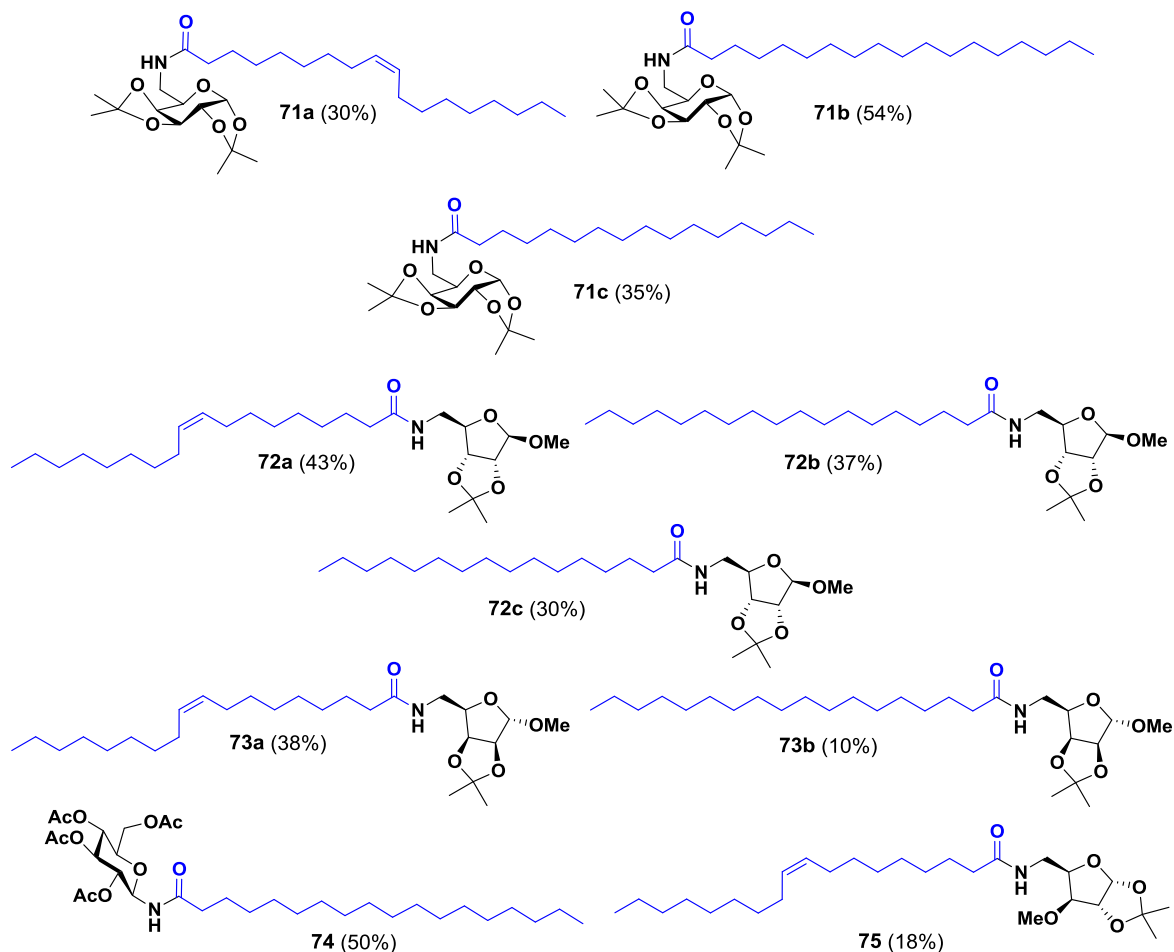


Figura 39. *N*-glicosil amidas glicoconjugadas graxas obtidas.

Como exemplo dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C obtidos para esses glicoconjugados graxos, observam-se nas Figuras 40 e 41, os espectros obtidos para a *N*-glicosil amida **75**, contendo um núcleo furanosídico e cadeia graxa oleica. O hidrogênio na posição anomérica, em 5,90 ppm, é observado como um dubleto ($^3J = 3,8$ Hz) devido ao seu acoplamento em *cis* com o H2, que também é um dubleto, observado em 4,60 ppm (Figura 40). O hidrogênio H4 é observado 4,30 ppm, como um tripleto de dubletos, devido ao seu acoplamento com os hidrogênios metilênicos do anel (H5 e H5') com o mesmo $^3J = 6,0$ Hz, e também pelo acoplamento em *cis* ($^3J = 3,4$ Hz) com o H3 observado como um dubleto em 3,74 ppm. Os hidrogênios do metileno (H5 e H5') do carboidrato são observados em regiões muito próximas, como dois dubletos, em 3,50 e 3,49 ppm, seguidos pelo singleto, referente aos 3

hidrogênios da metoxila, na posição 3 do anel, em 3,42 ppm. Em 2,33 ppm, observa-se o tripleto ($^3J = 7,5$ Hz) referente aos hidrogênios H9 da posição α -carbonila, na sequência é observado um multipletto 2,07 - 1,96 ppm, com uma integral para 4 hidrogênios relacionada aos hidrogênios H15 e H18, dos dois metilenos vizinhos à dupla ligação. Os dois hidrogênios H10 na posição em β à carbonila, são observados em 1,67 - 1,58 ppm como um multipletto. Os hidrogênios de uma das metilas (H7 ou H7') referentes ao acetonídeo, são observados em 1,50 ppm, enquanto que os 3 hidrogênios da segunda metila aparecem coincidentes com os sinais relacionados com os 20 hidrogênios restantes da cadeia alquílica (H11, H12, H13, H14, H19, H20, H21, H22, H23 e H24). Por fim, os hidrogênios da metila terminal H25 são observados como um tripleto em 0,88 ppm com $^3J = 7,0$ Hz.

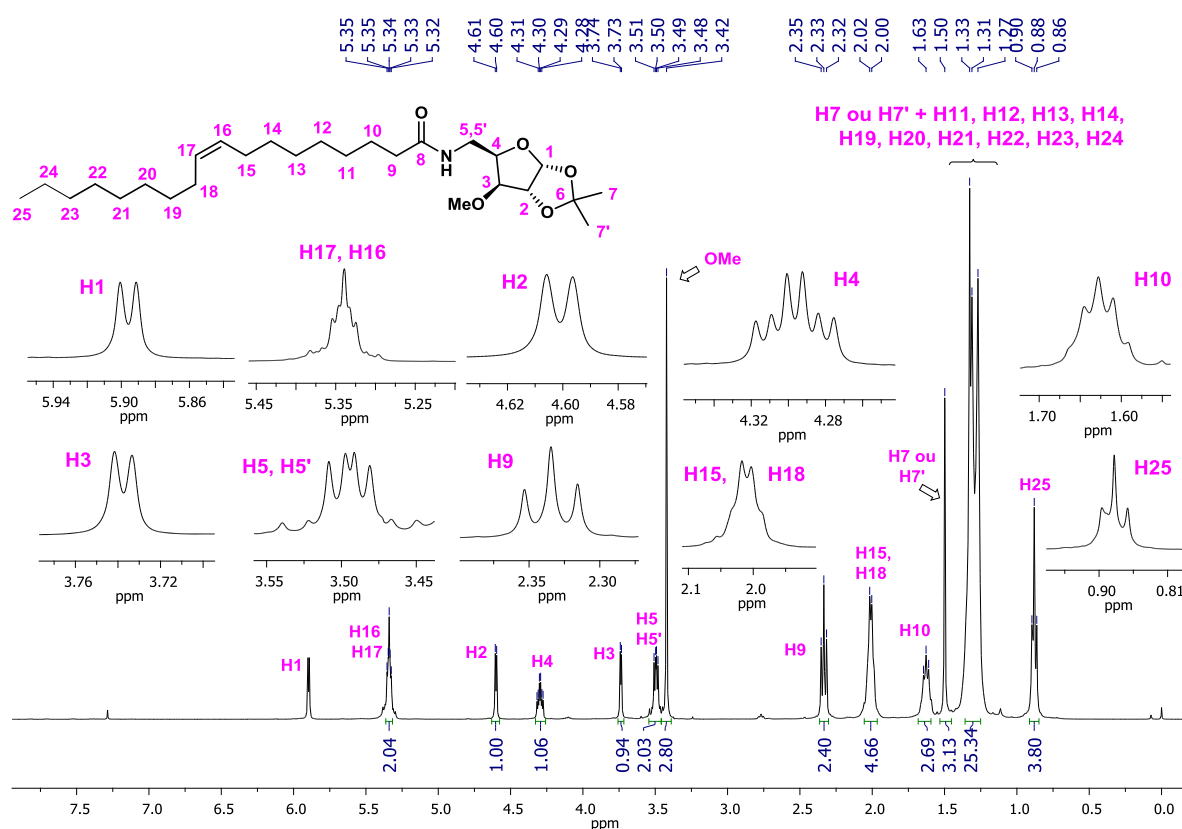


Figura 40. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de **75**.

Os hidrogênios olefínicos (H16 e H17) são observados como um multipletto entre 5,43 e 5,21 ppm, porém, a geometria da ligação dupla não pode ser determinada apenas pelo RMN ^1H , já que os hidrogênios aparecem em região coincidente. Entretanto é conhecido que hidrogênios olefínicos em *cis* apresentam 3J

menores que em *trans*, tendendo a coalescer. Além disso, partiu-se do ácido oleico comercial cuja geometria da ligação é *cis* e acredita-se que nas etapas reacionais que envolveram a obtenção das *N*-glicosil amidas graxas derivadas do ácido oleico, não ocorreu isomerização da ligação dupla. Portanto, foi estabelecido que os produtos derivados do ácido oleico conservaram a geometria da ligação dupla do material de partida.

No espectro de ^{13}C , é possível observar o carbono carbonílico da amida formada (C8) em 179,8 ppm, seguido pelos dois picos referentes aos carbonos da insaturação (C16 e C17) em 129,9 e 129,6 ppm (Figura 41). O carbono quaternário (C6) aparece em 111,8 ppm, seguido pelo carbono anomérico, em 105,0 ppm, e pelos demais carbonos do anel furanosídico (C3, C2 e C4) entre 83,7 e 78,6 ppm. Os carbonos referentes a metoxila e ao metileno do carboidrato, são observados em 57,9 e 48,8 ppm, respectivamente. O carbono C9, na posição α -carboníla é observado em 34,0 ppm, seguido por 8 sinais entre 29,7 – 28,9 ppm e 2 sinais entre 22,6 – 22,5 ppm referentes aos carbonos da porção linear da molécula (C11 – C14, C19 – C24). Os carbonos dos metilenos vizinhos a insaturação (C15 e C18), são observados em um intervalo muito próximos no espectro como dois sinais entre 27,1 - 27,0 ppm. Observa-se as duas metilas do acetonídeo do carboidrato (C7 e C7') entre 26,7 e 26,1 ppm, seguido do sinal atribuído ao carbono C10 na posição β -carboníla em 24,6 ppm. Finalmente, o pico observado em 14,0 ppm pode ser atribuído ao carbono C25 da metila terminal da cadeia alquílica linear. A atribuição descrita para o espectro de ^{13}C (Figura 41) foi elucidada com auxílio da análise de RMN 2D HSQC que será apresentada a seguir.

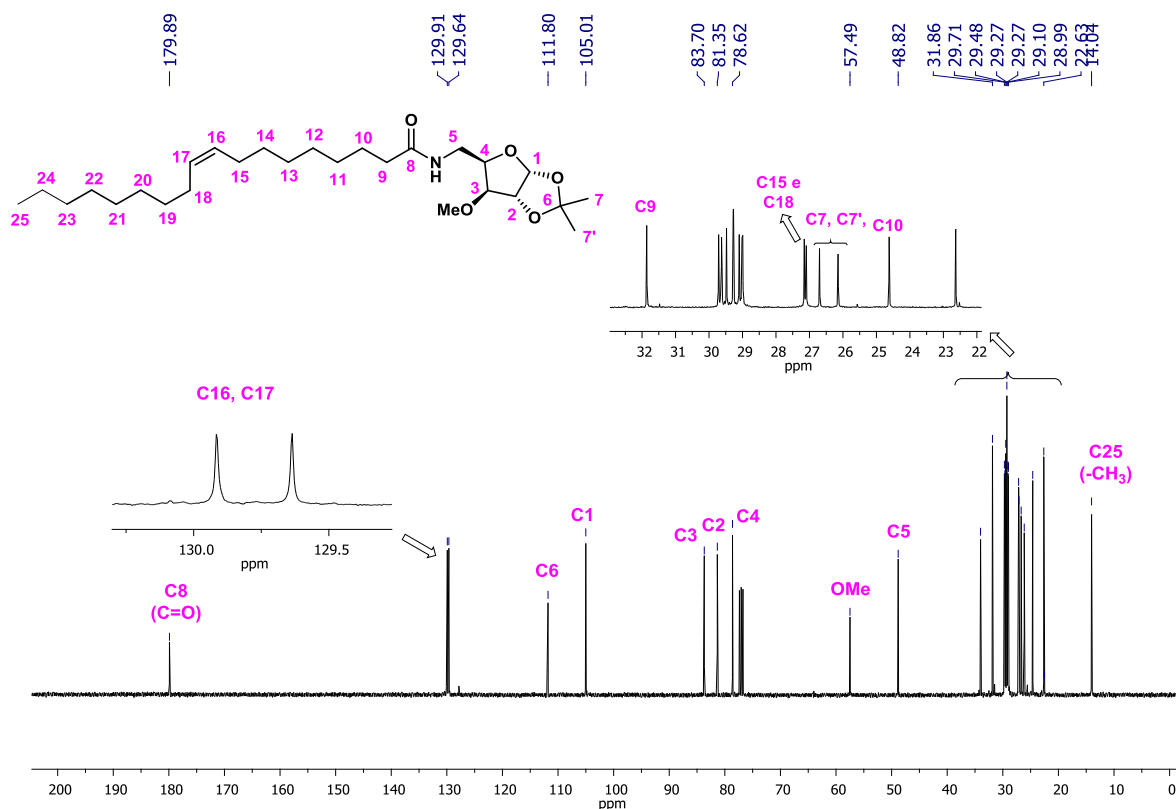


Figura 41. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) de **75**.

Para auxiliar na atribuição os sinais dos hidrogênios foi realizada a técnica de RMN 2D COSY do composto **75** (Figura 42, 43 e 44). Na Figura 42, é possível observar no plano os acoplamentos entre H1-H2, H2-H3, H3-H4, H4-H5,H5', referente aos hidrogênios do carboidrato, confirmando a atribuição feita. O acoplamento entre os hidrogênios α -carbonila e β -carbonila são observados no plano indicados por H9-H10, também os acoplamentos entre os hidrogênios dos metilenos vizinhos à dupla ligação com os hidrogênios dos metilenos vicinais (H15-H14 e H18-H19), e o acoplamentos dos hidrogênios β -carbonila com os hidrogênios em γ -carbonila, H10-H11 (Figura 43). Por fim, o sinal observado no plano do espectro ampliado apresentado na Figura 44, refere-se ao acoplamento entre os hidrogênios olefínicos H16 e H17 com os hidrogênios dos metilenos vicinais H15 e H18.

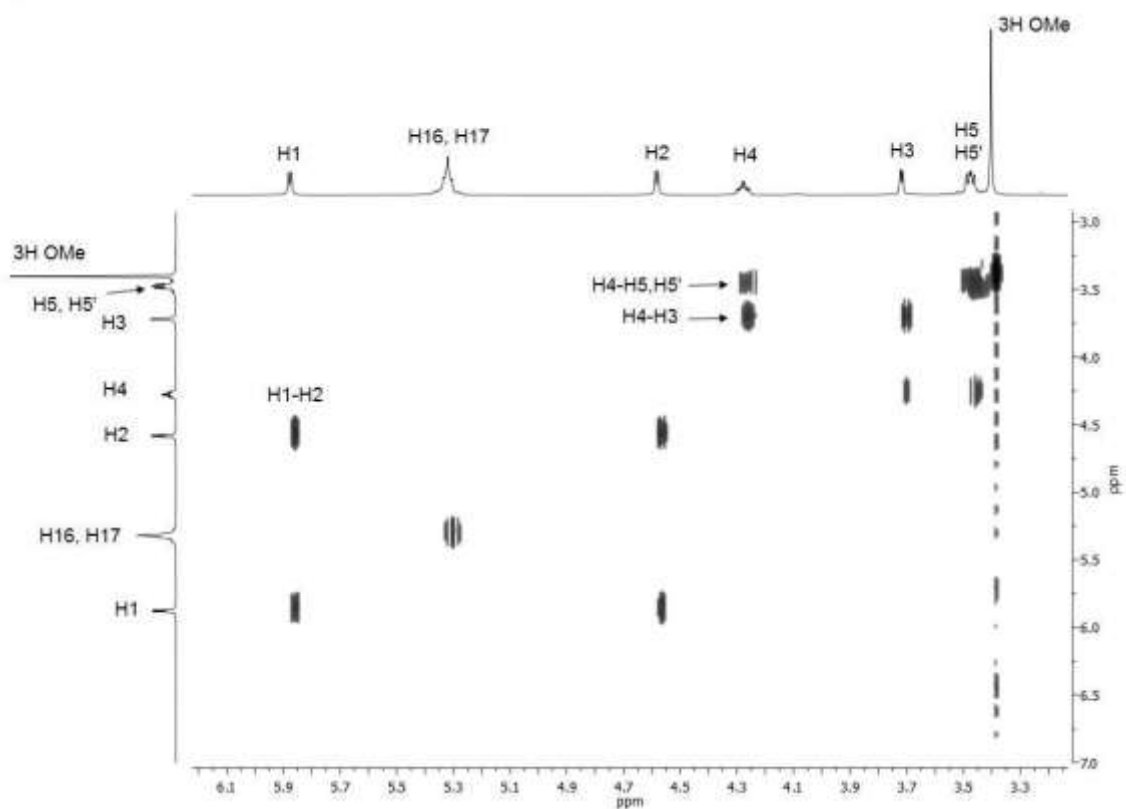


Figura 42. Ampliação do espectro de RMN 2D COSY de **75** entre 3,0 e 7,0 ppm.

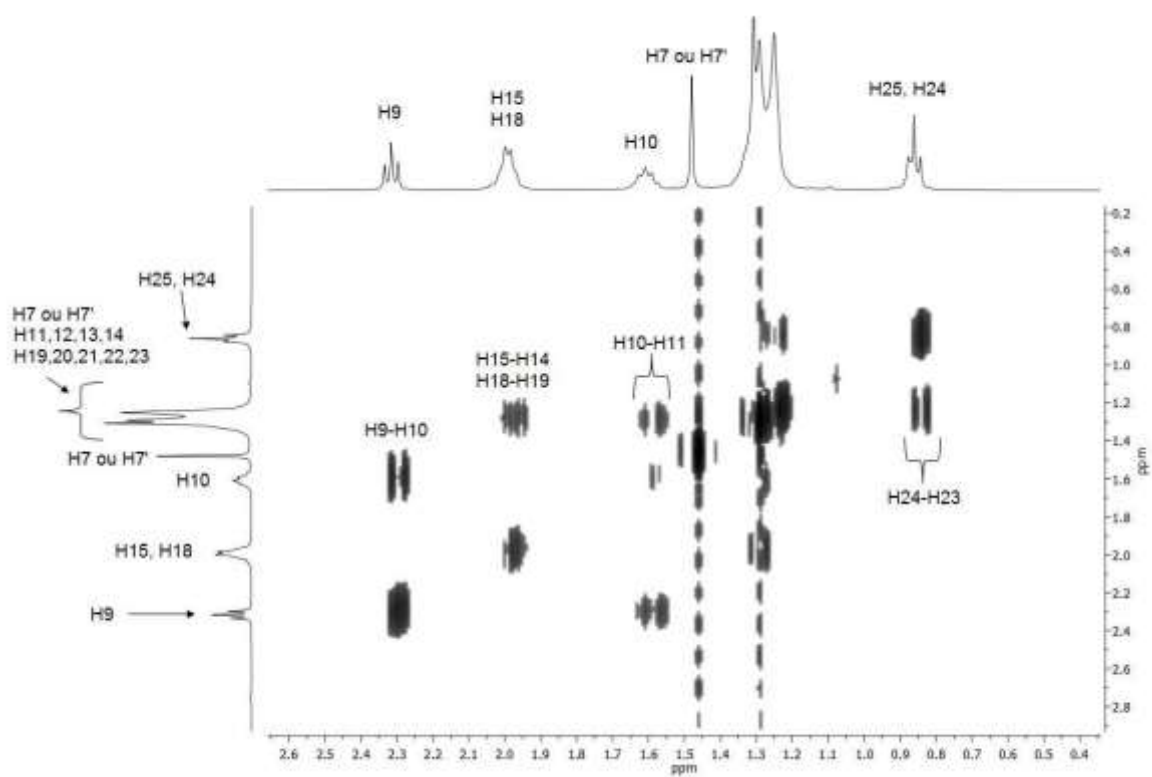


Figura 43. Ampliação do espectro de RMN 2D COSY de **75** entre 0,0 e 3,0 ppm.

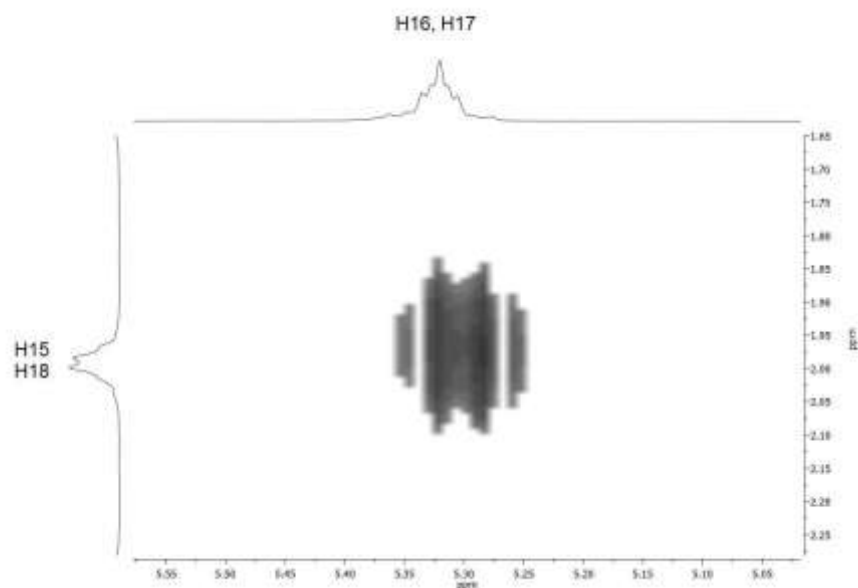


Figura 44. Ampliação do espectro de RMN 2D COSY de **75** destacando o acoplamento H15-H16 e H17-H18.

Através da análise de RMN 2D HSQC obtida para **75** (Figuras 45 e 46), foi possível atribuir a maioria dos carbonos da molécula, com exceção dos carbonos da porção linear da molécula entre C11 – C14, C19 – C24 que são observados em região coincidente no espectro de ^1H . A partir dos acoplamentos do tipo heteronucleares ^{13}C - ^1H (1J) observados foi possível atribuir corretamente os carbonos relacionados a estrutura furanosídica (Figura 45). Os acoplamentos C-H referentes a cadeia linear da estrutura de **75**, são observados na Figura 46, onde também é observado o acoplamento C-H relacionado ao grupo metoxila (OMe) na posição 3 do anel furanosídico.

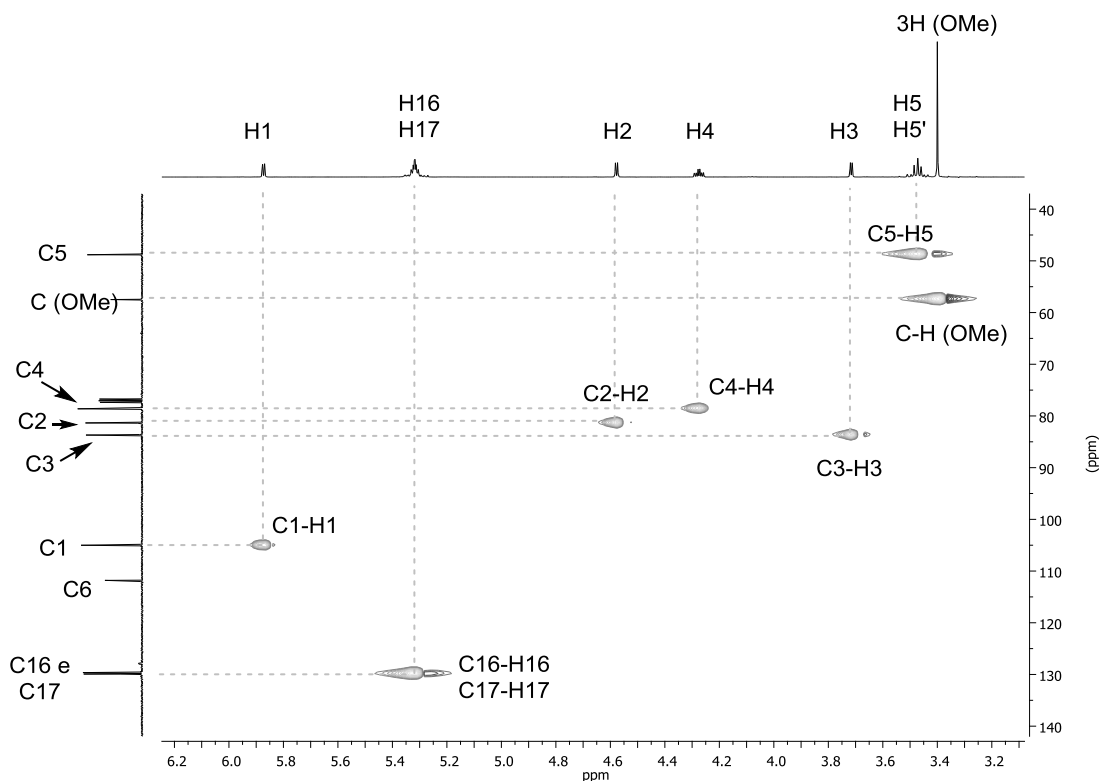


Figura 45. Ampliação do espectro de RMN 2D HSQC de **75** entre 6,0 – 3,0 ppm (^1H) e 140 - 40 ppm (^{13}C).

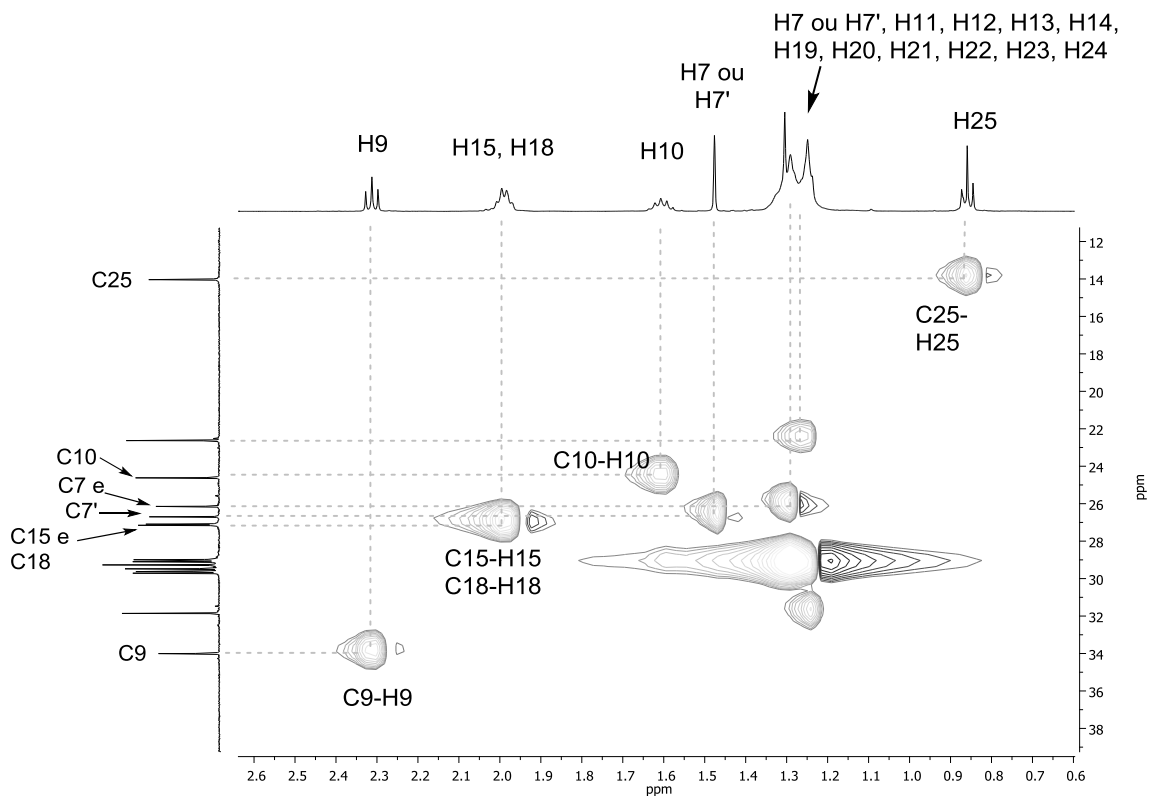
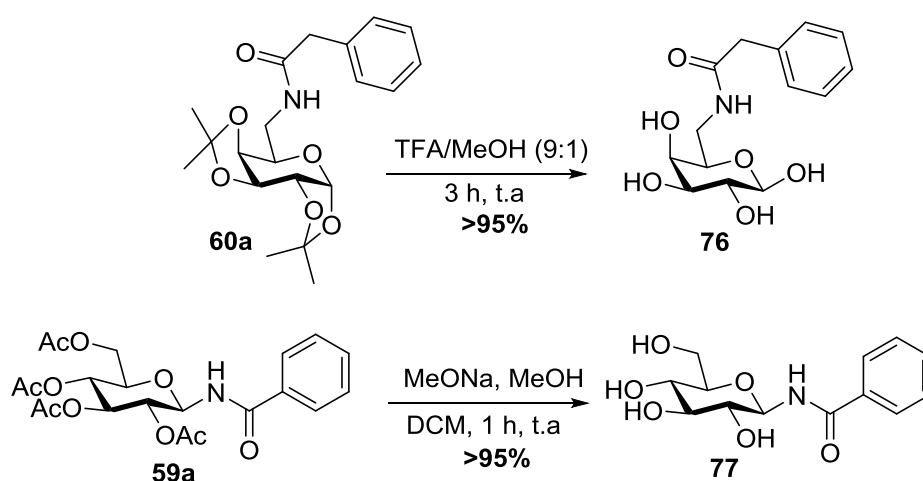


Figura 46. Ampliação do espectro de RMN 2D HSQC de **75** entre 2,8 – 0,6 ppm (^1H) e 40 - 10 ppm (^{13}C).

4.4 DESPROTEÇÃO DE *N*-GLICOSIL AMIDAS

Procurou-se efetuar a desproteção das *N*-glicosil amidas obtidas, devido ao interesse dentro da química de açúcares e da obtenção de moléculas contendo núcleos de carboidratos na sua forma desprotegida. Para isso, foram selecionadas duas *N*-glicosil amidas diferentes contendo os dois grupos protetores que foram utilizados neste projeto, a amida **60a** na qual o grupo amida está ligado na posição 6 do anel piranosídico, protegida na forma de *O,O*-isopropilideno, e **59a**, com o grupo amida na posição anomérica, com as hidroxilas acetiladas (Esquema 49).



Esquema 48. Desproteção das *N*-glicosil amidas selecionadas.

Para o composto **60a**, no qual as quatro hidroxilas estão protegidas na forma de dois acetonídeos, realizou-se o tratamento com ácido trifluoroacético (TFA) na presença de metanol, fornecendo a *N*-glicosil amida **76** apresentando as quatro hidroxilas livres de forma quantitativa. Optou-se por utilizar um método de desproteção que não envolvesse o uso de água, procurando facilitar o isolamento e a purificação do composto desprotegido. Cabe salientar que o método de desproteção com TFA em meio alcoólico conduz ao glicosídeo desprotegido, com a substituição da hidroxila anomérica por um grupo alcoóxi na forma de uma mistura de anômeros $\alpha:\beta$. Porém, ao realizar a hidrólise de **76**, o produto observado por RMN ^1H foi referente a um único anômero formado com a presença de uma hidroxila na posição anomérica (Figura 47). A formação do anômero β pode ser elucidada pelo valor da constante de acoplamento entre o hidrogênio anomérico H1 e o seu

hidrogênio vicinal H2, o $^3J = 7,8$ Hz se refere ao acoplamento axial-axial, que só poderia ser obtido com a hidroxila em β .

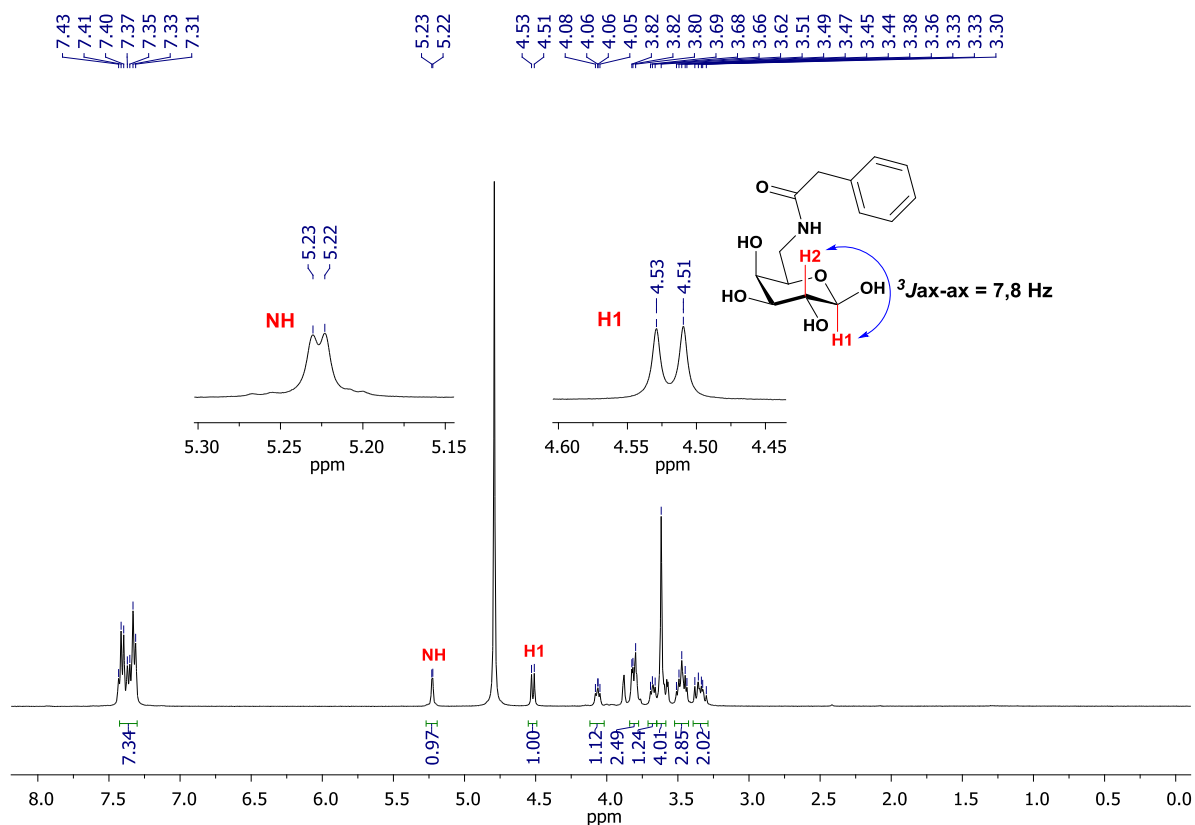


Figura 47. Espectro de RMN de ^1H (D_2O , 400 MHz) da *N*-glicosil amida desprotegida **76**.

Como pode ser observado na Figura 48, a confirmação da desproteção completa da estrutura pode ser evidenciada comparando o espectro do desprotegido **76** com o da amida protegida **60a**. Além da mudança nos deslocamentos químicos dos sinais, a desproteção é confirmada pelo desaparecimento dos sinais referentes às quatro metilas dos dois grupos acetônídeos entre 2,0 e 1,0 ppm.

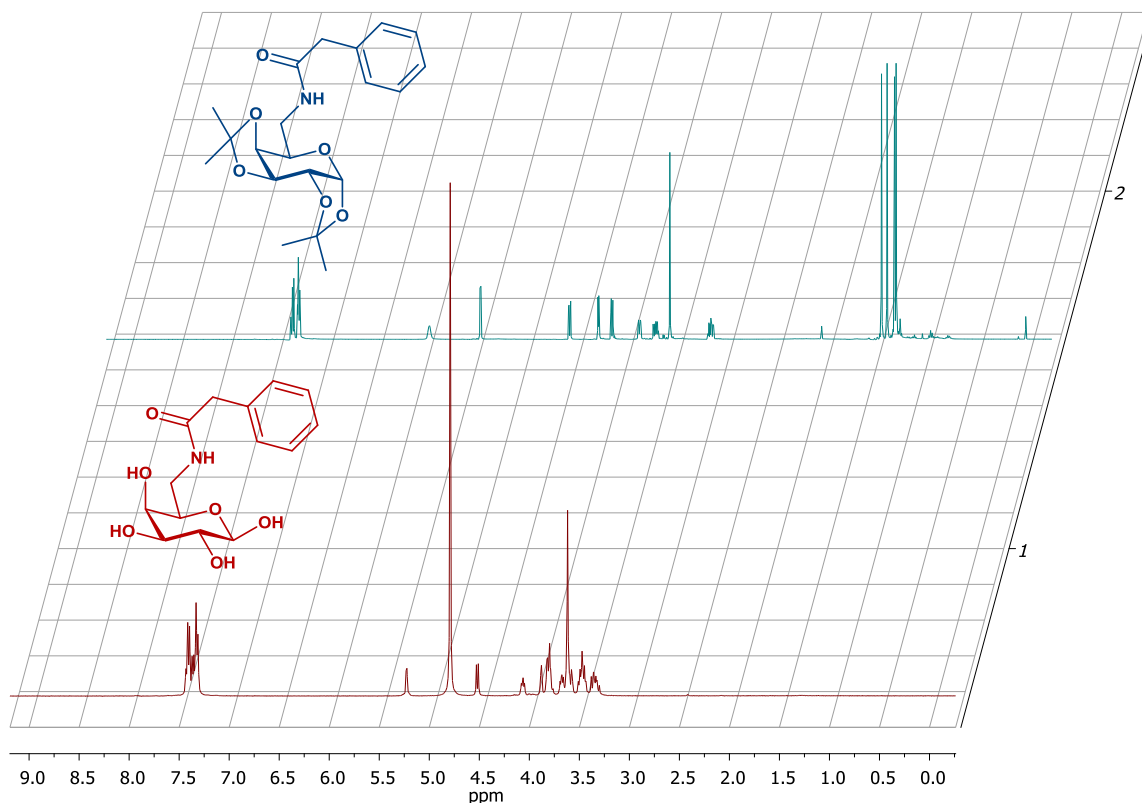


Figura 48. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) sobrepostos da *N*-glicosil amida derivada da D-galactose protegida **60a** (CDCl_3 , acima) e desprotegida **76** (D_2O , abaixo).

Já a amida **59a** tetracetilada derivada da D-glicose, foi hidrolisada pela metodologia clássica de desproteção de Zemplén, utilizando metóxido de sódio em metanol.⁸⁸ Através dessa condição branda de desproteção, foi possível obter o produto desprotegido **77**, com as quatro hidroxilas livres e também sem epimerização. É importante ressaltar, que a desproteção da *N*-glicosil amida anomérica ocorreu sem alteração na estereoquímica da ligação amida, que foi conservada nas condições de desproteção. Através do espectro de RMN de ^{13}C obtido para **77**, é possível confirmar, por comparação com o espectro da amida **59a** protegida, que a desproteção foi efetiva pelo desaparecimento dos picos referentes às quatro carbonilas dos grupos acetilas em torno de 170 ppm, e também das metilas entre 20 e 30 ppm (Figura 49).

⁸⁸ Zemplén, G.; Pacsu, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1929**, 62, 1613.

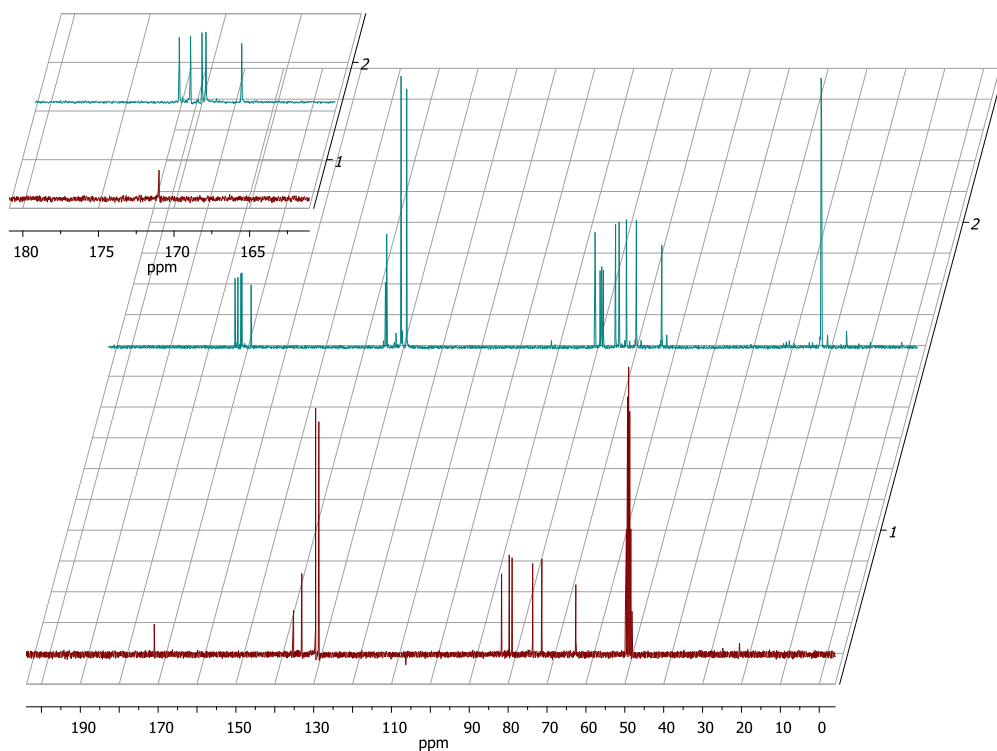


Figura 49. Espectros de RMN ^{13}C (100 MHz) sobrepostos da *N*-glicosil amida derivada da D-glicose protegida **59a** (CDCl_3 , acima) e deprotegida **77** (CD_3OD , abaixo).

Capítulo 5
Conclusões e Considerações Finais

5. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando os objetivos propostos para este projeto de mestrado, foi possível desenvolver uma metodologia de síntese de *N*-glicosil amidas a partir de alterações da reação de amidação azida-selenocarboxilato. Foi possível obter uma série de 43 *N*-glicosil amidas derivadas tanto de carboidratos furanosídicos como piranosídicos, com a formação da ligação amida ocorrendo na posição anomérica, ou na posição primária dos carboidratos, posição não-usual de funcionalização e pouco explorada na literatura.

Os aspectos importantes do novo protocolo desenvolvido, em relação ao já descrito na literatura, residem na geração de um selenocarboxilato de lítio *in situ*, partindo de selênio elementar, evitando a manipulação de espécies reativas de selênio intermediárias, e tendo como sub-produto a formação de N₂ e precipitação de selênio, evidenciando o caráter *traceless* do reagente selenocarboxilato. Além disso, a metodologia apresentou condições brandas de reação e a possibilidade do uso de azidas alifáticas na reação de amidação selenocarboxilato-azida, sendo complementar aos métodos descritos na literatura que apresentavam limitações quando azidas alifáticas foram empregadas.

A versatilidade da metodologia desenvolvida foi demonstrada pelo uso de ácidos carboxílicos como fonte da espécie selenocarboxilato, mostrando que a reação não está limitada ao uso de cloretos de ácido, o que é muito interessante, uma vez que ácidos carboxílicos são reagentes mais baratos e de mais fácil manipulação que seus respectivos cloretos de acila comerciais. Apesar dos rendimentos baixos obtidos para os glicoconjugados derivados dos ácidos graxos, este protocolo mostra-se promissor como uma metodologia de glicoconjugação, tendo em vista a importância dessa classe de moléculas e a necessidade de se desenvolverem metodologias alternativas na obtenção de glicoconjugados.

Parte dos resultados obtidos nesse projeto foram submetidos para a revista *Journal of Organic Chemistry* e o trabalho foi recentemente aceito para a publicação.

Capítulo 6
Experimental

6. EXPERIMENTAL

6.1. MATERIAIS E MÉTODOS

6.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C foram obtidos de espectrômetros Varian VNMRS (Instituto de Química – UFRGS) operando em frequências de 300 MHz e 75 MHz, 400 MHz e 100 MHz ou 500 MHz e 125 MHz, respectivamente, em tubos de 5 mm de diâmetro interno e utilizando clorofórmio (CDCl_3), metanol (CD_3OD) ou água deuterada (D_2O) como solventes. Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm) e são referenciados a partir de tetrametilsilano (TMS) como padrão interno para o RMN de ^1H ($\delta = 0,00$ ppm) ou clorofórmio deuterado (CDCl_3) ($\delta = 7,27$ ppm) e o sinal central do tripleto do clorofórmio deuterado (CDCl_3) para o RMN de ^{13}C ($\delta = 77,0$ ppm). Os sinais foram descritos em ordem decrescente, colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singleto, sl = singleto largo, d = duplete, t = tripleto, q = quarteto, dd = duplo duplete, m = multiplete), o número de hidrogênios deduzido da integral relativa e a constante de acoplamento (J) em Hertz (Hz).

6.1.2. Solventes e Reagentes

Os solventes e reagentes utilizados na execução deste trabalho foram obtidos comercialmente e usados sem tratamento prévio, salvo algumas exceções que foram purificados de acordo com métodos clássicos⁸⁹ que serão citados a seguir. O selênio comercial utilizado proveniente da Merck possui *mesh* igual a 200. O LiEt_3BH foi obtido da Aldrich na forma de uma solução 1M em THF. Diclorometano, THF e tolueno secos utilizados, foram obtidos por um sistema de purificação de solventes da MBraun (MB-SPS-800) de acordo com o método de Timmers.⁹⁰ Dimetilformamida (DMF) foi destilada sob hidreto de cálcio (CaH_2) e armazenada sob peneira

⁸⁹ Armarengo, W. L.; Chai, L. L. C. *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, New York, **1996**.

⁹⁰ Pangborn, A. B.; Giardello, M. A.; Grubbs, R. H.; Rosen, R. K.; Timmers, F. J. *Organometallics* **1996**, *15*, 1518.

molecular. Piridina (py) foi destilada sob hidróxido de potássio (KOH) e armazenada sob peneira molecular. Trietilamina foi destilada sob KOH e armazenada sob KOH. Todos os solventes/ reagentes foram destilados e armazenados sob atmosfera de argônio. Os cloretos de acila foram purificados através de microdestilação em um sistema *short-path*, armazenados sob refrigeração (0 - 8 °C). O cloreto de tosilato comercial foi previamente purificado através de uma extração com DCM, após uma lavagem com solução de hidróxido de sódio (NaOH) 10%. As reações que necessitaram de atmosfera inerte foram feitas através de purgas com alto vácuo seguidas de argônio. O acompanhamento das reações foi monitorado por cromatografia em camada delgada (CCD) utilizando-se cromatofolhas de alumínio recobertas com sílica gel, com métodos de revelação em solução alcoólica ácida de vanilina, ácido fosfomolibdico 7%, ou luz ultravioleta (UV). Os produtos reacionais foram purificados via cromatografia *flash* em coluna com sílica 60 (230-400 *mesh*) e como eluente uma mistura de solventes apropriada, de acordo com o método de Still.⁹¹

6.1.3. Ponto de Fusão

Os pontos de fusão das moléculas foram obtidos utilizando um microscópio óptico Olympus BX41 acoplado a um forno Mettler Toledo FP-90 F 982 T com temperatura controlada.

6.1.4. Análise Óptica

As medidas de rotações óptica foram efetuadas em solução em um polarímetro Jasco P-2000 com lâmpada de sódio, em cubeta de 10 mm de comprimento.

6.1.5. Espectrometria de Massas de Alta Resolução

Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos a partir de um aparelho Waters Synapt HDMS Micro - QTOF operando em modo ESI (*Electron*

⁹¹ Still, W.C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

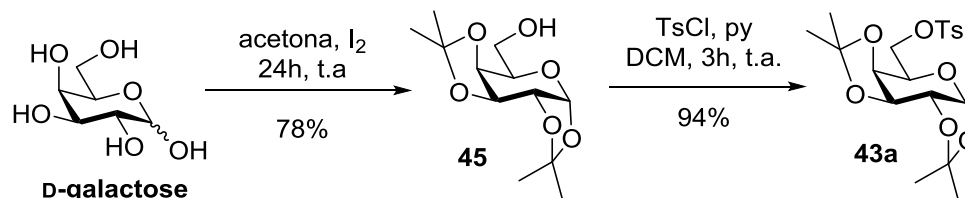
Spray Ionization). As amostras foram diluídas em metanol fornecendo uma solução 50 μM , sendo injetadas diretamente a um fluxo de 10-20 $\mu\text{L}/\text{min}$. O instrumento foi calibrado externamente com os oligômeros do ácido fosfórico (H_3PO_4 0.05% v/v em $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 50:50).

6.1.6. Espectroscopia no Infravermelho

Os espectros no infravermelho por transformada de Fourier (IV) foram obtidos em um espectrômetro Alpha P da Bruker. Os espectros foram obtidos no modo ATR utilizando um cristal de seleneto de zinco (ZnSe).

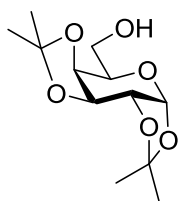
6.2. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS PARA PREPARAÇÃO DOS MATERIAIS DE PARTIDA

6.2.1. Preparação dos Derivados da D-Galactose



Síntese do bis-acetonídeo 45

Em um balão de uma boca de 500 mL, sob sistema aberto, foram adicionados à D-galactose (20,0 mmol, 3,60 g), acetona (200 mL) e I_2 (3,5 mmol, 0,90 g). A mistura reacional ficou sob agitação por 24h ou até que não se observasse carboidrato depositado no fundo do recipiente. Após evaporação de cerca de 2/3 do solvente reacional, foi adicionada solução saturada de tiosulfato de sódio (1 x 100 mL, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$) para que o iodo remanescente fosse consumido até que a mistura apresentasse aspecto incolor. Então, o produto foi extraído com diclorometano (3 x 100 mL), a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio (MgSO_4) e os solventes evaporados em rotaevaporador. O produto bruto foi utilizado diretamente na etapa seguinte, sem a necessidade de purificação.

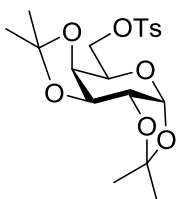


1,2:3,4-di-O-isopropilideno- α -D-galactopiranosose (45). Óleo

amarelo. Rendimento: 4,05g (78%). $R_f = 0,5$ [hexano/AcOEt (5:5)]. Número de Registro CAS: 4064-06-6. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5,57$ (d, $J = 5,0$ Hz, 1H); 4,62 (dd, $J = 7,9; 2,4$ Hz, 1H); 4,34 (dd, $J = 5,0; 2,4$ Hz, 1H); 4,28 (dd, $J = 7,9; 1,6$ Hz, 1H); 3,92 – 3,80 (m, 2H); 3,77 – 3,70 (m, 1H); 2,51 (sl, 1H); 1,54 (s, 3H); 1,46 (s, 3H); 1,34 (s, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 109,3; 108,5; 96,1; 77,0; 71,4; 70,6; 70,4; 68,0; 62,1; 25,9; 25,8; 24,8; 24,2.

Síntese do tosilato 43a

Em um balão de duas bocas, sob atmosfera inerte, adicionou-se piridina (17,1 mmol, 1,37 mL) ao *bis*-acetonídeo **45** (15,5 mmol, 4,05 g) em diclorometano seco (20 mL). Em seguida foi adicionado à mistura cloreto de tosilato (23,3 mmol, 5,59 g), de uma única vez a 0 °C. A mistura reacional foi agitada por 24h a temperatura ambiente. O bruto é lavado com solução saturada de sulfato de cobre (1 x 50 mL, CuSO_4), extraído com diclorometano (3 x 100 mL), a fase orgânica seca com sulfato de magnésio, e o solvente evaporado em rotaevaporador. O produto bruto reacional foi purificado por cromatografia *flash* utilizando acetato de etila/hexano (20:80) como eluente.



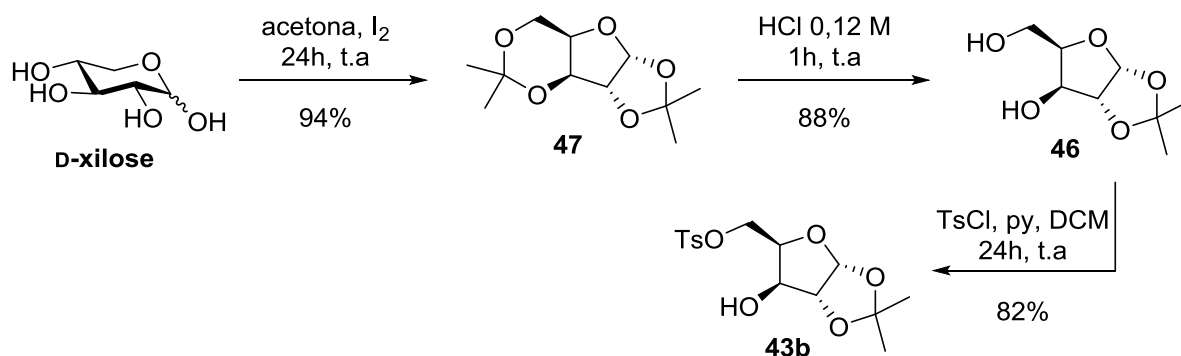
1,2:3,4-di-O-isopilideno-*p*-toluenosulfonato- α -D-galactopiranosose

(43a). Sólido branco. Rendimento: 6,0 g (94%). $R_f = 0,6$ [hexano/AcOEt

(7:3)]. Número de Registro CAS: 4478-43-7. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):

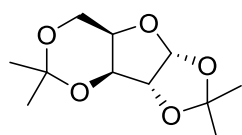
$\delta = 7,80$ (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,33 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 5,45 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H); 4,59 (dd, $J = 7,9$ Hz; 2,5 Hz, 1H); 4,29 (dd, $J = 5,0$ Hz, 2,5 Hz, 1H); 4,24 – 4,15 (m, 2H); 4,12 - 4,04 (m, 2H); 2,44 (s, 3H); 1,50 (s, 3H); 1,34 (s, 3H); 1,31 (s, 3H); 1,28 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 144,8; 132,9; 129,8; 128,2; 109,6; 109,0; 96,2; 70,6; 70,5; 70,4; 68,2; 65,9; 26,0; 25,9; 25,0; 24,4; 21,7$.

6.2.2. Preparação dos Derivados da D-Xilose



Síntese do bis-acetonídeo **47**

Em um balão de uma boca de 500 mL, sob sistema aberto, foi adicionado a D-xilose (20,0 mmol, 3,00 g), acetona (200 mL) e I₂ (3,5 mmol, 0,90 g). A mistura reacional ficou sob agitação por 24h ou até que não se observasse carboidrato depositado no fundo do recipiente. Após evaporação de cerca de 2/3 do solvente reacional, foi adicionado Na₂S₂O₃ (1 x 100 mL) para que o iodo remanescente fosse consumido até que a mistura apresentasse aspecto incolor. Então, o produto foi extraído com diclorometano (3 x 100 mL), a fase orgânica foi seca com MgSO₄ e os solventes evaporados em rotaevaporador. O produto bruto foi utilizado diretamente na etapa seguinte, sem a necessidade de purificação.

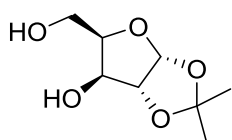


1,2:3,5-di-O-isopropilideno- α -D-xilofuranose (47). Óleo amarelo. Rendimento: 4,32 g (94%). $R_f = 0,5$ [hexano/AcOEt (5:5)]. Número de Registro CAS: 20881-04-3. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 6,00$ (d, $J = 3,7$ Hz, 1H); 4,52 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H); 4,29 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); 4,10 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); 4,09 – 4,07 (m, 1H); 4,04 – 4,02 (m, 1H); 1,49 (s, 3H); 1,45 (s, 3H); 1,38 (s, 3H); 1,32 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 111,5$; 105,0; 97,3; 84,5; 73,0; 71,5; 60,0; 28,7; 26,6; 26,0; 18,5.

Síntese do diol **46**

Para a hidrólise do bis-acetonídeo, foi feita a adição de 25 mL de solução HCl 0,12M (3,0 mmol, 25 mL) à **47** (18,8 mmol, 4,32 g) e agitado a temperatura ambiente

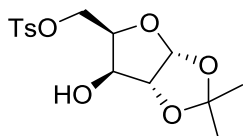
por 1h. Em seguida, foi feita a neutralização da mistura reacional com solução saturada de bicarbonato de sódio (NaHCO₃) até pH neutro. A fase orgânica foi lavada com água destilada (50 mL), extraída com acetato de etila (AcOEt) (3 x 100 mL), e seca com MgSO₄ e o solvente foi evaporado no rotaevaporador e sob alto vácuo. O produto bruto foi utilizado diretamente na etapa subsequente sem necessidade de purificação.



1,2-O-(isopropilideno)-α-D-xilofuranose (46). Óleo amarelo. Rendimento: 3,14 g (88%). $R_f = 0,2$ [hexano/AcOEt (5:5)]. Número de Registro CAS: 20031-21-4. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 5,99 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H); 4,53 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H); 4,33 (sl, 1H); 4,21 – 3,99 (m, 4H), 3,06 (sl, 1H); 1,49 (s, 3H); 1,33 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ = 111,7; 104,6; 85,4; 79,0; 76,2; 60,6; 26,6; 26,0.

Síntese do tosilato 43b

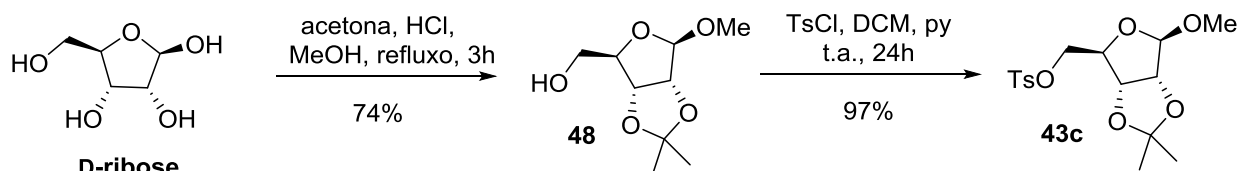
Cloreto de tosilato (24,8 mmol, 4,71 g) foi adicionado a 0°C a uma solução do diol **46** (16,5 mmol, 3,14 g) em piridina seca (18,2 mmol, 1,45 mL) e diclorometano seco (20 mL) sob atmosfera inerte. A reação foi mantida sob agitação por 24h a temperatura ambiente. Após esse período, foi adicionada solução saturada de CuSO₄ e filtrado. Lavou-se a fase orgânica com solução de NaCl saturada (1 x 100 mL) e extraiu-se o produto com diclorometano (3 x 100 mL), a fase orgânica foi seca com MgSO₄ e o solvente removido no rotaevaporador. O produto bruto reacional foi purificado por cromatografia *flash*, utilizando acetato de etila/hexano (30:70) como eluente.



1,2-O-isopropilideno-5-p-toluenosulfonato-α-D-xilofuranose (43b). Sólido branco. Rendimento: 5,00 g (82%). $R_f = 0,4$ [hexano/AcOEt (7:3)]. Número de Registro CAS: 20513-95-5. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ = 7,80 (d, $J = 8,0$, 2H); 7,35 (d, $J = 8,0$, 2H); 5,87 (d, $J = 3,5$, 1H); 4,50 (d, $J = 3,5$, 1H); 4,37 - 4,26 (m, 3H); 4,20 - 4,10 (m, 1H); 2,62 (sl, 1H);

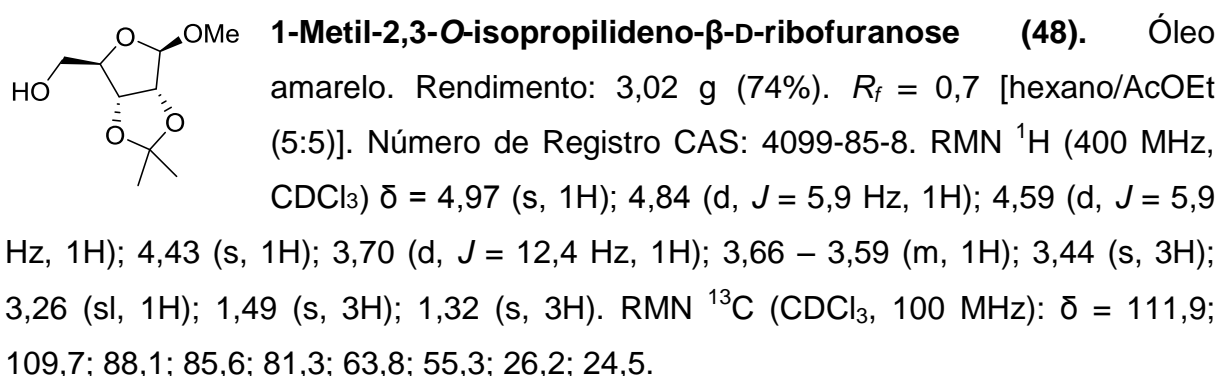
2,44 (s, 3H); 1,45 (s, 3H); 1,29 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 145,3; 132,3; 130,0; 128,0; 112,1; 105,0; 85,1; 66,6; 28,2; 26,8; 21,7.

6.2.3 Preparação dos Derivados da D-Ribose



Síntese do acetonídeo 48

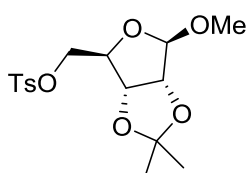
Em balão de 200mL, a uma solução de D-ribose (20 mmol, 3,00 g), em metanol (60 mL) e acetona (60 mL), foi feita a adição de ácido clorídrico concentrado (20,0 mmol, 1,5 mL). O sistema foi deixado em refluxo sob agitação por 3 horas. Após este período resfriou-se o sistema e neutralizou-se com solução saturada de NaHCO_3 até pH neutro. A fase orgânica foi lavada com água destilada e o produto foi extraído com AcOEt (3 x 100 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 e os solventes foram evaporados em rotaevaporador. O produto obtido foi utilizado diretamente na etapa seguinte, sem necessidade de purificação.



Síntese do tosilato 43c

Ao acetonídeo **48** (14,8 mmol, 3,02 g), dissolvido em diclorometano seco (20 mL) e piridina seca (16,3mmol, 1,3 mL), foi adicionado cloreto de tosila (22,2 mmol,

4,22 g) a 0 °C sob atmosfera inerte. Então, o banho de gelo foi retirado e a mistura reacional permaneceu sob agitação por 24 h a t.a. Após esse período, foi adicionado solução saturada de CuSO₄ (1 x 50 mL) e filtrado. Lavou-se o bruto com solução de NaCl saturada (1 x 50 mL) e extraiu-se o produto com diclorometano (3 x 100 mL), a fase orgânica foi seca com MgSO₄ e o solvente removido no rotaevaporador. O produto bruto reacional foi purificado por cromatografia *flash*, utilizando acetato de etila/hexano (30:70) como eluente.

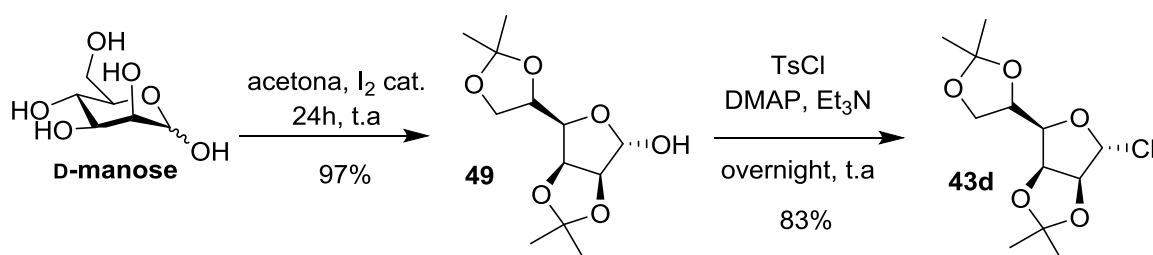


1-Metil-2,3-O-isopropilideno-5-*p*-toluenosulfonato-β-D-ribofuranose (43b). Sólido branco. Rendimento: 5,14 g (97%). *R_f*

= 0,6 [hexano/AcOEt (7:3)]. Número de Registro CAS: 4137-56-8.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,80 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 7,36 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 4,93 (s, 1H); 4,60 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H); 4,53 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H); 4,31 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H); 4,03 – 4,01 (m, 1H); 4,01 - 4,00 (m, 1H); 3,23 (s, 3H); 2,45 (s, 3H); 1,44 (s, 3H); 1,28 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ = 144,9; 132,6; 129,8; 127,8; 112,5; 109,3; 84,7; 83,4; 81,2; 69,1; 54,8; 26,2; 24,73; 21,5.

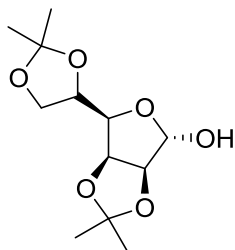
6.2.4. Preparação dos Derivados da D-Manose



Síntese do bis-acetonídeo 49

Em um balão de uma boca de 500 mL, sob sistema aberto, foi adicionado à D-manose (20,0 mmol, 3,6 g) sob suspensão em acetona (150 mL), I₂ (3,5 mmol, 0,90 g). A mistura reacional ficou sob agitação por 24h ou até que não se observasse carboidrato depositado no fundo do recipiente. Após evaporação de cerca de 2/3 do solvente reacional, foi adicionado Na₂S₂O₃ até que a mistura apresentasse aspecto incolor. Então, a fase orgânica foi lavada com solução de

NaCl saturado (1 x 100 mL) e extraído com AcOEt (3 x 100 mL), a fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e concentrada em rotaevaporador. O bruto foi utilizado diretamente na etapa seguinte, sem a necessidade de purificação.



2,3:5,6-Di-O-isopropilideno- α -D-manofuranose (49). Sólido

branco. Rendimento: 5,04 g (97%). $R_f = 0,5$ [hexano/AcOEt (7:3)].

Número de Registro CAS: 14131-84-1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 5,32$ (d, $J = 2,5$ Hz, 1H); 4,76 (dd, $J = 5,9; 3,6$ Hz, 1H);

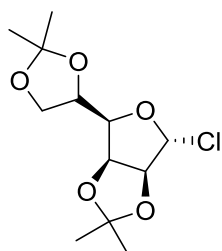
4,55 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H); 4,38 – 4,33 (m, 1H); 4,13 (dd, $J = 7,1; 3,6$

Hz, 1H); 4,06 – 3,97 (m, 2H); 1,41 (s, 3H); 1,41 (s, 3H); 1,33 (s, 3H); 1,28 (s, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 112,4; 109,0; 101,0; 85,4; 79,9; 79,5; 73,1; 66,3; 26,6; 25,7; 25,0; 24,3$.

Síntese do cloreto glicosídico 43d

Em um balão sob atmosfera inerte, à uma solução de **49** (20,0 mmol, 5,20 g) em 30 mL de diclorometano seco, foi adicionado *N,N*-dimetil-4-aminopiridina (DMAP, 11,9 mmol, 1,40 g), cloreto de tosila (30 mmol, 5,70 g) e trietilamina (Et₃N, 25 mmol, 3,5 mL) a t.a. A reação ficou sob agitação a temperatura ambiente durante a noite. O produto foi extraído diluindo a mistura reacional com éter (1 x 100 mL), o precipitado removido por filtração, então a solução foi lavada com solução aquosa 10% de sulfato de cobre (1 x 50 mL), seguida de solução aquosa de NaHCO₃ (1 x 50 mL), solução saturada de NaCl (1 x 50 mL), extraída com éter (2 x 100 mL) e a fase orgânica seca com MgSO₄, filtrada e o produto bruto foi concentrado sob vácuo. O produto foi purificado por cromatografia *flash* utilizando acetato de etila/hexano (20:80) como eluente.



Cloreto 2,3:5,6-di-O-isopropilideno- α -D-manofuranosil (43d).

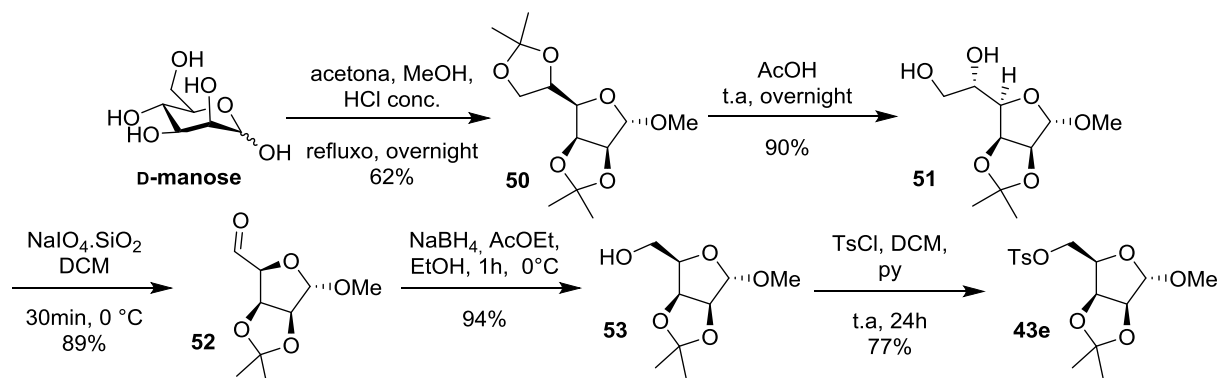
Óleo amarelo. Rendimento: 4,61 g (83%). $R_f = 0,7$ [hexano/AcOEt

(9:1)]. Número de Registro CAS: 17087-84-2. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 6,08$ (s, 1H); 4,96 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H); 4,88 (dd, $J = 5,8;$

3,6 Hz, 1H); 4,43 (ddd, $J = 7,8; 6,2; 4,5$ Hz, 1H); 4,21 (dd, $J = 7,8;$

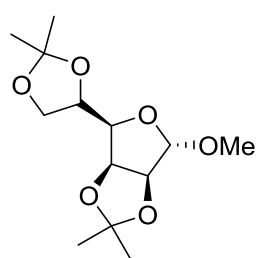
3,6 Hz, 1H); 4,10 (dd, $J = 8,8; 6,2$ Hz, 1H); 4,01 (dd, $J = 8,8, 4,5$ Hz, 1H); 1,46 (s,

6H); 1,38 (s, 3H); 1,33 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 113,1; 109,3; 97,5; 89,0; 82,2; 78,3; 72,2; 66,5; 26,7; 25,6; 25,0; 24,4.



Síntese do bis-acetonídeo 50

Em um balão de duas bocas de 100 mL, a uma solução de D-manose (20 mmol, 3,6 g) em acetona (20 mL) e metanol (15 mL) foram adicionadas quantidades catalíticas de ácido clorídrico concentrado (4,5 mmol, 0,34 mL). A solução foi agitada sob refluxo durante a noite. Após o resfriamento da solução, a mistura foi neutralizada com piridina, lavada com solução saturada de CuSO_4 (1 x 50 mL), e o produto extraído com AcOEt (3 x 100 mL), a fase orgânica foi seca com MgSO_4 , filtrada e concentrada em rotaevaporador. O produto bruto foi utilizado diretamente na etapa seguinte, sem a necessidade de purificação.

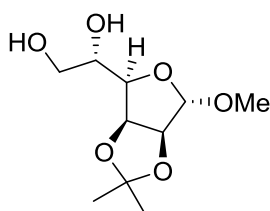


1-Metil-2,3:5,6-di-O-isopropilideno- α -D-manofuranose (50).

Óleo amarelo. Rendimento: 3,40 g (62%). R_f = 0,8 [hexano/AcOEt (7:3)]. Número de Registro CAS: 26255-73-2. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 4,90 (s, 1H); 4,84 (dd, J = 5,9; 3,7 Hz, 1H); 4,57 (d, J = 5,9 Hz, 1H); 4,05 – 3,98 (m, 1H); 3,92 (dd, J = 8,3; 3,7 Hz, 1H); 3,75 – 3,66 (m, 1H); 3,42 (d, J = 5,2 Hz, 1H); 3,31 (s, 3H); 1,48 (s, 4H); 1,34 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 112,5; 107,0; 84,6; 79,9; 79,0; 70,0; 64,3; 54,4; 25,8; 24,6.

Síntese do diol vicinal 51

Ao bis-acetonídeo **50** (10 mmol, 2,70 g), obtido na etapa anterior, foi adicionado uma solução de ácido acético 60% (50 mL) que permaneceu sob agitação por 16 horas à temperatura ambiente, ou até fosse observado o consumo de todo material de partida por CCD. Após esse período, o solvente foi co-evaporado com o auxílio de água e tolueno em rotaevaporador. O produto bruto foi diluído em AcOEt, lavado com solução saturada de NaHCO₃ (1 x 100 mL) e extraído com AcOEt (3 x 100 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e o produto concentrado sob pressão reduzida. O bruto foi novamente utilizado na etapa seguinte sem a necessidade de purificação.



1-Metil-2,3-O-isopropilideno- α -D-manofuranose (51). Óleo transparente. Rendimento: 2,11 g (90%). $R_f = 0,4$ [hexano/AcOEt (5:5)]. Número de Registro CAS: 27954-10-5. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 4,91$ (s, 1H); 4,84 (dd, $J = 5,9$; 3,9 Hz, 1H); 4,57 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H); 4,05 – 3,97 (m, 1H); 3,93 (dd, $J = 8,1$; 3,9 Hz, 1H); 3,87 (dd, $J = 11,4$; 2,3 Hz, 1H); 3,72 (dd, $J = 11,4$; 5,9 Hz, 1H); 3,31 (s, 3H), 3,20 (sl, 1H); 2,66 (sl, 1H); 1,48 (s, 3H); 1,34 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz): $\delta = 112,6$; 107,0; 84,6; 80,0; 79,1; 70,3; 64,4; 54,5; 25,9; 24,6.

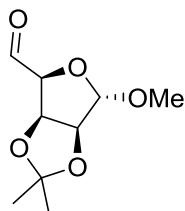
Preparação de NaIO₄.SiO₂ por impregnação^{80b}

Foram dissolvidos 2,57 g de NaIO₄ em 5 mL de água destilada a quente (70°C) em um balão de 25 mL. À solução ainda quente, foram adicionados 10 g de sílica 230-400 mesh com agitação vigorosa e aquecimento até a obtenção de um pó fino e seco.

Síntese do aldeído 52

Em um balão de 100 mL, sob atmosfera aberta, foi adicionado a uma suspensão de NaIO₄.SiO₂ (10 g) em diclorometano (25 mL), uma solução do diol **51**

(5 mmol, 1, 17 g) sob agitação vigorosa. A mistura foi vigorosamente agitada por 30 min à 0 °C, e então filtrada em funil de vidro sinterizado e lavada com diclorometano (4 x 50 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e evaporado. O produto foi concentrado sob alto vácuo, levando ao aldeído sem a necessidade de purificação.

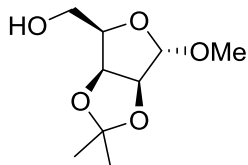


1-Metil-2,3-O-isopropilideno- α -D-mano-pentaldeído-1,4-furanose

(52). Óleo branco. Rendimento: 0,90 g (89%). $R_f = 0,7$ [hexano/AcOEt (5:5)]. Número de Registro CAS: 63029-10-7. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 9,66$ (s, 1H); 5,09 (s, 1H); 5,08 – 5,06 (m, 1H); 4,62 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H); 4,38 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H); 3,37 (s, 3H); 1,43 (s, 3H); 1,29 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz): $\delta = 197,7$; 113,4; 107,7; 84,4; 83,9; 80,7; 54,9; 25,7; 24,5.

Síntese do álcool 53

A uma solução do aldeído **52** (12,8 mmol) em AcOEt (70 mL) e EtOH (40 mL), foram adicionadas porções de NaBH₄ (25,6 mmol, 0,97 g) a 0 °C. A mistura permaneceu sob agitação por 30 min a 0 °C. Após, foi adicionada acetona e o banho de gelo retirado, permanecendo sob agitação por mais 15 min. Após esse período, a mistura reacional foi concentrada até 2/3 do volume de solventes original, e a fase orgânica lavada com solução aquosa saturada de NaCl (1 x 50 mL), seguida da adição de solução de HCl 1M até que não fosse observado mais borbulhamento. O produto foi extraído com diclorometano (3 x 70 mL), a fase orgânica seca com MgSO₄, filtrada e concentrada em rotaevaporador. O produto bruto foi utilizado diretamente na etapa seguinte.

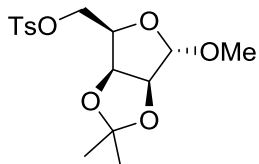


1-Metil-2,3-O-isopropilideno- α -D-manofuranose (53). Líquido

incolor. Rendimento: 2,45 g (94%). $R_f = 0,6$ [hexano/AcOEt (5:5)]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 4,92$ (s, 1H); 4,76 (dd, $J = 8,0$; 5,9 Hz, 1H); 4,56 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H); 4,03 (dd, $J = 8,0$; 5,3 Hz, 1H); 3,94 (dd, $J = 11,8$; 5,3 Hz, 1H); 3,89 (dd, $J = 11,8$; 5,3 Hz, 1H); 3,32 (s, 3H); 2,33 (sl, 1H); 1,44 (s, 3H); 1,29 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 112,6$; 106,9; 85,0; 80,2; 79,2; 60,9; 54,6; 25,8; 24,5.

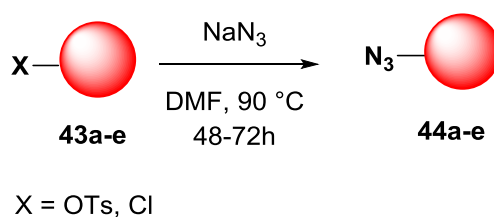
Síntese do tosilato 43e

Cloreto de tosilato (9,0 mmol, 1,71 g) foi adicionado a 0 °C a uma solução do álcool **53** (6,0 mmol, 1,71 g) em piridina (6,6 mmol, 0,5 mL) e diclorometano (6 mL). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 24h e na sequência, a fase orgânica foi lavada com água destilada (1 x 50 mL) e solução de CuSO₄ (1 x 20 mL) para remover a piridina. Extraíu-se o bruto com acetato de etila (3 x 100 mL) e fase orgânica foi seca com MgSO₄ e evaporada em rotaevaporador. O produto bruto foi purificado por cromatografia *flash* utilizando acetato de etila/hexano (30:70) como eluente.



1-Metil-2,3-O-isopropilideno-5-p-toluenosulfonato- α -D-mannofuranose (43e). Sólido branco. Rendimento: 1,65 g (77%). $R_f = 0,8$ [hexano/AcOEt (7:3)]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7,82$ (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); $7,35$ (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); $4,85$ (s, 1H); $4,67$ (dd, $J = 5,9; 4,0$ Hz, 1H); $4,52$ (d, $J = 5,9$ Hz, 1H); $4,32$ (dd, $J = 10,3; 4,0$ Hz, 1H); $4,24 - 4,12$ (m, 2H); $3,28$ (s, 3H); $2,45$ (s, 3H); $1,33$ (s, 3H); $1,25$ (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 144,7; 132,8; 129,7; 128,0; 112,8; 107,2; 84,7; 79,3; 77,2; 67,9; 54,7; 25,8; 24,6; 21,6$.

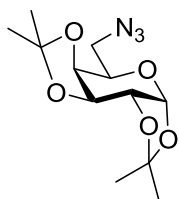
6.2.5. Preparação das Azidas Glicosídicas



O método de obtenção das azidas glicosídicas segue o mesmo procedimento para os tosilatos **43a**, **43b**, **43c**, **43e** e cloreto **43d**, com exceção dos derivados da D-glicose que serão discutidos a seguir.

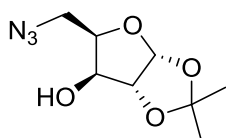
Em um balão de duas bocas, sob atmosfera inerte, o precursor glicosídico (1 eq. de tosilato ou haleto) foi dissolvido em *N,N*-dimetilformamida (DMF) (1 mL/ 1 mmol. do precursor do açúcar), seguida da adição de azida de sódio (NaN₃) (1,5 eq).

A solução permaneceu sob agitação por 48-72h a 90°C, e a formação do produto foi monitorada por CCD. Após evaporação do solvente da reação em rotaevaporador, o tratamento da reação foi realizado pela dissolução do bruto reacional em diclorometano e lavagem da fase orgânica com solução saturada de NaCl (1 x 50 mL). O produto foi extraído diclorometano (3 x 70 mL), a fase orgânica seca com MgSO₄, filtrada e o solvente evaporado em rotaevaporador. O produto bruto foi purificado por cromatografia *flash* utilizando acetato de etila/hexano como eluente.



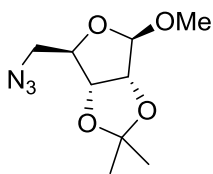
6-Azido-6-desoxi-1,2:3,4-di-O-isopropilideno- α -D-galactopiranosose (44a).

Óleo amarelo. Rendimento: 1,83 g (72%). $[\alpha]_D^{20} = -29.4^\circ$ (c 1,000, CH₂Cl₂). $R_f = 0,7$ [hexano/AcOEt (9:1)]. Número de Registro CAS: 4711-00-6. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 5,55$ (d, $J = 5,0$ Hz, 1H); 4,63 (dd, $J = 7,9$; $J = 2,5$ Hz, 1H); 4,34 (dd, $J = 5,0$; $J = 2,5$ Hz, 1H); 4,20 (dd, $J = 7,9$; $J = 2,0$ Hz, 1H); 3,92 (ddd, $J = 7,5$; $J = 5,3$; $J = 2,0$ Hz, 1H); 3,52 (dd, $J = 12,7$; $J = 7,5$ Hz, 1H); 3,36 (dd, $J = 12,7$; $J = 5,3$ Hz, 1H); 1,55 (s, 3H); 1,46 (s, 3H); 1,35 (s, 6H). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): $\delta = 109,7$; 108,9; 96,5; 71,3; 70,9; 70,5; 67,1; 50,8; 26,2; 26,1; 25,0; 24,6. IV (ν_{max} , cm⁻¹): 2987, 2936, 2361, 2098, 1455, 1373, 1253, 1207, 1165, 1063, 1002, 888, 510, 489.



5-Azido-5-desoxi-1,2-O-isopropilideno- α -D-xilofuranose (44b).

Sólido branco. Rendimento: 1,55 g (90%). $[\alpha]_D^{20} = -41,7^\circ$ (c 1,000, CH₂Cl₂). P.F.: 65 - 67 ° C. $R_f = 0,6$ [hexano/AcOEt (7:3)]. Número de Registro CAS: 4711-03-9. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 5,91$ (d, $J = 3,7$ Hz, 1H); 4,48 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H); 4,24 (td, $J = 6,2$; 2,8 Hz, 1H); 4,21 - 4,17 (m, 1H); 3,56 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H); 2,86 - 2,82 (m, 1H); 1,46 (s, 3H); 1,28 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 111,9$; 104,6; 85,1; 78,3; 74,8; 49,0; 26,5; 26,0. IV (ν_{max} , cm⁻¹): 3396, 2984, 2930, 2357, 2095, 1454, 1377, 1215, 1061, 1007, 853, 741, 629.

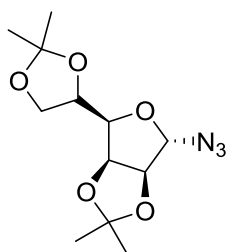


1-Metil-5-azido-5-desoxi-2,3-O-isopropilideno- β -D-ribofuranose

(44c). Óleo amarelo. Rendimento: 1,53 g (76%). $[\alpha]_D^{20} = -56,6^\circ$ (c 1,000, CH₂Cl₂). $R_f = 0,8$ [hexano/AcOEt (9:1)].

Número de Registro CAS: 62819-24-3. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):

$\delta = 5,0$ (s, 1H); 4,61 (s, 2H); 4,30 (dd, $J = 7,5$; $J = 6,8$ Hz, 1H); 3,45 (dd, $J = 12,6$; $J = 7,5$ Hz 1H); 3,38 (s, 3H, OMe); 3,27 (dd, $J = 12,6$; $J = 6,8$ Hz, 1H); 1,49 (s, 3H); 1,32 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): $\delta = 112,8$; 110,0; 85,5; 85,3; 82,2; 55,4; 53,9; 26,6; 25,1. IV (ν_{\max} , cm⁻¹): 2990, 2934, 2834, 2360, 2097, 1442, 1373, 1272, 1208, 1160, 1089, 1061, 1042, 958, 865, 484.

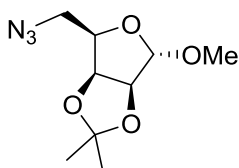


1-Azido-2,3:5,6-di-O-isopropilideno- α -D-manofuranose **(44d).**

Óleo amarelo. Rendimento: 0,51 g (65%). $[\alpha]_D^{20} = +7,1^\circ$ (c 1,000, CH₂Cl₂). $R_f = 0,6$ [hexano/AcOEt (9:1)]. Número de Registro CAS:

73014-56-9. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 5,30$ (s, 1H); 4,78 (dd, $J = 6,0$; 3,6 Hz, 1H); 4,68 (dd, $J = 6,0$; 3,6 Hz, 1H); 4,46 (ddd, $J =$

7,5; 6,0; 4,7 Hz, 1H); 4,41 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H); 4,17 – 4,07 (m, 1H); 3,60 (dd, $J = 7,5$; 3,6 Hz, 1H); 1,56 (s, 3H); 1,45 (s, 3H); 1,39 (s, 3H); 1,37 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): 113,4; 109,1; 88,9; 80,9; 79,3; 78,4; 72,7; 66,6; 26,8; 25,1; 25,0; 24,2. IV (ν_{\max} , cm⁻¹): 2982, 2939, 2355, 2120, 1457, 1375, 1266, 1249, 1208, 1065, 842, 558, 512.



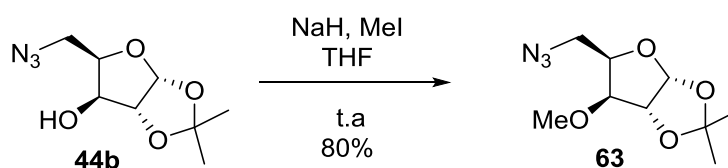
1-Metil-5-azido-5-desoxi-2,3-O-isopropilideno- α -D-manofuranose **(44e).** Óleo amarelo. Rendimento: 0,64 g (62%).

$[\alpha]_D^{20} = +37,3$ (c 1,000, CH₂Cl₂). $R_f = 0,8$ [hexano/AcOEt (9:1)].

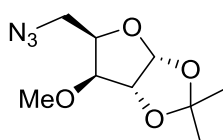
Número de Registro CAS: 1102075-62-6. RMN ¹H (300 MHz,

CDCl₃): $\delta = 4,89$ (s, 1H); 4,68 (dd, $J = 5,9$; $J = 3,7$ Hz, 1H); 4,55 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H); 4,06 (ddd, $J = 7,4$; $J = 5,4$; $J = 3,7$ Hz, 1H); 3,55 (dd, $J = 12,8$; $J = 7,4$ Hz, 1H); 3,47 (dd, $J = 12,8$; $J = 5,4$ Hz, 1H); 3,32 (s, 3H, OMe); 1,44 (s, 3H); 1,29 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): $\delta = 113,0$; 107,3; 85,1; 79,7; 78,5; 54,8; 49,84; 26,1; 24,9. IV (ν_{\max} , cm⁻¹): 2986, 2937, 2835, 2362, 2341, 2096, 1448, 1373, 1265, 1206, 1094, 1079, 1045, 1001, 978, 966, 862, 656, 612, 513, 488.

Proteção da hidroxila livre da azida **44b** deriva da D-xilose



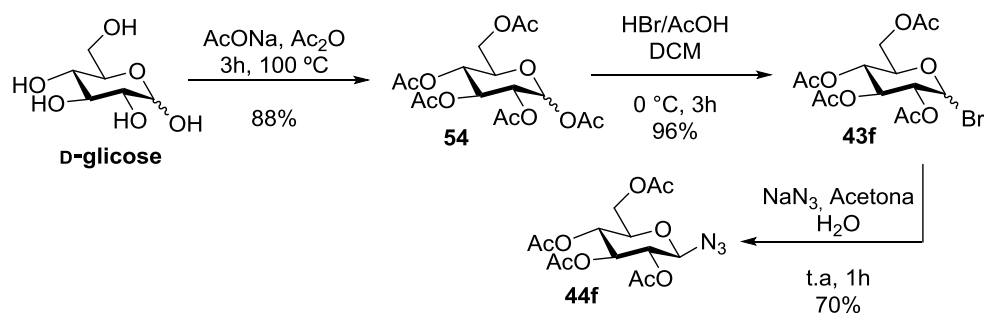
A uma solução da azida **44b** (8 mmol, 1,72 g) em THF, foi adicionado hidreto de sódio (NaH) (15 mmol, 0,60 g) sob atmosfera inerte, e a solução permaneceu sob agitação por 30 minutos a temperatura ambiente. Na sequência, foi adicionado iodeto de metila e a agitação mantida por mais uma hora. O tratamento da reação procedeu-se pela adição de MeOH, lavagem com solução saturada de NaCl (1 x 50 mL) e extração com diclorometano (3 x 50 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e os solventes removidos em rotaevaporador. O produto bruto foi purificado por cromatografia *flash* utilizando acetato de etila/hexano (20:80) como eluente.



5-Azido-5-desoxi-3-O-metil-1,2-O-isopropilideno- α -D-xilofuranose (63). Óleo incolor. Rendimento: 1,31 g (80%).
[α]_D²⁰ = - 33,4 ° (c 1,000, CHCl₃). R_f = 0,8 [hexano/AcOEt (9:1)].

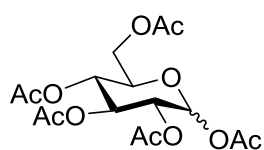
Número de Registro CAS: 149283-84-1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 5,89 (d, J = 3,8 Hz, 1H); 4,60 (d, J = 3,8 Hz, 1H); 4,29 (td, J = 6,7, 3,4 Hz, 1H); 3,73 (d, J = 3,4 Hz, 1H); 3,49 (d, J = 6,7 Hz, 1H); 3,48 (d, J = 6,7 Hz, 1H); 3,42 (s, 3H, OMe); 1,49 (s, 3H); 1,32 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ = 111,8; 105,0; 83,7; 81,4; 78,6; 57,5; 48,9; 26,7; 26,2. IV (ν_{\max} , cm⁻¹): 2989, 2933, 2360, 2096, 1454, 1372, 1261, 1216, 1076, 1015, 854, 735.

6.2.8. Preparação dos Derivados da D-Glicose



Síntese da glicose peracetilada **54**

Em um gral de porcelana, pulverizou-se D-glicose (55,0 mmol, 10,0 g) e acetato de sódio (AcONa) (97,0 mmol, 8,0 g) que foram transferidos para um balão de duas bocas de 100 mL acoplado a um condensador. Os sólidos foram dissolvidos em anidrido acético (Ac₂O) (50 mL) e o sistema deixado sob refluxo por 3 h. Procedeu-se o tratamento da reação, adicionando gelo picado a mistura reacional e triturando com um bastão de vidro até que fosse observado a formação de um precipitado. O sistema foi deixado em repouso durante a noite em refrigerador. Após o repouso, o sólido obtido foi filtrado em funil de vidro sinterizado lavando com água destilada gelada (3 x 100 mL), seco com MgSO₄ e filtrada. O produto foi obtido como uma mistura dos epímeros α e β e foi utilizado diretamente na etapa seguinte sem a necessidade de purificação.



1,2,3,4,6-Penta-O-acetil-D-glicopirranose (54). Sólido branco.

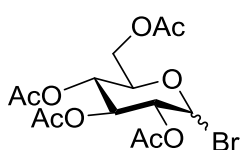
Rendimento: 18,80 g (88%). $R_f = 0,2$ [hexano/AcOEt (7:3)].

Número de Registro CAS: 83-87-4. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

$\delta = 6,33$ (d, $J = 3,7$ Hz, 1H [α]); 5,73 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H [β]); 5,47 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H [α]); 5,26 (d, $J = 8,0$, 1H [β]); 5,18 – 5,08 (m, 4H [$\alpha + \beta$]); 4,33 – 4,24 (m, 2H [$\alpha + \beta$]); 4,16 – 4,06 (m, 2H [β]); 3,87 (dd, $J = 4,5; 2,2$ Hz, 1H [α]); 3,84 (dd, $J = 4,5, 2,2$ Hz, 1H [α]); 2,19 (s, 3H [α]); 2,12 (s, 3H [β]); 2,10 (s, 3H [α]); 2,09 (s, 3H [β]); 2,05 (s, 3H [α]); 2,04 (s, 6H [β]); 2,03 (s, 3H [α]); 2,02 (s, 3H [α]); 2,02 (s, 3H [β]). ($\alpha:\beta = 1,0:2,5$).

Síntese do brometo glicosídico 43f

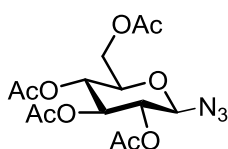
Em um balão de 100 mL de uma boca, foi previamente dissolvida a glicose peracetilada **54** (10,2 mmol, 4,0 g) em diclorometano (25 mL). Na sequência, foi gotejada sob a mistura uma solução de HBr/AcOH (18 mL, 33% em massa de HBr comercial) em um fluxo rápido a 0 °C e mantida nesta temperatura sob agitação magnética por 3h ou até que fosse observado o consumo do material de partida. A reação foi interrompida pela adição de gelo picado a mistura, seguida da lavagem com solução saturada de NaHCO₃ até que não houvesse mais borbulhamento e atingisse pH neutro. A fase orgânica foi lavada com água (1 x 50 mL) e extraída com diclorometano (3 x 50 mL), seca com MgSO₄, filtrada e concentrada sob vácuo. O produto foi obtido como uma mistura dos epímeros α e β e foi utilizado imediatamente na etapa seguinte, não foi possível a caracterização completa do produto devido à instabilidade do brometo.



1-Bromo-2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glicopirranose (43f). Óleo incolor. Rendimento: 4,08 g (96%). $R_f = 0,5$ [hexano/AcOEt (7:3)]. Número de Registro CAS: 572-09-8.

Síntese da azida derivada da D-glicose 44f

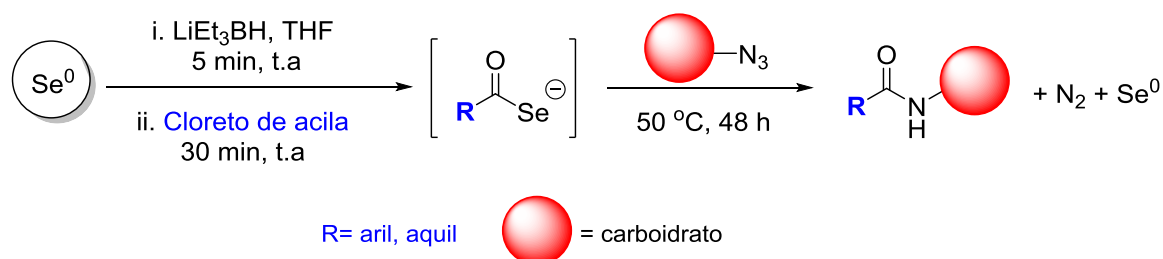
A uma solução do brometo **43f** (13 mmol, 5,36 g), em água destilada (20 mL) e acetona (27 mL), foi adicionada NaN₃ (26 mmol, 1,70 g). A mistura permaneceu sob agitação por 1h a temperatura ambiente. Lavou-se a solução com solução saturada de NaCl (1 x 50 mL) e extraiu-se com diclorometano (3 x 50 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e os solventes removidos em rotaevaporador. O produto foi recristalizado em éter etílico.



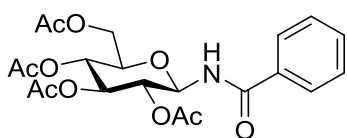
1-Azido-2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopirranose (44f). Sólido branco. Rendimento: 3,35 g (70%). $[\alpha]_D^{20} = -28,1$ (c 1,000, CH₂Cl₂). P.F.: 128-130 °C. $R_f = 0,6$ [hexano/AcOEt (7:3)]. Número de Registro CAS: 13992-25-1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 5,23 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H);

5,11 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H); 4,96 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H); 4,66 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 4,28 (dd, $J = 12,5; 4,7$ Hz, 1H); 4,17 (dd, $J = 12,5; 2,3$ Hz, 1H); 3,81 (ddd, $J = 9,0; 4,7; 2,3$ Hz, 1H); 2,11 (s, 3H); 2,08 (s, 3H); 2,04 (s, 3H); 2,02 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): 170,6; 170,2; 169,4; 169,3; 87,9; 74,1; 72,7; 70,7; 68,0; 61,7; 20,7; 20,6; 20,6. IV (ν_{max} , cm^{-1}): 2969, 2954, 2907, 2360, 2339, 2115, 1749, 1730, 1368, 1234, 1209, 1057, 1035, 905, 606, 555, 485.

6.3. PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DE GLICOSIL-AMIDAS VIA SELENOCARBOXILATO A PARTIR DE CLORETOS DE ACILA



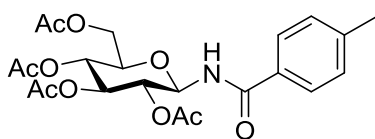
Em um frasco de schlenk contendo selênio em pó (1 mmol, 0,08 g), sob atmosfera inerte, foi adicionado de uma única vez, trietilboroidreto de lítio (LiEt_3BH) (2 mmol, 2 mL), com a formação de uma solução branca leitosa. Na sequência, foi adicionado THF à mistura e agitada por 5 minutos, seguida da adição gota-a-gota do respectivo cloreto de acila (1 mmol). A formação do selenocarboxilato foi evidenciada pela formação de uma solução laranja/amarela límpida. Após 30 minutos de agitação, uma solução da azida glicosídica foi adicionada ao meio (0,25 mmol em 2 mL THF). A reação permaneceu sob agitação por 48h a 50 °C, ou até que ocorresse a precipitação do selênio e foi acompanhada por CCD [hexano/ AcOEt]. Finalizou-se a reação pela lavagem com solução saturada de NaHCO_3 (1 x 50 mL) e extração com diclorometano (3 x 50 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas com MgSO_4 , filtradas e os solventes evaporados em rotaevaporador. O produto bruto foi purificado por cromatografia *flash* eluindo com hexano/ AcOEt .



N-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosil)-benzamida

(59a). Sólido laranja. Rendimento: 0,136 g, (60%). $[\alpha]_D^{20} - 10,4^\circ$ (c 0,777, CH₂Cl₂). P.F.: 188 - 190 °C. $R_f = 0,5$

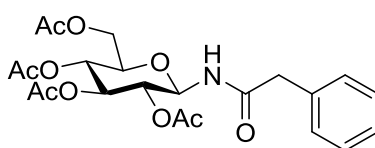
[hexano/AcOEt (9:1)]. Número de Registro CAS: 18918-50-8. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7,75 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 7,52 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H); 7,43 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H); 7,19 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H); 5,45 (t, *J* = 9,5 Hz, 1H); 5,38 (t, *J* = 9,5 Hz, 1H); 5,11 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H); 5,06 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H); 4,33 (dd, *J* = 12,5; 4,3 Hz, 1H); 4,12 – 4,06 (m, 1H); 3,90 (ddd, *J* = 9,5; 4,3; 2,1 Hz, 1H); 2,06 (s, 3H); 2,03 (s, 6H); 2,02 (s, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 171,5; 170,7; 170,0; 169,7; 167,3; 132,8; 132,5; 128,8; 127,3; 78,9; 73,6; 72,7; 70,9; 68,3; 61,77; 20,8; 20,7. IV (ν_{max} , cm⁻¹): 3323, 2970, 2944, 2919, 2118, 1742, 1736, 1662, 1527, 1370, 1242, 1219, 1099, 1031, 907, 705, 600. HRMS (ESI): *m/z*, calculado para C₂₁H₂₆NO₁₀ [M+H]⁺ 452,1551; encontrado 452,1548.



4-Metil-N-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosil)-benzamida (59b). Sólido branco. Rendimento: 0,093 g

(40%). $[\alpha]_D^{20} -25,3^\circ$ (c 0,396, CH₂Cl₂). P.F.: 185 - 187

°C. $R_f = 0,5$ [hexano/AcOEt (9:1)]. Número de Registro CAS: 353264-43-4. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7,66 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 7,25 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 7,07 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H); 5,44 (t, *J* = 9,3 Hz, 1H); 5,39 (t, *J* = 9,3 Hz, 1H); 5,11 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H); 5,07 (t, *J* = 9,1 Hz, 1H); 4,34 (dd, *J* = 12,5; 4,2 Hz, 1H); 4,10 (dd, *J* = 12,5; 2,1 Hz, 1H); 3,90 (ddd, *J* = 9,3; 4,2; 2,1 Hz, 1H); 2,40 (s, 3H); 2,08 (s, 3H); 2,05 (2s, 6H); 2,03 (s, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 171,5; 170,7; 170,0; 169,7; 167,2; 143,1; 130,0; 129,5; 127,4; 79,0; 73,6; 72,7; 70,8; 68,3; 61,7; 21,6; 20,8; 20,8; 20,7; 20,7. IV (ν_{max} , cm⁻¹): 3262, 2920, 2850, 2108, 1744, 1648, 1547, 1370, 1218, 1027, 1054, 900, 833, 595. HRMS (ESI): *m/z*, calculado para C₂₂H₂₇NNaO₁₀ [M+Na]⁺ 488,1527; encontrado 488,1521.

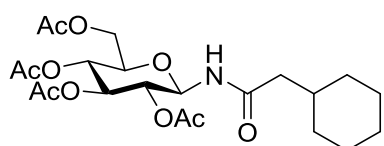


N-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosil)-benzenoacetamida (59c). Sólido amarelo. Rendimento:

0,104 g (50%). $[\alpha]_D^{20} + 0,3^\circ$ (c 0,946, CH₂Cl₂). P.F.: 158

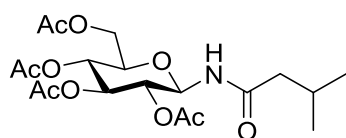
- 160 °C. $R_f = 0,3$ [hexano/AcOEt (9:1)]. Número de Registro CAS: 439595-86-5.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7,39 – 7,26 (m, 3H); 7,25 – 7,19 (m, 2H); 6,34 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H); 5,26 (t, *J* = 9,7 Hz, 1H); 5,21 (t, *J* = 9,7 Hz, 1H); 5,02 (t, *J* = 9,6 Hz, 1H); 4,83 (t, *J* = 9,6 Hz, 1H); 4,30 (dd, *J* = 12,5; 4,3 Hz, 1H); 4,07 (dd, *J* = 12,5; 2,0 Hz, 1H); 3,81 (ddd, *J* = 9,7; 4,3; 2,0 Hz, 1H); 3,58 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H); 3,49 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H); 2,07 (s, 3H); 2,01 (s, 3H); 1,98 (s, 3H); 1,83 (s, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 171,2; 170,5; 170,4; 169,7; 169,4; 133,7; 129,0; 128,9; 127,4; 78,1; 73,4; 72,5; 70,0; 67,9; 61,5; 43,6; 20,6; 20,46; 20,44; 20,24. IV (ν_{max}, cm⁻¹): 3298, 3063, 3032, 2945, 2359, 2107, 1739, 1674, 1539, 1364, 1214, 1028, 903, 729, 697, 598. HRMS (ESI): *m/z*, calculado para C₂₂H₂₈NO₁₀ [M+H]⁺ 466,1708; encontrado 466,1726.



***N*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetil-β-*D*-glicopiranoze)-cicloexanoacetamida (59d).** Sólido laranja.

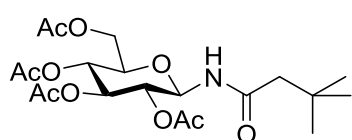
Rendimento: 0,138 g (60%). [α]_D²⁰ + 8,2 ° (c 1,035, CH₂Cl₂). P.F.: 190 - 192 °C. *R_f* = 0,5 [hexano/AcOEt (9:1)]. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 6,27 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H); 5,31 (t, *J* = 9,5 Hz, 1H); 5,27 (t, *J* = 9,5 Hz, 1H); 5,06 (t, *J* = 9,5 Hz, 1H); 4,92 (t, *J* = 9,6 Hz, 1H); 4,33 (dd, *J* = 12,5; 4,3 Hz, 1H); 4,07 (dd, *J* = 12,5; 2,1 Hz, 1H); 3,83 (ddd, *J* = 9,5; 4,3; 2,1 Hz, 1H); 2,08 (s, 3H); 2,03 (s, 6H); 2,02 (s, 3H); 1,80– 0,80 (m, 13H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 172,9; 171,1; 170,8; 170,5; 169,7; 78,1; 73,6; 72,7; 70,6; 68,3; 61,8; 44,9; 35,2; 33,1; 32,9; 26,19; 26,12; 26,0; 20,9; 20,78; 20,76. IV (ν_{max}, cm⁻¹): 3317, 2921, 2850, 1742, 1662, 1526, 1367, 1257, 1212, 1030, 913, 581. HRMS (ESI): *m/z*, calculado para C₂₂H₃₄NO₁₀ [M+H]⁺ 472,2177; encontrado 472,2187.



3-Metil-*N*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-β-*D*-glicopiranoze)-butanamida (59e). Sólido amarelo. Rendimento: 0,105 g (48%). [α]_D²⁰ + 15,0 ° (c 0,490, CH₂Cl₂).

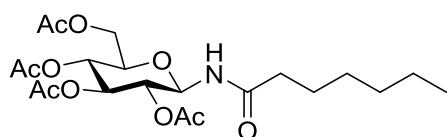
P.F.: 137 - 139 °C. *R_f* = 0,3 [hexano/AcOEt (9:1)]. Número de Registro CAS: 756517-45-0. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 6,31 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H); 5,31 (t, *J* = 9,6 Hz, 1H); 5,29 (t, *J* = 9,6 Hz); 5,06 (t, *J* = 9,6 Hz, 1H); 4,93 (t, *J* = 9,6 Hz, 1H); 4,32 (dd, *J* = 12,5; 4,4 Hz, 1H); 4,08 (dd, *J* = 12,5; 2,1 Hz; 1H); 3,83 (ddd, *J* = 9,6; 4,4; 2,1 Hz, 1H); 2,08 (s, 3H); 2,03 (s, 6H); 2,02 (s, 3H); 1,30 – 1,20 (m, 2H); 1,02 – 0,75 (m, 6H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 172,8; 170,9; 170,6; 169,8; 169,5; 77,9; 73,4; 72,6; 70,4; 68,1; 61,6; 45,8; 25,9; 22,3; 22,2; 22,0; 20,6; 20,6; 20,5. IV (ν_{max} , cm^{-1}): 3257, 2959, 2924, 2871, 1742, 1658, 1549, 1367, 1204, 1032, 904, 798, 698, 599. HRMS (ESI): m/z , calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{NO}_{10}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 432,1886; encontrado 432,1864.



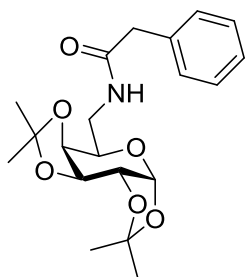
***N*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetil- β -D-glicopiranoze)-3,3-dimetilbutanamida (59f).** Sólido amarelo. Rendimento: 0,121 g (54%). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 6,9^\circ$ (c 0,834, CH_2Cl_2). P.F.: 88 -

90 °C. $R_f = 0,3$ [hexano/AcOEt (9:1)]. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 6,33 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H); 5,31 (t, $J = 9,6$ Hz, 1H); 5,27 (t, $J = 9,6$ Hz, 1H); 5,06 (t, $J = 9,6$ Hz, 1H); 4,94 (t, $J = 9,6$ Hz, 1H); 4,32 (dd, $J = 12,4$; 4,6 Hz, 1H); 4,07 (dd, $J = 12,4$; 2,1 Hz, 1H); 3,83 (ddd, $J = 9,6$; 4,4; 2,1 Hz, 1H); 2,07 (s, 3H); 2,03 (s, 3H); 2,03 (s, 3H); 2,02 (s, 3H); 1,26 (s, 2H); 1,00 (s, 9H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172,3; 170,9; 170,7; 169,9; 169,7; 77,9; 73,5; 73,0; 70,4; 68,3; 61,8; 50,3; 31,0; 29,6; 20,7; 20,7; 20,65; 20,64. IV (ν_{max} , cm^{-1}): 3308, 2954, 2869, 1746, 1673, 1530, 1363, 1210, 1028, 905, 595. HRMS (ESI): m/z , calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{NO}_{10}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 446,2021; encontrado 446,2040.



***N*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetil- β -D-glicopiranoze)-heptanamida (59g).** Sólido branco. Rendimento: 0,123 g (54%). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 13,3^\circ$ (c 0,932, CH_2Cl_2).

P.F.: 90 - 92 °C. $R_f = 0,4$ 3 [hexano/AcOEt (9:1)]. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 6,31 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H); 5,31 (t, $J = 9,6$ Hz, 1H); 5,28 (t, $J = 9,6$ Hz, 1H); 5,06 (t, $J = 9,6$ Hz, 1H); 4,92 (t, $J = 9,6$ Hz, 1H); 4,32 (dd, $J = 12,5$; 4,4 Hz, 1H); 4,08 (dd, $J = 12,5$; 2,0 Hz, 1H); 3,83 (ddd, $J = 9,6$; 4,3; 2,0 Hz, 1H); 2,24 - 2,11 (m, 2H); 2,08 (s, 3H); 2,04 (s, 3H); 2,03 (s, 3H); 2,02 (s, 3H); 1,71 - 1,50 (m, 2H); 1,38 - 1,19 (m, 6H); 0,93 - 0,82 (m, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 173,6; 170,8; 170,6; 169,9; 169,6; 78,0; 73,5; 72,8; 70,6; 68,2; 61,7; 36,6; 31,4; 28,8; 25,1; 22,5; 20,7; 20,67; 20,61; 14,0. IV (ν_{max} , cm^{-1}): 3337, 2928, 2855, 2359, 1741, 1669, 1515, 1366, 1213, 1037, 903, 639, 597. HRMS (ESI): m/z , calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{NNaO}_{10}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 482,1997; encontrado 482,1971.



***N*-(6-desoxi-1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno- α -D-galactopiranosose)-**

5-benzoacetamida (60a). Sólido branco. Rendimento: 0,073 g

(76%). $[\alpha]_D^{20} = -21,1^\circ$ (c 0,416, CH₂Cl₂). P. F.: 92-94°C. $R_f = 0,4$

[hexano/AcOEt (7:3)]. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7,37 - 7,30$

(m, 3H); 7,29 – 7,23 (m, 2H); 6,01 – 5,91 (m, 1H); 5,45 (d, $J = 4,9$

Hz, 1H); 4,56 (dd, $J = 7,9; 2,4$ Hz, 1H); 4,27 (dd, $J = 4,9; 2,4$ Hz, 1H); 4,14 (dd, $J =$

7,9; 1,8 Hz, 1H); 3,86 (ddd, $J = 9,0; 3,6; 1,8$ Hz, 1H); 3,70 (ddd, $J = 13,7; 7,8; 3,6$ Hz,

1H); 3,56 (s, 2H); 3,15 (ddd, $J = 13,7; 9,0; 4,0$ Hz, 1H); 1,44 (s, 3H); 1,39 (s, 3H);

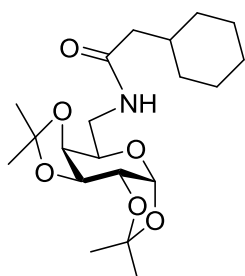
1,31 (s, 3H); 1,30 (s, 3H). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 171,5; 135,0; 129,5;$

129,0; 127,3; 109,5; 108,9; 96,3; 71,7; 70,9; 70,7; 66,5; 43,9; 40,3; 26,1; 26,0; 25,1;

24,3.IV (ν_{max} , cm⁻¹): 3307, 2922, 2849, 2360, 1728, 1639, 1547, 1448, 1371, 1252,

1205, 1165, 1066, 1002, 892, 689, 646, 508. HRMS (ESI): m/z , calculado para

C₂₀H₂₈NO₆ [M+H]⁺ 378,1916; encontrado 378,1938.



***N*-(6-desoxi-1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno- α -D-**

galactopiranosose)-5-ciclohexanoacetamida (60b). Sólido

amarelo. Rendimento: 0,044 g (47%). $[\alpha]_D^{20} = -11,8^\circ$ (c 0,284,

CH₂Cl₂). P. F.: 76-78 °C. $R_f = 0,3$ [hexano/AcOEt (7:3)]. RMN ¹H

(500 MHz, CDCl₃): $\delta = 5,97 - 5,89$ (m, 1H); 5,51 (d, $J = 5,0$ Hz,

1H); 4,59 (dd, $J = 8,0; 2,3$ Hz, 1H); 4,30 (dd, $J = 5,0; 2,3$ Hz, 1H); 4,20 (dd, $J = 8,0;$

1,1 Hz, 1H); 3,91 – 3,85 (m, 1H); 3,79 (ddd, $J = 13,2; 8,1; 3,2$ Hz, 1H); 3,13 (ddd, $J =$

13,2; 9,2; 2,8 Hz, 1H); 2,08 (dd, $J = 13,7; 6,5$ Hz, 1H); 2,00 (dd, $J = 13,7; 7,2$ Hz,

1H); 1,82 – 1,61 (m, 6H); 1,82 – 1,61 (m, 6H); 1,47 (s, 3H); 1,45 (s, 3H); 1,34 (s, 3H);

1,32 (s, 3H); 1,29 – 1,20 (m, 2H); 1,20 – 1,08 (m, 1H); 1,00 – 0,86 (m, 2H). RMN ¹³C

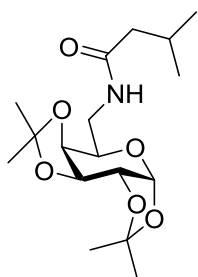
(125 MHz, CDCl₃): $\delta = 172,6; 109,3; 108,7; 96,2; 71,6; 70,7; 70,5; 66,69; 44,9; 39,7;$

35,3; 33,1; 32,9; 26,1; 26,0; 26,0; 25,9; 25,9; 24,9; 24,2. IV (ν_{max} , cm⁻¹): 3304,

2921, 2847, 1726, 1638, 1547, 1448, 1371, 1254, 1207, 1165, 1065, 1001, 892, 693,

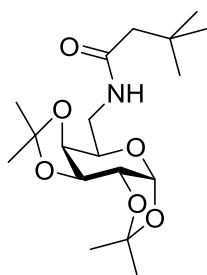
509. HRMS (ESI): m/z , calculado para C₂₀H₃₄NO₆ [M+H]⁺ 384,2386; encontrado

384,2390.



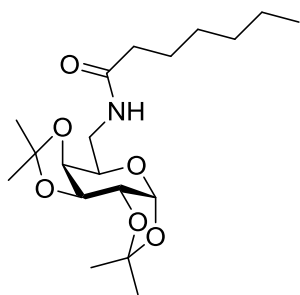
3-Metil-N-(6-desoxi-1,2:3,4-di-O-isopropilideno- α -D-galactopiranoose)-5-butanamida (60c). Sólido amarelo.

Rendimento: 0,046 g (54%). $[\alpha]_D^{20} = -14,5^\circ$ (c 0,291, CH_2Cl_2). P.F.: 93 - 95 °C. $R_f = 0,3$ [hexano/AcOEt (7:3)]. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5,98 - 5,86$ (m, 1H); 5,51 (d, $J = 5,0$ Hz); 4,60 (dd, $J = 7,9; 2,3$ Hz, 1H); 4,31 (dd, $J = 4,9; 2,3$ Hz, 1H); 4,21 (dd, $J = 7,9; 1,6$ Hz, 1H); 3,93 - 3,85 (m, 1H); 3,79 (ddd, $J = 14,0; 8,1; 3,3$ Hz, 1H); 3,15 (ddd, $J = 14,0; 9,4; 3,8$ Hz, 1H); 2,15 - 1,97 (m, 3H); 1,47 (s, 3H); 1,45 (s, 3H); 1,34 (s, 3H); 1,32 (s, 3H); 0,96 (s, 3H); 0,95 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 173,0; 109,5; 108,9; 96,4; 71,8; 70,9; 70,7; 66,8; 46,2; 40,0; 26,3; 26,1; 26,1; 25,1; 24,4; 22,7; 22,5$. IV (ν_{max} , cm^{-1}): 3285, 2957, 2930, 1634, 1549, 1370, 1255, 1207, 1167, 1109, 1065, 1001, 903, 693, 510. HRMS (ESI): m/z , calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{NO}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 344,2073, encontrado 344,2054.



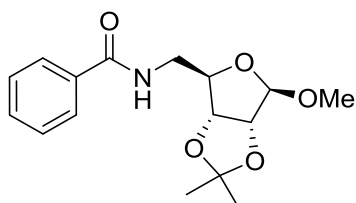
3,3-Dimetil-N-(6-desoxi-1,2:3,4-di-O-isopropilideno- α -D-galactopiranoose)-5-butanamida (60d). Sólido branco.

Rendimento: 0,048 g (54%). $[\alpha]_D^{20} = -11,2^\circ$ (c 0,303, CH_2Cl_2). P.F.: 110-112 °C. $R_f = 0,5$ [hexano/AcOEt (7:3)]. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5,89 - 5,81$ (m, 1H); 5,51 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H); 4,59 (dd, $J = 8,0; 2,3$ Hz, 1H); 4,30 (dd, $J = 5,0; 2,3$ Hz, 1H); 4,23 - 4,17 (m, 1H); 3,91 - 3,85 (m, 1H); 3,81 (ddd, $J = 13,9; 8,2; 3,2$ Hz, 1H); 3,13 (ddd, $J = 13,9; 9,5; 3,8$ Hz, 1H); 2,09 (d, $J = 12,9$ Hz, 1H); 2,03 (d, $J = 12,9$ Hz, 1H); 1,47 (s, 3H); 1,45 (s, 3H); 1,34 (s, 3H); 1,32 (s, 3H); 1,04 (s, 9H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 172,0; 109,5; 108,9; 96,4; 71,8; 70,9; 70,7; 66,9; 50,8; 39,9; 30,9; 30,0; 26,2; 26,1; 25,1; 24,4$. IV (ν_{max} , cm^{-1}): 3362, 2985, 2949, 2868, 1727, 1660, 1533, 1507, 1368, 1245, 1211, 1170, 1099, 1066, 998, 909, 856. HRMS (ESI): m/z , calculado for $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{NO}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 358,2230, encontrado 358,2242.



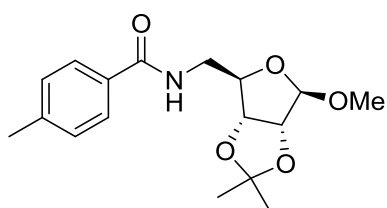
N-(6-Desoxi-1,2:3,4-di-O-isopropilideno-α-D-galactopiranos)-5-heptanamida (60e). Óleo amarelo.

Rendimento: 0,032 g (35%). $[\alpha]_D^{20} = -36,6^\circ$ (c 0,190, CH₂Cl₂). $R_f = 0,5$ [hexano/AcOEt (7:3)]. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 5,91 - 5,88$ (m, 1H); 5,51 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H); 4,60 (dd, $J = 7,9; 2,4$ Hz, 1H); 4,31 (dd, $J = 5,0; 2,4$ Hz, 1H); 4,21 (dd, $J = 7,9; 1,9$ Hz, 1H); 3,89 (ddd, $J = 9,0; 3,4; 1,8$ Hz, 1H); 3,77 (ddd, $J = 14,0; 8,0; 3,4$ Hz, 1H); 3,16 (ddd, $J = 14,0; 9,0; 3,7$ Hz, 1H); 2,17 (td, $J = 7,3; 1,6$ Hz, 2H); 1,68 – 1,55 (m, 2H); 1,48 (s, 3H); 1,45 (s, 3H); 1,34 (s, 3H); 1,32 (s, 3H); 1,31 – 1,22 (m, 6H); 0,88 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 173,7; 109,5; 108,9; 96,4; 71,8; 70,9; 70,7; 66,7; 40,0; 37,0; 31,7; 29,1; 26,21; 26,1; 25,9; 25,1; 24,4; 22,6; 14,2$. IV (ν_{max} , cm⁻¹): 3307, 2982, 2952, 2928, 2859, 1647, 1536, 1374, 1251, 1210, 1169, 1068, 1004, 900, 511. HRMS (ESI): m/z , calculado for C₁₉H₃₄NO₆ [M+H]⁺ 372,2386, encontrado 372,2387.



N-(1-Metil-5-desoxi-2,3-O-isopropilideno-β-D-ribofuranose)-5-benzamida (61a). Óleo amarelo.

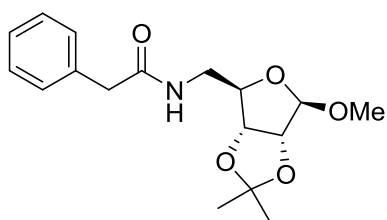
Rendimento: 0,105 g (>95%). $[\alpha]_D^{20} = -65,0^\circ$ (c 0,620, CH₂Cl₂). $R_f = 0,7$ [hexano/AcOEt (7:3)]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,82 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H); 7,55 – 7,34 (m, 3H); 7,16 (sl, 1H); 5,04 (s, 1H); 4,68 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H); 4,61 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H); 4,53 (t, $J = 4,5$ Hz, 1H); 3,95 – 3,83 (m, 1H), 3,51 – 3,46 (m, 1H); 3,46 (s, 3H); 1,49 (s, 3H); 1,29 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 167,5; 134,2; 131,7; 128,7; 127,1; 112,6; 110,5; 86,4; 85,8; 82,2; 55,6; 42,6; 26,6; 25,0$. IV (ν_{max} , cm⁻¹): 3334, 2986, 2935, 2833, 1737, 1641, 1532, 1371, 1207, 1089, 1043, 866, 693. HRMS (ESI): m/z , calculado para C₁₅H₁₈NO₄ [M-OMe]⁺ 276,1230; encontrado 276,1213; calculado para C₁₆H₂₂NO₅ [M+H]⁺ 308,1498; encontrado 308,1483.



4-Metil-N-(1-metil-5-desoxi-2,3-O-isopropilideno-β-D-ribofuranose)-5-benzamida (61b). Sólido amarelo.

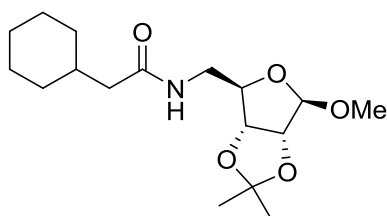
Rendimento: 0,105 g (>95%). $[\alpha]_D^{20} = -63,8^\circ$ (c 0,779, CH₂Cl₂). P.F.: 122-125 °C. $R_f = 0,7$ [hexano/AcOEt

(7:3)]. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 7,77 – 7,66 (m, 2H); 7,31 – 7,17 (m, 3H); 7,16 (sl, 1H); 5,03 (s, 1H); 4,68 (d, J = 6,0 Hz, 1H); 4,59 (d, J = 6,0 Hz, 1H); 4,51 (t, J = 4,7 Hz, 1H); 3,86 (ddd, J = 14,2; 7,3; 4,7 Hz, 1H); 3,50 – 3,40 (m, 1H); 3,44 (s, 3H); 2,39 (s, 3H); 1,48 (s, 3H); 1,28 (s, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 167,4; 142,0; 131,3; 129,3; 127,0; 112,5; 110,3; 86,3; 85,7; 82,2; 55,5; 42,5; 26,5; 24,9; 21,5. IV (ν_{max} , cm^{-1}): 3306, 2982, 2928, 2360, 2336, 1718, 1630, 1554, 1372, 1274, 1208, 1088, 1054, 866, 753. HRMS (ESI): m/z , calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_4$ $[\text{M}-\text{OMe}]^+$ 290,1392, encontrado 290,1371; calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 322,1654; encontrado 322,1639.



***N*-(1-Metil-5-desoxi-2,3-*O*-isopropilideno- β -D-ribofuranose)-5-benzoacetamida (61c).** Óleo amarelo. Rendimento: 0,052 g (35%). $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = - 54,2° (c 0,750, CH_2Cl_2). R_f = 0,6 [hexano/AcOEt (7:3)]. RMN ^1H

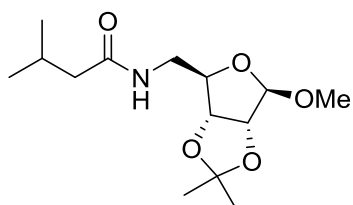
(400 MHz, CDCl_3): δ = 7,39 – 7,23 (m, 5H); 6,16 (sl, 1H); 4,84 (s, 1H); 4,47 (d, J = 6,0 Hz, 1H); 4,32 (d, J = 6,0 Hz, 1H); 4,31 – 4,27 (m, 1H); 3,58 (d, J = 3,4 Hz, 2H); 3,56 – 3,47 (m, 1H); 3,29 (dt, J = 14,2; 4,5 Hz, 1H); 3,13 (s, 3H); 1,43 (s, 3H); 1,25 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 171,4; 134,9; 129,6; 129,1; 127,5; 112,4; 110,1; 85,8; 85,6; 82,0; 55,2; 44,1; 42,4; 26,4; 24,8. IV (ν_{max} , cm^{-1}): 3304, 3061, 3026, 2985, 2933, 2360, 2339, 1650, 1550, 1520, 1497, 1368, 1213, 1197, 1096, 1071, 1046, 871, 702, 486. HRMS (ESI): m/z , calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_4$ $[\text{M}-\text{OMe}]^+$ 290,1387; encontrado 290,1337; calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 322,1654, encontrado 322,1643.



***N*-(1-Metil-5-desoxi-2,3-*O*-isopropilideno- β -D-ribofuranose)-5-cicloexanoacetamida (61d).** Sólido amarelo. Rendimento: 0,089 g (>95%). $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = - 52,9° (c 0,750, CH_2Cl_2). P.F.: 93-95 °C. R_f = 0,6

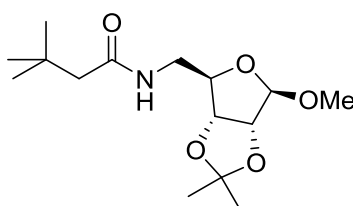
[hexano/AcOEt (7:3)]. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ = 6,25 (sl, 1H); 4,97 (s, 1H); 4,58 (d, J = 6,0 Hz, 1H); 4,55 (d, J = 6,0 Hz, 1H); 4,34 (t, J = 5,3 Hz, 1H); 3,53 (dd, J = 13,8; 5,3 Hz, 1H); 3,39 (s, 3H); 3,34 (dd, J = 13,8; 5,3 Hz, 1H); 2,04 (d, J = 4,0 Hz, 1H); 2,03 (d, J = 4,0 Hz, 1H); 1,75 – 1,60 (m, 6H); 1,46 (s, 3H); 1,28 (s, 3H); 1,33 –

1,19 (m, 2H); 1,18 – 1,07 (m, 1H); 1,00 – 0,84 (m, 2H). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ = 172,7; 112,5; 110,2; 86,2; 85,7; 82,2; 55,5; 45,1; 42,2; 35,4; 33,3; 33,3; 26,5; 26,3; 26,2; 26,2; 24,9. IV (ν_{max}, cm⁻¹): 3313, 2989, 2922, 2849, 1730, 1641, 1535, 1376, 1212, 1190, 1161, 1087, 1043, 869. HRMS (ESI): *m/z*, calculado para C₁₆H₂₆NO₄ [M–OMe]⁺ 296,1862; encontrado 296,1833; calculado para C₁₇H₃₀NO₅ [M+H]⁺ 328,2124; encontrado 328,2135.



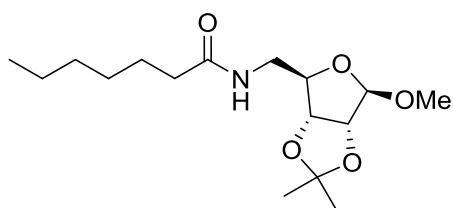
3-Metil-N-(1-metil-5-desoxi-2,3-O-isopropilideno-β-D-ribofuranose)-5-butanamida (61e). Óleo laranja.

Rendimento: 0,072 g (>95%). [α]_D²⁰ = - 64,9° (c 0,336, CH₂Cl₂). *R_f* = 0,4 [hexano/AcOEt (7:3)]. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 6,25 (sl, 1H); 4,99 (s, 1H); 4,60 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H); 4,57 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H); 4,37 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H); 3,60 – 3,46 (m, 1H); 3,41 (s, 3H); 3,39 – 3,32 (m, 1H); 2,25 – 1,88 (m, 3H); 1,48 (s, 3H); 1,30 (s, 3H); 0,97 (s, 3H); 0,95 (s, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 172,7; 112,5; 110,2; 86,2; 85,6; 82,2; 55,5; 46,3; 42,2; 26,5; 26,2; 24,9; 22,6. IV (ν_{max}, cm⁻¹): 3288, 2951, 2865, 2356, 1753, 1631, 1538, 1367, 1207, 1161, 1087, 1058, 1041, 1012, 957, 870, 482. HRMS (ESI): *m/z*, calculado para C₁₃H₂₂NO₄ [M–OMe]⁺ 256,1543; encontrado 256,1549; calculado para C₁₄H₂₆NO₅ [M+H]⁺ 288,1811; encontrado 288,1835.



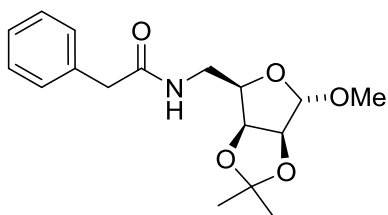
3,3-Dimetil-N-(1-metil-5-desoxi-2,3-O-isopropilideno-β-D-ribofuranose)-5-butanamida (61f). Óleo amarelo.

Rendimento: 0,072 g (80%). [α]_D²⁰ = - 63,7° (c 0,465, CH₂Cl₂). P.F.: 66-68 °C. *R_f* = 0,4 [hexano/AcOEt (7:3)]. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 6,20 (sl, 1H); 4,98 (s, 1H); 4,60 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H); 4,57 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H); 4,35 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H); 3,52 – 3,45 (m, 1H); 3,40 (s, 3H); 3,42 – 3,35 (m, 1H); 2,06 (s, 2H); 1,47 (s, 3H); 1,30 (s, 3H); 1,04 (s, 9H). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ = 172,0; 112,5; 110,1; 86,2; 85,6; 82,2; 55,5; 50,8; 42,2; 30,9; 29,9; 26,5; 24,9. IV (ν_{max}, cm⁻¹): 3330, 2948, 2359, 2338, 2360, 2337, 1643, 1540, 1369, 1206, 1092, 1061, 1045, 867. HRMS (ESI): *m/z*, calculado para C₁₄H₂₄NO₄ [M⁺–OMe]⁺ 270,1705; encontrado 270,1688; calculado para C₁₅H₂₈NO₅ [M+H]⁺ 302,1967; encontrado 302,1957.



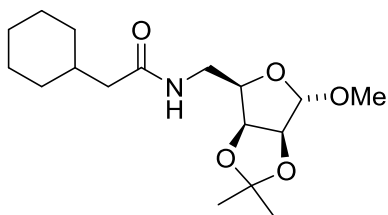
***N*-(1-Metil-5-desoxi-2,3-*O*-isopropilideno- β -D-ribofuranose)-5-heptanamida (61g).**

Óleo amarelo. Rendimento: 0,087 g (>95%). $[\alpha]_D^{20} = -48,3^\circ$ (c 0,515, CH₂Cl₂). $R_f = 0,5$ [hexano/AcOEt (7:3)]. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 6,24$ (sl, 1H); 4,98 (s, 1H); 4,59 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H); 4,56 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H); 4,35 (t, $J = 5,3$ Hz, 1H); 3,59 – 3,48 (m, 1H); 3,40 (s, 3H); 3,38 – 3,31 (m, 1H); 2,18 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H); 1,71 – 1,55 (m, 2H); 1,47 (s, 3H); 1,30 (s, 9H); 0,88 (t, $J = 6,6$ Hz, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 173,5$; 112,5; 110,2; 86,3; 85,7; 82,2; 55,5; 42,2; 36,9; 31,6; 29,1; 26,5; 25,7; 25,0; 22,6; 14,1. IV (ν_{max} , cm⁻¹): 3296, 2929, 2854, 2361, 1643, 1544, 1373, 1206, 1160, 1092, 1060, 1045, 867, 489. HRMS (ESI): m/z , calculado para C₁₅H₂₆NO₄ [M-OMe]⁺ 284,1862; encontrado 284,1870; calculado para C₁₆H₃₀NO₅ [M+H]⁺ 316,2124; encontrado 316,2109.



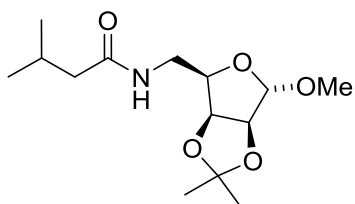
***N*-(1-Metil-5-desoxi-2,3-*O*-isopropilideno- α -D-manofuranose)-5-benzoacetamida (62a).**

Sólido amarelo. Rendimento: 0,041 g (80%). $[\alpha]_D^{20} = +61,4^\circ$ (c 0,181, CH₂Cl₂). P.F.: 78-80 °C. $R_f = 0,4$ [hexano/AcOEt (7:3)]. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7,40 - 7,22$ (m, 5H); 5,83 (sl, 1H); 4,82 (s, 1H); 4,57 (dd, $J = 5,9$; 3,6 Hz, 1H); 4,50 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H); 4,03 – 3,94 (m, 1H); 3,75 – 3,61 (m, 1H); 3,58 (s, 2H); 3,55 – 3,39 (m, 1H); 3,22 (s, 3H); 1,37 (s, 3H); 1,25 (s, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 171,3$; 135,1; 129,5; 129,1; 127,4; 112,7; 107,1; 85,2; 79,9; 77,6; 54,6; 44,0; 38,8; 26,0; 24,7. IV (ν_{max} , cm⁻¹): 3340, 3360, 3330, 2988, 2935, 1733, 1647, 1539, 1454, 1424, 1380, 1370, 1356, 1260, 1203, 1160, 1008, 963, 887, 856, 720, 596, 544. HRMS (ESI): m/z , calculado para C₁₆H₂₀NO₄ [M-OMe]⁺ 290,1392; encontrado 290,1363; calculado para C₁₇H₂₄NO₅ [M+H]⁺ 322,1654; encontrado 322,1656.



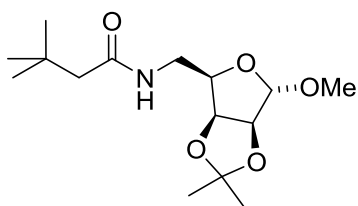
***N*-(1-Metil-5-desoxi-2,3-*O*-isopropilideno- α -D-manofuranose)-5-cicloexaneacetamida (62b).** Óleo amarelo. Rendimento: 0,025 g (>95%). $[\alpha]_D^{20} = + 62,9^\circ$ (c 0,332, CH₂Cl₂). $R_f = 0,5$ [hexano/AcOEt (7:3)]. RMN

¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 5,85$ (sl, 1H); 4,88 (s, 1H); 4,67 (dd, $J = 5,9; 3,7$ Hz, 1H); 4,56 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H); 4,07 (ddd, $J = 7,0; 5,6; 4,0$ Hz, 1H); 3,77 – 3,64 (m, 1H); 3,61 – 3,44 (m, 1H); 3,30 (s, 3H); 2,05 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H); 1,84 – 1,59 (m, 5H); 1,47 (s, 3H); 1,31 (s, 3H); 1,30 – 1,06 (m, 4H); 1,02 – 0,81 (m, 2H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 172,5; 112,5; 106,9; 85,0; 79,8; 77,6; 54,5; 44,9; 38,3; 35,4; 33,09; 33,06; 26,1; 26,03; 25,9; 24,6$. IV (ν_{max} , cm⁻¹): 3315, 2927, 2852, 1729, 1641, 1543, 1441, 1381, 1274, 1260, 1205, 1188, 1163, 1138, 1016, 858, 703, 634, 605, 538, 504. HRMS (ESI): m/z , calculado para C₁₆H₂₆NO₄ [M-OMe]⁺ 296,1862; encontrado 296,1843; calculado para C₁₇H₃₀NO₅ [M+H]⁺ 328,2124; encontrado 328,2146.



3-Metil-*N*-(1-metil-5-desoxi-2,3-*O*-isopropilideno- α -D-manofuranose)-5-butanamida (62c). Sólido amarelo. Rendimento: 0,113 g (78%). $[\alpha]_D^{20} = + 75,6^\circ$ (c 0,415, CH₂Cl₂). P.F.: 74 - 76 °C. $R_f = 0,4$ [hexano/AcOEt (7:3)].

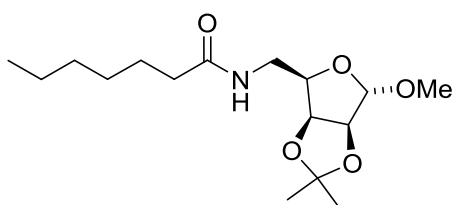
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 6,00$ (sl, 1H); 4,88 (s, 1H); 4,68 (dd, $J = 5,9; 3,7$ Hz, 1H); 4,56 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H); 4,08 (ddd, $J = 7,0; 5,5; 3,7$ Hz, 1H); 3,71 (ddd, $J = 13,9; 6,8; 5,5$ Hz, 1H); 3,51 (ddd, $J = 13,9; 7,0; 5,3$ Hz, 1H); 3,30 (s, 3H); 2,19 – 2,03 (m, 3H); 1,46 (s, 3H); 1,31 (s, 3H); 0,97 (s, 3H); 0,95 (s, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 172,8; 112,7; 107,0; 85,1; 80,0; 77,7; 54,6; 46,2; 38,4; 26,3; 26,1; 24,7; 22,57; 22,50$. IV (ν_{max} , cm⁻¹): 3335, 2955, 2926, 1729, 1639, 1546, 1369, 1270, 1205, 1191, 1164, 1107, 1094, 1073, 1010, 856, 615, 507. HRMS (ESI): m/z , calculado para C₁₃H₂₂NO₄ [M-OMe]⁺ 256,1549; encontrado 256,1541; calculado para C₁₄H₂₆NO₅ [M+H]⁺ 288,1811; encontrado 288,1803.



3,3-Dimetil-N-(1-metil-5-desoxi-2,3-O-isopropilideno- α -D-manofuranose)-5-butanamida (62d). Óleo amarelo.

Rendimento: 0,098 g (65%). $[\alpha]_D^{20} = + 68,2^\circ$ (c 0,251, CH_2Cl_2). $R_f = 0,4$ [hexano/AcOEt (7:3)]. RMN ^1H (300

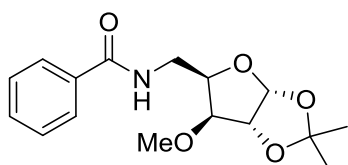
MHz, CDCl_3): $\delta = 5,89$ (sl, 1H); 4,87 (s, 1H); 4,66 (dd, $J = 5,9; 3,7$ Hz, 1H); 4,54 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H); 4,12 – 4,03 (m, 1H); 3,74 – 3,64 (m, 1H); 3,53 – 3,43 (m, 1H); 3,29 (s, 3H); 2,06 (s, 2H); 1,45 (s, 3H); 1,30 (s, 3H); 1,03 (s, 9H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 172,0; 112,7; 107,1; 85,2; 80,0; 77,8; 54,7; 50,7; 38,50; 31,0; 29,9; 26,1; 24,8$. IV (ν_{max} , cm^{-1}): 3294, 2994, 1730, 1632, 1551, 1463, 1368, 1110, 1091, 1033, 1002, 983, 875, 861, 510. HRMS (ESI): m/z , calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{NO}_4$ $[\text{M}-\text{OMe}]^+$ 270,1705; encontrado 270,1713; calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 302,1967; encontrado 302,1992.



N-(1-Metil-5-desoxi-2,3-O-isopropilideno- α -D-manofuranose)-5-heptanamida (62e). Óleo amarelo.

Rendimento: 0,046 g (30%). $[\alpha]_D^{20} = + 66,2^\circ$ (c 0,244, CH_2Cl_2). $R_f = 0,4$ [hexano/AcOEt

(7:3)]. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 5,88$ (sl, 1H); 4,89 (s, 1H); 4,68 (dd, $J = 5,9; 3,7$ Hz, 1H); 4,56 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H); 4,10 – 4,04 (m, 1H); 3,74 – 3,66 (m, 1H); 3,53 (ddd, $J = 13,9; 7,0; 5,2$ Hz, 1H); 3,31 (s, 3H); 2,19 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H); 1,69 – 1,58 (m, 2H); 1,47 (s, 3H); 1,31 (s, 3H); 1,38 – 1,23 (m, 6H); 0,88 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 173,6; 112,7; 107,1; 85,2; 80,1; 77,6; 54,7; 38,5; 36,9; 31,7; 29,0; 26,1; 25,8; 24,8; 22,6; 14,2$. IV (ν_{max} , cm^{-1}): 3330, 2923, 2851, 1734, 1639, 1542, 1377, 1267, 1203, 1095, 1080, 1052, 1010, 959, 857, 675, 509. HRMS (ESI): m/z , calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{NO}_4$ $[\text{M}-\text{OMe}]^+$ 284,1862; encontrado 284,1874; calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 316,2124; encontrado 316,2125.

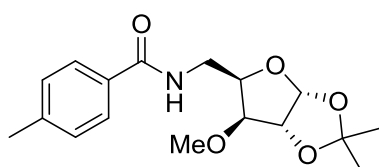


N-(5-desoxi-3-O-metil-1,2-O-isopropilideno- α -D-xilofuranose)-5-benzamida (65a). Óleo amarelo.

Rendimento: 0,107 g (70%). $[\alpha]_D^{20} = - 13,9^\circ$ (c 0,188,

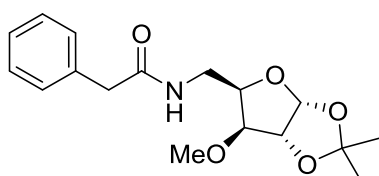
CH_2Cl_2). $R_f = 0,4$ [hexano/AcOEt (7:3)]. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,77$ (d, $J = 7,2$ Hz, 2H); 7,56 – 7,34 (m, 3H); 6,67 – 6,63 (m, 1H); 5,93 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H); 4,61 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H); 4,41 – 4,34 (m, 1H); 4,10 (ddd, $J = 14,3; 7,8; 3,7$ Hz, 1H); 3,78 (d,

$J = 3,3$ Hz, 1H); 3,52 – 3,46 (m, 1H); 3,45 (s, 3H); 1,48 (s, 3H); 1,33 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 167,8; 134,5; 131,6; 128,7; 127,1; 111,9; 105,1; 85,1; 81,9; 78,9; 58,1; 39,2; 26,8; 26,3$. IV (ν_{max} , cm^{-1}): 3348, 3064, 2987, 2931, 2825, 1727, 1646, 1539, 1370, 1214, 1072, 1011, 849, 710, 648. HRMS (ESI): m/z , calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 308,1498; encontrado 308,1501.



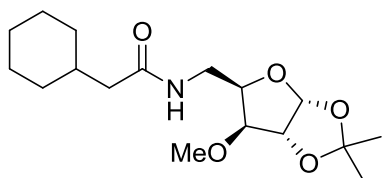
4-Metil-N-(5-desoxi-3-O-metil-1,2-O-isopropylidene- α -D-xylofuranoside)-5-benzamide (65b). Óleo

amarelo. Rendimento: 0,152 g (95%). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -22,4^\circ$ (c 0,224, CH_2Cl_2). $R_f = 0,4$ [hexano/AcOEt (7:3)]. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,67$ (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,22 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 6,62 (sl, 1H); 5,93 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H); 4,60 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H); 4,43 – 4,31 (m, 1H); 4,09 (ddd, $J = 14,1; 7,8; 3,6$ Hz, 1H); 3,78 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H); 3,50 – 3,45 (m, 1H); 3,44 (s, 3H); 2,39 (s, 3H); 1,48 (s, 3H); 1,32 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 167,7; 142,0; 131,7; 129,3; 127,1; 111,9; 105,1; 85,1; 81,9; 79,0; 58,1; 39,1; 26,8; 26,3; 21,6$. IV (ν_{max} , cm^{-1}): 3355, 3224, 2926, 2360, 1722, 1640, 1537, 1504, 1374, 1259, 1205, 1074, 1020, 753, 622, 487. HRMS (ESI): m/z , calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 322,1654; encontrado 322,1655.



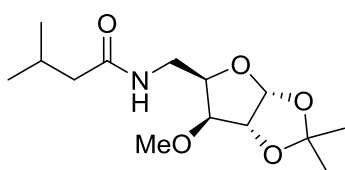
N-(5-Desoxi-3-O-metil-1,2-O-isopropilideno- α -D-xilofuranose)-5-benzoacetamida (65c). Óleo

amarelo. Rendimento: 0,052 g (35%). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -10,9^\circ$ (c 0,464, CH_2Cl_2). $R_f = 0,3$ [hexano/AcOEt (7:3)]. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,37 - 7,31$ (m, 2H); 7,30 – 7,24 (m, 3H); 5,94 (sl, 1H), 5,83 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H); 4,51 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H); 4,24 (ddd, $J = 7,5; 4,7; 3,5$ Hz, 1H); 3,74 (ddd, $J = 14,1; 7,5; 4,7$ Hz, 1H); 3,60 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H); 3,57 (s, 2H); 3,32 (ddd, $J = 14,1; 7,2; 4,4$ Hz, 1H); 3,24 (s, 3H); 1,46 (s, 3H); 1,30 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 171,3; 135,1; 129,5; 129,0; 127,3; 111,8; 105,0; 84,8; 81,5; 78,3; 57,7; 43,8; 38,6; 26,8; 26,3$. IV (ν_{max} , cm^{-1}): 3291, 3065, 3030, 2986, 2933, 2830, 2102, 1645, 1541, 1377, 1214, 1168, 1076, 1011, 887, 854, 723, 697. HRMS (ESI): m/z , calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 322,1654; encontrado 322,1672.



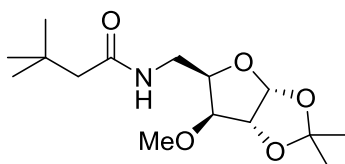
N-(5-Desoxi-3-O-metil-1,2-O-isopropilideno- α -D-xilofuranose)-5-cicloexanoacetamida (65d). Sólido laranja. Rendimento: 0,056 g (72%). $[\alpha]_D^{20} = -3,5^\circ$ (c 0,433, CHCl_3). P.F.: 67 - 69 °C. $R_f = 0,3$ [hexano/AcOEt

(7:3)]. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 5,95 - 5,89$ (m, 1H); 5,87 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H); 4,56 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H); 4,26 - 4,20 (m, 1H); 3,87 (ddd, $J = 14,0; 8,0; 3,6$ Hz, 1H); 3,69 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H); 3,39 (s, 3H); 3,21 (ddd, $J = 14,0; 8,0; 3,5$ Hz, 1H); 2,03 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H); 1,80 - 1,58 (m, 6H); 1,45 (s, 3H); 1,30 (s, 3H); 1,28 - 1,18 (m, 2H); 1,16 - 1,08 (m, 1H); 0,99 - 0,85 (m, 2H). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 172,8; 111,9; 105,0; 84,8; 81,9; 79,1; 58,0; 44,9; 38,5; 35,5; 33,2; 33,2; 26,8; 26,4; 26,3; 26,2$. IV (ν_{max} , cm^{-1}): 3331, 2988, 2924, 2847, 1721, 1641, 1544, 1076, 1019, 625, 511. HRMS (ESI): m/z , calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 328,2124; encontrado 328,2134.



3-Metil-N-(5-desoxi-3-O-metil-1,2-O-isopropilideno- α -D-xilofuranose)-5-butanamida (65e). Óleo amarelo.

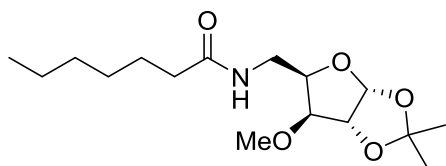
Rendimento: 0,074 g (>95%). $[\alpha]_D^{20} = -6,8^\circ$ (c 0,232, CH_2Cl_2). $R_f = 0,3$ [hexano/AcOEt (7:3)]. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5,90$ (d, $J = 3,8$ Hz, 1H); 5,88 - 5,82 (m, 1H); 4,58 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H); 4,31 - 4,21 (m, 1H); 3,90 (ddd, $J = 14,1; 8,0; 3,6$ Hz, 1H); 3,71 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H); 3,41 (s, 3H); 3,24 (ddd, $J = 14,1; 8,2; 3,5$ Hz, 1H); 2,17 - 2,01 (m, 3H); 1,48 (s, 3H); 1,32 (s, 3H); 0,96 (d, $J = 1,6$ Hz, 3H); 0,94 (d, $J = 1,6$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 172,9; 111,9; 105,0; 84,8; 81,9; 79,1; 58,0; 46,2; 38,5; 29,8; 26,8; 26,4; 26,3; 22,6$. IV (ν_{max} , cm^{-1}): 3295, 2959, 2929, 1641, 1544, 1373, 1218, 1081, 1013, 886, 852. HRMS (ESI): m/z , calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 288,1811; encontrado 288,1808.



3,3-Dimetil-N-(5-desoxi-3-O-metil-1,2-O-isopropilideno- α -D-xilofuranose)-5-butanamida (65f). Óleo laranja.

Rendimento: 0,032 g (43%). $[\alpha]_D^{20} = -5,3^\circ$ (c 0,189, CHCl_3). $R_f = 0,4$ [hexano/AcOEt (7:3)]. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 5,90$ (d, $J = 3,8$ Hz, 1H); 5,87 - 5,79 (m, 1H); 4,58 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H); 4,26 (dt, $J = 8,2; 3,4$ Hz, 1H); 3,90 (ddd, $J = 14,2; 8,2; 3,6$ Hz, 1H); 3,71 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H); 3,41 (s, 3H); 3,22 (ddd, $J = 14,2; 8,2; 3,5$ Hz, 1H); 2,06 (s, 2H); 1,47 (s, 3H);

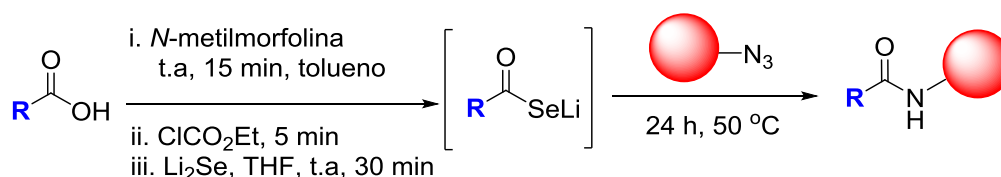
1,32 (s, 3H); 1,03 (s, 9H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 172,0; 111,9; 105,0; 84,9; 81,9; 79,0; 58,1; 50,8; 38,5; 31,0; 29,9; 26,9; 26,4. IV (ν_{max} , cm^{-1}): 3297, 2955, 2929, 1727, 1639, 1545, 1375, 1217, 1088, 1018, 848, 631, 496. HRMS (ESI): m/z , calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 302,1967; encontrado 302,1971.



3,3-Dimetil-N-(5-desoxi-3-O-metil-1,2-O-isopropilideno- α -D-xilofuranose)-5-butanamida (65g). Óleo amarelo. Rendimento: 0,044 g (56%). $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = - 3,2 ° (c 0,291, CH_2Cl_2). R_f = 0,4

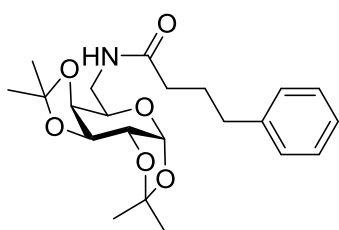
[hexano/AcOEt (7:3)]. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 5,92 – 5,83 (m, 1H); 5,81 (d, J = 3,8 Hz, 1H); 4,49 (d, J = 3,8 Hz, 1H); 4,22 – 4,11 (m, 1H); 3,80 (ddd, J = 14,2; 8,0; 3,5 Hz, 1H); 3,62 (d, J = 3,3 Hz, 1H); 3,32 (s, 3H); 3,15 (ddd, J = 14,2; 8,4; 3,5 Hz, 1H); 2,09 (t, J = 7,6 Hz, 2H); 1,64 – 1,44 (m, 2H); 1,39 (s, 3H); 1,23 (s, 3H); 1,22 – 1,05 (m, 6H); 0,89 – 0,66 (m, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 173,6; 111,8; 105,0; 84,8; 81,8; 79,1; 58,0; 38,5; 36,9; 31,6; 29,0; 26,8; 26,3; 25,8; 22,6; 14,2. IV (ν_{max} , cm^{-1}): 3297, 2928, 2859, 2360, 2103, 1646, 1541, 1378, 1216, 1082, 1013, 850. HRMS (ESI): m/z , calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 316,2124; encontrado 316,2123.

6.4. PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DE N-GLICOSIL-AMIDAS VIA SELENOCARBOXILATO A PARTIR DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS



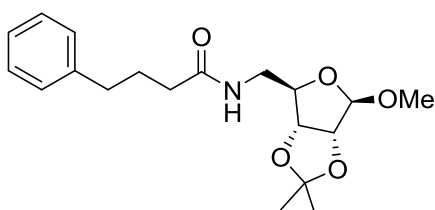
Em um frasco de schlenk, sob atmosfera inerte, a uma solução do ácido carboxílico (1 mmol) em tolueno (2 mL) foi adicionada *N*-metilmorfolina (1 mmol, 108 μL). Após 15 min de agitação a temperatura ambiente, foi adicionado cloroformiato de etila (1 mmol, 95 μL) e a agitação prolongada por mais 5 min. Então Li_2Se (1 mmol, gerado de acordo com procedimento anterior em um segundo schlenk) foi

lentamente adicionado via cânula à solução do anidrido misto. Após 30 min de agitação, uma solução da azida (0,25 mmol em 2 mL de THF) foi adicionada sob a solução do selenocarboxilato com uma seringa. A reação procedeu-se com agitação a 50°C por 24h, ou até que ocorresse a precipitação do selênio e foi acompanhada por CCD [hexano/AcOEt (7:3)]. Finalizou-se a reação pela lavagem com solução saturada de NaHCO₃ (1 x 50 mL) e extração com diclorometano (3 x 50 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas com MgSO₄, filtradas e os solventes evaporados em rotaevaporador. O produto bruto foi purificado por cromatografia *flash* eluindo com hexano/AcOEt.



***N*-(6-Desoxi-1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno- α -D-galactopirranose)-5-(4-benzenobutanamida) (70a).**

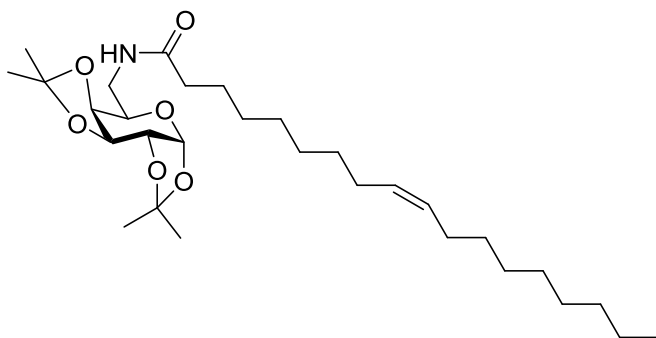
Sólido branco. Rendimento: 0,046 g (55%). $[\alpha]_D^{20} - 0,1^\circ$ (c 0,288, CH₂Cl₂). P.F.: 55 - 56 °C. $R_f = 0,4$ [hexano/AcOEt (9:1)]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7,34 - 7,24$ (m, 2H); 7,24 - 7,16 (m, 3H); 5,97 - 5,89 (m, 1H); 5,53 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H); 4,61 (dd, $J = 7,9$; 2,4 Hz, 1H); 4,32 (dd, $J = 5,0$; 2,4 Hz, 1H); 4,22 (dd, $J = 7,9$; 1,7 Hz, 1H); 3,92 (ddd, $J = 9,0$; 3,4; 1,7 Hz, 1H); 3,78 (ddd, $J = 14,0$; 7,9; 3,4 Hz, 1H); 3,18 (ddd, $J = 14,0$; 9,0; 3,8 Hz, 1H); 2,73 - 2,60 (m, 2H); 2,23 - 2,16 (m, 2H); 2,03 - 1,91 (m, 2H); 1,47 (s, 3H); 1,45 (s, 3H); 1,35 (s, 3H); 1,32 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 172,9$; 141,4; 128,4; 128,2; 125,8; 109,3; 108,7; 96,2; 71,6; 70,7; 70,5; 66,4; 39,8; 35,8; 35,0; 27,1; 25,96; 25,90; 24,9; 24,2. IV (ν_{max} , cm⁻¹): 3307, 2976, 2932, 2866, 1728, 1639, 1545, 1371, 1252, 1209, 1163, 1105, 1064, 1003. HRMS (ESI): m/z , calculado para C₂₂H₃₂NO₆ [M+H]⁺ 406,2230; encontrado 406,2198.



***N*-(1-Metil-5-desoxi-2,3-*O*-isopropilideno- β -D-ribofuranose)-5-(4-benzenobutanamida) (70b).**

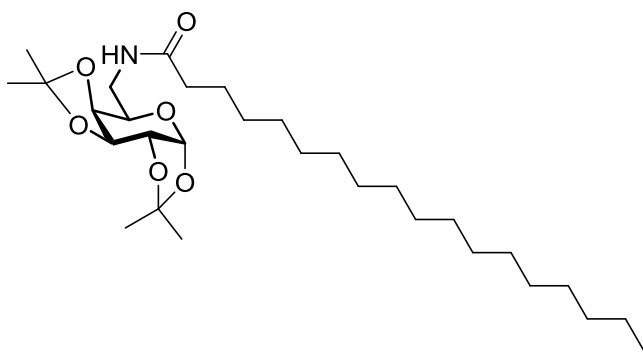
Óleo amarelo. Rendimento: 0,089 g (>95%). $[\alpha]_D^{20} = - 0,3^\circ$ (c 0,631, CH₂Cl₂). $R_f = 0,4$ [hexano/AcOEt (7:3)]. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7,31 - 7,25$ (m, 2H); 7,21 - 7,16 (m, 3H); 6,16 (sl, 1H); 4,97 (s, 1H); 4,58 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H); 4,55 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H); 4,33 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H); 3,53 - 3,46 (m, 1H); 3,41 - 3,37 (m, 1H); 3,36 (s, 3H); 2,65 (t, $J = 7,5$ Hz,

2H); 2,19 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 2,02 – 1,93 (qn, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,47 (s, 3H); 1,29 (s, 3H). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 172,7$; 141,3; 128,37; 128,30; 125,8; 112,3; 109,9; 86,0; 85,4; 82,0; 55,2; 42,1; 35,8; 35,0; 26,9; 26,3; 24,8. IV (ν_{max} , cm^{-1}): 3299, 2988, 2934, 2858, 1728, 1640, 1547, 1450, 1374, 1206, 1092, 1058, 1040, 1014. HRMS (ESI): m/z , calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 350,1967; encontrado 350,1969.



***N*-(6-Desoxi-1,2:3,4-di-O-isopropilideno- α -D-galactopiranoose)-5-(9-*cis*-octadecanamida) (71a).** Óleo amarelo. Rendimento: 0,075 g (30%). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -0,1^\circ$ (c 0,342, CH_2Cl_2). $R_f = 0,5$ [hexano/AcOEt

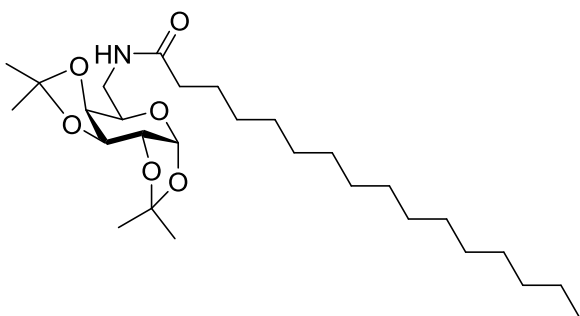
(7:3)]. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5,94 - 5,84$ (m, 1H); 5,51 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H); 5,40 – 5,28 (m, 2H); 4,59 (dd, $J = 8,0$; 1,7 Hz, 1H); 4,32 – 4,29 (m, 1H); 4,21 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 3,91 – 3,87 (m, 1H); 3,77 (ddd, $J = 13,8$; 8,0; 3,2 Hz, 1H); 3,16 (ddd, $J = 13,8$; 9,4; 3,9 Hz, 1H); 2,17 (td, $J = 7,2$; 2,1 Hz, 2H); 2,07 – 1,95 (m, 4H); 1,68 – 1,55 (m, 2H); 1,48 (s, 3H); 1,45 (s, 3H); 1,34 (s, 3H), 1,32 (s, 3H); 1,37 – 1,22 (m, 20H); 0,90 – 0,85 (m, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 173,3$; 129,9; 129,6; 109,3; 108,7; 96,2; 71,6; 70,7; 70,5; 66,5; 39,8; 36,7; 31,8; 29,7; 29,6; 29,4; 29,26 (2C); 29,25; 29,1; 29,0; 27,16; 27,13; 25,99; 25,91; 25,7; 24,9; 24,2; 22,6; 14,0. IV (ν_{max} , cm^{-1}): 3304, 3075, 2986, 2922, 2853, 1732, 1651, 1538, 1376, 1255, 1215, 1065, 1005. HRMS (ESI): m/z , calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{54}\text{NO}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 524,3951; encontrado 524,3950.



***N*-(6-Desoxi-1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno- α -*D*-galactopiranosose)-5-**

octadecanamida (71b). Sólido branco. Rendimento: 0,071 g (54%). $[\alpha]_D^{20} = -0,1^\circ$ (c 0,264, CH₂Cl₂). P.F.: 74 – 76 °C. $R_f = 0,6$ [hexano/AcOEt

(7:3)]. Número de Registro CAS: 173321-78-3. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 5,93 - 5,86$ (m, 1H); 5,51 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H); 4,60 (dd, $J = 7,9; 2,4$ Hz, 1H); 4,31 (dd, $J = 5,0; 2,4$ Hz, 1H); 4,21 (dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz, 1H); 3,89 (ddd, $J = 9,0; 3,2; 1,8$ Hz, 1H); 3,77 (ddd, $J = 14,1, 8,0, 3,2$ Hz, 1H, H₆); 3,16 (ddd, $J = 14,0; 9,0; 3,7$ Hz, 1H); 2,17 (td, $J = 14,4; 7,5$ Hz, 2H); 1,67 – 1,56 (m, 2H); 1,48 (s, 3H); 1,45 (s, 3H); 1,34 (s, 3H); 1,32 (s, 3H); 1,31 – 1,19 (m, 28H); 0,88 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 173,4; 109,3; 108,7; 96,2; 71,6; 70,8; 70,5; 66,6; 39,8; 39,7; 36,8; 31,8; 29,6; 29,4; 29,37; 29,33; 29,2; 26,0; 25,9; 25,8; 24,9; 24,2; 22,6; 14,1$. IV (ν_{max} , cm⁻¹): 3324, 2916, 2845, 1730, 1640, 1542, 1373, 1253, 1210, 1167, 1069. HRMS (ESI): m/z , calculado para C₃₀H₅₆NO₆ [M+H]⁺ 526,4108; encontrado 526,4135.



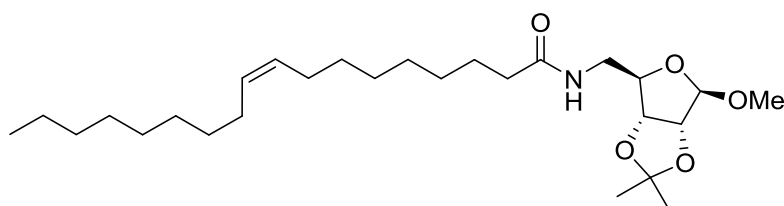
***N*-(6-Desoxi-1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno- α -*D*-galactopiranosose)-5-**

hexadecanamida (71c). Sólido branco.

Rendimento: 0,081 g (35%). $[\alpha]_D^{20} = -0,1^\circ$ (c 0,730, CH₂Cl₂). P.F.: 74 - 76 °C. $R_f = 0,5$ [hexano/AcOEt (7:3)]. RMN ¹H

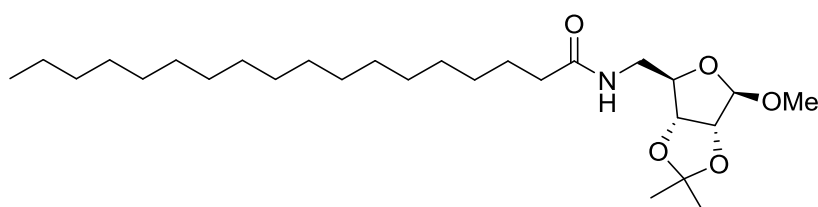
(400 MHz, CDCl₃): $\delta = 5,96$ (dd, $J = 8,0; 3,7$ Hz, 1H); 5,51 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H); 4,60 (dd, $J = 7,9; 2,4$ Hz, 1H); 4,31 (dd, $J = 5,0; 2,4$ Hz, 1H); 4,21 (dd, $J = 7,9; 1,8$ Hz, 1H); 3,89 (ddd, $J = 9,0; 3,2; 1,8$ Hz, 1H); 3,76 (ddd, $J = 14,1; 8,0; 3,2$ Hz, 1H); 3,15 (ddd, $J = 14,1; 9,0; 3,7$ Hz, 1H); 2,20 – 2,13 (m, 2H); 1,66 – 1,56 (m, 2H); 1,48 (s, 3H); 1,45 (s, 3H); 1,34 (s, 3H); 1,32 (s, 3H); 1,29 – 1,22 (m, 24H); 0,88 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 173,4; 109,3; 108,6; 96,1; 71,6; 70,7; 70,5; 66,5; 39,8; 36,7; 31,8; 29,6; 29,5; 29,39; 29,31; 29,2; 29,1; 25,9; 25,8; 25,7; 24,9; 24,2; 22,5; 14,0$. IV (ν_{max} , cm⁻¹): 3318, 2919, 2850, 1732, 1641, 1546, 1469, 1371, 1250, 1212,

1169, 1106, 1065. HRMS (ESI): m/z , calculado para $C_{28}H_{52}NO_6$ $[M+H]^+$ 498,3795; encontrado 498,3800.



***N*-(1-Metil-5-desoxi-2,3-O-isopropilideno- β -D-ribofuranose)-5-(9-*cis*-octadecanamida) (72a).**

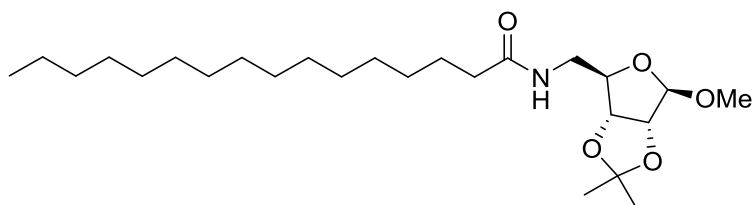
Óleo amarelo. Rendimento: 0,101 g (43%). $[\alpha]_D^{20} = -0,1^\circ$ (c 0,361, CH_2Cl_2). $R_f = 0,6$ [hexano/AcOEt (7:3)]. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 6,14$ (sl, 1H); 5,32 – 5,22 (m, 2H); 4,91 (s, 1H); 4,52 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H); 4,49 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H); 4,28 (t, $J = 5,3$ Hz, 1H); 3,51 – 3,43 (m, 1H); 3,33 (s, 3H); 3,32 – 3,25 (m, 1H); 2,14 – 2,08 (m, 2H); 1,99 – 1,90 (m, 4H); 1,59 – 1,50 (m, 2H); 1,40 (s, 3H); 1,34 – 1,13 (m, 23H); 0,81 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 173,4$; 129,9; 129,6; 112,4; 110,0; 86,0; 85,4; 82,0; 55,3; 42,1; 36,7; 31,8; 29,7; 29,6; 29,4; 29,27; 29,23; 29,1; 27,17; 27,12; 26,3; 25,6; 24,7; 22,6; 14,0. IV (ν_{max} , cm^{-1}): 3300, 3078, 2922, 2850, 1728, 1644, 1545, 1462, 1373, 1207, 1092, 1060, 1054. HRMS (ESI): m/z , calculado para $C_{26}H_{46}NO_4$ $[M^+-OMe]^+$ 436,3427; encontrado 436,3432; calculado para $C_{27}H_{50}NO_5$ $[M+H]^+$ 468,3689; encontrado 468,3661.



***N*-(1-Metil-5-desoxi-2,3-O-isopropilideno- β -D-ribofuranose)-5-octadecanamida (71b).**

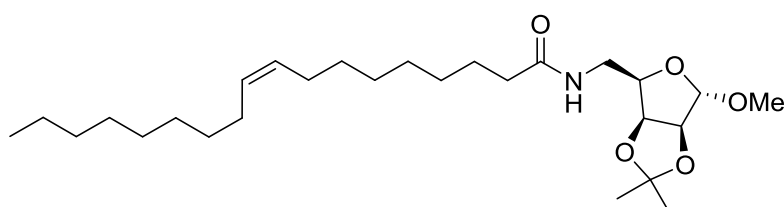
Sólido branco. Rendimento: 0,088 g (37%). $[\alpha]_D^{20} = -0,3^\circ$ (c 0,783, CH_2Cl_2). P.F.: 69 - 71 $^\circ C$. $R_f = 0,5$ [hexano/AcOEt (7:3)]. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 6,20$ (sl, 1H); 4,98 (s, 1H); 4,59 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H); 4,56 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H); 4,36 (m, $J = 5,3$ Hz, 1H); 3,58 – 3,51 (m, 1H); 3,40 (s, 3H); 3,39 – 3,31 (m, 1H); 2,21 – 2,15 (m, 2H); 1,67 – 1,57 (m, 2H); 1,47 (s, 3H); 1,30 (s, 3H); 1,37 – 1,18 (m, 28H); 0,88 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 173,3$; 112,3; 109,9; 86,0; 85,4; 82,0; 55,2; 42,0; 36,7; 31,8; 29,62; 29,60; 29,58; 29,55; 29,4; 29,3; 29,29; 29,24; 26,3; 25,6; 24,7; 22,6; 14,0. IV (ν_{max} , cm^{-1}): 3309, 2991, 2954, 2914, 2848, 1740, 1643, 1540, 1380, 1206, 1085. HRMS (ESI): m/z , calculado para $C_{26}H_{48}NO_4$ $[M^+-OMe]^+$

438,3583; encontrado 438,3607; calculado para $C_{27}H_{52}NO_5$ $[M+H]^+$ 470,3846; encontrado 470,3830.



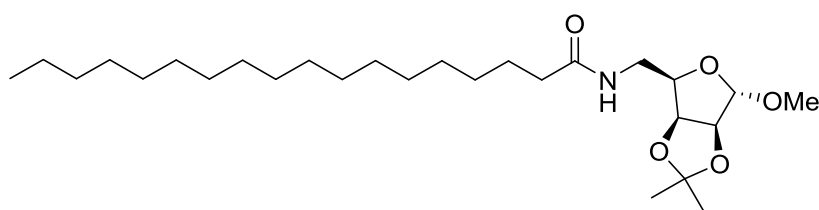
N-(1-Metil-5-desoxi-2,3-O-isopropilideno- β -D-ribofuranose)-5-hexadecanamida (72c).

Sólido branco. Rendimento: 0,066 g (30%). $[\alpha]_D^{20} = -0,2^\circ$ (c 0,569, CH_2Cl_2). P.F.: 63 - 65 °C. $R_f = 0,5$ [hexano/AcOEt (7:3)]. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 6,19$ (sl, 1H); 4,98 (s, 1H); 4,59 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H); 4,56 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H); 4,38 – 4,34 (m, 1H); 3,58 – 3,51 (m, 1H); 3,40 (s, 3H); 3,38 – 3,33 (m, 1H); 2,21 – 2,15 (m, 2H); 1,68 – 1,57 (m, 2H); 1,47 (s, 3H); 1,30 (s, 3H); 1,36 – 1,18 (m, 24H); 0,88 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 173,2$; 112,3; 110,0; 86,0; 85,4; 82,0; 55,3; 42,0; 36,7; 31,8; 29,63; 29,61; 29,60; 29,5; 29,4; 29,31; 29,30; 29,2; 26,3; 25,6; 24,7; 22,6; 14,0. IV (ν_{max} , cm^{-1}): 3304, 2954, 2914, 2846, 1739, 1640, 1540, 1463, 1378, 1208, 1094. HRMS (ESI): m/z , calculado para $C_{24}H_{44}NO_4$ $[M^+-OMe]^+$ 410,3270; encontrado 410,3245; calculado para $C_{25}H_{48}NO_5$ $[M+H]^+$ 442,3532; encontrado 442,3547.



N-(1-Metil-5-desoxi-2,3-O-isopropilideno- α -D-manofuranose)-5-(9-cis-octadecanamida) (73a).

Óleo amarelo. Rendimento: 0,088 g (38%). $[\alpha]_D^{20} = +0,3^\circ$ (c 0,811, CH_2Cl_2). $R_f = 0,4$ [hexano/AcOEt (7:3)]. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 5,95$ (sl, 1H); 5,36 – 5,24 (m, 2H); 4,85 (s, 1H); 4,67 – 4,61 (m, 1H); 4,52 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H); 4,03 (dd, $J = 9,8$; 6,1 Hz, 1H); 3,72 – 3,62 (m, 1H); 3,54 – 3,43 (m, 1H); 3,27 (s, 3H); 2,15 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H); 2,02 – 1,92 (m, 4H); 1,64 – 1,54 (m, 2H); 1,43 (s, 3H); 1,33 – 1,19 (m, 23H); 0,84 (t, $J = 6,5$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 173,3$; 129,9; 129,6; 112,5; 106,8; 84,9; 79,8; 77,4; 54,5; 38,3; 36,7; 31,8; 29,68; 29,63; 29,4; 29,24; 29,20; 29,16; 29,0; 27,1; 27,0; 25,9; 25,6; 24,5; 22,6; 14,0. IV (ν_{max} , cm^{-1}): 3300, 3081, 2923, 2856, 1730, 1644, 1545, 1459, 1369, 1214, 1098. HRMS (ESI): m/z , calculado para $C_{27}H_{50}NO_5$ $[M+H]^+$ 468,3689; encontrado 468,3668.



***N*-(1-Metil-5-desoxi-2,3-O-isopropilideno- α -D-manofuranose)-5-octadecanamida (73b).**

Sólido branco. Rendimento: 0,023 g (10%). $[\alpha]_D^{20} = + 0,1^\circ$ (c 0,172, CH₂Cl₂). P.F.: 79 - 81 °C. $R_f = 0,5$ [hexano/AcOEt (7:3)]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 5,89$ (sl, 1H); 4,89 (s, 1H); 4,72 – 4,65 (m, 1H); 4,56 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H); 4,07 (dd, $J = 10,0$; 5,8 Hz, 1H); 3,74 – 3,66 (m, 1H); 3,58 – 3,49 (m, 1H); 3,31 (s, 3H); 2,18 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H); 1,70 – 1,58 (m, 2H); 1,47 (s, 3H); 1,36 – 1,19 (m, 31H); 0,88 (t, $J = 6,5$ Hz, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 173,3$; 112,5; 106,9; 85,0; 79,9; 77,5; 54,5; 38,3; 36,8; 31,9; 29,68; 29,66; 29,64; 29,61; 29,4; 29,3; 29,35 (2C); 29,26; 25,9; 25,7; 24,6; 22,6; 14,1. IV (ν_{max} , cm⁻¹): 3300, 2916, 2847, 1735, 1641, 1552, 1464, 1375, 1207, 1110, 1098, 1079, 1048. HRMS (ESI): m/z , calculado para C₂₇H₅₂NO₅ [M+H]⁺ 470,3846; encontrado 470,3842.

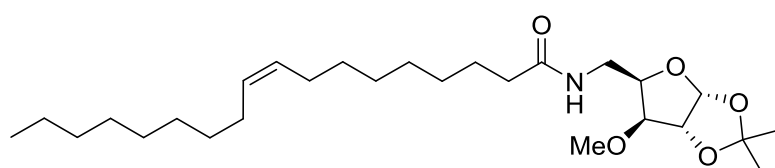


***N*-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil- β -D-glicopirranose)-5-octadecanamida.**

Sólido amarelo (74). Rendimento: 0,142 g (50%). $[\alpha]_D^{20} = + 0,2^\circ$ (c 1,000, CH₂Cl₂). P.F.: 90 - 92 °C. $R_f = 0,5$ [hexano/AcOEt (7:3)]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 6,38$ (d, $J = 9,4$ Hz, 1H); 5,32 (t, $J = 9,7$ Hz, 1H); 5,28 (t, $J = 9,7$ Hz, 1H); 5,06 (t, $J = 9,7$ Hz, 1H); 4,93 (t, $J = 9,7$ Hz, 1H); 4,32 (dd,

$J = 12,5$; 4,2 Hz, 1H); 4,08 (dd, $J = 12,5$; 2,1 Hz, 1H); 3,84 (ddd, $J = 9,7$; 4,2; 2,1 Hz, 1H); 2,25 – 2,13 (m, 2H); 2,08 (s, 3H); 2,04 (s, 3H); 2,03 (s, 3H); 2,02 (s, 3H); 1,70 – 1,52 (m, 2H); 1,33 – 1,18 (m, 28H); 0,88 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 173,5$; 170,7; 170,4; 169,7; 169,4; 77,9; 73,3; 72,6; 70,5; 68,0; 61,5; 36,4; 31,7; 29,5; 29,5; 29,5; 29,4; 29,3; 29,2; 29,1; 28,9; 25,0; 22,5; 20,5; 20,47; 20,41; 20,40; 13,9. IV (ν_{max} , cm⁻¹): 3307, 2915, 2849, 1747, 1673, 1535, 1369, 1221,

1038. HRMS (ESI): m/z , calculado para $C_{32}H_{56}NO_{10}$ $[M+H]^+$ 614,3918; encontrado 614,3904.

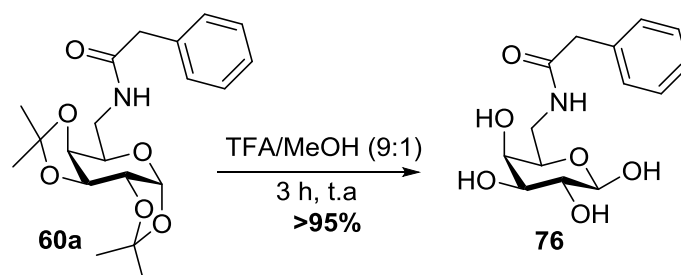


N-(5-desoxi-3-O-metil-1,2-O-isopropilideno- α -D-xilofuranose)-5-(9-cis-octadecanamida) (75).

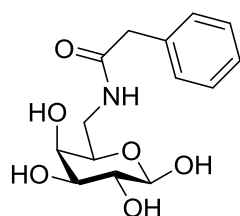
Óleo amarelo. Rendimento: 0,040 g (18%). $[\alpha]_D^{20} = -0,1^\circ$ (c 0,373, CH_2Cl_2). $R_f = 0,4$ [hexano/AcOEt (7:3)]. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 5,90$ (d, $J = 3,8$ Hz, 1H); 5,43 – 5,28 (m, 2H); 4,60 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H); 4,30 (td, $J = 6,0; 3,4$ Hz, 1H); 3,74 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H); 3,50 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H); 3,49 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H); 3,42 (s, 3H); 2,33 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 2,07 – 1,96 (m, 4H); 1,67 – 1,58 (m, 2H); 1,50 (s, 3H); 1,34 – 1,22 (m, 23H); 0,88 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 179,8; 111,8; 105,0; 83,7; 81,3; 78,6; 77,3; 77,0; 76,7; 57,4; 48,8; 34,0; 31,8; 29,7; 29,6; 29,4; 29,2; 29,1; 29,0; 28,9; 27,1; 27,0; 26,7; 26,1; 24,6; 22,6; 22,5; 14,0$. IV (ν_{max} , cm^{-1}): 3296, 3075, 2924, 2854, 1732, 1647, 1547, 1462, 1372, 1216, 1076, 1016. HRMS (ESI): m/z , calculado para $C_{27}H_{50}NO_5$ $[M+H]^+$ 468,3689; encontrado 468,3695.

6.5 PROCEDIMENTOS GERAIS PARA DESPROTEÇÃO DAS *N*-GLICOSIL-AMIDAS

6.5.1. Procedimento Geral para Desproteção de *O,O*-Isopropilideno

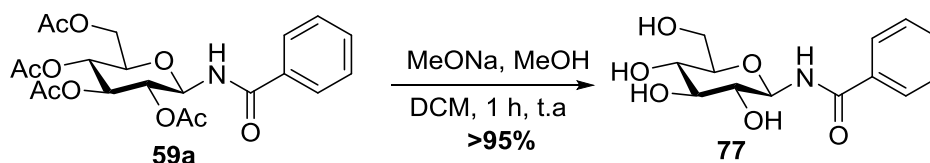


A *N*-glicosil amida **60a** (0,3 mmol) foi dissolvida em uma solução de ácido trifluoroacético em metanol (9:1, 5 mL) e o sistema mantido sob agitação por 1 h. Após esse período, os solventes foram co-evaporados com tolueno (3 x 10 mL) e cloforórmio (3 x 10 mL) em rotaevaporador, fornecendo a amida desprotegida **76** sem necessidade de purificação.

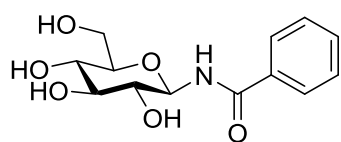


***N*-β-D-Galactopirranose-5-benzoacetamida (76).** Sólido branco. Rendimento: 0,089 g (>95%). $[\alpha]_D^{20} = + 0,3^\circ$ (c 0,437, CH₂Cl₂). P. F.: 122-124°C. $R_f = 0,1$ [hexano/AcOEt (5:5)]. RMN ¹H (300 MHz, D₂O) $\delta = 7,58 - 6,96$ (m, 5H); 5,23 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H); 4,52 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 4,17 - 3,98 (m, 1H); 3,84 - 3,77 (m, 2H); 3,71 - 3,64 (m, 1H); 3,62 (s, 2H), 3,54 - 3,42 (m, 1H); 3,42 - 3,27 (m, 1H). RMN ¹³C (101 MHz, D₂O) $\delta = 175,0; 134,8; 129,0; 128,8; 127,2; 96,3; 92,2; 72,6; 71,6; 69,4; 68,8; 68,1; 42,2; 39,8$. IV (ν_{max} , cm⁻¹): 3307, 3085, 2980, 2953, 2926, 2857, 2360, 2115, 1729, 1647, 1537, 1455, 1372, 1252, 1207, 1163, 1103, 1065, 1004, 894, 856, 504. HRMS (ESI): m/z , calculado para C₁₄H₂₀NO₆ [MH]⁺ 298,1291, encontrado 298,1289.

6.5.2. Procedimento Geral para Desproteção de O-Acetil



A *N*-glicosil amida protegida **59a** (0,3 mmol) foi dissolvida em metanol seco (3 mL) e a esta, adicionado metóxido de sódio (solução 1 M em MeOH, 200 μ L). A mistura foi agitada por 1 h a temperatura ambiente, e então neutralizada com Amberlite IR120 (H), filtrada e os solventes coevaporados com tolueno (3 x 10 mL) em rotaevaporador. Novamente, não houve necessidade de purificação.



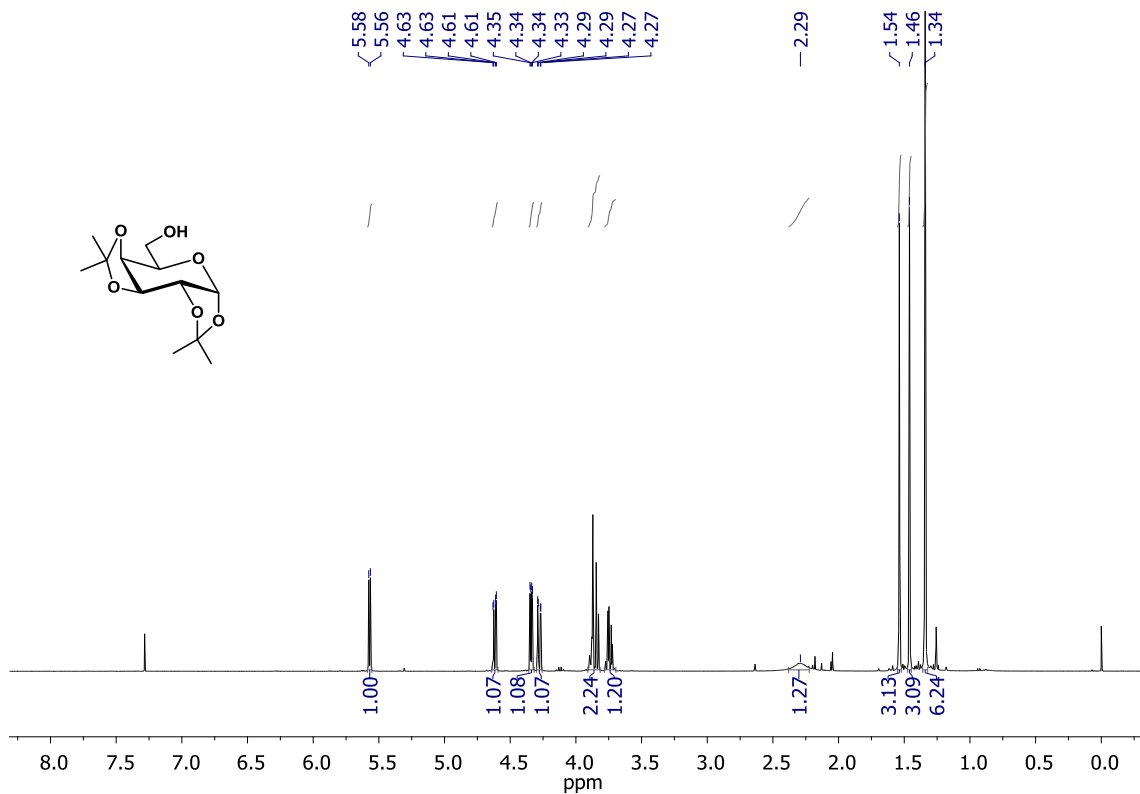
***N*- β -D-Glicopiranosil-benzamida (77).** Sólido branco.
Rendimento: 0,085 g (>95%). $[\alpha]_D^{20} = + 0,1^\circ$ (c 0,010, CH_2Cl_2). P.F.: 141 - 143 $^\circ\text{C}$. $R_f = 0,1$ [hexano/AcOEt (5:5)].

Número de Registro CAS: 15354-97. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): $\delta = 7,89 - 7,82$ (m, 2H); 7,55 - 7,37 (m, 3H); 5,19 - 5,01 (m, 1H); 3,82 (dd, $J = 12,0; 2,0$ Hz, 1H); 3,65 (dd, $J = 12,0; 4,8$ Hz, 1H); 3,50 - 3,25 (m, 5H). RMN ^{13}C (75 MHz, CD_3OD): $\delta = 170,9; 135,1; 133,0; 129,4; 128,6; 81,6; 79,7; 78,9; 73,6; 71,3; 62,5$. IV (ν_{max} , cm^{-1}): 3300, 2923, 2875, 2361, 2337, 1642, 1522, 1491, 1289, 1071, 1030, 714, 688, 564. HRMS (ESI): m/z , calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_6$ $[\text{MH}]^+$ 284,1134, encontrado 284,1145.

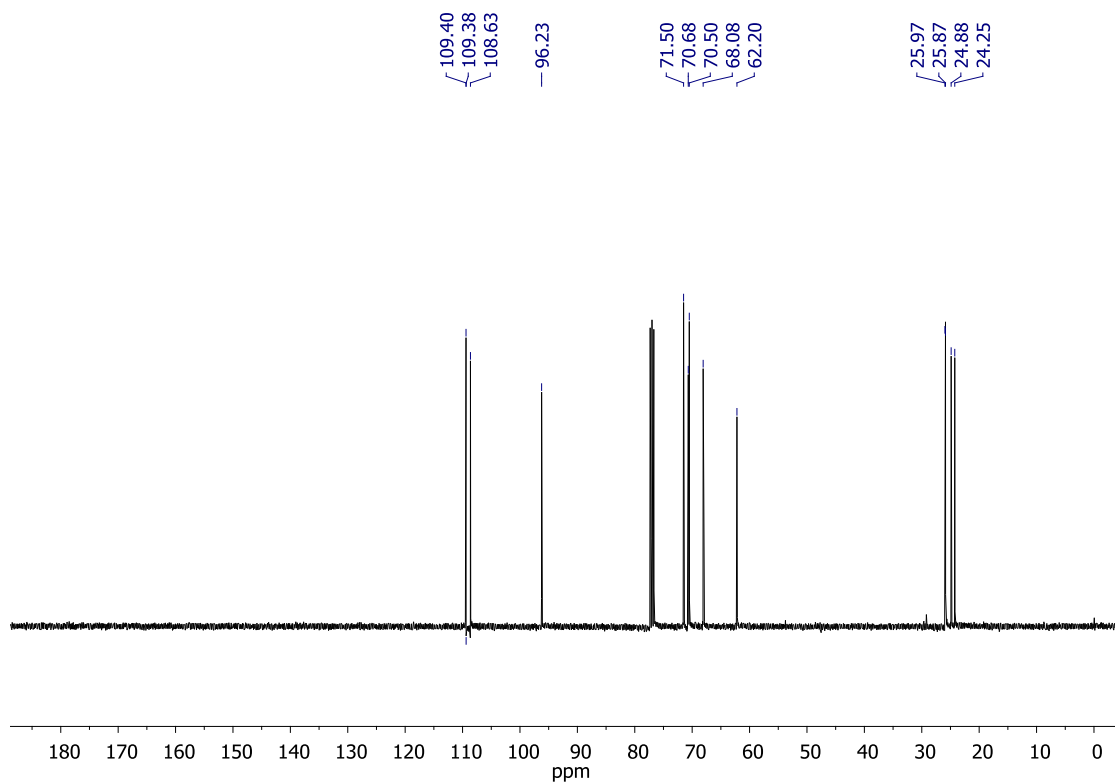
Capítulo 7

Espectros

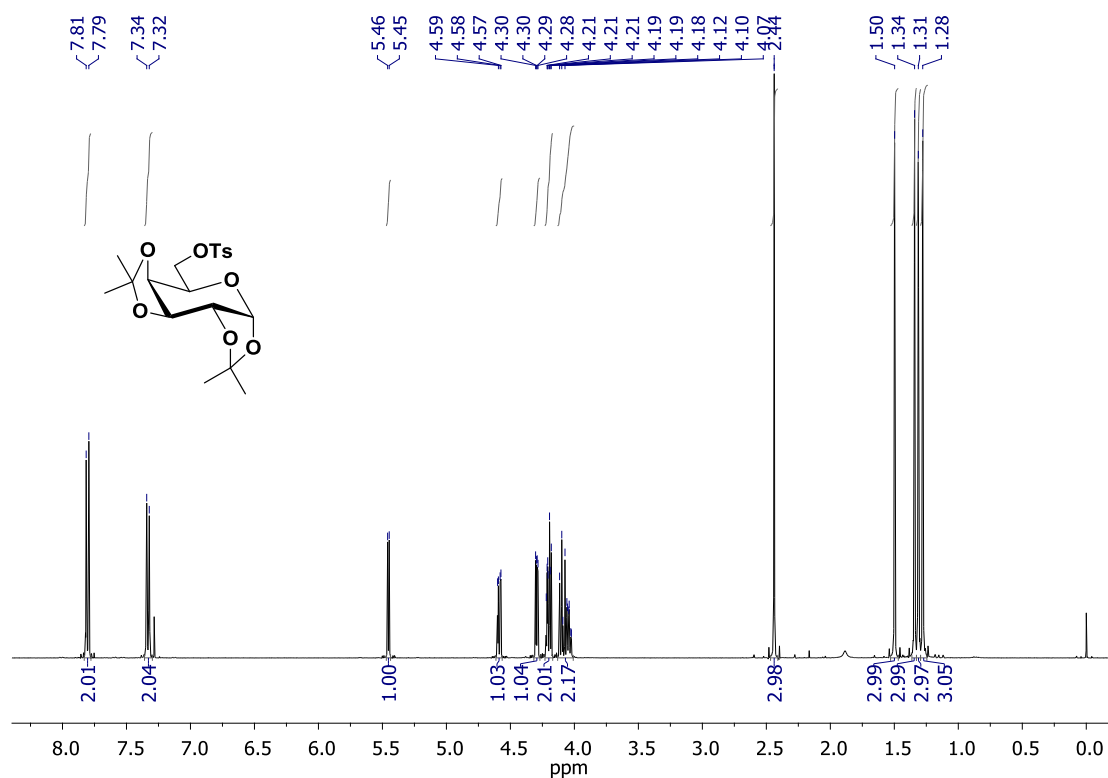
7. ESPECTROS



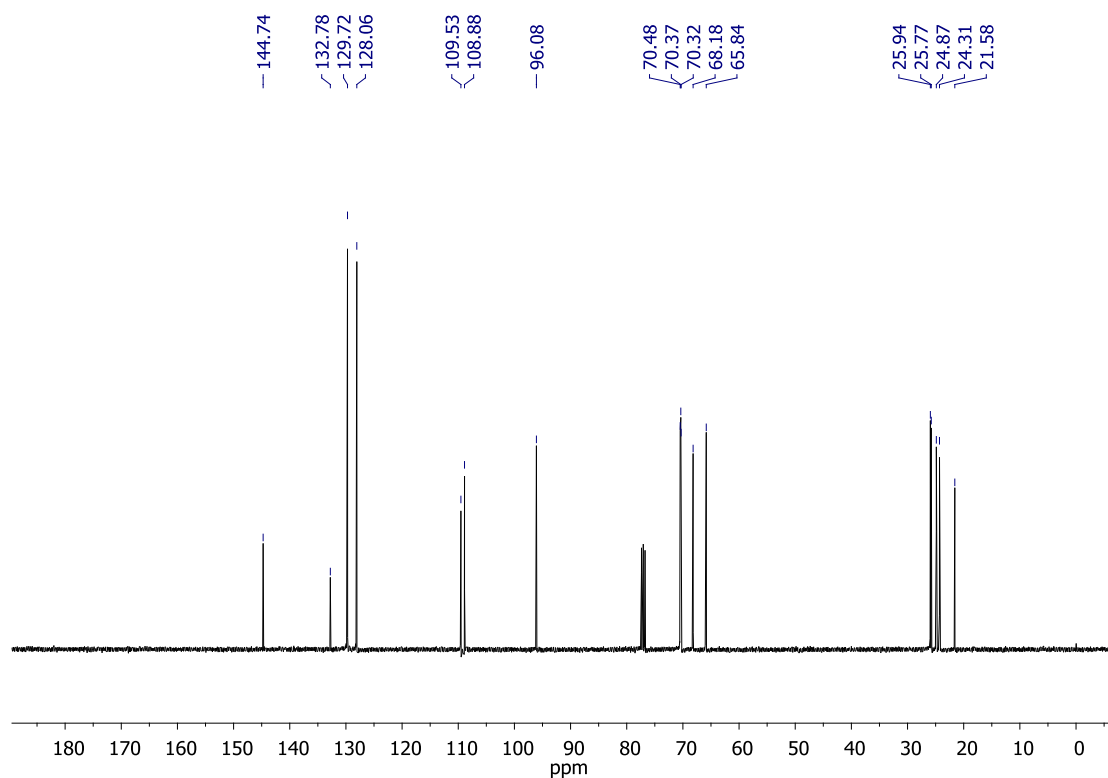
Espectro 1. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) de **45**.



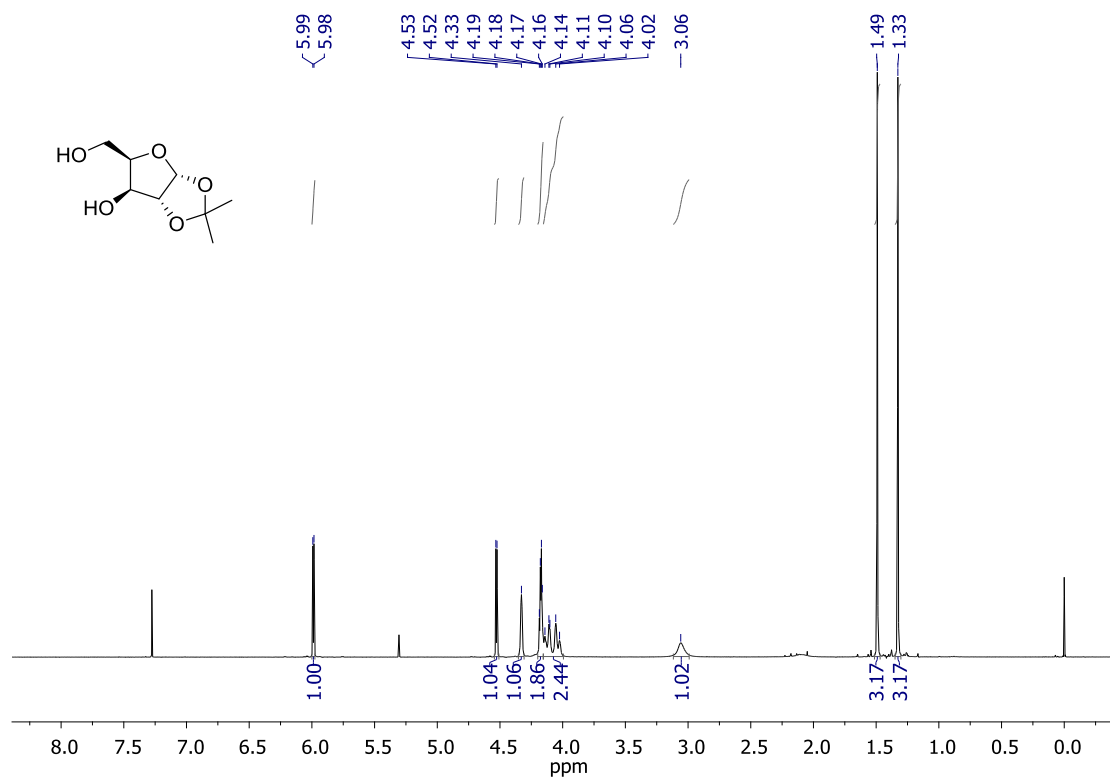
Espectro 2. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) de **45**.



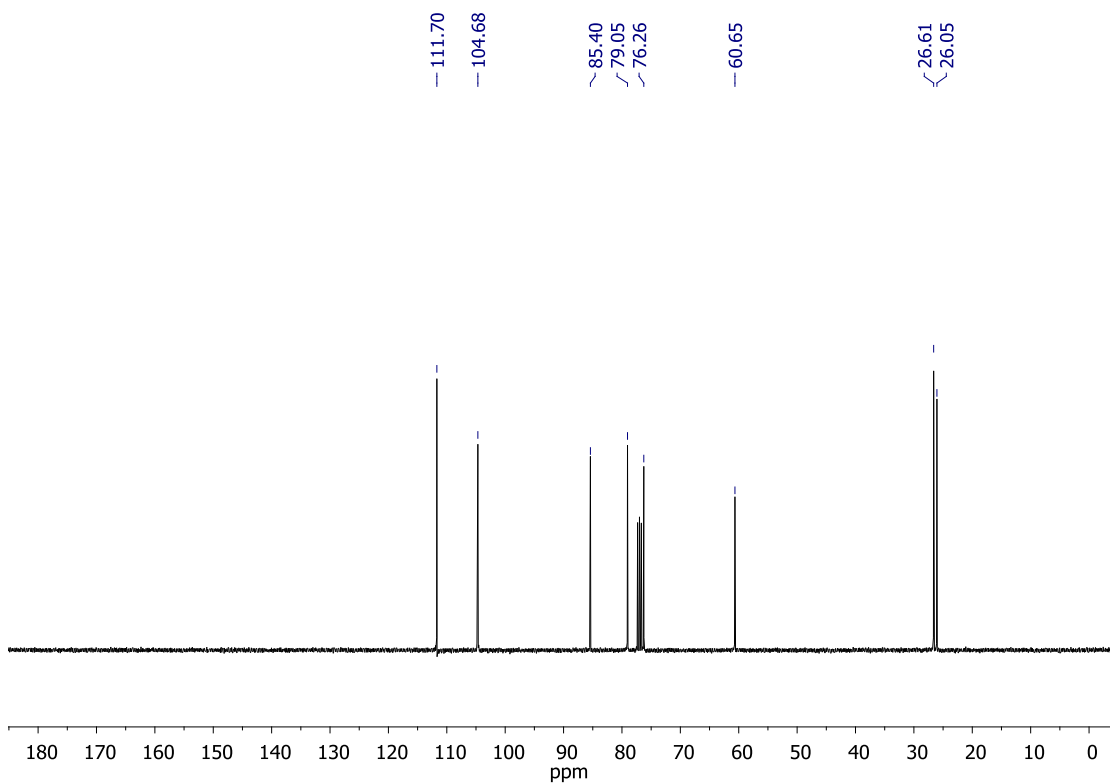
Espectro 3. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de **43a**.



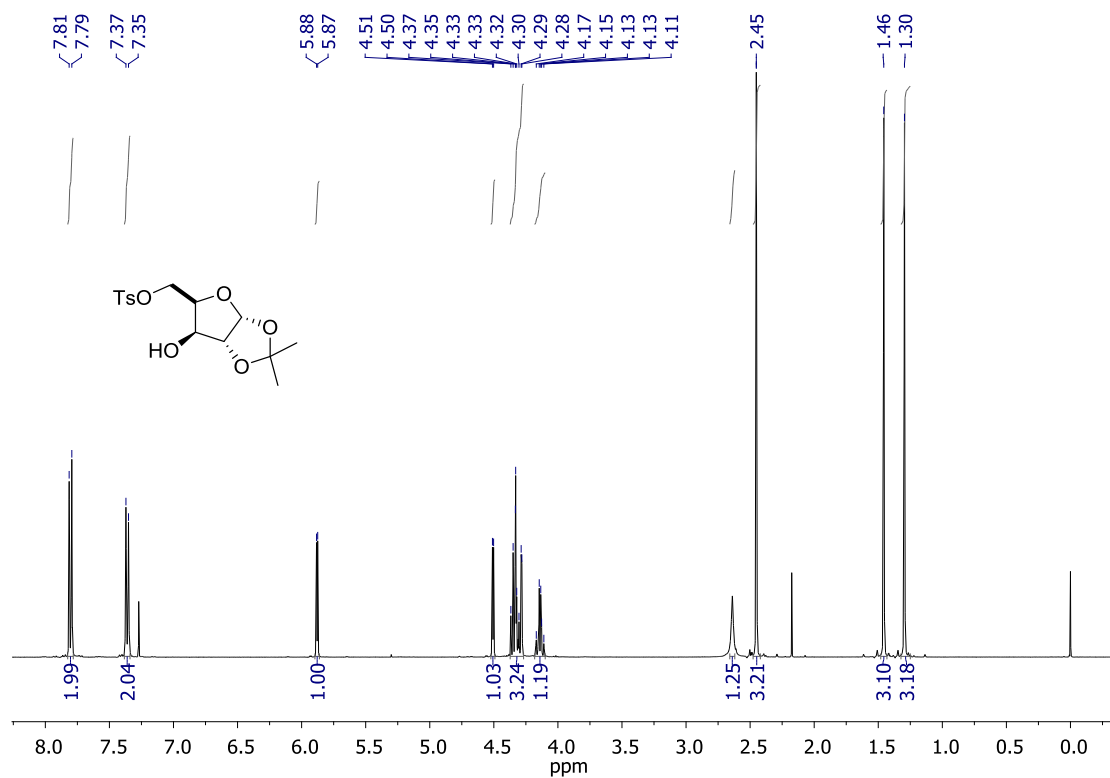
Espectro 4. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) de **43a**.



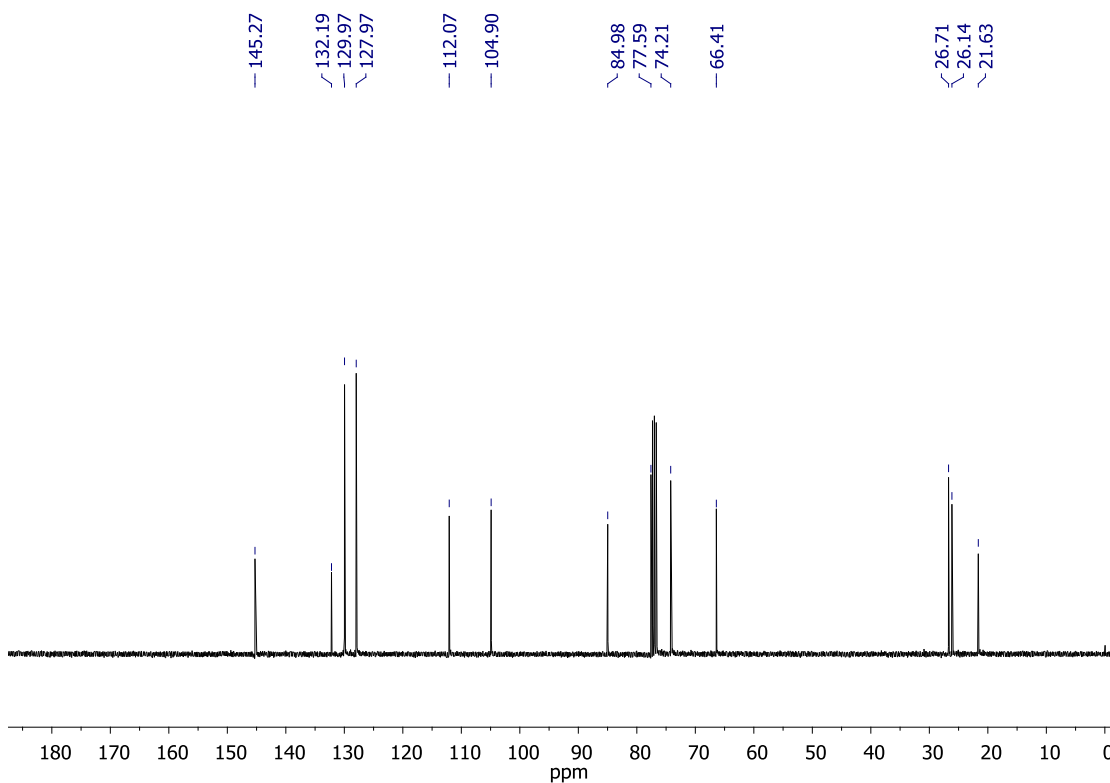
Espectro 9. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de **46**.



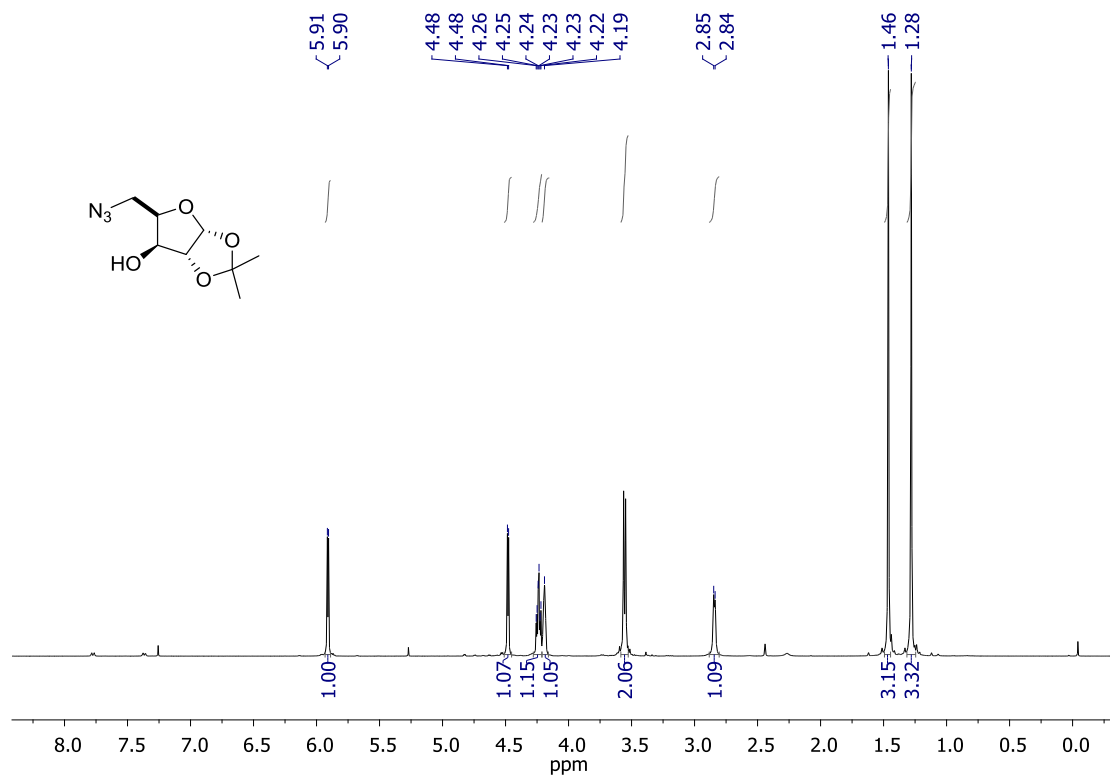
Espectro 10. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) de **46**.



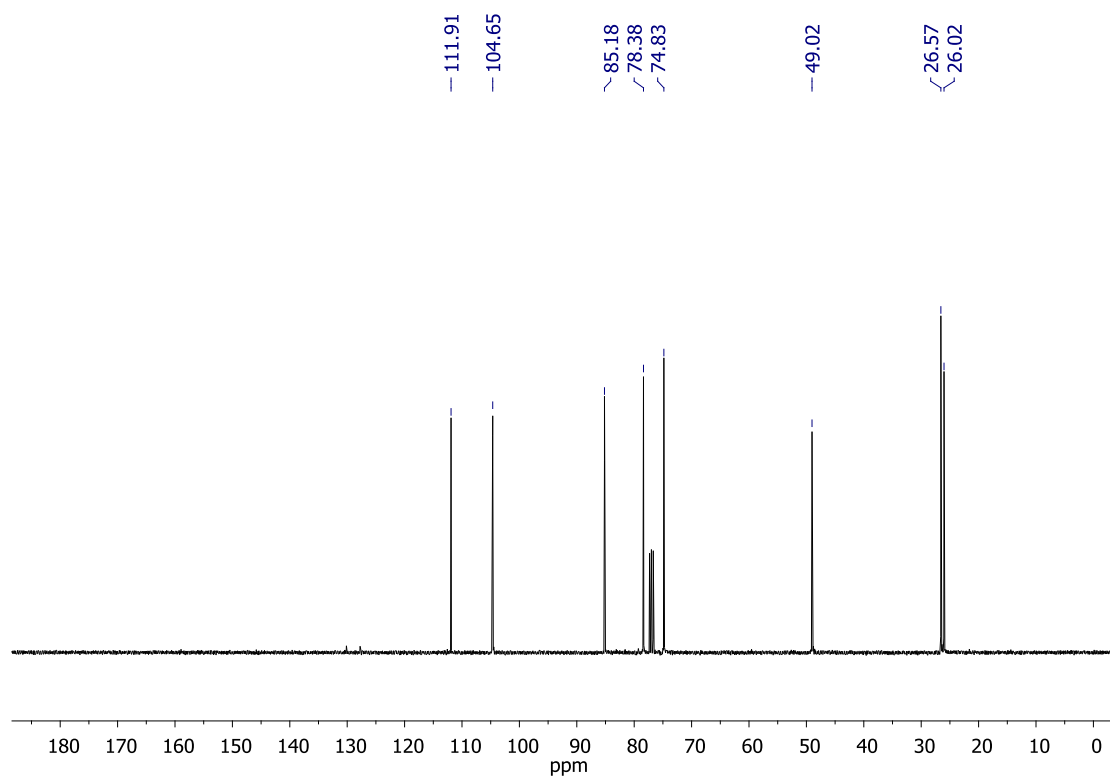
Espectro 11. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **43b**.



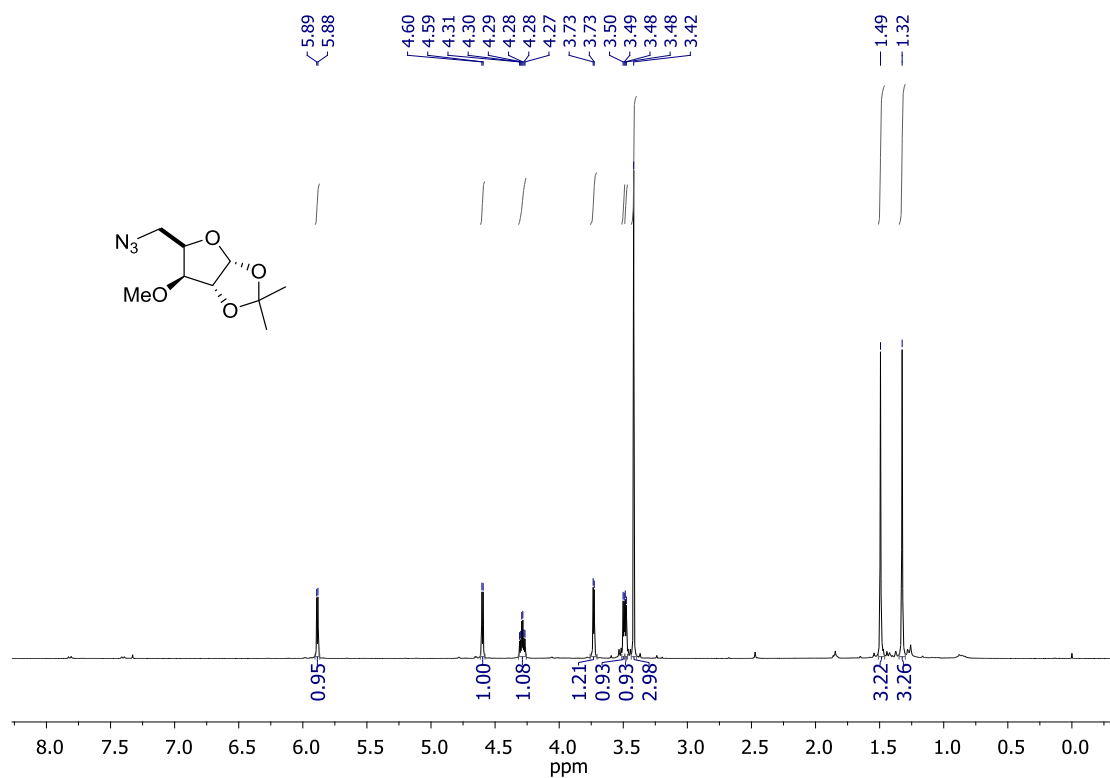
Espectro 12. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **43b**.



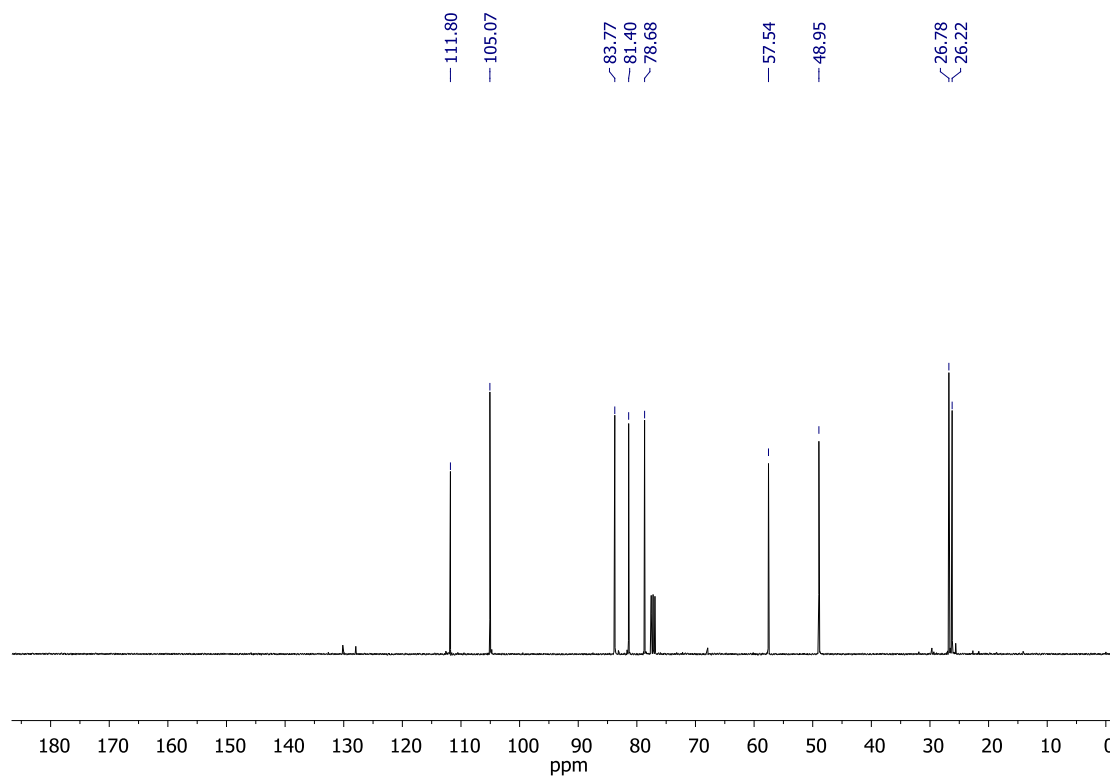
Espectro 13. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de **44b**.



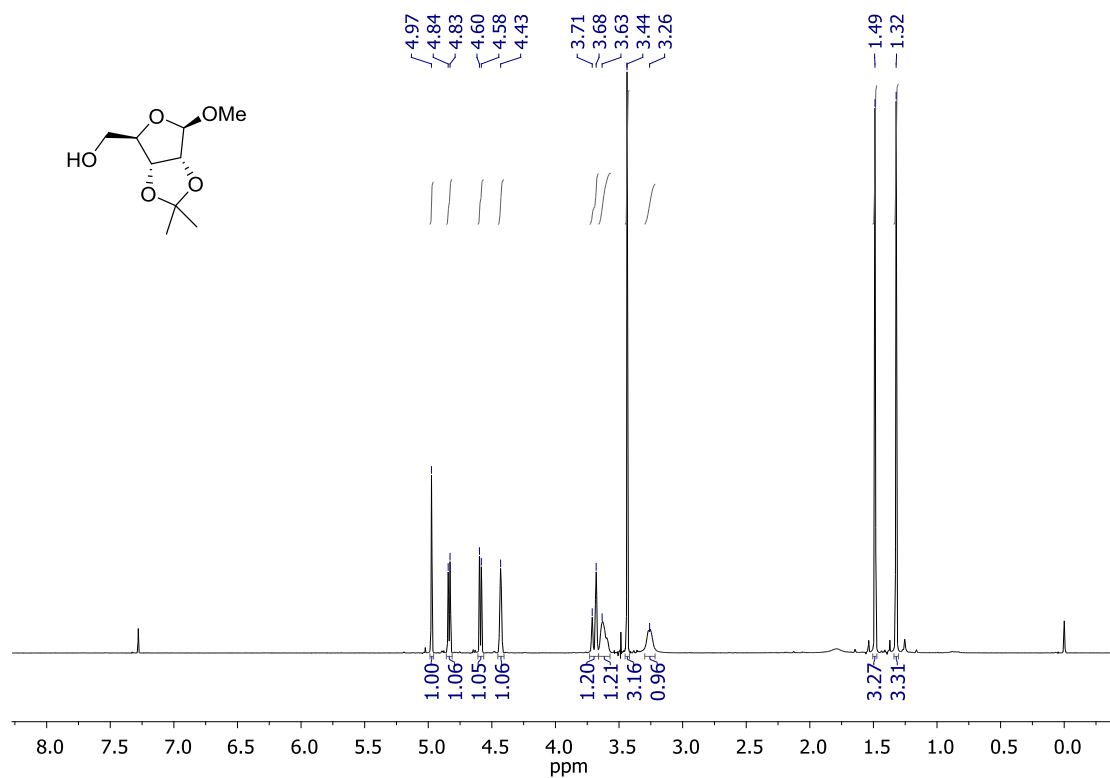
Espectro 14. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) de **44b**.



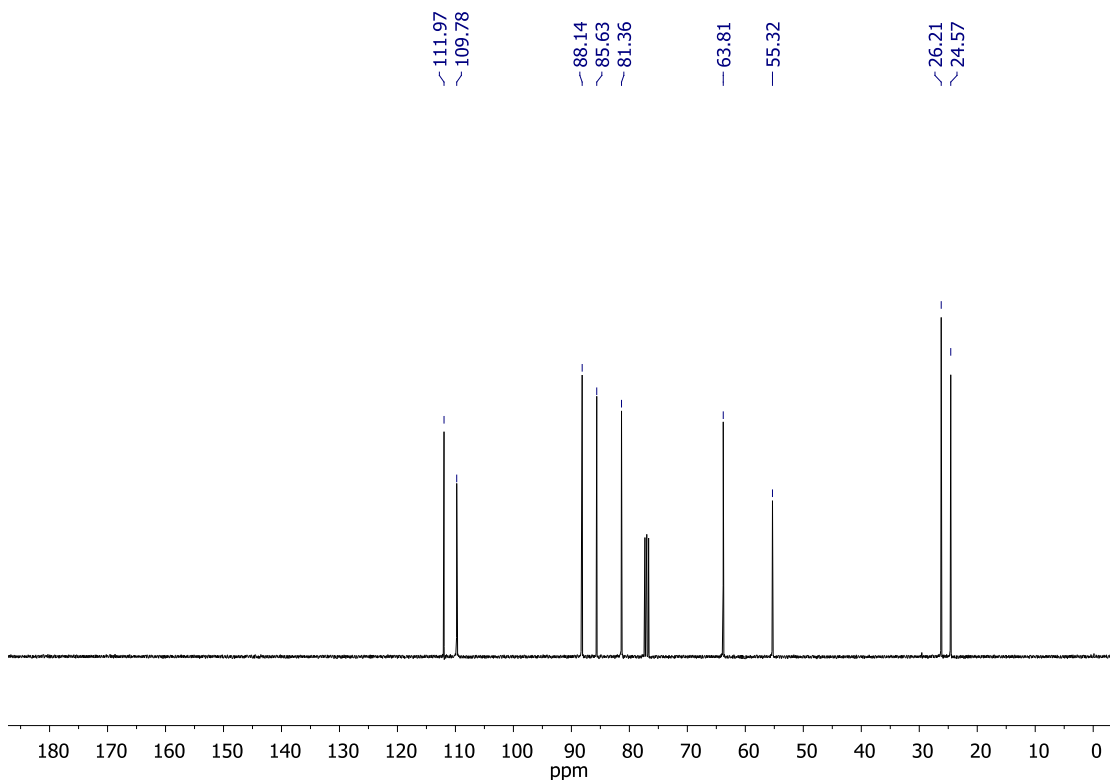
Espectro 15. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de **63**.



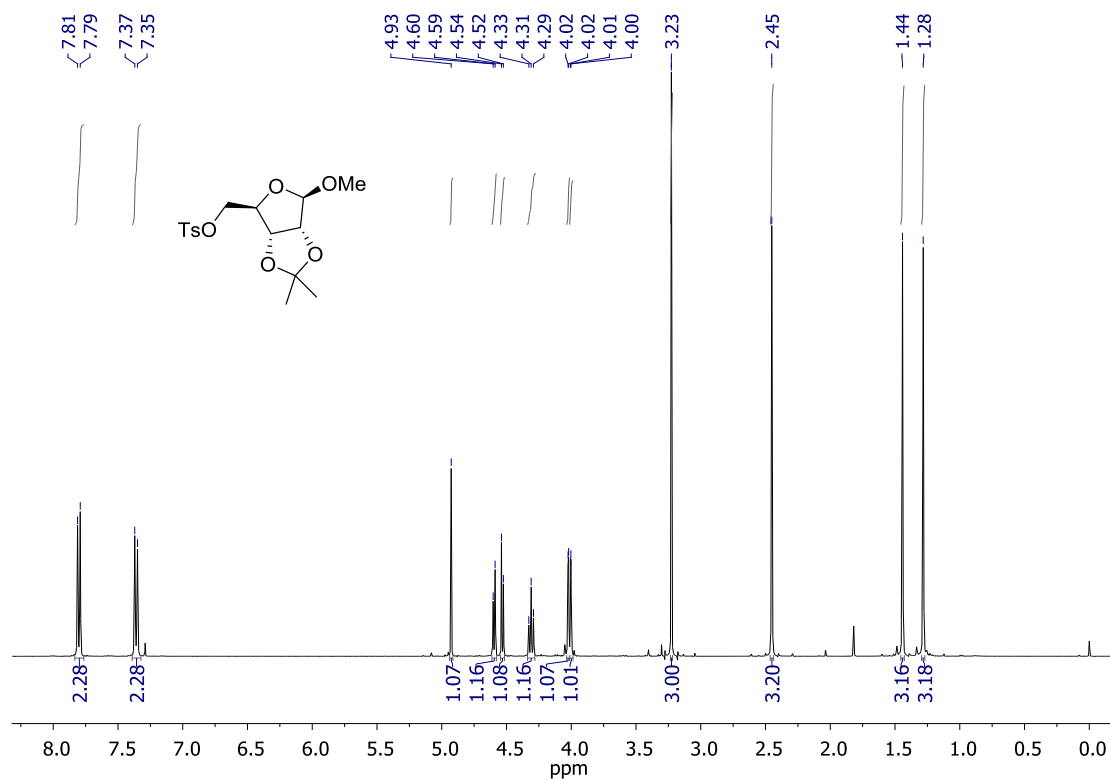
Espectro 16. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) de **63**.



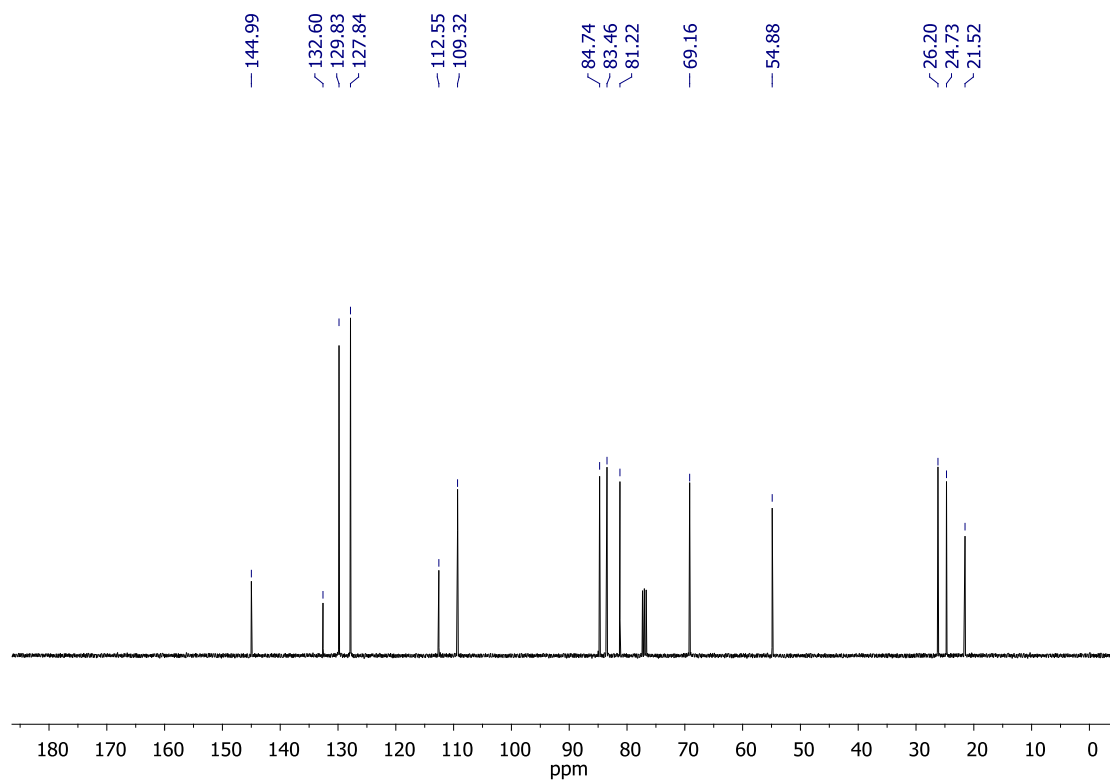
Espectro 17. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de **48**.



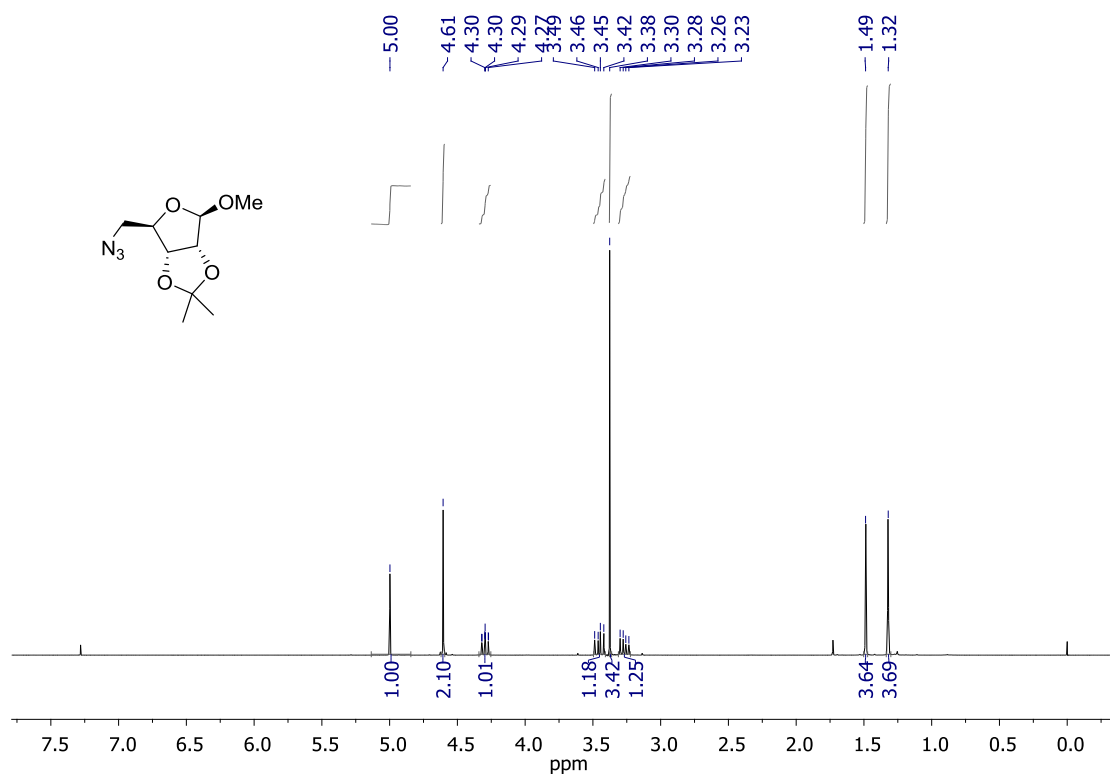
Espectro 18. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) de **48**.



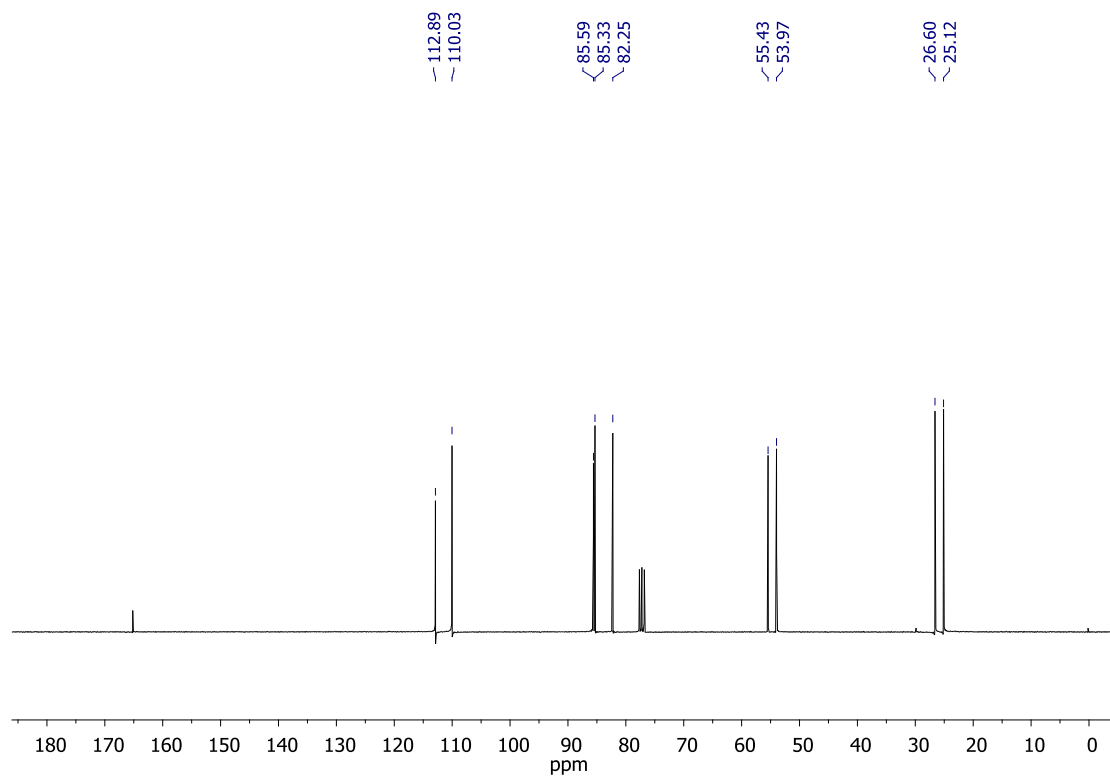
Espectro 19. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de **43c**.



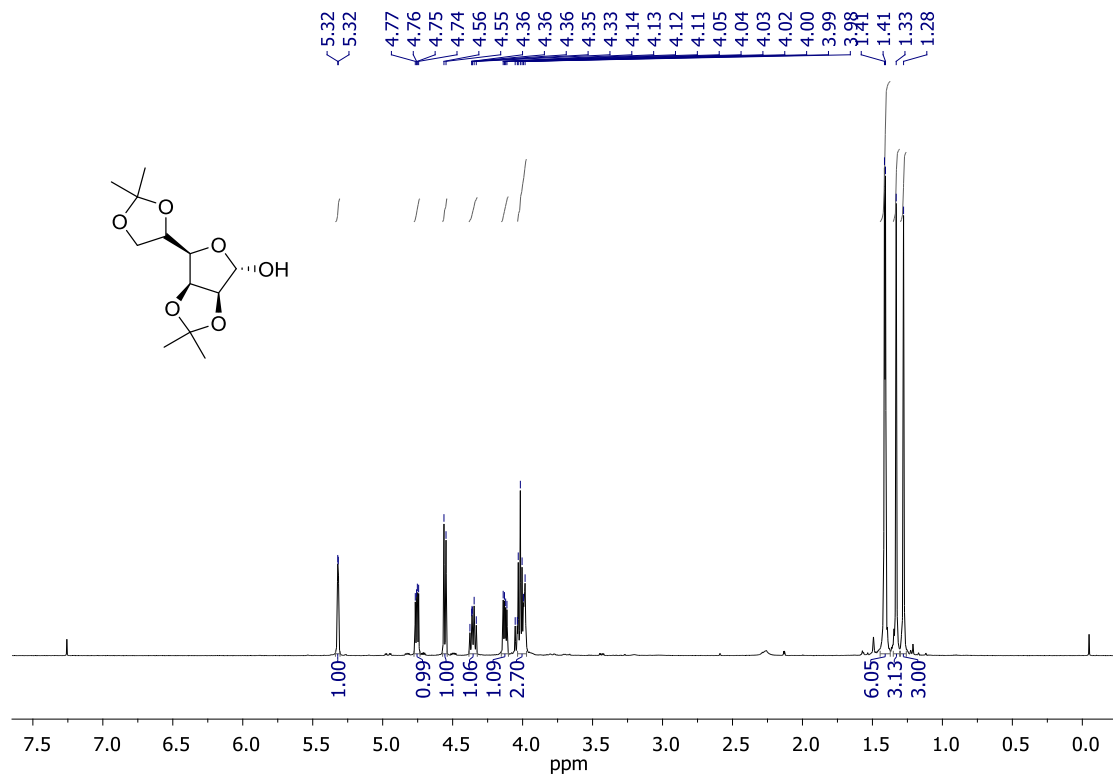
Espectro 20. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) de **43c**.



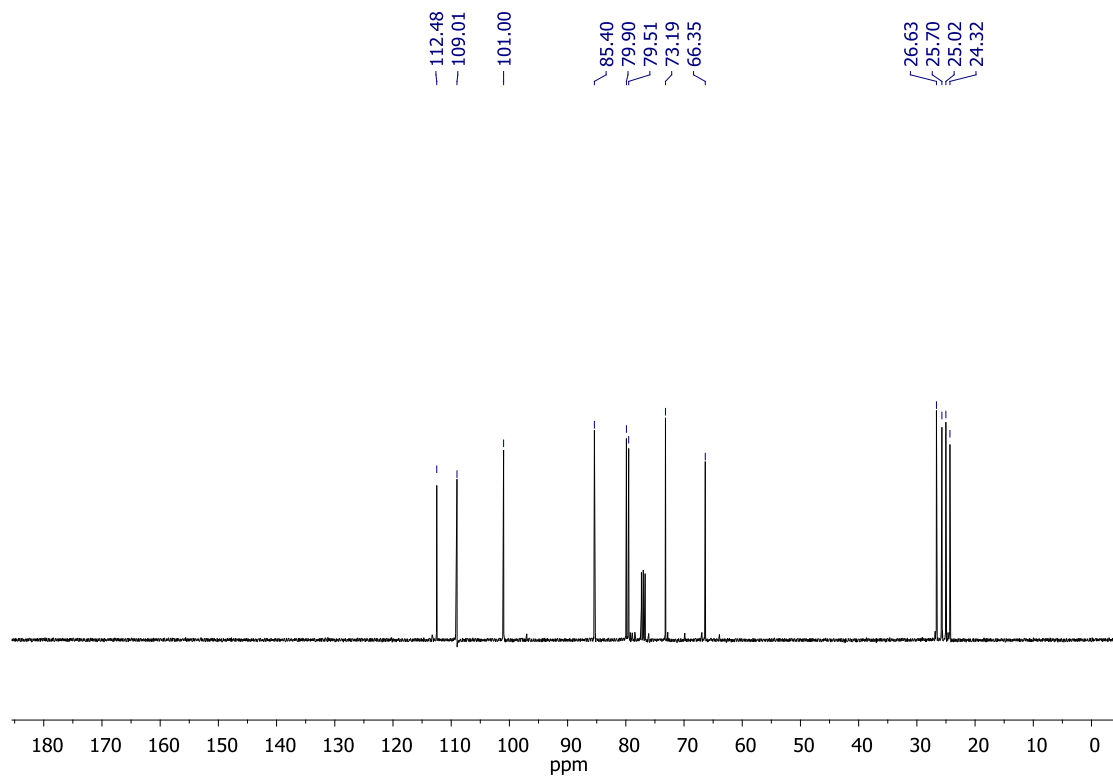
Espectro 21. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **44c**.



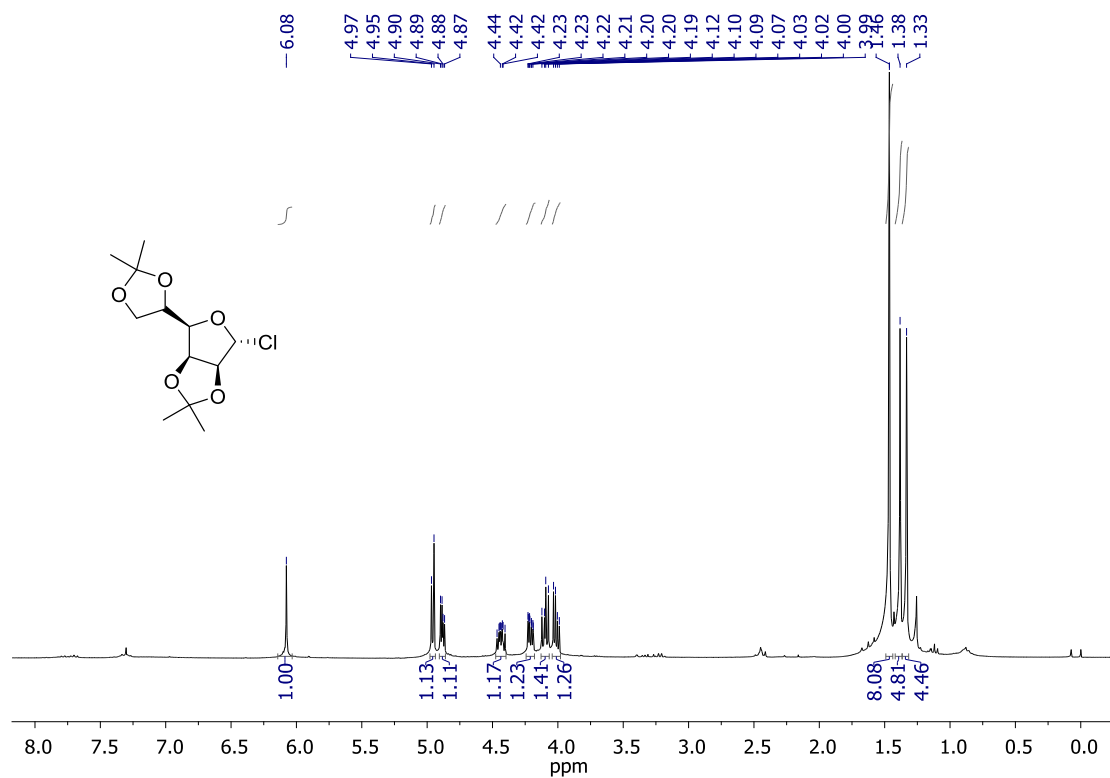
Espectro 22. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **44c**.



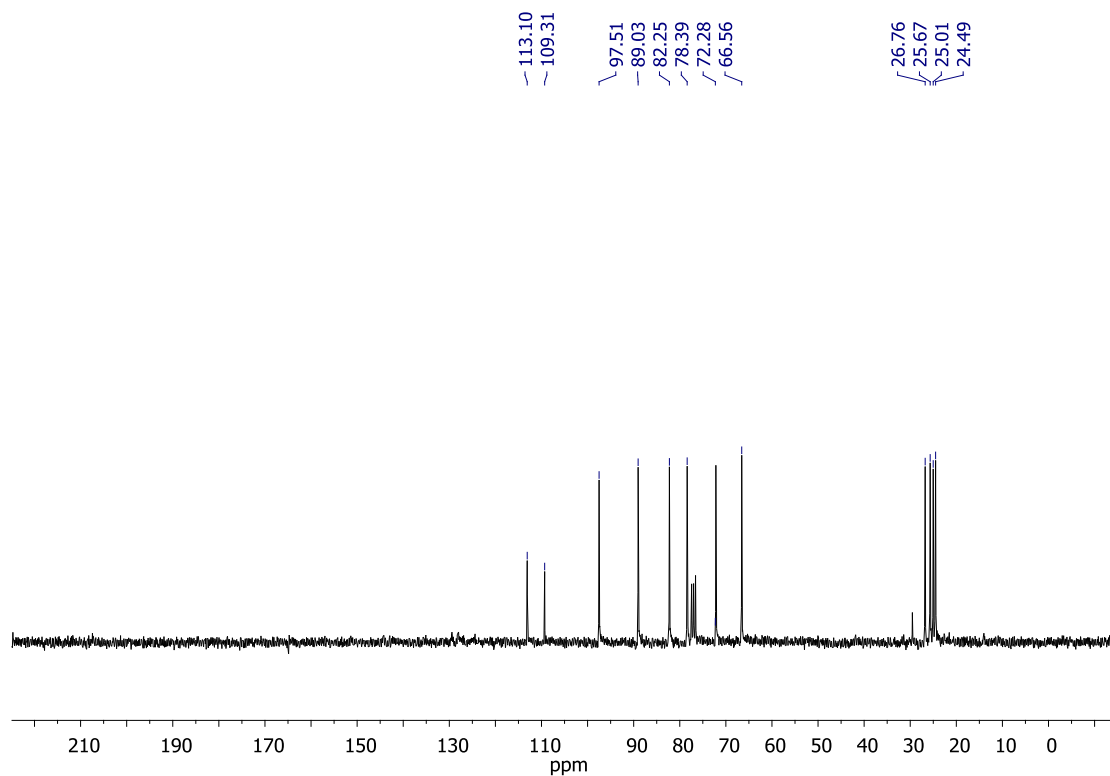
Espectro 23. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de **49**.



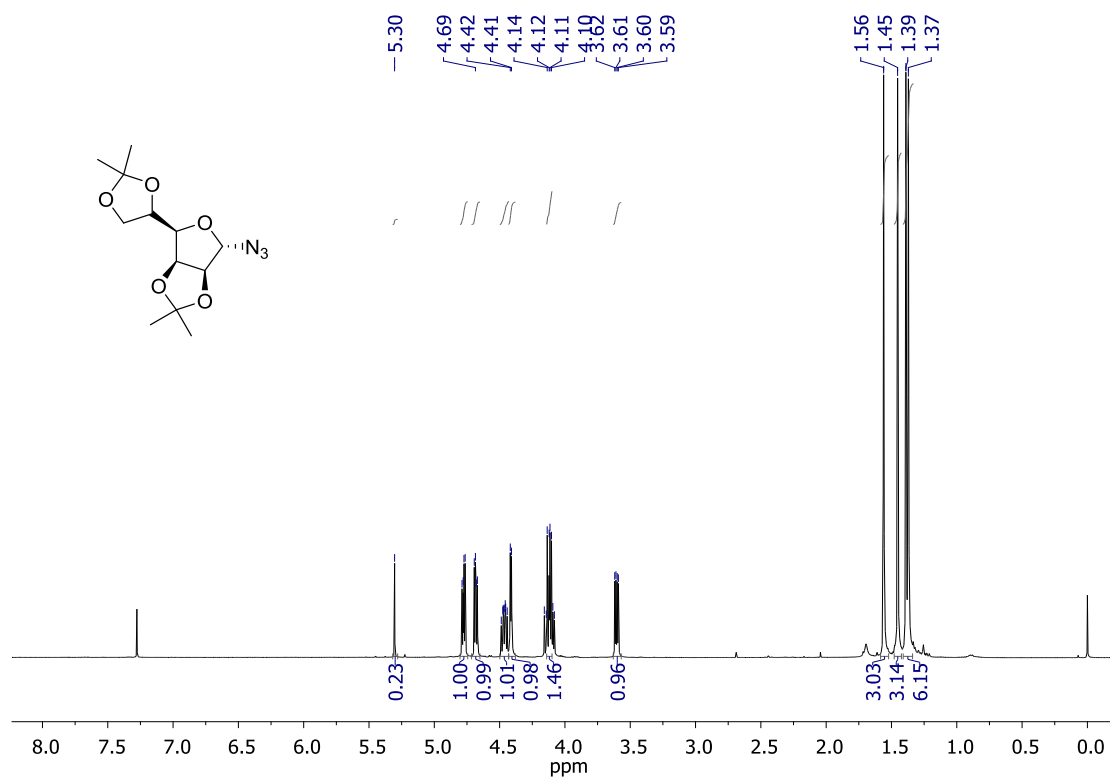
Espectro 24. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) de **49**.



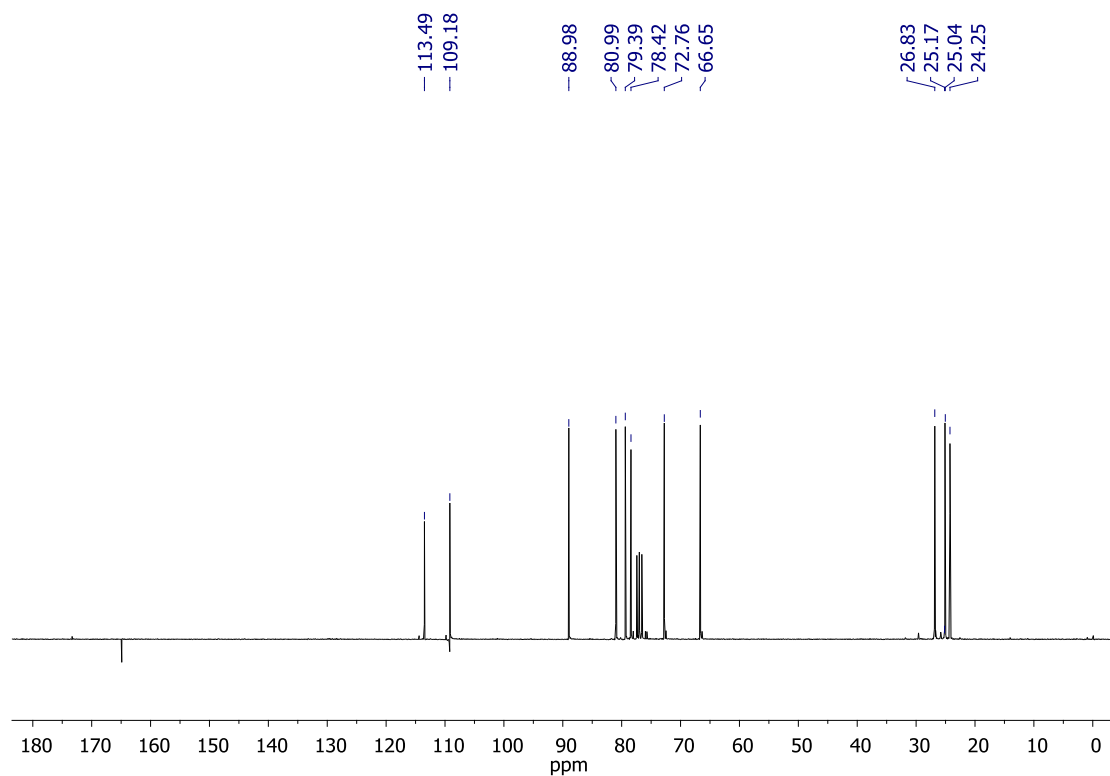
Espectro 25. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de **43d**.



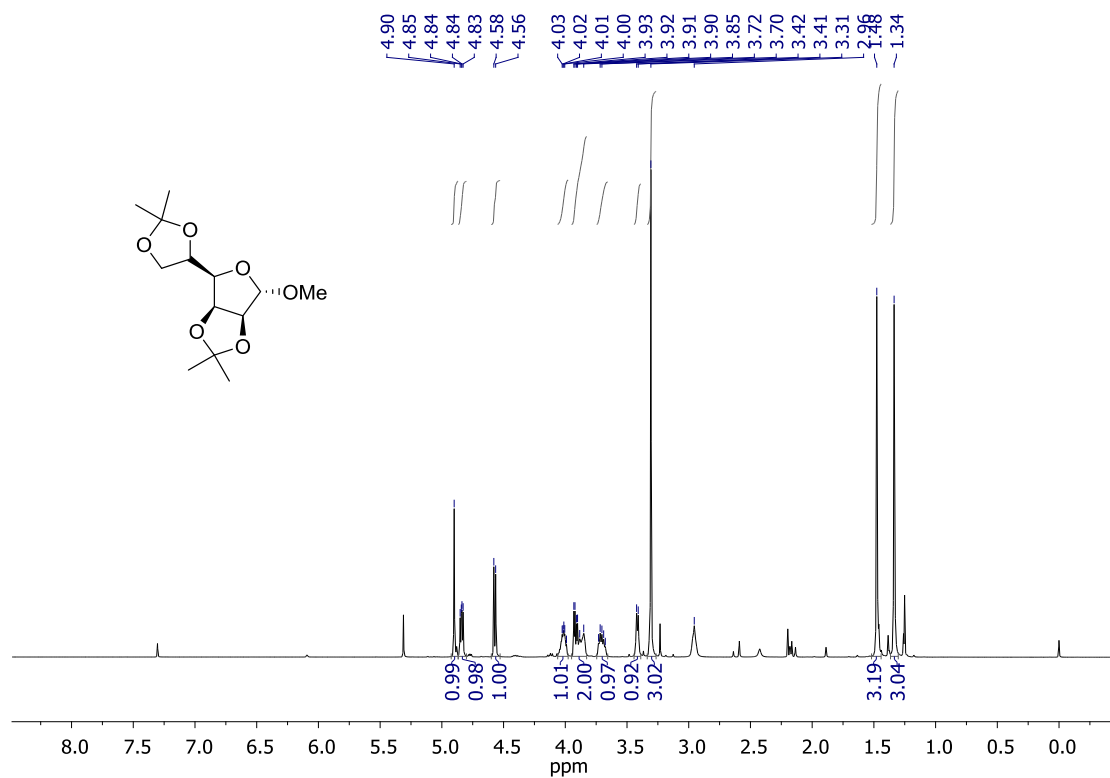
Espectro 26. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) de **43d**.



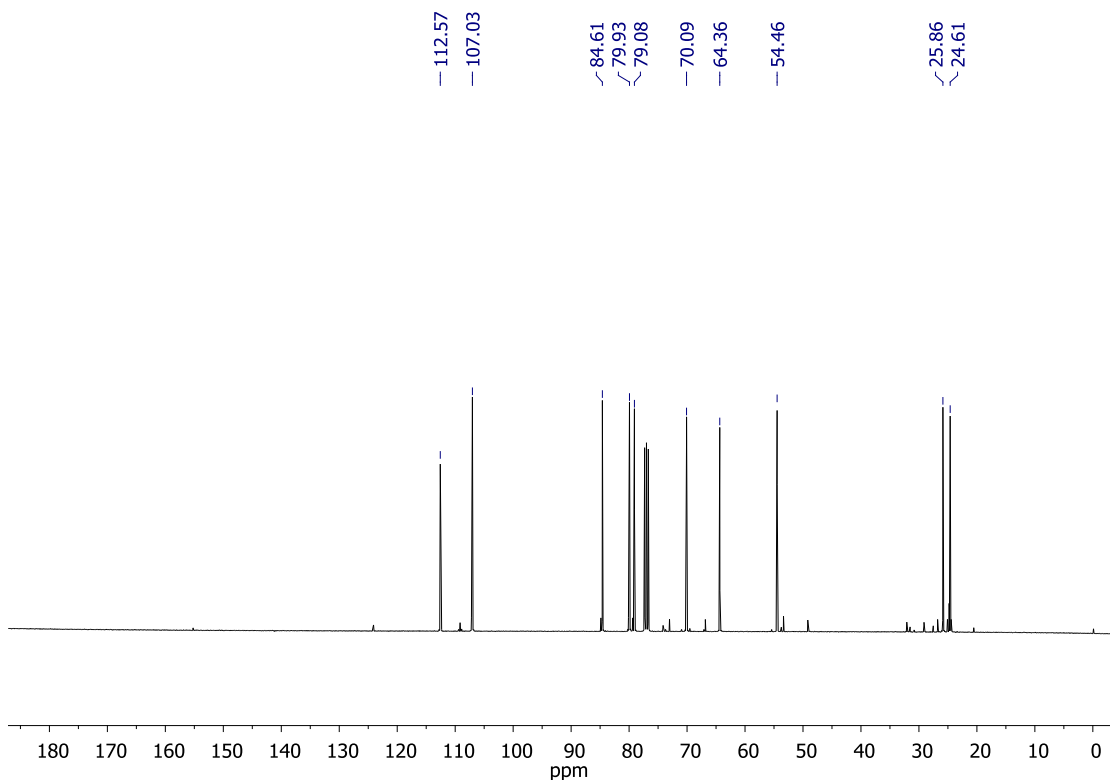
Espectro 27. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de **44d**.



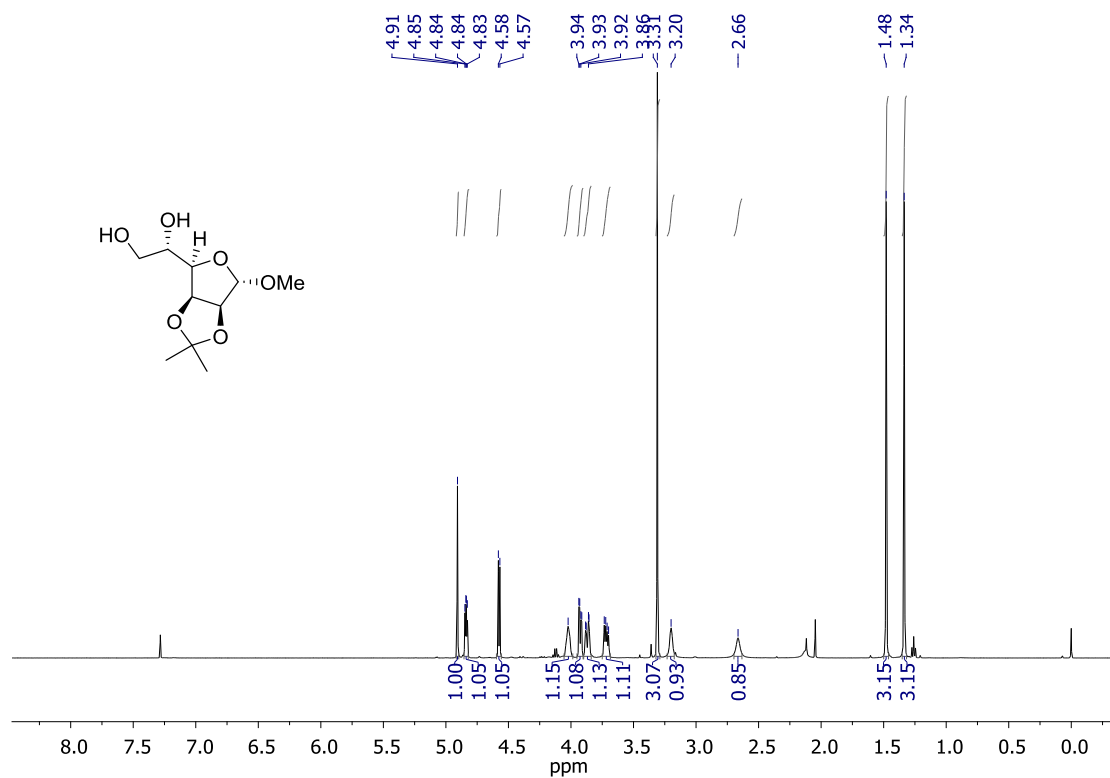
Espectro 28. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) de **44d**.



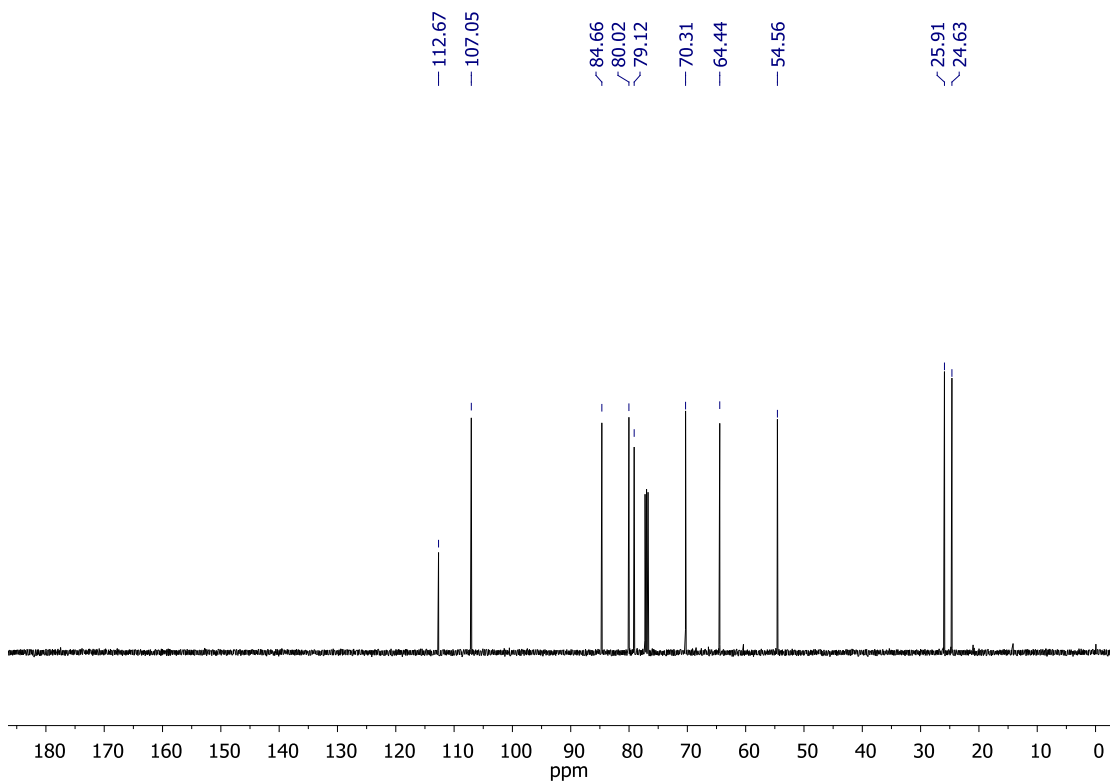
Espectro 29. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de **50**.



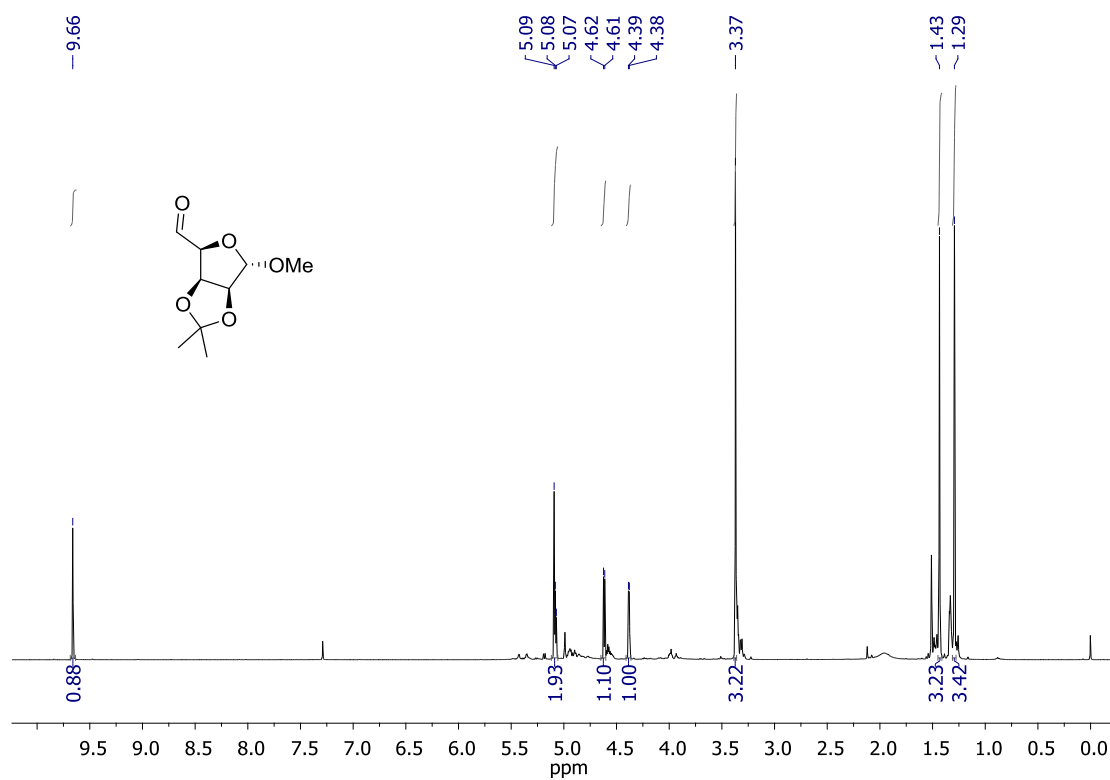
Espectro 30. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) de **50**.



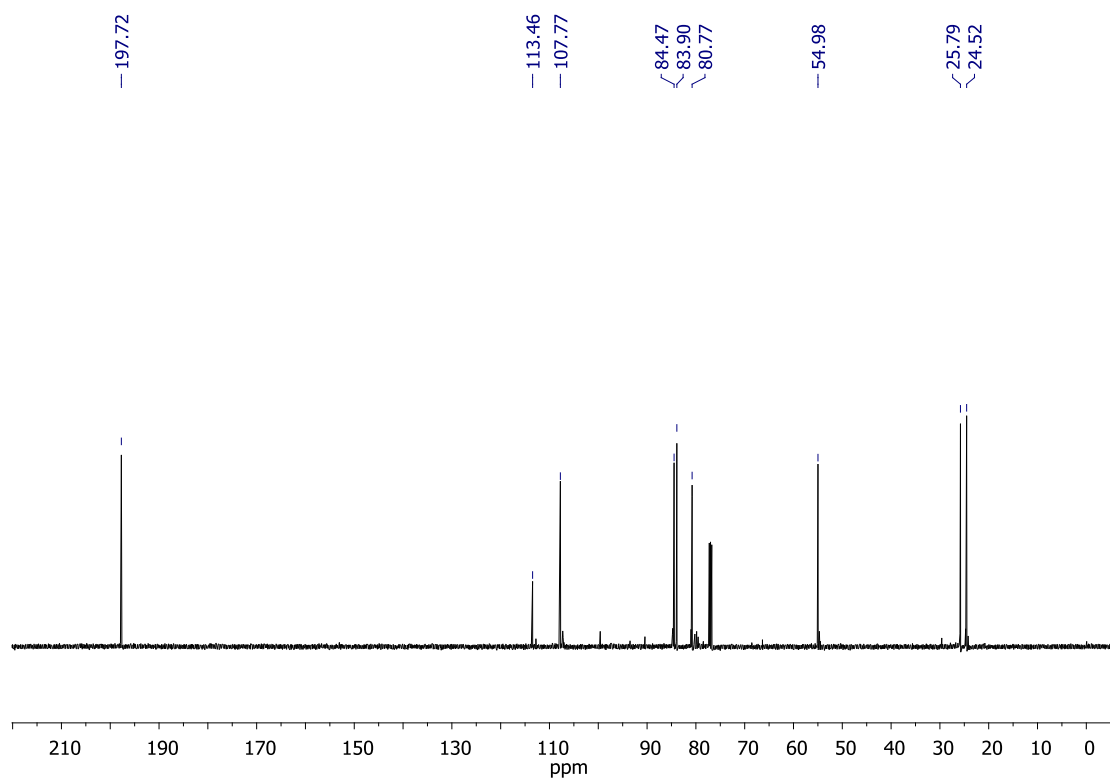
Espectro 31. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) de 51.



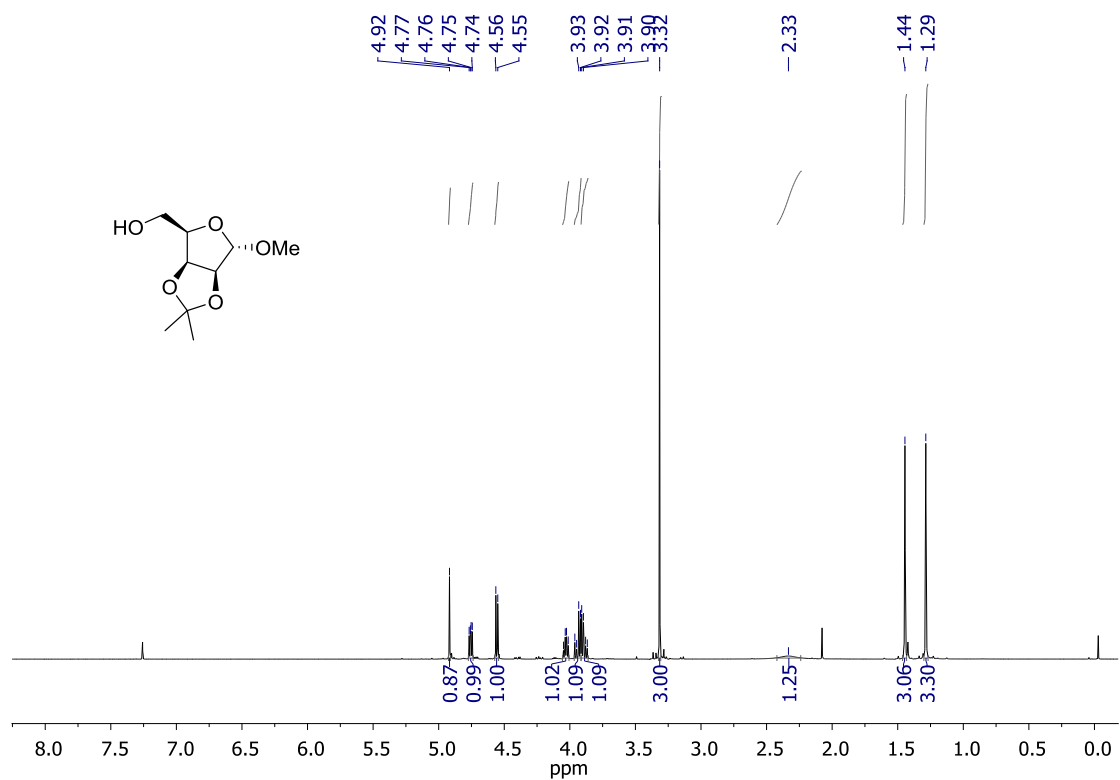
Espectro 32. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) de 51.



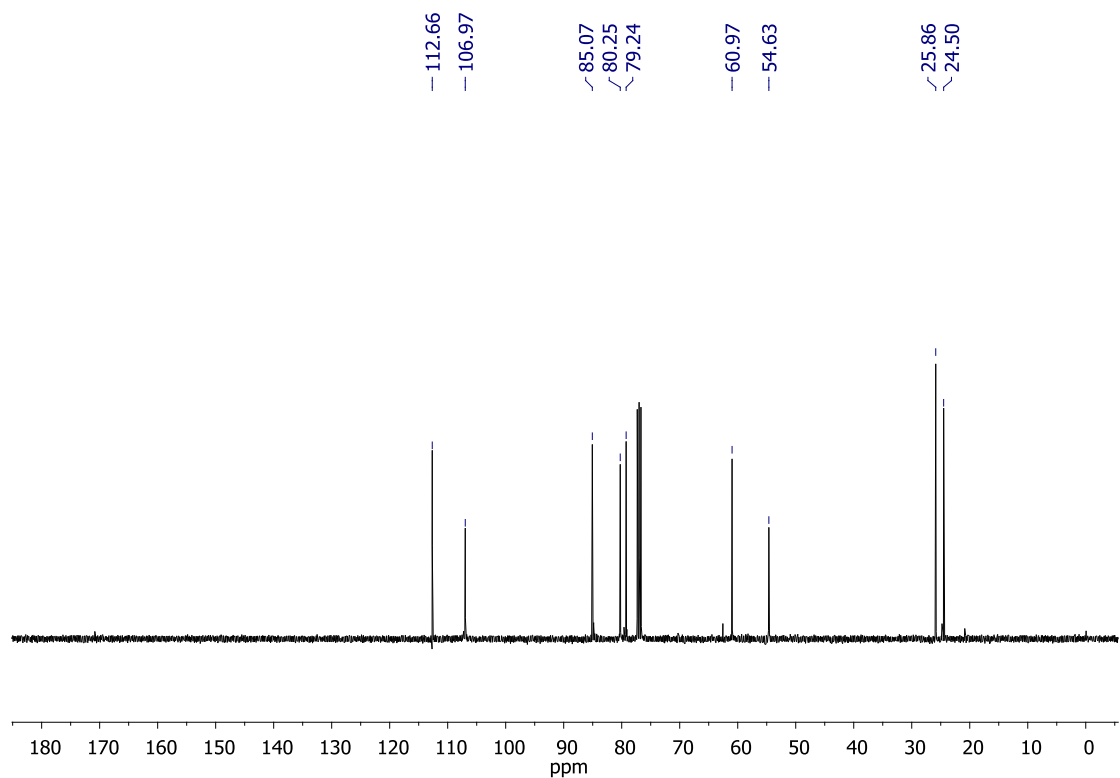
Espectro 33. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de **52**.



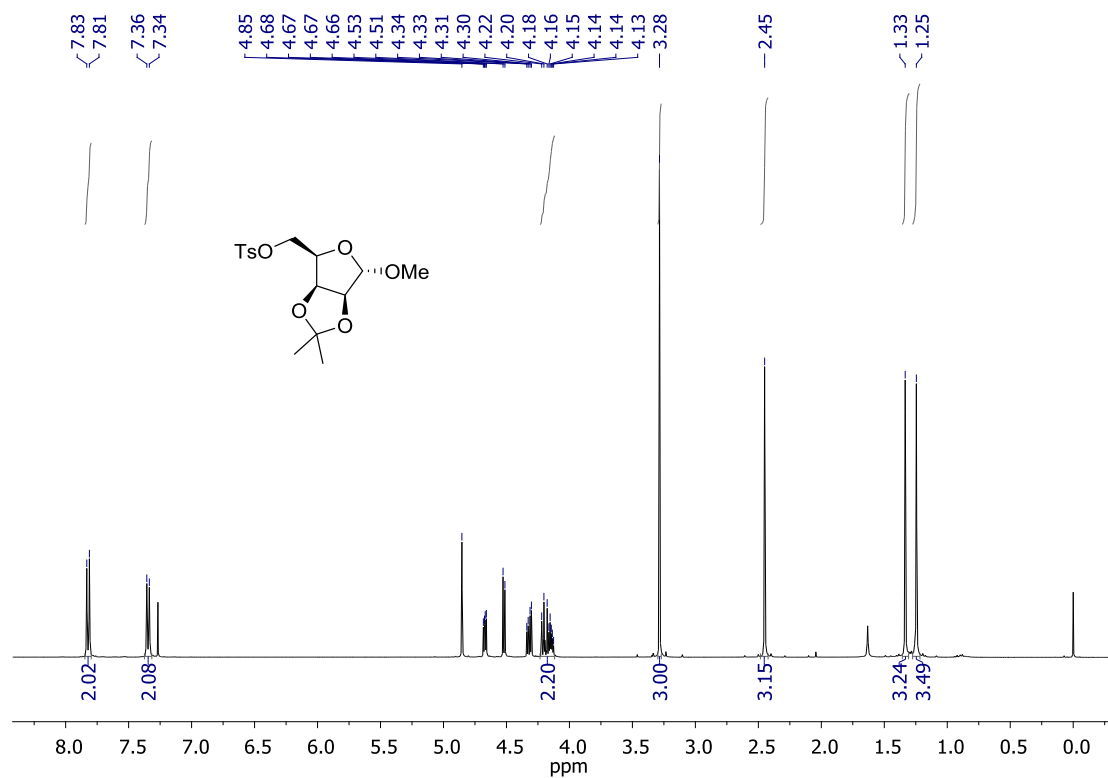
Espectro 34. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) de **52**.



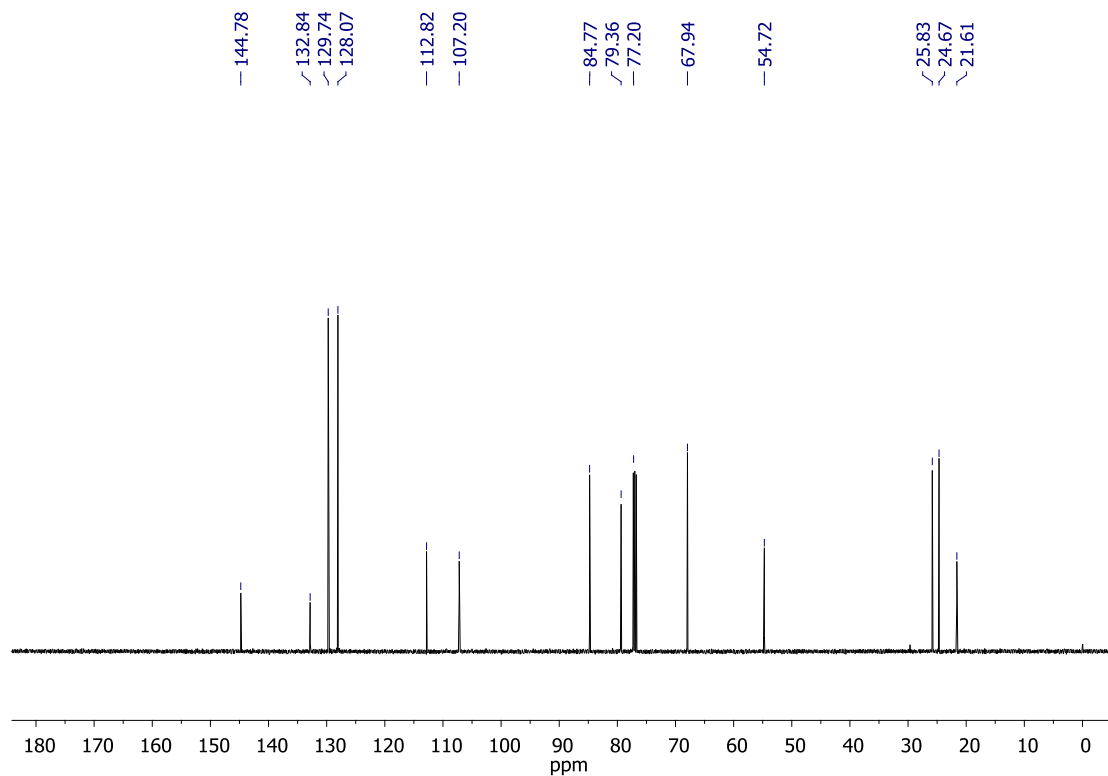
Espectro 35. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de **53**.



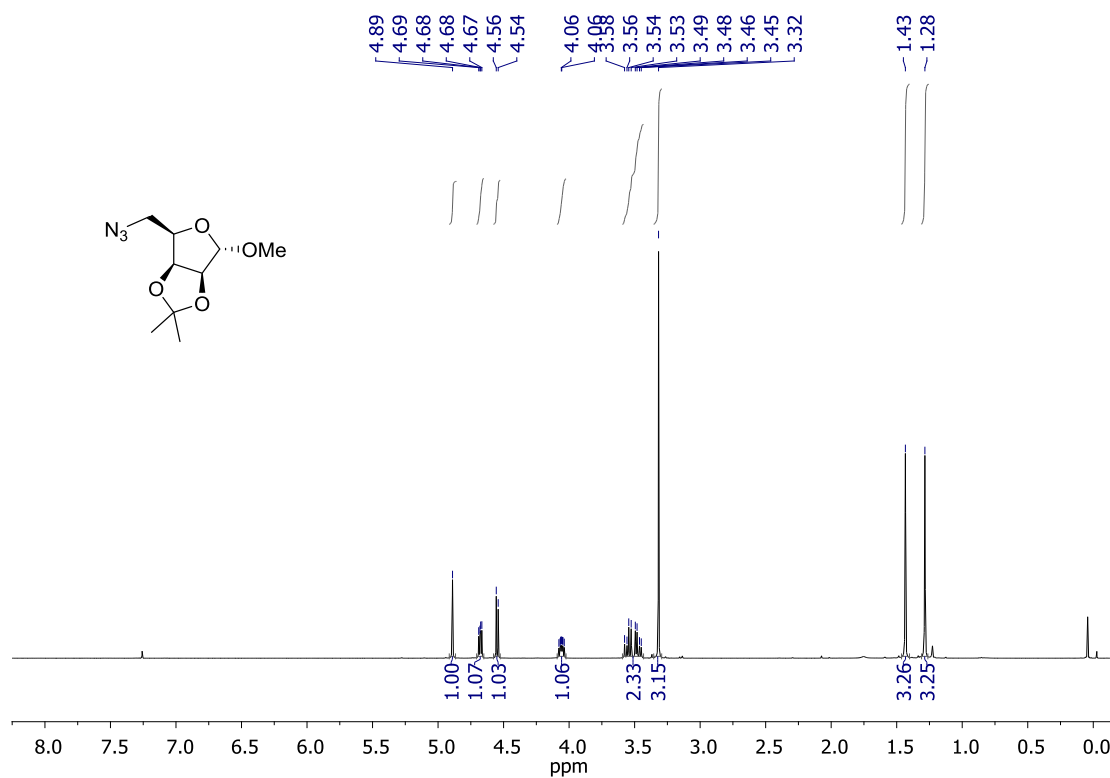
Espectro 36. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) de **53**.



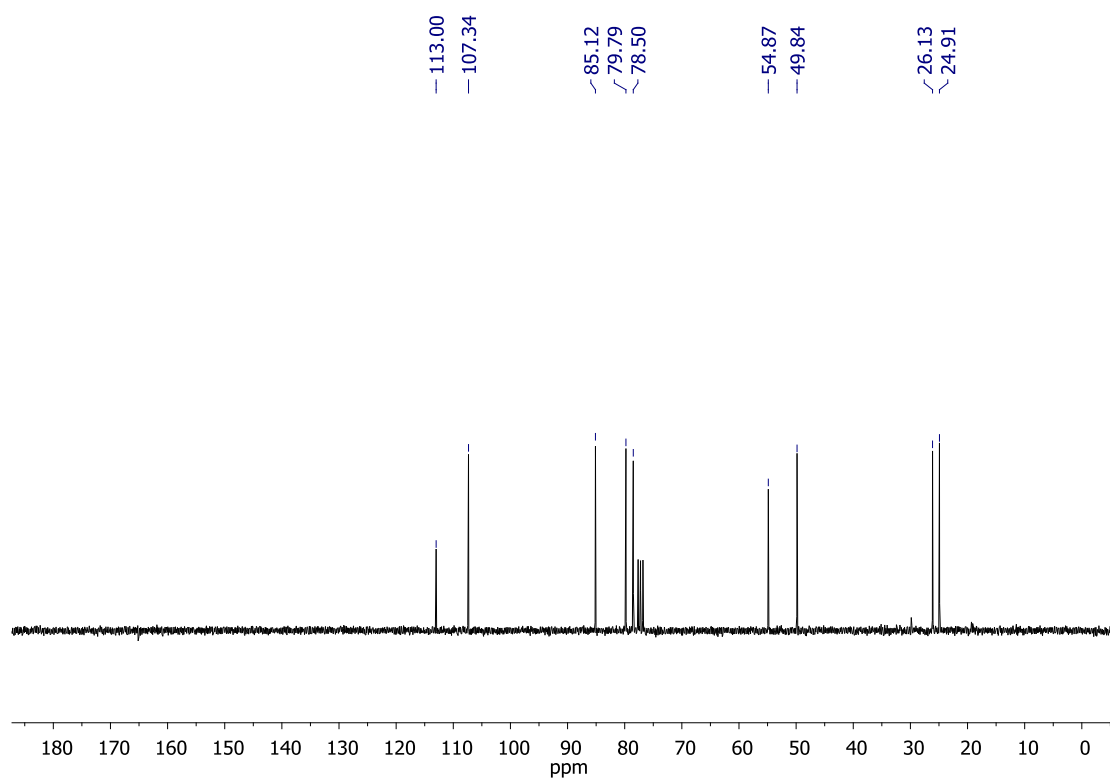
Espectro 37. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de **43e**.



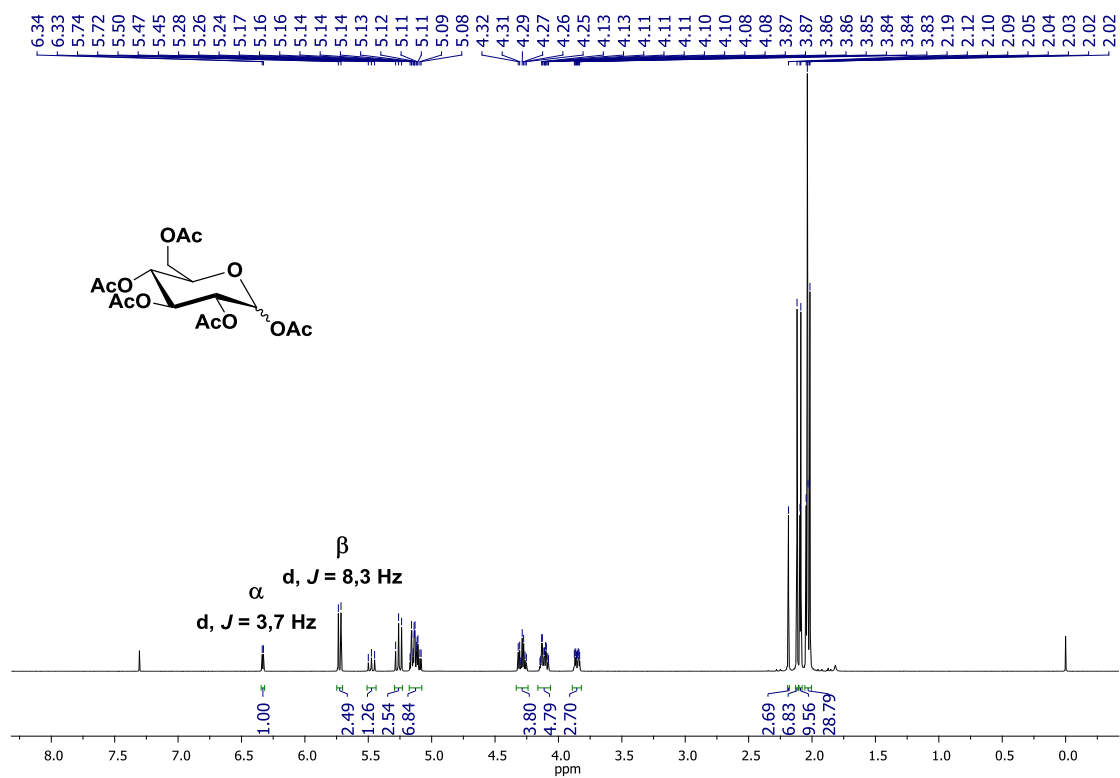
Espectro 38. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) de **43e**.



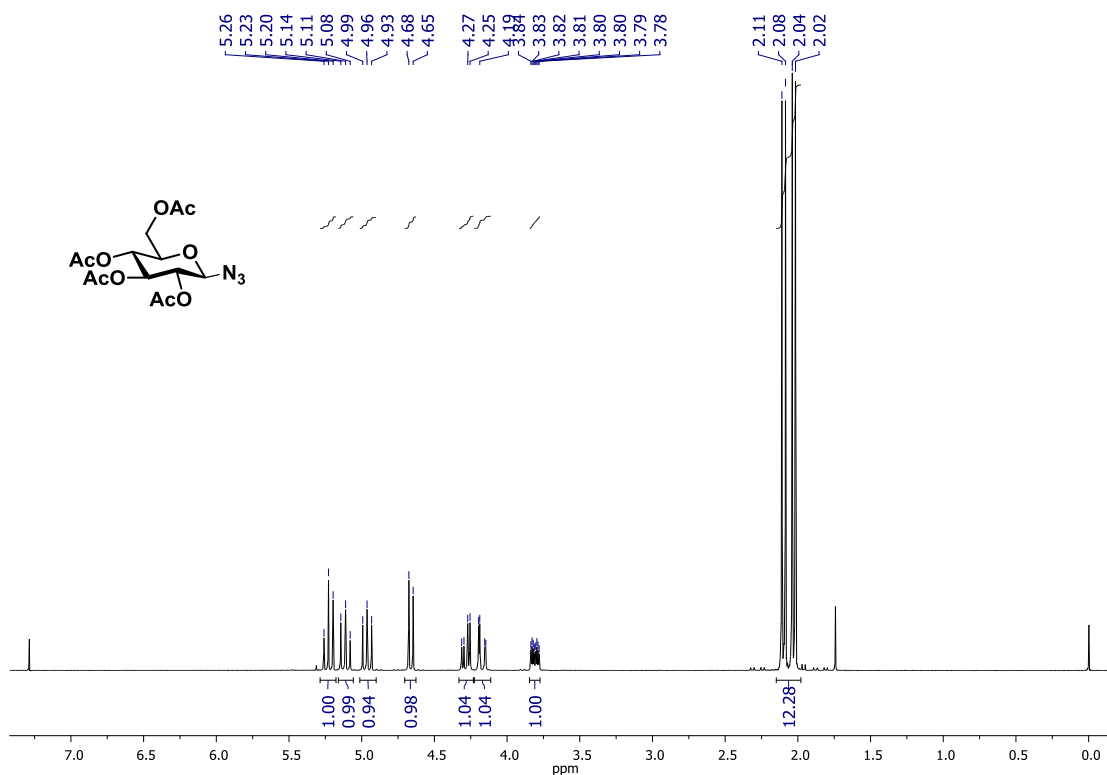
Espectro 39. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **44e**.



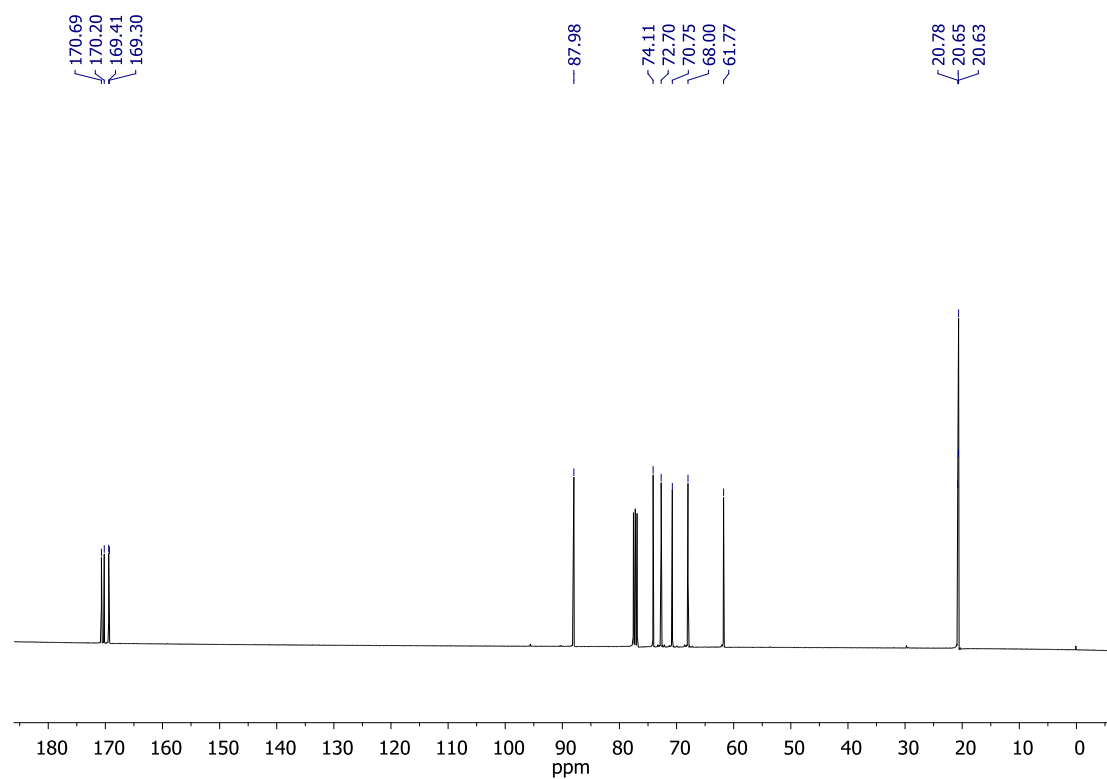
Espectro 40. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **44e**.



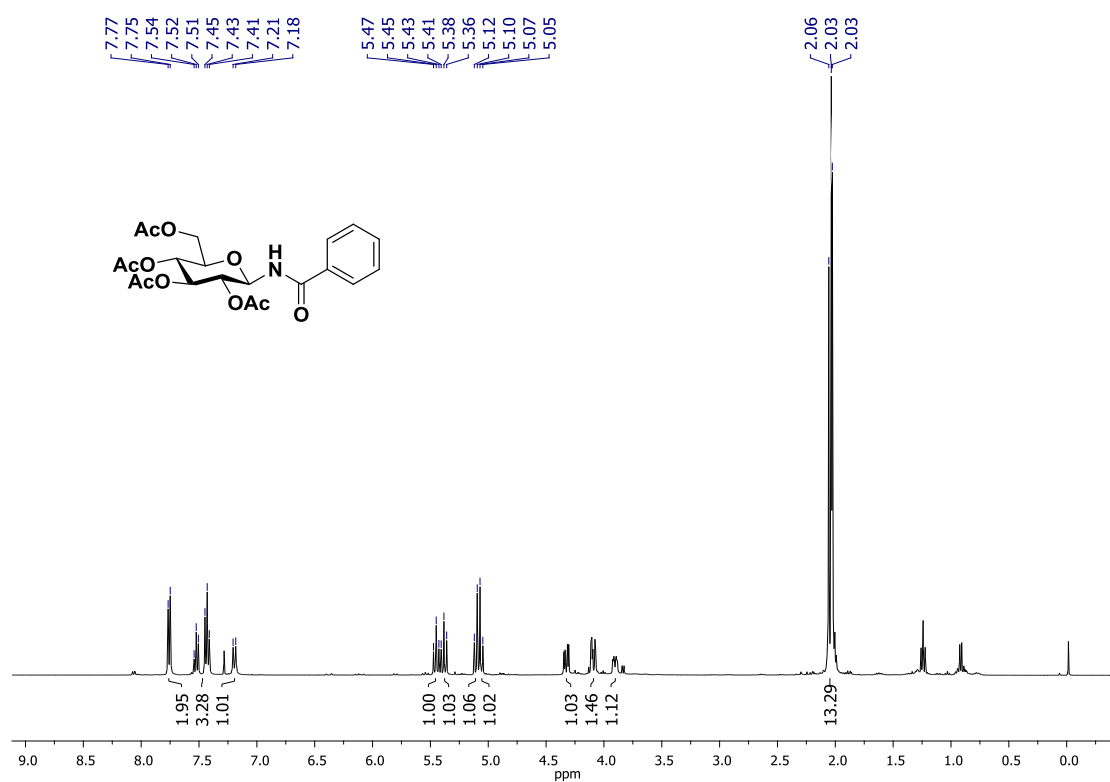
Espectro 41. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) de 54.



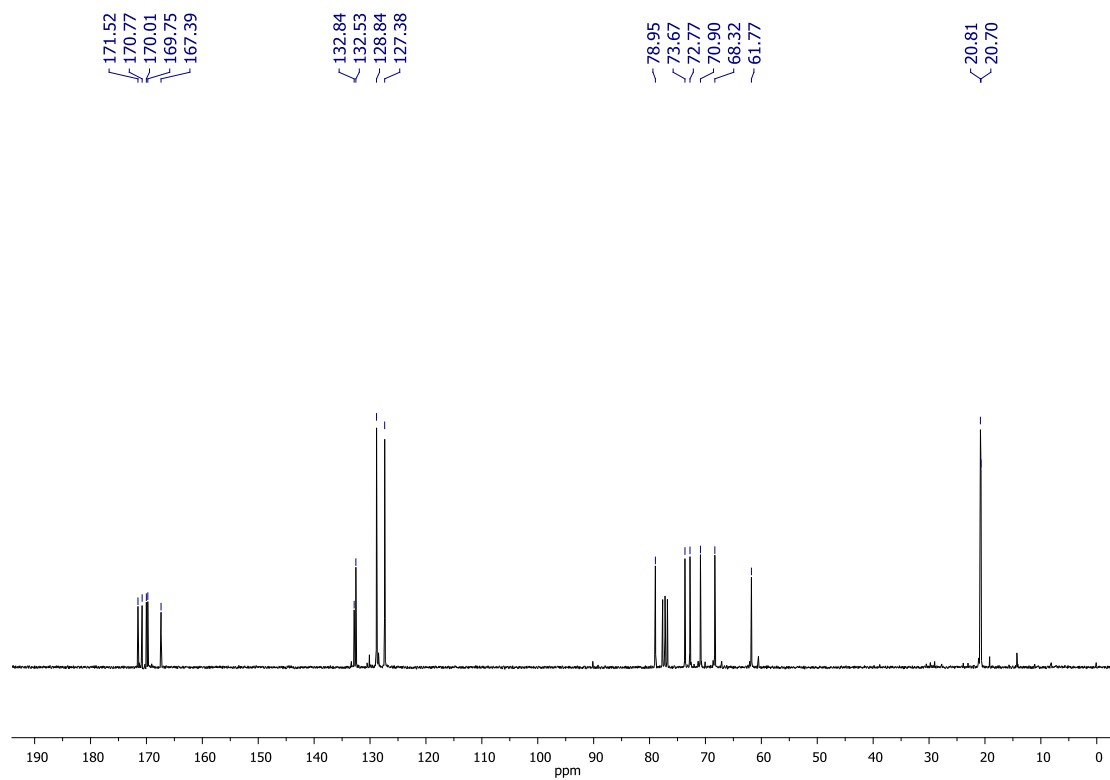
Espectro 42. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) de **44f**.



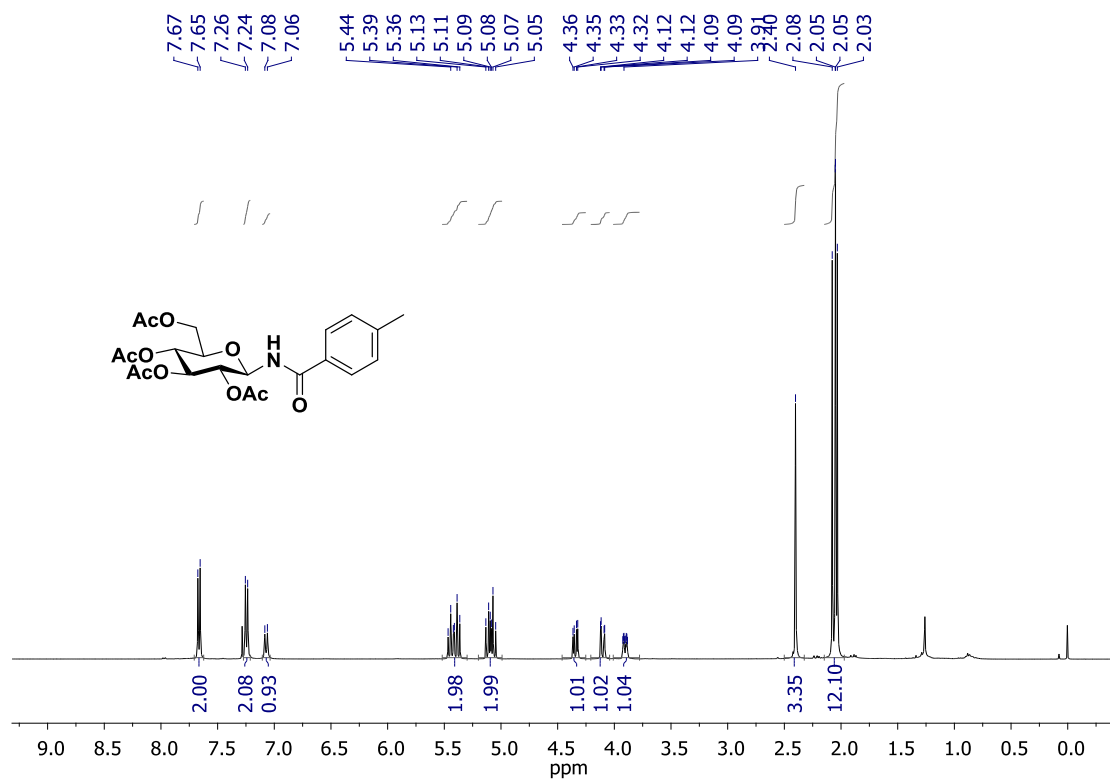
Espectro 43. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) de **44f**.



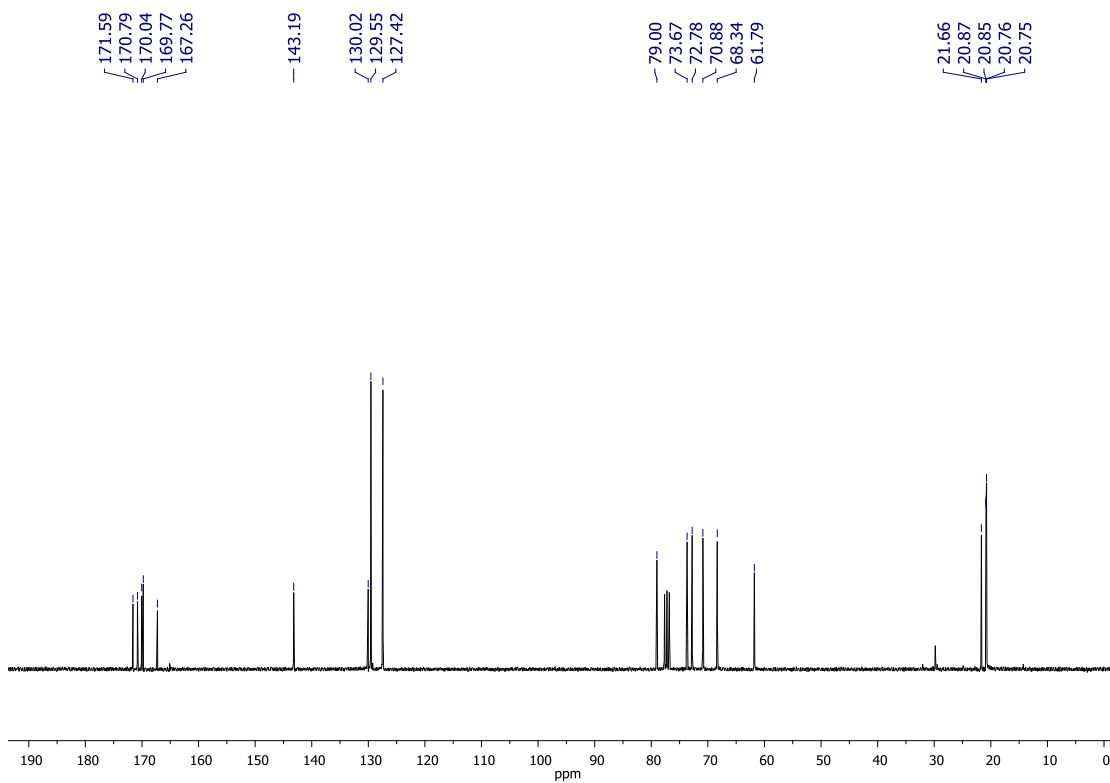
Espectro 44. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) de **59a**.



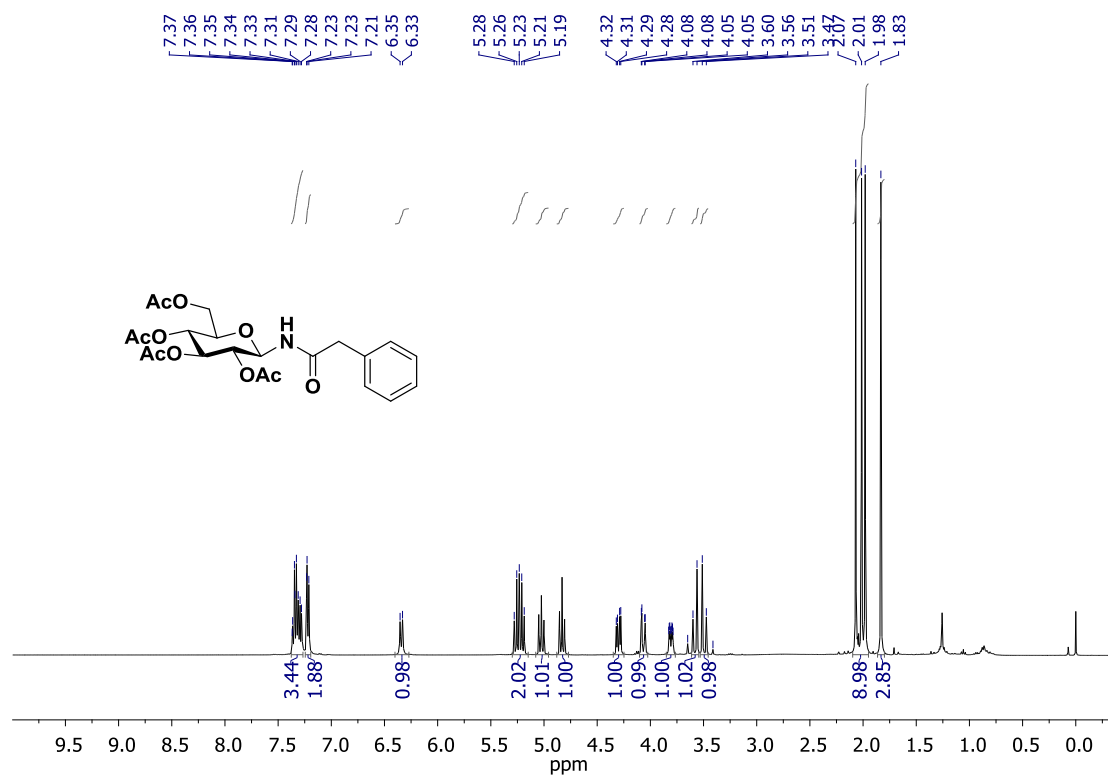
Espectro 45. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) de **59a**.



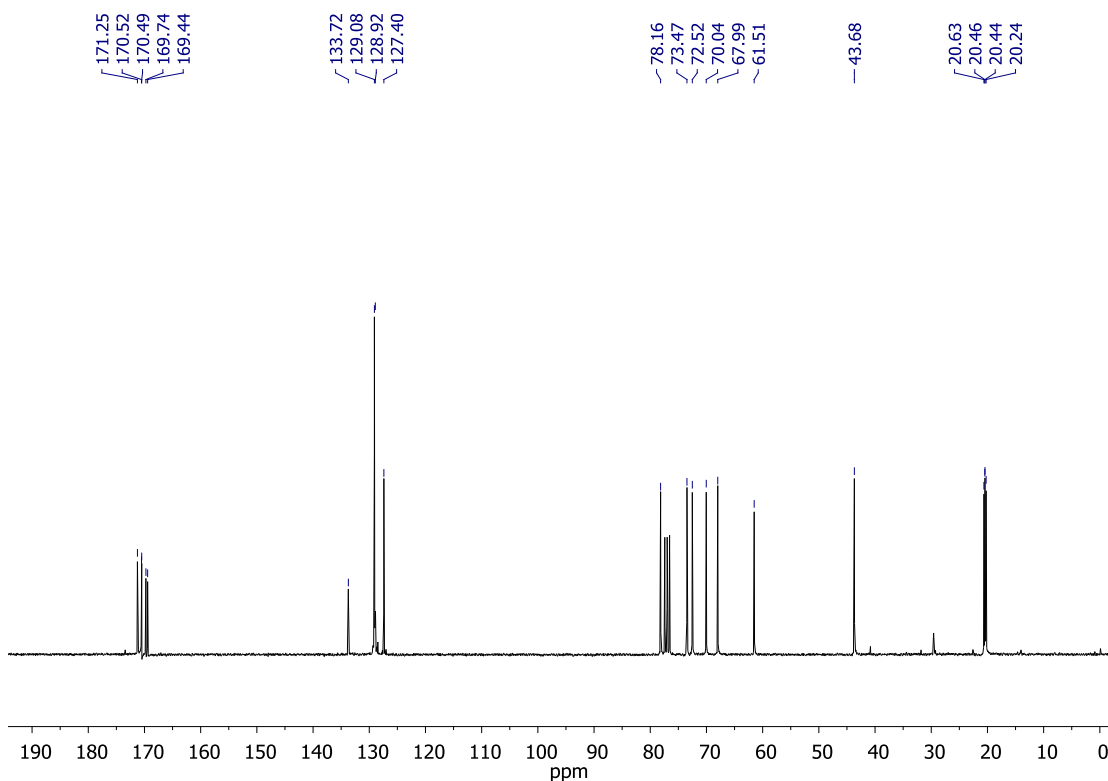
Espectro 46. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) de **59b**.



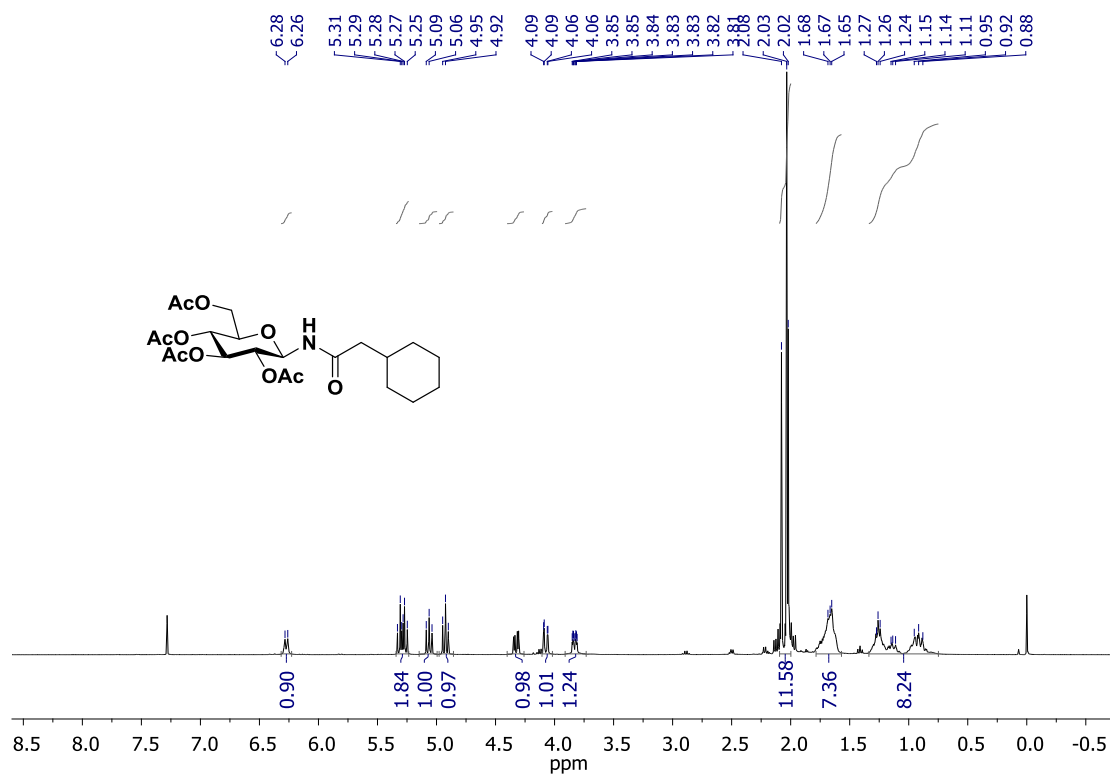
Espectro 47. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) de **59b**.



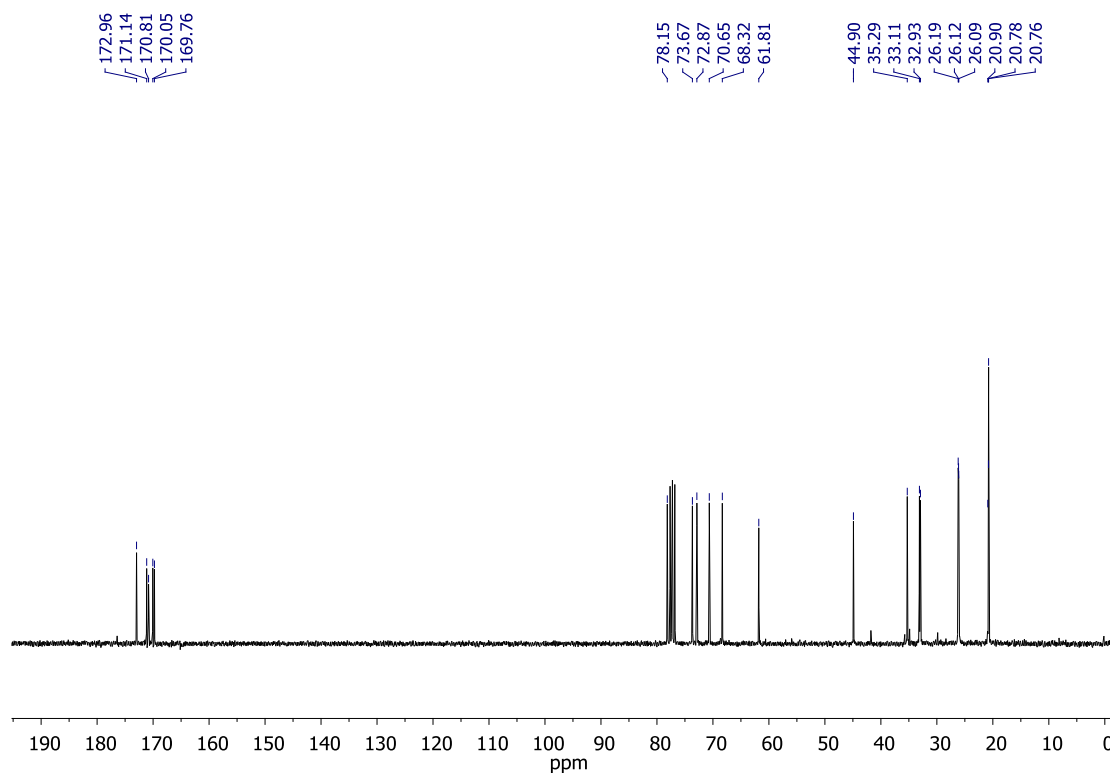
Espectro 48. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **59c**.



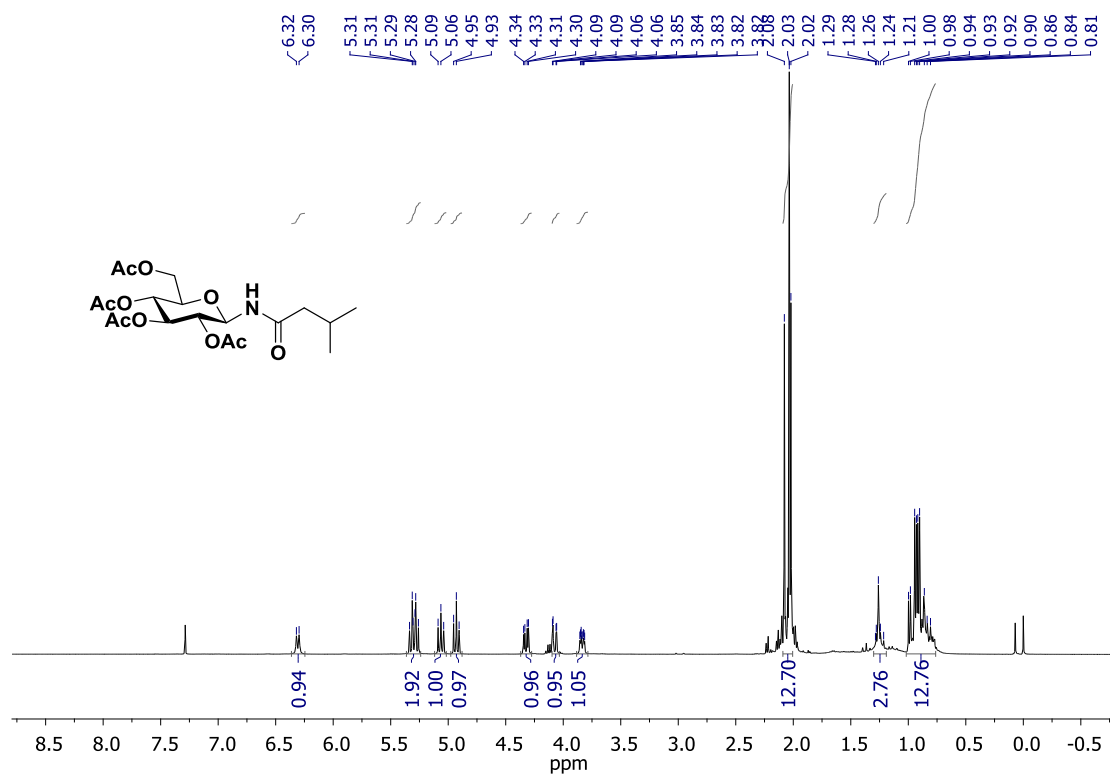
Espectro 49. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **59c**.



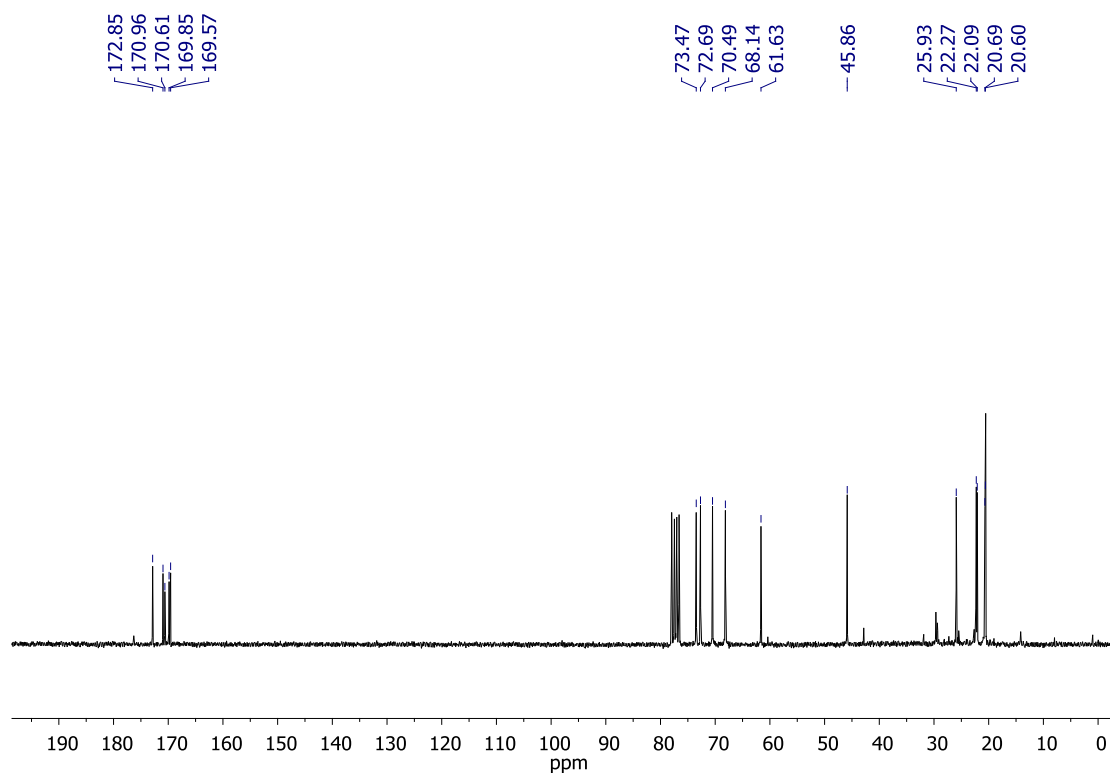
Espectro 50. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) de **59d**.



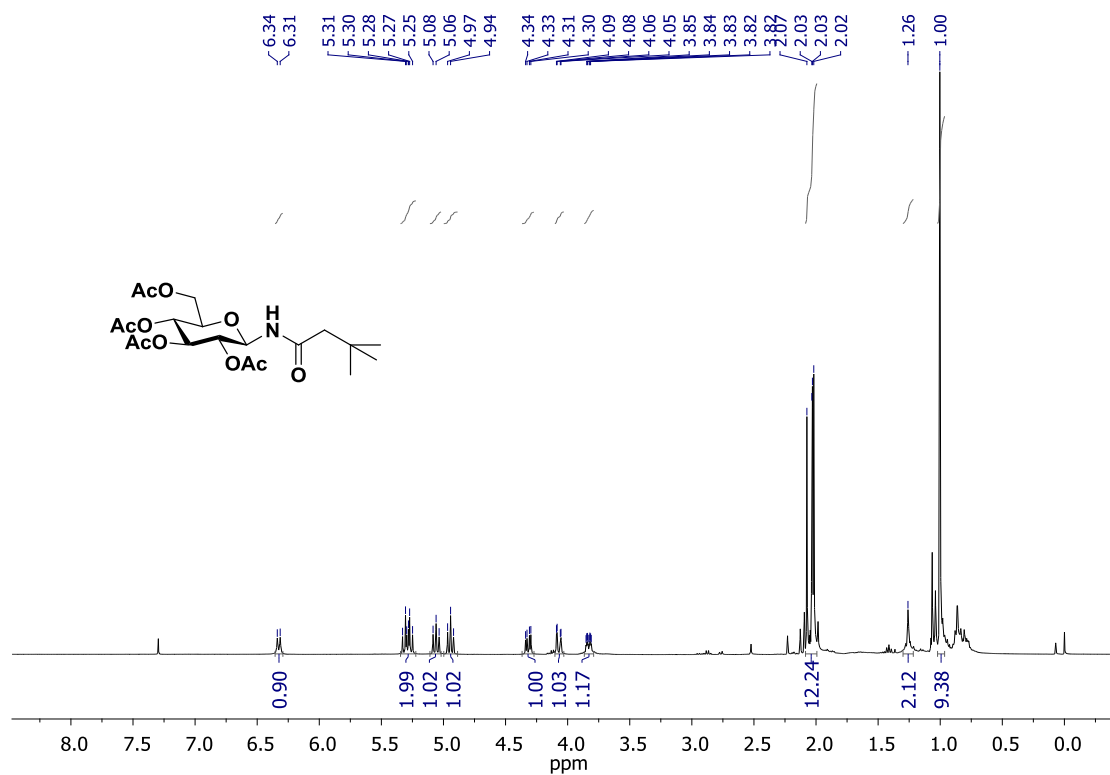
Espectro 51. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) de **59d**.



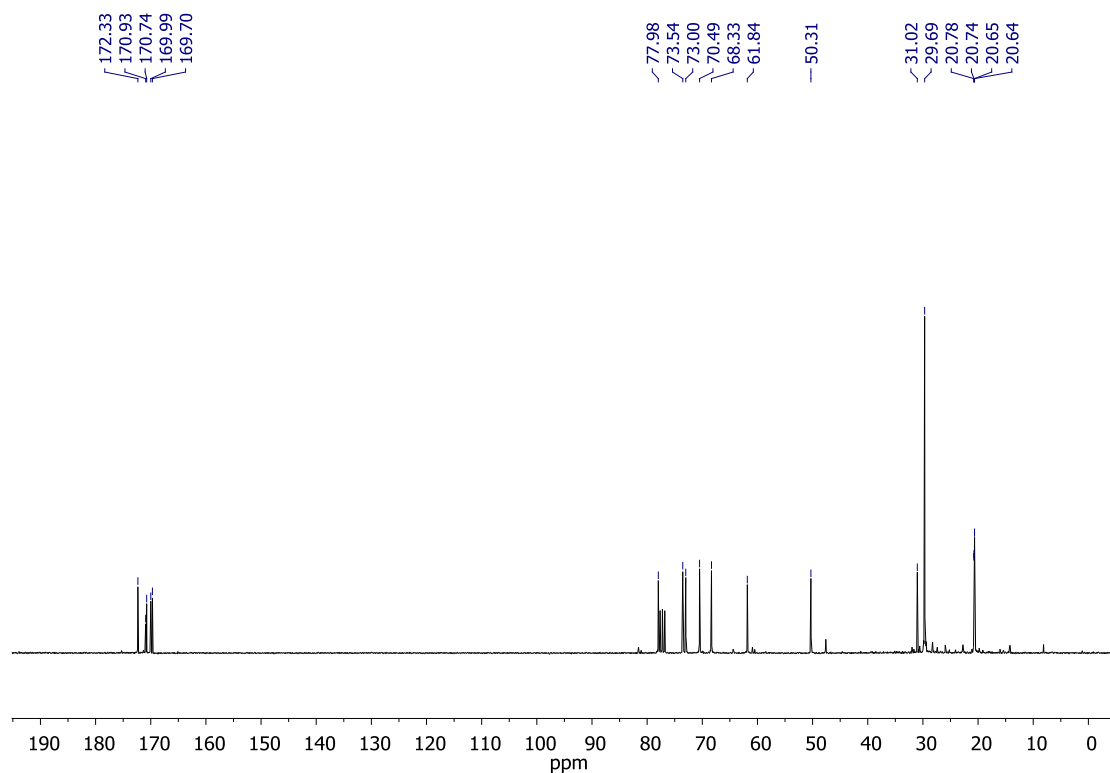
Espectro 52. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **59e**.



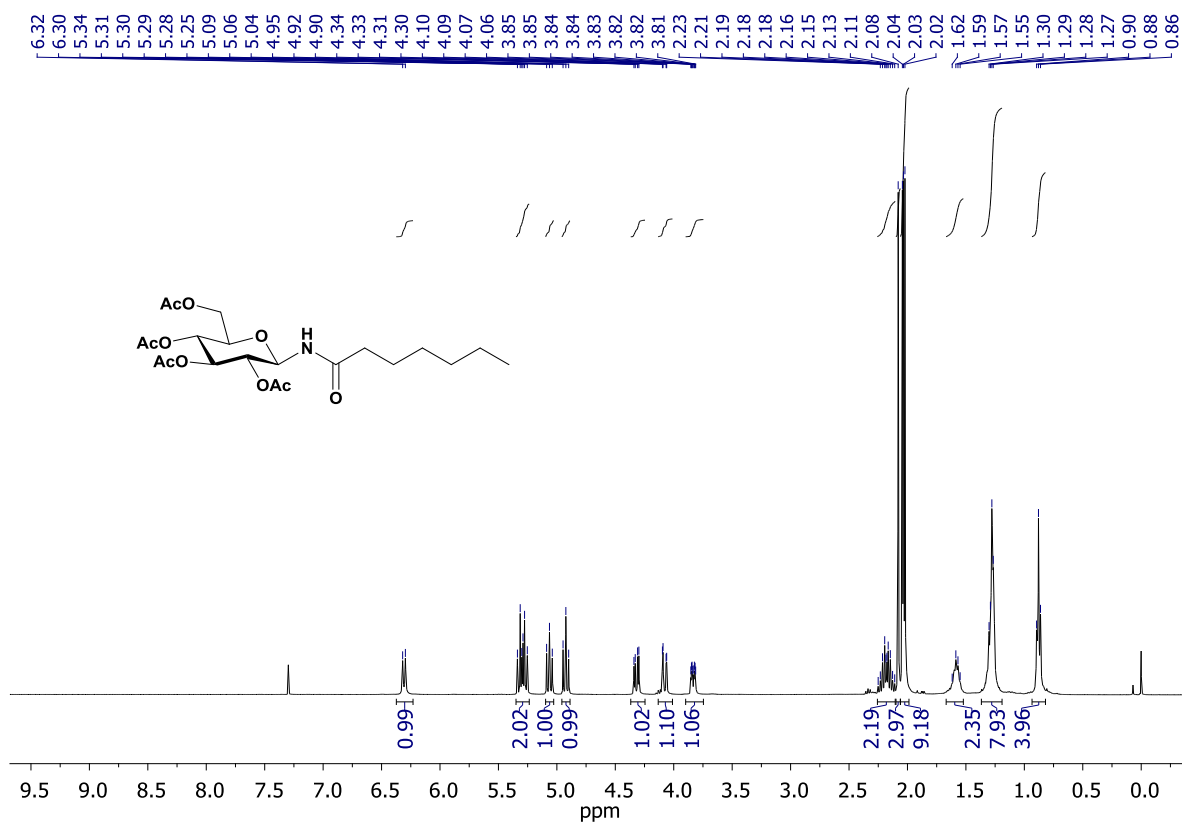
Espectro 53. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **59e**.



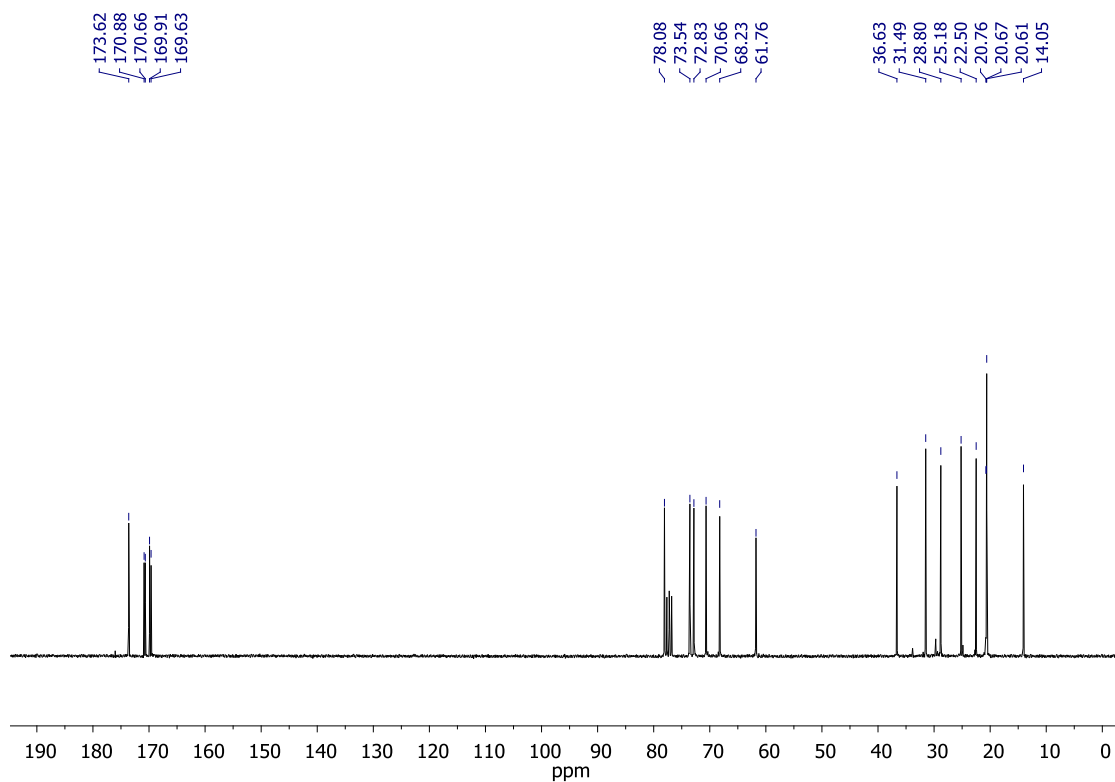
Espectro 54. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **59f**.



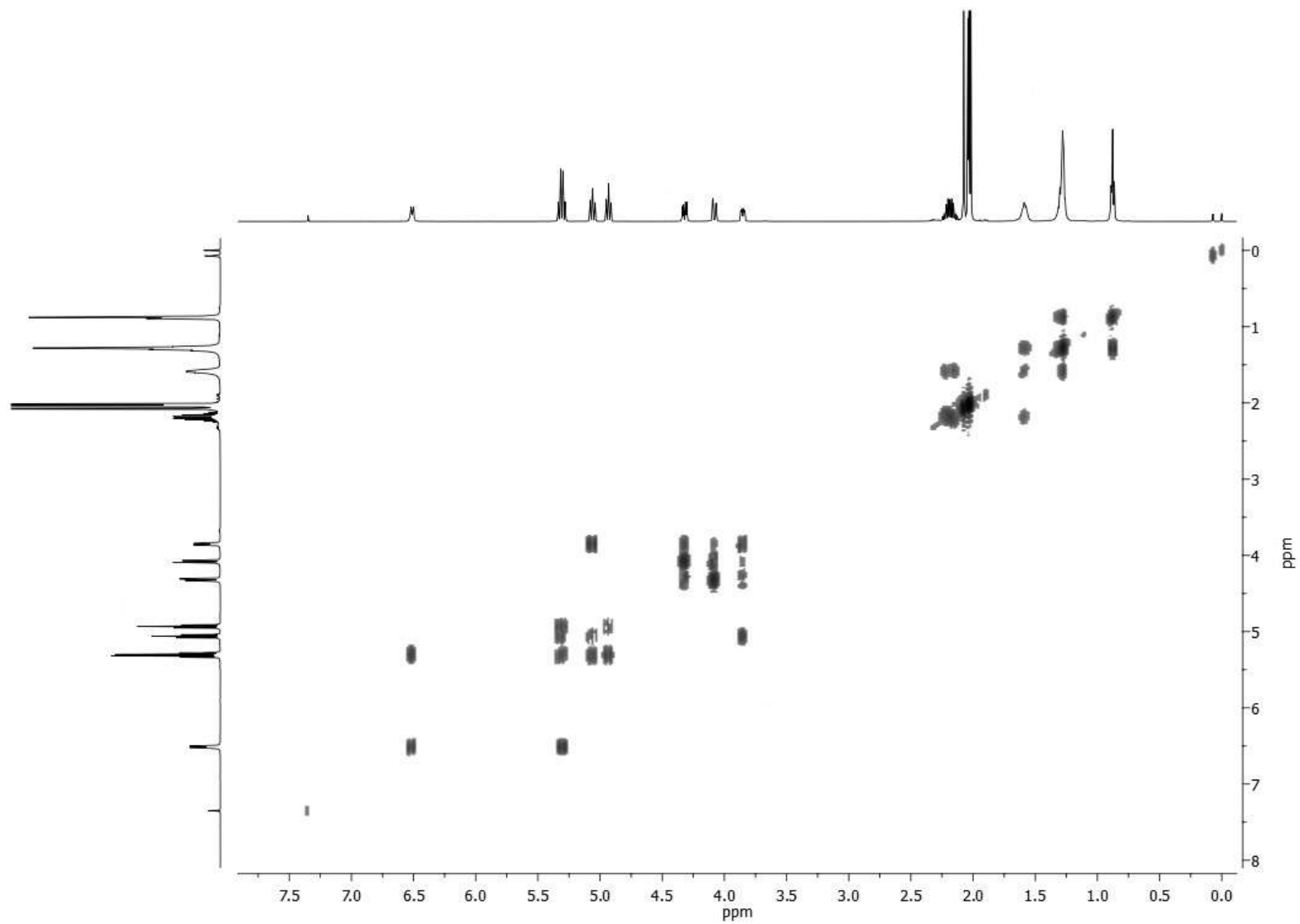
Espectro 55. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **59f**.



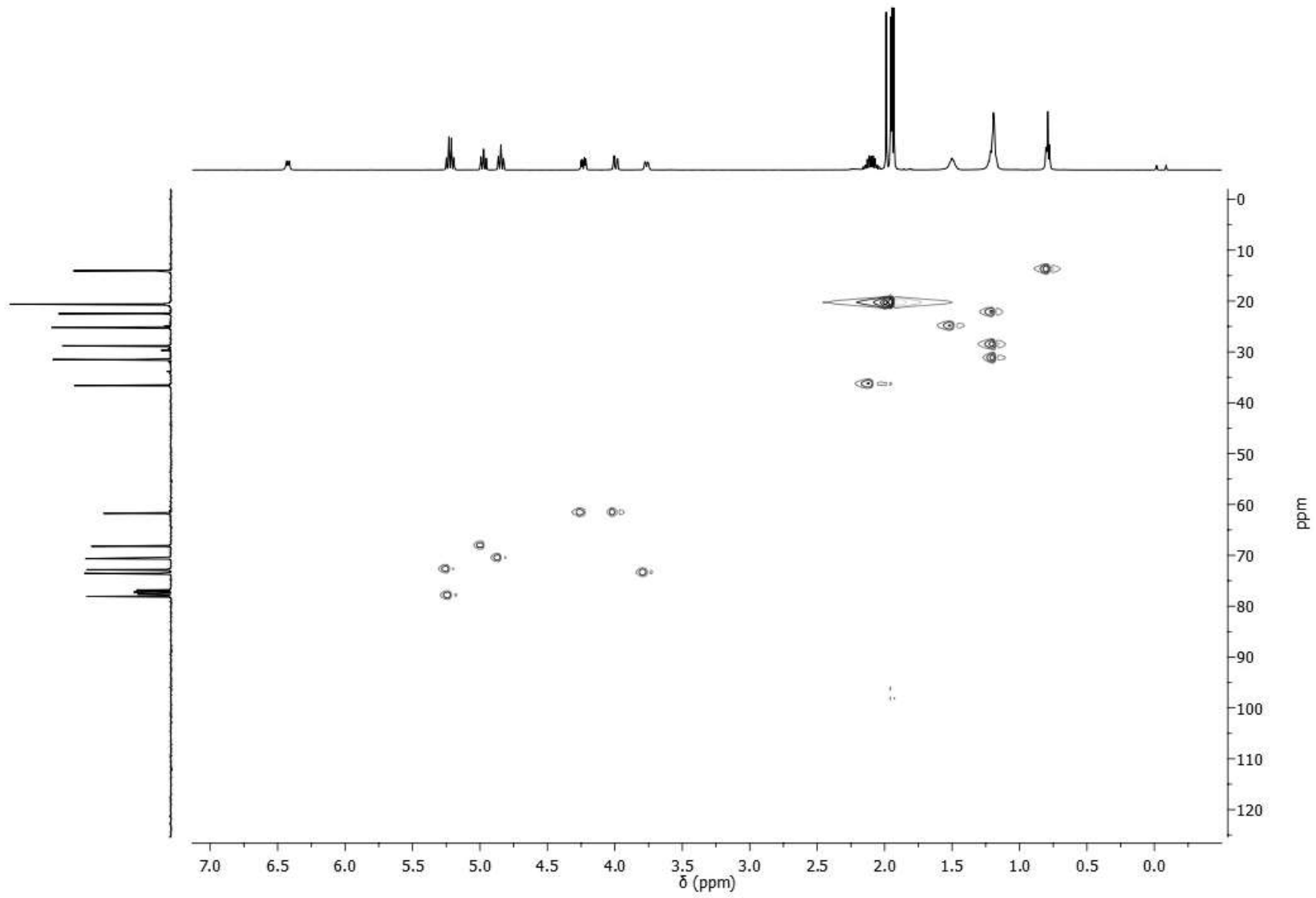
Espectro 56. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **59g**.



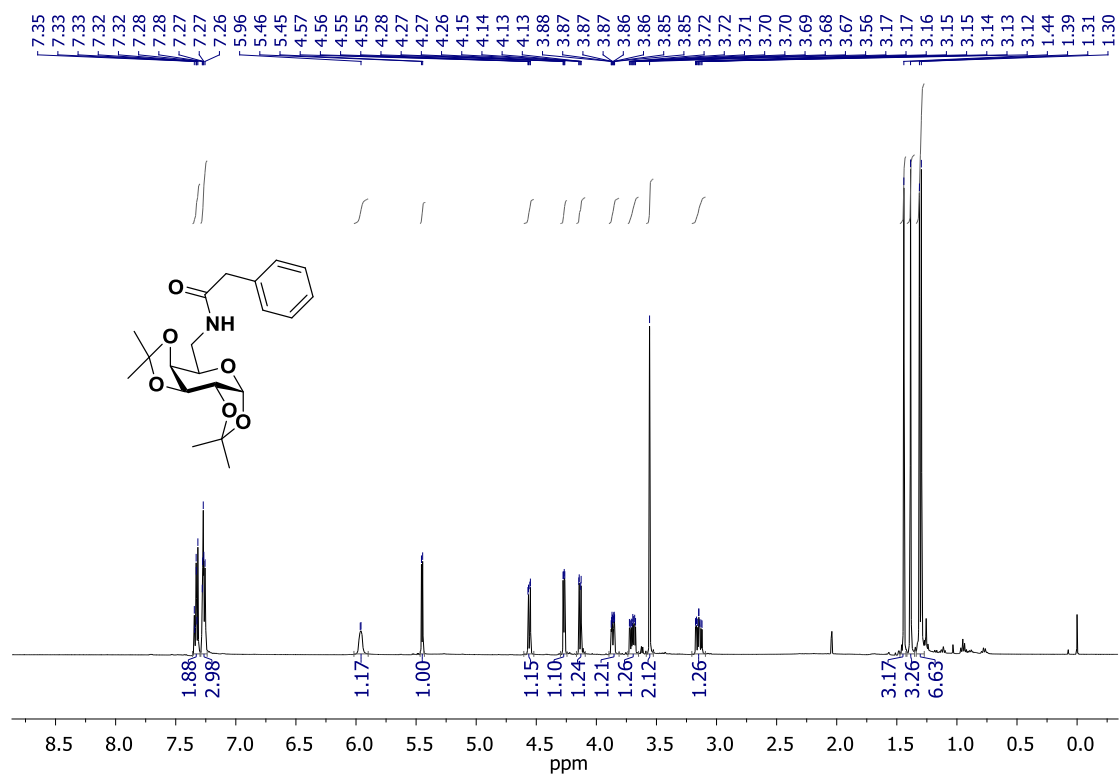
Espectro 57. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **59g**.



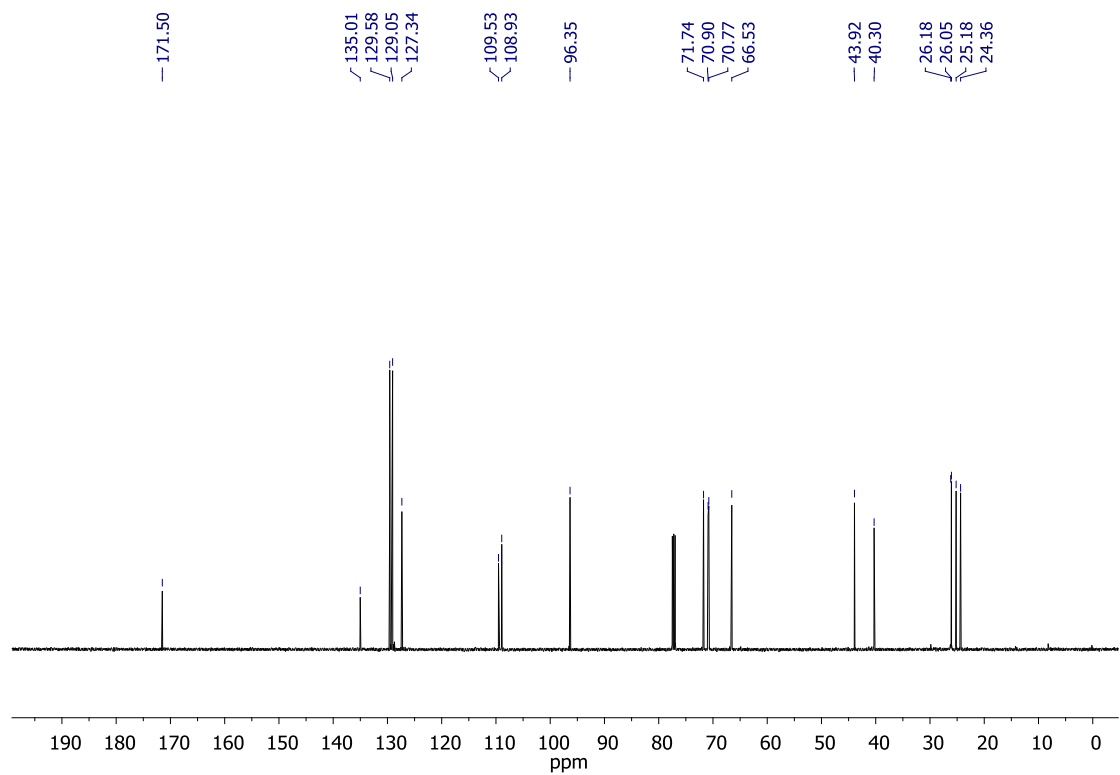
Espectro 58. Espectro de RMN 2D COSY (CDCl_3 , 300 MHz) de **59g**.



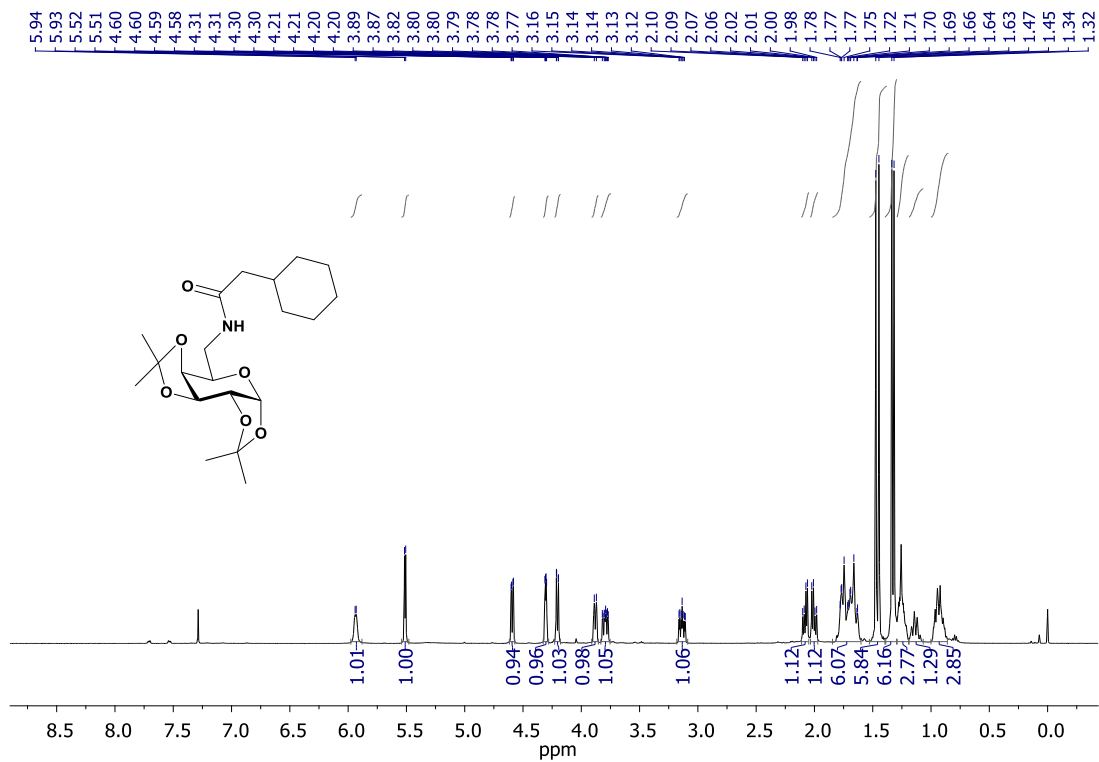
Espectro 59. Espectro de RMN 2D HSQC (em CDCl_3) de **59g**.



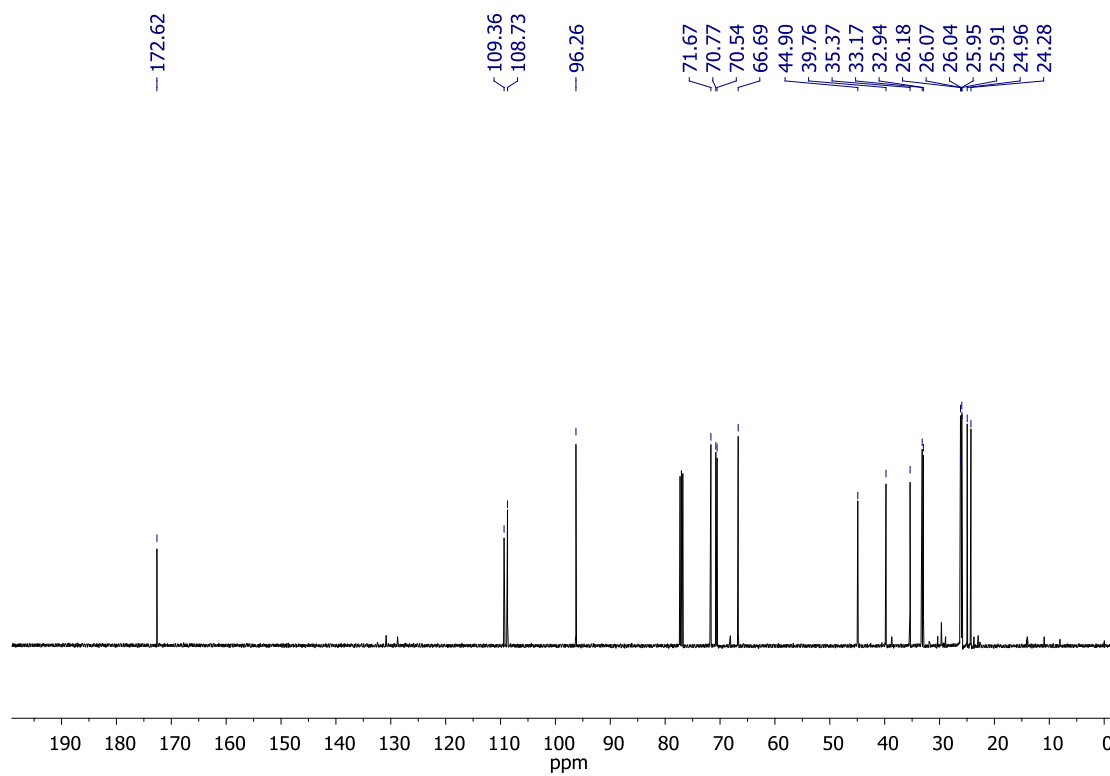
Espectro 60. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de **60a**.



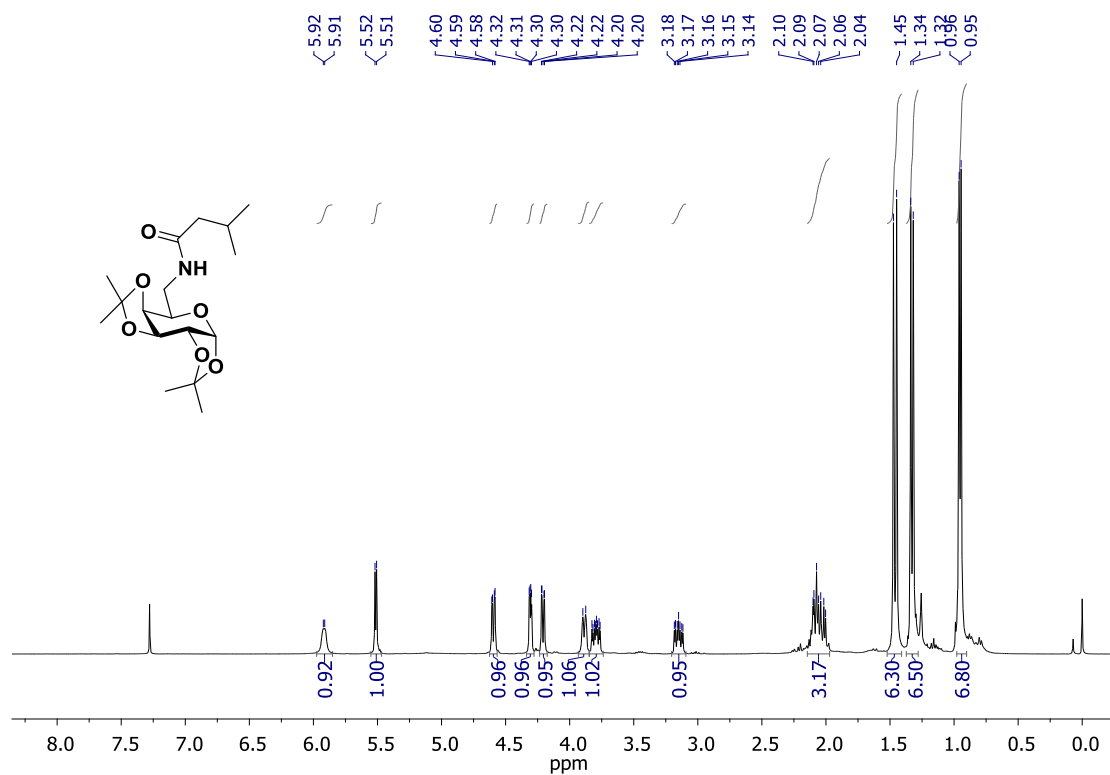
Espectro 61. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) de **60a**.



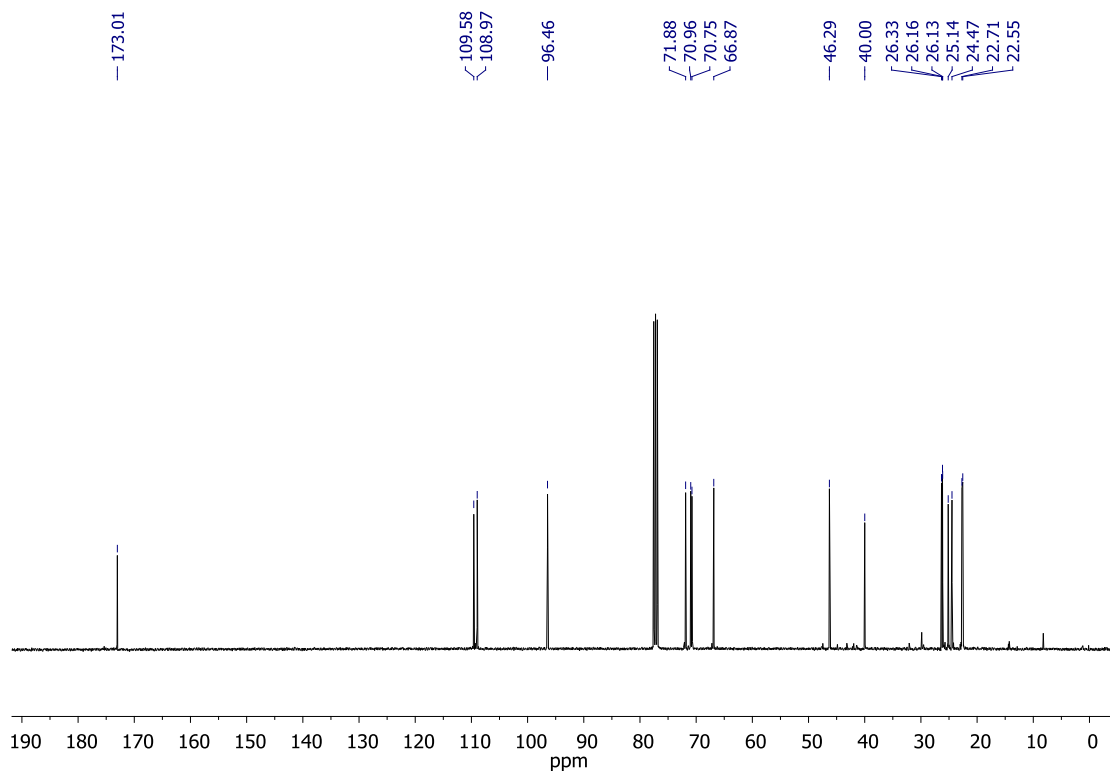
Espectro 62. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) de **60b**.



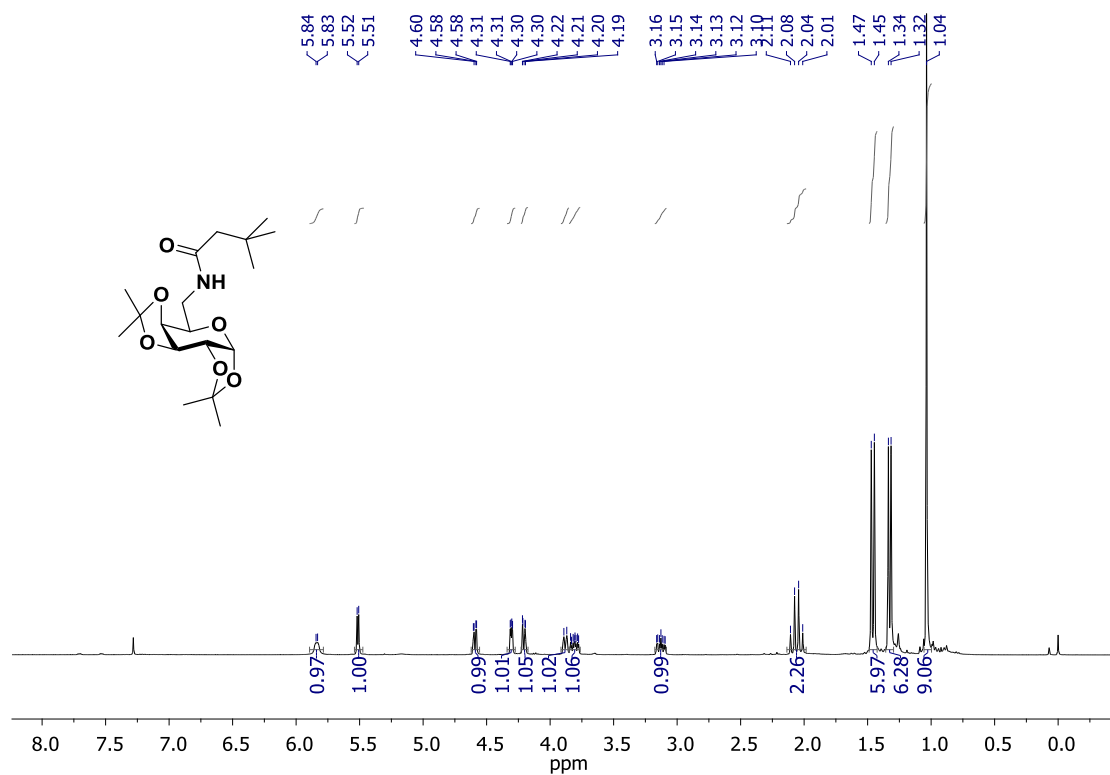
Espectro 63. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) de **60b**.



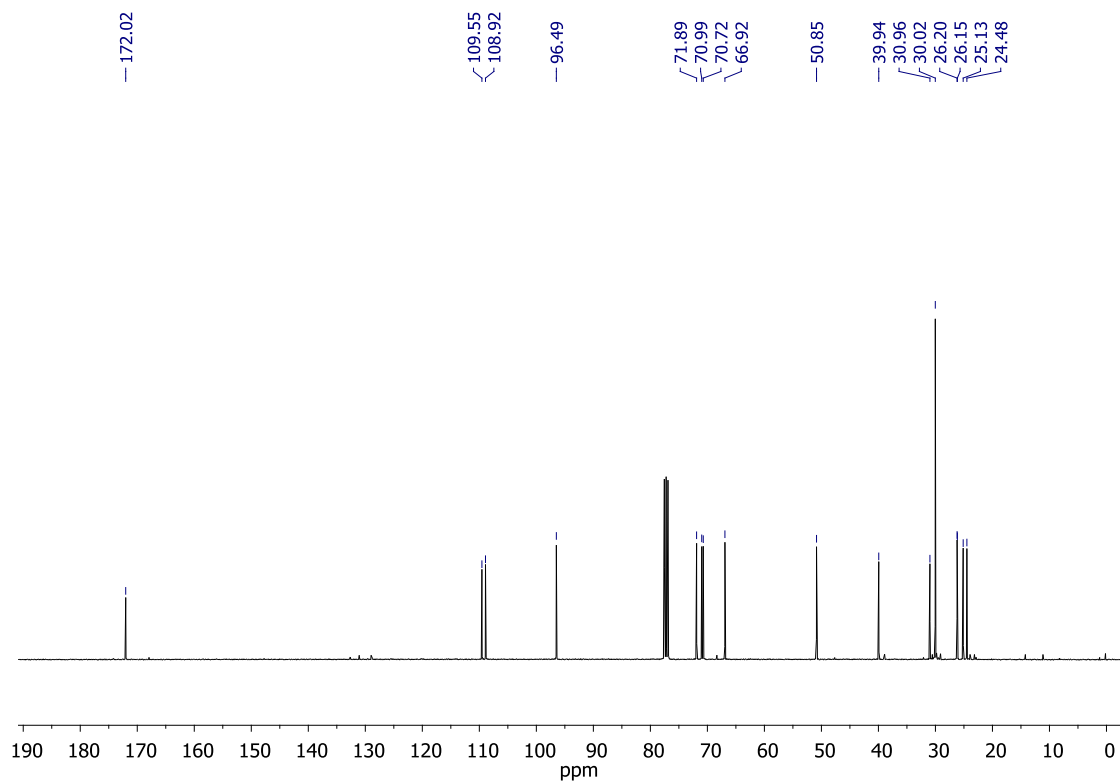
Espectro 64. Espectro de RMN de ^1H (CDCl₃, 400 MHz) de **60c**.



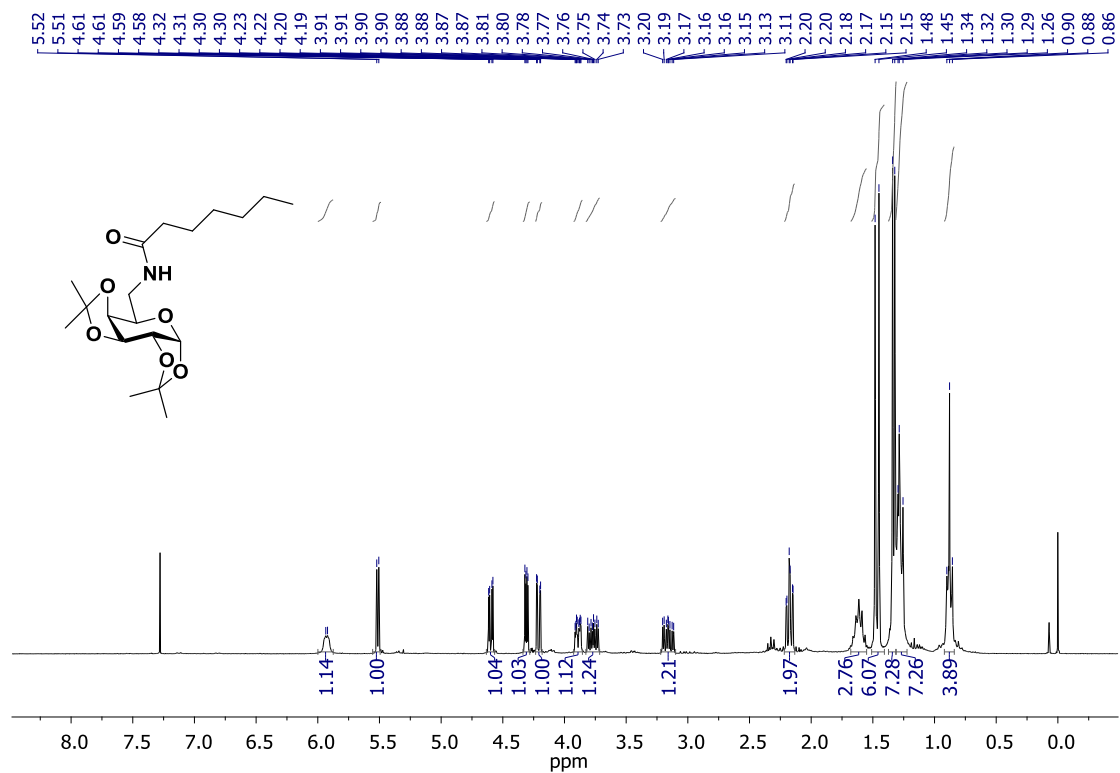
Espectro 65. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) de **60c**.



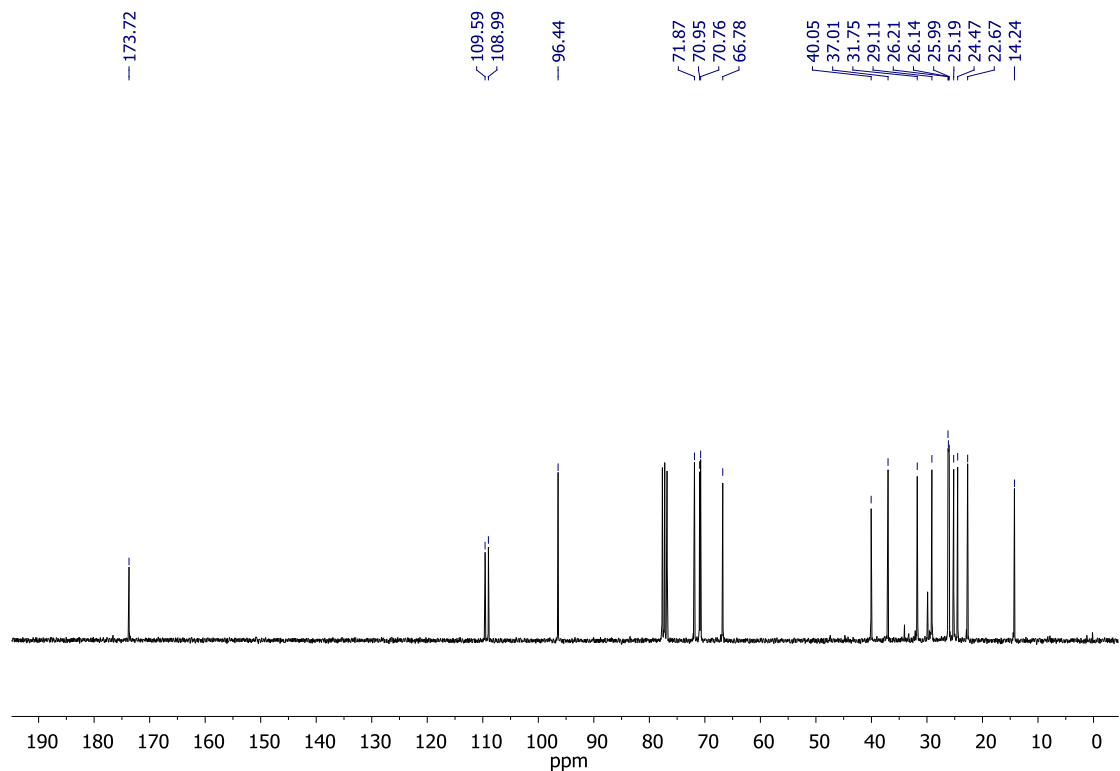
Espectro 66. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de **60d**.



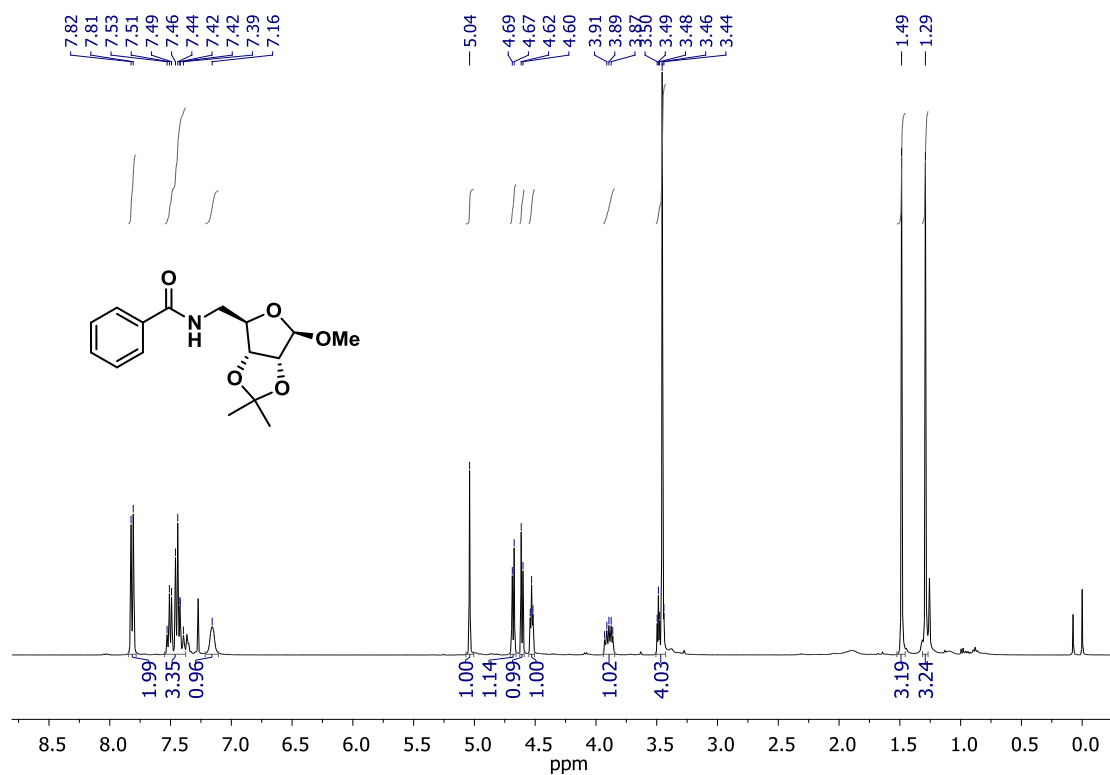
Espectro 67. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) de **60d**.



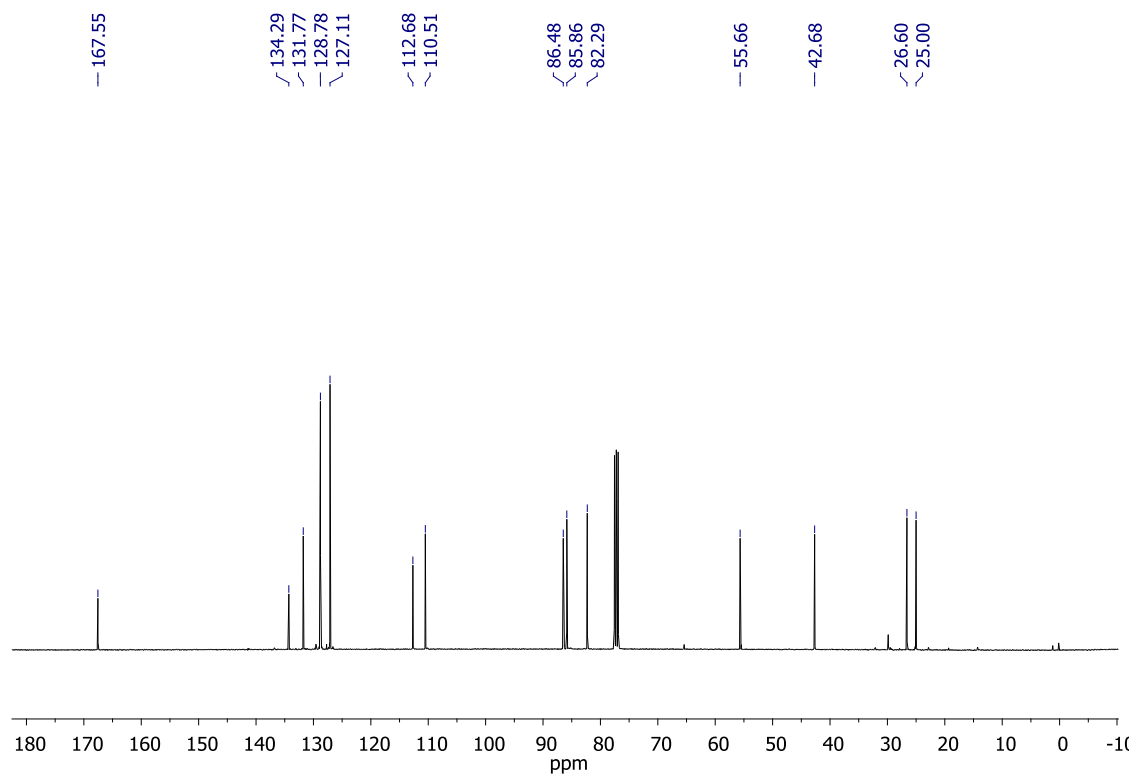
Espectro 68. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **60e**.



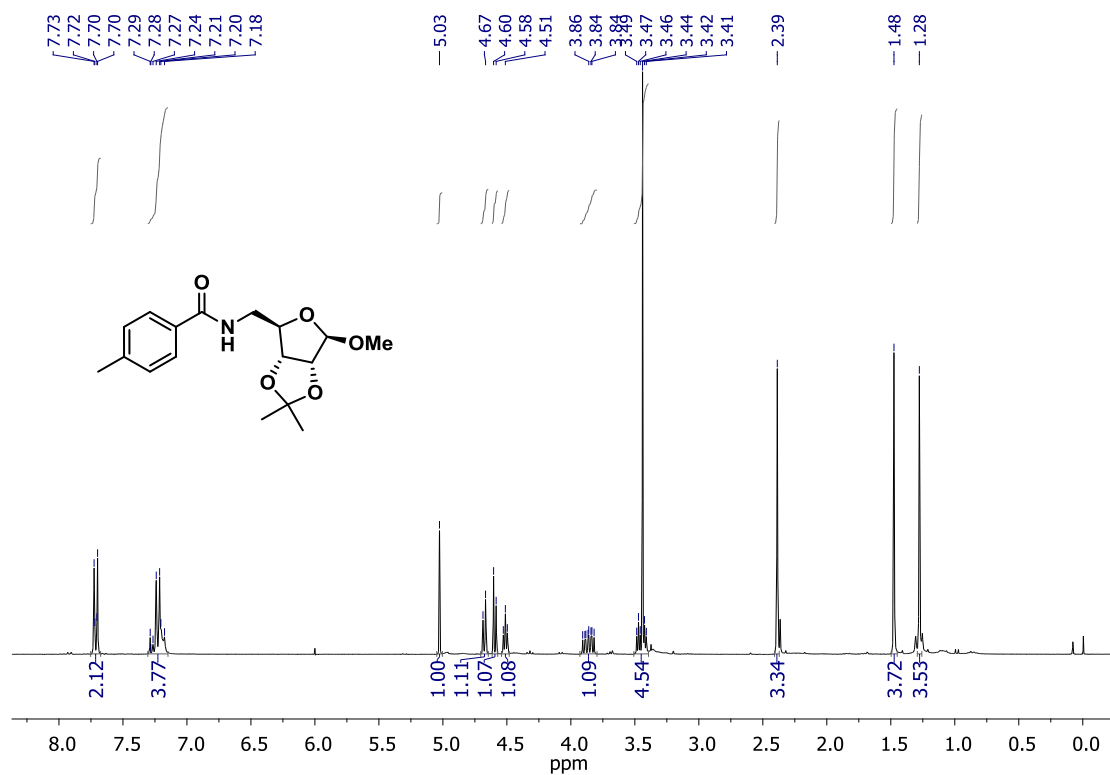
Espectro 69. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **60e**.



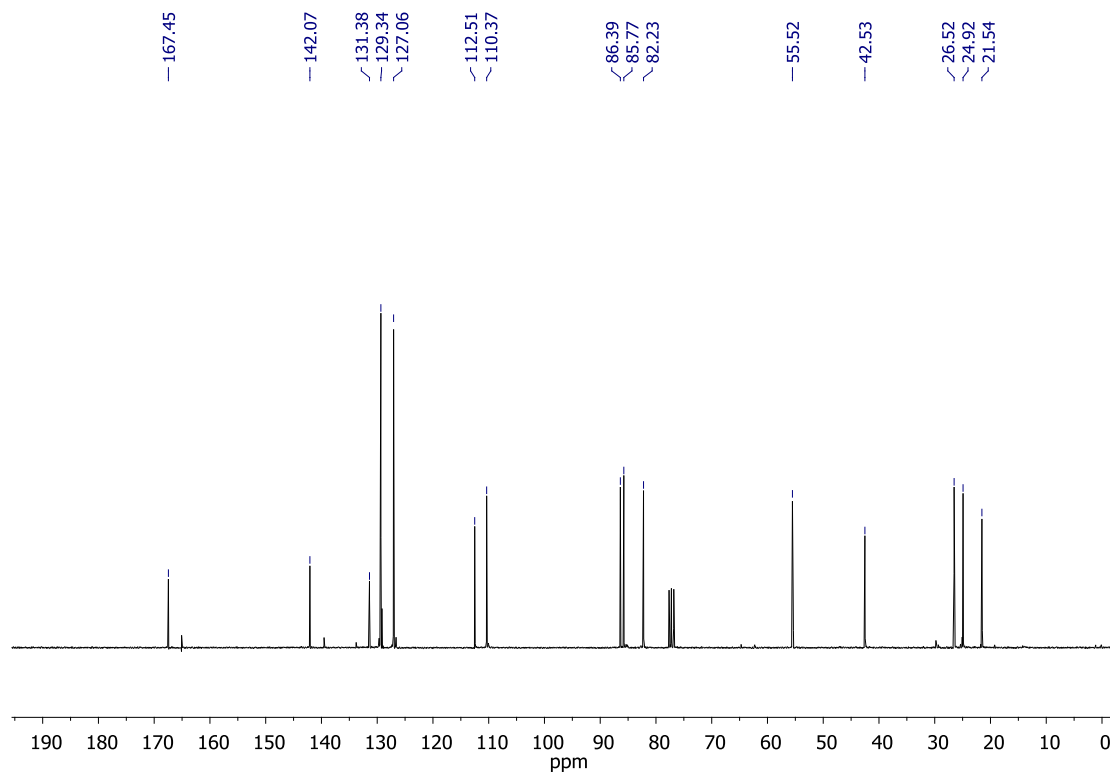
Espectro 70. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de **61a**.



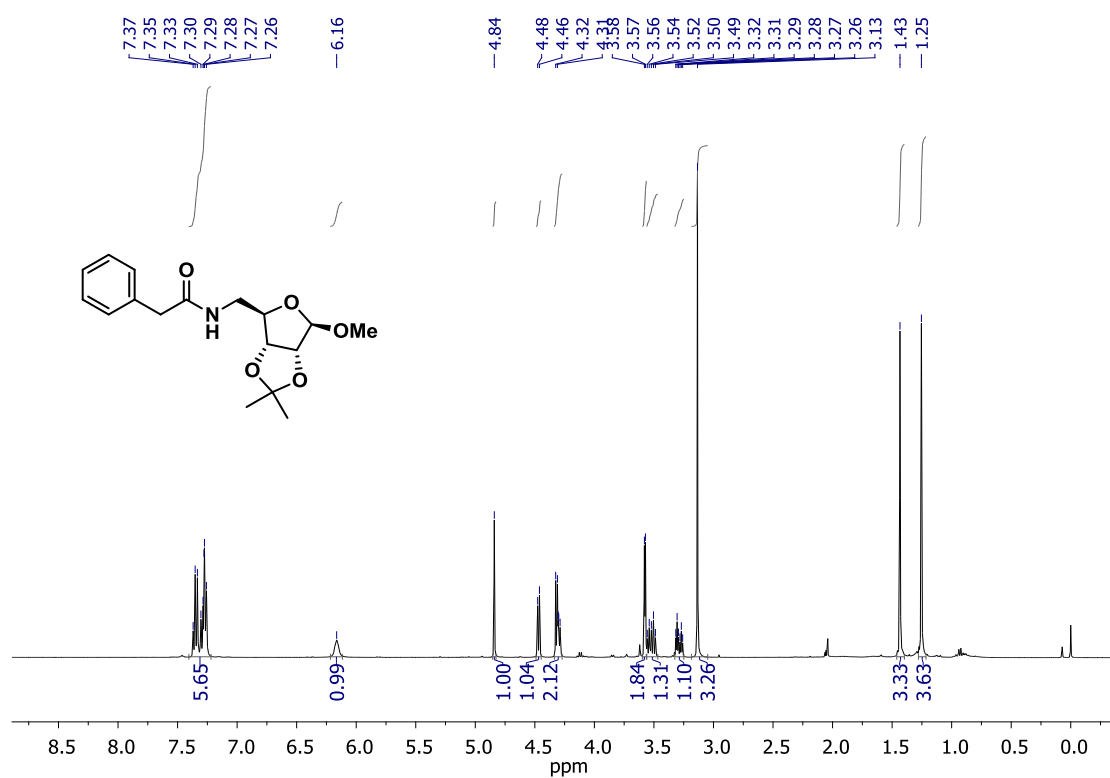
Espectro 71. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) de **61a**.



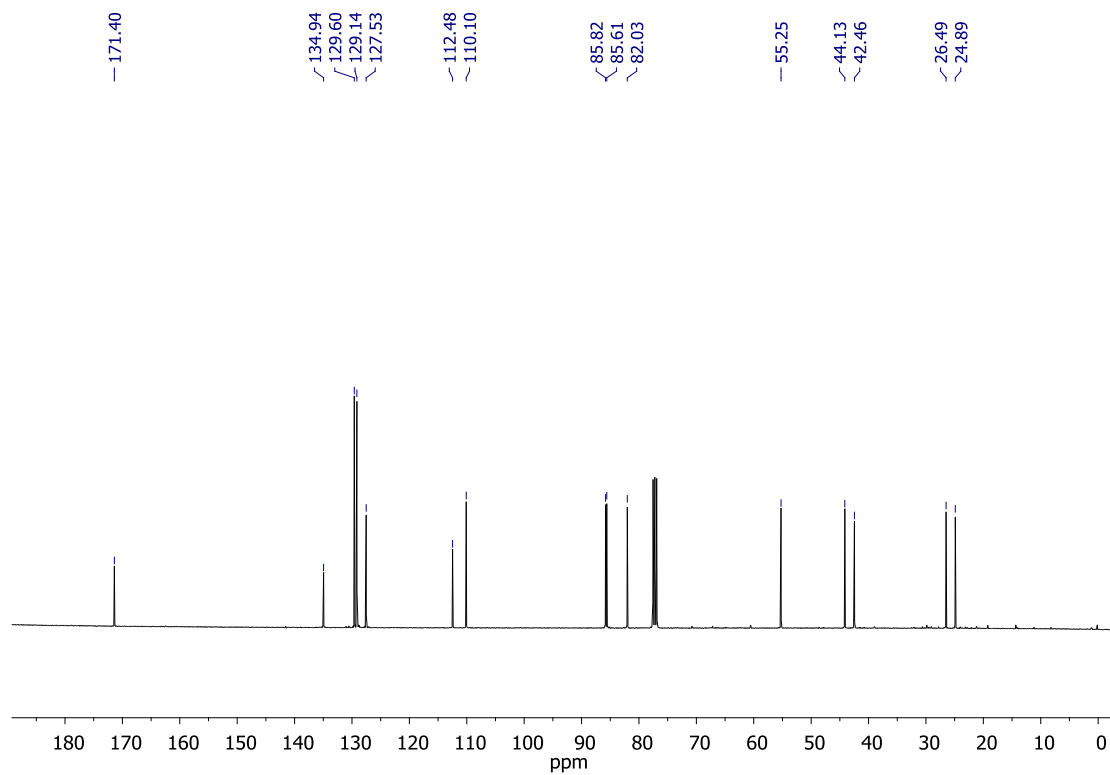
Espectro 72. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **61b**.



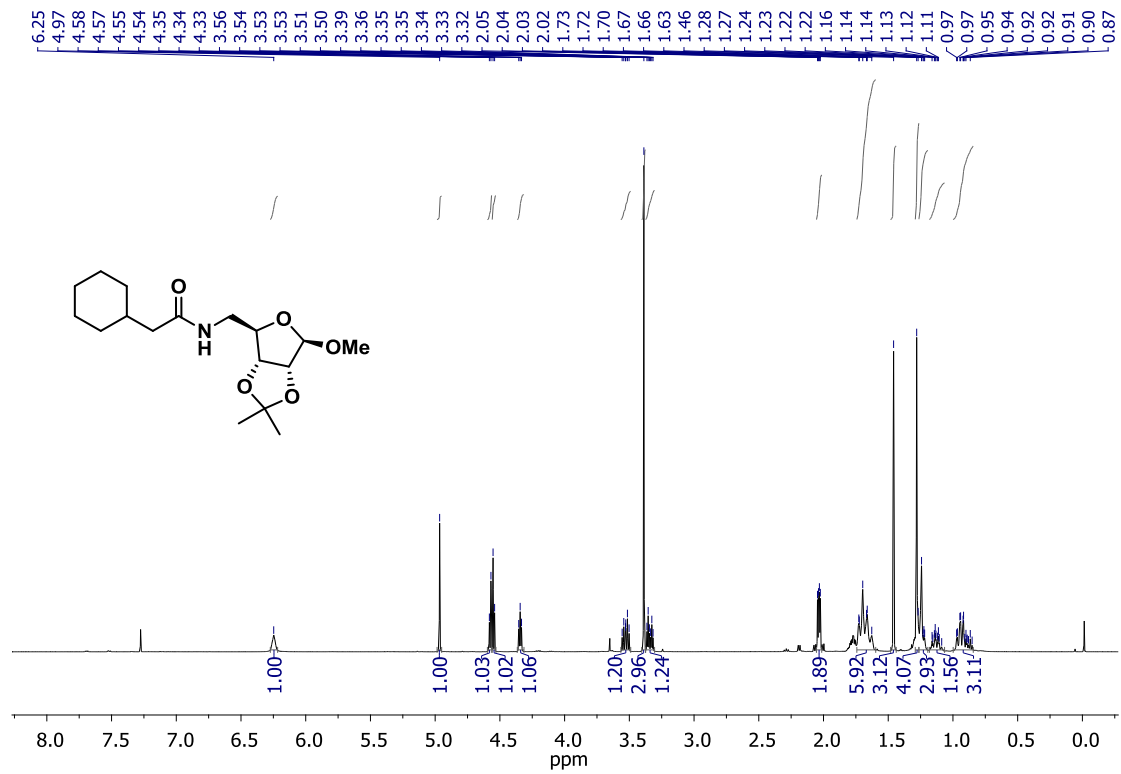
Espectro 73. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **61b**.



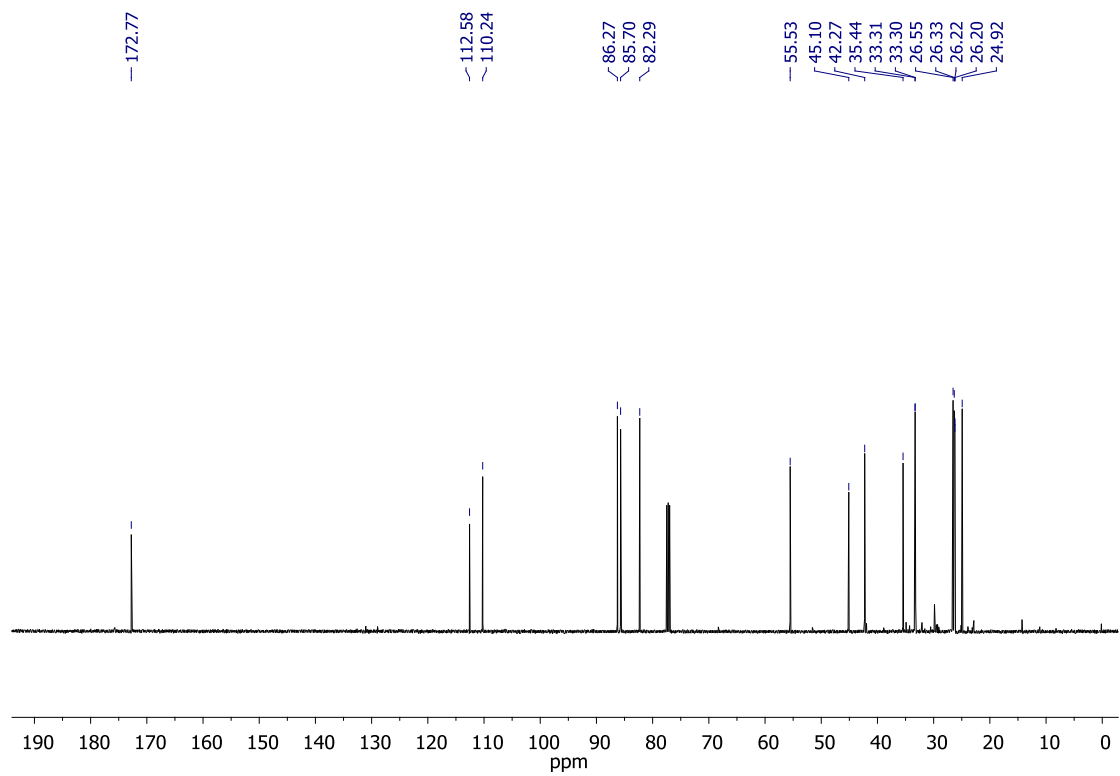
Espectro 74. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de **61c**.



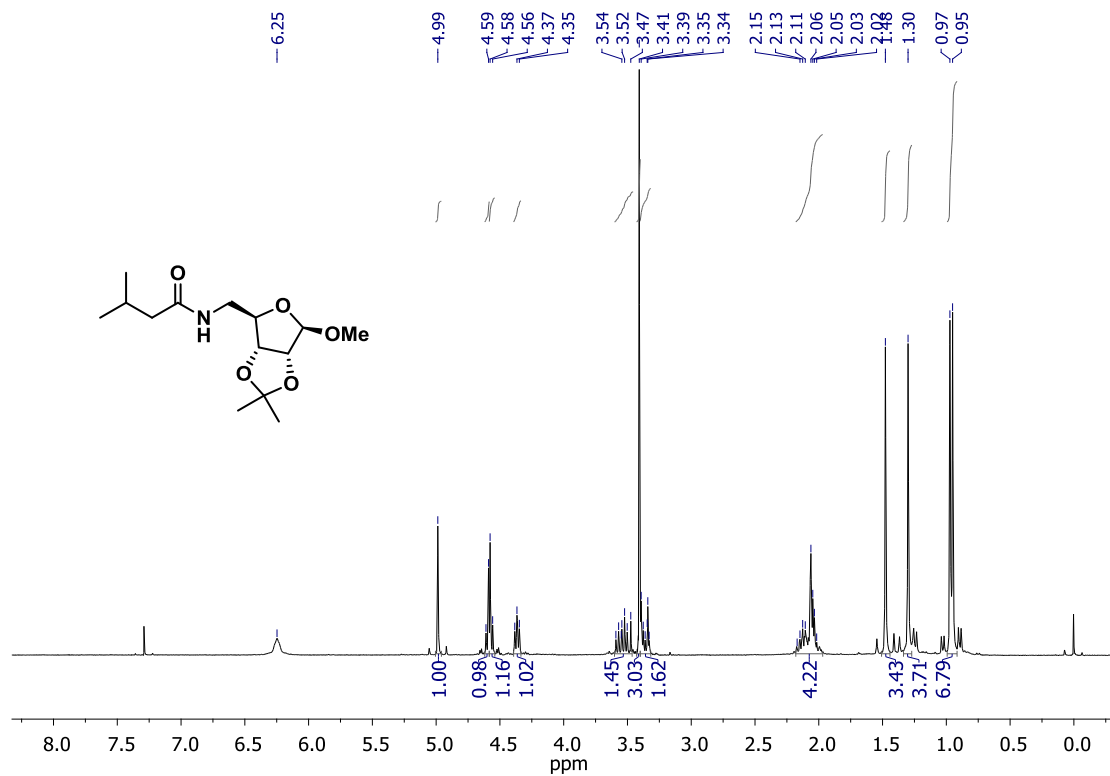
Espectro 75. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) de **61c**.



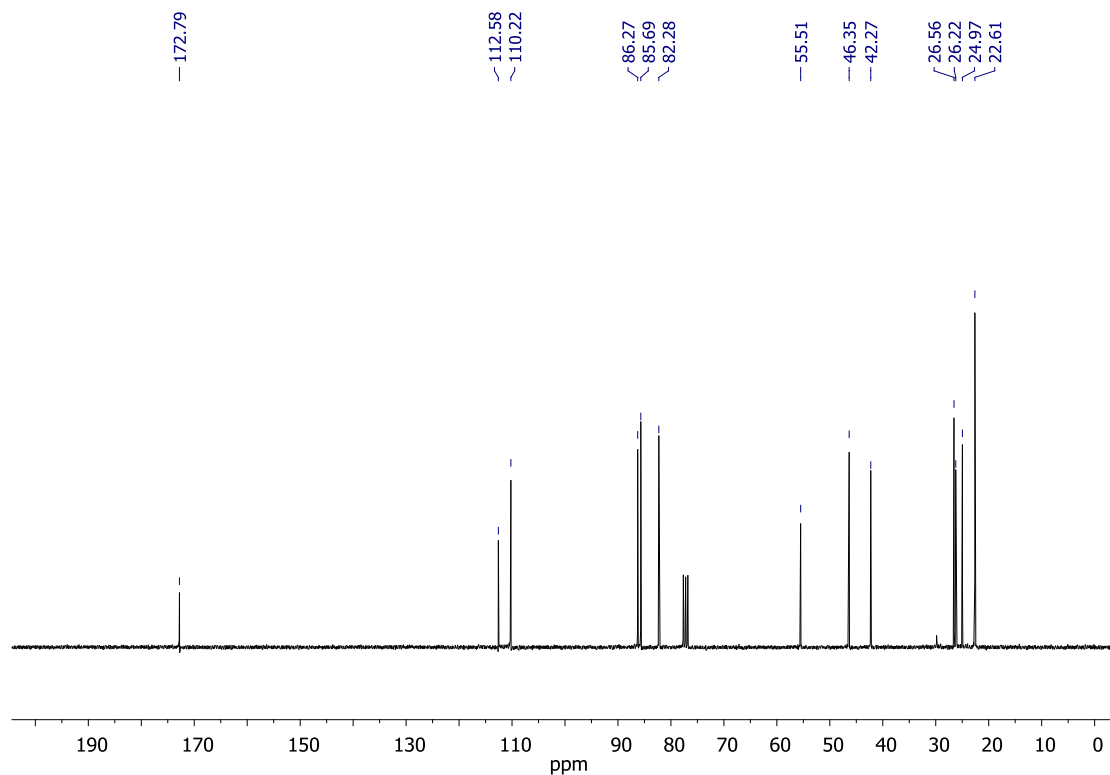
Espectro 76. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de **61d**.



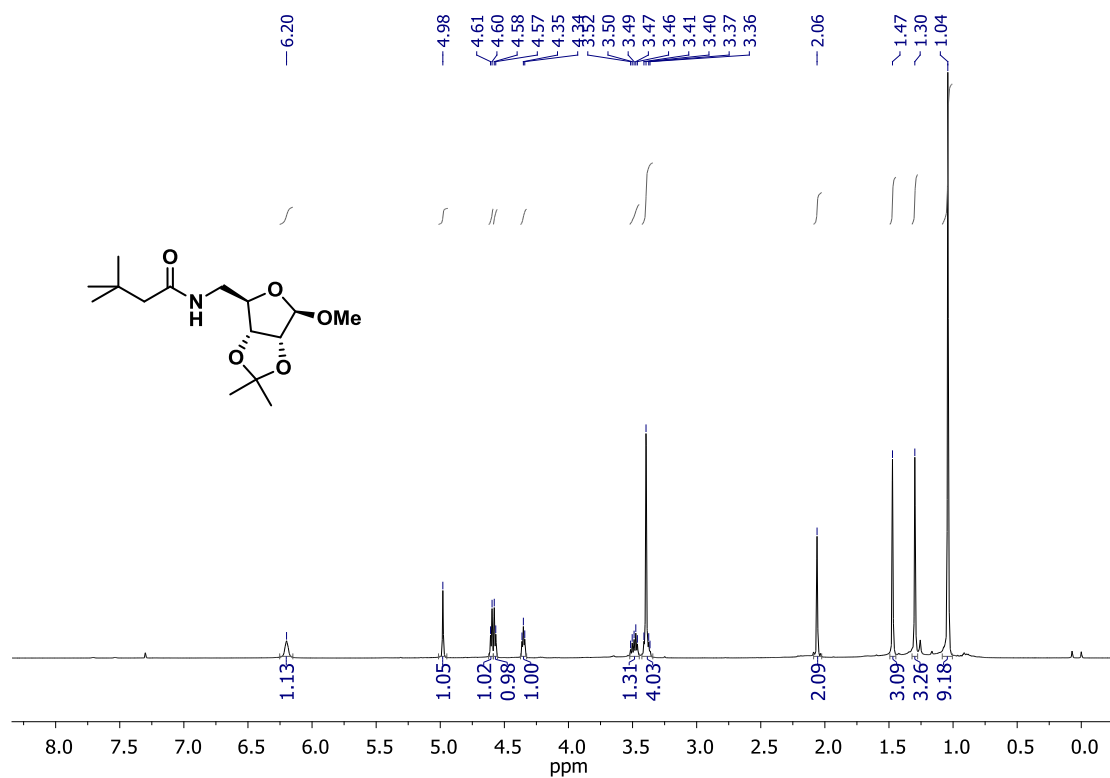
Espectro 77. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) de **61d**.



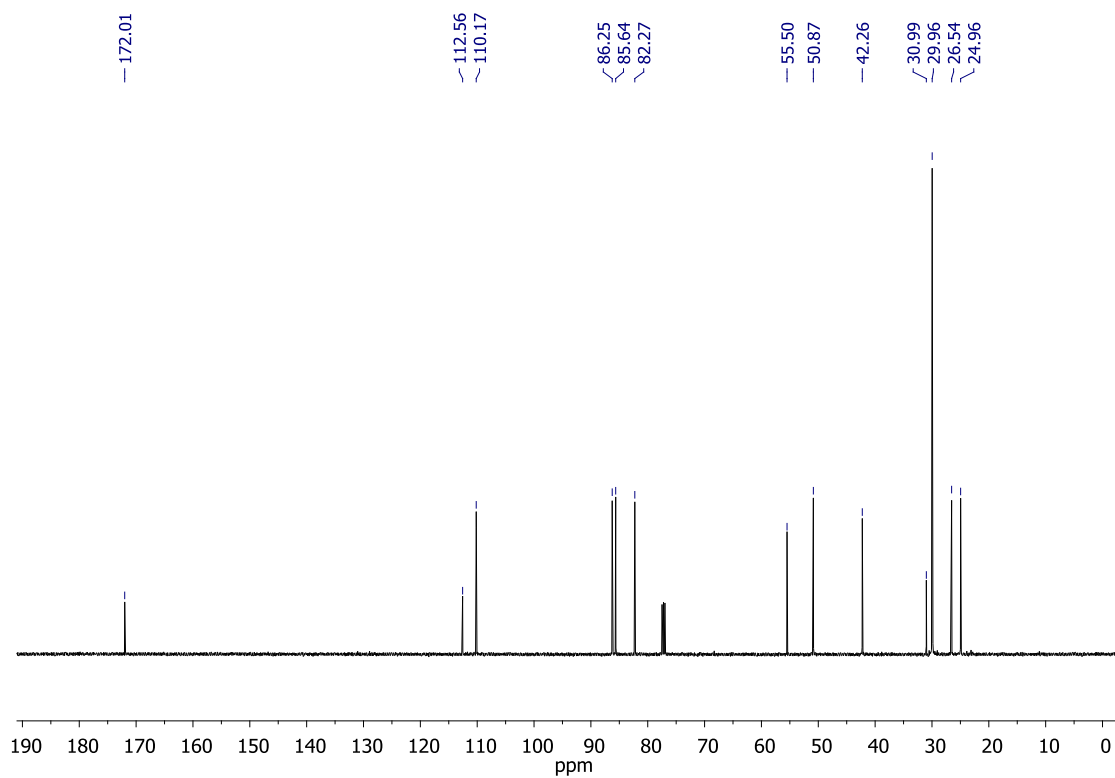
Espectro 78. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **61e**.



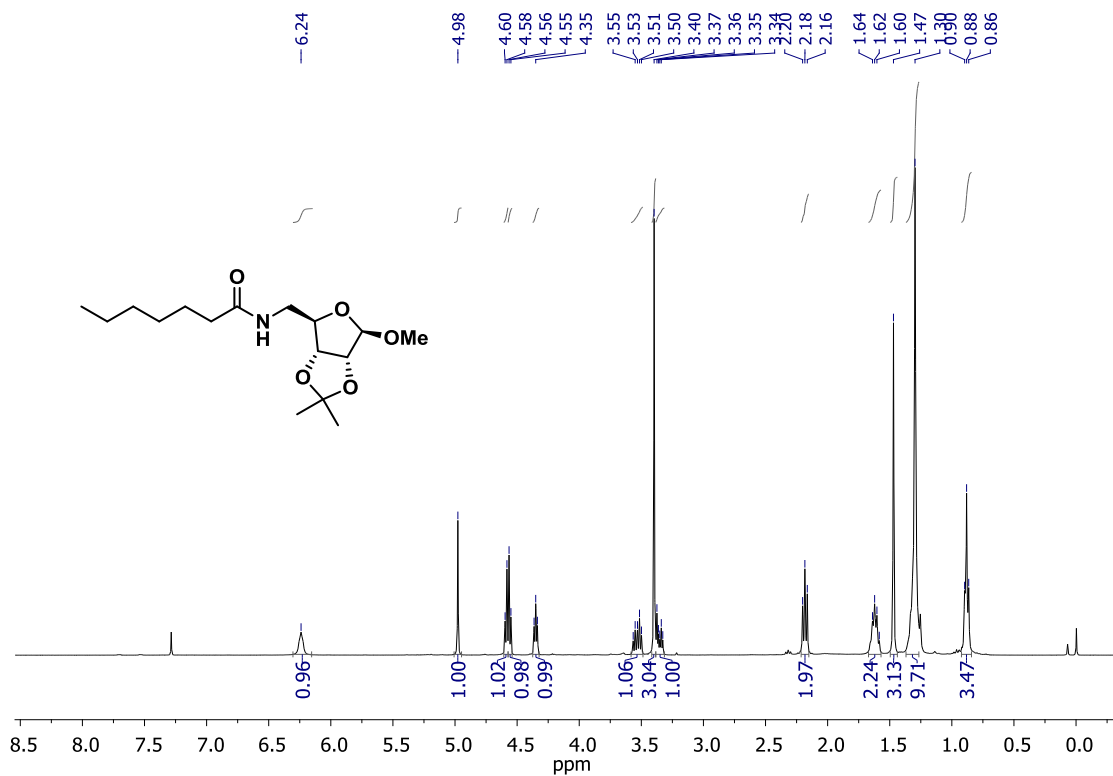
Espectro 79. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **61e**.



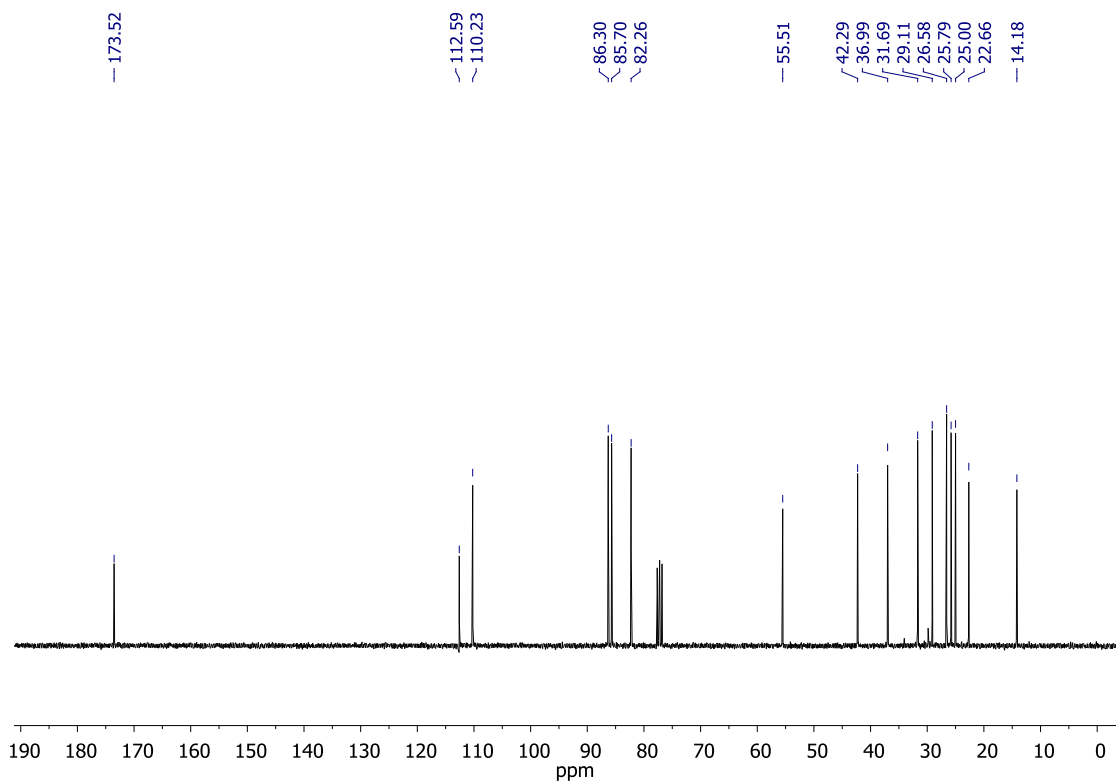
Espectro 80. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de **61f**.



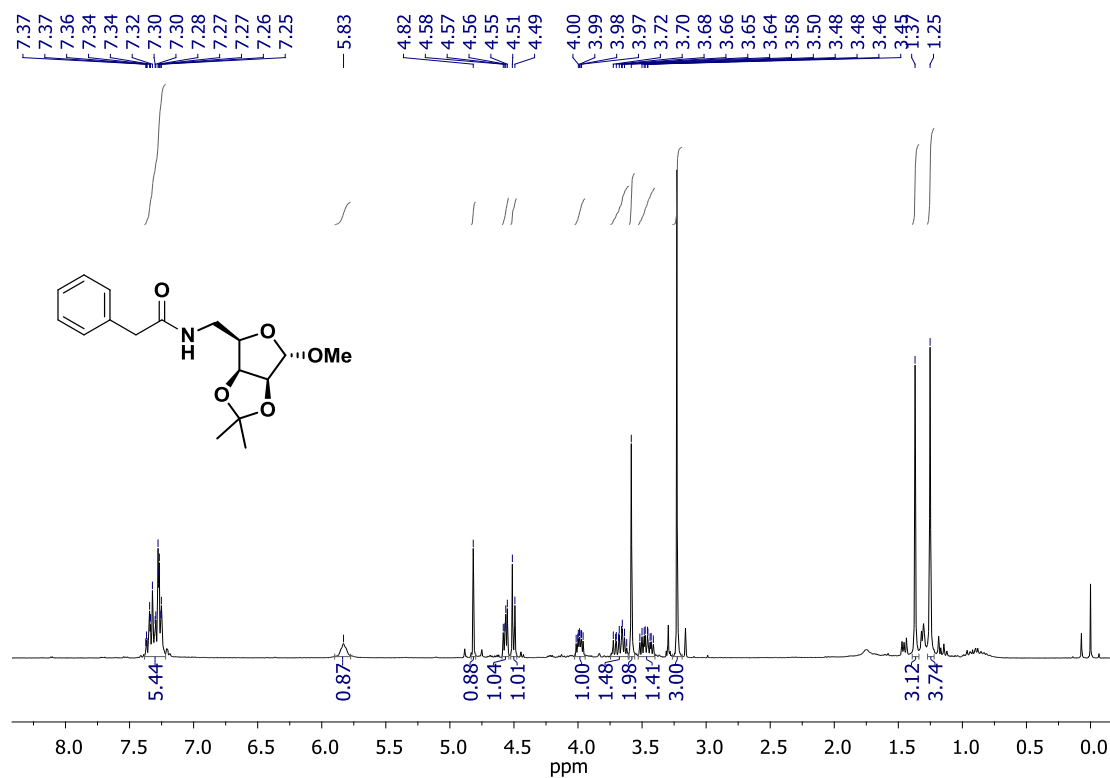
Espectro 81. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) de **61f**.



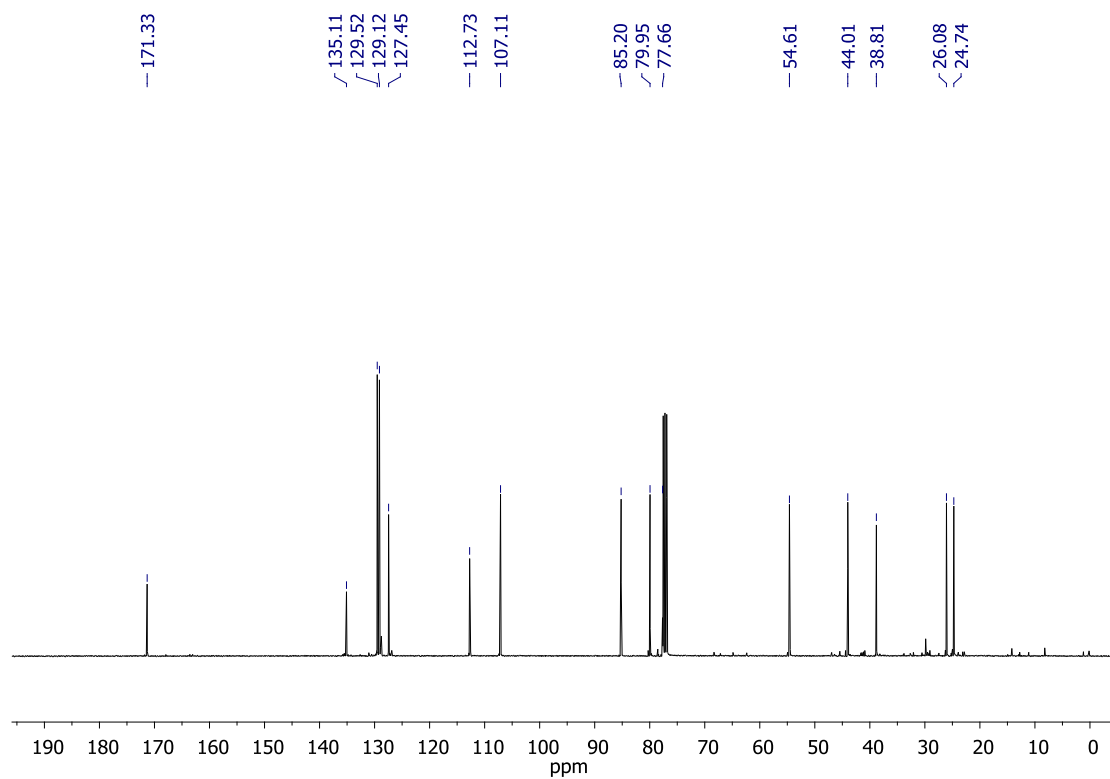
Espectro 82. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **61g**.



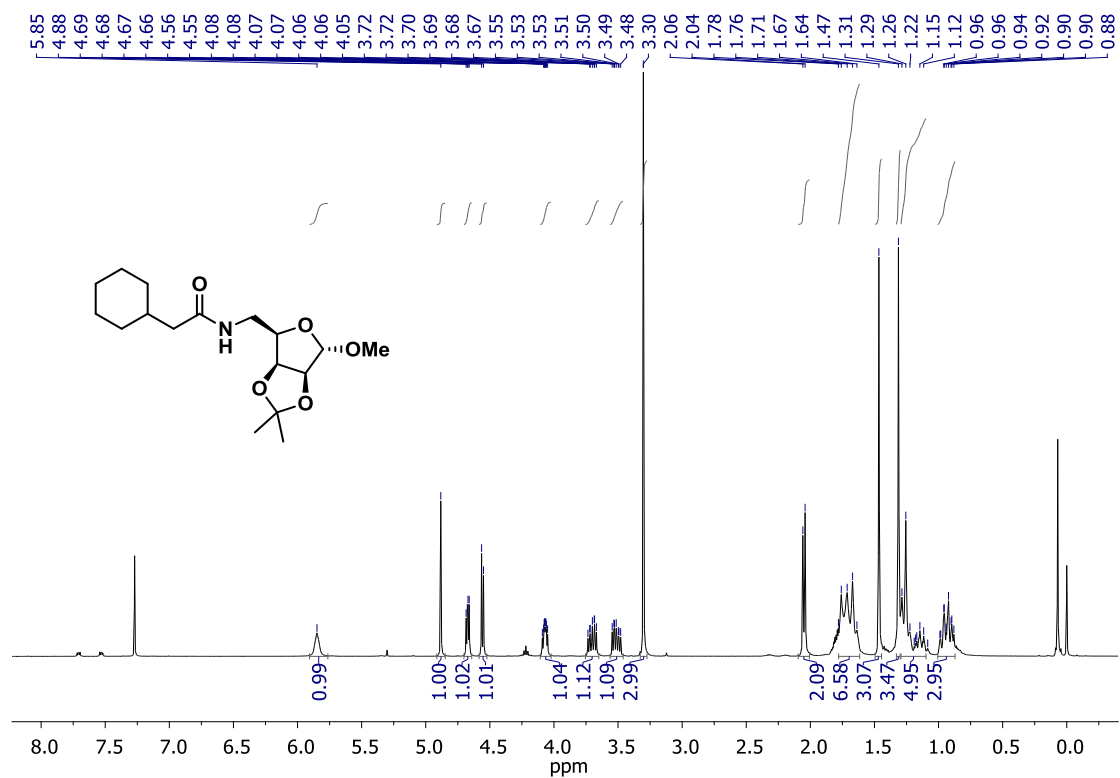
Espectro 83. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **61g**.



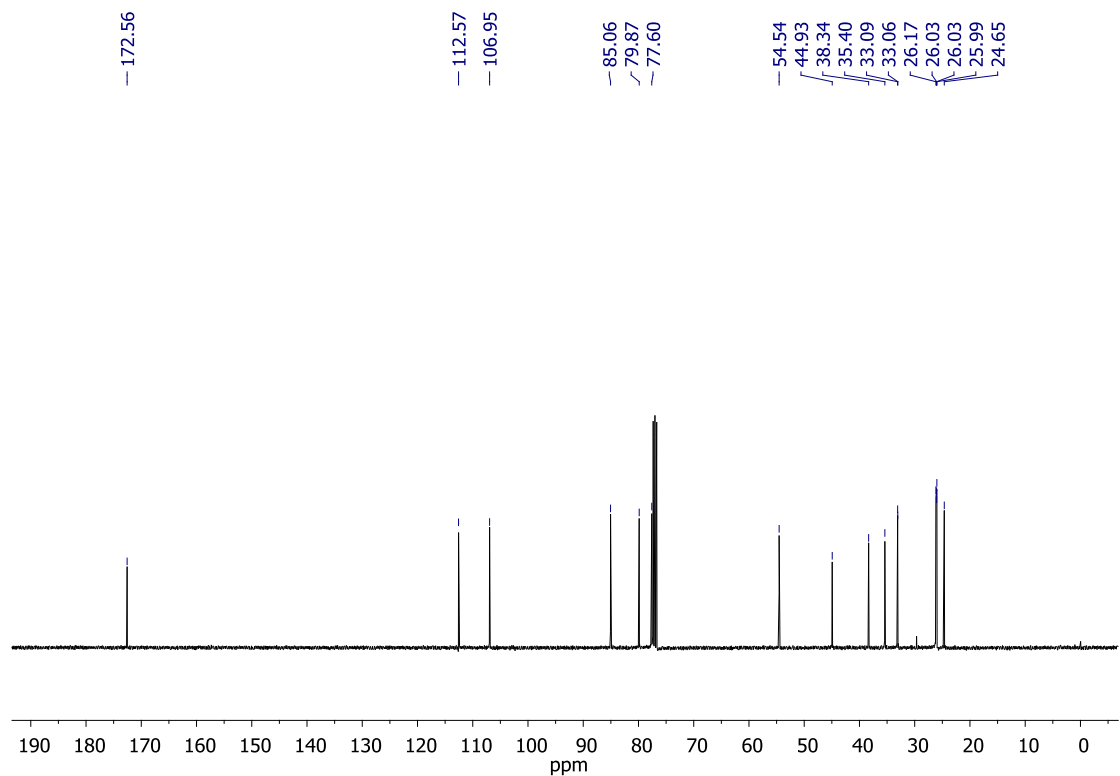
Espectro 84. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **62a**.



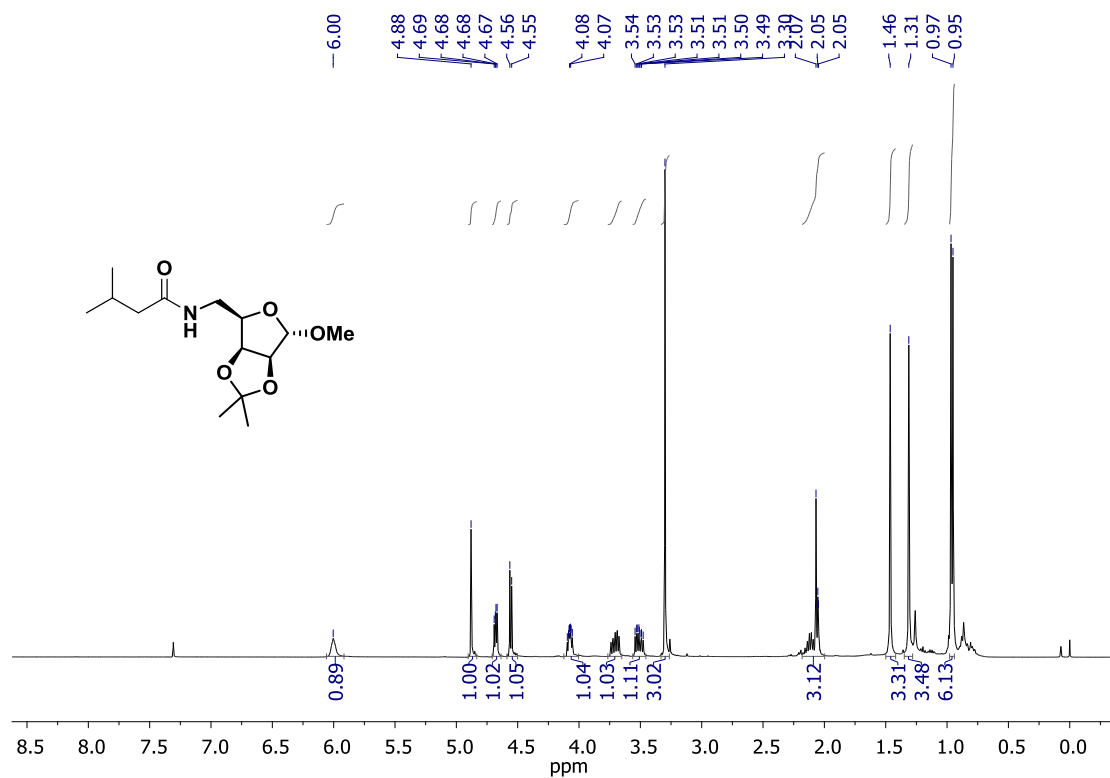
Espectro 85. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **62a**.



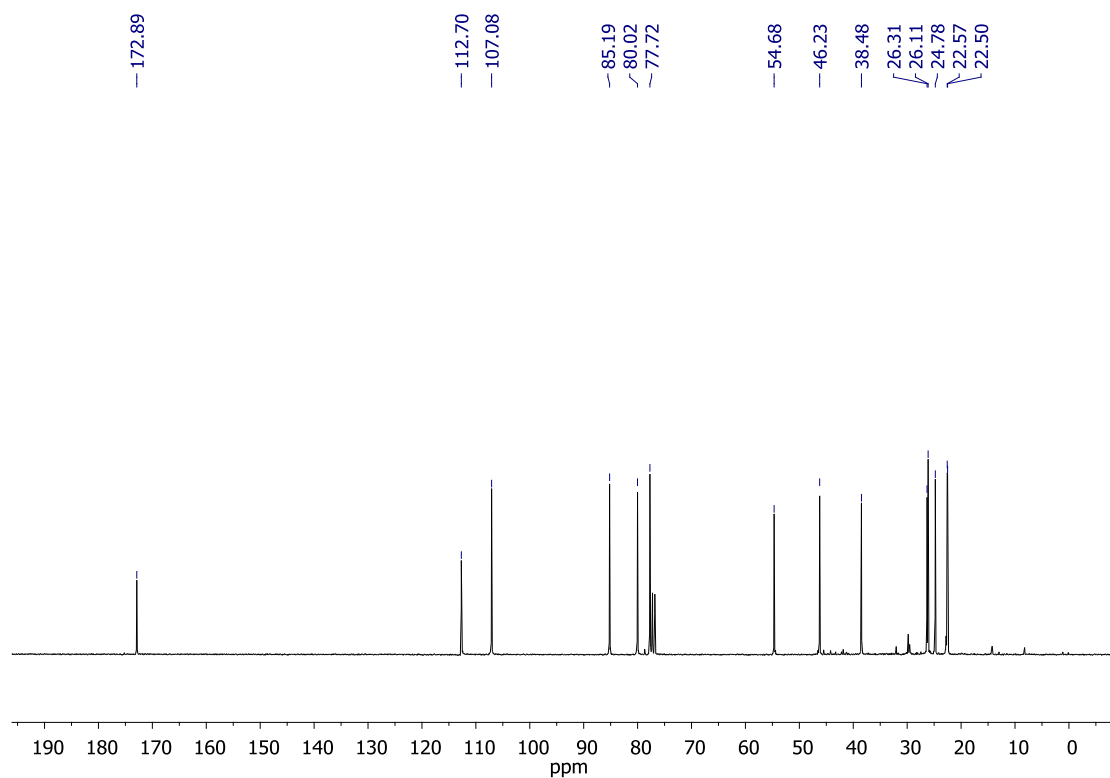
Espectro 86. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de **62b**.



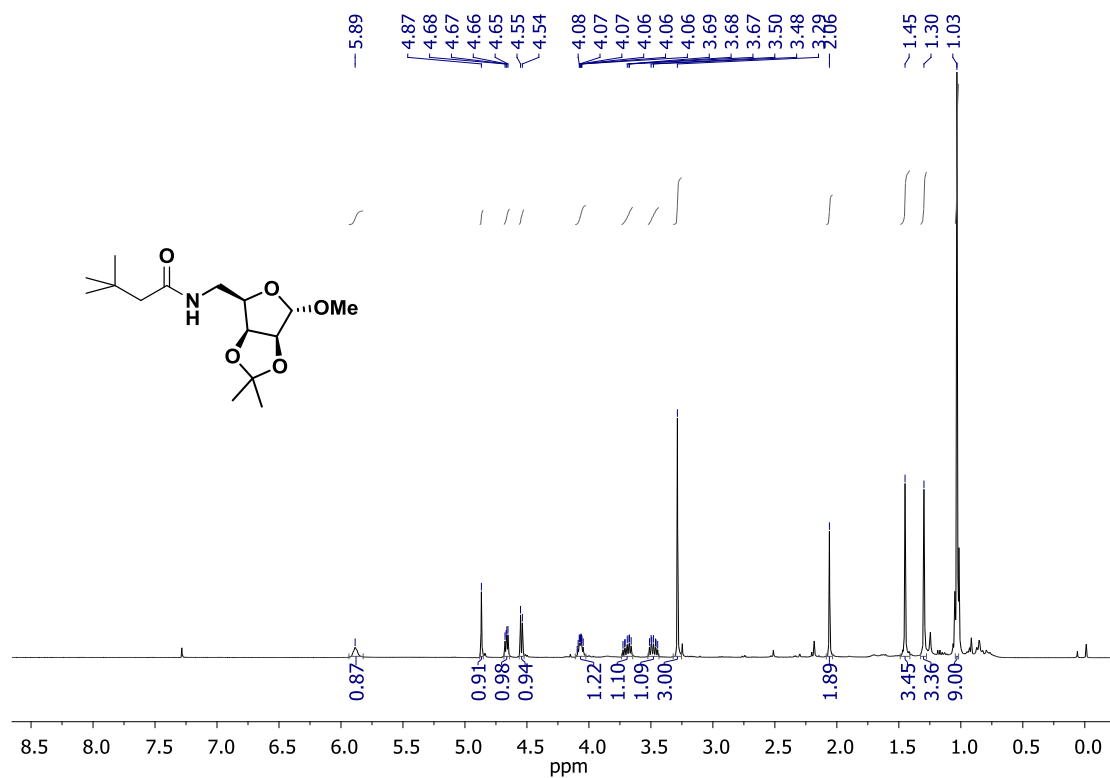
Espectro 87. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) de **62b**.



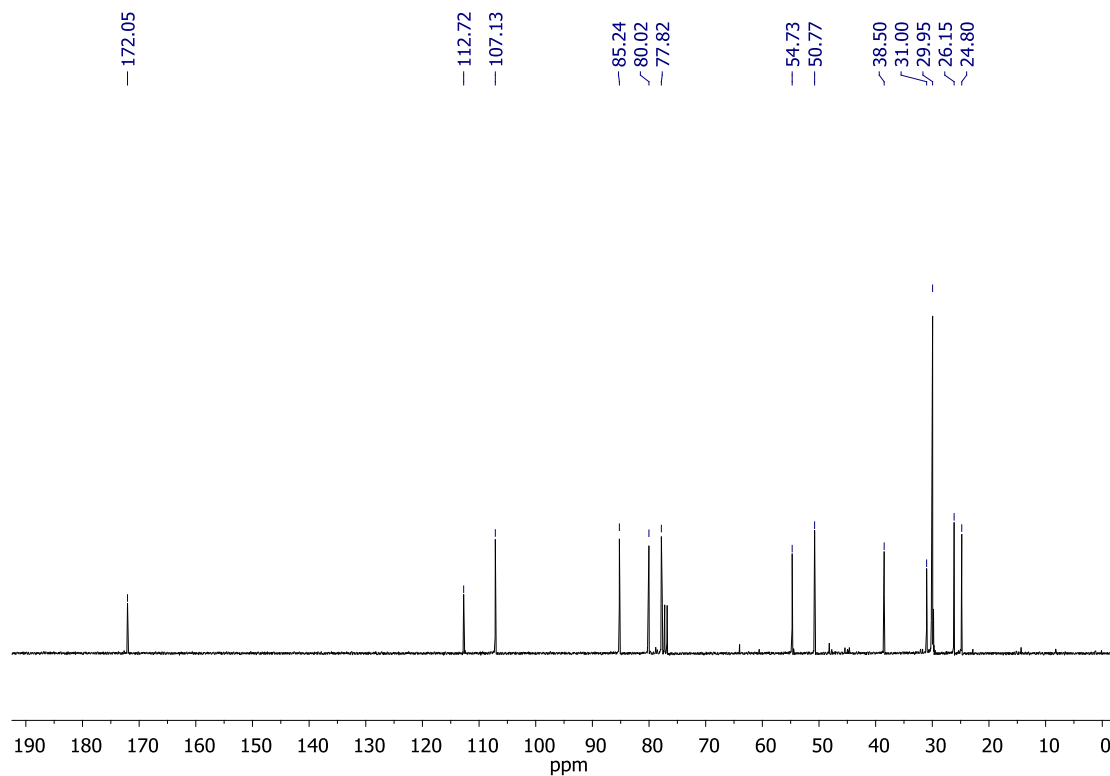
Espectro 88. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **62c**.



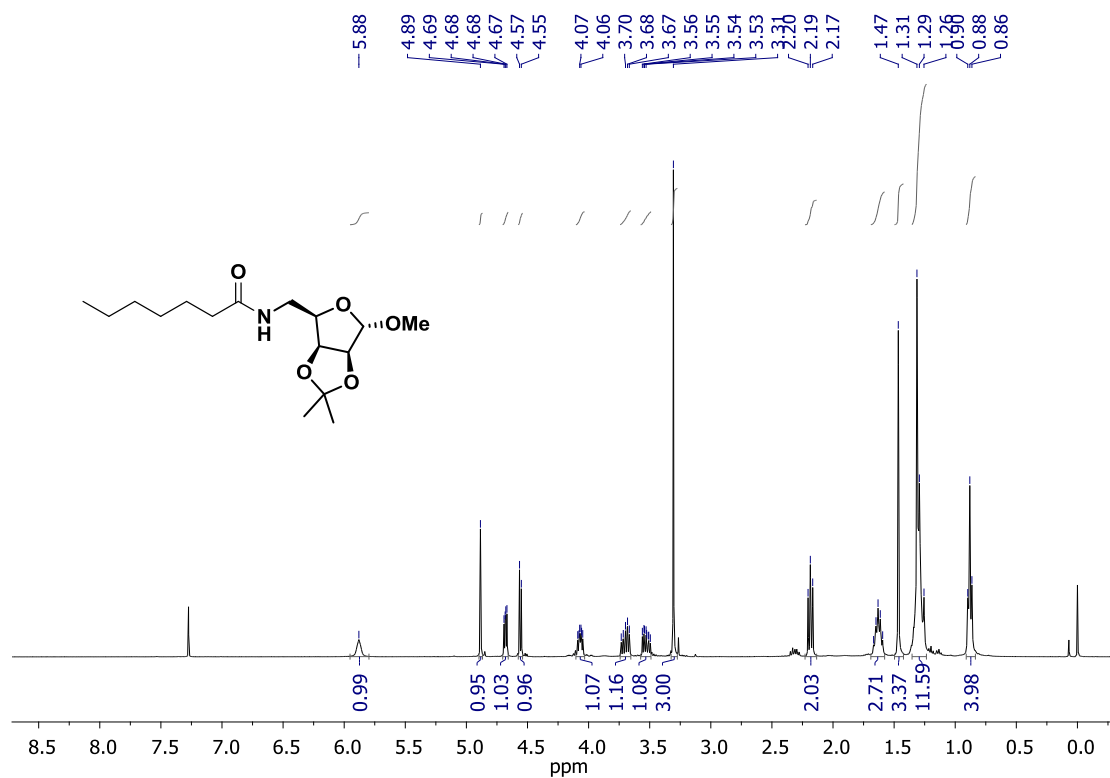
Espectro 89. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **62c**.



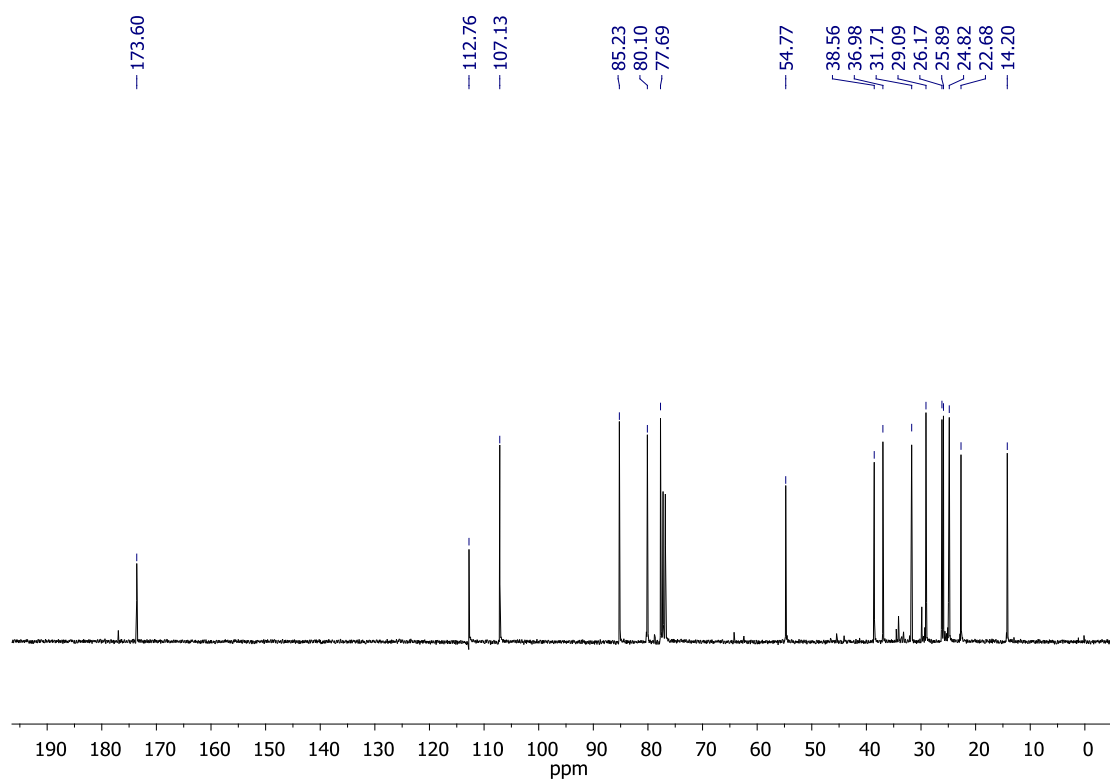
Espectro 90. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **62d**.



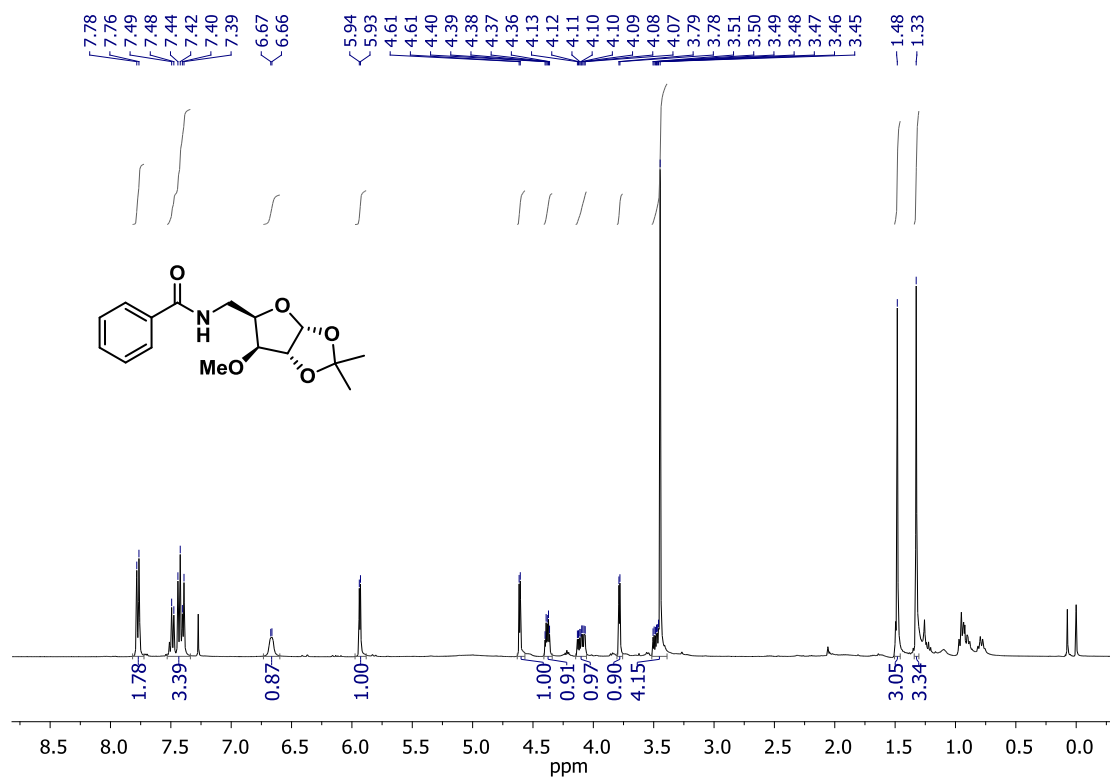
Espectro 91. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **62d**.



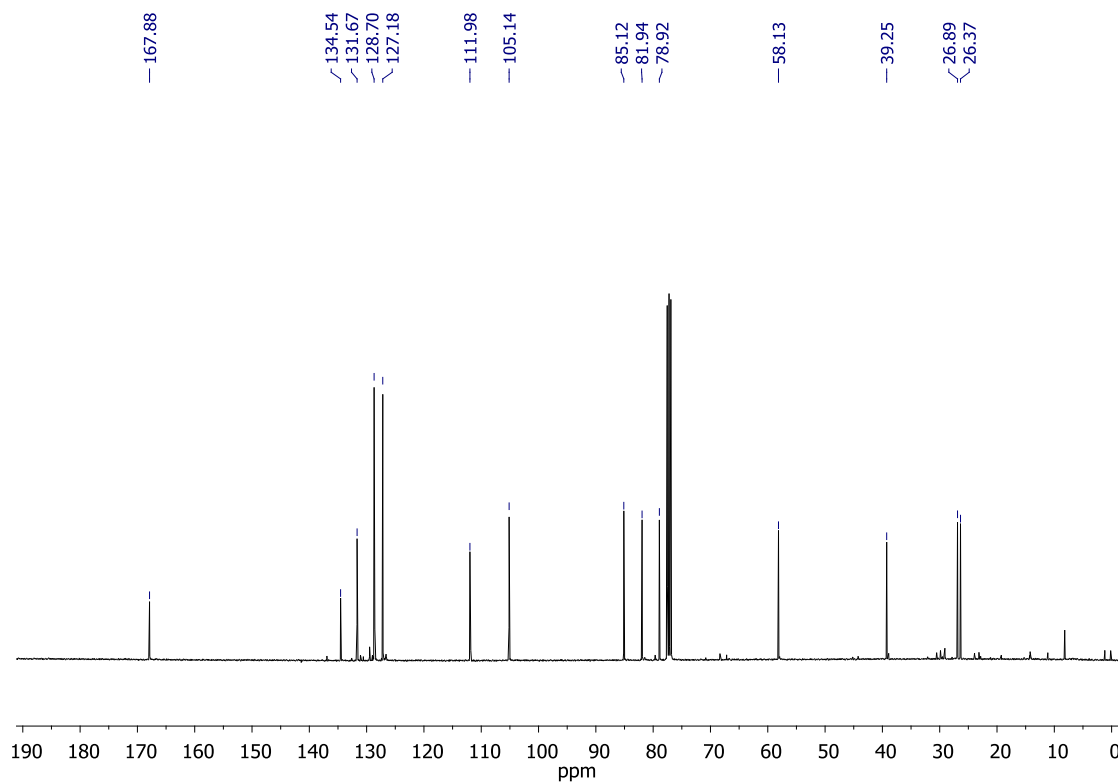
Espectro 92. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **62e**.



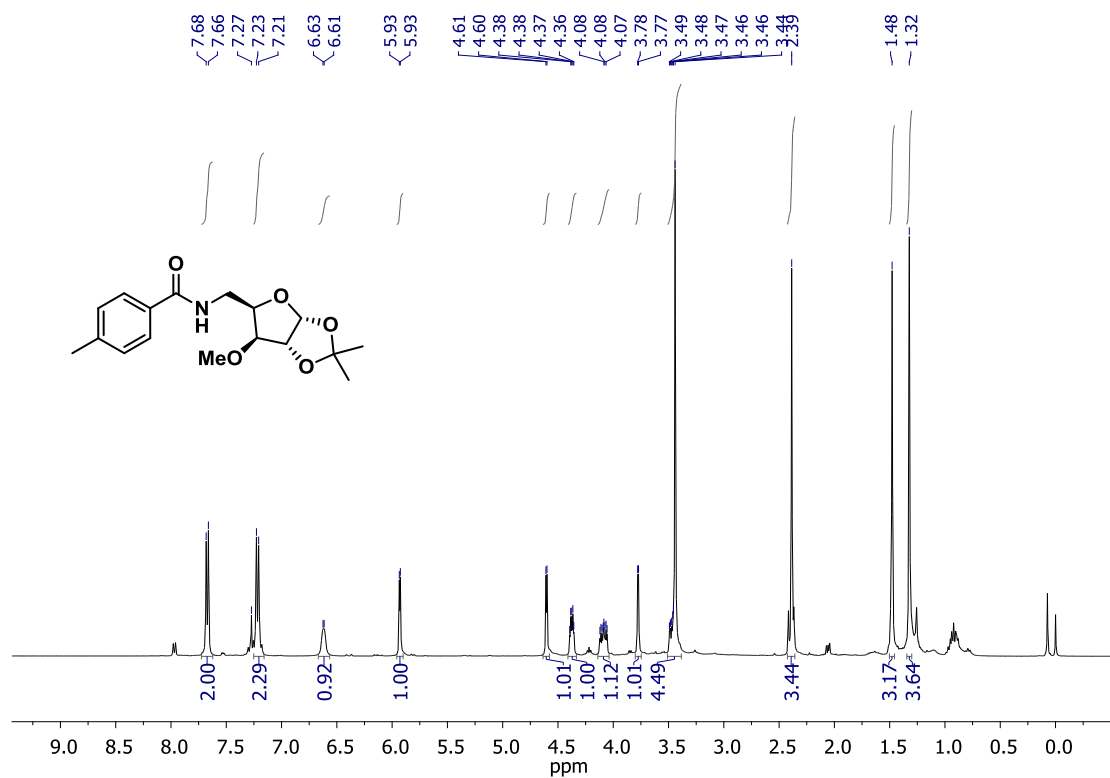
Espectro 93. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **62e**.



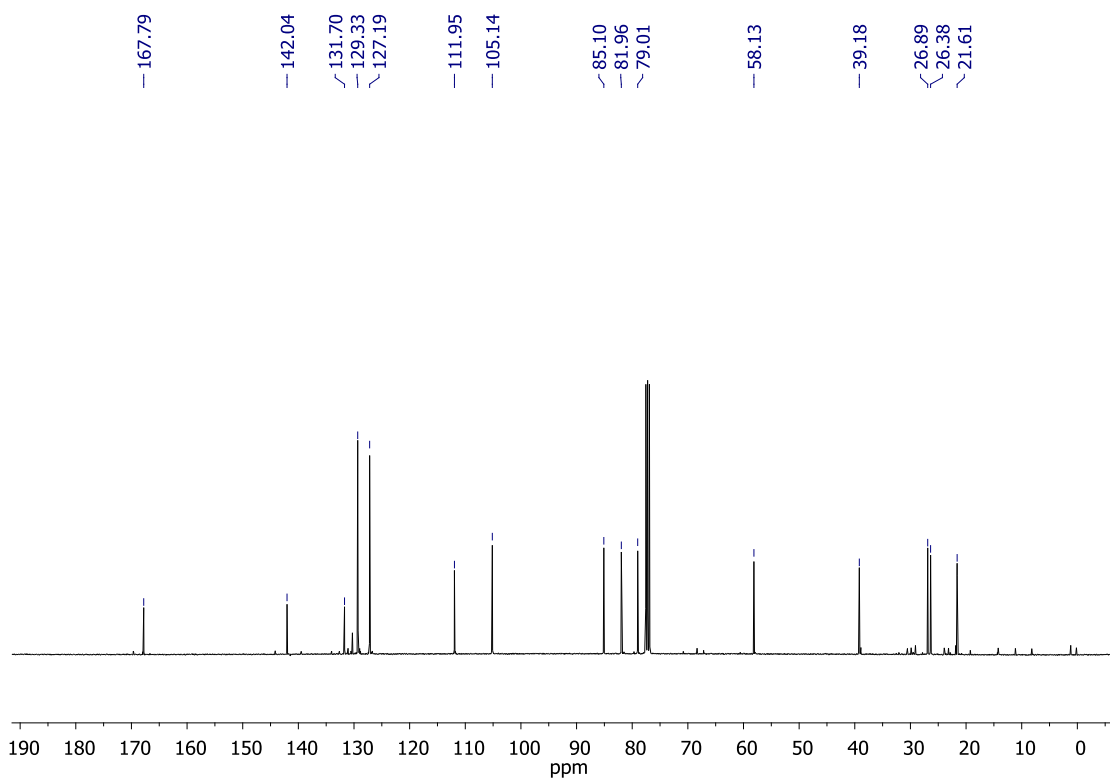
Espectro 94. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de **65a**.



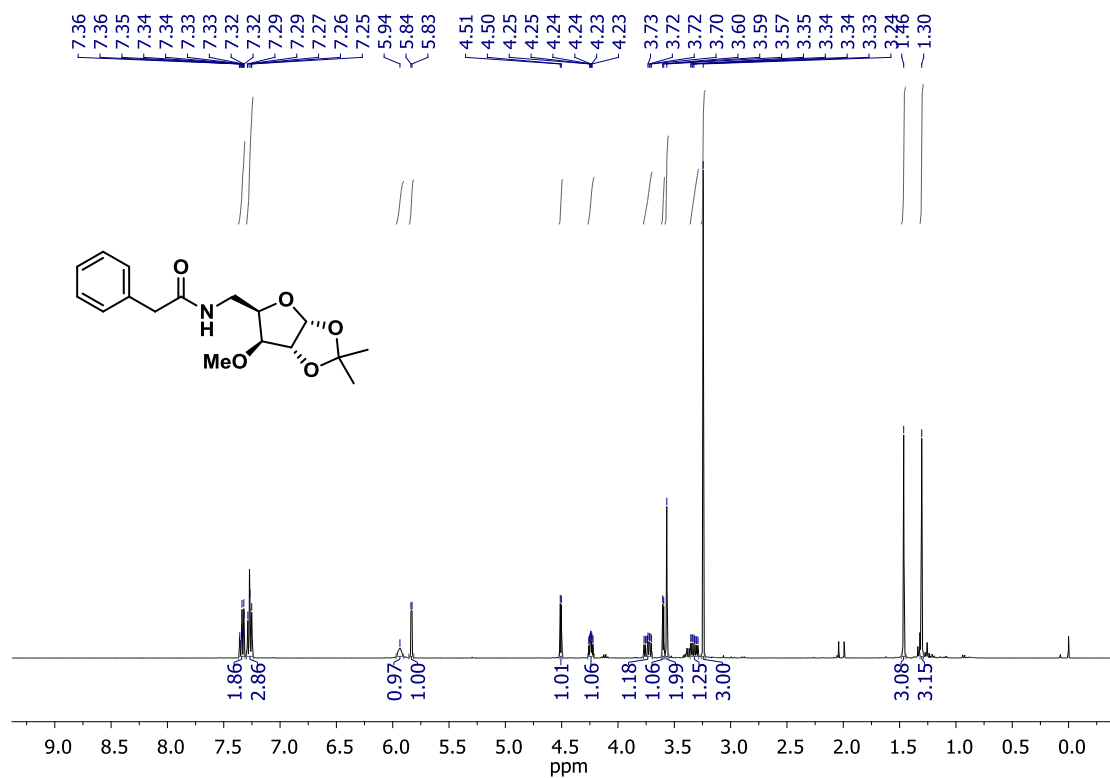
Espectro 95. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) de **65a**.



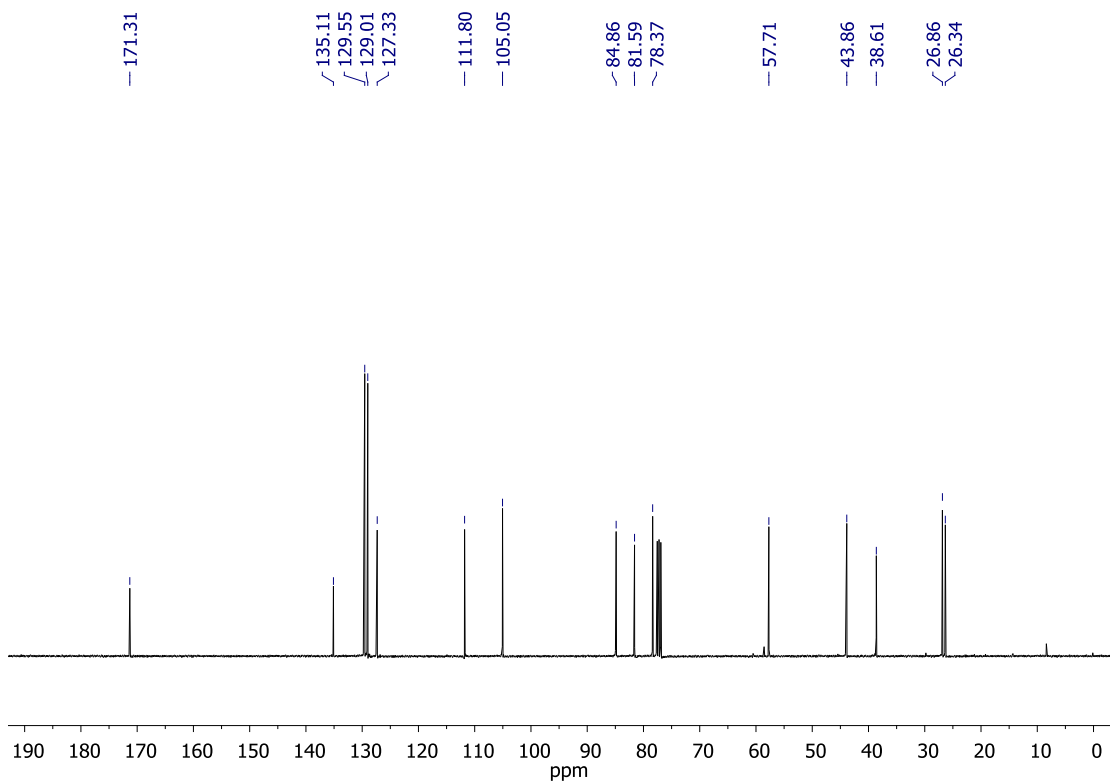
Espectro 96. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de **65b**.



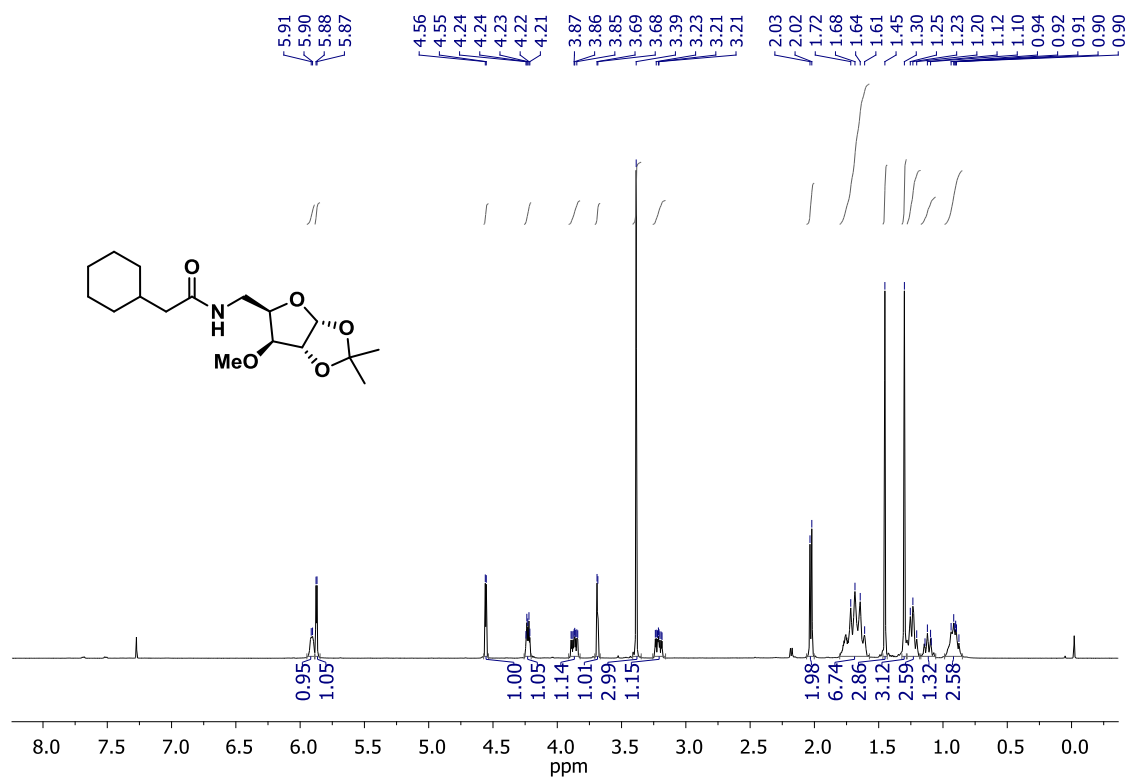
Espectro 97. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) de **65b**.



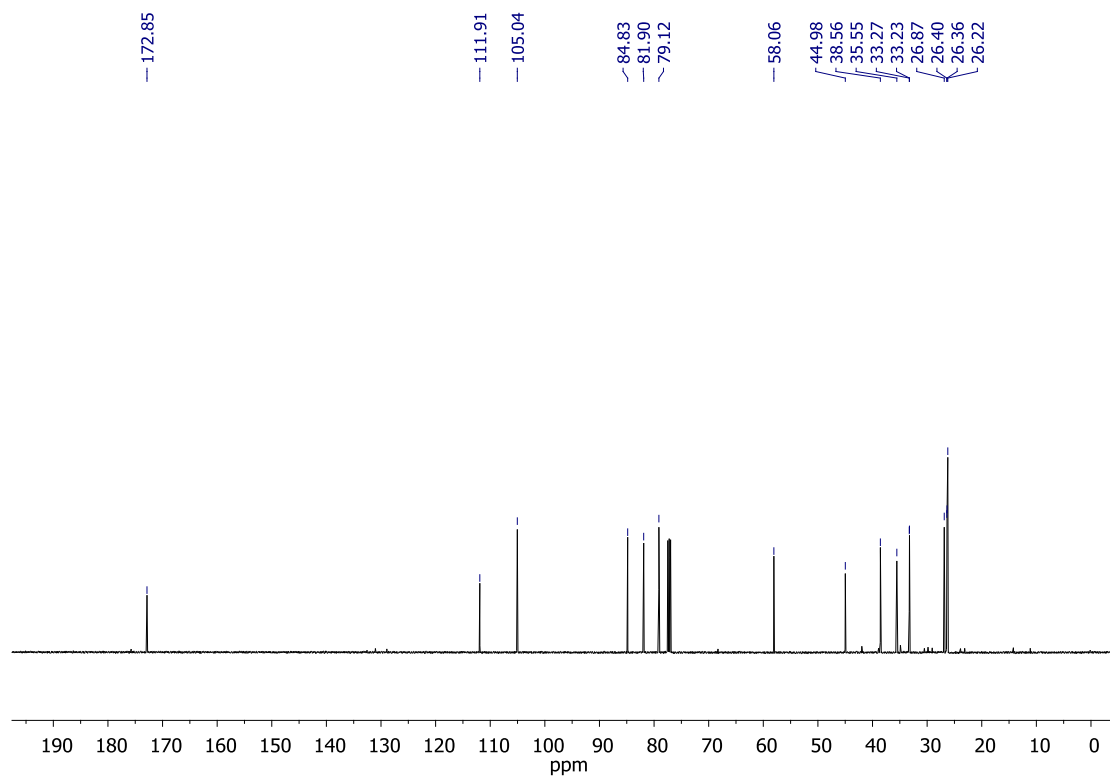
Espectro 98. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de **65c**.



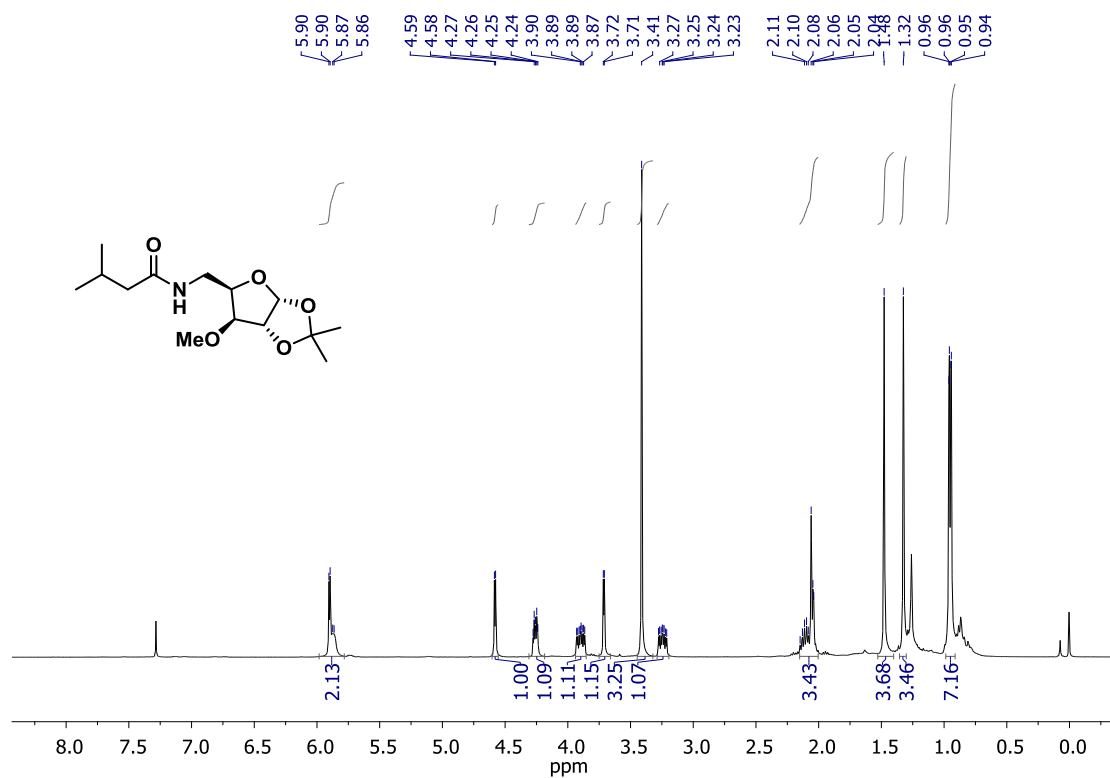
Espectro 99. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) de **65c**.



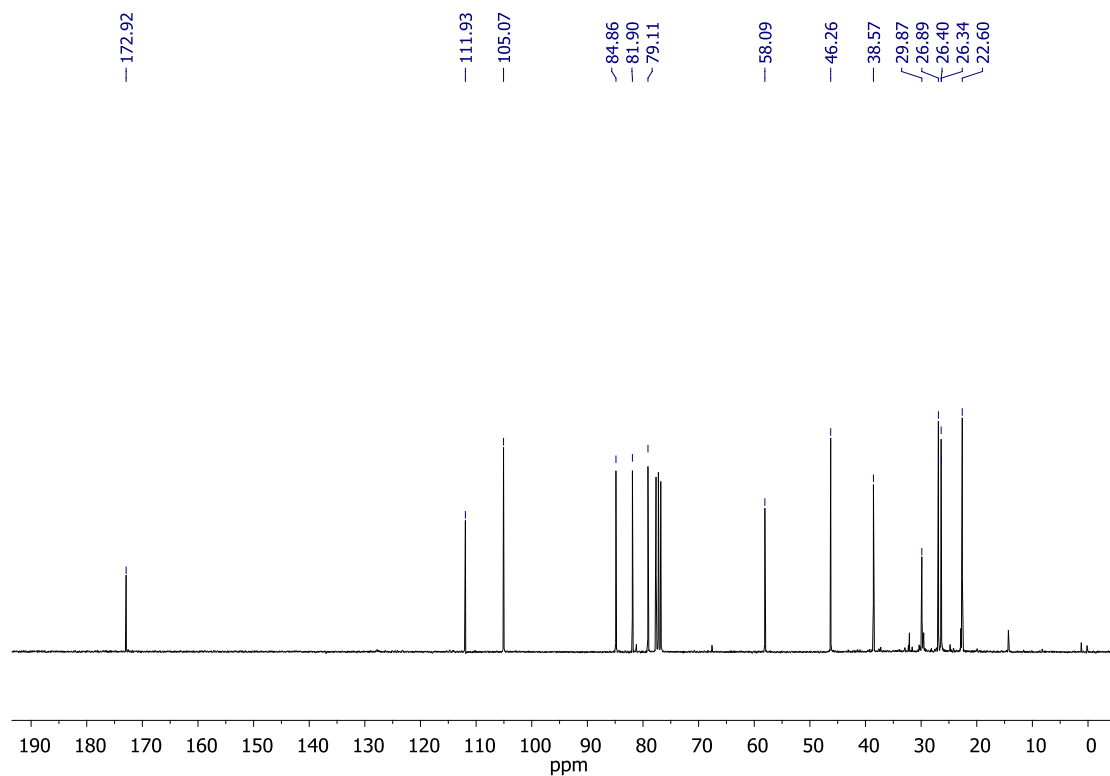
Espectro 100. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de **65d**.



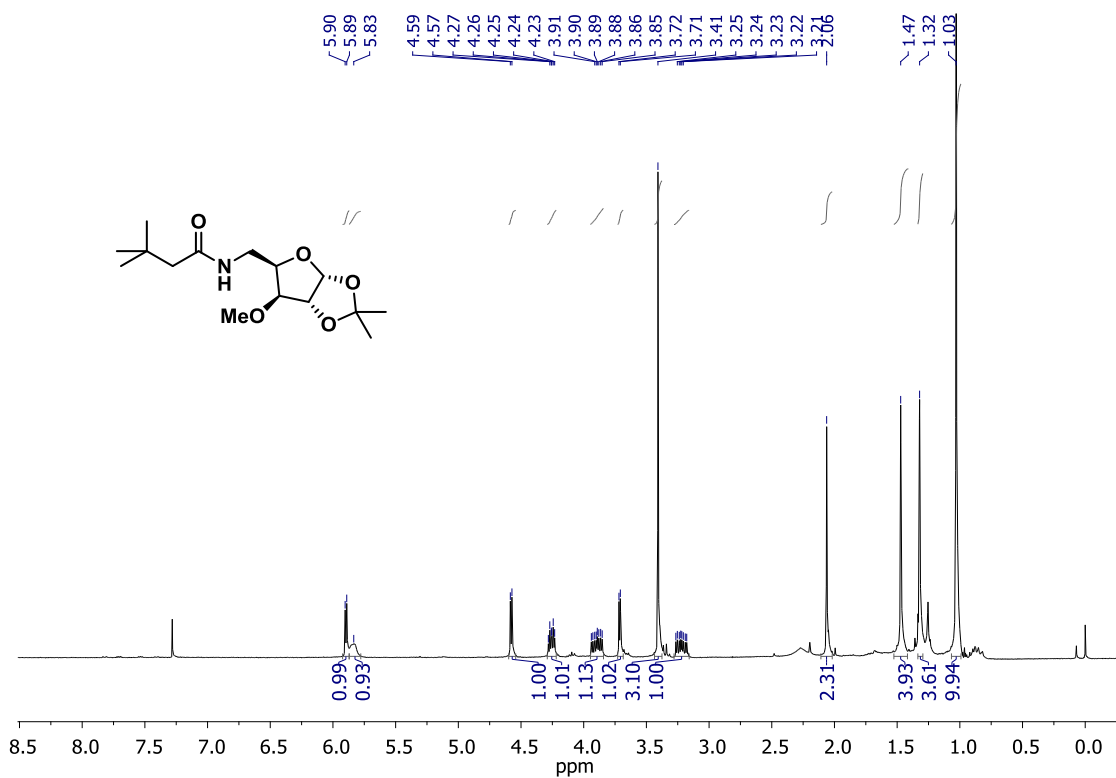
Espectro 101. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) de **65d**.



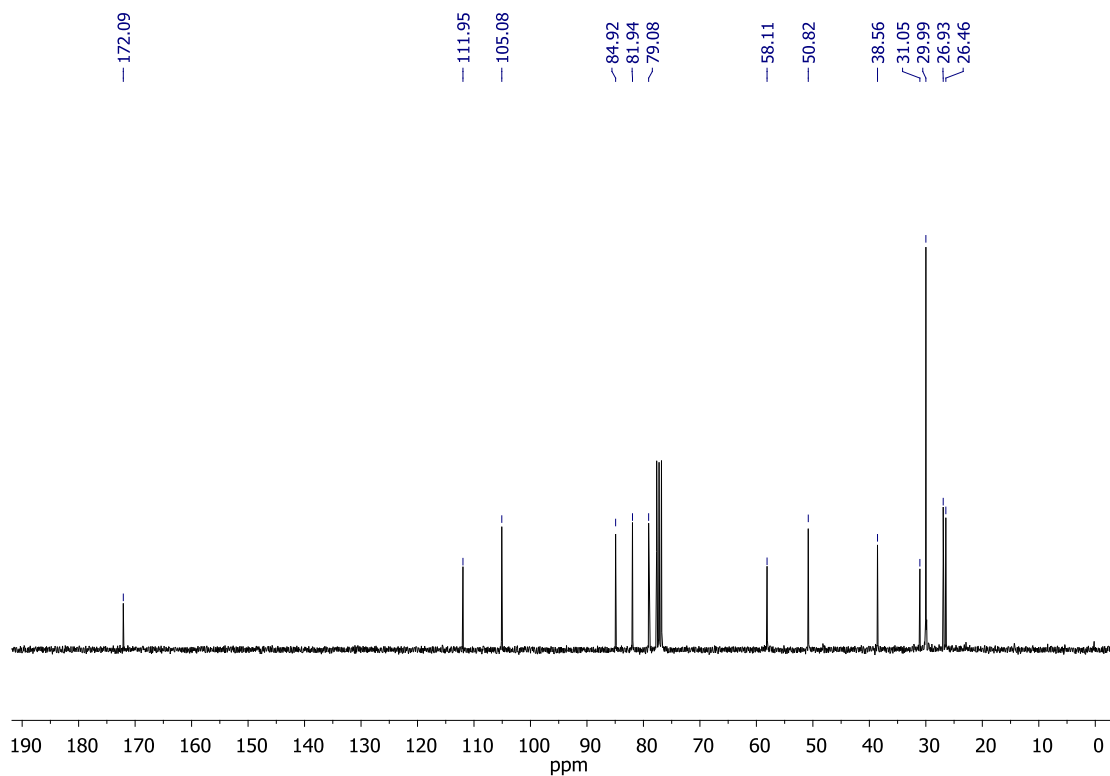
Espectro 102. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de **65e**.



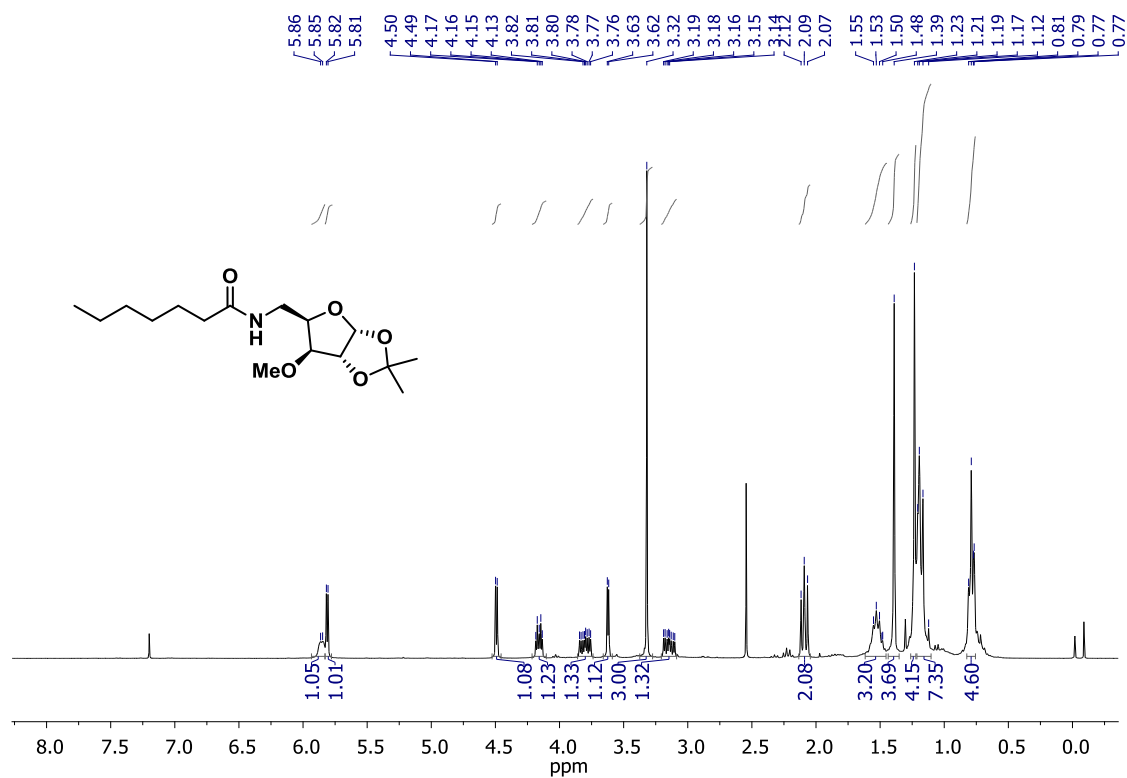
Espectro 103. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) de **65e**.



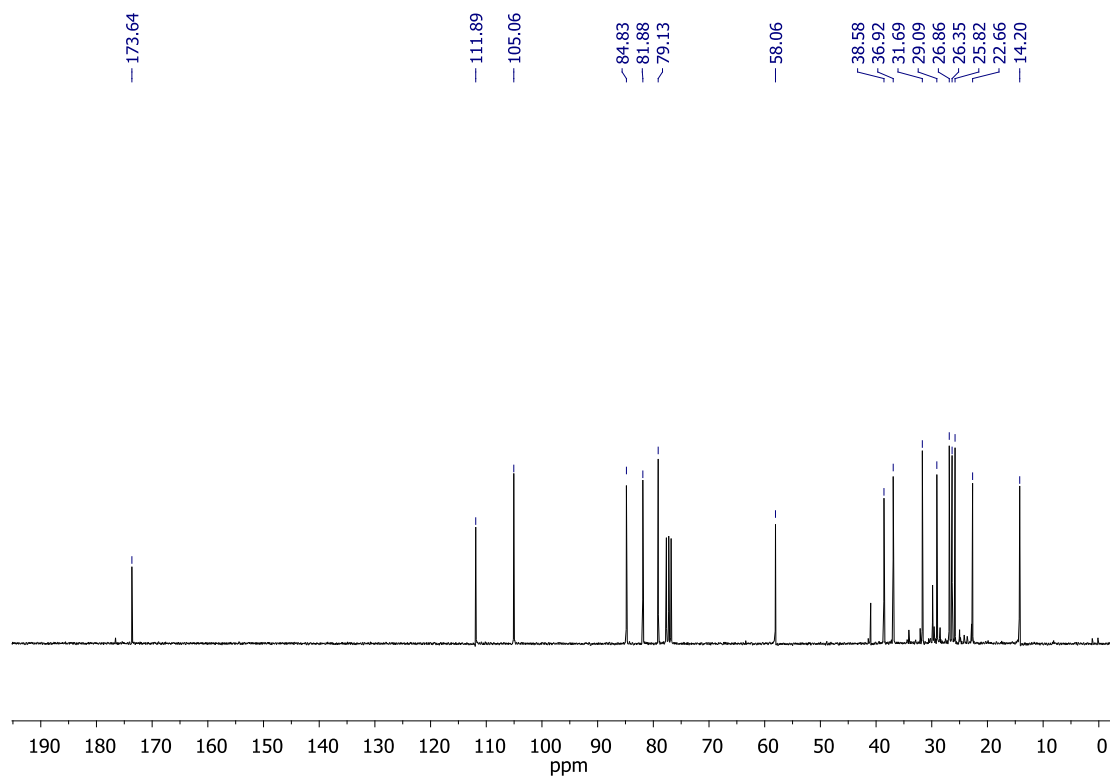
Espectro 104. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **65f**.



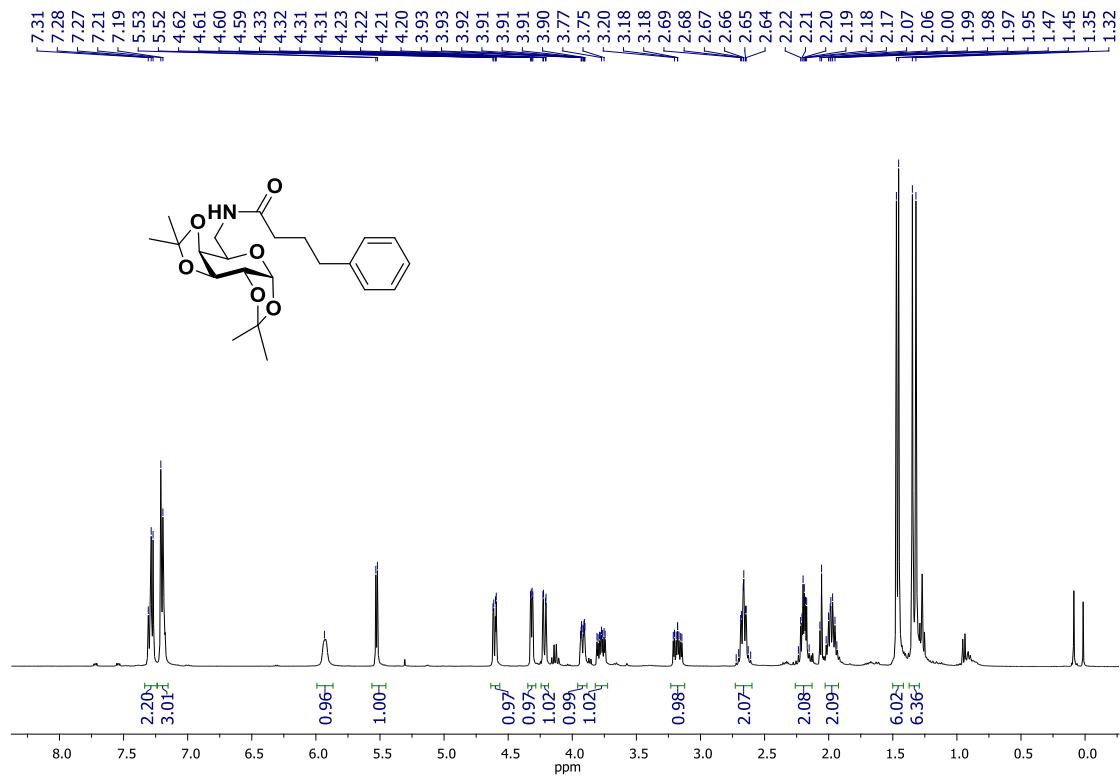
Espectro 105. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **65f**.



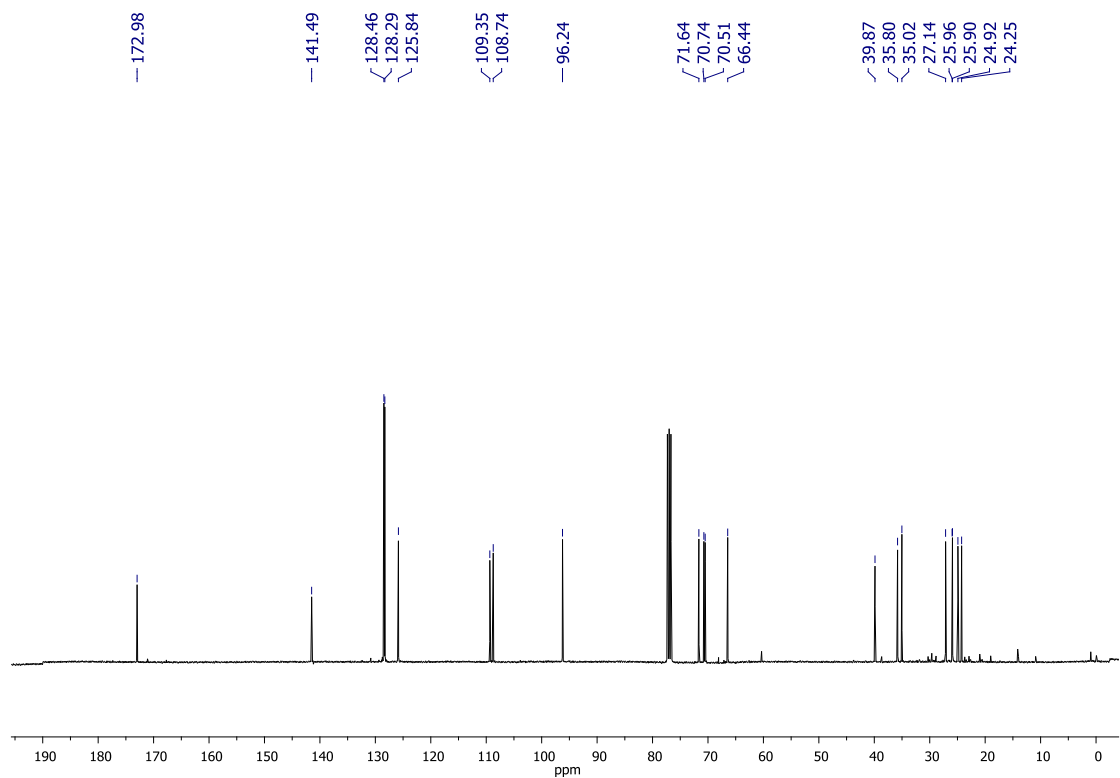
Espectro 106. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) de **65g**.



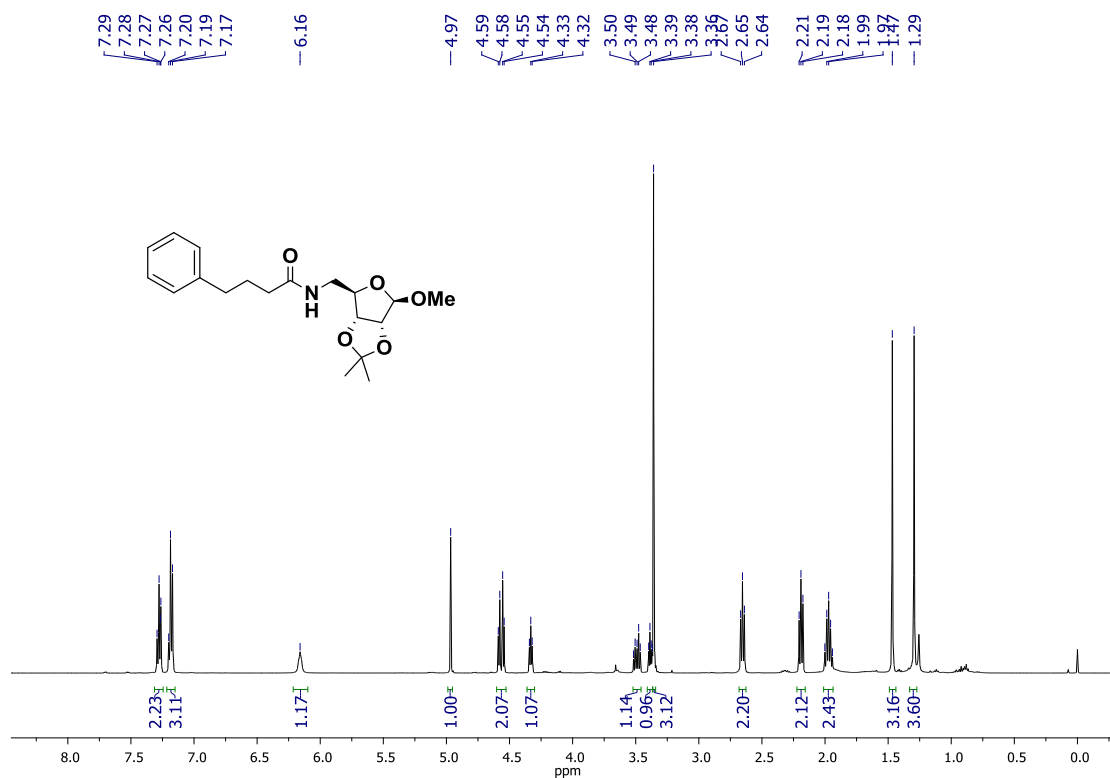
Espectro 107. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) de **65g**.



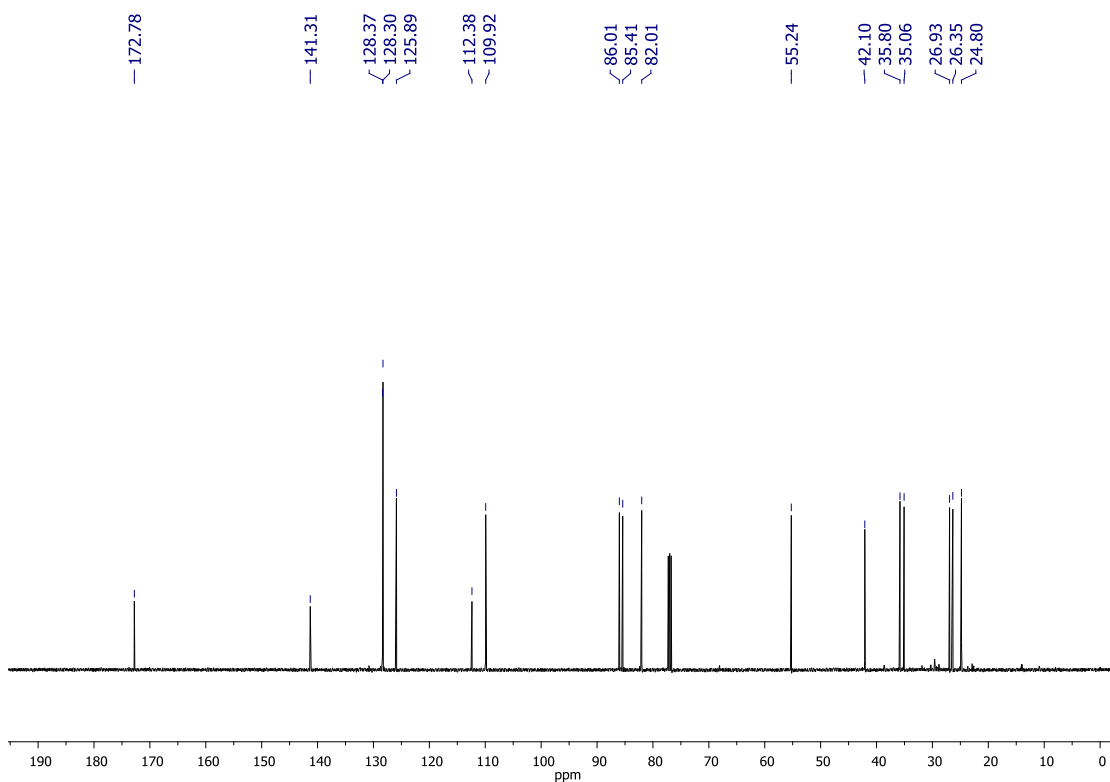
Espectro 108. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) de 70a.



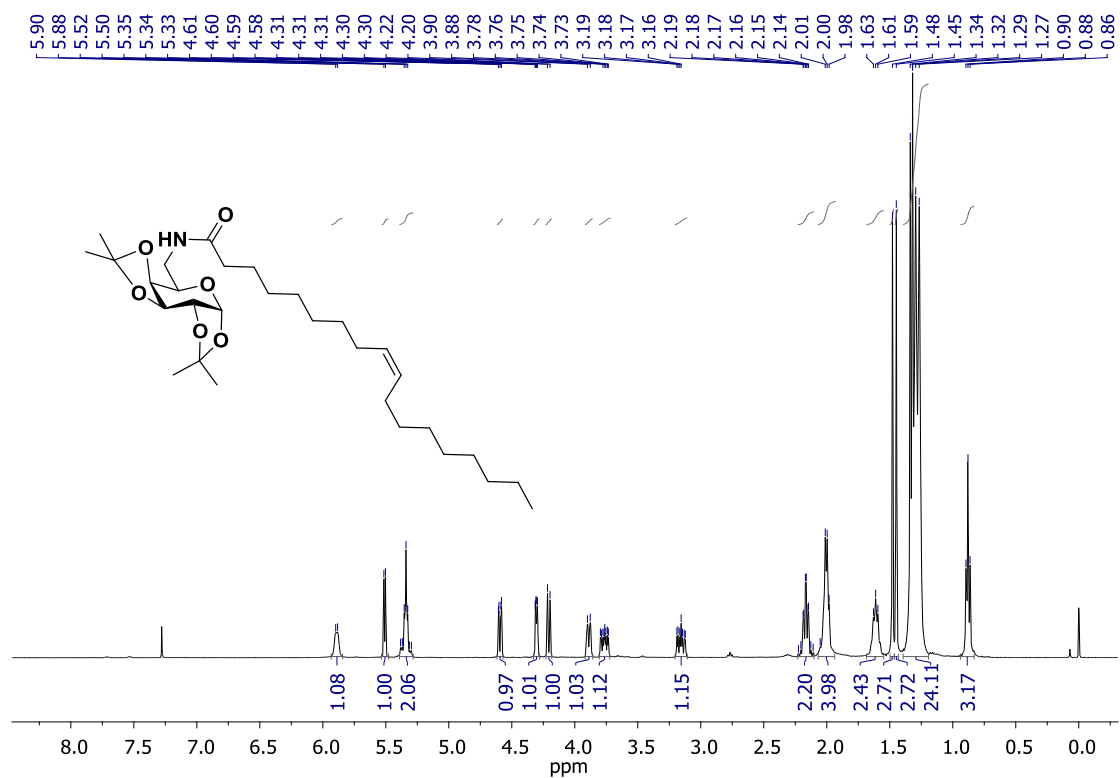
Espectro 109. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) de 70a.



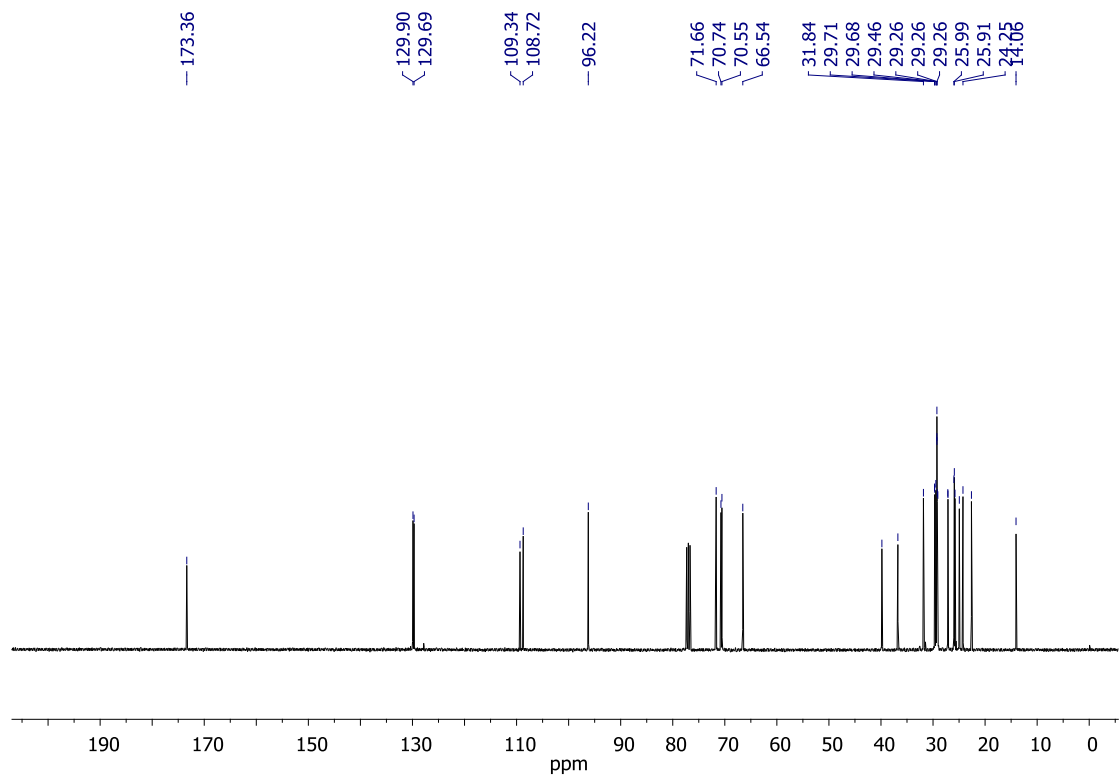
Espectro 110. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de **70b**.



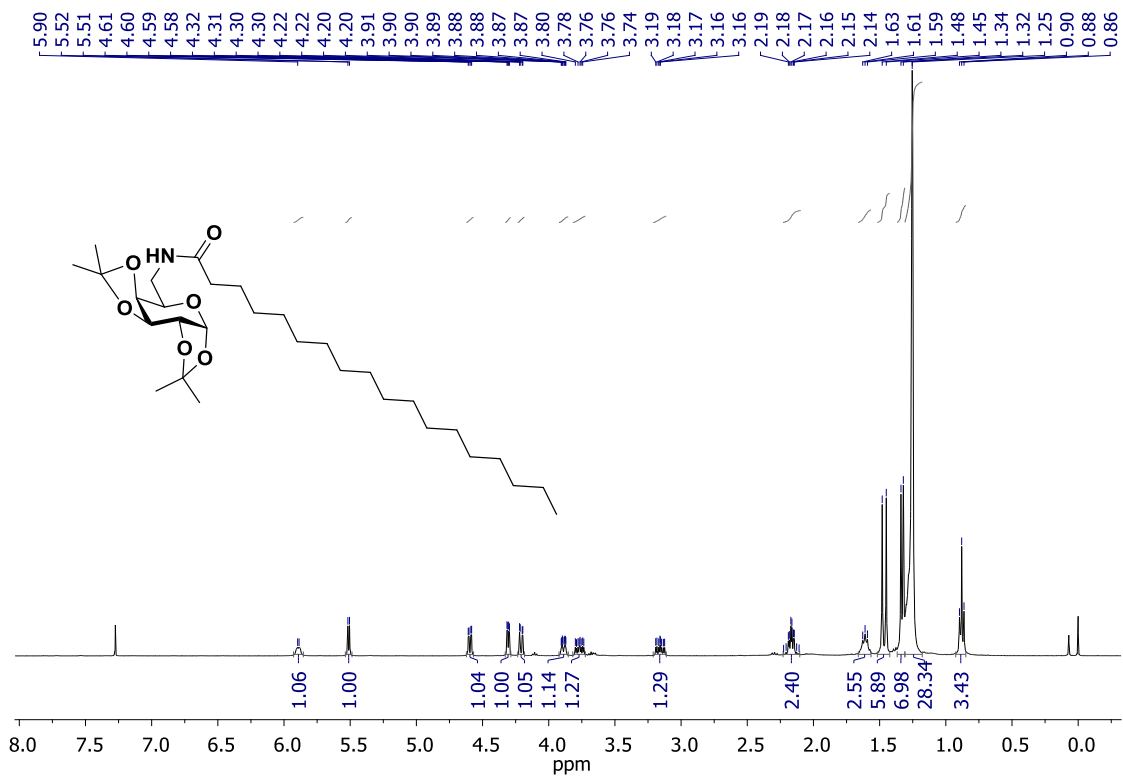
Espectro 111. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) de **70b**.



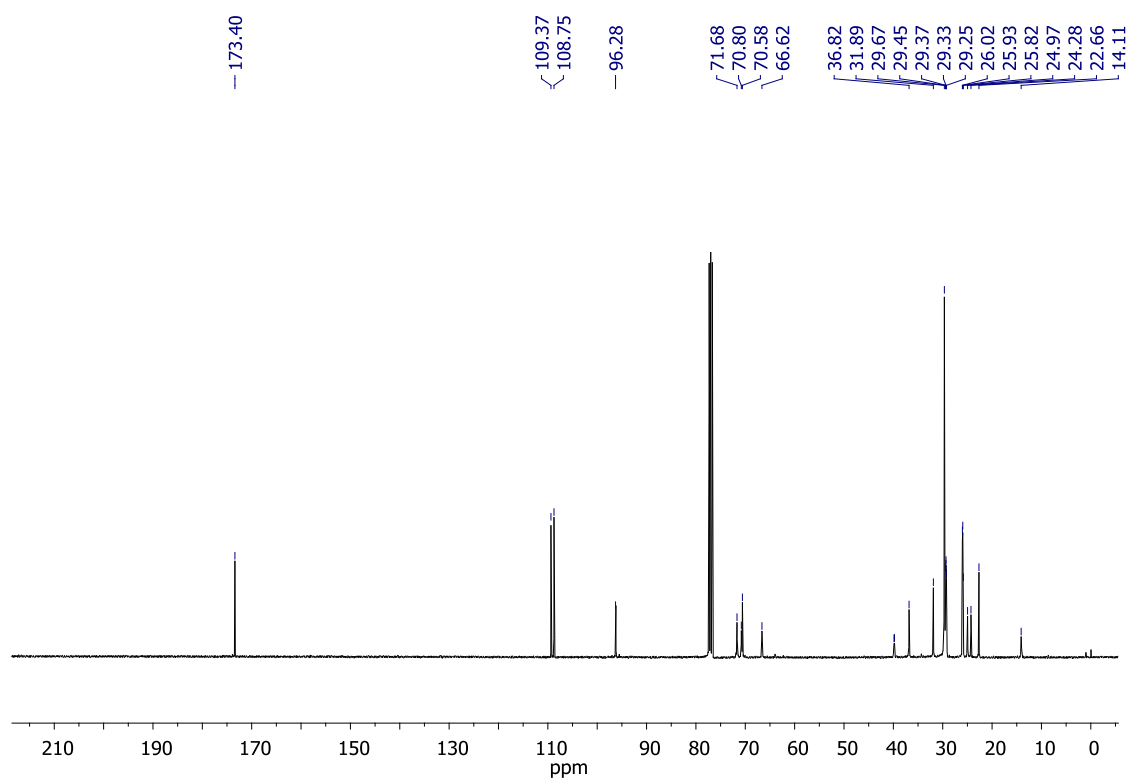
Espectro 112. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de **71a**.



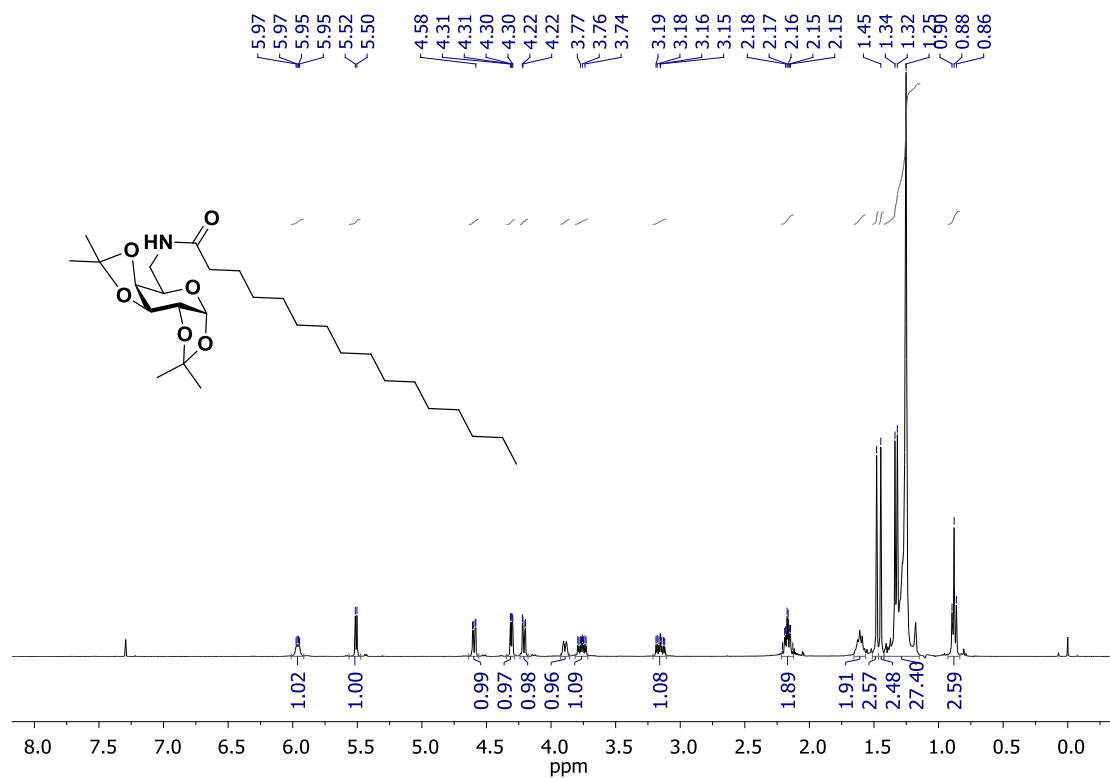
Espectro 113. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) de **71a**.



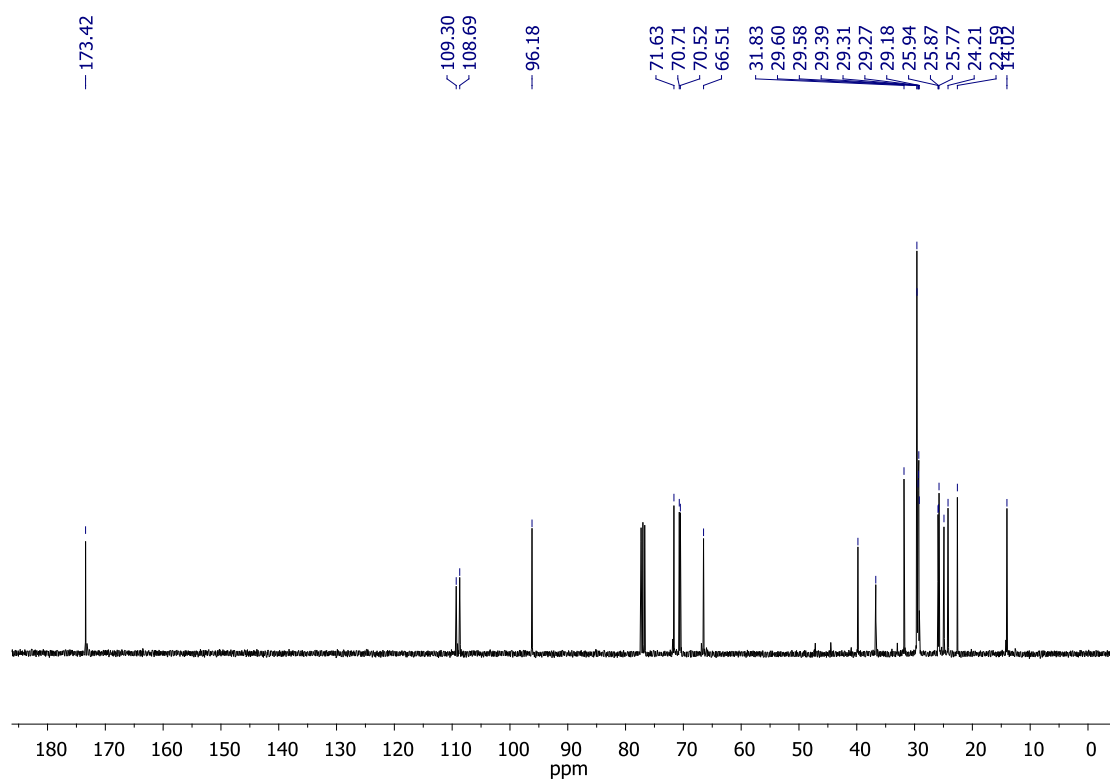
Espectro 114. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de **71b**.



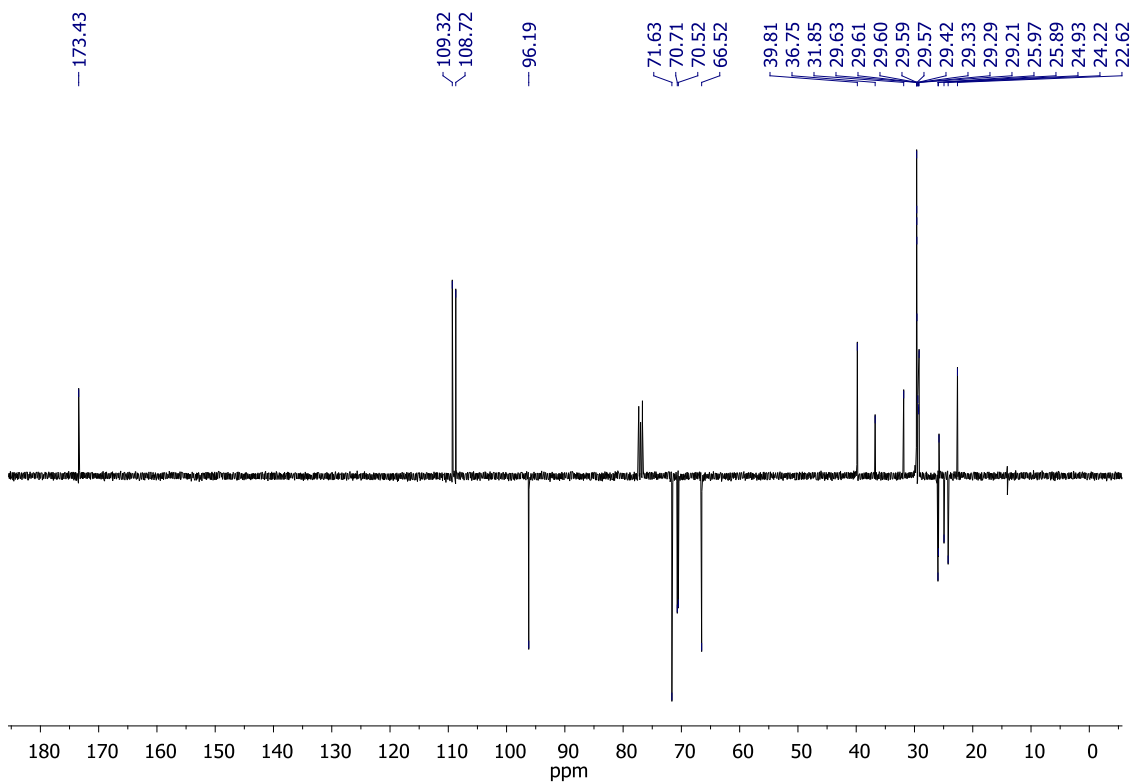
Espectro 115. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) de **71b**.



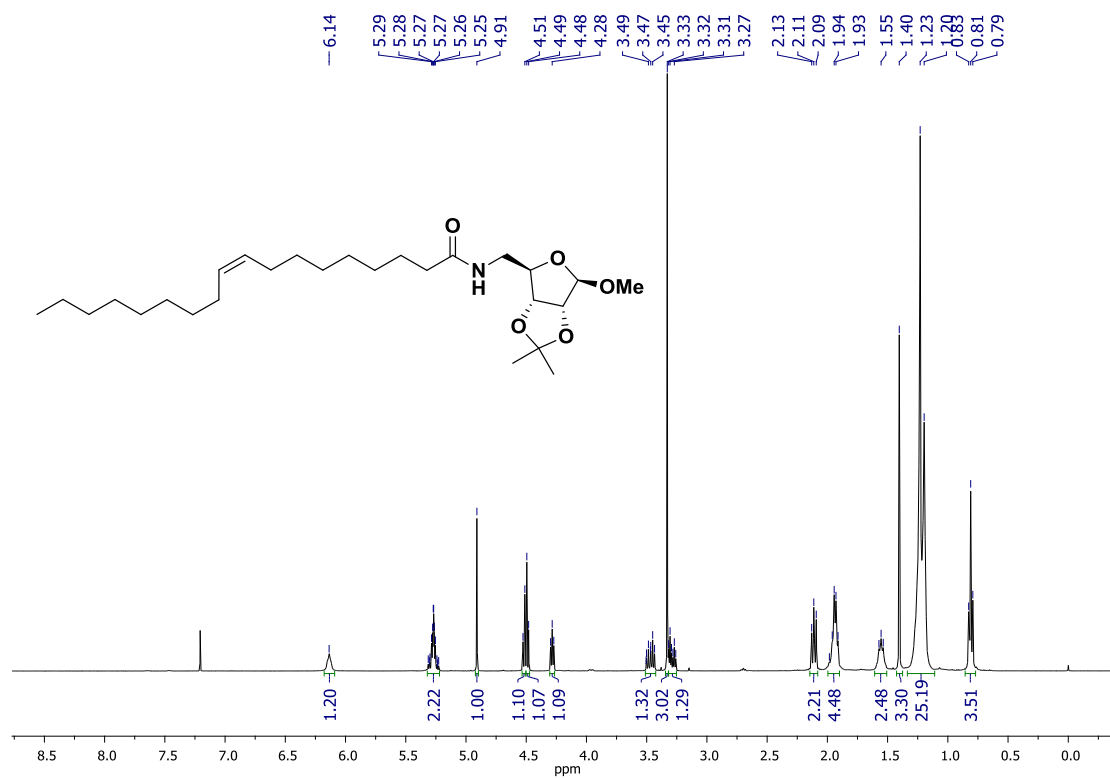
Espectro 116. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de **71c**.



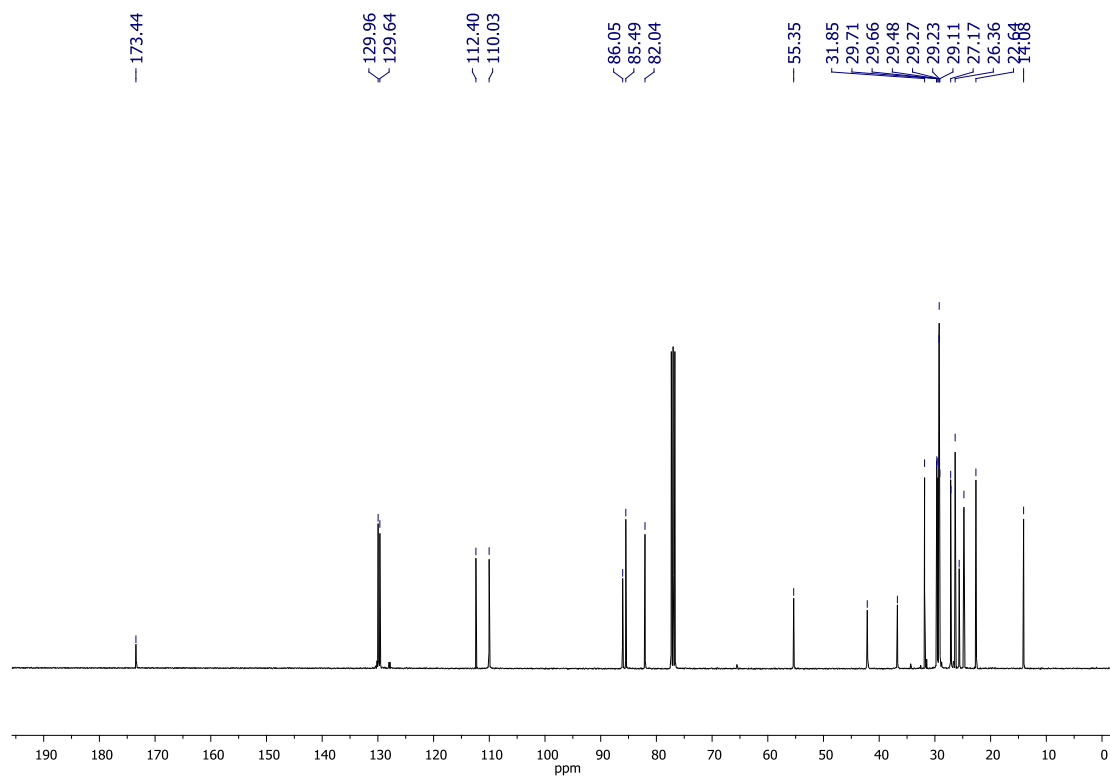
Espectro 117. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) de **71c**.



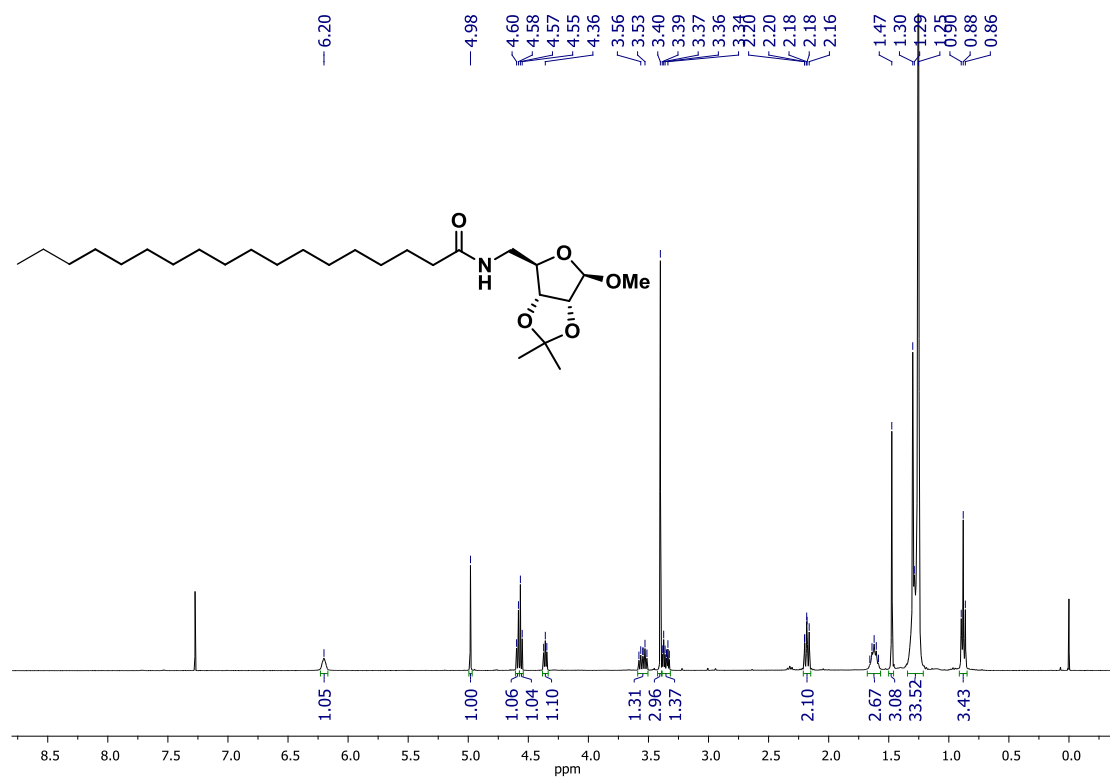
Espectro 118. Espectro de RMN de ^{13}C (APT, CDCl_3 , 100 MHz) de **71c**.



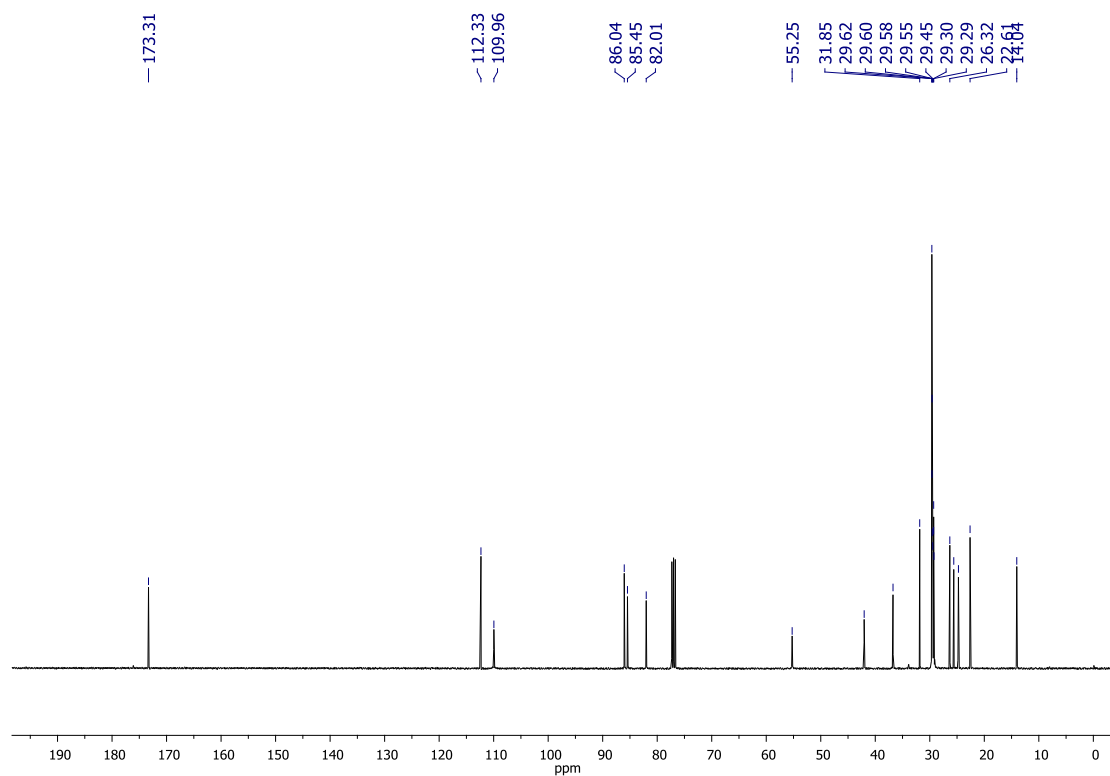
Espectro 119. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de **72a**.



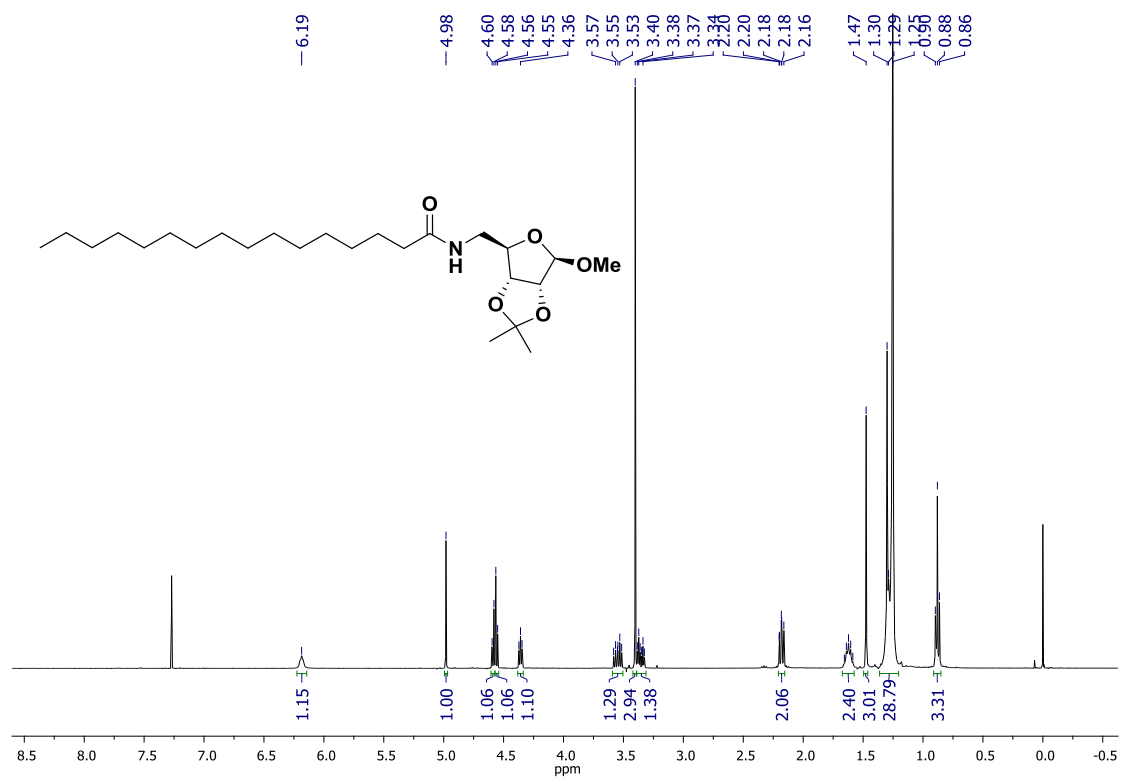
Espectro 120. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) de **72a**.



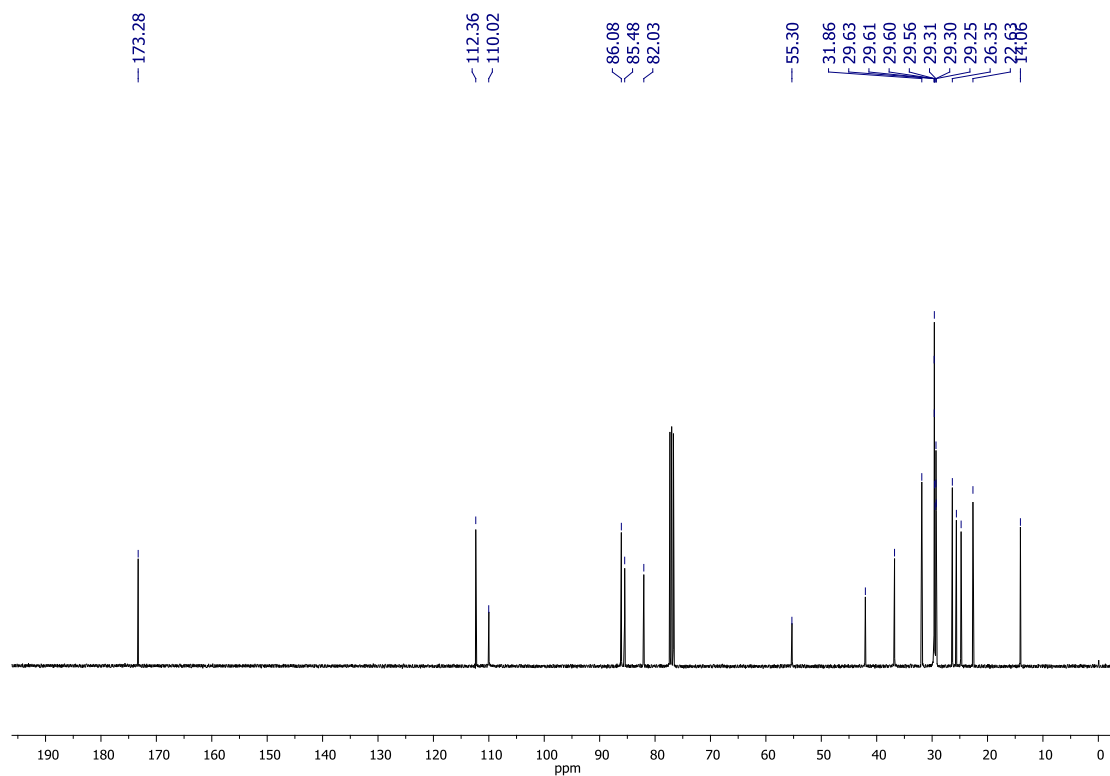
Espectro 121. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de **72b**.



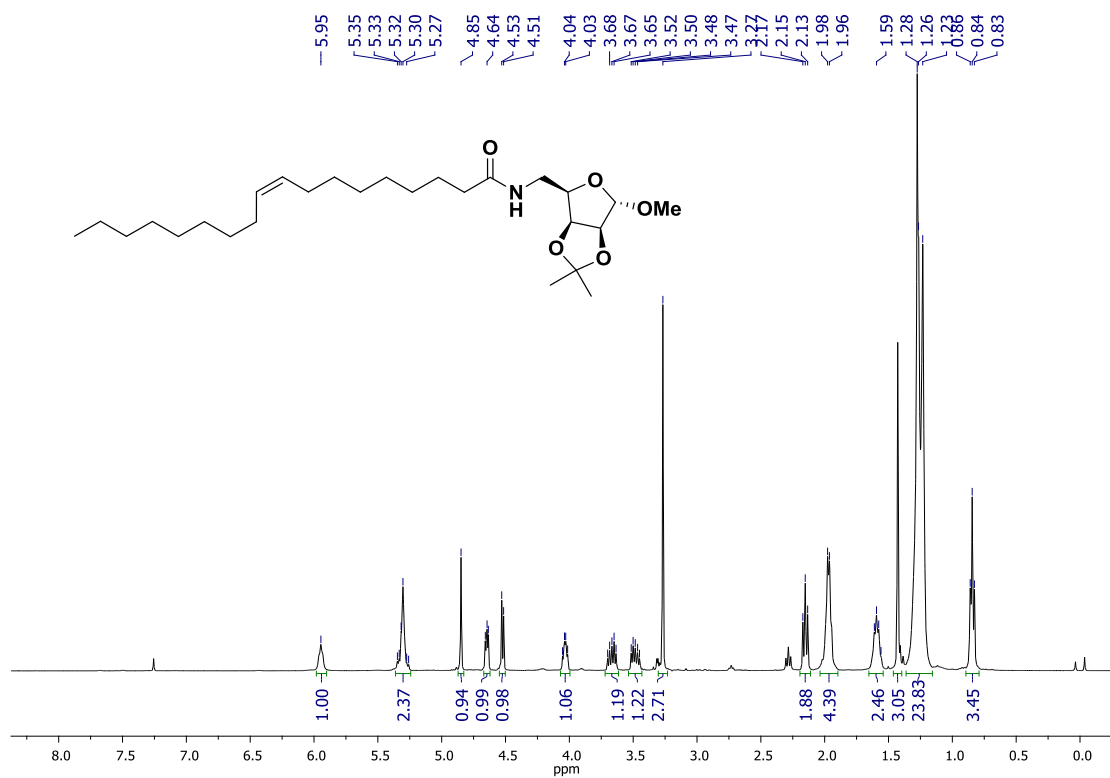
Espectro 122. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) de **72b**.



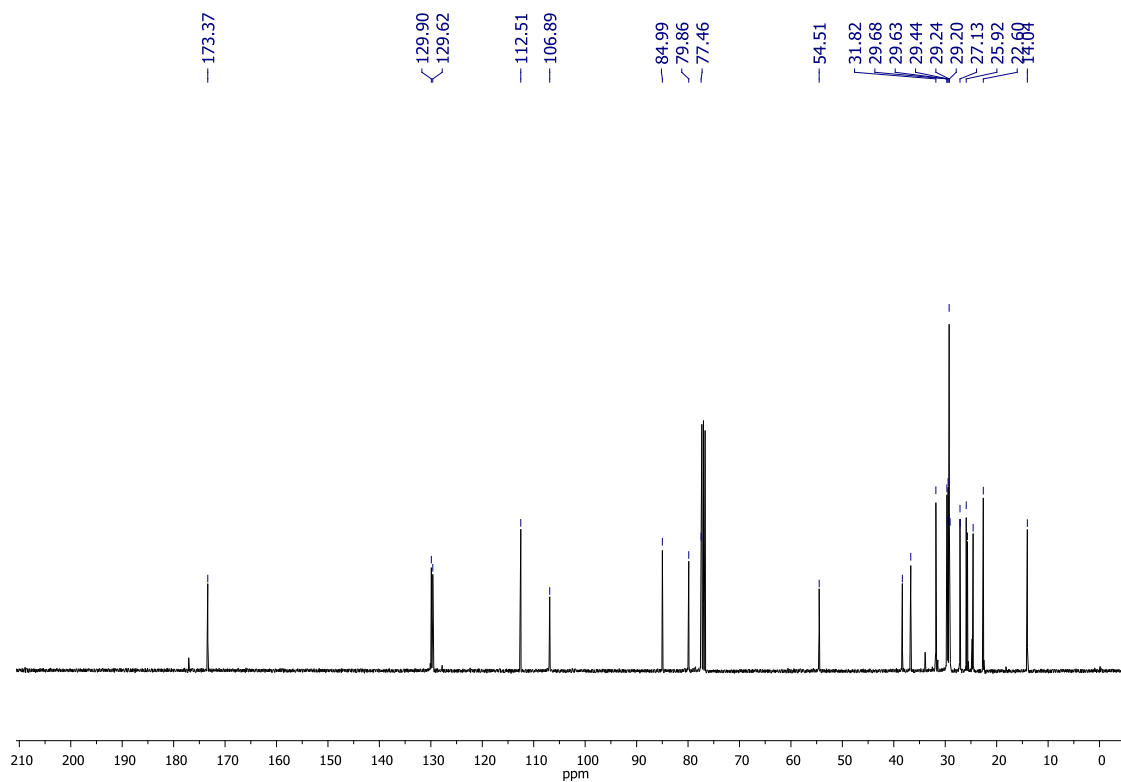
Espectro 123. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de **72c**.



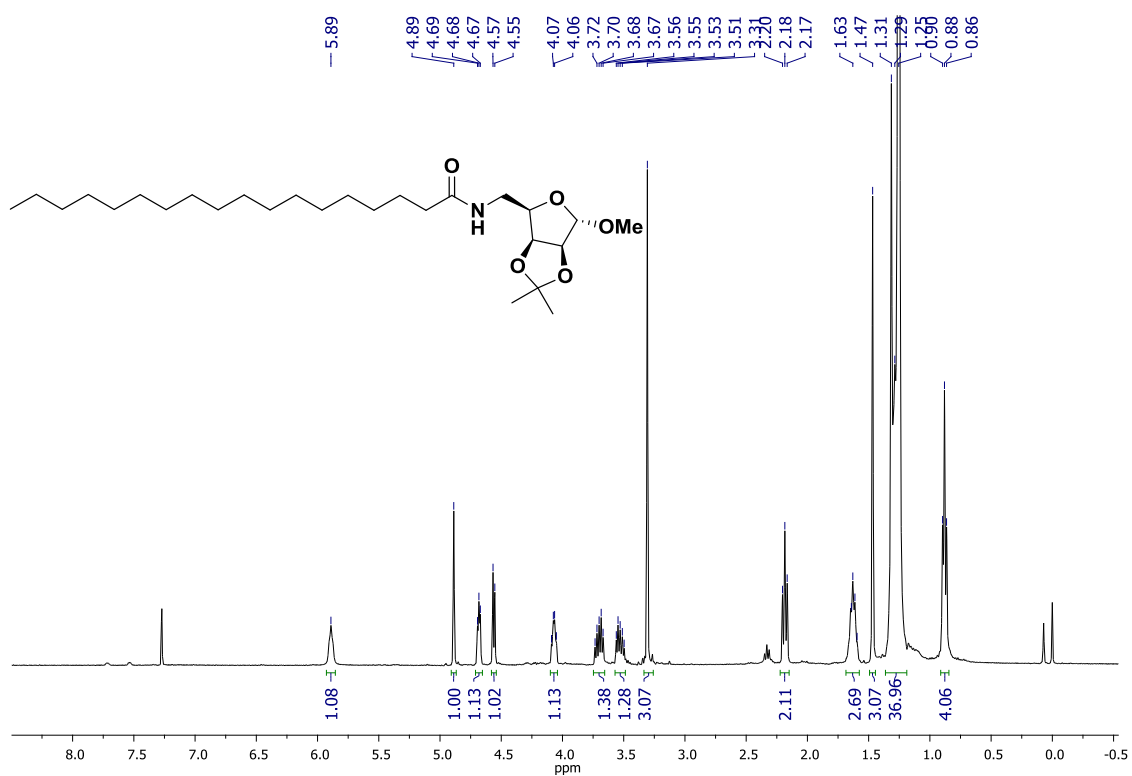
Espectro 124. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) de **72c**.



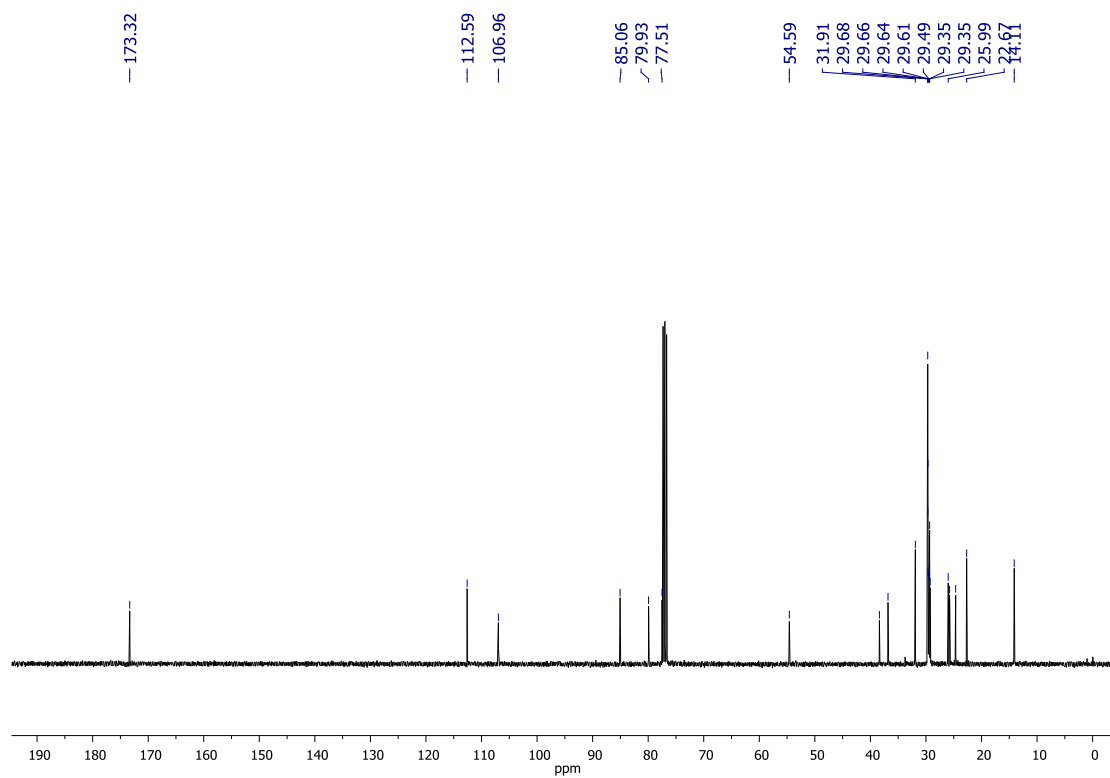
Espectro 125. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de **73a**.



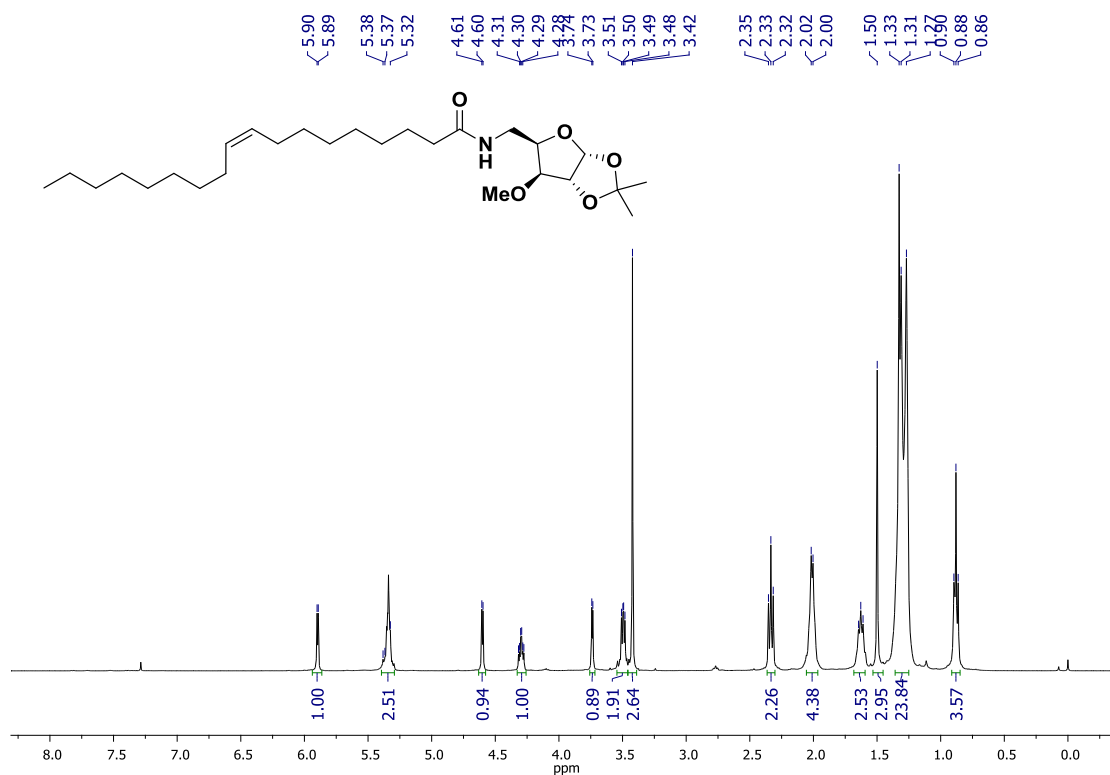
Espectro 126. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) de **73a**.



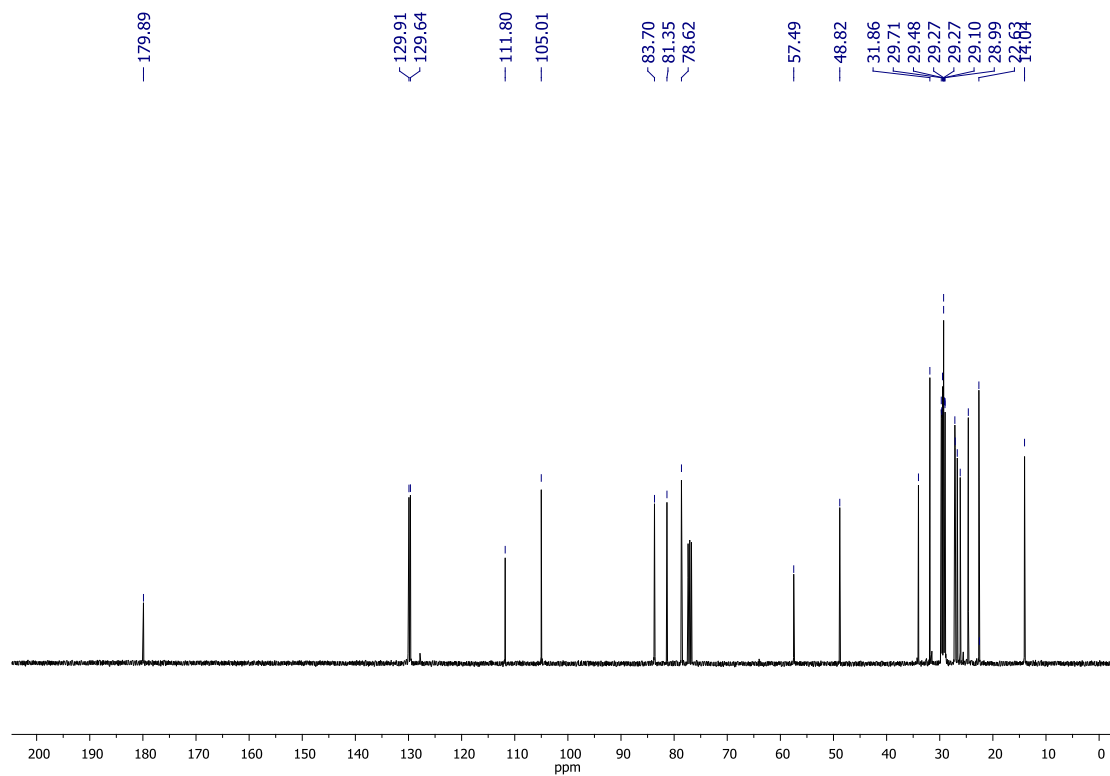
Espectro 127. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de **73b**.



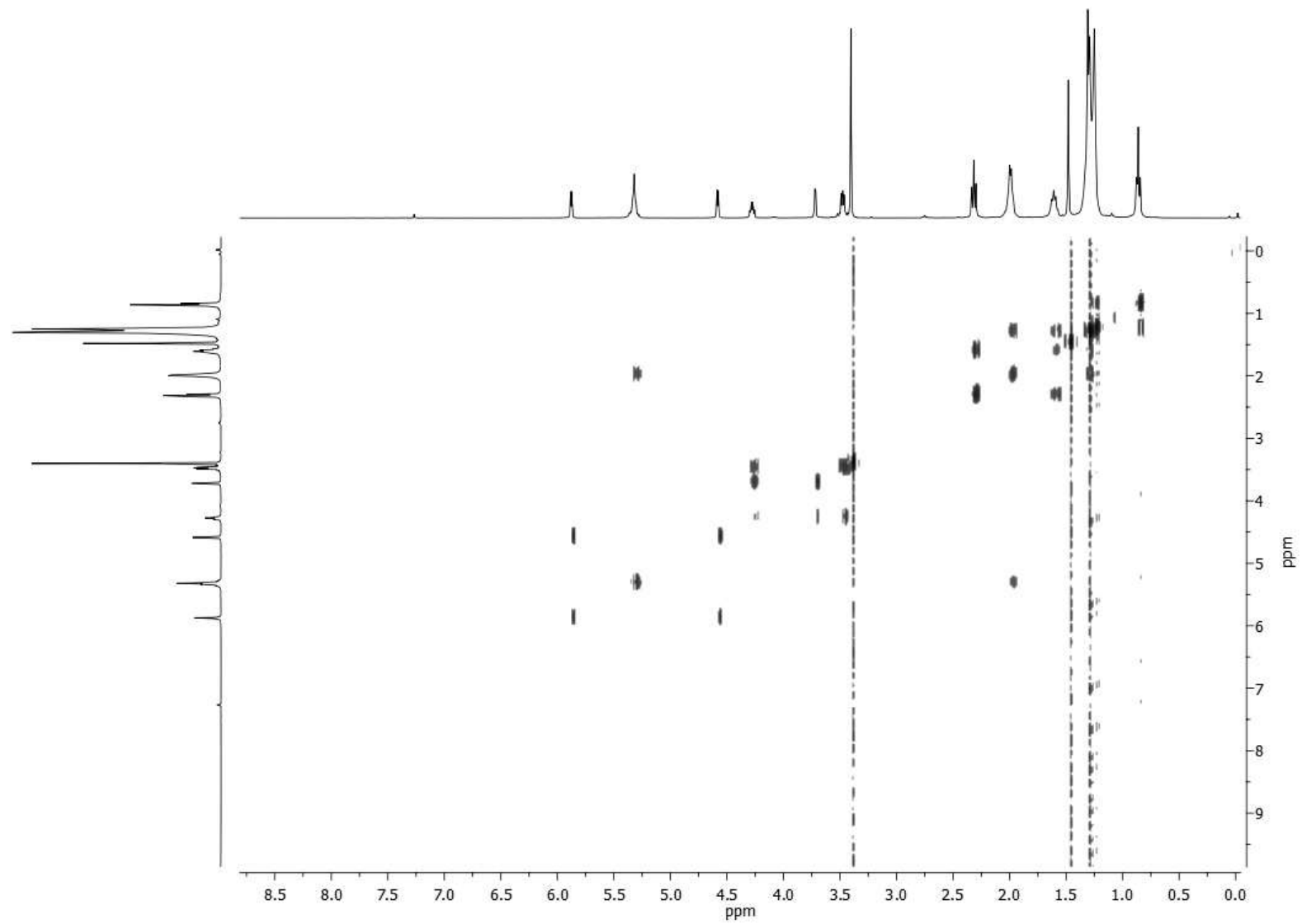
Espectro 128. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) de **73b**.



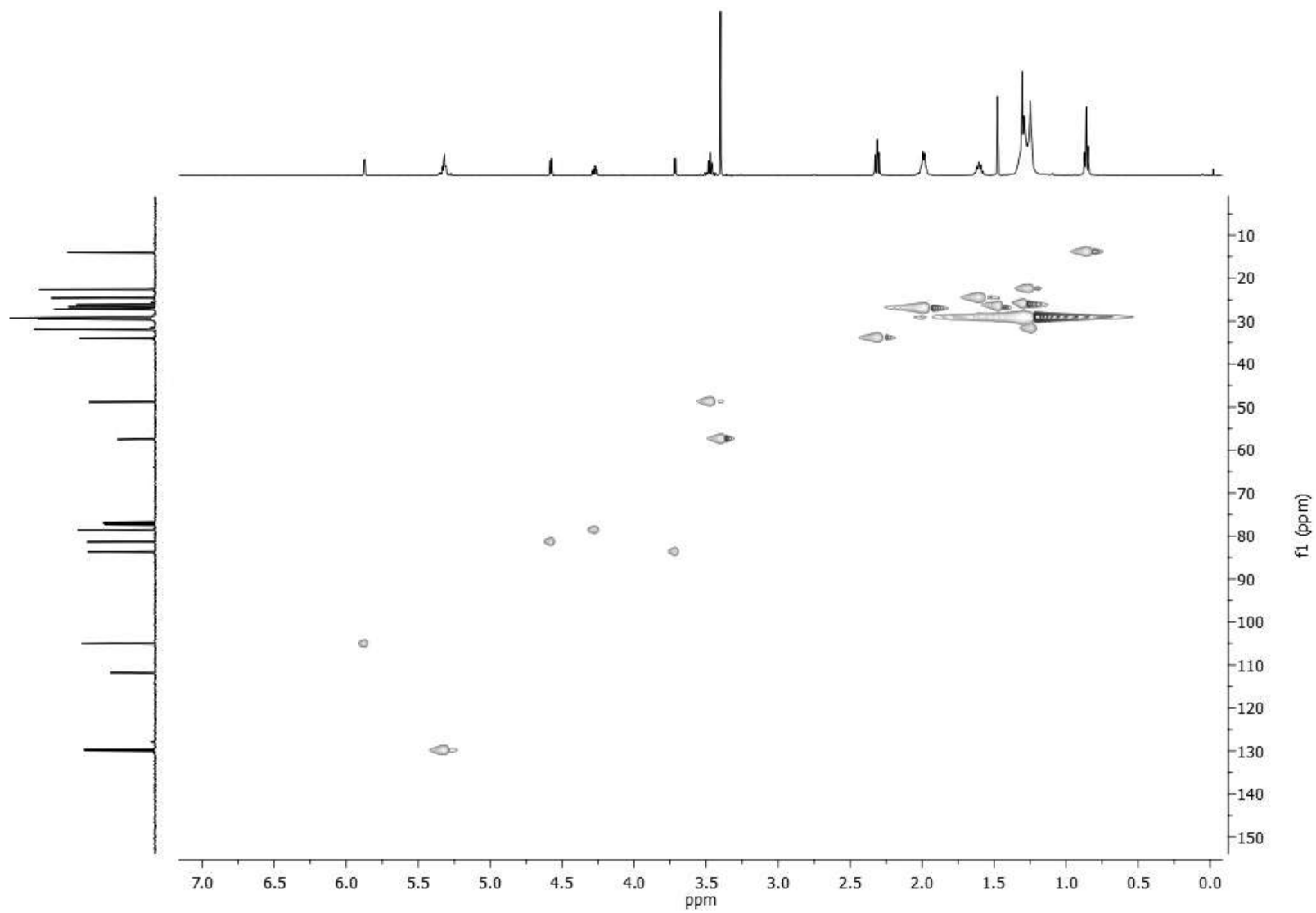
Espectro 131. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de **75**.



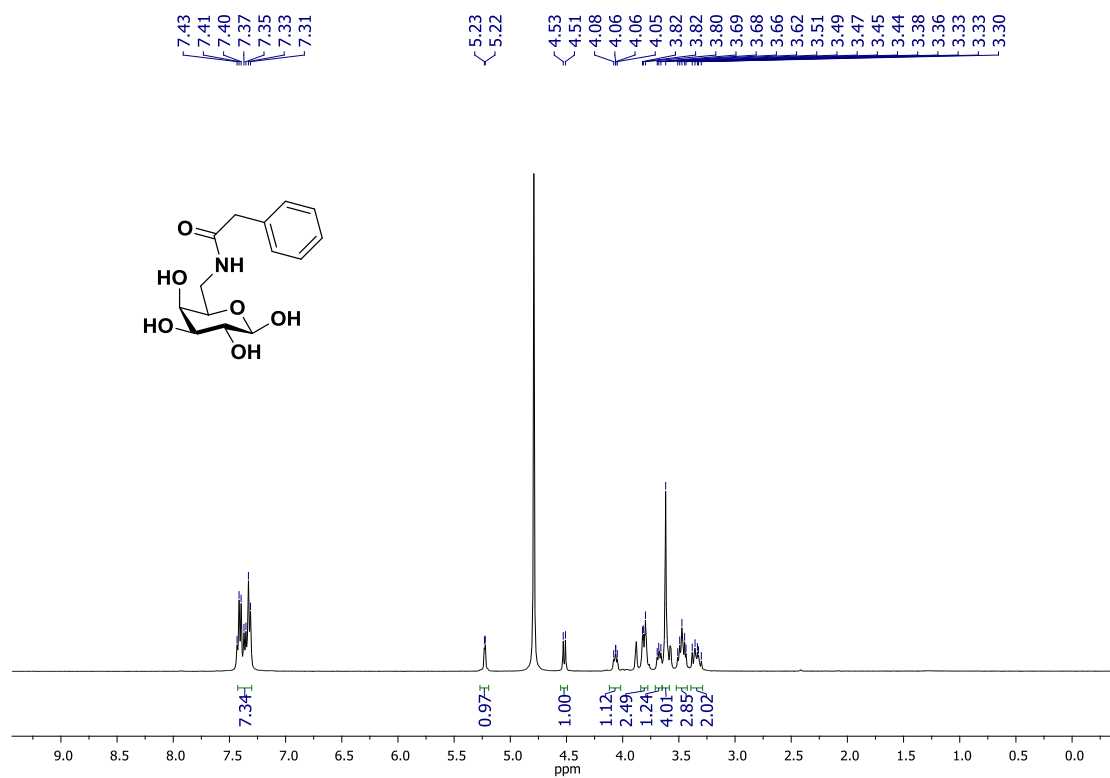
Espectro 132. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) de **75**.



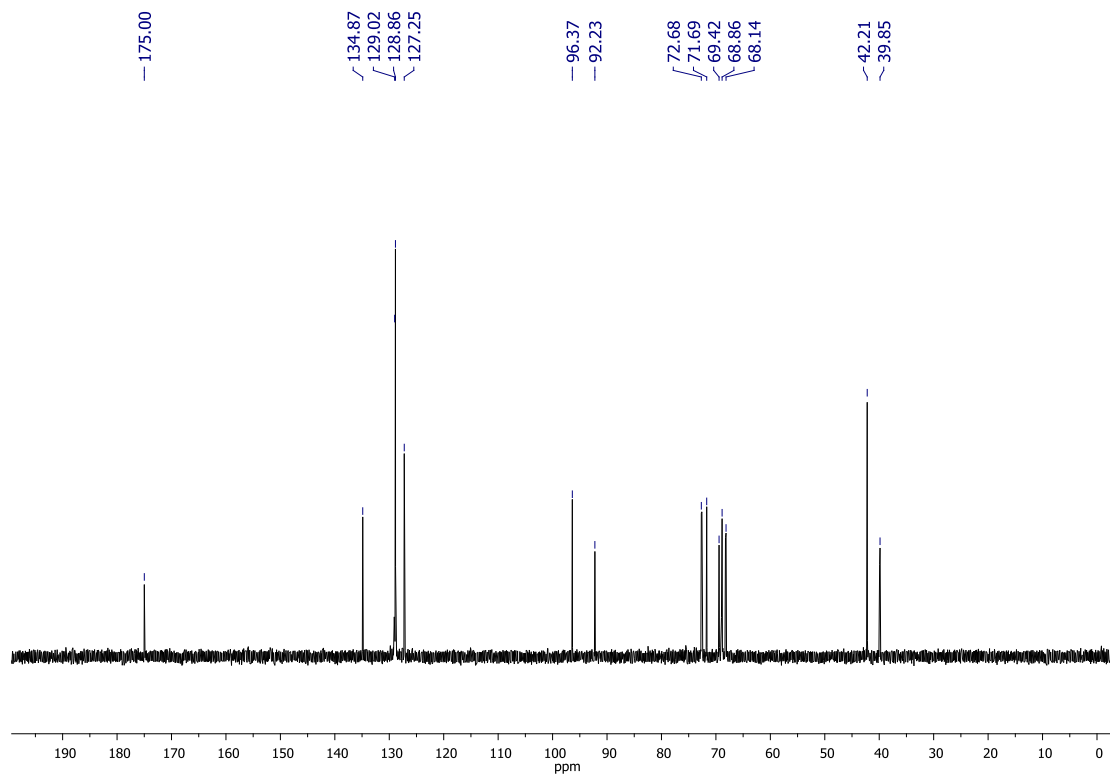
Espectro 133. Espectro de RMN 2D COSY (CDCl_3 , 500 MHz) de **75**.



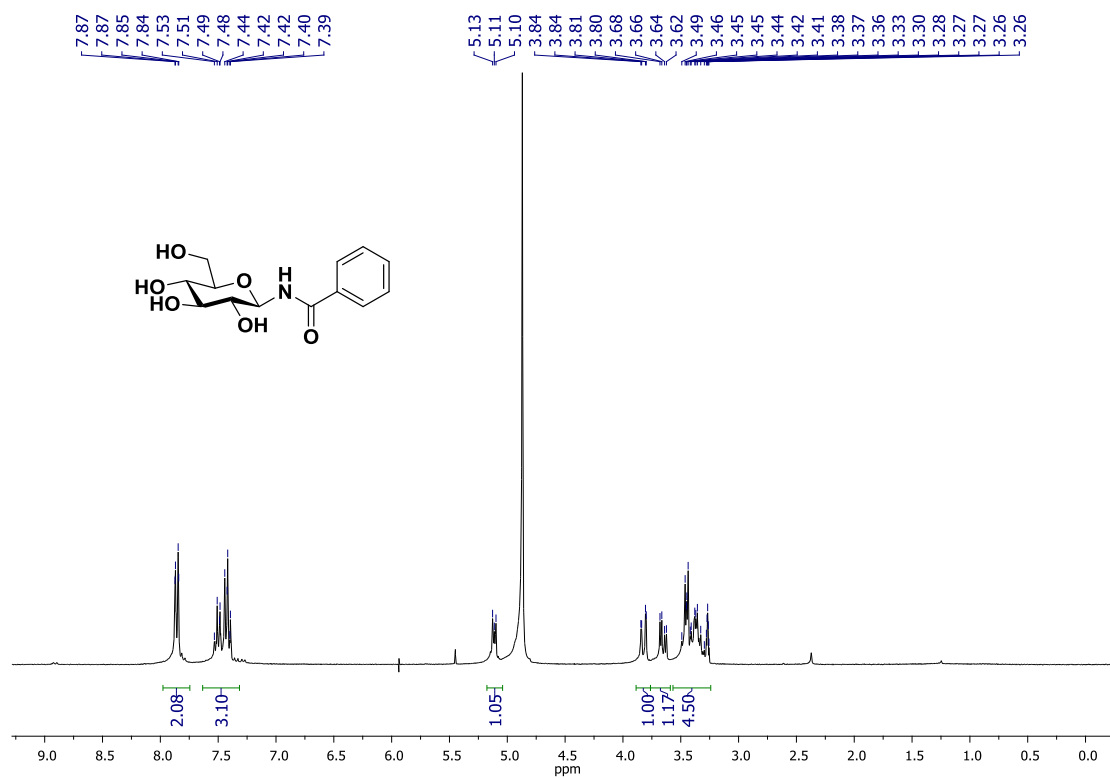
Espectro 134. Espectro de RMN 2D HSQC (em CDCl_3) de **75**.



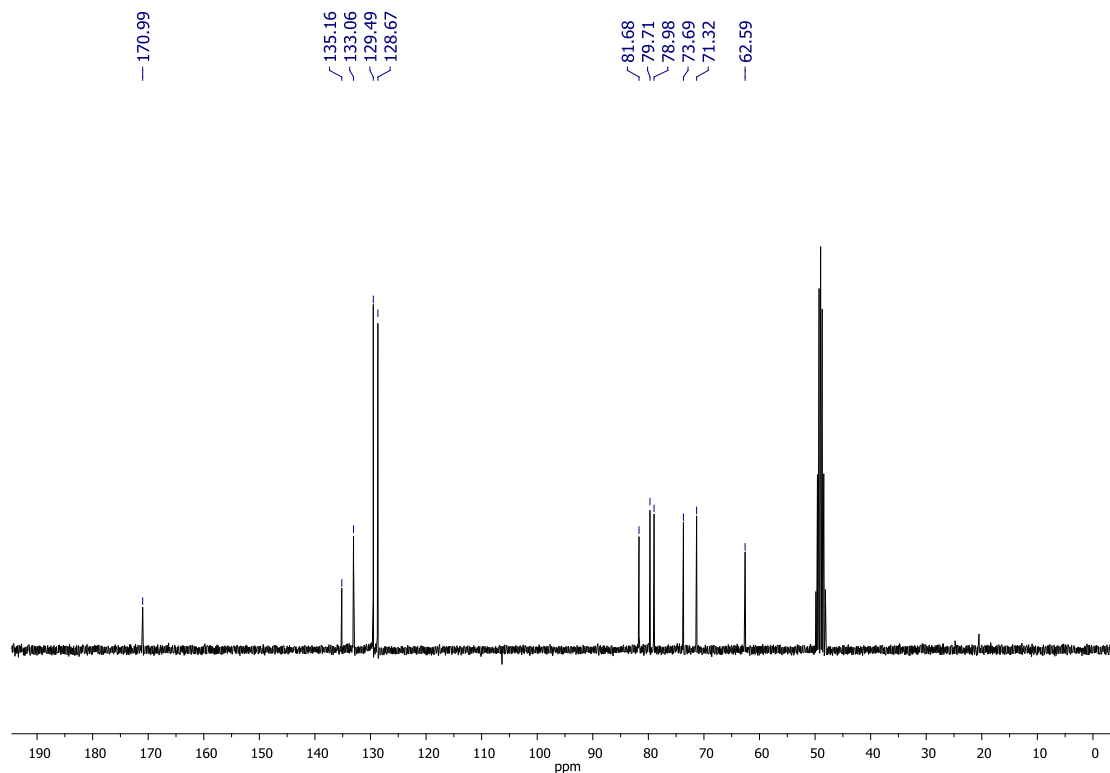
Espectro 135. Espectro de RMN de ¹H (D₂O, 300 MHz) de 76.



Espectro 136. Espectro de RMN de ¹³C (D₂O, 75 MHz) de 76.



Espectro 137. Espectro de RMN de ¹H (CD₃OD, 300 MHz) de 77.



Espectro 138. Espectro de RMN de ¹³C (CD₃OD, 75 MHz) de 77.

Capítulo 8

Referências

8. REFERÊNCIAS

- ¹ (a) Levy, D. E.; Fügedi, P. *The Organic Chemistry of Sugars*, Boca Raton, Taylor & Francis Group, **2006**. (b) Hanessian, S. *Preparative Carbohydrate Chemistry*, Nova Iorque, Marcel Dekker, INC, **1997**.
- ² Para revisões sobre derivados de carboidratos em catálise assimétrica ver: (a) Boysen, M. M. K. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8648. (b) Diéguez, M.; Pàmies, O.; Claver, C. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3189.
- ³ (a) Tatsuta, K.; Hosokawa, S. *Sci. Technol. Adv. Mat.* **2006**, *7*, 397.
(b) Weymouth-Wilson, A. C. *Nat. Prod. Rep.* **1997**, *14*, 99.
- ⁴ (a) Stick, R. V.; Williams, S. J. *Carbohydrates: The Essential Molecules of Life*, Elsevier, **2008**. (b) Varki, A. *Glycobiology* **1993**, *3*, 97.
- ⁵ Brandley, B. K.; Schnaar, R. L. *J. Leukoc. Biol.* **1986**, *40*, 97.
- ⁶ Silva, C. O. *Rev. Virtual Quim.* **2011**, *4*, 235.
- ⁷ Fischer, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, *26*, 2400.
- ⁸ Koenigs, W.; Knorr, E. *Berichte* **1901**, *1*, 957.
- ⁹ (a) Osborn, M. K. I. *Carbohydrates Best Synthetic Methods*, Academic Press, Elsevier, **2003**. (b) Davis, B. G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1999**, *1*, 3215.
- ¹⁰ Para revisões sobre glicobiologia ver: (a) Dwek, R. A. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 683. (b) Varki, A.; Cummings, R. D.; Esko, J. D. *Essentials of Glycobiology*, 2^oed. Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York, **2009**.
- ¹¹ Weis, W. I.; Drickamer, K. *Annu. Rev. Biochem.* **1996**, *65*, 441.
- ¹² Sharon, N.; Lis, H. *Essays Biochem.* **1995**, *30*, 59.
- ¹³ Ruud, P. M.; Elliot, T.; Cresswell, P.; Wilson, I. A.; Dwek, R. *Science* **2001**, *291*, 2370.
- ¹⁴ Smith, T. L.; Pearson, M. L.; Wilcox, K. R.; Cruz, C.; Lancaster, M. V.; Robinson-Dunn, B.; Tenover, F. C.; Zervos, M. J.; Band, J. D.; White, E.; Jarvis, W. R. N. *N. Engl. J. Med.* **1999**, *341*, 207.
- ¹⁵ (a) Mitsuya, H.; Weihold, K. J.; Furman, P. A.; Clain, M. H.; Nusinoff-Lehrman, S.; Gallo, R. C.; Bolognesi, D. P.; Barry, D. W.; Broder, S. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1985**, *82*, 7096. (b) Raviolo, M. A.; Trincherro-Hernandez, J. S.; Turk, G.; Brinon, M. C. *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, 1870.

- ¹⁶ Wouters, A. D.; Trossini, G. H. G.; Stefani, H. A.; Lüdtke, D. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2351.
- ¹⁷ Vieira, A. S.; Fiorante, P. F.; Hough, T. L. S.; Ferreira, F. P.; Lüdtke, D. S.; Stefani, H. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5215.
- ¹⁸ (a) Wouters, A. D.; Lüdtke, D. S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3962. (b) Wouters, A. D.; Bessa, A. B.; Sachini, M.; Wessjohann, L. A.; Lüdtke, D. S. *Synthesis* **2013**, 45, 2222.
- ¹⁹ Moro, A. V.; Ferreira, P. C.; Migowski, P.; Rodembusch, F. S.; Dupont, J.; Lüdtke, D. S. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 201.
- ²⁰ (a) Braga, H. C.; Wouters, A. D.; Zerillo, F. B.; Lüdtke, D. S. *Carbohydr. Res.* **2010**, *345*, 2328. (b) Braga, H. C.; Stefani, H. A.; Paixão, M. W.; Santos, F. W.; Lüdtke, D. S. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3441. (c) Vargas, J. P.; Pinto, L. M.; Savegnago, L.; Lüdtke, D. S. *J. Braz. Chem. Soc.* **2015**, *26*, 810.
- ²¹ Affeldt, R. F.; Braga, H. C.; Baldassari, L. L.; Lüdtke, D. S. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 10470.
- ²² Spiazzi, C. C.; Soares, M. B.; Izaguirry, A. P.; Vargas, L. M.; Zanchi, M.; Pavin, N. F.; Affeldt, R. F.; Lüdtke, D. S.; Prigol, M.; Santos, F. W. *Oxid. Med. Cell. Longevity* **2015**, DOI 976908.
- ²³ Wollenhaupt, S.; Soares, A. T.; Salgueiro, W. G.; Noremborg, S.; Bohrer, D.; Gubert, P.; Soares, F.A.; Affeldt, R. F.; Lüdtke, D. S.; Santos, F. W.; Denardin, C. C.; Aschner, M.; Avila, D. S. *J. Food. Chem. Toxicol.* **2014**, *64*, 192.
- ²⁴ (a) Niedballa, U.; Vorbruggen, H. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3654. (b) Zheng, J.; Urcalan, K. B.; Herzon, S. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6068.
- ²⁵ Buskas, T.; Ingale, S.; Boons, G. J. *Glycobiology* **2006**, *16*, 113R.
- ²⁶ Peri, F.; Granucci, F.; Costa, B.; Zanoni, I.; Marinzi, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3308.
- ²⁷ Morales-Serna, J. A.; Boutureira, O.; Díaz, Y.; Matheu, M. I.; Castellón, S. *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 1595. (b) Guillaume, J.; Pauwels, N.; Aspeslagh, S.; Zajonc, D. M.; Elewaut, D.; Calenbergh, S. V. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 3175
- ²⁸ Montalbetti, C. A. G. N.; Falque, V. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10827.
- ²⁹ Ghose, A. K.; Viswanadhan, V. N.; Wendoloski, J. J. *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 55.
- ³⁰ (a) Costa, P.; Pilli, R.; Pinheiro, S.; Vasconcellos, M. *Substâncias Carboniladas e Derivados*, Bookman, Porto Alegre, **2006**. (b) D'Oca, C. R. *Síntese de Novas Amidas Graxas: Estudo da Influência da Variação Estrutural na Atividade Antituberculose*.

2010, 171f. Dissertação de Mestrado em Química Tecnológica e Ambiental - Universidade Federal do Rio Grande. Abril de 2010, Rio Grande.

³¹ Pearson, A. J., Roush, W. R.; *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Activating Agents and Protecting Groups*, Wiley, New York, **1999**.

³² (a) Adams, R.; Ulrich, L. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1920**, *42*, 599. (b) Kuwajima, I.; Urabe, H. *In Organic Syntheses*, Wiley, New York, **1993**, Coleção Vol. VIII, pág. 486.

³³ Mikolajczyk, M.; Kielbasinski, P. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 233.

³⁴ (a) Eilers, J.; Wilkens, J.; Martens, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2343. (b) Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Paixão, M. W.; Alberto, E. E.; Stefani, H. A.; Juliano, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4260.

³⁵ Para excelentes revisões sobre formação de ligação amida, ver: (a) Bode, J. W. *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.* **2006**, *9*, 765. (b) Pattabiraman, V. R.; Bode, J. W. *Nature*, **2011**, *480*, 471.

³⁶ (a) Charville, H.; Jackson, D.; Hodges, G.; Whiting, A. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 1813. (b) Lanigan, R. M.; Starkov, P.; Sheppard, T. D. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4512.

³⁷ Bode, J. W.; Fox, R. M.; Baucom, K. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1248.

³⁸ (a) Gunanathan, C.; Ben-David, Y.; Milstein, D. *Science* **2007**, *317*, 790. (b) Watson, A. J. A.; Maxwell, A. C.; Williams, J. M. *J. Org. Lett.* **2009**, *11*, 2667.

³⁹ Andrade, L.H.; Souza, B. A.; Jamison, T. F. *J. Flow Chem.* **2016**, DOI: 10.1556.

⁴⁰ Norris, P. *Curr. Top. Med. Chem.* **2008**, *8*, 101.

⁴¹ Danishefsky, S. J.; Hu, S.; Cirillo, P. F.; Eckhardt, M.; Seeberger, P. H. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1617.

⁴² Beckmann, H. S. G.; Wittmann, V. Cap. 16. *Azides in Carbohydrate Chemistry*. INC: Bräse, S.; Banert, K. *Organic Azides: Syntheses and Applications*, New York, John Wiley & Sons, **2010**.

⁴³ Wang, Z.-G.; Warren, J. D.; Dudkin, V. Y.; Zhang, X.; Iserloh, U.; Visser, M.; Eckhardt, M.; Seeberger, P. H.; Danishefsky, S. J. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4954.

⁴⁴ Vermote, A.; Brackman, G.; Risseeuw, M. D. P.; Vanhoutte, B.; Cos, P.; Hecke, K. V.; Breyne, K.; Meyer, E.; Coenye, T.; Calenbergh, S. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 6551.

⁴⁵ (a) Crich, D.; Sana, K.; Guo, S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4423. (b) Crich, D.; Bowers, A. A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5323. (c) Crich, D.; Sasaki, K.; Rahaman, M. Y.; Bowers, A. A. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3886.

⁴⁶ Gaitonde, V.; Sucheck, S. J. *J. Carbohydr. Chem.* **2012**, *31*, 353.

- ⁴⁷ Talan, R. S.; Sanki, A. K.; Sucheck, S. J. *Carbohydr. Res.* **2009**, *344*, 2048.
- ⁴⁸ Tanaka, H.; Iwata, Y.; Takanashi, D.; Adachi, M.; Takahashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1630.
- ⁴⁹ van der Heden van Noort, G. J.; van der Horst, M. G.; Overkleeft, H. S.; van der Marel, J. A.; Filippov, D. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5236.
- ⁵⁰ Chennamadhavuni, D.; Howell, A. R. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 3583.
- ⁵¹ Song, X.; Hollingsworth, R.I. *Synlett* **2006**, 3451.
- ⁵² Penner, M.; Schweiser, F. *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 7.
- ⁵³ Begum, Z.; Kishore, C.; Reddy, V. V.; Reddy, B. V. S. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 6048.
- ⁵⁴ Pöhner, C.; Ullmann, V.; Hilpert, R.; Samain, E.; Unverzagt, C. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2197.
- ⁵⁵ Westermann, B.; Dörner, S. *Chem. Commun.* **2005**, 2116.
- ⁵⁶ (a) Czifrák, K.; Hadady, Z.; Docsa, T.; Gergely, P.; Schmidt, J.; Wessjohann, L.; Somsák, L. *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 947. (b) Colombo, C.; Bernardi, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3911.
- ⁵⁷ Staudinger, H.; Meyer, J. *Helv. Chim. Acta* **1919**, *2*, 635.
- ⁵⁸ Györgydeák, Z.; Hadady, Z.; Felföldi, N.; Krakomperger, A.; Nagy, V.; Tóth, M.; Brunyánszki, A.; Docsa, T.; Gergely, P.; Somsák, L. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 4861.
- ⁵⁹ (a) Temelkoff, D. P.; Smith, C. R.; Kibler, D. A.; McKee, S.; Duncan, S. J.; Zeller, M.; Hunsen, M.; Norris, P. *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 1645. (b) Kovács, L.; Ösz, E.; Domokos, V.; Holzer, W.; Györgydeák, Z. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4609.
- ⁶⁰ Boullanger, P.; Maunier, V.; Lafont, D. *Carbohydr. Res.* **2000**, *324*, 97.
- ⁶¹ Saxon, E.; Bertozzi, C. R. *Science* **2000**, *287*, 2007.
- ⁶² Saxon, E.; Armstrong, J. I.; Bertozzi, C. R. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2141.
- ⁶³ (a) Bianchi, A.; Russo, A.; Bernardi, A. *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, *16*, 381. (b) Nisic, F.; Andreini, M.; Bernardi, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5744.
- ⁶⁴ (a) Nisic, F.; Bernardi, A. *Carbohydr. Res.* **2011**, *346*, 465 (b) Bianchi, A.; Bernardi, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4565.
- ⁶⁵ Hakimelahi, G. J.; Just, G. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2119.
- ⁶⁶ Rosen, T.; Lico, I.M.; Chu, D.T.W. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1580.

- ⁶⁷ (a) Shangguan, N.; Katukijvala, S.; Greenberg, R.; Williams, L. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7754. (b) Kolakowski, R. V.; Shangguan, N.; Sauers, R. R.; Williams, L. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5695.
- ⁶⁸ (a) Fazio, F.; Wong, C.H. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9083. (b) Zhu, X. M.; Pachamuthu, K.; Schmidt, R. R. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1083. (c) Barlett, K. N.; Kolawski, R. V.; Katukojvala, S.; Williams, L. J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 823. (d) Mühlberg, M.; Siebertz, K. D.; Schlegel, B.; Schmieder, P.; Hackenberger, C. P. R. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 4603. (e) Xie, S.; Fukumoto, R.; Ramström, O.; Yan, M. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4392.
- ⁶⁹ (a) Nishibayashi, Y.; Uemura, S. *Selenoxide Elimination and [2,3]Sigmatropic Rearrangement*, p. 201-233. INC: Wirth, T. *Topics in Current Chemistry: Organoselenium Chemistry*, Springer-Verlag, Heidelberg, **2000**. (b) Petragnani, N.; Stefani, H. A.; Valduga, C. J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1411. (c) Knapp, S.; Daout, E. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 203.
- ⁷⁰ Wessjohann, L.A.; Schneider, A.; Abbas, M.; Brandt, W. *Biol. Chem.* **2007**, *388*, 997.
- ⁷¹ (a) Ishihara, H.; Koketsu, M.; Fukuta, Y.; Nada, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8408. (b) Koketsu, M.; Nada, F.; Fukuta, Y.; Ishihara, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **2002**, *1*, 737.
- ⁷² Wu, X.; Hu, L. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8401.
- ⁷³ Ishihara, H.; Muto, S.; Kato, S. *Synthesis* **1986**, 128.
- ⁷⁴ Surabhi, P.; Wu, X.; Hu, L. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4609.
- ⁷⁵ Wu, X.; Hu, L. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 765.
- ⁷⁶ Wu, X.; Chen, Y.; Hu, L. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5585.
- ⁷⁷ Klayman, D. L.; Griffin, T. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 197.
- ⁷⁸ Wu, X.; Chen, Y.; Hu, L. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1030.
- ⁷⁹ Kartha, K. P. R. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3415.
- ⁸⁰ Lu, Y.; Just, G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1677.
- ⁸¹ Ginisty, M.; Gravier-Pelletier, C.; Merrer, Y. *Tetrahedron Asymm.* **2006**, *17*, 142.
- ⁸² Hwang, C. K.; Nicolaou, K. C. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2295.
- ⁸³ (a) Angyal, S. J.; Odier, L.; Tate, M. E. *Carbohydr Res.* **1995**, *266*, 143. (b) Zhong, Y.-L.; Shing, T. K. M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2622.
- ⁸⁴ (a) Bogusiak, J. *Pol. J. Chem.* **2000**, *74*, 503. (b) Miner, P. L.; Wagner, T. R.; Norris, P. *Heterocycles* **2005**, *65*, 1035.

- ⁸⁵ Butera, A. P.; Souza Filho, J. D.; Carvalho, D. T.; Figueiredo, R. C.; Faria L. C. A.; Nunes, M. A.; Prado, M. A. F.; Alves, R. J.; Andrade, M. H. G.; Silva, K. T. S. *Quim. Nova* **2007**, *30*, 1267.
- ⁸⁶ Klayman, D. L.; Griffin, T, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 197.
- ⁸⁷ Gladysz, J. A.; Hornby, J. L.; Garbe, J. E. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1204.
- ⁸⁸ Zemlén, G.; Pacsu, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1929**, *62*, 1613.
- ⁸⁹ Armarengo, W. L.; Chai, L. L. C. *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, New York, **1996**.
- ⁹⁰ Pangborn, A. B.; Giardello, M. A.; Grubbs, R. H.; Rosen, R. K.; Timmers, F. J. *Organometallics* **1996**, *15*, 1518.
- ⁹¹ Still, W.C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.