



UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE
CENTRO DE ESTUDOS GERAIS
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA ORGÂNICA

PEDRO SANTOS MELLO DE OLIVEIRA

**“SÍNTESE DE NOVOS AMINOÁLCOOIS DERIVADOS
DO D-MANITOL CANDIDATOS A AGENTES
TUBERCULOSTÁTICOS”**

**Niterói
FEVEREIRO / 2008**

PEDRO SANTOS MELLO DE OLIVEIRA

“SÍNTESE DE NOVOS AMINOÁLCOIS DERIVADOS DO D-MANITOL CANDIDATOS A AGENTES TUBERCULOSTÁTICOS”

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química Orgânica da Universidade Federal Fluminense como requisito parcial para a obtenção do Grau de Mestre em Química Orgânica.

Orientadores:

PROF. Dr. VITOR FRANCISCO FERREIRA

Dr. MARCUS VINÍCIUS NORA DE SOUZA

Niterói

Fevereiro / 2008

O482

Oliveira, Pedro Santos Mello de

Síntese de novos aminoálcoois derivados do D-manitol candidatos a agentes tuberculostáticos / Pedro Santos Mello de Oliveira – Niterói: [s.n.], 2008.

82f.

Dissertação (Mestrado em Química Orgânica) – Universidade Federal Fluminense, 2008.

1. Síntese Orgânica. 2. Tuberculose. 3. Amino álcoois. 4. D-manitol – Derivados. I. Título.

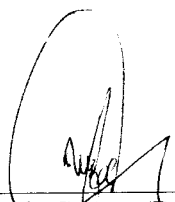
CDD 547.2

PEDRO SANTOS MELLO DE OLIVEIRA

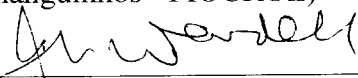
“SÍNTESE DE NOVOS AMINOÁLCOOIS DERIVADOS DO
D-MANITOL CANDIDATOS A AGENTES TUBERCULOSTÁTICOS”

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Química
Orgânica da Universidade Federal
Fluminense como requisito parcial para a
obtenção do Grau de Mestre em Química
Orgânica

BANCA EXAMINADORA



Dr. Marcus Vinicius Nora de Souza (Presidente da Banca - Orientador)
(Farmanguinhos - FIOCRUZ)



Prof. Dr. James Lewis Wardell
(Instituto de Química-UFRJ)



Prof. Dr. Sergio Pinheiro
(Instituto de Química-UFF)

Niterói

Fevereiro / 2008

*“Disce, sed a doctis; indoctos ipse doceto;
Propaganda est etenim rerum doctrina bonarum”*
(Dionísio Catão, séc. III d.C.)

Aos meus pais
Renato Luiz Mello de Oliveira (*in memoriam*) e Regina Lúcia
Gadioli dos Santos, aos meus irmãos Rafael Santos Leão de
Souza e Barbara Santos Mello de Oliveira por fazerem parte da
minha vida.

À minha esposa Maria Mikaella Pitta Oliveira por seu
companheirismo e, sobretudo compreensão, pois sem eles não
teria chegado até aqui. À minha filha Liz Morena Pitta Oliveira
por iluminar a minha vida

Agradecimentos

À Deus

À minha família

Ao meu orientador e amigo Dr. Marcus Vinícius Nora de Souza pela orientação, dedicação, confiança e apoio ao longo de nossa convivência.

Ao meu orientador e amigo Dr. Vitor Francisco Ferreira pela orientação, confiança e apoio na realização deste trabalho.

À Dra. Maria Cristina da Silva Lourenço e ao Felipe Rodrigues C. Vicente pela realização dos testes antimicrobianos

À todo corpo docente do Departamento de Química Orgânica pelos ensinamentos proporcionados durante o mestrado.

À Dra. Thatyana Rocha Alves Vasconcelos pela amizade e incentivo e à Dra. Rosângela de Almeida Epifânio pela amizade e por nossas discussões acerca de cromatografia e RMN.

À funcionária Vânia Braz, pela realização dos espectros de infravermelho.

À Liliane C. de Mello da Secretaria de Pós Graduação em Química Orgânica/UFF e Bruna Minardi da Secretaria de Gerência em Química Orgânica/Farmanguinhos pela paciência.

Aos funcionários Joaquim Célio Soares da Silva, Livia Gonelli, Rosanna Valitutto Duncan e Dr. Rodrigo B. V. Azeredo, pela realização de parte dos espectros de Ressonância Magnética Nuclear.

Aos meus amigos Dra. Erika Martins de Carvalho, Eliane Gonçalves Carvalho, Dr. Jochen Junker e Charles da Silva Amaral da Central Analítica de Farmanguinhos pelos

momentos de descontração e pela realização dos espectros de Ressonância Magnética Nuclear.

Aos funcionários Alexandre Xavier, MsC. Carlos Henrique B. Bezerra, Leandro Barbosa e Bruno M. Lessa da Central Analítica de Farmanguinhos pela realização das análises de EM/ESI e CG/EM

Aos meus companheiros do Laboratório 200/UFF, Ivson L. Gama, MsC. Sabrina B. Ferreira, Dra. Renata S. Rianelli, Dra. Marília S. Costa, Brunno M. Teixeira, Mariana F. C. Cardoso, MsC. David R. da Rocha, Dr. Fernando S. da Silva, Livia F. Polese, Felipe C. Rodrigues, Kairelaise F. dos Santos, Daniel T. G. Gonzaga e MsC. Alessandro K. Jordão pela agradável convivência.

Aos meus amigos do laboratório Síntese 3/Farmanguinhos, Marcelle L. Ferreira, MsC. Mônica Amado Peralta, Alessandra C. Pinheiro, Silvio Luiz Duarte, Dr. Emerson T. da Silva, Renato Carvalho, Thaís C. M. Gonçalves, Raoni S. B. Gonçalves, Laura Nogueira Érika Pereira de Aquino, Roselene R. Riente e Camilo Lima pela agradável convivência.

Ao CNPq, à CAPES e à FAPERJ pela bolsa concedida e financiamento à pesquisa.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas e Convenções	i
Resumo	iii
Abstract	iv
Resumo Gráfico	v
Prefácio	vii
1. Introdução	01
1.1. Estatísticas da TB	02
1.2. Prevenção e Tratamento da TB	03
1.3. Tuberculose multi-resistente aos fármacos	05
1.4. Novas classes de protótipos para agentes tuberculostáticos	07
1.5. D-manitol	09
1.6. Aplicações gerais	09
1.7. Uso do D-manitol em síntese orgânica	11
1.7.1. Síntese de Produtos Naturais	13
1.7.2. Ligantes quirais a partir do D-manitol	24
2. Objetivo	31
3. Justificativa	32
4. Metodologia	35
5. Resultados e discussão	38
5.1. Síntese do intermediário C_2 -simétrico	38
5.2. Síntese dos aminoálcoois 91a-c a partir de amins secundárias	45
5.3. Síntese dos aminoálcoois 92a-d a partir de amins primárias	49
5.4. Síntese dos aminoálcoois 93 a partir de amins primárias	52
5.5. Síntese dos aminoálcoois do tipo 94 e 95 a partir da hidrólise do grupo isopropilideno dos derivados 91a-c e 92a-d	58
5.6. Resultados Farmacológicos	63
6. Conclusão	64
7. Parte Experimental	65
7.1. Materiais e Métodos	65
7.1.1. Obtenção do 1,2;3,4;5,6-tri- <i>O</i> -isopropilideno-D-manitol 98	66
7.1.2. Obtenção do 1,2;3,4;5,6-tri- <i>O</i> -isopropilideno-D-manitol 98 em larga escala	67
7.1.3. Obtenção do 3,4- <i>O</i> -isopropilideno-D-manitol 26	68
7.1.4. Obtenção do 1,6-Di- <i>p</i> -toluenossulfonil-3,4- <i>O</i> -isopropilideno-D-manitol 99	69
7.1.5. Obtenção do 1,2;5,6-Dianidro-3,4- <i>O</i> -isopropilideno-D-manitol 97	69
7.1.6. Método geral para obtenção dos aminoálcoois trissubstituídos 91a-c	70
7.1.7. Método geral para obtenção dos aminoálcoois trissubstituídos 92a-d	73
7.1.8. Método geral para obtenção dos aminoálcoois trissubstituídos 94a-d e 95a-d	76
7.2. Avaliação antimicrobiana	82

Lista de Abreviaturas e Convenções

δ	deslocamento químico
1D	uma dimensão
2D	duas dimensões
AMCPB	ácido <i>meta</i> -cloro- <i>per</i> benzóico
APT	“Attachment Proton Test”
Ac	grupo acetila
BINOL	1, 1'-bi-2-naftol
Bn	grupo benzila
CAN	nitrato cérico amoniacal
C.C.F.	cromatografia em camada fina
CG/EM	cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa
COD	ciclo-octadieno
COSY	“Correlated Spectroscopy”
cat.	catalisador
DCC	dicicloexilcarbodiimida
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
(DHQ) ₂ PYR	diéter 2, 5-difenil-4, 6-pirimidinadiil-hidroquinone
DIBAL	ânion diisobutilalumínio
DIPEA	<i>N, N</i> -diisopropiletilamina
DIPT	tartarato de diisopropila
DMAP	4-(<i>N, N</i> -dimetilamino)piridina
DMSO	dimetilsulfóxido
DMF	<i>N, N</i> -dimetilformamida
d	dubleto
dd	duplo dubleto
ddd	duplo duplo dubleto
dec.	decomposição
dq	duplo quarteto
dt	duplo tripleto
EM/ESI	espectrometria de massa por eletronspray
eq.	equivalente
Et	grupo etila
FIDRES	“free induction decay resolution”
HMDS	hexametildissilazano
HMPA	hexametilfosforamida
I.V.	espectroscopia de infravermelho
<i>i</i> -Pr	grupo isopropila
<i>i</i> -PrOH	isopropanol
<i>J</i>	constante de acoplamento
MABA	“Microplate Alamar Blue Assay”
MEM	grupo 2-metoxietoximetila
Me	grupo metila
MeOH	metanol
MIC	“minimum inhibitory concentration”
MOM	grupo metoximetila
Ms	grupo mesila
m	multipleto

<i>m/z</i>	relação massa/carga
PMB	grupo 4-metoxibenzila
Ph	grupo fenila
p.f.	ponto de fusão
ppm	partes por milhão
q	quarteto
RCM	“ring closing metathesis”
RMN de ¹³ C	ressonância magnética nuclear de carbono 13
RMN de ¹ H	ressonância magnética nuclear de hidrogênio
s	singleto
TBAF	fluoreto de tetrabutylamônio
TBAI	iodeto de tetrabutylamônio
TBDPS	grupo <i>t</i> -butildifenilsilila
TBS	grupo <i>t</i> -butyldimetilsilila
TEA	triethylamina
THF	tetrahydrofurano
TMEDA	tetrametyletilenodiamina
TMS	grupo trimethylsilila
TMSIm	1-(trimethylsilyl)imidazol
TSP	ácido trimethylsilylpropionic
TTP	trifenylofosfina
Tf	grupo triflate
Ts	grupo tosyl
t	tripleto
t.a.	temperatura ambiente

Algumas abreviaturas e convenções estão definidas no próprio texto.

Resumo

No presente trabalho foram desenvolvidas as sínteses dos aminoálcoois inéditos 1,6-didesoxi-1,6-di-*N,N*-dipropilamino-3,4-*O*-isopropilideno-D-manitol (**91b**), 1,6-didesoxi-1,6-di-*N,N*-dibutilamino-3,4-*O*-isopropilideno-D-manitol (**91c**), 1,6-didesoxi-1,6-di-*N*-isopropilamino-3,4-*O*-isopropilideno-D-manitol (**92a**), 1,6-didesoxi-1,6-di-*N*-propilamino-3,4-*O*-isopropilideno-D-manitol (**92b**), 1,6-didesoxi-1,6-di-*N*-terc-butilamino-3,4-*O*-isopropilideno-D-manitol (**92c**) e 1,6-didesoxi-1,6-di-*N*-terc-butilamino-3,4-*O*-isopropilideno-D-manitol (**92d**) bem como seus respectivos derivados desprotegidos nos carbonos C₃ e C₄ 1,6-didesoxi-1,6-di-*N,N*-dipropilamino-D-manitol (**94b**), 1,6-didesoxi-1,6-di-*N,N*-dibutilamino-D-manitol (**94c**), 1,6-didesoxi-1,6-di-*N*-isopropilamino-D-manitol (**95a**), 1,6-didesoxi-1,6-di-*N*-propilamino-D-manitol (**95b**), 1,6-didesoxi-1,6-di-*N-terc*-butilamino-D-manitol (**95c**) e 1,6-didesoxi-1,6-di-*N*-butilamino-D-manitol (**95d**) em 13-16% de rendimento global, a partir do D-manitol (**23**). Além disso, foram reproduzidas as sínteses do aminoálcool 1,6-didesoxi-1,6-di-piperidinil-3,4-*O*-isopropilideno-D-manitol (**92a**) e seu respectivo análogo (**94a**) desprotegido nos carbonos C₃ e C₄. Foi ainda estudada uma metodologia para as sínteses dos aminoálcoois (3R, 4R, 5R, 6R)-1-*N*-benzil-3, 4, 5, 6-tetraidroxi-4, 5-isopropilidenoazepano (**93a**), (3R, 4R, 5R, 6R)-1-*N-t*-butil-3, 4, 5, 6-tetraidroxi-4, 5-isopropilidenoazepano (**93b**) e (3R, 4R, 5R, 6R)-1-*N*-butil-3, 4, 5, 6-tetraidroxi-4, 5-isopropilidenoazepano (**93c**) e (3R, 4R, 5R, 6R)-1-*N*-cicloexil-3, 4, 5, 6-tetraidroxi-4, 5-isopropilidenoazepano (**93d**) a partir do intermediário chave 1,6-dianidro-3,4-*O*-isopropilideno-D-manitol (**97**), obtido em 17% de rendimento a partir do D-manitol (**23**).

Foram realizados ensaios de avaliação da atividade antimicrobiana das substâncias **91c**, **92c**, **94a**, **94c**, **95c** e **95d** frente ao *Mycobacterium tuberculosis* e os resultados mostraram que as substâncias **92c**, **94a**, **94c**, **95c** e **95d** não foram capazes de inibir o crescimento bacteriano. Porém, a substância **91c** apresentou MIC de 50 µg/mL, indicando que é possível a diminuição deste MIC através da funcionalização apropriada nas posições C₃ e C₄, as quais podem ser importantes para a atividade antibacteriana.

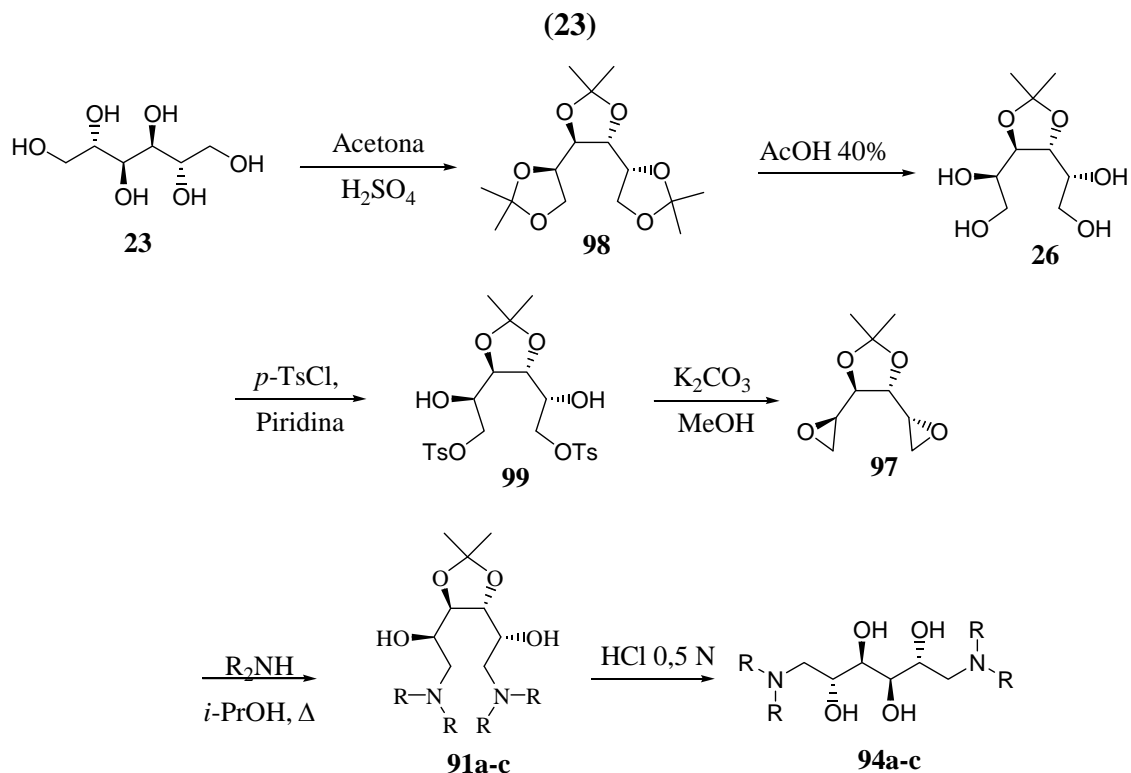
Abstract

In the present work we synthesized new aminoalcohols 1,6-Didesoxy-1,6-di-*N,N*-dipropylamino-3,4-*O*-isopropylidene-D-mannitol (**91b**), 1,6-Didesoxy-1,6-di-*N,N*-dibutylamino-3,4-*O*-isopropylidene-D-mannitol (**91c**), 1,6-Didesoxy-1,6-di-*N*-isopropylamino-3,4-*O*-isopropylidene-D-mannitol (**92a**), 1,6-Didesoxy-1,6-di-*N*-propylamino-3,4-*O*-isopropylidene-D-mannitol (**92b**), 1,6-Didesoxy-1,6-di-*N-terc*-butylamino-3,4-*O*-isopropylidene-D-mannitol (**92c**) and 1,6-Didesoxy-1,6-di-*N*-butylamino-3,4-*O*-isopropylidene-D-mannitol (**92d**) as well as their deprotected analogues at carbons C₃ and C₄ 1,6-Didesoxy-1,6-di-*N,N*-dipropylamino-D-mannitol (**94b**), 1,6-Didesoxy-1,6-di-*N,N*-dibutylamino-D-mannitol (**94c**), 1,6-Didesoxy-1,6-di-*N*-isopropylamino-D-mannitol (**95a**), 1,6-Didesoxy-1,6-di-*N*-propylamino-D-mannitol (**95b**), 1,6-Didesoxy-1,6-di-*N-terc*-butylamino-D-mannitol (**95c**) and 1,6-Didesoxy-1,6-di-*N*-butylamino-D-mannitol (**95d**) in 13-16% total yield from D-mannitol. Additionally, the synthesis of known compounds 1,6-Didesoxy-1,6-di-piperidinyl-3,4-*O*-isopropylidene-D-mannitol (**91a**) and its deprotected analogues (**94a**) were performed in high yields. We also studied a synthetic methodology for preparing the aminoalcohols (3*R*, 4*R*, 5*R*, 6*R*)-1-*N*-benzyl-3, 4, 5, 6-tetrahydroxy-4, 5-isopropylideneazepane (**93a**), (3*R*, 4*R*, 5*R*, 6*R*)-1-*N-terc*-butyl-3, 4, 5, 6-tetrahydroxy-4, 5-isopropylideneazepane (**93b**) e (3*R*, 4*R*, 5*R*, 6*R*)-1-*N*-butyl-3, 4, 5, 6-tetrahydroxy-4, 5-isopropylideneazepane (**93c**) and (3*R*, 4*R*, 5*R*, 6*R*)-1-*N*-cyclohexyl-3, 4, 5, 6-tetrahydroxy-4, 5-isopropylideneazepane (**93d**) from the key intermediate 1,6-Dianhydro-3,4-*O*-isopropylidene-D-mannitol (**97**) obtained in 17% yield from D-mannitol (**23**).

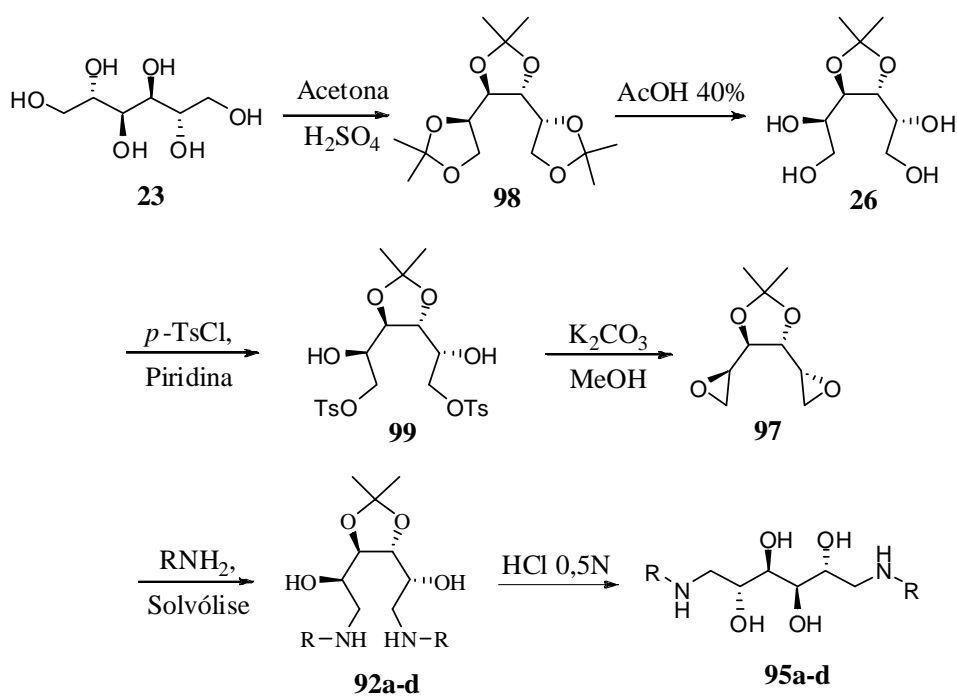
The preliminary tuberculostatic activity assays were also performed with compounds **91c**, **92c**, **94a**, **94c**, **95c** e **95d** and results showed low tuberculostatic activity of compounds **92c**, **94a**, **94c**, **95c** e **95d**. However, compound **91c** exhibited MIC of 50 µg/mL indicating that is possible to decrease this MIC through appropriate functionalization at carbons C₃ and C₄, which could be important for the antibacterial activity.

Resumo Gráfico

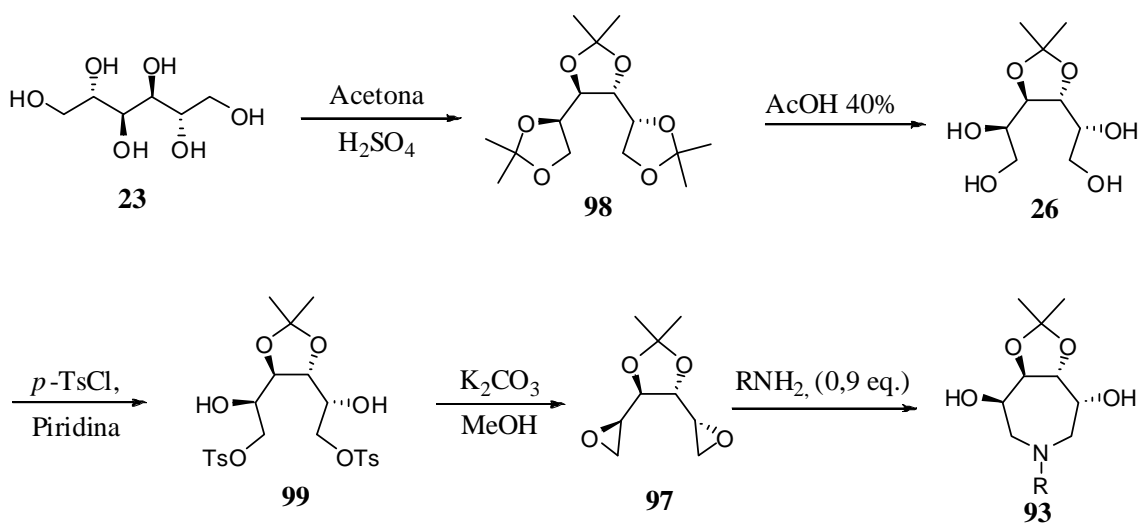
Parte I: Rota de preparação dos aminoálcoois 91a-c e 94a-c a partir do D-manitol (23)



Parte II: Rota de preparação dos aminoálcoois 92a-d e 95a-d, respectivamente, a partir do D-manitol (23)



Parte III: Rota de preparação dos aminoálcoois 93 a partir do D-manitol (23)



Prefácio

A presente dissertação de mestrado visa o estudo do uso de D-manitol na síntese de substâncias da classe aminoálcool que podem apresentar potencial atividade tuberculostática.

Uma vez que este trabalho está relacionado à tuberculose, decidiu-se fazer uma introdução que a apresentasse, destacando-se os produtos naturais e sintéticos utilizados em seu tratamento e suas características principais. Apresenta ainda, uma exposição a respeito do D-manitol e sua aplicabilidade em síntese orgânica.

Na segunda parte, estão apresentados os objetivos e as justificativas deste trabalho seguidos das metodologias utilizadas para alcançar estes objetivos.

A terceira parte da dissertação traz a discussão dos resultados obtidos, apresentando inicialmente as sínteses relacionadas à obtenção das substâncias desejadas.

As conclusões e as perspectivas deste trabalho estão discriminadas na parte quatro da dissertação, sendo, em seguida apresentada na parte cinco a parte experimental.

Os espectros referentes às análises na região do Infravermelho e por Ressonância Magnética de ^1H , em 1D e 2D, e ^{13}C , encontram-se gravados em CD-ROM, anexado ao volume da dissertação, e estão organizados em arquivos de acordo com a numeração das substâncias no texto da dissertação.

As referências bibliográficas e notas estão citadas sob forma de nota de rodapé, visando facilitar o acesso às mesmas. Para facilitar sua localização imediata, algumas foram citadas repetidas vezes e renumeradas a cada seção da dissertação, quando necessário.

Em anexo estão uma cópia do artigo submetido à revista Química Nova em Janeiro de 2008 e uma cópia do certificado de apresentação de parte deste trabalho na XI Reunião da Sociedade Brasileira de Química – Regional Rio de Janeiro 2007.

1. INTRODUÇÃO:

Atualmente, a Tuberculose (TB) é um problema grave de saúde pública mundial e, apesar de ser conhecida há mais de 6000 anos¹, somente há cinquenta anos, após a descoberta da estreptomicina **1** como primeiro antibiótico eficaz no tratamento da TB, (Figura 1), as pessoas que sofriam dessa doença passaram a ter um tratamento mais científico e menos empírico². Até então, recorria-se a superstições para se fazer diagnósticos e tratamentos. Por exemplo, os gregos antigos acreditavam que se o indivíduo enfermo escarrasse em uma vasilha com água do mar e seu cuspe afundasse, a morte estaria próxima. Outra crença era que se o escarro de um doente em contato com carvão em brasa exalasse cheiro de carne podre, também era sinônimo de morte próxima².

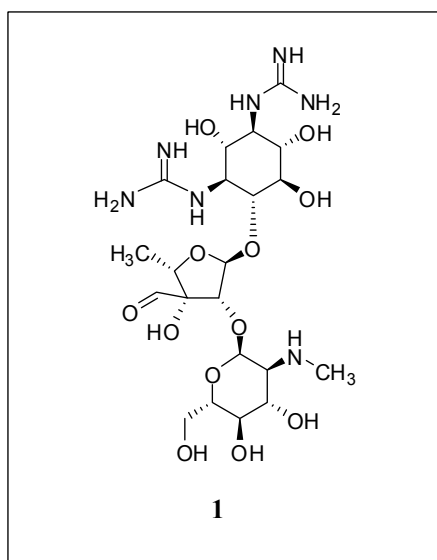


Figura 1: Estrutura da Estreptomicina

Para tratar os doentes, muitas foram as tentativas. Para a tosse com sangue, as pessoas ingeriam enxofre, alho, marmelo, repolho e pulmões de abutre misturados com flores de lírio e vinho. Acreditava-se também que mudanças climáticas – deslocarem-se para o litoral ou montanha – ajudavam no tratamento. Devido a essa dificuldade em tratar os doentes, a tuberculose foi considerada “Peste Branca” entre os séculos XVII e XVIII na Europa². Nesta época, quase toda a população europeia estava infectada por

¹ De Souza, M. V. N.; Vasconcelos, T. R. A.; “Fármacos no combate à tuberculose: Passado, presente e futuro”, *Quím. Nova*, 2005, 28, (4), 678-682.

² http://www.medio.com.br/index.php?option=com_content&task=view&id=388&Itemid=71 acessada em abril de 2007.

esse microrganismo e cerca de 25% dos homens adultos morriam em decorrência desta doença. Em 1882, o cientista alemão Robert Koch identificou o microorganismo causador da TB e deu a ele o nome de *Mycobacterium tuberculosis*, também conhecido como bacilo de Koch, em homenagem ao seu descobridor.

Muitos são os fatores que contribuíram para que a TB voltasse a ocupar um lugar de destaque entre as grandes endemias que têm surgido em todo mundo. São exemplos desses fatores: a resistência que o bacilo adquire frente aos fármacos utilizados no combate à mesma, a dificuldade na adesão ao tratamento e o grande aumento no número de conglomerados urbanos, onde a densidade populacional é bastante elevada e facilita a disseminação da doença³ e o fato de grande parte da população mundial, pobre, não ter acesso aos medicamentos. Outro fator muito importante que contribuiu para a ressurgência da TB foi a co-infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). O aumento no número de pessoas infectadas pelo vírus em todo mundo facilitou a contaminação pelo bacilo, tornando-se uma grande preocupação nos dias atuais⁴.

1.1. Estatísticas da TB:

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), cerca de 8 milhões de pessoas desenvolvem a doença e, entre 2 a 3 milhões, morrem a cada ano no mundo⁵. Estima-se que aproximadamente 30% da população mundial esteja infectada pelo microrganismo⁴ e desses, 95% se concentram em países em desenvolvimento⁵. Atualmente, o Brasil ocupa o 16º lugar na lista de 22 países que concentram 80% dos casos de TB em todo mundo^{6,7} (Figura 2).

³ Estima-se que uma pessoa infectada com TB contamina pelo menos 10 pessoas antes de iniciar o tratamento.

⁴ World Health Organization, “An HIV/TB strategy for the Eastern Mediterranean Region 2006-2010”

⁵ De Souza, M. V. N.; “Tuberculose em pacientes HIV-positivos, um grave problema de saúde pública mundial”, *Rev. Bras. Farm.*, 2006, 87, (2), 42-44.

⁶ De Souza, M. V. N.; Ferreira, M. L.; Borges, R. S.; Nogueira, T. C. M.; Da Rocha, L. C.; “Tuberculose infantil: tratamento e problemas relacionados”, *Rev. Bras. Farm.*, 2007, 88, (1), 38-44.

⁷ www.tbalert.org/worldwide/world.php acessada em maio de 2007.

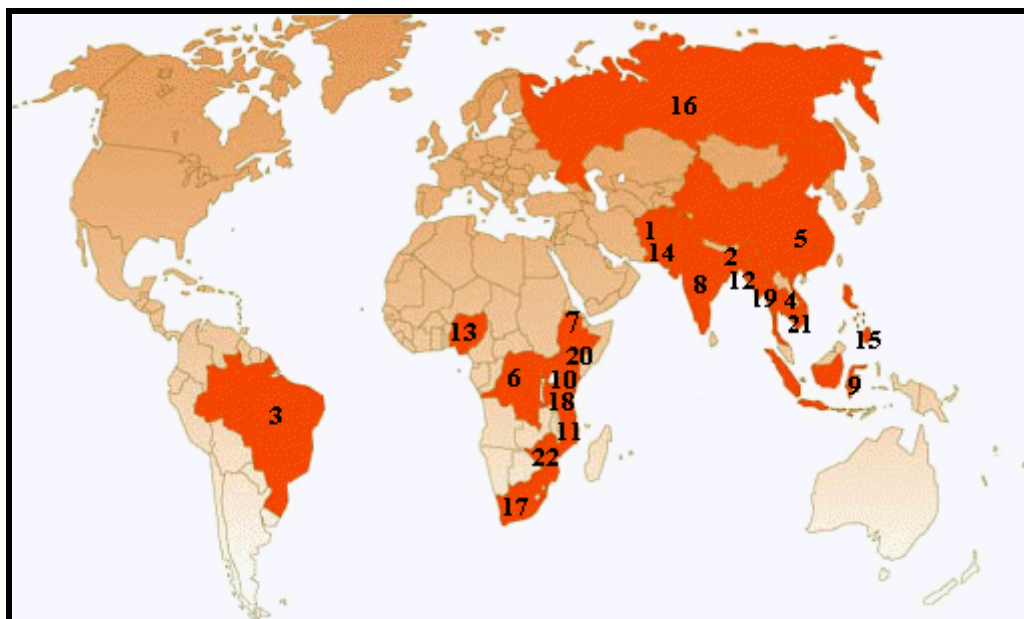


Figura 2: Lista dos 22 países que concentram 80% dos casos de TB no mundo Afeganistão (1), Bangladesh (2), Brasil (3), Cambódia (4), China (5), Congo (6), Etiópia (7), Índia (8), Indonésia (9), Quênia (10), Moçambique (11), Mianmar (12), Nigéria (13), Paquistão (14), Filipinas (15), Rússia (16), África do Sul (17), Tanzânia (18), Tailândia (19), Uganda (20), Vietnam (21) e Zimbábue (22).

1.2. Prevenção e Tratamento da TB:

A prevenção da TB é feita através da vacinação de crianças nos primeiros 30 dias de vida com a vacina BCG (bacilo de Calmette-Guérin), de modo a impedir o desenvolvimento de formas severas e fatais da doença. Além disso, o Ministério da Saúde recomenda que seja dada uma dose de reforço aos 10 anos de idade⁸. No entanto, esta vacina não é eficaz na redução dos casos em adultos⁹. O primeiro medicamento a ser utilizado no tratamento da TB foi a Estreptomicina 1 (Figura 1), substância descoberta por Selman Waksman em 1944 e produzida pela bactéria *Streptomyces griseus*¹⁰. Posteriormente, os fármacos isoniazida (INH) 2, rifampicina (RIF) 3, pirazinamida (PZA) 4, etambutol (EMB) 5 e ácido *p*-amino-salicílico 6 (APS) foram introduzidos na terapêutica¹¹ (Figura 3). O tratamento da TB adotado atualmente

⁸ <http://boasaude.uol.com.br/lib/ShowDoc.cfm?LibDocID=3517&ReturnCatID=1765> acessada em fevereiro de 2007.

⁹ Styblo, K.; Meijer, J.; “Impact of BCG Vaccination Programmes in Children and Young Adults on the Tuberculosis Problem”, *Tubercle*, 1976, 57, (1), 17-43.

¹⁰ <http://www.britannica.com/eb/article-9069959/streptomycin>, acessada em setembro de 2007.

¹¹ Janin, Y. L.; “Antituberculosis Drugs: Ten years of research”, *Bioorg. Med. Chem.*, 2007, 15, (7), 2479-2513.

consiste na combinação de 4 fármacos, sendo eles a isoniazida (INH) **2**, rifampicina (RIF) **3**, pirazinamida (PIR) **4** e etambutol (EMB) **5**¹² (Tabela 1)

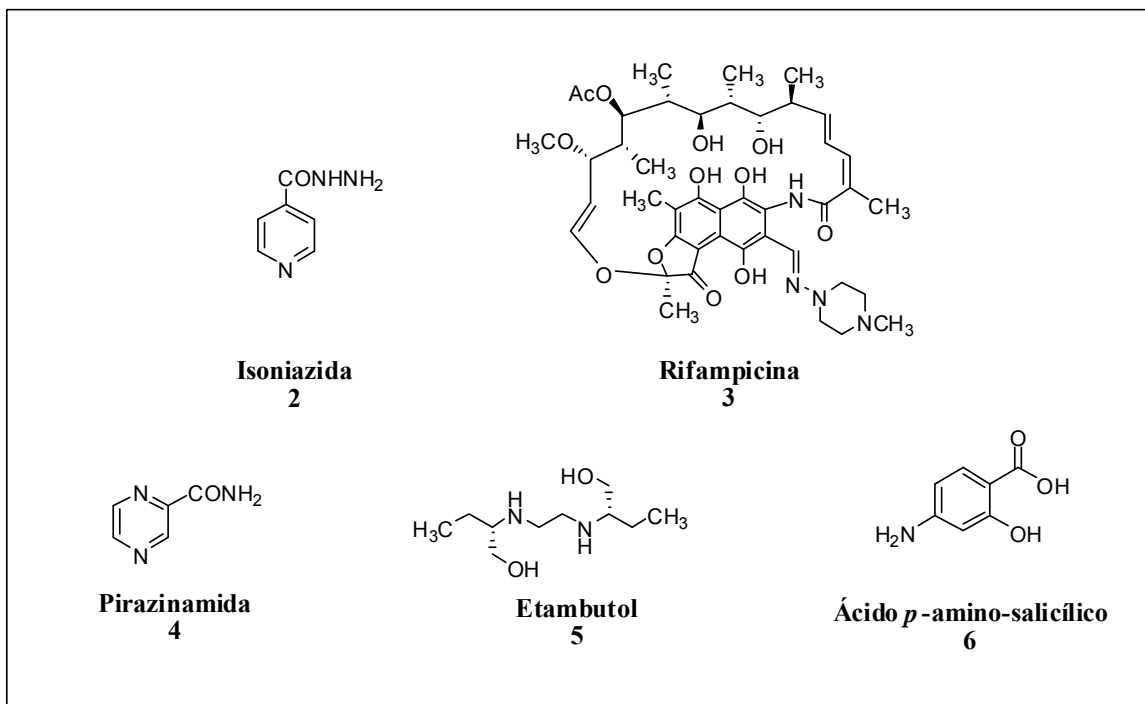


Figura 3: *Fármacos de primeira linha utilizados no tratamento da TB.*

Tabela 1: *Tratamento recomendado pela OMS no combate à TB*

Fármaco	Modo de ação	Forma utilizada
Isoniazida	Bactericida	Tablete de 100 mg, 300 mg
Rifampicina	Bactericida	Tablete ou cápsula de 150 mg, 300 mg
Pirazinamida	Bactericida	Tablete de 400 mg
Etambutol	Bacteriostático	Tablete de 100 mg, 400 mg

Essa terapia é indicada nos casos de infecção por cepas de *M. tuberculosis* não-resistentes e dura entre 6 a 12 meses¹. O tratamento é dividido em duas partes, uma

¹² WHO/CDS/TB/2003.313 - Tratamento da tuberculose: guia para programa nacional, terceira edição revisada e aprovada pela STAG, Junho de 2004.

chamada fase intensiva e com 2 meses de duração e a outra chamada fase de continuação, que pode durar até 10 meses. Na primeira parte do tratamento, administram-se os 4 fármacos citados anteriormente. Após esse período, continua-se o tratamento com INH e RIF por pelo menos 4 meses¹¹. Vale ressaltar dois aspectos importantes relacionados ao tratamento da TB: os fármacos utilizados terapêuticamente apresentam diversos efeitos colaterais como náusea, vômito, perda da acuidade visual, neuropatia periférica, asma, perda de equilíbrio, diminuição da audição, icterícia, cegueira e hepatotoxicidade¹. Adicionalmente, os sintomas da TB desaparecem, em geral, nas primeiras semanas de tratamento, o que leva os pacientes a aderirem somente à fase intensiva da terapia, mas não à fase de continuação, a qual é igualmente importante para que o sistema imunológico se restabeleça. Com isso, apesar do tratamento da TB não ser elevado (cerca de US\$ 20 para um período de 6 meses de tratamento), o abandono do tratamento faz com que surjam novas cepas resistentes aos fármacos empregados¹³.

1.3. Tuberculose Multi-resistente aos Fármacos:

Classifica-se como TB multi-resistente, aquela linhagem de bacilo resistente pelo menos à Rifampicina (RIF) ou Isoniazida (INH), sendo necessário tratar esse paciente por até 24 meses e com um regime baseado em outros agentes tuberculostáticos. A terapia contra a TB multi-resistente utiliza RIF ou INH (aquela substância que ainda for ativa contra a linhagem resistente) em combinação com fármacos de segunda escolha. Apesar de existirem muitos destes fármacos, ainda não há um protocolo de tratamento bem definido, principalmente devido aos efeitos colaterais apresentados por estes compostos e a co-infecção por HIV^{14,15,16}. Dentre as substâncias que devem ser incluídas neste regime terapêutico, podemos destacar a kanamicina **7**, amicacina **8**, capreomicina **9** e alguns representantes da classe das fluorquinolonas, tais como ciprofloxacina **10**, ofloxacina **11**, levofloxacina **12** ou, mais recentemente, a

¹³ <http://www.fiocruz.br/ccs/glossario/tuberculose.htm>, acessada em julho de 2006

¹⁴ Mitnick, C.; Bayona, J.; Palacios, E.; Shin, S.; Furin, J.; Alcantara, F.; Sanchez, E.; Sarria, M.; Becerra, M.; Fawzi, M. C.; Kapiga, S.; Neuberger, D.; Maguire, J. H.; Kim, J. Y.; Farmer, P. N.; “Community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis in Lima, Peru”, *N. Engl. J. Med.*, 2003, *348*, (2), 119–128.

¹⁵ Di Perri, G.; Bonora, S.; “Which agents should we use for the treatment of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis”, *J. Antimicrob. Chemother.*, 2004, *54*, (3), 593–602.

¹⁶ Mukherjee, J. S.; Rich, M. L.; Succi, A. R.; Joseph, J. K.; Viru, F. A.; Shin, S. S.; Furin, J. J.; Becerra, M. C.; Barry, D. J.; Kim, J. Y.; Bayona, J.; Farmer, P.; Smith Fawzi, M. C.; Seung, K. J.; “Programmes and principles in treatment of multidrug-resistant tuberculosis”, *Lancet*, 2004, *363*, (9407), 474–481.

sparfloxacin¹⁰ **13** (Figura 4). Foi provado que essa classe de compostos é indispensável para o tratamento da TB multi-resistente^{17,18}.

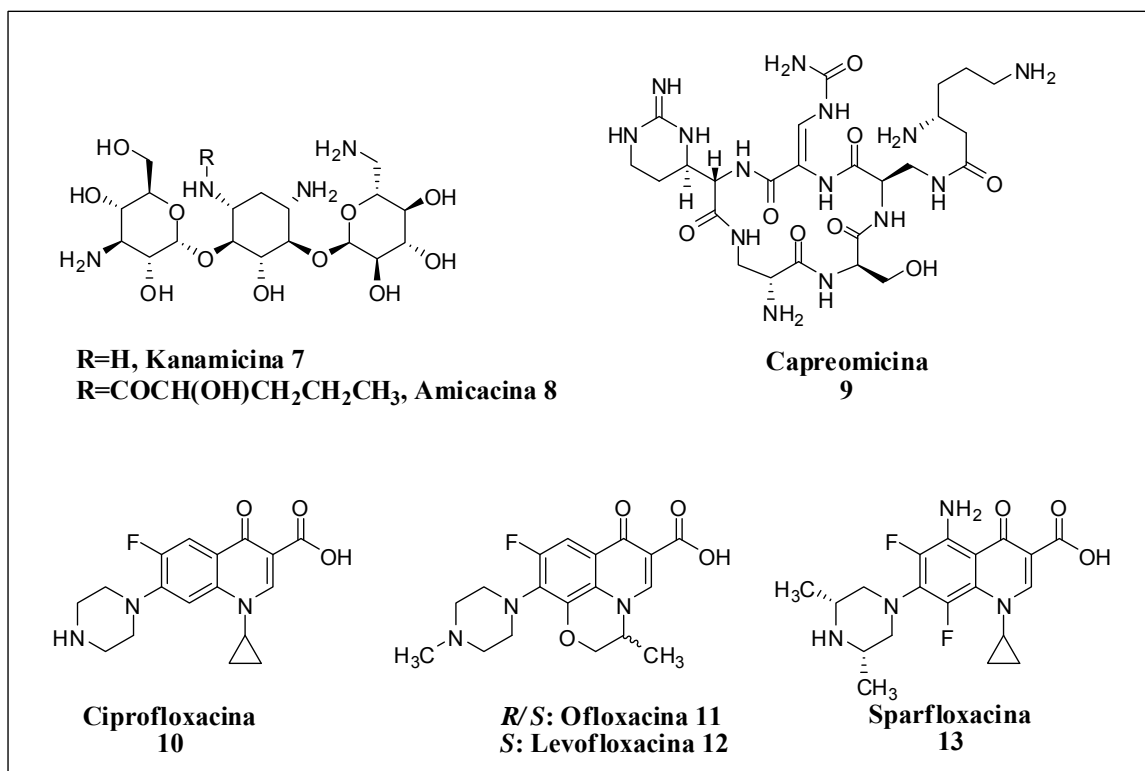


Figura 4: *Fármacos de segunda escolha utilizados no combate à TB*

Outros fármacos podem ser utilizados no tratamento, como por exemplo, a ciclosserina **14**, a etionamida **15**, a protionamida **16** e a clofazimina **17** (Figura 5). Segundo a Organização Mundial de Saúde, o custo para se tratar a TB multi-resistente é cerca de 1400 vezes maior que o tratamento regular.

¹⁷ O'Brien, R. J.; "Development of fluoroquinolones as first line drugs for tuberculosis – at long last!" *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2003, 168, (11), 1266–1268.

¹⁸ Bryskier, A.; Lowther, J.; "Fluoroquinolones and tuberculosis", *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 2002, 11, (2), 233–258.

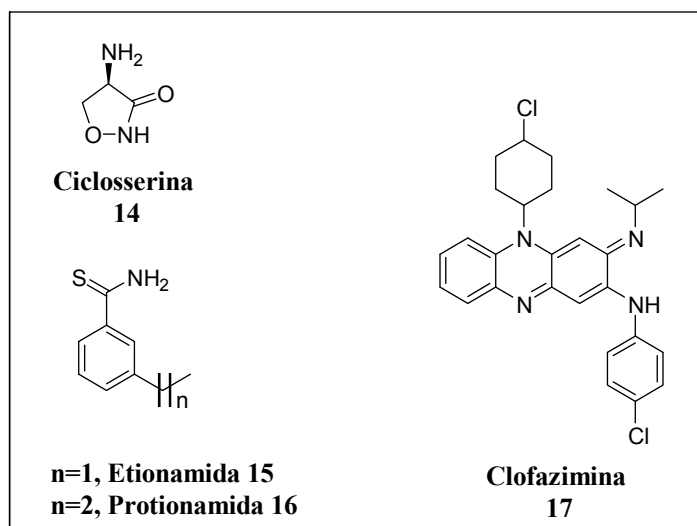


Figura 5: Outros fármacos de segunda escolha

1.4. Novas classes de protótipos para agentes tuberculostáticos:

Como já foi dito, algumas linhagens de *M. tuberculosis* são capazes de adquirir resistência aos fármacos utilizados em seu tratamento, porém, a classe mais nova de drogas capaz de combater o agente etiológico causador da TB foi introduzida há aproximadamente 35 anos¹⁹.

Atualmente, existem diversas substâncias que apresentam promissora atividade contra o bacilo da tuberculose (antimicobacteriano): a Linezolida (**18a**), a Eperezolida (**19**) e o composto **PA-824** (**20**) (Figura 6). As duas primeiras pertencem à classe das oxazolidinonas, sendo que a Linezolida já foi testada em pacientes com TB multi-resistente a fármacos com ótimos resultados^{20,21}. O **PA-824** é um nitroimidazol que se encontra em fase de testes pré-clínicos¹⁹. Os triazóis **18b** e **18c** sintetizados pela Dra. Marília dos Santos Costa do nosso grupo de pesquisa também apresentou resultados promissores de inibição do crescimento bacteriano, ambos com MIC=2,5 µg/mL²². Além disso, duas séries de derivados da isoniazida feitas por nosso grupo de pesquisa de

¹⁹ De Souza, M. V. N.; “Promising Drugs Against Tuberculosis”, *Rec. Pat. Anti-Infec. Drug Dis.*, 2006, 1, (1), 33-44.

²⁰ Ross, J. E.; Anderegg, T. R.; Sader, H. S.; Fritsche, T. R.; Jones, R. N.; “Trends in Linezolid susceptibility patterns in 2002: Reports from the worldwide Zyvox annual appraisal of potency and spectrum program”, *Diagnostic Microbiology and infectious disease*, 2005, 52, (1), 53-58.

²¹ Lippe, B.; Sandven, P.; Brubakk, O.; “Efficacy and safety of linezolid in multidrug resistance tuberculosis (MDR-TB) – a report of ten cases”, *Journal of Infections*, 2005, 1-5.

²² Costa, M. S.; Boechat, N.; Rangel, E. A.; Silva, F. C.; De Souza, A. M. T.; Rodrigues, C. R.; Castro, H. C.; Junior, I. N.; Lourenço, M. C. S.; Wardell, S. M. S. V.; Ferreira, V. F.; “Synthesis, tuberculosis inhibitory activity, SAR study of N-substituted-phenyl-1,2,3-triazole derivatives”, *Bioorg. Med. Chem.*, 2006, 14, (24), 8644-8653.

Far-Manguinhos – FIOCRUZ (Figura 7) também apresentaram resultados promissores de inibição de crescimento bacteriano, inclusive de cepas multirresistentes²³.

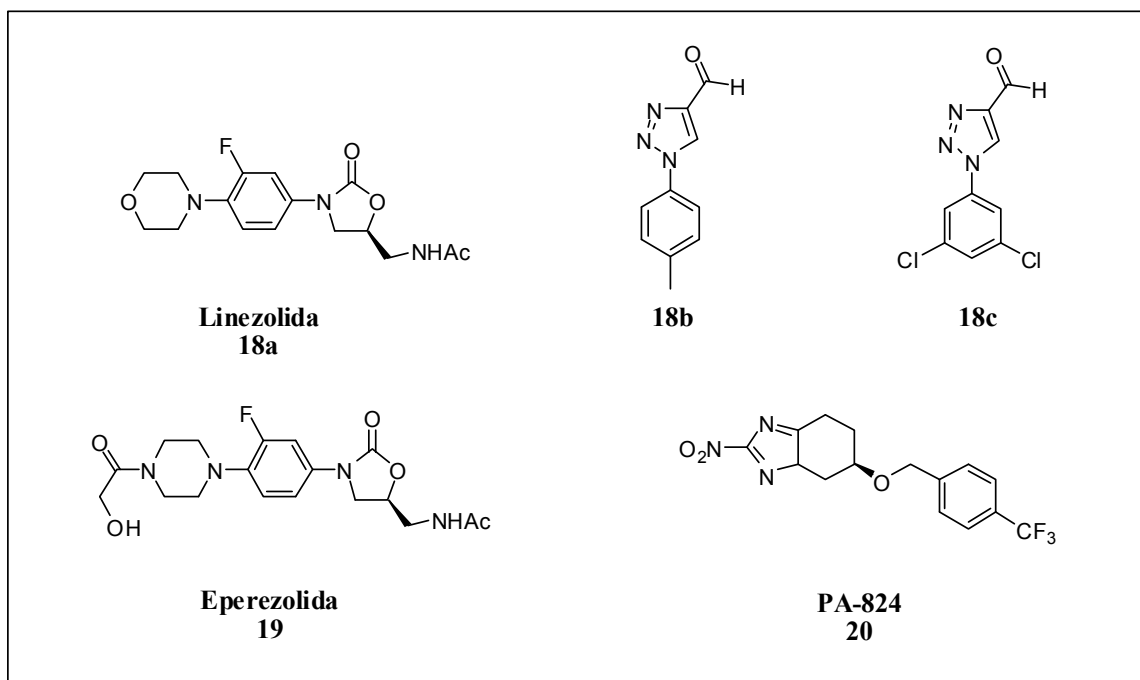


Figura 6: Protótipos de fármacos promissores no tratamento da TB

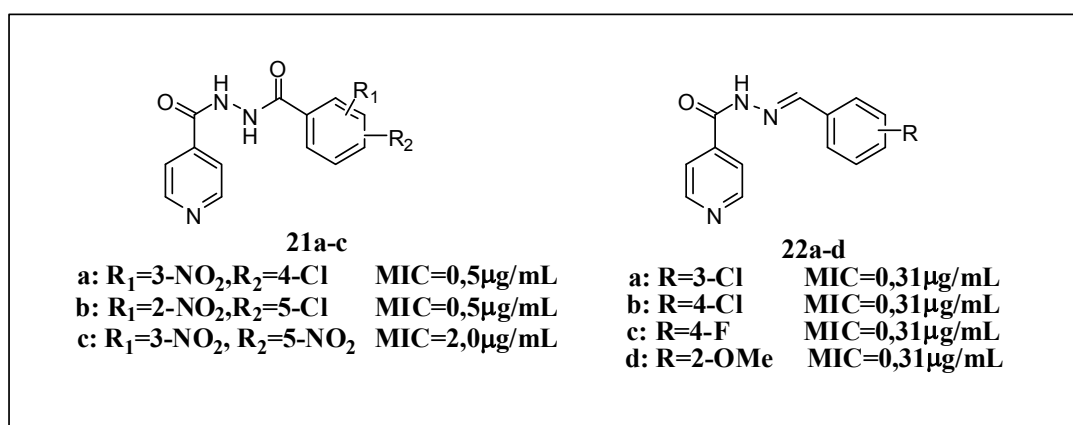


Figura 7: Novas substâncias tuberculostáticas análogas da isoniazida sintetizadas por nosso grupo de pesquisa.

²³ (a) Souza, M. V. N.; Junior, I. N.; Lourenço, M. C. S.; Miranda, G. B. P.; Vasconcellos, T. R. A.; Pais, K. C.; Junior, J. P.; Wardell, S. M. V.; Wardell, J. L.; "Synthesis and In Vitro Anti-Tubercular Activity of a Series of N'-(Disubstitutedbenzoyl)isoniazid Derivatives", *Lett. Drug Des. Discovery*, 2006, 3, (6), 424-428; (b) Junior, I. N.; Lourenço, M. C. S.; Henriques, M. G. M. O.; Ferreira, B.; Vasconcellos, T. R. A.; Peralta, M. A.; Oliveira, P. S. M.; Wardell, S. M. S. V.; Souza, M. V. N.; "Synthesis and antimycobacterial activity of N'[(E)-(disubstituted-phenyl)methylidene]isonicotino-hydrazine derivatives", *Lett. Drug Des. Discovery*, 2005, 2, (7), 451-455.

1.5. D-Manitol:

O D-manitol (**23**) (Figura 8) é um carboidrato natural encontrado em diversos vegetais como beterraba, cebola, aipo, figo e azeitonas²⁴. Além disso, está presente em alguns exsudatos de árvores e algas marinhas, dos quais pode ser obtido por meio de

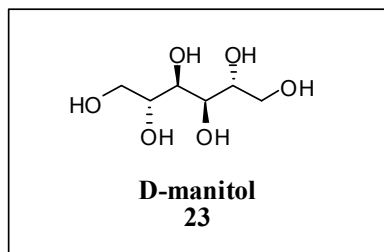


Figura 8: Estrutura do D-manitol (**23**)

extração com álcool a quente. O maná²⁵ obtido da *Fraximus ornus* (Fam. *Oleaceae*) pode conter de 60 a 90% de D-manitol como principal constituinte²⁶. No entanto, sua concentração na natureza não é o suficiente para justificar sua extração comercial, o que faz com que seja obtido industrialmente, em mistura com o D-sorbitol a partir da hidrólise da sacarose e posterior hidrogenação da frutose.

O D-manitol é uma substância que se encontra sob a forma de um pó branco e ao cristalizar, adquire a forma de prismas ortorrômbicos e, às vezes, aglomerados de agulhas finas. Seu sabor é levemente doce, inodoro e provoca certo frescor quando na boca. Seu ponto de fusão é entre 165-168°C, sua densidade é aproximadamente 1,52 g/mL a 20°C e é altamente solúvel em água e piridina, bem como álcool a quente. É pouco solúvel em álcool a frio e insolúvel em éter etílico²⁷. Sua solução aquosa mostra-se inativa ou levemente levógira²⁸. Por ser uma matéria prima muito barata, é bastante utilizada para os mais diversos fins.

1.6. Aplicações gerais:

Por ser um poliol altamente versátil, vem sendo utilizado para os mais diversos fins (Esquema 1). Na indústria farmacêutica, é usado como excipiente do tipo diluente

²⁴ <http://inventabrasilnet.t5.com.br/manitol.htm> acessada em maio de 2006.

²⁵ Utiliza-se este termo para designar certas secreções açucaradas, secas, exsudadas dos tecidos vegetais. De modo geral, as farmacopéias descrevem como maná a secreção originada do *Fraximus ornus*, espécie de freixo da região mediterrânica cultivada desde há séculos na Sicília e Calábria.

²⁶ Costa, A. F.; “Farmacognosia”, Vol. II 5ª ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, **2002**.

²⁷ Martin, E. W.; Cook, E. F.; Leuallen, E. E.; Osol, A.; Tice, L. F.; van Meter, C. T.; “Farmacia Práctica de Remington”, 2ª ed. Ciudad de México: Unión Tipográfica Editorial Hispano Americana, **1965**.

²⁸ Costa, A. F.; “Farmacognosia: Farmacognosia Experimental”, Vol. III 3ª ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, **2000**.

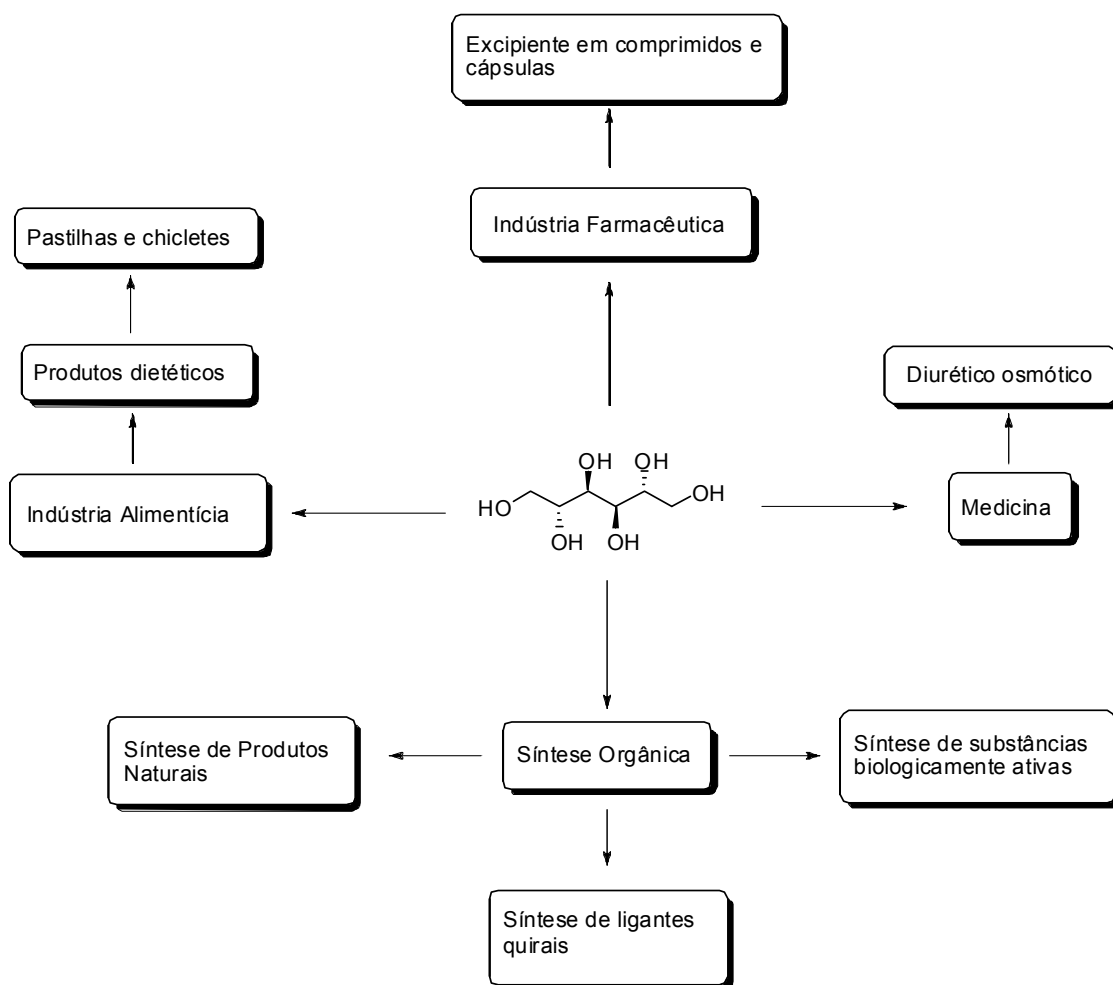
em comprimidos, especialmente aqueles destinados a dissolverem-se na boca, devido à agradável sensação de doçura e frescor mencionados anteriormente. Por não ser higroscópico, é aconselhável em comprimidos contendo compostos sensíveis à umidade, tais como ácido acetilsalicílico e vitamina C, além de possuir excelentes propriedades de compressão mecânica. É um carboidrato incapaz de ser absorvido no trato gastrointestinal, sendo eliminado com facilidade por filtração glomerular. Dessa forma, o D-manitol encontra aplicação na medicina²⁹ como um diurético osmótico, sendo utilizado em neuroanestesia e neuroreanimação³⁰ para diminuir o volume e edema cerebrais em pacientes com traumatismo craniano³¹ e a pressão intraocular. Também é útil como agente de diagnóstico em provas de função renal e no tratamento e prevenção de falência aguda renal, reduzindo o acúmulo excessivo de fluido celular e assim, aumentando a excreção urinária. O mecanismo pelo qual atua como um diurético osmótico reside no fato de ser uma molécula grande, que permanece no espaço vascular corporal. Esse fenômeno cria um gradiente osmótico entre o tecido e o espaço intravascular, que resulta em um movimento de líquido do primeiro para o último.

Por sua característica edulcorante, torna-se bastante atraente do ponto de vista da indústria alimentícia dietética, pois é um carboidrato que possui valor calórico reduzido, uma vez que é absorvido apenas parcialmente no intestino delgado. O restante é metabolizado por bactérias presentes no intestino grosso. Além disso, a pouca quantidade que é absorvida, não depende da insulina para que seja metabolizada.

²⁹ A forma medicamentosa do D-manitol é conhecida como Osmitrol® e, em geral, é uma solução aquosa entre 15 a 25%.

³⁰ Archer, D. P. ; Freymond, D. ; Ravussin, P. ; “Utilisation du Mannitol en neuroanesthésie et neuroréanimation”, *Ann. Françaises Anesth. Reanim.*, **1995**, *14*, (1), 77-82.

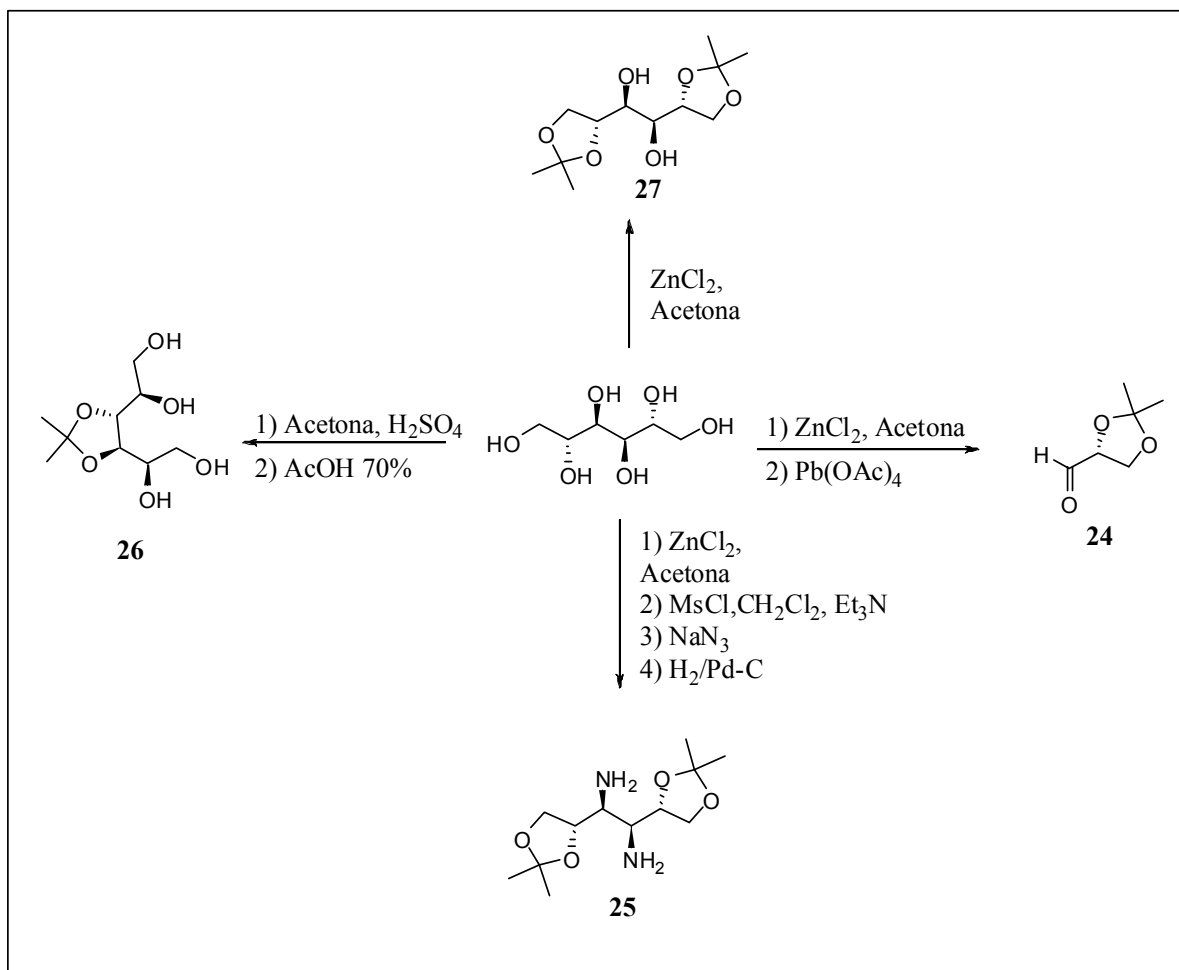
³¹ Duchateau, F. X. ; Burnod, A. ; Chollet, C. ; Ricard-Hibon A. ; Samain, E. ; Marty, J. ; “Enquete sur l’Utilisation du mannitol en reanimation préhospitalière en Ile de France”, *Ann. Françaises Anesth. Reanim.*, **2004**, *23*, (9), 879-883.



Esquema 1: Aplicações gerais do D-manitol

1.7. Uso do D-manitol em síntese orgânica:

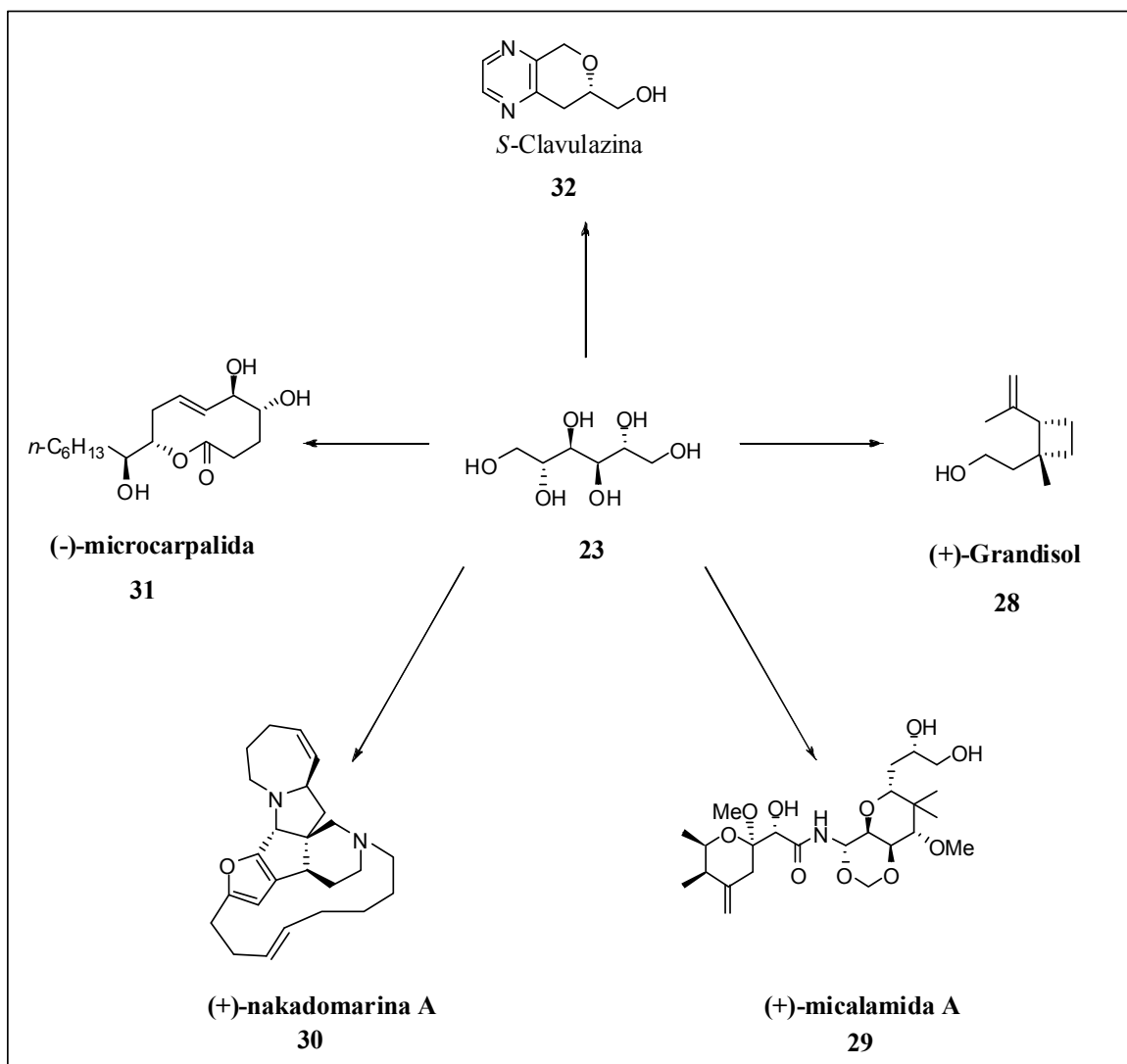
Do ponto de vista de síntese orgânica, o D-manitol (**23**), apresenta ampla aplicação, pois possui eixo de simetria C_2 e 4 centros quirais, o que o torna um excelente material de partida para síntese de blocos de construção quirais (*chiral building blocks*) úteis na obtenção de diversos compostos enantiomericamente puros e biologicamente ativos (Esquema 2). No que diz respeito à síntese de produtos naturais, o D-manitol (**23**) já foi extensivamente utilizado para obtenção de moléculas bastante complexas (Esquema 3).



Esquema 2: Blocos de construção quirais obtidos a partir do D-manitol³²

³² Bols, M.; "Carbohydrate Building Blocks", New York: John Wiley and Sons Inc., 1996.

1.7.1. Síntese de Produtos Naturais:

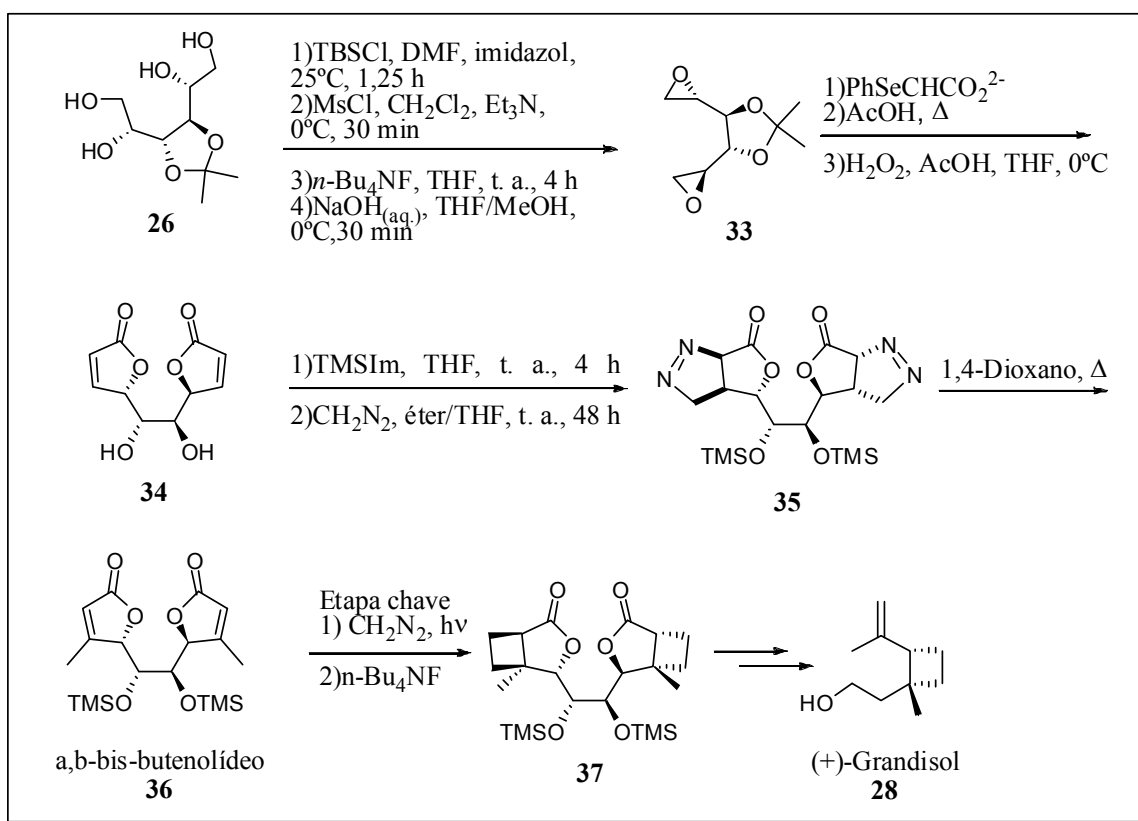


Esquema 3: Produtos naturais sintetizados a partir do D-manitol.

O (+)-Grandisol **28** é o principal constituinte do feromônio de atração sexual do besouro *Anthonomus grandis* Boheman, uma praga comum em plantações de algodão. Sua síntese total³³ iniciou-se a partir do monoacetnídeo do D-manitol **26** (Esquema 4) obtido comercialmente. O intermediário bis-butenolídeo **34** foi obtido a partir do bis-epóxido **33** através de uma seqüência reacional *one-pot*, sendo a primeira etapa uma dupla adição do diânion do ácido fenil-selenoacético, seguida de uma lactonização induzida por ácido acético e posterior oxidação com peróxido de hidrogênio das funções seleneto e conseqüentemente eliminação térmica. Após proteção das hidroxilas desse intermediário com cloreto de trimetilsilil, introduziram-se as metilas nas posições β -

³³ De March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Raya, J.; "Highly Efficient, Enantioselective Synthesis of (+)-grandisol from a C₂-symmetric bis (α,β -butenolides)", *Org. Lett.*, **2000**, 2, (2), 163-165.

carbonílicas após tratamento com diazometano, obtendo-se a bis-pirazolina **35** que após pirólise, forneceu o intermediário chave α - β -bis-butenolídeo **36**. A etapa chave foi uma dupla fotocicloadição [2+2] as duas insaturações do intermediário α , β -bis-butenolídeo **36**, permitindo a obtenção do (+)-Grandisol (Esquema 4).



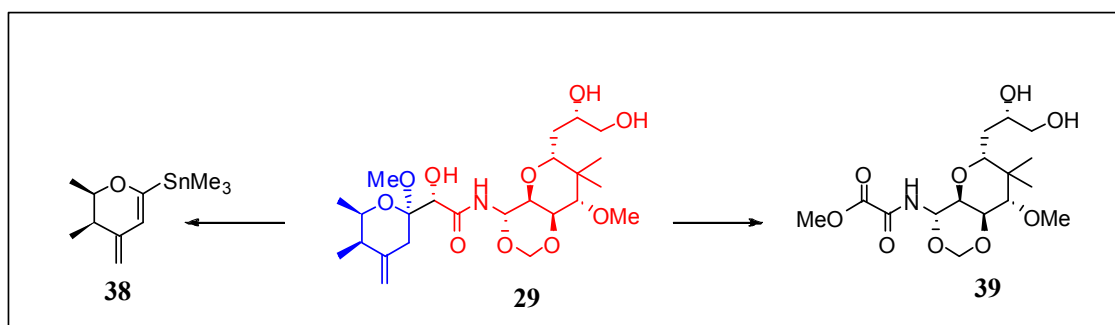
Esquema 4: Síntese do (+)-Grandisol

A (+)-micalamida A (**29**) é um produto natural isolado de esponjas do gênero *Mycale*³⁴ e tem a característica de atuar bloqueando a ativação de células T, além de apresentar importante atividade antitumoral, antiviral e imunossupressora.³⁵ Kagawa e colaboradores³⁶ sintetizaram-na, de modo convergente, a partir dos fragmentos **38** e **39** ambos obtidos inicialmente de **23** (Esquema 5).

³⁴ Perry, N. B.; Blunt, J. W.; Munro, M. H. G.; "Mycalamide A, an Antiviral Compound from a New Zealand sponge from the genus *Mycale*", *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, (14), 4850-4851.

³⁵ Galvin, F.; Freeman, G. J.; Razi-Wolf, Z.; Benacerraf, B.; Nadler, L.; Reiser, H.; "Effects of cyclosporine- A, FK-506 and mycalamide-A on the activation of murine-CD4+ T-cells by the murine B-7 antigen", *Eur. J. Immunol.*, **1993**, *23*, (1), 283-286.

³⁶ Kagawa, N.; Ihara, M.; Toyota, M.; "Total synthesis of (+)-mycalamide A", *Org. Lett.*, **2006**, *8*, (5), 875-878.



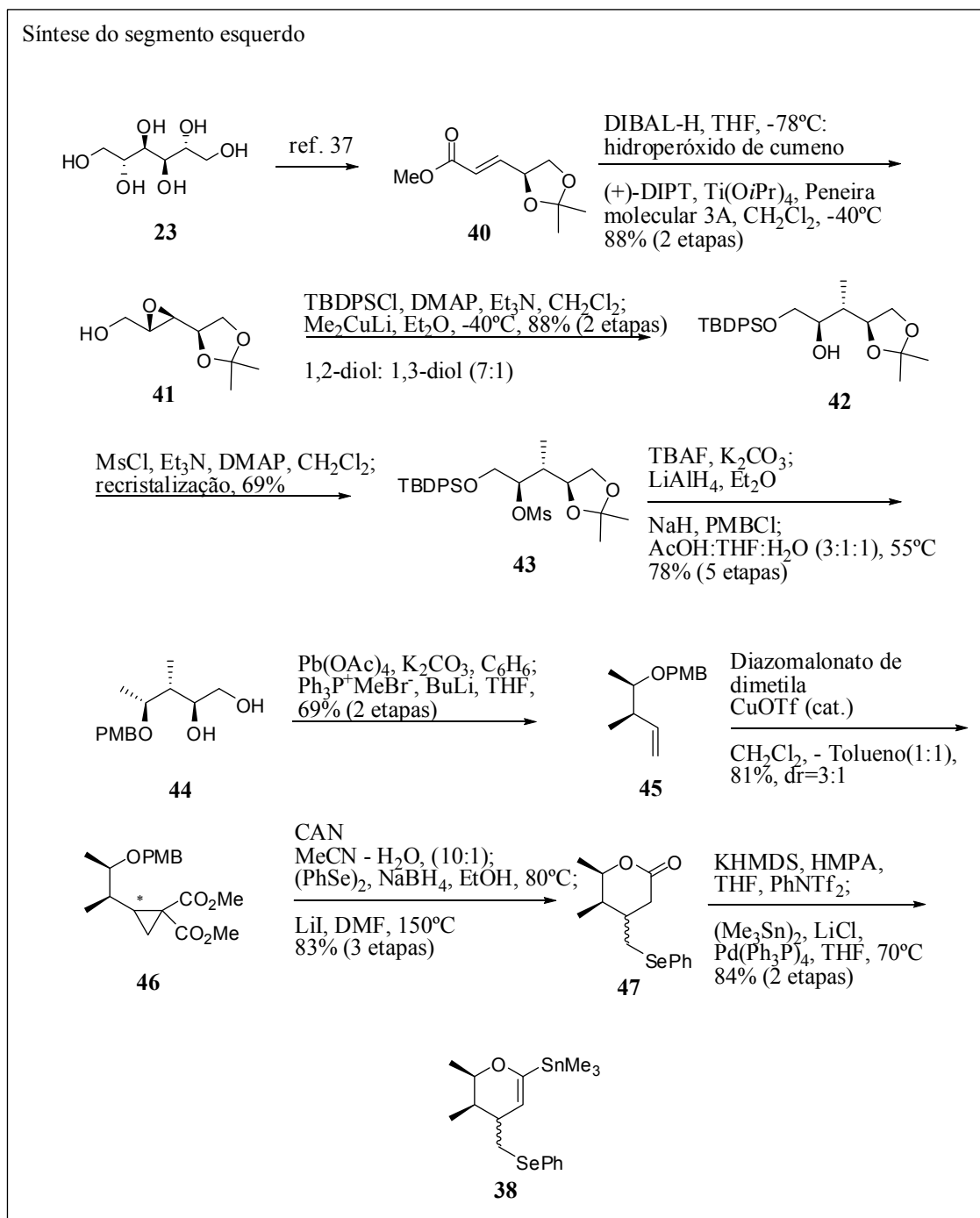
Esquema 5: Obtenção da (+)-micalamida **29** a partir dos fragmentos **38** e **39**.

Primeiramente, foi sintetizado o fragmento **38** a partir de **23** (Esquema 6). A construção desse anel tetrahidropirânico foi realizada após a síntese do intermediário **40** de acordo com o procedimento descrito na literatura³⁷. Posteriormente, a redução de **40** com DIBAL-H seguida da reação de epoxidação assimétrica de Sharpless, forneceu o epoxi álcool **41** em 88%, o qual teve sua hidroxila protegida com TBDPSCI e em seguida sofreu uma reação de metilação-abertura de epóxido regioseletiva para fornecer **42**. O diol **44** foi obtido a partir de **43**, produto esse oriundo da reação de metilação de **42**. Este diol **44** foi então transformado na olefina **45** através de uma clivagem oxidativa seguida de uma reação de Wittig. Finalmente, utilizou-se Triflato de Cobre (CuOTf) para promover uma ciclopropanação intermolecular fornecendo **46** em uma mistura de diastereoisômeros na proporção 3:1. Após a remoção do grupo de proteção PMB, foi feita uma reação de lactonização de **46** com di-seleneto de di-fenila e boroidreto de sódio seguida da reação de Krapcho³⁸ para fornecer a lactona **47**. Esta foi então convertida no enol triflato correspondente, o qual foi transformado no vinil estanho **38** através de procedimento também já descrito na literatura³⁹.

³⁷ Takano, S.; Kurotaki, M.; Takahashi, M.; Ogasawara, K.; "Practical synthesis of some versatile chiral building blocks from D-mannitol", *Synthesis*, **1986**, *5*, 403-406.

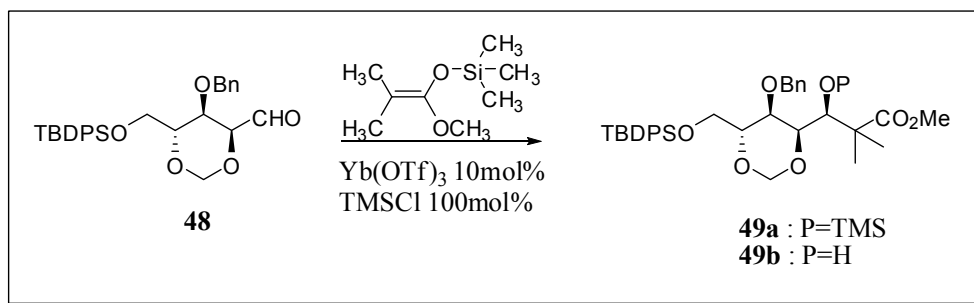
³⁸ (a) Krapcho, A. P.; "Synthetic applications of dealkoxycarbonylations of malonate esters, β -keto-esters, α -cyano-esters and related compounds in dipolar aprotic media 1", *Synthesis*, **1982**, *10*, 805-822; (b) Krapcho, A. P.; "Synthetic applications of dealkoxycarbonylations of malonate esters, β -keto-esters, α -cyano-esters and related compounds in dipolar aprotic media 1", *Synthesis*, **1982**, *11*, 893-914.

³⁹ Farina, V.; Krishnamurty, V.; Scott, W. J. J.; "The Stille reaction", *Org. React.*, **1997**, *50*, 1-652.



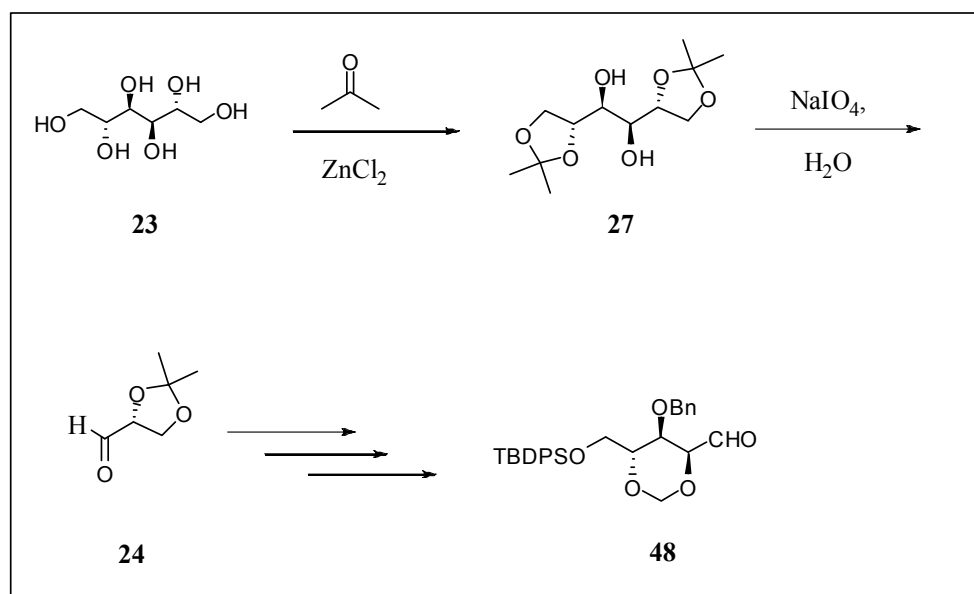
Esquema 6: Síntese do fragmento esquerdo de (+)-micalamida 29^{36,37}

A síntese do fragmento direito efetuada pelos autores utilizou como etapa chave uma reação do tipo aldol cruzada promovida por um ácido de Lewis entre o aldeído 48 e metil-trimetil-silil-dimetilceteno acetal. Utilizou-se o Triflato de itérbio (Yb(OTf)₃) como ácido de Lewis, obtendo-se uma mistura de dois produtos (Esquema 7).



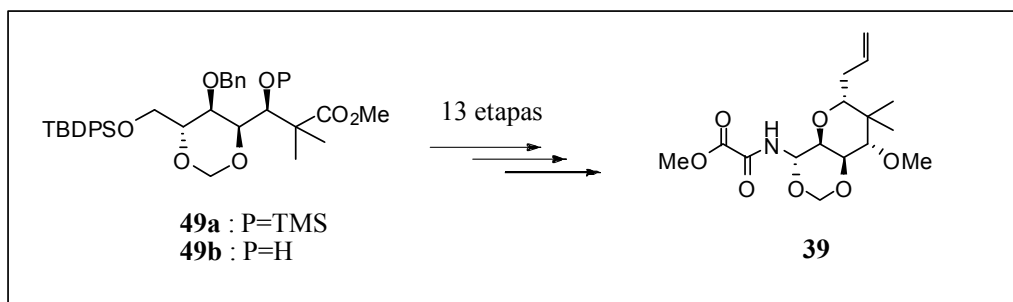
Esquema 7: *Etapa chave de aldol cruzada utilizada na síntese do segmento direito de (+)-micalamida 29.*

Para a síntese do aldeído chave usado na etapa acima, partiu-se do gliceraldeído **24**, que por sua vez, foi obtido a partir do D-manitol **23** através de uma seqüência de etapas já descrita na literatura (Esquema 8).



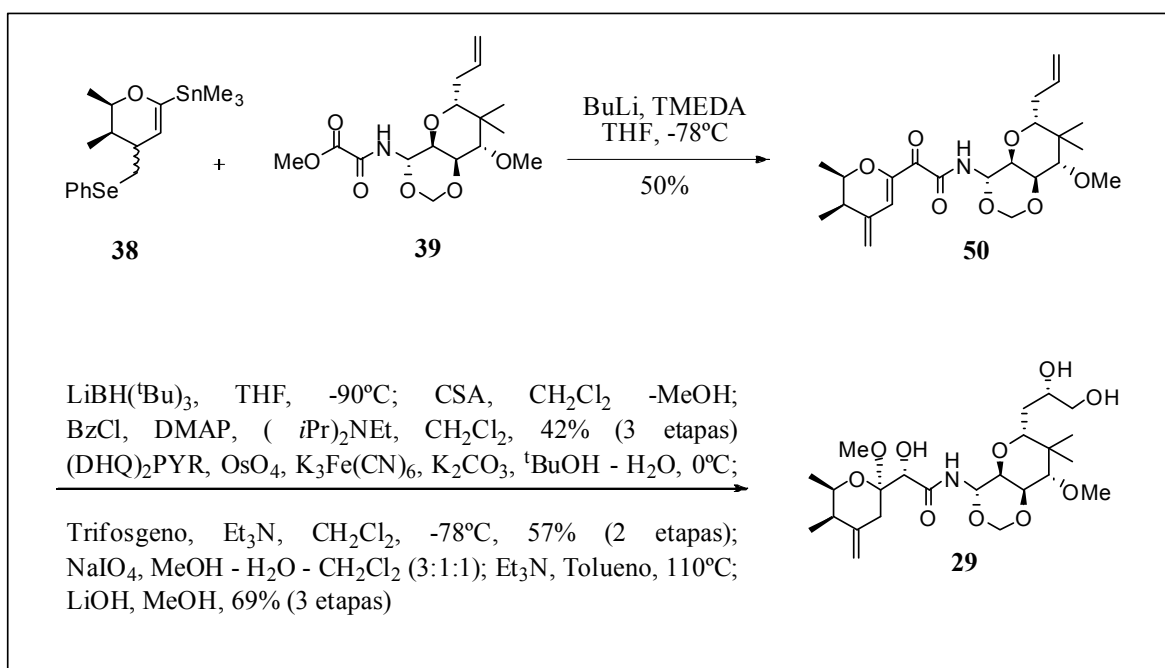
Esquema 8: *Síntese do intermediário 48 a partir do D-manitol.*

A partir de **49a** e **49b**, foi então sintetizado o segmento direito **39** através de uma seqüência reacional de 13 etapas (Esquema 9).



Esquema 9: *Síntese do segmento direito a partir dos intermediários 49a e 49b*

Após a síntese dos fragmentos **38** e **39**, reagiu-se um com outro na presença de butil-lítio (BuLi) como base na presença do quelante TMEDA em solvente etéreo para formar o intermediário **50**, que foi submetido a uma série de reações de transformação de suas funções^{36,39} para fornecer a Micalamida A (**29**) (Esquema 10).

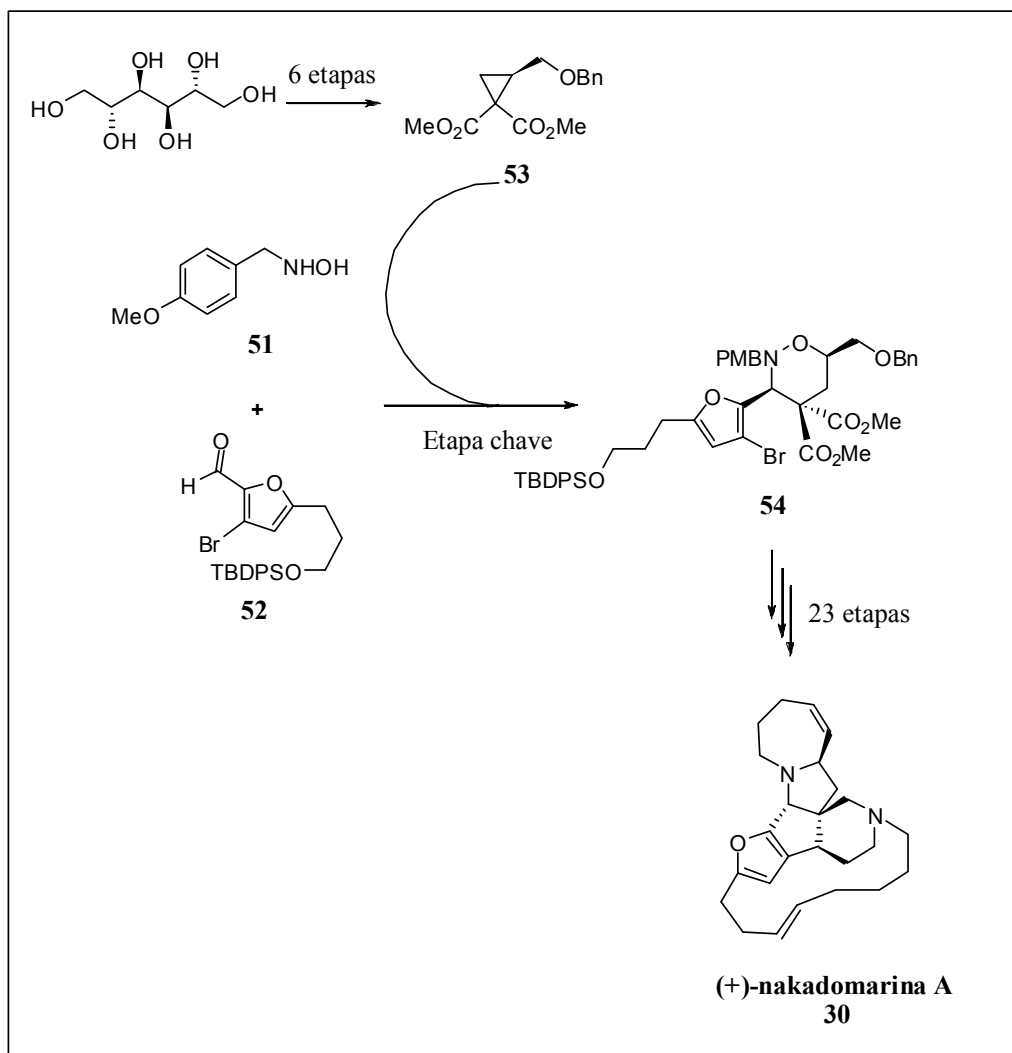


Esquema 10: Síntese da (+)-Micalamida A (**29**) a partir da reação entre os intermediários **38** e **39**.

A (+)-nakadomarina A (**30**) (Esquema 3) é uma substância pertencente à família das manzaminas e, dentre estas, a única que apresenta um anel furânico em sua estrutura⁴⁰, e pode ser isolada da esponja marinha *Amphimedon sp.* Uma de suas sínteses totais⁴¹ utiliza como etapa chave uma cicloadição multicomponente entre a hidroxilamina **51**, o aldeído **52** e o ciclopropano **53**. O intermediário chave obtido é a oxazina **54**, a qual teve sua configuração absoluta determinada pela quiralidade do anel ciclopropânico. Este, por sua vez, é obtido opticamente puro a partir do D-manitol **23** (Esquema 11)

⁴⁰ Kobayashi, J.; Watanabe, D.; Kawasaki, N.; Tsuda, M.; “Nakadomarin A, a Novel Hexacyclic Manzamine-Related Alkaloid from *Amphimedon* Sponge”, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, (26), 9236-9239.

⁴¹ Young, I. S.; Kerr, M. A.; “Total synthesis of (+)-nakadomarine A”, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, (5), 1465-1469.



Esquema 11: Síntese da (+)-nakadomarina A.

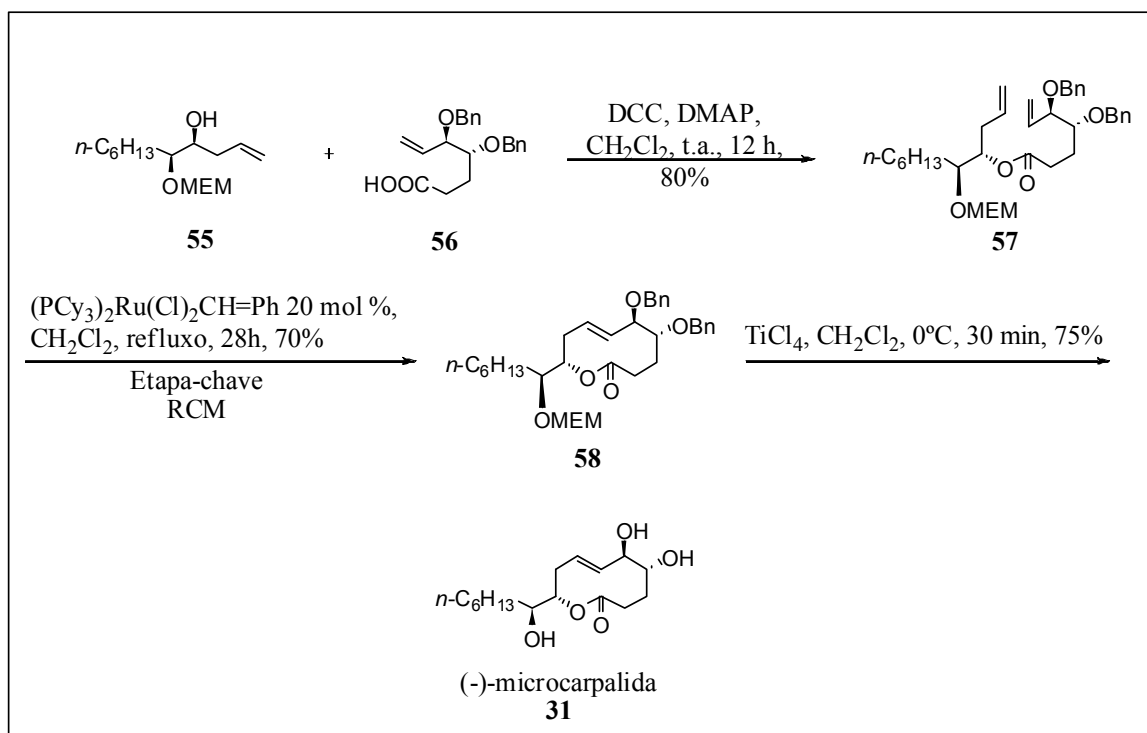
A (-)-microcarpalida **31** (Esquema 3) é uma substância isolada de um fungo endofítico presente na casca da árvore *Ficus microcarpa* L., capaz de atuar rompendo os filamentos de actina em células musculares⁴², constituindo-se assim uma substância potencialmente capaz de levar ao desenvolvimento de novos fármacos anticâncer⁴³. Sua síntese total foi realizada a partir dos intermediários **55** e **56** (Esquema 12), em uma reação de esterificação utilizando DCC e DMAP obtendo-se o intermediário chave diênico **57**, o qual foi submetido a uma reação de RCM⁴⁴ obtendo-se **58**. Após a

⁴² Ratnayake, A.S.; Yoshida, W.Y.; Mooberry, S.L.; Hemscheidt, T.; “The structure of microcarpalide, a microfilament disrupting agent from an endophytic fungus”, *Org. Lett.*, **2001**, 3, (22), 3479–3481.

⁴³ Ghosh, S.; Rao, R. V.; Shashidhar, J.; “Total synthesis of (-)-microcarpalide from D-mannitol”, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, (33), 5479-5481.

⁴⁴ Ferreira, V. F.; da Silva, F. C.; “Metátese em Síntese Orgânica e o Prêmio Nobel de Química de 2005 – Dos Plásticos à Indústria Farmacêutica”, *Quím. Nova na Escola*, **2005**, 22, 3-9.

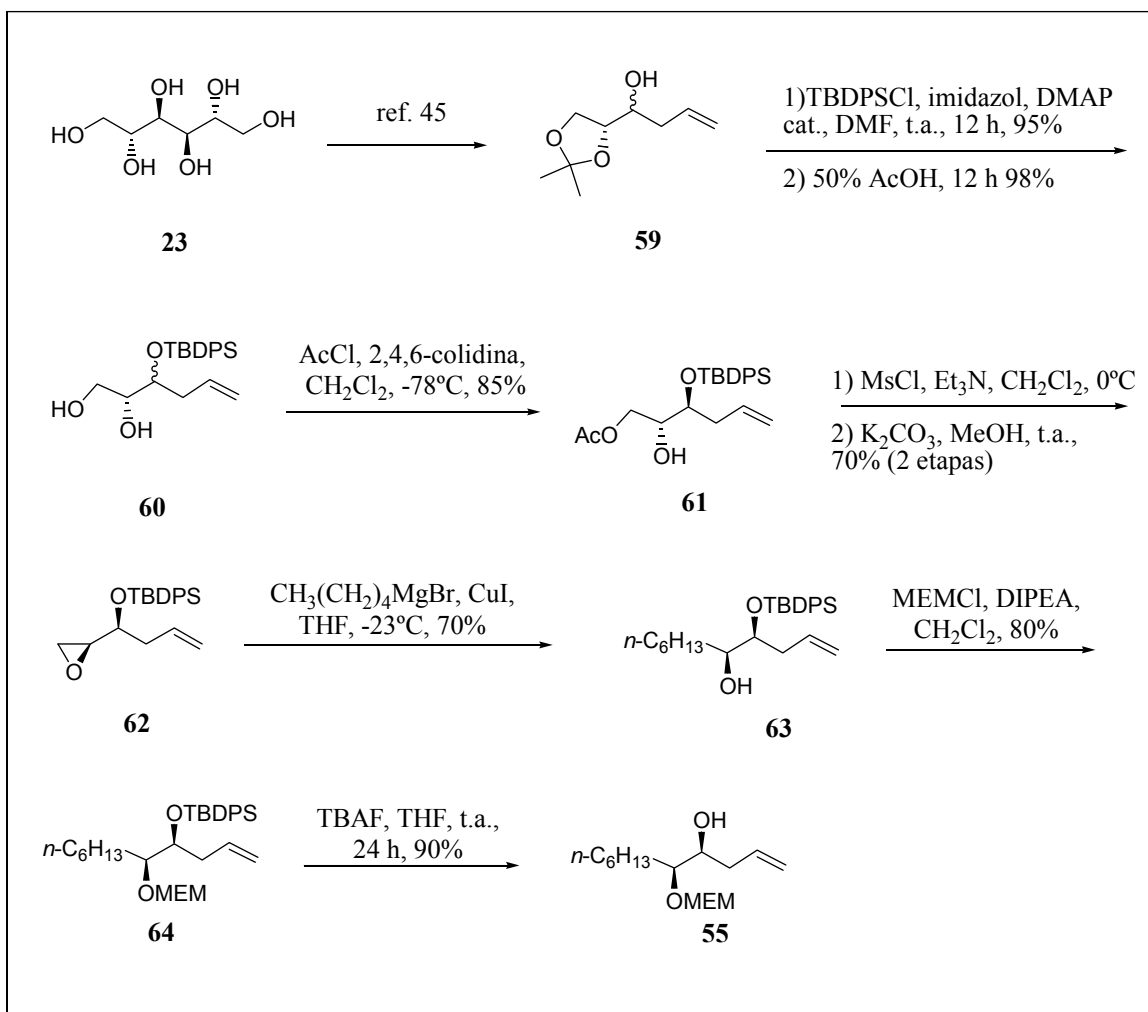
desproteção das hidroxilas com cloreto de titânio em diclorometano, obteve-se a microcarpalida em 42% de rendimento a partir dos intermediários **55** e **56** (Esquema 12).



Esquema 12: Síntese da (-)-microcarpalida (**31**) a partir dos precursores **55** e **56**.

A síntese do precursor **55** foi iniciada a partir de **59**, o qual foi preparado de acordo com procedimento já descrito na literatura⁴⁵ em uma razão diastereoisomérica de 9:1 em relação ao isômero desejado. Este álcool intermediário foi então protegido com TBDPSCI, e submetido a uma reação de desproteção do grupo isopropilideno fornecendo **60** seguida de uma acilação seletiva da hidroxila primária, fornecendo **61**. Após a obtenção do epóxido terminal **62** em duas etapas, promoveu-se a abertura desse epóxido com cuprato de *n*-pentila obtendo-se **63**, o foi protegido ao seu derivado MEM **64**. Finalmente, a des-sililação deste derivado forneceu o fragmento **55** (Esquema 13).

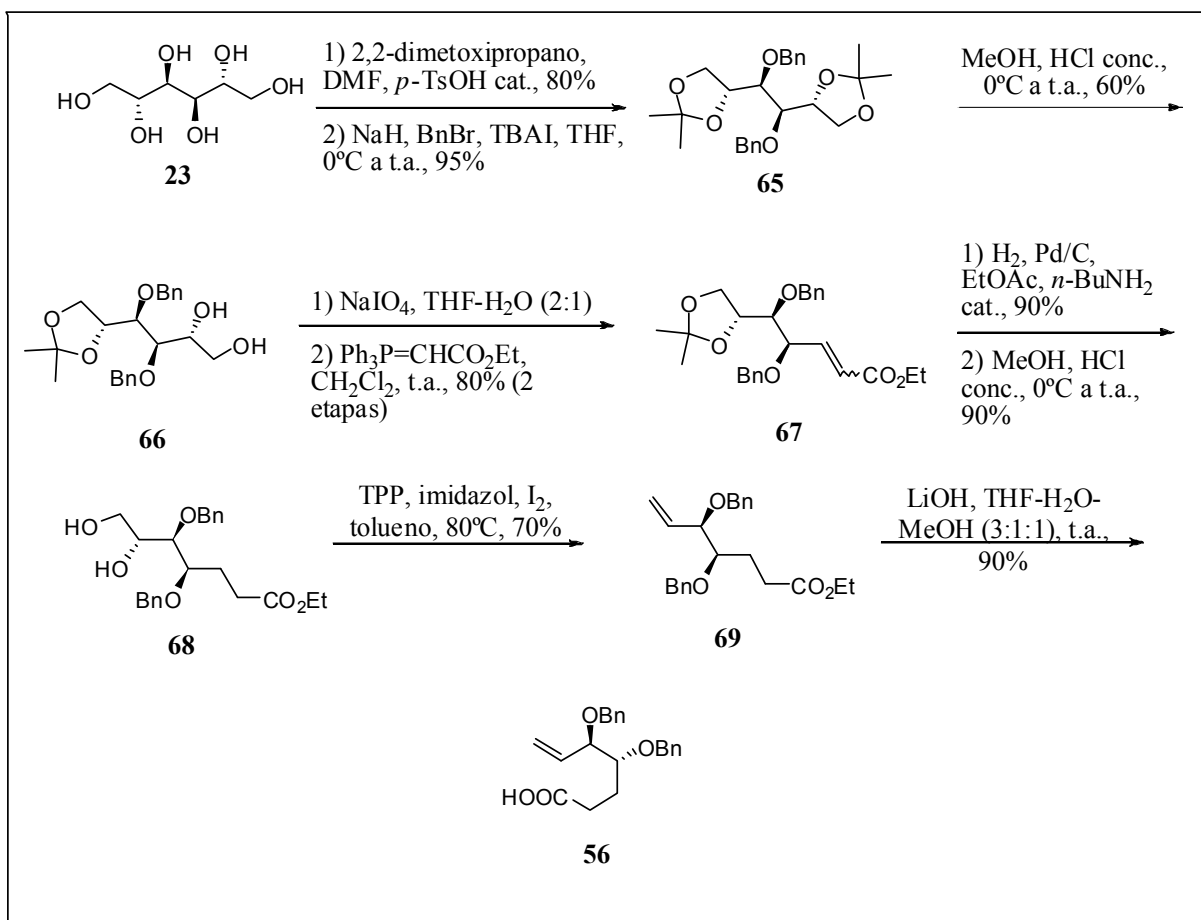
⁴⁵ Mulzer, J.; Angermann, A.; Münch, W.; “Enantiocontrolled and Diastereocontrolled Synthesis of chiral 1,2-diol derivatives from (R)-2,3-Di-O-isopropylidenglyceraldehyde - endo-brevicomín and exo - brevicomin”, *Liebigs Ann. Chem.*, **1986**, 5, 825-838.



Esquema 13: Síntese do precursor **55** utilizado na síntese da (-)-microcarpalida **31**.

A síntese do fragmento **56** também se iniciou a partir do D-manitol **23**, o qual foi submetido a uma reação de proteção seletiva das hidroxilas 1, 2, 5 e 6, seguida de benzilação das hidroxilas restantes 3 e 4, obtendo-se o intermediário **65**⁴⁶, o qual foi desprotegido seletivamente para fornecer o derivado diol **66**⁴⁶. Em seguida, este diol foi clivado por periodato e submetido a uma olefinação de Wittig obtendo-se **67** na razão diastereoisomérica de E/Z: 7:3. A redução da ligação dupla desses diastereoisômeros com H₂ sobre Pd-C seguida de desproteção do acetonídeo forneceu o derivado **68**. O tratamento desse derivado com TPP, imidazol e iodo permitiu obter o éster **69**, o qual foi saponificado ao fragmento desejado **56** (Esquema 14).

⁴⁶ Chakraborty, T. K.; Ghosh, S.; Rao, M. H. V. R.; Kunwar, A. C.; Cho, H.; Ghosh, A. K.; "2,5-Anhydro sugar diacid and 2,5-anhydro sugar diamine based C₂ symmetric peptidomimetics as potential HIV-1 protease inhibitors", *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, (51), 10121–10125.



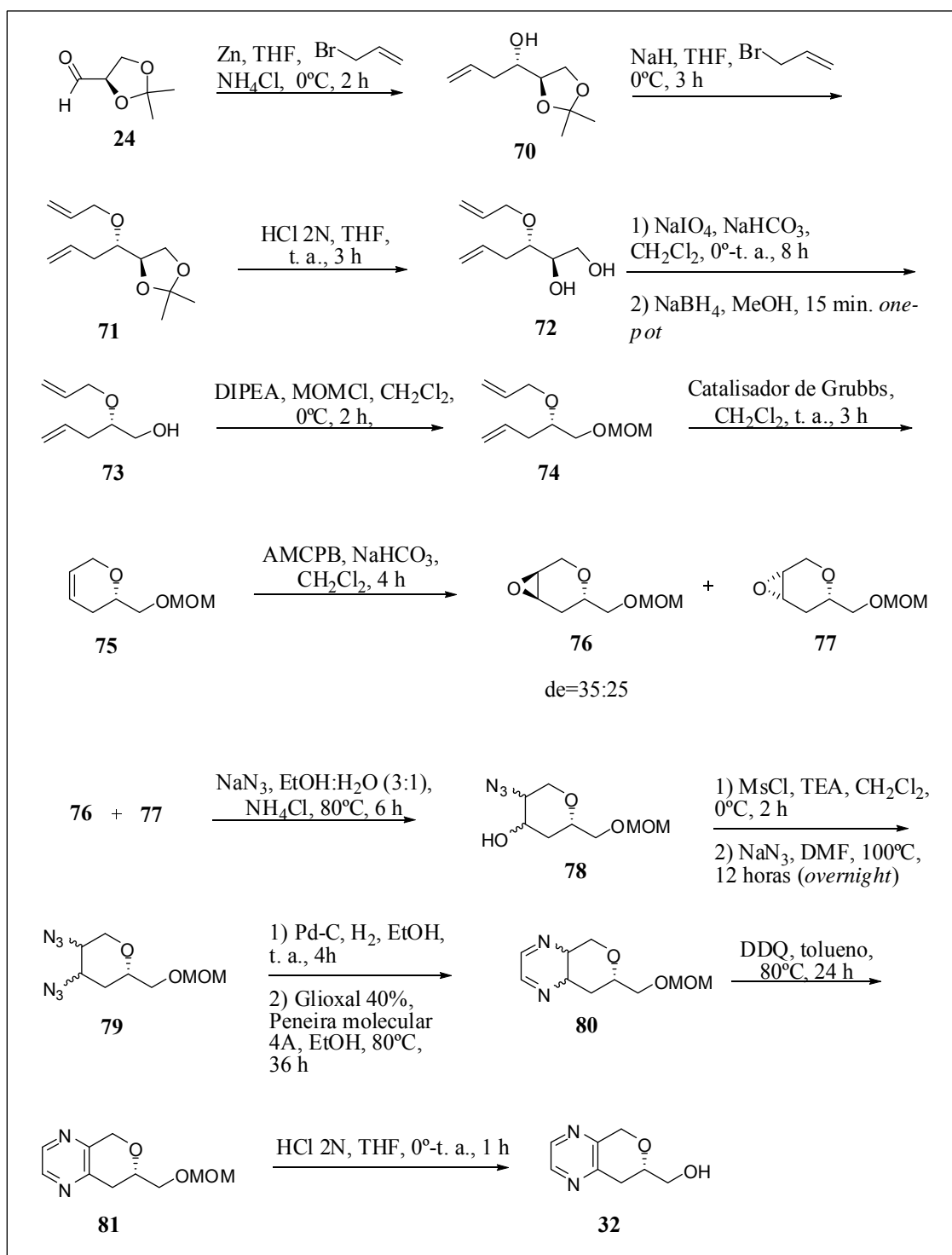
Esquema 14: Síntese do precursor **56** utilizado na síntese da (-)-microcarpalida **31**.

A (*S*)-Clavulazina **32** é um produto natural isolado do coral *Clavularia viridis*⁴⁷ e possui um núcleo pirânico fundido a um núcleo pirazínico e apenas um centro assimétrico (Esquema 3). Esta classe de compostos apresenta importante atividade antimicrobiana, e herbicida⁴⁸. Partindo-se do D-manitol **23**, obteve-se o derivado **24** (esquema 2) que, em seguida, foi submetido a uma reação de adição nucleofílica à carbonila com brometo de alila, obtendo-se o intermediário **70** (Esquema 15). O derivado **71** foi obtido através de uma reação de alilação da hidroxila de **70** utilizando também brometo de alila em solvente etéreo. Subseqüentemente, desprotegeu-se as hidroxilas do acetonídeo **71** com solução de HCl, fornecendo o diol **72**. A oxidação desse diol com periodato de sódio e solução saturada de bicarbonato de sódio em diclorometano, seguida de redução da carbonila com boroidreto de sódio em metanol

⁴⁷ Kinzo, W.; Kazuo, I.; Ken, F.; “Clavulazine, a new marine pyrazine congener from the Okinawan soft coral *Clavularia viridis*”, *Heterocycles*, **1998**, *49*, 269–274.

⁴⁸ Ya-Ching, S.; Li-Tang, W.; Yuan-Bin, C.; Ashraf, T. K.; Meng-Hsien, C.; Lin, Y.-C.; “Clavulazols A and B, two new pyrazine derivatives from *Clavularia viridis*”, *J. Chin. Chem. Soc.*, **2004**, *51*, (6), 1421–1424.

forneceu o derivado **73**. O álcool obtido foi em seguida transformado em seu derivado MOM **74**. Então, através de uma reação de RCM⁴⁴, o intermediário diênico **74** foi convertido no derivado olefínico **75**, que por sua vez, sofreu uma reação de epoxidação com AMCPB, obtendo-se uma mistura dos diastereoisômeros **76** e **77** na proporção de 35:25, respectivamente. Posteriormente, foi realizada a abertura desses epóxidos com azida de sódio obtendo-se **78**. Após converter a hidroxila do mesmo em um bom grupo abandonador com cloreto de metanossulfonila, através de uma reação de S_N2, substituiu-se esse grupo novamente por azido com NaN₃. O derivado di-azido **79** foi então hidrogenado e, posteriormente, o produto de sua redução foi ciclizado com solução etanólica de glioxal 40% para fornecer o derivado **80** que, em seguida, foi aromatizado através de uma reação de desidrogenação com DDQ em tolueno para fornecer **81**. A simples desproteção desse intermediário com solução de HCl 2 N e THF levou à obtenção de **32** (Esquema 15).

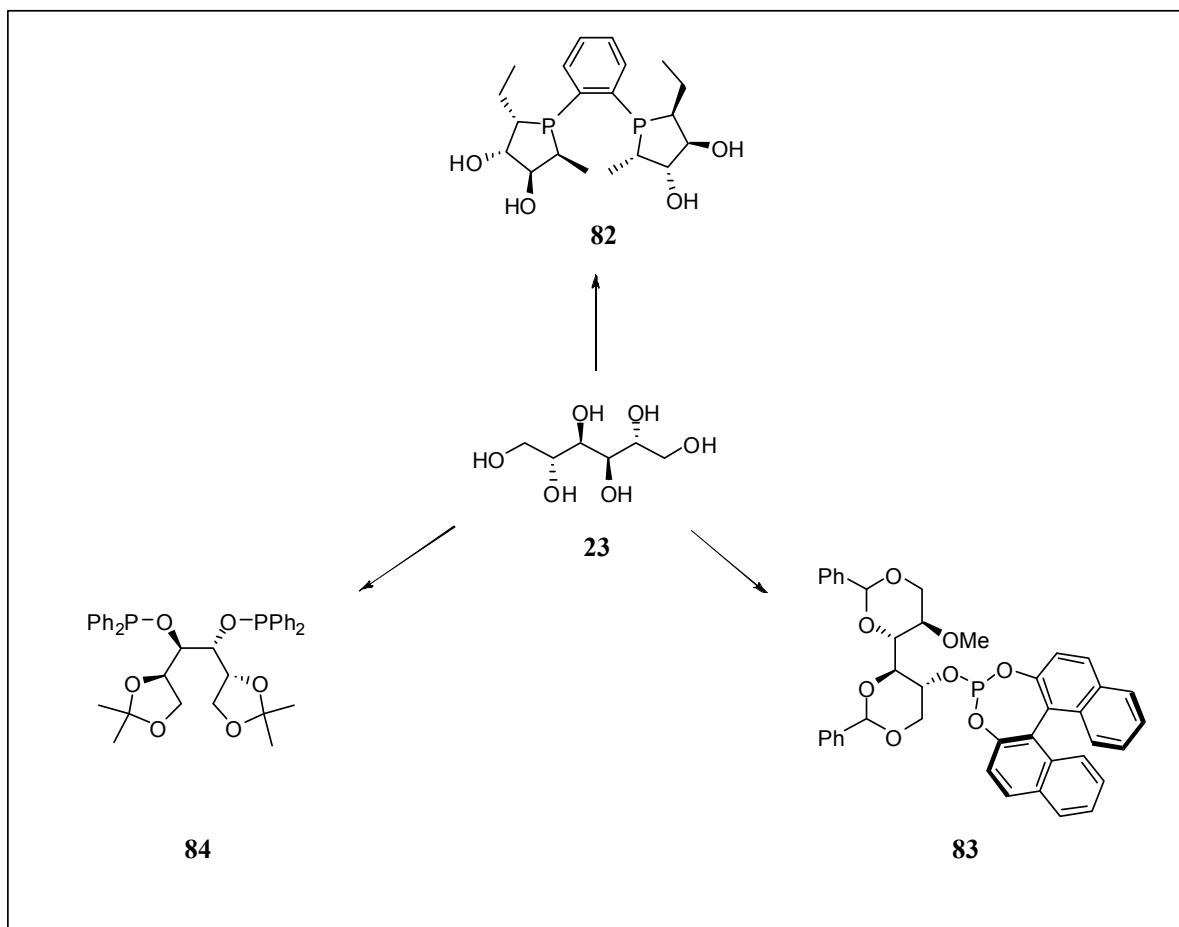


Esquema 15: Síntese da (S)-Clavulazina 32.

1.7.2. Ligantes quirais a partir do D-manitol:

Como citado anteriormente, o D-manitol possui eixo de simetria C_2 e essa característica, aliada ao seu baixo custo, permitiu que ele fosse utilizado amplamente na

síntese de ligantes quirais para serem aplicados em reações de catálise assimétrica⁴⁹
(Esquema 16).

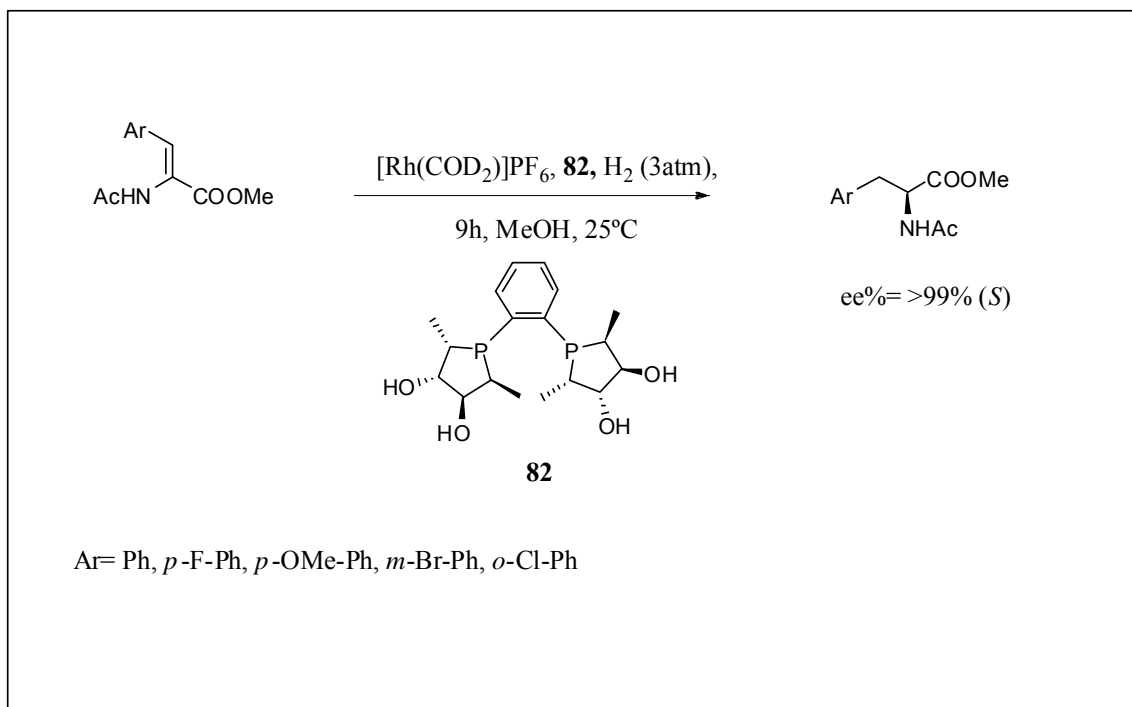


Esquema 16: Ligantes quirais derivados do D-manitol

Zhang e colaboradores desenvolveram o ligante **82** do tipo difosfolano que foi testado em reações de hidrogenação assimétrica de olefinas pró-quirais catalisada por ródio, obtendo-se excelentes resultados⁵⁰ de enantiosseletividade (Esquema 17).

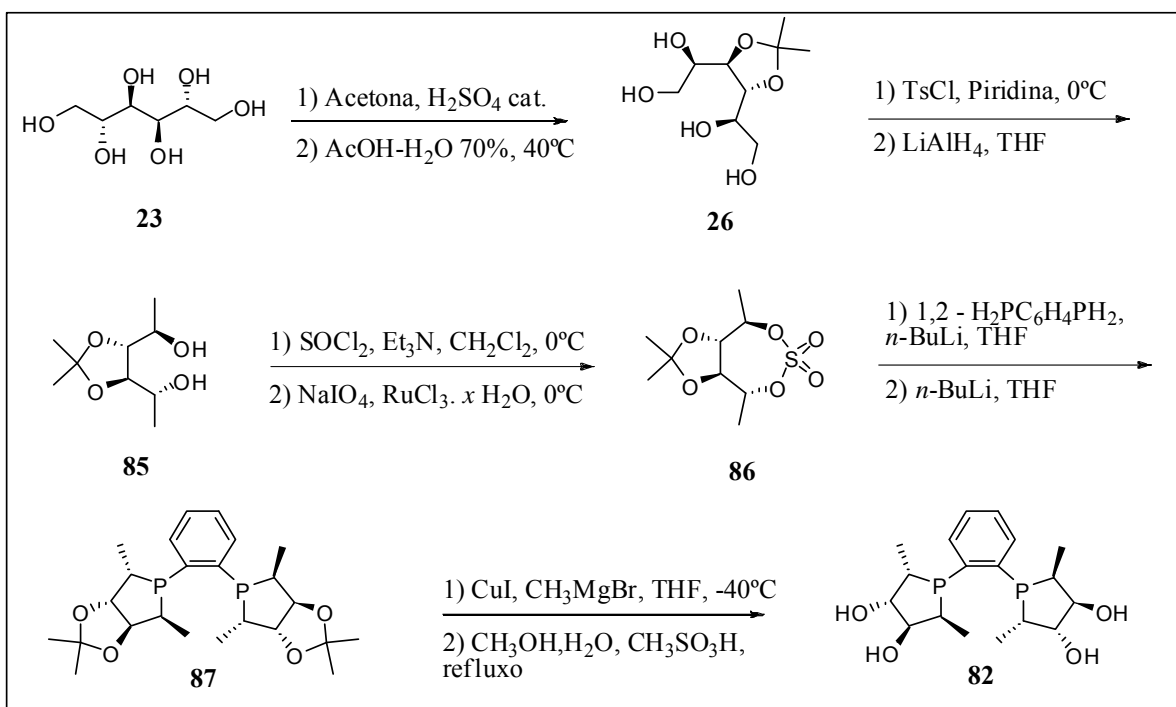
⁴⁹ Diéguez, M.; Pamies, O.; Claver, C.; “Ligands derived from carbohydrates for asymmetric catalysis”, *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, (6), 3189-3215.

⁵⁰ Zhang, X.; Li, W.; Zhang, Z.; Xiao, D.; “Synthesis of Chiral Hydroxyl Phospholanes from D-mannitol and Their Use in Asymmetric Catalytic Reactions”, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, (11), 3489-3496.



Esquema 17: Hidrogenação assimétrica de olefinas pró-quirais catalisada por ródio utilizando o ligante **82**.

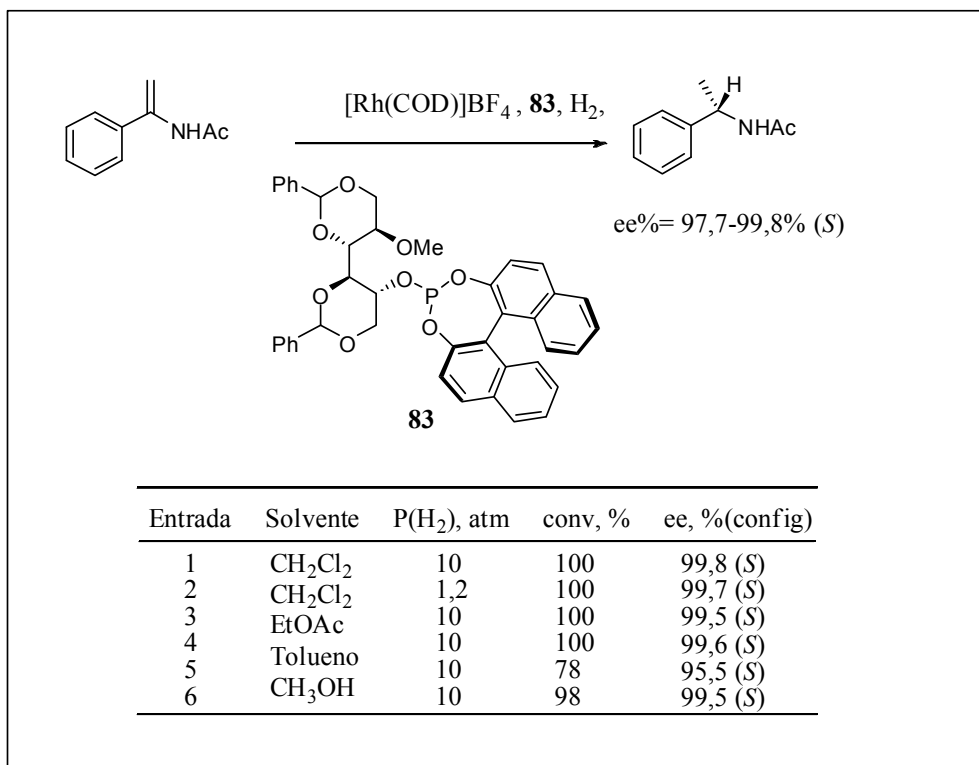
A síntese de **82**⁴⁹ iniciou-se a partir da proteção das hidroxilas do D-manitol seguida de hidrólise seletiva das hidroxilas 1, 2, 5 e 6, obtendo-se o monoacetonídeo **26**. Posteriormente, a proteção seletiva das hidroxilas primárias 1 e 6 com cloreto de *para*-toluenossulfonila seguida de uma eliminação redutiva com hidreto de lítio e alumínio permitiu obter **85**, o qual foi convertido ao seu derivado sulfonato cíclico **86**. Após quatro etapas obteve-se o ligante **82** (Esquema 18).



Esquema 18: Síntese do ligante **82** a partir do *D*-manitol

Outro ligante quiral derivado do *D*-Manitol e utilizado com sucesso por Huang e colaboradores⁵¹ na redução assimétrica de enamidas (Esquema 19) foi o composto **83**.

⁵¹ Huang, H.; Zheng, Z.; Luo, H.; Bai, C.; Hu, X.; Chen, H.; "A Novel Class of P-O Monophosphite Ligands Derived from *D*-Mannitol: Broad Applications in Highly Enantioselective Rh-Catalyzed Hydrogenations", *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, (7), 2355-2361.



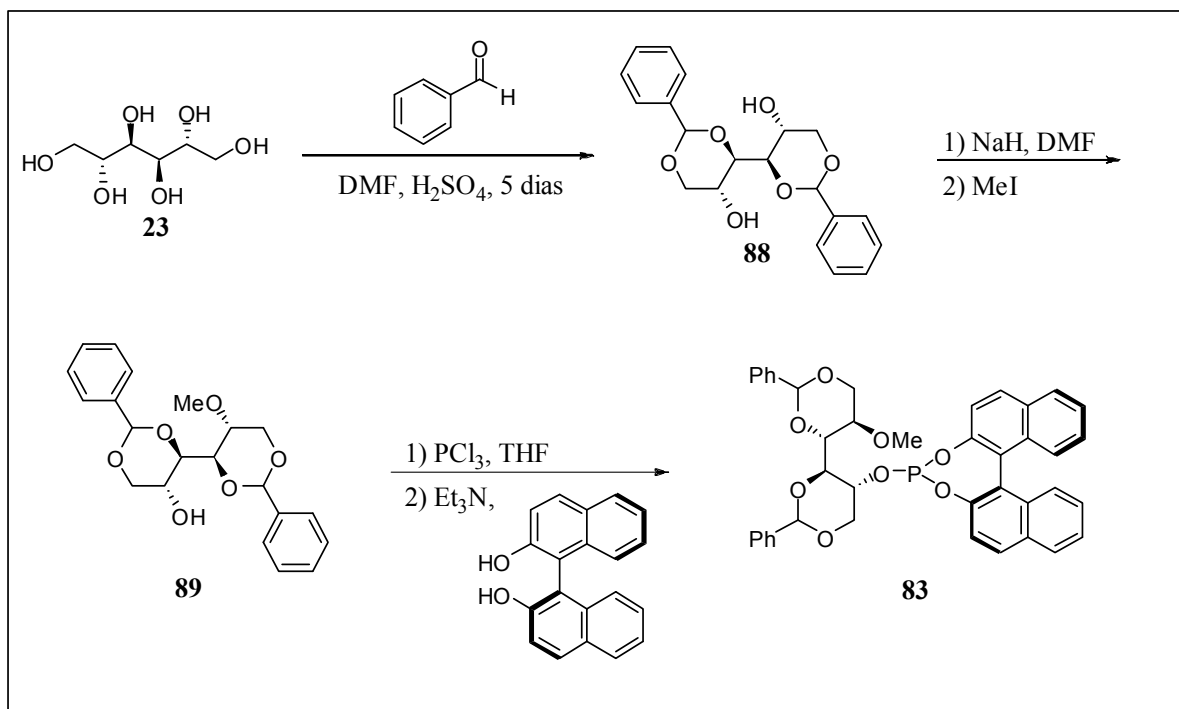
Esquema 19: Redução assimétrica de enamidas

A síntese de **83** se iniciou de acordo com procedimento descrito na literatura^{52,53,54} convertendo-se o D-manitol em seu derivado 1,3:4,6-Di-O-benzilideno-D-manitol **88**. Em seguida, alquilou-se seletivamente uma das hidroxilas restantes obtendo-se **89**. A reação de **89** com PCl₃ seguida de adição de trietilamina e BINOL forneceu **83** (Esquema 20).

⁵² Baggett, N.; Stribblehill, P.; "Asymmetric reduction of ketones by using complexes of lithium tetrahydroaluminate (III) with 1,4: 3,6-Dianhydro-D-mannitol and 1,3: 4,6-Di-O-benzylidene-D-mannitol", *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1977**, *10*, 1123-1126.

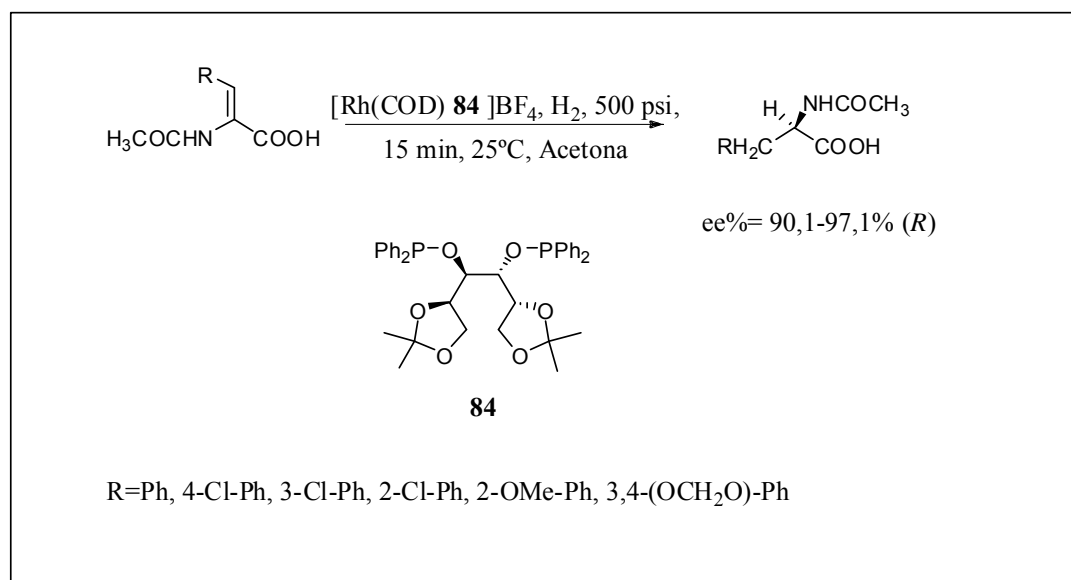
⁵³ Vederas, J. C.; Garneau, S.; Qiao, L.; Chen, L.; Walker, S.; "Synthesis of mono- and disaccharide analogs of moenomycin and lipid II for inhibition of transglycosylase activity of penicillin-binding protein 1b", *Bioorg. Med. Chem.*, **2004**, *12*, (24), 6473-6494.

⁵⁴ Goodman, J. M.; Winn, C. L.; Studies on the formation of tricyclic C₂-Symmetric sulfide, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, (40), 7091-7093.



Esquema 20: Síntese do ligante **83** a partir do D-manitol

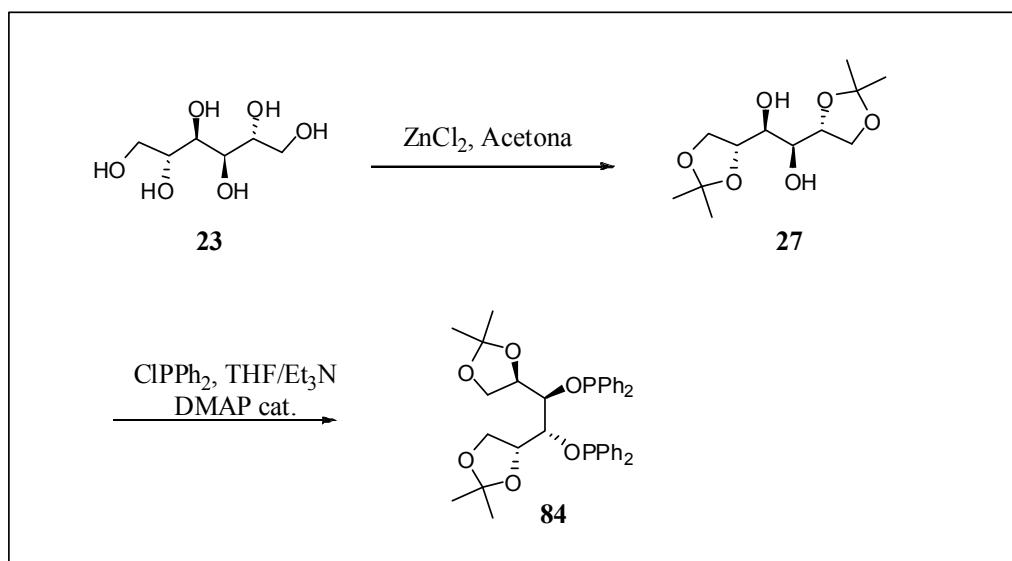
Chan e colaboradores sintetizaram o ligante **84** (Esquema 16) e utilizaram-no na reação de hidrogenação do ácido (Z)-acetamidocinâmico e seus análogos amido-acrilatos obtendo-se excelentes excessos enantioméricos⁵⁵ (Esquema 21).



Esquema 21: Redução assimétrica de amido acrilatos

⁵⁵ Chen, Y.; Li, X.; Tong, S K.; Choi, M. C. K.; Chan, A. S. C.; A Highly Effective Phosphinite Ligand Derived from D-Mannitol For Rh-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, (5), 957-960.

O ligante **84** foi preparado a partir da reação entre o derivado 1,2,5,6-Di-O-isopropilideno-D-manitol **27** e dois equivalentes de diclorofenilfosfina em THF seco e em presença de trietilamina e quantidade catalítica de DMAP (Esquema 22).



Esquema 22: Síntese do ligante **84** a partir do D-manitol.

2. Objetivo:

O objetivo deste trabalho consiste na síntese de novas substâncias da classe aminoálcool que serão obtidas a partir de derivados do D-manitol **23**, para avaliação quanto à sua potencial atividade inibitória frente ao *Mycobacterium tuberculosis*.

3. Justificativa:

O Brasil é classificado como um país em desenvolvimento, mas ainda se vê obrigado a lutar contra mazelas típicas de países pobres. Muitas doenças encontradas aqui tais como Leishmaniose, Malária, Chagas e Tuberculose são consideradas negligenciadas por não receberem investimento das grandes multinacionais farmacêuticas para o desenvolvimento de novos fármacos. Para se ter uma idéia da falta de investimento no combate à tuberculose, nenhuma nova classe de fármaco foi desenvolvida para o seu tratamento nos últimos 40 anos. Para uma doença que já foi considerada o mal do século XIX, em meados do século XX todos acreditavam que seria erradicada e nos primeiros sete anos do século XXI já totaliza mais de 100.000 casos somente no estado do Rio de Janeiro, é evidente que há muito a ser feito para controlá-la. Com o descaso dos governantes, que pouco investem em campanhas de prevenção e combate à doença, quiçá no desenvolvimento de novos fármacos, essa tarefa torna-se ainda mais árdua. Dessa forma, a busca por novas substâncias que sejam capazes de inibir o *M. tuberculosis*, é de grande importância. Nesta linha de trabalho, nossos grupos de pesquisa têm se destacado na busca de novas substâncias candidatas a protótipos de fármacos⁵⁶.

O uso do D-manitol se torna interessante como precursor de substâncias candidatas a agentes tuberculostáticos devido à sua grande versatilidade, suas muitas

⁵⁶ (a) Gallardo, H.; Conte, G.; Bryk, F.; Lourenço, M. C. S.; Costa, M. S.; Ferreira, V. F. "Synthesis and Evaluation of 1-alkyl-4-phenyl-[1,2,3]-triazole Derivatives as Antimycobacterial Agents", *J. Braz. Chem. Soc.*, **2007**, *18*, (6), 1285-1291; (b) Costa, M. S.; Boechat, N.; Rangel, E. A.; Silva, F. C.; Rodrigues, C. R.; Castro, H. C.; N. Junior, I.; Lourenço, M. C. S.; Wardell, S. M. S. V.; Ferreira, V. F.; "Synthesis, tuberculosis inhibitory activity, and SAR study of N-substituted-phenyl-1,2,3-triazole derivatives", *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, *14*, (24), 8644-8653; (c) Pinheiro A. C.; Kaiser, C. R.; Lourenço, M. C. S.; Souza, M. V. N.; Wardell, J. L.; Wardell, S. M. S. V.; "Synthesis and in vitro activity towards Mycobacterium tuberculosis of l-serinyl ester and amino derivatives of pyrazinoic acid", *J. Chem. Res. Syn.*, **2007**, *3*, 180-184; (d) Lourenço, M. C.; Souza, M. V. N.; Pinheiro A. C.; Ferreira, M. L.; Gonçalves, R. S. B.; Nogueira, T. C. M.; Peralta, M. A.; "Evaluation of anti-tubercular activity of nicotinic and isoniazid analogues", *ARKIVOC*, **2007**, *XV*, 181-191; (e) Almeida, M. V.; Saraiva, M. F.; Souza, M. V. N.; Costa, C. F.; Vicente, F. R. C.; Lourenço, M. C.; "Synthesis and antitubercular activity of lipophilic moxifloxacin and gatifloxacin derivatives", *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, *17*, (20), 5661-5664; (f) Lourenço, M. C.; Vicente, F. R. C.; Henrique, M. G. M. O.; Candea, A. L. P.; Gonçalves, R. S. B.; Nogueira, T. C. M.; Ferreira, M. L.; Souza, M. V. N.; "Synthesis and biological evaluation of N-(aryl)-2-thiophen-2-ylacetamides series as a new class of antitubercular agents", *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, *17*, (24), 6895-6898; (g) Souza, M. V. N.; Junior, I. N.; Miranda, G. B. P.; Lourenço, M. C. S.; Vasconcelos, T. A.; Pais, K. C.; Wardell, J. L.; Wardell, S. M. S. V.; Alcantara Junior, J. P.; "Synthesis and In Vitro Anti-Tubercular Activity of a Series of N'-(Disubstitutedbenzoyl)Isoniazid Derivatives", *Lett. Drug Des. Discovery*, **2006**, *3*, (6), 424-428; (h) Souza, M. V. N.; Vasconcelos, T. A.; Oliveira, P. S. M.; Wardell, S. M. S. V.; Peralta, M. A.; Ferreira, B.; Henriques, M. G. M. O.; Junior, I. N.; Lourenço, M. C. S.; "Synthesis and anti-mycobacterial activity of N'[(E)-(disubstituted-phenyl)methylidene]isonicotino-hydrazine derivatives", *Lett. Drug Des. Discovery*, **2005**, *2*, (7), 451-455.

aplicações em diferentes áreas da química orgânica e ao seu baixo custo, como já foi citado anteriormente.

Dentre os alvos de desenvolvimento de novos agentes tuberculostáticos está a inibição da biossíntese da parede celular bacteriana⁵⁷, que é composta por lipopolissacarídeos complexos, os quais conferem características peculiares a essa membrana, por exemplo, impermeabilidade a diversos fármacos⁵⁸. Acredita-se que a inibição de enzimas conhecidas como glicosiltransferases, possa interferir nesse processo⁵⁹. Sendo assim, aminoálcoois derivados de carboidratos são excelentes candidatos a agentes tuberculostáticos^{57, 59(c), 60} (Figura 9).

⁵⁷ Almeida, M. V.; Taveira, A. F.; Le Hyriac, M.; Reis, E. F. C.; Araújo, D. P.; Ferreira, A. P.; De Souza, M. A.; Alves, L. L.; Lourenço, M. C. S.; Vicente, F. R. C.; “Preparation and antitubercular activities of alkylated amino alcohols and their glycosylated derivatives”, *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, *15*, (24), 7789-7794.

⁵⁸ Katz, A. H.; Caufield, C. E., “Structure-Based Design Approaches to Cell Wall Biosynthesis Inhibitors”, *Curr. Pharm. Des.*, **2003**, *9*, (11), 857-866.

⁵⁹ (a) Pathak, A. K.; Pathak, V.; Seitz, L.; Maddry, J. A.; Gurcha, S. S.; Besra, G. S.; Suling, W. J.; Reynolds, R. C., “Studies on (β,1→5) and (β,1→6) linked octyl Galf disaccharides as substrates for mycobacterial galactosyltransferase activity”, *Bioorg. Med. Chem.*, **2001**, *9*, (12), 3129-3143. (b) Pathak, A. K.; Pathak, V.; Suling, W. J.; Gurcha, S. S.; Morehouse, C. B.; Besra, G. S.; Maddry, J. A.; Reynolds, R. C., “Studies on n-Octyl-5-(α-D-arabinofuranosyl)-β-D-galactofuranosides for Mycobacterial Glycosyltransferase Activity”, *Bioorg. Med. Chem.*, **2002**, *10*, (4), 923-928; (c) Wen, X.; Crick, D. C.; Brennan, P. J.; Hutlin, P. G.; “Analogues of the mycobacterial arabinogalactan linkage disaccharide as cell wall biosynthesis inhibitors”, *Bioorg. Med. Chem.*, **2003**, *11*, (17), 3579-3587.

⁶⁰ (a) Maddry, J. A.; Bansal, N.; Bermudez, L. E.; Comber, R. N.; Orme, I. M.; Suling, W. J.; Willson, L. N.; Reynolds, R. C.; “Homologated aza analogs of arabinose as antimycobacterial agents”, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1998**, *8*, (3), 237-242; (b) Reynolds, R. C.; Bansal, N.; Rose, J.; Friedrich, J.; Suling, W. J.; Maddry, J. A.; “Ethambutol-sugar hybrids as potential inhibitors of mycobacterial cell-wall biosynthesis”, *Carbohydr. Res.*, **1999**, *317*, (1-4), 164-179; (c) Pathak, A. K.; Pathak, V.; Joseph, A. M.; Suling, W. J.; Wilson, L. N.; Reynolds, R. C.; “Studies on α(1→5) linked octyl arabinofuranosyl disaccharides for mycobacterial arabinosyl transferase activity”, *Bioorg. Med. Chem.*, **2001**, *9*, (12), 3145-3151.

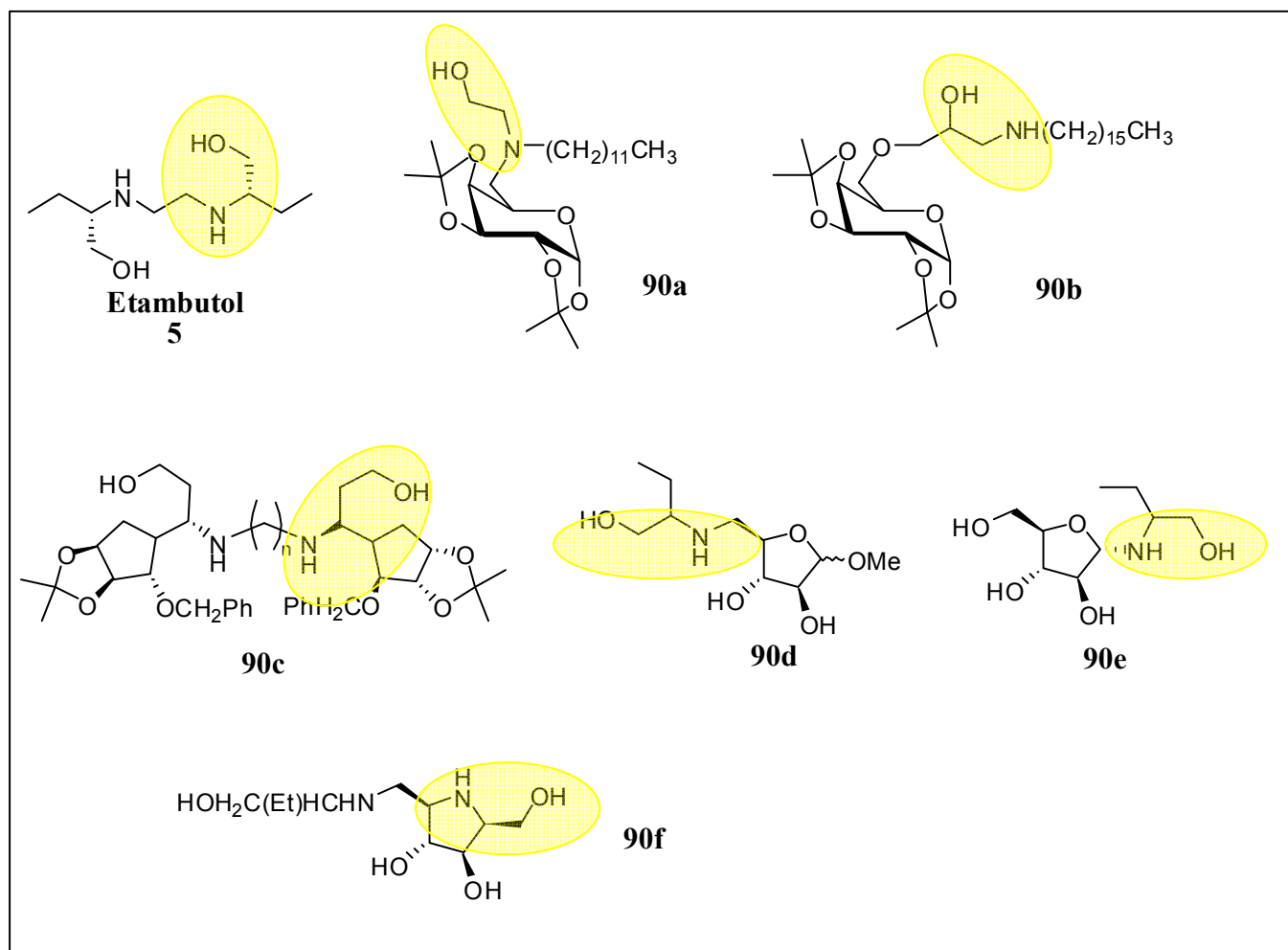


Figura 9: Aminoálcoois com atividade tuberculostática

A Figura 9 mostra diversos aminoálcoois que apresentam atividade inibitória frente ao *M. tuberculosis*. A porção aminoálcool foi destacada de modo a salientar a importância da mesma para a atividade biológica e, com exceção do Etambutol, todas as demais substâncias são derivadas de carboidratos.

Dessa forma, podemos dizer que novos aminoálcoois derivados do D-manitol têm potencial atividade tuberculostática.

4. Metodologia:

Três conjuntos de substâncias estruturalmente similares (**91** e **94**; **92** e **95**; **93** e **96**) derivados do D-manitol foram planejados e suas metodologias de síntese estão delineadas a seguir.

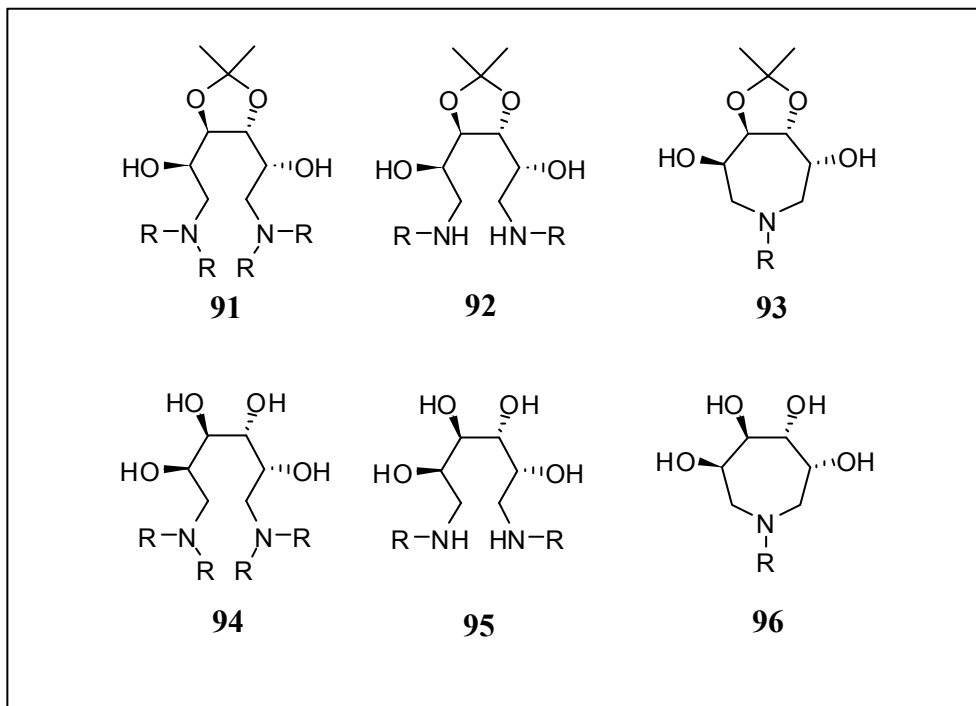
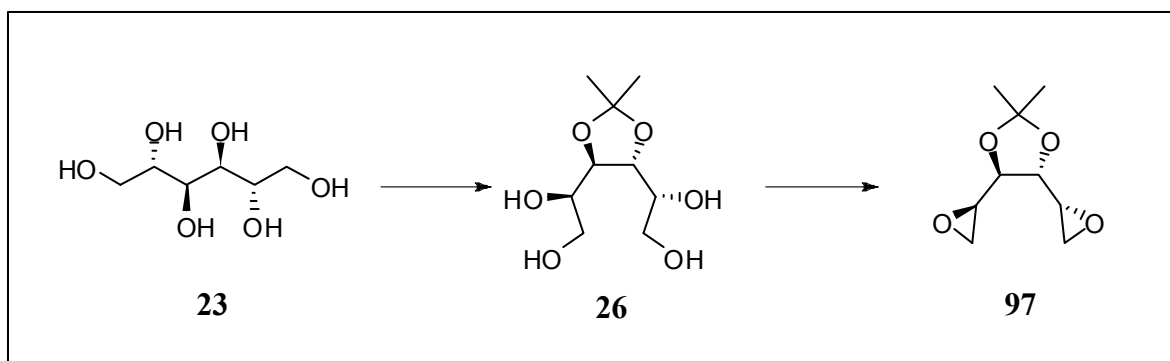


Figura 10: Aminoálcoois derivados do D-manitol a serem sintetizados

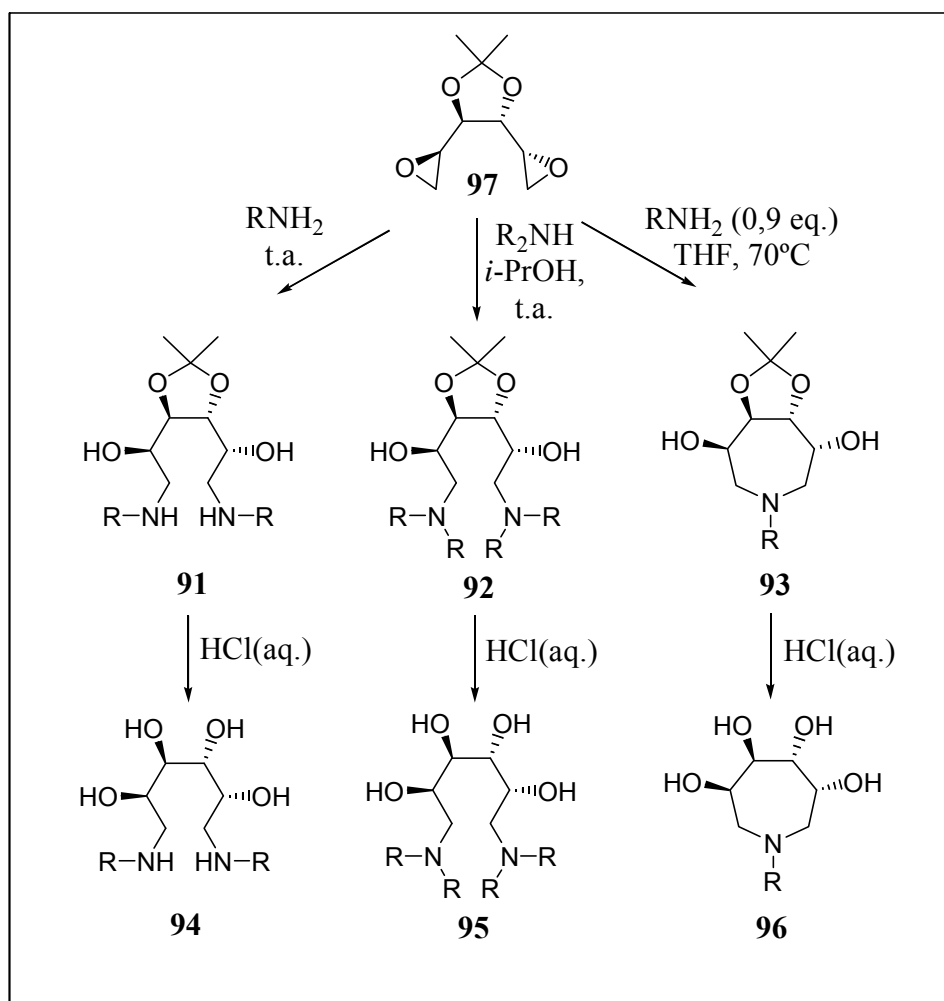
Para atingir o nossa proposta, decidiu-se utilizar a seqüência de etapas reacionais descrita no Esquema 23. Inicialmente, propõe-se utilizar o protocolo de Le Merrer e colaboradores⁶¹ para obtenção do intermediário chave bis-epóxido **97**. A primeira etapa consiste na síntese do triacetonídeo **98** (não mostrado), seguida de uma reação de desproteção seletiva das hidroxilas primárias obtendo-se o monoacetonídeo **26**. O mesmo será então submetido a uma reação com *p*-TsCl regioseletiva para introdução do grupo tosila nas suas hidroxilas primárias para transformá-las em bons grupos abandonadores, obtendo-se **99** (não mostrado). Isto favorecerá a etapa subsequente de bis-ciclização/epoxidação para obtenção do intermediário chave **97**.

⁶¹ Le Merrer, Y.; Dureault, A.; Greck, C.; Micas-Languin, D.; Gravier, C.; Depezay, J.; "Synthesis of diepoxides and diaziridines, precursors of enantiomerically pure α -hydroxy and α -aminoaldehydes or acids, from D-mannitol", *Heterocycles*, **1987**, 25, (1), 541-548.



Esquema 23: Obtenção do intermediário chave 97.

De posse do intermediário 97, o mesmo será reagido com diferentes aminas primárias ou secundárias, para obtenção dos derivados desejados do tipo 91, 92 e 93 (Esquema 24). Em seqüência, será realizada a hidrólise do grupo isopropilideno para obtenção dos derivados 94, 95, e 96, respectivamente.



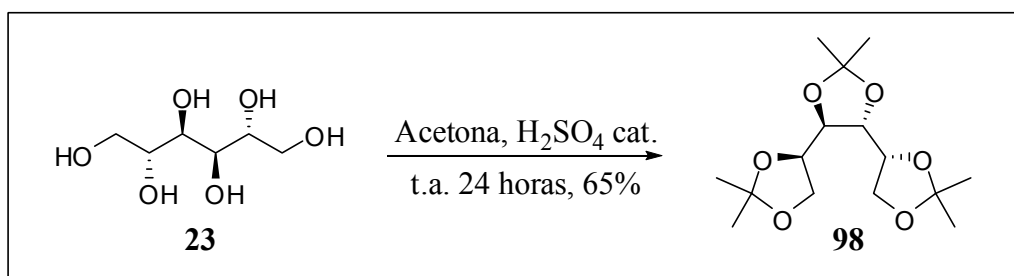
Esquema 24: Proposta de síntese para dos derivados desejados

Uma vez obtidos os derivados desejados, tanto os protegidos **91**, **92** e **93**, quanto os desprotegidos **94**, **95** e **96** serão submetidos a testes biológicos para confirmação ou não da capacidade de inibição do crescimento bacteriano de *M. tuberculosis*.

5. Resultados e Discussão:

5.1. Síntese do intermediário chave C_2 -simétrico

Em conformidade com a rota sintética proposta, a síntese do intermediário chave iniciou-se com a obtenção do triacetoneídeo **98** em 65% de rendimento utilizando-se um procedimento descrito na literatura⁶² (Esquema 25). A reação de formação de acetal foi catalisada por ácido sulfúrico em acetona anidra formando também como subproduto o monoacetoneídeo, além de restar uma pequena quantidade de D-manitol.



Esquema 25: Obtenção do Triacetoneídeo **98**

No entanto, ao invés de recristalizar o produto da mistura bruta^{62b}, foi feita uma lavagem com água gelada para retirar o material de partida que não reagiu e o monoacetoneídeo formado, que são solúveis em água. Porém, a reação feita em escala piloto utilizando um reator encamisado de 5L com 360 gramas de D-manitol, o rendimento de **98** foi de 46%.

A substância **98** foi caracterizada por ressonância magnética nuclear de ¹H e ¹³C (RMN de ¹H e ¹³C), onde foi possível observar a presença de três sinais singleto referentes aos hidrogênios das metilas do grupo isopropilideno como destacado no espectro parcial de RMN de ¹H na Figura 11:

⁶² (a) Morpain, C.; Tisserand, M.; "A Possible Model for a New Chiral Glyceride Synthesis. Part I. Synthesis of 1 - O-Aroyl-2-O-tosyl -sn-glycerols", *J. C. S. Perkin I*, **1979**, 1379-1383; (b) Le Merrer, Y.; Dureault, A.; Greck, C.; Micas-Languin, D.; Gravier, C.; Depezay, J.; "Synthesis of diepoxides and diaziridines, precursors of enantiomerically pure α -hydroxy and α -aminoaldehydes or acids, from D-mannitol", *Heterocycles* 1987, 25, (1), 541-548.

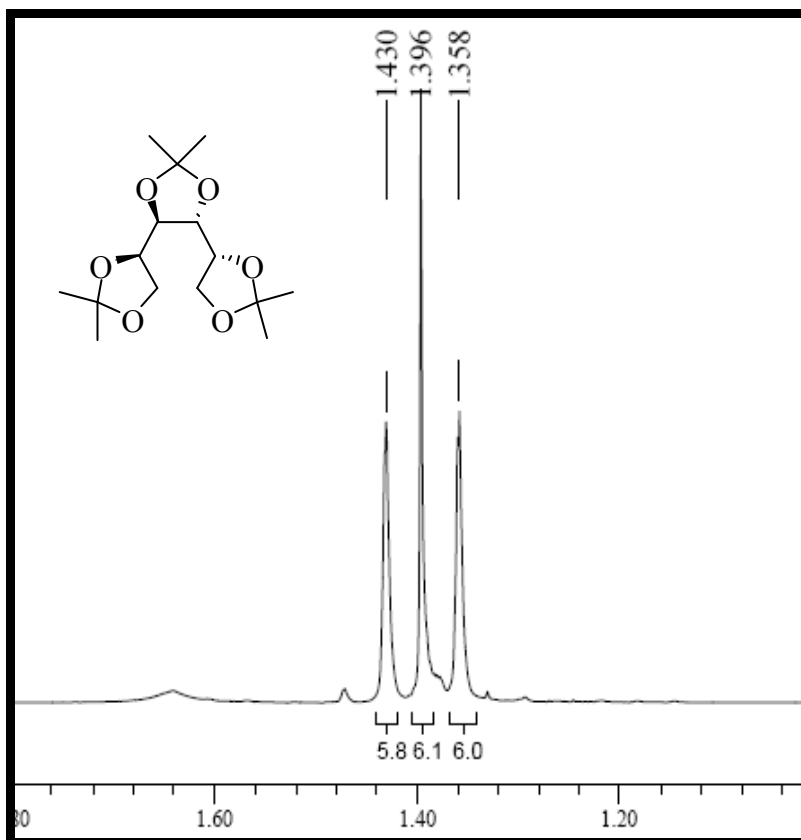


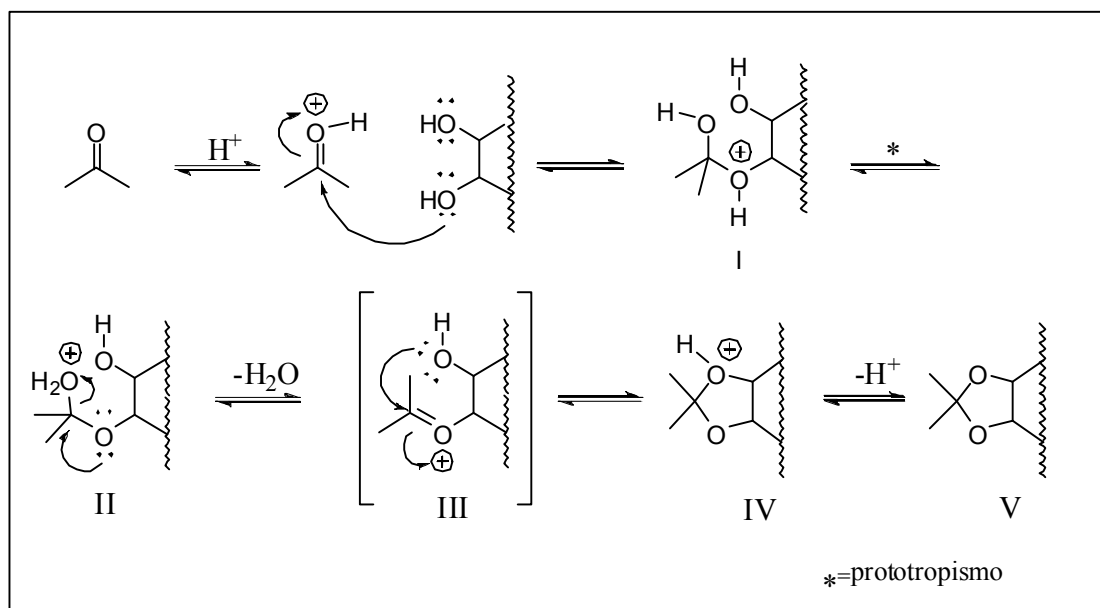
Figura 11: Espectro parcial de RMN de ^1H do triacetônio **98**

Dando continuidade à rota sintética traçada, partiu-se então para a obtenção do monoacetônio **26** a partir de uma reação de desproteção das hidroxilas primárias do derivado triacetônio **98** utilizando um procedimento já descrito na literatura^{62,63}. Porém, em nosso laboratório, essa metodologia utilizada apresentou alguns problemas de reprodutibilidade.

Sabe-se que a reação de formação de acetal sob catálise ácida é um processo reversível⁶⁴ (Esquema 26). O meio ácido aumenta o caráter eletrofílico do carbono da carbonila aumentando assim sua reatividade frente a um ataque nucleofílico. O par de elétrons do oxigênio atua como nucleófilo formando a espécie I que, através de prototropismo, está em equilíbrio com a espécie II. Em seguida, através de eliminação de água e, conseqüente formação do íon oxocarbênio III, ocorre a formação da espécie IV através de um ataque nucleofílico do par de elétrons da hidroxila livre ao carbono sp^2 , levando à formação do produto V.

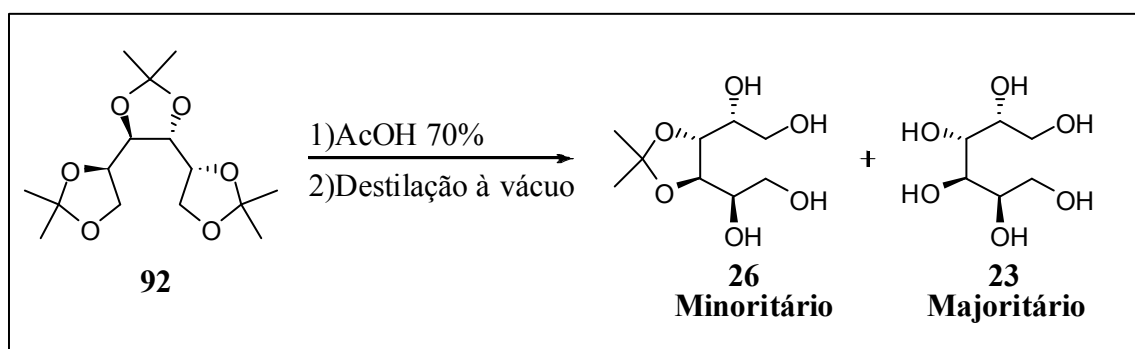
⁶³ (a) Nugiel, D. A.; Jacobs, K.; Tabaka, A. C.; Teleha, C. A.; “Synthesis of 1,2;5,6-dianhydro-3,5-O-isopropylidene-L-mannitol”, *Org. Synth.*, **2005**, *81*, 140-143.

⁶⁴ Ferreira, V. F.; Silva, F. C.; Perrone, C. C.; “Sacarose no laboratório de química orgânica de graduação”, *2001*, *24*, (6), 905-907.



Esquema 26: Mecanismo de formação de acetal sob catálise ácida

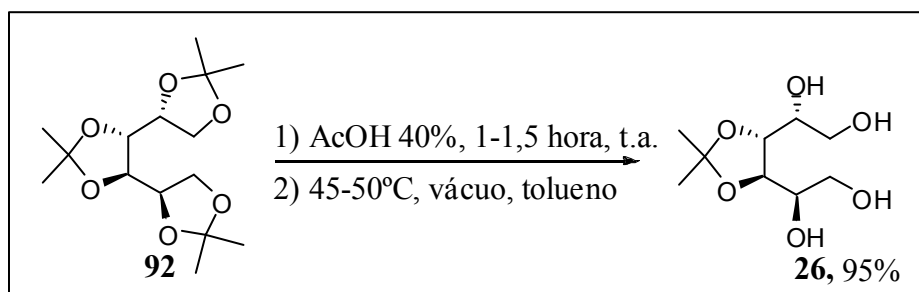
Nesse caso, faz-se necessário utilizar um ácido orgânico mais fraco, por exemplo, ácido acético, ao invés de um ácido mineral forte (H_2SO_4) como foi utilizado na etapa anterior. No entanto, isso não impede que haja a hidrólise total do triacetoneídeo **98** e conseqüente retorno ao material de partida durante a reação. De acordo com Morpain e Tisserand^{62a} o ácido acético é destilado a pressão reduzida (15-20 mmHg), fornecendo um sólido de onde se obtém **26** após purificação por recristalização. No entanto, a pressão atingida em nosso laboratório durante a destilação não foi suficiente para retirar o ácido, sendo necessário um aquecimento um pouco maior (70°C) (Esquema 27). Ao se fazer isso, observou-se que o produto majoritário obtido foi o D-manitol (**23**), proveniente da hidrólise completa do triacetoneídeo **98**.



Esquema 27: Tentativa de obtenção do monoacetoneídeo **26**

Para tentar contornar este problema, foi adicionado tolueno ao meio reacional no momento da destilação a fim de se formar uma mistura azeotrópica binária de mínimo

entre o mesmo e o ácido acético e outra com água, facilitando a remoção dos mesmos à pressão reduzida. Ainda assim, o monoacetônio foi obtido apenas como produto minoritário. Utilizou-se então uma solução de ácido acético um pouco mais diluída (40%) sendo a reação acompanhada por C.C.F.. De maneira análoga ao procedimento de obtenção do seu enantiômero⁶³ (3,4-*O*-isopropilideno- L-manitol), no momento em que o meio reacional encontrava-se quase homogêneo, a reação havia ocorrido até a metade. Nesse momento, o balão reacional foi conectado a um rotaevaporador e a solução de ácido acético 40% foi evaporada com auxílio de tolueno a 50°C e a pressão reduzida. Esse procedimento apresentou melhor rendimento uma vez que o monoacetônio foi obtido como produto majoritário (Esquema 28) o qual foi utilizado sem prévia purificação na etapa subsequente.



Esquema 28: Reação de obtenção do monoacetônio **26**

Uma alternativa a esse procedimento é utilizar a solução de ácido acético 40% e destilá-la sob pressão reduzida com auxílio de uma bomba de alto vácuo e tolueno a 30°C, conectada a um sistema de captura de ácido contendo solução saturada de NaHCO₃. Uma fração pura foi obtida ao suspender 1 grama do produto em diclorometano e algumas gotas de metanol seguido de filtração em Celite[®]. Em seguida, O filtrado foi evaporado e obteve-se monoacetônio puro com p.f 88°C (lit. 86-87°C)^{62a}. A Figura 12 mostra um espectro parcial de RMN de ¹H de **26** onde se pode destacar a presença de apenas um sinal singlete em 1,27 ppm referente as duas metilas do grupo isopropilideno ligado às hidroxilas de C₃ e C₄, indicando a total remoção dos grupos isopropilideno ligados a C₁ e C₂ e C₅ e C₆.

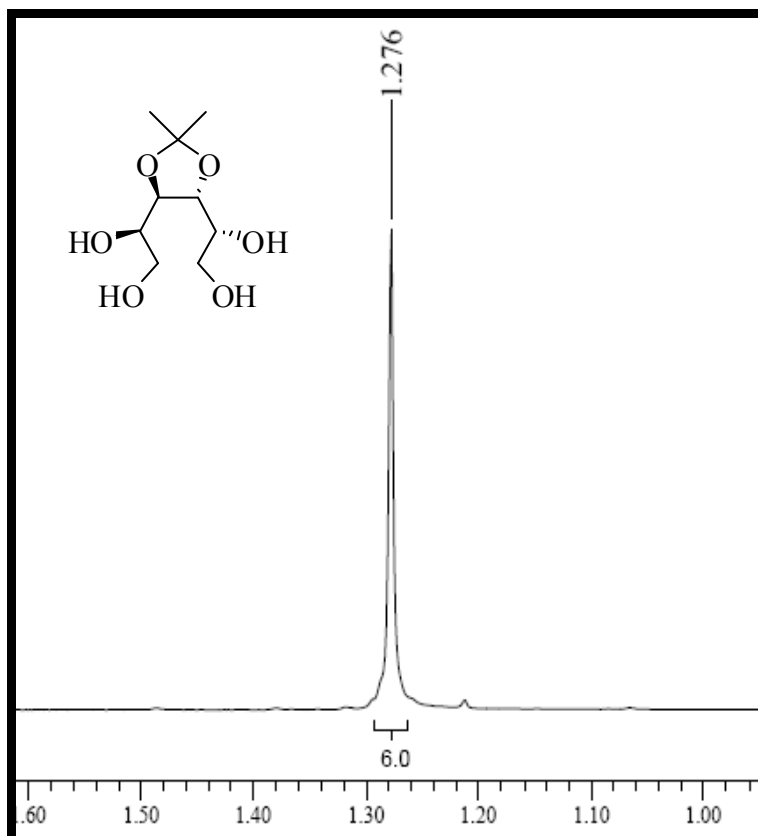
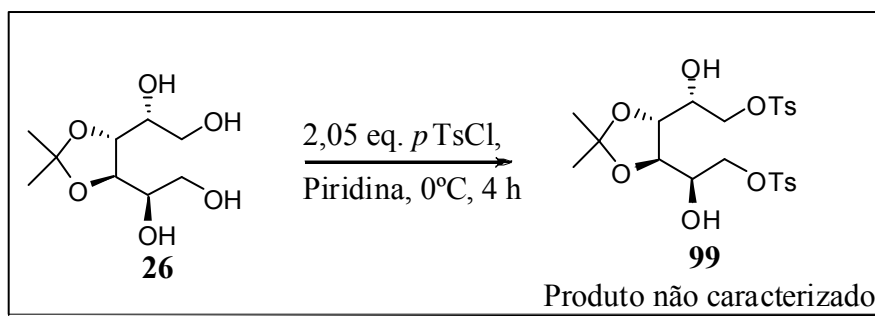


Figura 12: Espectro parcial de RMN de ^1H parcial do monoacetônio **26**

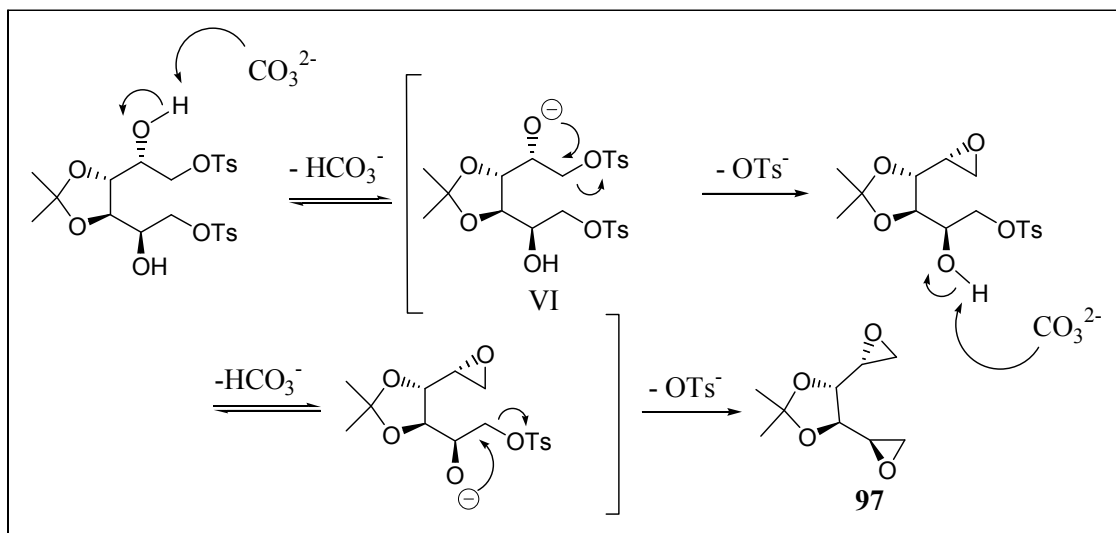
A etapa seguinte consistiu em transformar as hidroxilas primárias do monoacetônio em melhores grupos abandonadores através de uma reação de tosilção regioseletiva com *p*-TsCl e assim facilitar a etapa de ciclização/epoxidação que seria feita em seqüência. Para o controle da regioseletividade, é necessário que a reação seja feita à baixa temperatura (0°C). Nesta reação, utiliza-se piridina como solvente e uma base como catalisador (Esquema 29), sendo utilizada na etapa de isolamento do produto desejado, uma solução de HCl 6 N para extraí-la. Como já foi dito anteriormente, o grupo isopropilideno é lábil em condições ácidas e, portanto, decidiu-se utilizar apenas uma quantidade suficiente de piridina para solubilizar o monoacetônio, evitando assim, no momento da extração, a exposição prolongada do produto à grande quantidade de solução ácida e possível hidrólise do acetal. O produto foi obtido em 81% de rendimento bruto como um xarope bastante viscoso contendo principalmente **99**, que foi utilizado sem prévia purificação na etapa seguinte.



Esquema 29: Síntese do tosilado 99

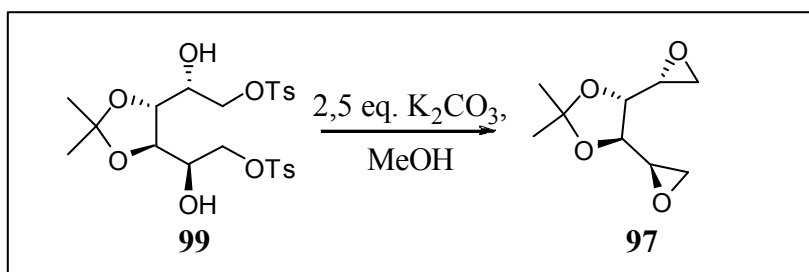
Após obtenção do derivado tosilado 99, partimos então para a síntese do intermediário chave bis-epóxido 97. Dentre as condições experimentais^{62b, 63, 65} encontradas na literatura para obtenção do mesmo, decidiu-se utilizar a que, aparentemente, seria mais simples de ser realizada e que utilizasse os reagentes mais fáceis de serem adquiridos e de manipulação. Adotou-se então a metodologia de Le Merrer e colaboradores, utilizando K₂CO₃ anidro como base e MeOH como solvente para promover a formação do anel oxirânico (Esquema 30). Primeiramente, o ânion CO₃²⁻ abstrai um hidrogênio da hidroxila gerando o alcóxido VI que por sua vez faz um ataque nucleofílico ao carbono CH₂ formando o anel oxirânico e eliminando o ânion tosilato. Outro equivalente de base reage na hidroxila remanescente através do mesmo processo gerando o segundo anel oxirânico.

⁶⁵ (a) De March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Raya, J.; Alvarez-Larena, A.; Piniella, J. F.; “C2-Symmetric Enantiopure Ethanotethered Bis(α,β-butenolides) as Templates for Asymmetric Synthesis. Application to the Synthesis of (+)-Grandisol”, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 2437-2447; (b) Kamal, A.; Reddy, D. R.; Reddy, P. S. M. M.; Rajendar; “Synthesis and DNA-binding ability of pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepine-azepane conjugates”, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, *16*, 1160-1163; (c) Lohray, B. B.; Chatterjee, M.; Jayamma, Y.; “A practical approach to the synthesis of dianhydro sugars”, *Synth. Comm.*, **1997**, *27*, (10), 1711-1724.



Esquema 30: Mecanismo de formação do intermediário epóxido

Deve-se destacar que nesse procedimento, qualquer traço de água favorece a protonação do íon alcóxido VI, impedindo a formação do anel oxirânico. Dessa forma, o K_2CO_3 foi previamente seco em estufa a vácuo por 12 horas a $80^\circ C$ antes de ser utilizado e o excesso de água do metanol foi eliminado através de destilação simples. Considerando-se a instabilidade do produto desejado em meio básico⁶³, decidimos diminuir a quantidade de K_2CO_3 de 5 para 2,5 equivalentes e evitar assim uma possível degradação do mesmo. A reação foi acompanhada cuidadosamente através de C.C.F. utilizando eluente hexano/éter etílico (1:1). Como o bis-epóxido **97** obtido apresentou-se como um óleo com baixo ponto de ebulição^{62b,65c}, purificou-se o mesmo por cromatografia em coluna contendo gel de sílica do tipo “flash” usando como eluente uma mistura de éter etílico/ hexano 3:7 (v/v), para tornar mais fácil a evaporação das frações obtidas. Além disso, foi necessário abaixar a temperatura durante a eliminação do solvente no rotaevaporador, evitando perda do produto.



Esquema 31: Reação de conversão de **99** no epóxido C_2 -simétrico **97**

Dentre os métodos físicos utilizados para caracterização do intermediário-chave **97** podemos destacar a RMN de ^{13}C (técnica APT), onde é possível observar um efeito

de blindagem elevado devido à formação do anel epóxido. Os pares de carbonos C₂ e C₅ (CH) e C₁ e C₆ (CH₂), que no espectro de RMN de ¹³C (técnica APT) do triacetônio **98** apresentaram δ=76,3 ppm e δ=66,2 ppm, respectivamente, foram evidenciados em δ=51,3 ppm e δ=44,9 ppm no espectro do bis-epóxido **97** – Figura 13. Além disso, o espectro de RMN de ¹³C de **97** apresentou apenas cinco sinais, confirmando o eixo de simetria C₂ do mesmo.

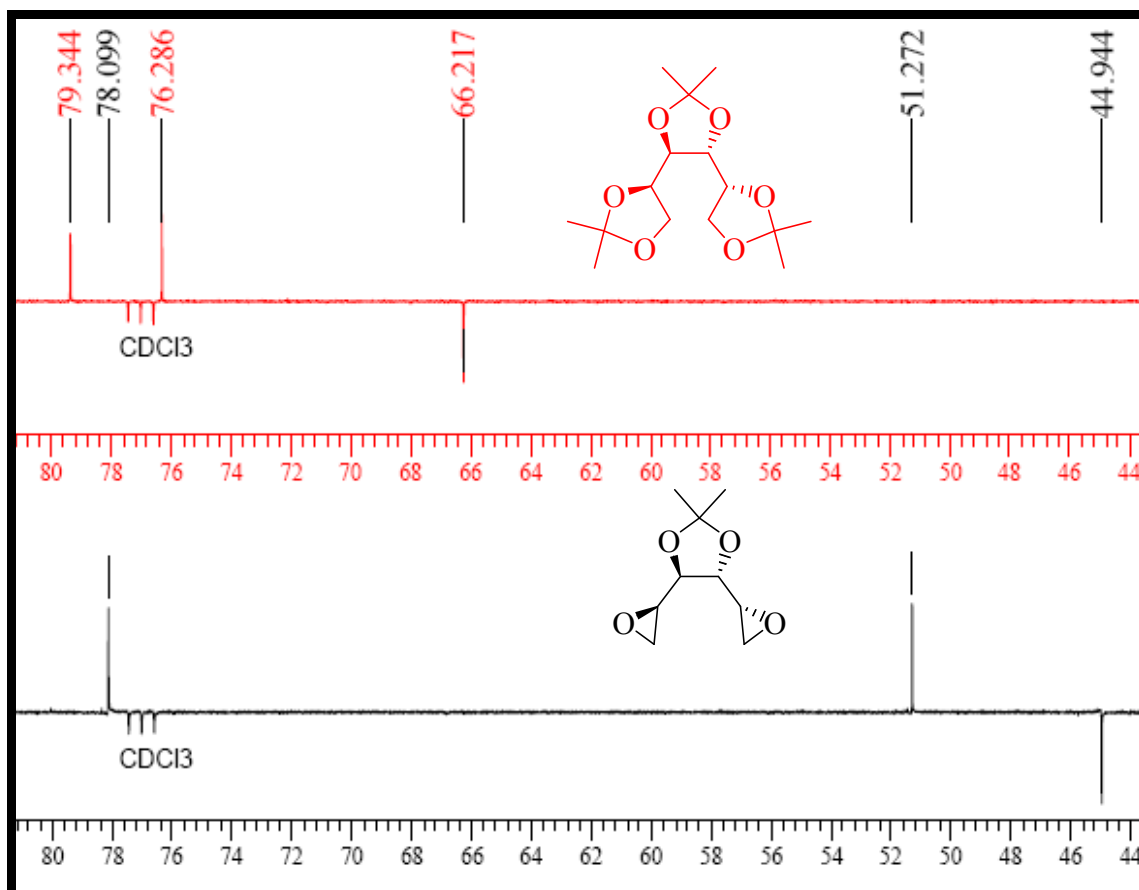


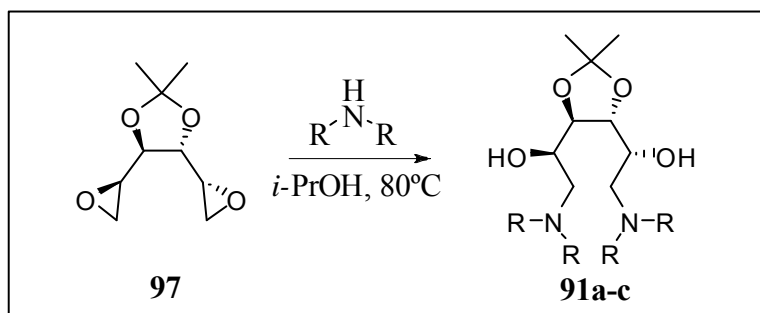
Figura 13: Espectros parciais de RMN de ¹³C – APT do triacetônio **98** e do intermediário bis – epóxido **97**, ambos em CDCl₃ e na frequência de 75MHz. Os números em vermelho correspondem aos deslocamentos químicos dos carbonos C₁, C₂ e C₃ do triacetônio e os números em preto correspondem aos deslocamentos químicos dos carbonos C₁, C₂ e C₃ do epóxido

5.2. Síntese dos aminoálcoois 91a-c a partir de amins secundárias

Dando seqüência à proposta de síntese, partiu-se para a reação entre o intermediário-chave **97** e amins secundárias. Esta reação, quando realizada em solventes polares próticos, é lenta e pode levar até 4 dias⁶⁶.

⁶⁶ (a) Mc Cort, I.; Sanière, M.; Le Merrer, Y.; “Synthesis and glycosidase inhibitory activity of pseudo-di-(or tri)-saccharides , *Tetrahedron*, **2003**, 59, 2693-2700 ; (b) Le Merrer, Y.; Sanière, M.; McCort, I.;

Considerando que as aminas secundárias são menos reativas devido ao maior volume estereoespacial de substituintes, decidiu-se fazer as reações sob refluxo usando 2 equivalentes da amina apropriada em isopropanol (Esquema 32). As reações foram acompanhadas por C.C.F. (hexano/ éter etílico 1:1) por um período de 3,5 a 6 horas, após o qual a agitação foi interrompida e a destilação a vácuo do solvente forneceu os derivados desejados **91a-c**.



Esquema 32: Reação entre o bis-epóxido **97** e aminas secundárias

Através dessa metodologia obtiveram-se os produtos desejados com rendimentos entre 80-95% (Tabela 1).

Tabela 2: Derivados aminados trissubstituídos **91a-c**

Entrada	Amina	Rendimento (%)
91a	Piperidina	95
91b	<i>N,N</i> -dipropilamina	91
91c	<i>N,N</i> -dibutilamina	80

Dentre os métodos físicos de análise utilizados para identificar os derivados aminados trissubstituídos, pode-se destacar o espectro de RMN de ^1H e ^{13}C desta série de substâncias, onde é possível observar a inserção da cadeia alquílica da amina no carboidrato em região característica, entre 1,47 e 0,90 ppm (Figura 14) e a simetria dos sinais dos carbonos (Figura 15).

Dupuy, C.; Depezay, J.-C.; “Carbohydrate mimics: analogues of aza-di-(or tri-)saccharides”, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, (14), 2661-2663.

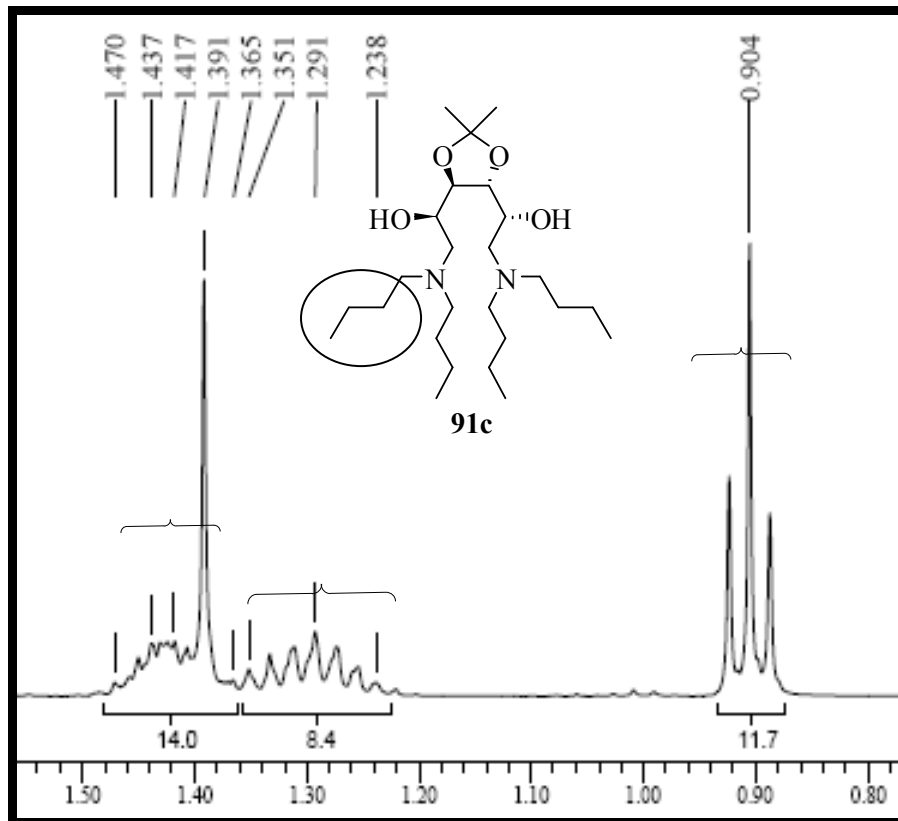


Figura 14: Espectro de RMN de ^1H parcial da substância **91c**.

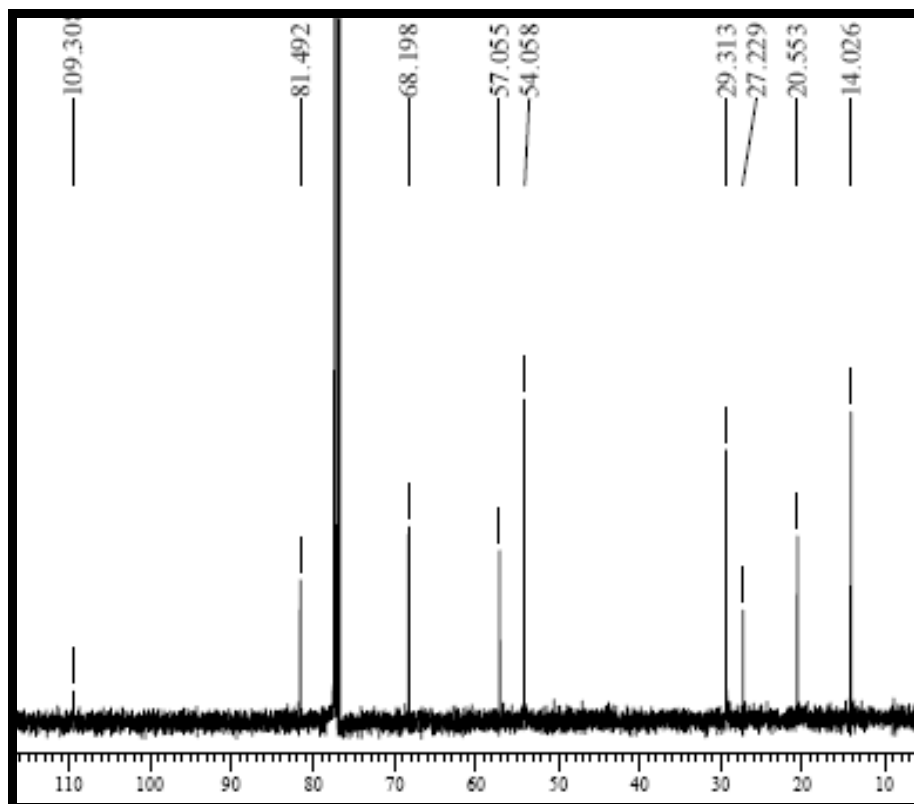
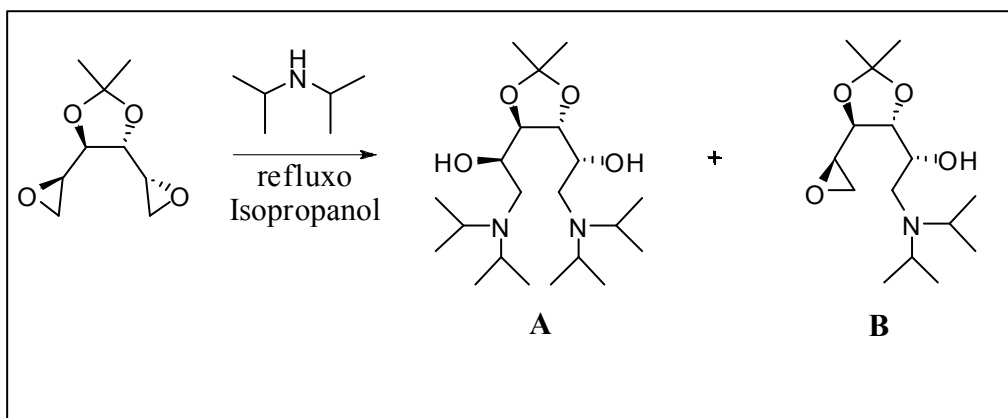


Figura 15: Espectro de RMN de ^{13}C da substância **91c**.

Ainda tentou-se utilizar *N,N*-di-isopropilamina como nucleófilo para abertura do epóxido, porém, após 6 horas de reação a agitação foi interrompida e destilada à vácuo para remoção do solvente. No entanto, observou-se a formação de dois produtos, **A** e **B**, de difícil purificação (Esquema 33). Foi evidenciada por análise de CG-EM (Figura 16) a formação dos íons moleculares $[M-15]^+=373$ e $[M-15]^+=272$ na proporção de 1,8:1, respectivamente. Isto pode ser explicado pelo fato desta amina ser a que apresenta maior volume estereoespacial dentre aquelas que foram utilizadas.



Esquema 33: Reação do epóxido e *N,N*-di-isopropilamina

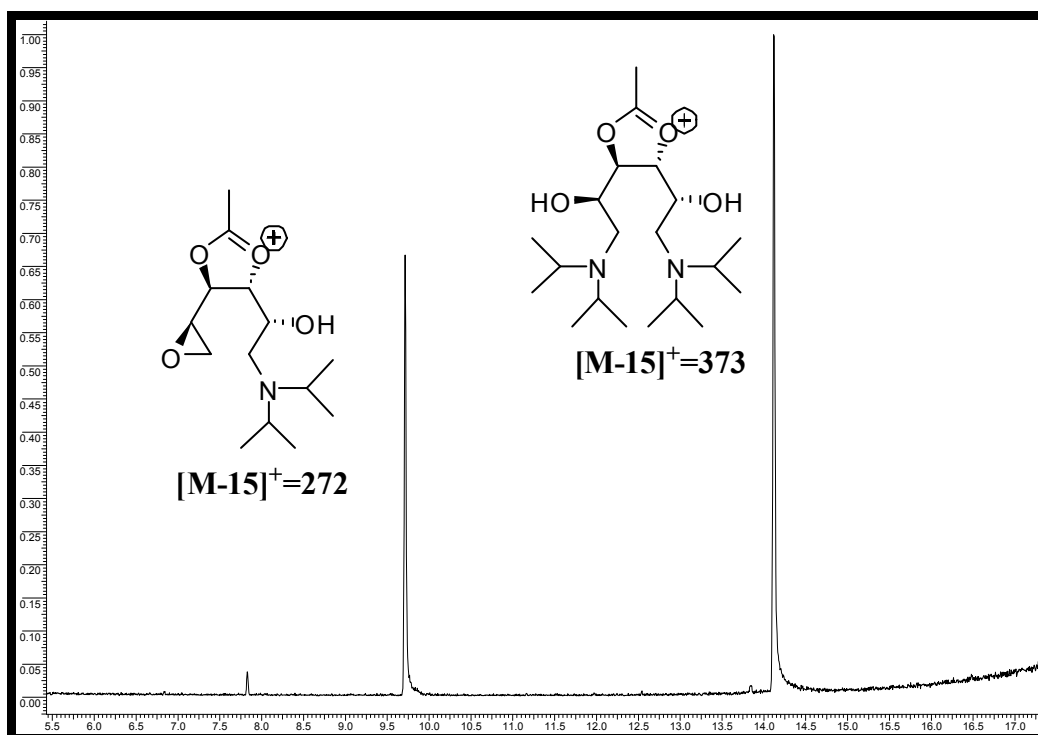


Figura 16: Cromatograma da reação entre o epóxido e *N,N*-di-isopropilamina em Isopropanol sob refluxo.

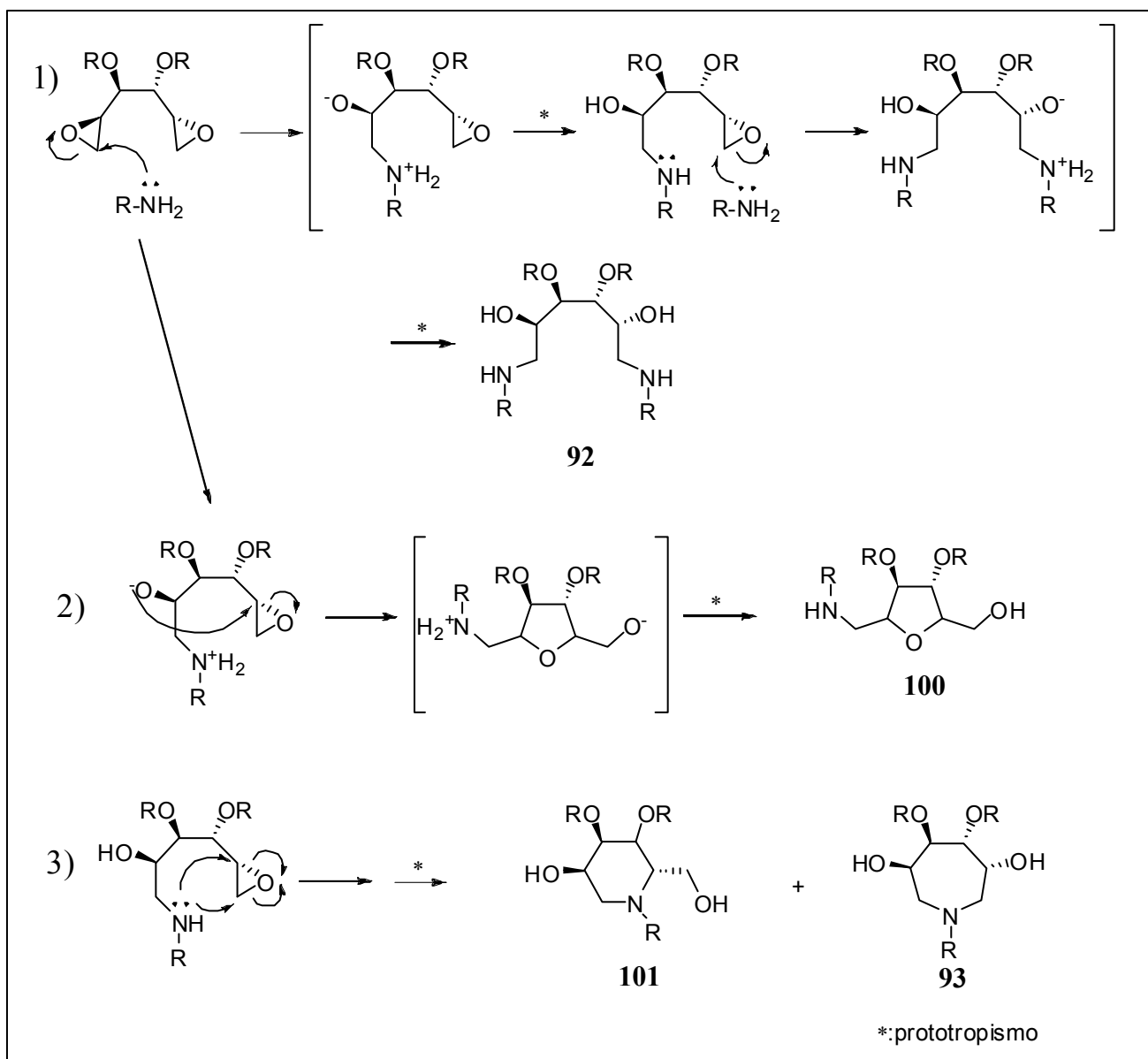
5.3. Síntese dos aminoálcoois **92a-d** a partir de aminas primárias

Em artigos publicados anteriormente, a abertura de bis-epóxidos C_2 – simétricos derivados do D-manitol (**23**) foi realizada com diversos tipos de nucleófilos como, por exemplo, aminas, tióis, guanidinas, e aminotiazolinas⁶⁷. A abertura do anel epóxido por nucleófilos depende de diversos fatores: natureza do solvente e do nucleófilo e condições experimentais.

Considerando a reação desse intermediário com aminas primárias, após a abertura nucleofílica do primeiro anel epóxido no carbono menos impedido estericamente, podem ocorrer três fenômenos, a saber:

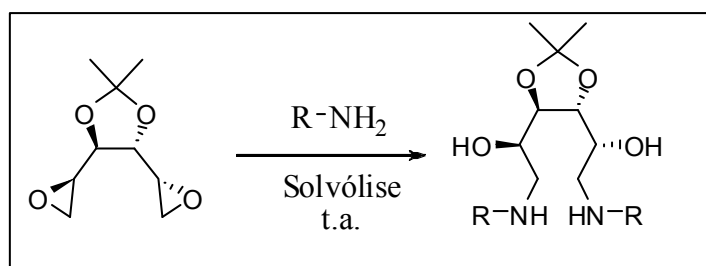
- 1) Abertura do outro anel epóxido por outro equivalente de nucleófilo, fornecendo um produto C_2 simétrico acíclico do tipo **92** (Esquema 34).
- 2) Pode ocorrer ainda um processo de *O*-ciclização *exo-tet* fornecendo basicamente o derivado tetra-hidrofurânico do tipo **100**.
- 3) Além disso, após uma reação ácido-base entre o alcóxido gerado e o nucleófilo introduzido, o par de elétrons do nitrogênio pode fazer uma ciclização nucleofílica, fornecendo uma mistura de produtos cíclicos com sete (**93**) ou seis membros (**101**), de acordo com a regiosseletividade do segundo anel oxirânico (Esquema 34).

⁶⁷ Le Merrer, Y.; Poitout, L.; Depezay, J.-C.; Dosbaa, I.; Geoffroy, S.; Foglietti, M.-J.; “Synthesis of azasugars as potent inhibitors of glycosidases”, *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *5*, (3), 519–533.



Esquema 34: Proposta mecânica para a abertura de epóxidos C_2 – simétricos com nucleófilos.

Considerando o volume estereoespacial, as aminas primárias são mais nucleofílicas que as secundárias. Dessa forma, planejou-se a síntese dos derivados **92a-d** (Esquema 35) através de uma reação de solvólise à temperatura ambiente.



Esquema 35: Reação para obtenção dos aminoálcoois **92a-d**

Conforme o esperado, apenas uma agitação vigorosa do intermediário-chave dissolvido na amina foi suficiente para se obter os derivados **92a-d** com bons a excelentes rendimentos, variando entre 80-97% (Tabela 2) após um intervalo de 24-30 horas, seguido de purificação por destilação simples da amina e do intermediário-chave à pressão reduzida.

Tabela 3: Derivados aminados dissubstituídos **92a-d**

Entrada	Amina	Rendimento (%)	t (h)
92a	isopropilamina	95	24
92b	<i>n</i> -propilamina	97	30
92c	<i>t</i> -butilamina	95	26
92d	<i>n</i> -butilamina	80	28

Assim como nos derivados aminados trissubstituídos, podemos destacar a caracterização dos derivados aminados dissubstituídos por RMN de ^1H e ^{13}C . A Figura 17 mostra o espectro de RMN de ^1H do derivado **92b**, onde se pode notar a inserção da cadeia alquílica da amina no carboidrato em região característica onde se pode notar a presença de um sinal triplete em 0,93 ppm ($J=7,2$ Hz; 6 H) e um sinal sexteto em 1,57 ppm ($J=7,2$ Hz; 4H). Além disso, podemos notar também no espectro de ^{13}C desse mesmo derivado a simetria dos sinais de carbono (Figura 18).

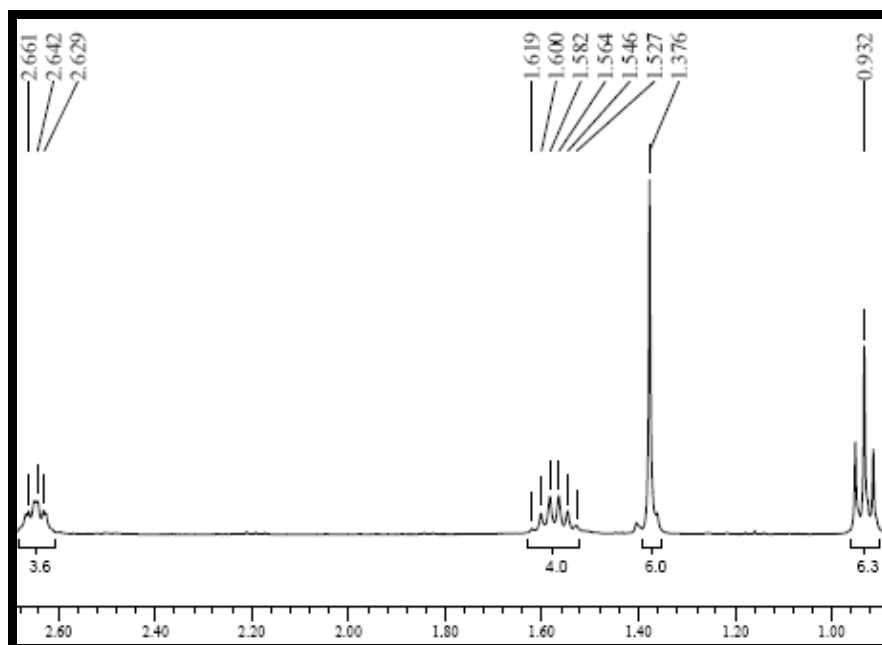


Figura 17: Espectro de RMN de ^1H parcial do produto **92b**

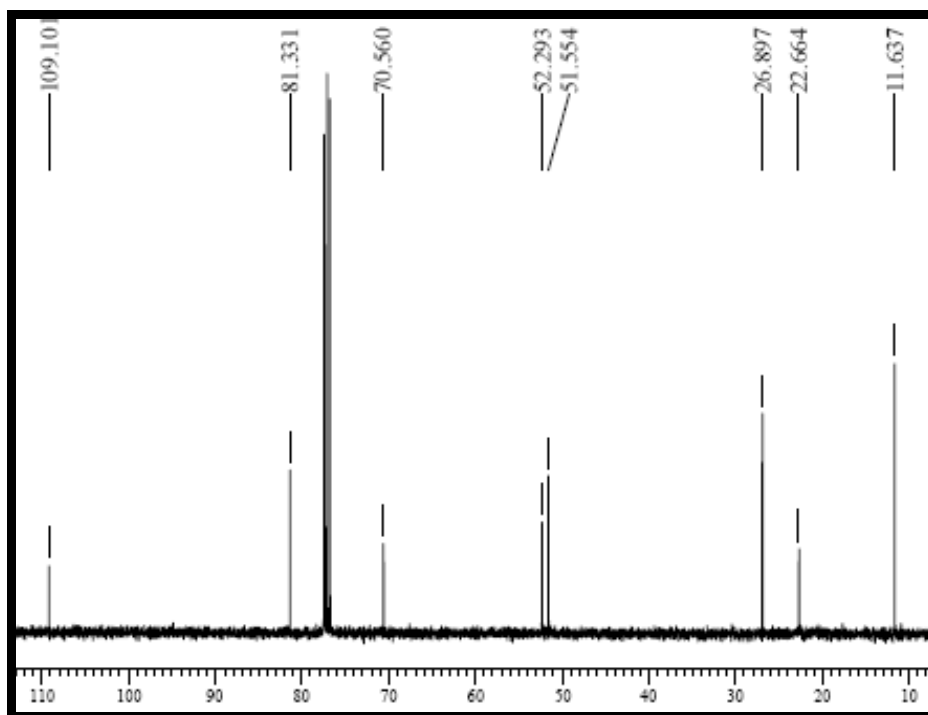
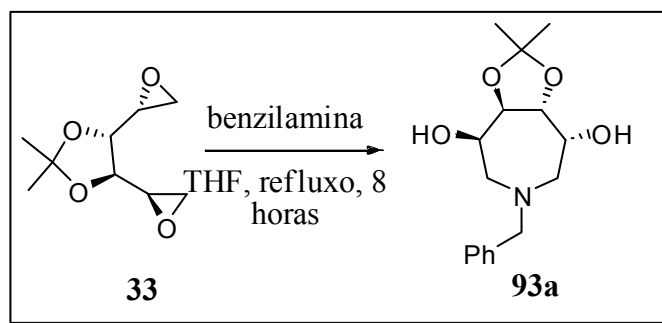


Figura 18: Espectro de RMN de ^{13}C da substância **92b**

5.4. Síntese dos aminoálcoois do tipo **93** a partir de amins primárias:

A síntese dos derivados **93** foi planejada da seguinte maneira: de acordo com Lohray e colaboradores⁶⁸, a regioselectividade para a abertura do segundo anel epóxido de **97** em THF anidro e refluxo é 100% favorável para a formação do produto de sete membros, haja vista que a rigidez da ligação entre C-3 e C-4 conferida pelo grupo isopropilideno impede que o ataque do nucleófilo seja no carbono mais impedido estericamente, o que leva à formação somente de **93**. Assim sendo, decidiu-se utilizar as condições reacionais descritas pelos autores⁶⁸ para obtenção de **93a** (Esquema 36) utilizando-se benzilamina previamente destilada.

⁶⁸ Lohray, B. B.; Jayamma, Y.; Chatterjee, M.; “Unprecedented Selectivity in the Reaction of 1,2:5,6-Dianhydro-3,4-O- Isopropylidenehexitols with Benzylamine: A Practical Synthesis of 3,4,5,6-Tetrahydrozazepanes”, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, (18), 5958-5960.



Esquema 36: Tentativa de obtenção do derivado **93a**

A reação foi acompanhada por C.C.F. e após o término do material de partida, a agitação foi interrompida e evaporada à secura obtendo-se um sólido branco. A Figura 19 mostra o espectro de massa ESI da mistura bruta da reação para a obtenção de **93a**, onde é possível se notar o pico do íon molecular $[M+H]^+ = 294,4$.

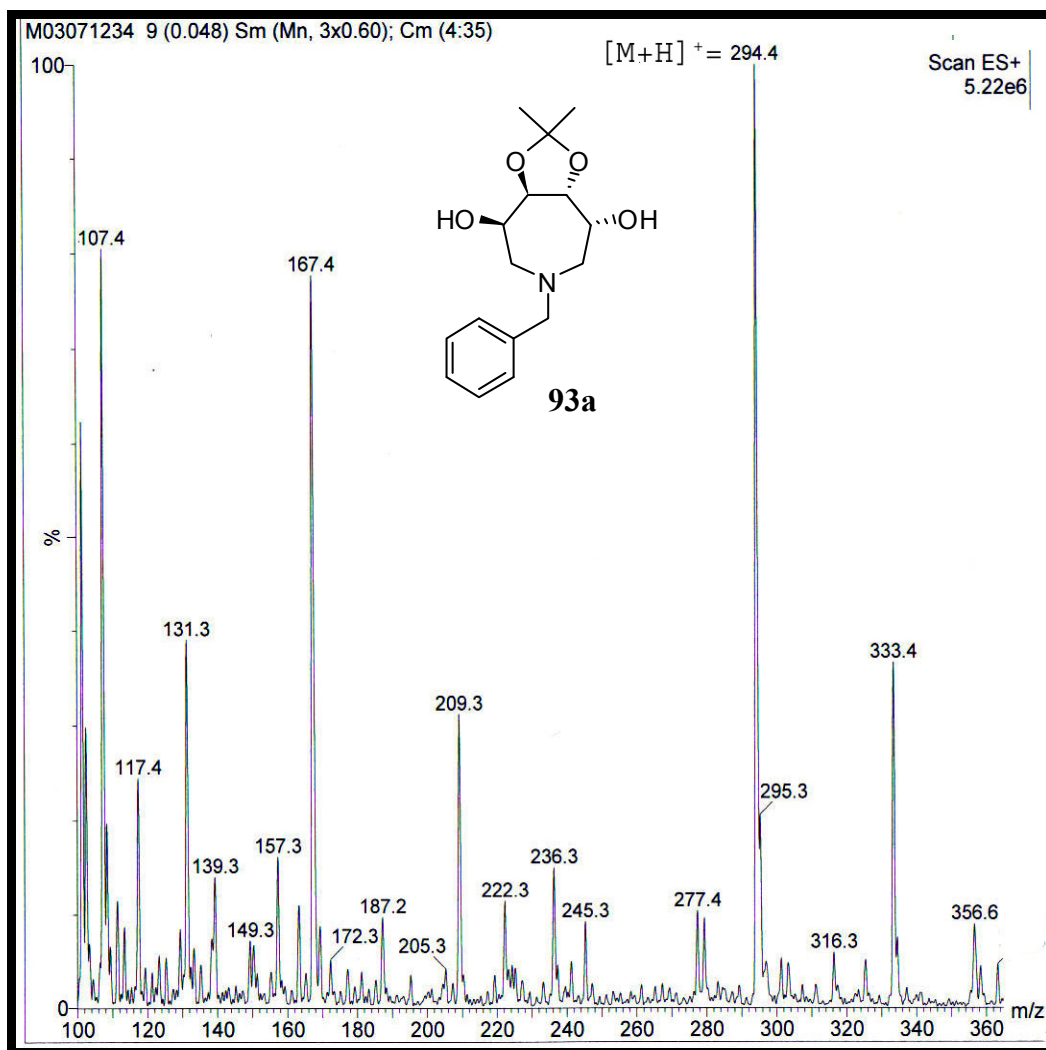
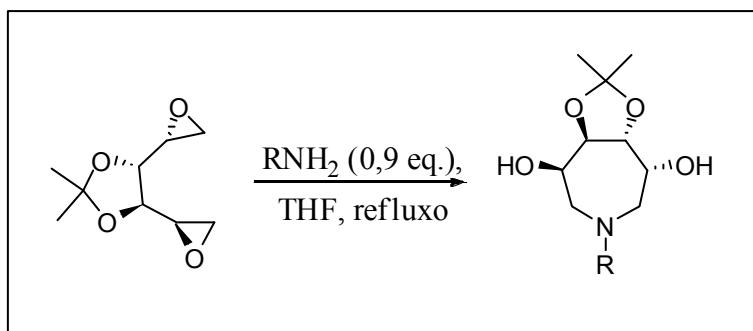


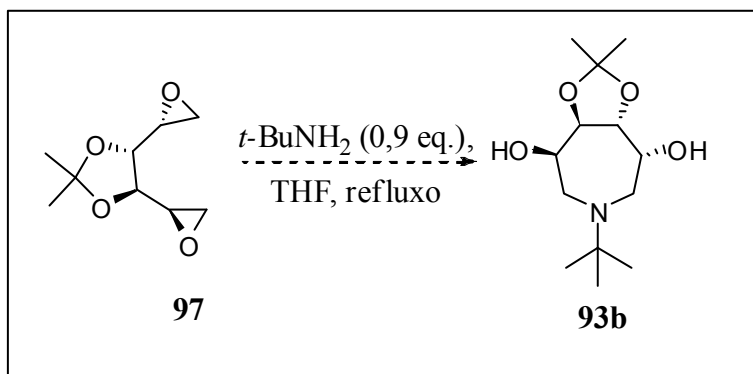
Figura 19: Espectro de massas ESI evidenciando o aminoálcool **93a**

De posse das observações obtidas, concluiu-se que essa metodologia era viável para a obtenção dos derivados desejados. Adotou-se as condições reacionais abaixo (Esquema 37) utilizando um ligeiro excesso do intermediário-chave epóxido (0,9 equivalente de amina) para tentar favorecer a reação de ciclização.



Esquema 37: Condições reacionais adotadas para obtenção dos derivados do tipo **93**.

Duas aminas primárias foram utilizadas nesta metodologia sendo as reações acompanhadas por C.C.F. (eluente $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 8:2). Quando se utilizou *t*-butilamina no intuito de se obter **93b** (Esquema 38), o produto obtido foi **92c**, o mesmo da reação de solvólise (Figura 20). Este resultado pode ser explicado pelo grande volume estereoespacial do grupo *t*-butila, que poderia estar impossibilitando o ataque nucleofílico do nitrogênio ao segundo anel epóxido.



Esquema 38: Reação tentativa para a obtenção de **93b**

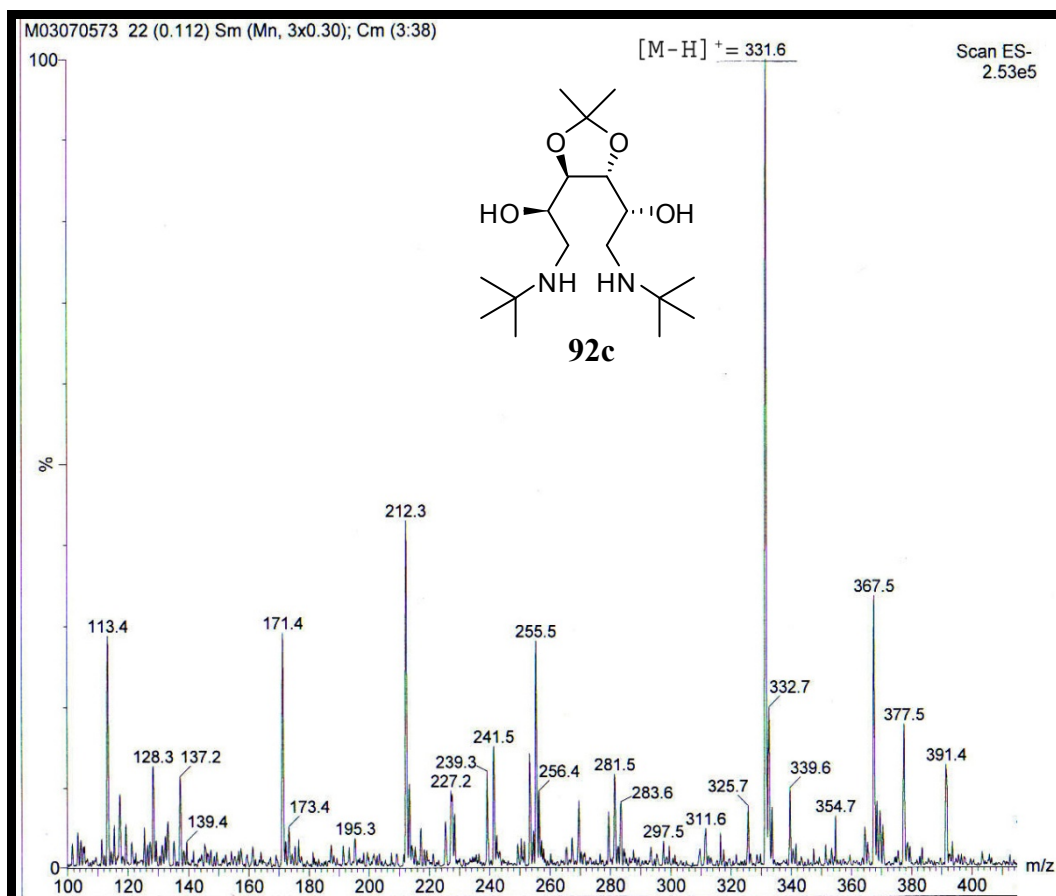
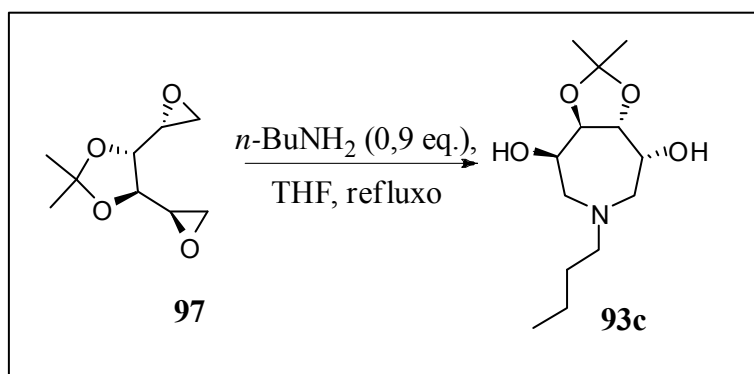


Figura 20: Espectro de massas ESI parcial da tentativa de obtenção do derivado **93b** com *t*-butilamina

Ao se utilizar *n*-butilamina (Esquema 39), uma amina com menor volume esteroespacial, obteve-se uma mistura bastante polar, rica em produto cíclico do tipo **93c** (Figura 21). No entanto, apesar de diversos sistemas de eluentes terem sido testados para purificação por cromatografia em coluna, estas tentativas se mostraram infrutíferas e não foi possível separar os produtos.



Esquema 39: Reação de obtenção de **93c**

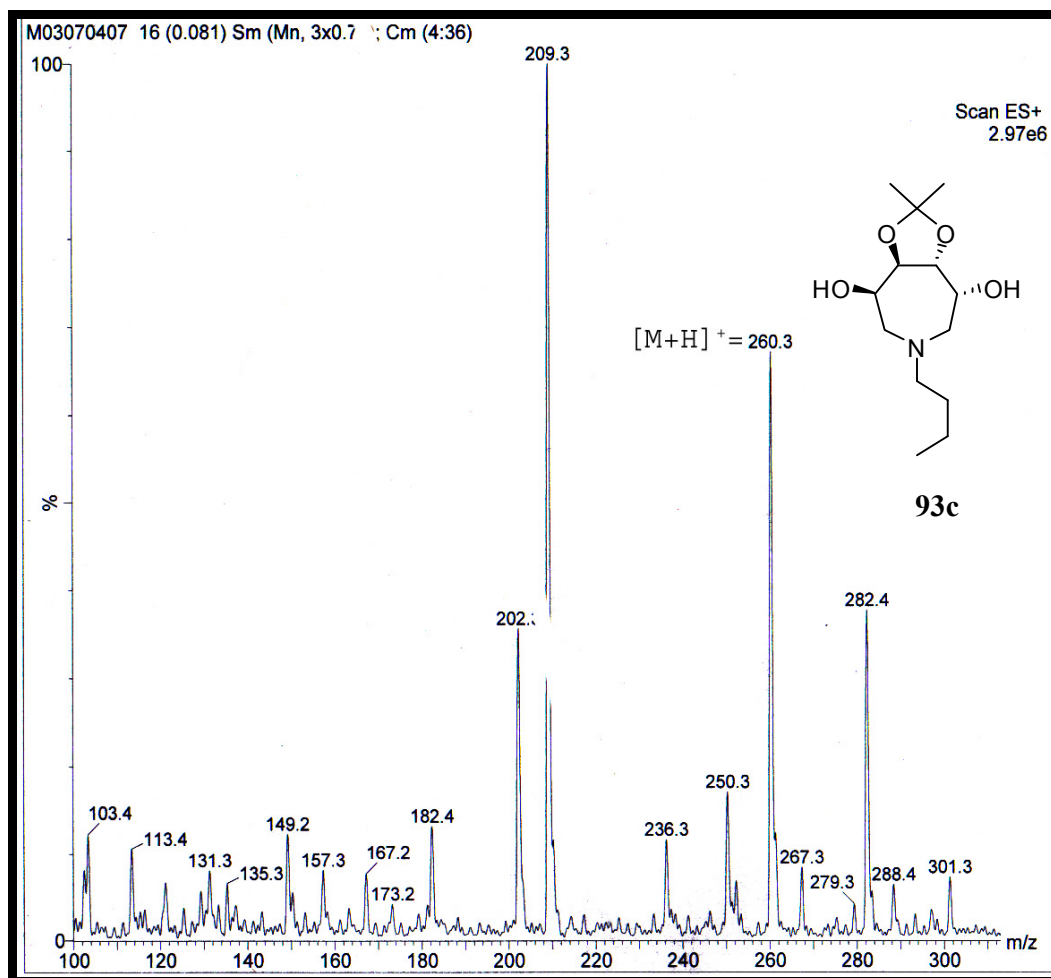


Figura 21: Espectro de massas ESI parcial da obtenção do derivado **93c** com *n*-butilamina em THF

Ao substituir o THF por isopropanol, um solvente polar e prótico, continuou-se a obter uma mistura de produtos de difícil purificação. O espectro de massa ESI parcial dessa reação (Figura 22) evidencia a obtenção majoritária de **92d**, mesmo produto obtido na reação de solvólise com *n*-butilamina, e o derivado desejado **93c**.

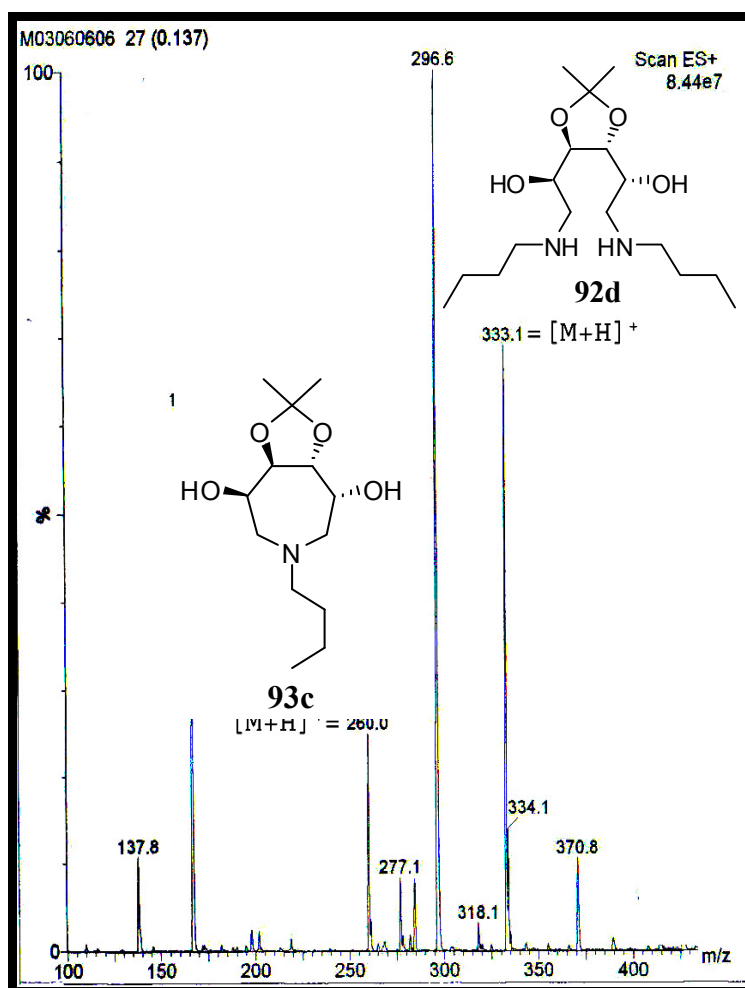


Figura 22: Espectro de massas ESI parcial da obtenção do derivado **93c** com *n*-butilamina em Isopropanol

O mesmo se observou quando se utilizou esta metodologia e cicloexilamina como nucleófilo. No entanto, foram obtidos, majoritariamente **93d** e, em menor quantidade, **92e** (Figura 23).

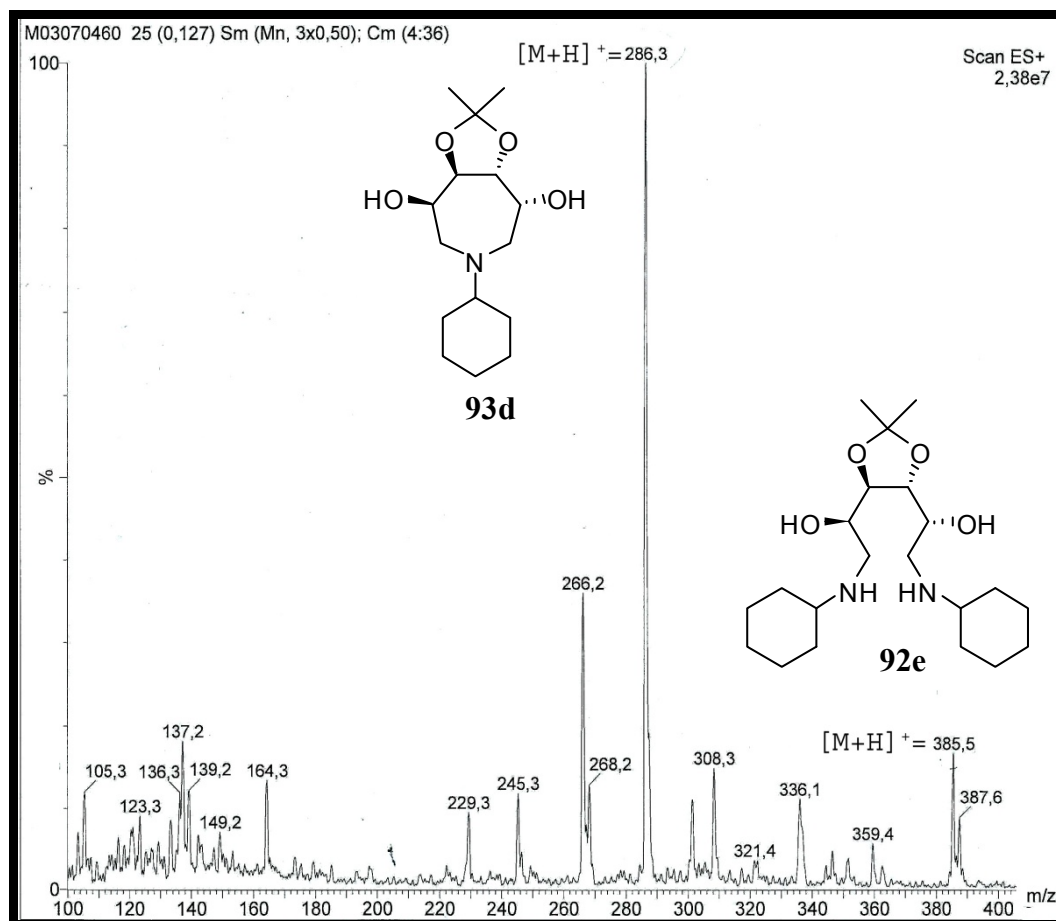


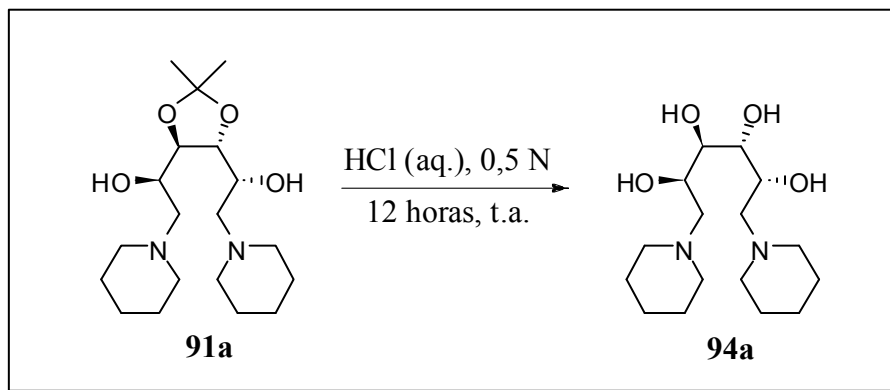
Figura 23: Espectro de massa ESI da fração da reação de obtenção do derivado do tipo **93d** com cicloexilamina.

Das reações feitas com as diferentes aminas na tentativa de se obter derivados do tipo **88**, não foi possível obter nenhuma fração pura após cromatografia em coluna. Dois tipos de gel de sílica com diâmetros diferentes (0,043-0,060 mm e 0,060-0,20 mm) foram utilizados, mas nenhum apresentou boa separação. Além disso, três sistemas de eluição foram testados, CHCl₃/MeOH, CH₂Cl₂/Acetona, CHCl₃/MeOH/NH₄OH. Adicionalmente, as formas de eluição realizadas foram duas, gradiente e isocrática e, em alguns casos utilizou-se pressão.

5.5. Síntese dos aminoálcoois do tipo **94** e **95** a partir da hidrólise do grupo isopropilideno dos derivados **91a-c** e **92a-d**

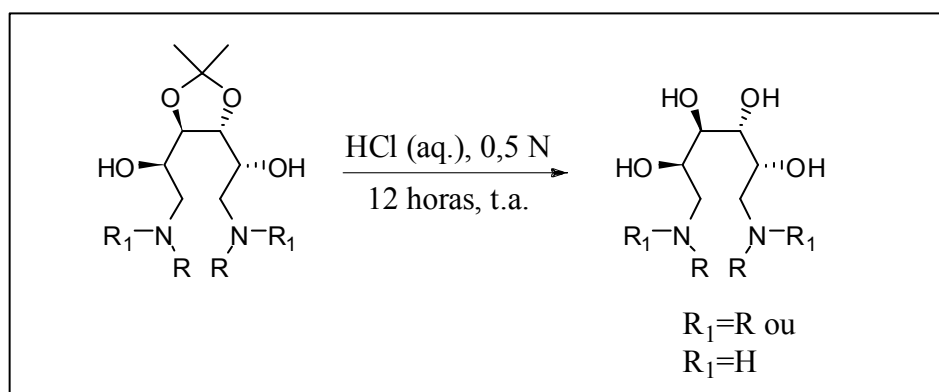
Considerando a reversibilidade da reação de formação de acetal catalisada por ácido, uma vez obtidos os derivados **91a-c** e **92a-d**, partiu-se então para a reação de hidrólise do grupo isopropilideno utilizando solução de ácido clorídrico 0,5 N à temperatura ambiente. Testou-se inicialmente a hidrólise de **91a** (Esquema 40) para

verificar se essa concentração de ácido era suficiente para permitir a obtenção dos derivados desejados. A reação foi realizada por 12 horas sendo acompanhada por C.C.F. (eluente $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 8:2) (Esquema 40).



Esquema 40: Reação de hidrólise do grupo do isopropilideno de **91** para obtenção do derivado **94a**

Após esse intervalo de tempo, a agitação foi interrompida e o solvente removido sob pressão reduzida com auxílio de uma bomba de alto vácuo conectada a um sistema de captura de HCl contendo solução saturada de NaHCO_3 e aquecimento a 40°C , fornecendo **94a** em rendimento quantitativo. Este procedimento (Esquema 41) foi repetido para obtenção dos derivados inéditos desejados **94b-c** e **95a-d** em rendimento quantitativo (Tabela 4)



Esquema 41: Reação de hidrólise do grupo isopropilideno dos aminoálcoois **91b-c** e **95a-d**

Tabela 4: Desproteção das hidroxilas de C3 e C4 dos aminoálcoois 91a-c e 92a-d para obtenção de 94a-c e 95a-d, respectivamente.

Entrada	Aminoálcool protegido	R	Rendimento (%)
94a	91a	R= piperidinil	99
94b	91b	R ₁ =R= <i>n</i> -propil	98
94c	91c	R ₁ =R= <i>n</i> -butil	98
95a	92a	R ₁ = isopropil, R= H	98
95b	92d	R ₁ = <i>n</i> -propil, R= H	97
95c	92c	R ₁ = <i>t</i> -butil, R= H	99
95d	92d	R ₁ = <i>n</i> -butil, R= H	97

Dentre os métodos utilizados para a caracterização dos derivados desprotegidos, podemos destacar a RMN de ¹H e ¹³C. A Figura 24 mostra o espectro de RMN de ¹H do derivado **95a**, onde se pode notar a ausência de qualquer sinal referente às metilas do grupo isopropilideno, apenas os hidrogênios do grupo isopropil em 1,35 ppm. Além disso, o espectro de ¹³C não mostra qualquer sinal referente aos carbonos das metilas desse mesmo grupo, tampouco o carbono cetálico também característico.

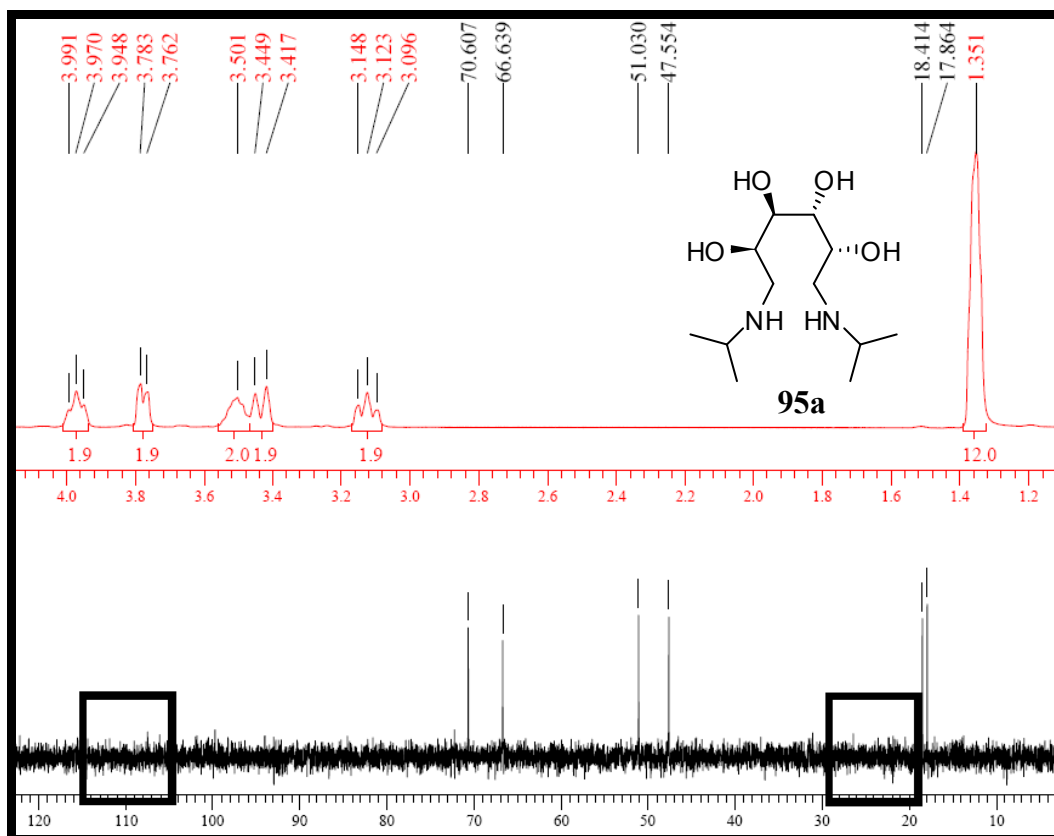
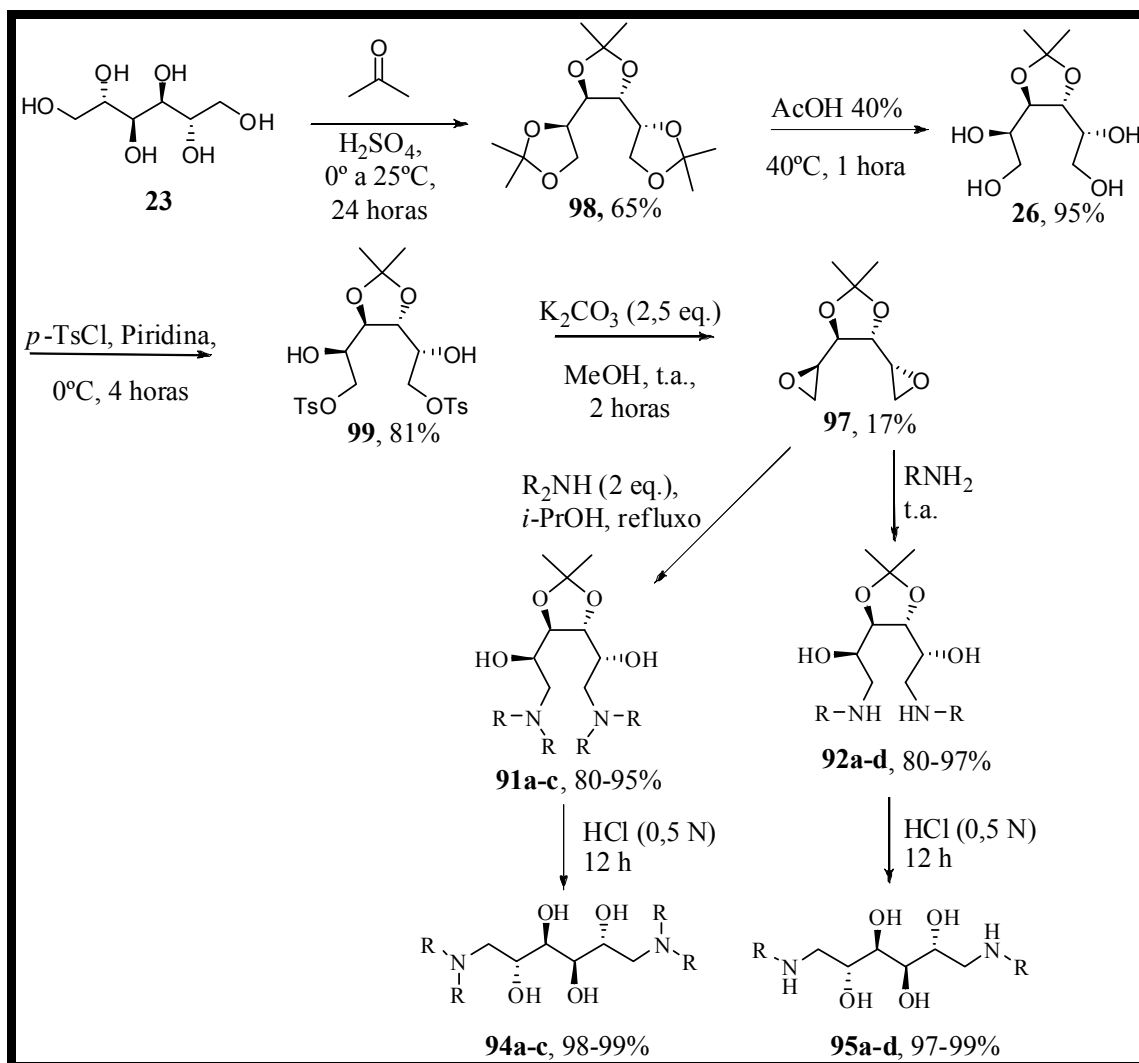


Figura 24: Espectro de RMN^1H e RMN^{13}C do derivado **95a**. O espectro em vermelho corresponde ao espectro de RMN^1H , onde apenas as metilas dos grupos isopropil são observadas em 1,35 ppm. O espectro em preto corresponde ao espectro de RMN^{13}C onde os quadrados em preto permitem notar a ausência de qualquer sinal referente aos carbonos do grupo isopropilideno em torno de 26,5 ppm e 109,5 ppm, respectivamente.

O Esquema 42 mostra um resumo geral da proposta das sínteses dos derivados aminoálcoois obtidos em cinco ou seis etapas a partir do D-manitol com rendimento global variando entre 13 e 16%.



Esquema 42: *Resumo esquemático da obtenção dos aminoálcoois derivados do D-manitol*

5.6. Resultados Farmacológicos:

Resultados preliminares indicaram a ausência de atividade tuberculostática para os aminoálcoois **91a**, **92c**, **94c**, **95c** e **95d**, no entanto o composto protegido **91c** apresentou um MIC = 50 µg/L, indicando que a funcionalização dos grupos hidroxilas de C₃ e C₄ pode ser importante para a atividade biológica. A ausência de atividade tuberculostática dos derivados desprotegidos testados sugere que a hidrofobicidade pode ser importante para a inibição da glicosiltransferase, enzima envolvida na biossíntese da parede celular bacteriana⁶⁹. No momento, as demais substâncias restantes se encontram em fase de avaliação de sua atividade biológica.

⁶⁹ (a) De Almeida, M. V.; Le Hyriac, M.; Amarante, G. W.; Lourenço, M. C. S.; Brandão, M. L. L.; “Synthesis of amphiphilic galactopiranosyl diamines and aminoalcohols as antitubercular agents”, *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 1076-1083; (b) Taveira, A. F.; Le Hyriac, M.; Reis, E. F. C.; Araújo, D. P.; Ferreira, A. P.; De Souza, M. A.; Alves, L. L.; Lourenço, M. C. S.; Vicente, F. R. C.; De Almeida, M. V.; “Preparation and antitubercular activities of alkylated amino alcohols and their glycosylated derivatives”, *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, *15*, 7789-7794.

6. Conclusão:

Neste trabalho foram sintetizados, em cinco ou seis etapas, quatorze aminoálcoois dos quais doze ainda não foram descritos na literatura.

A síntese dos aminoálcoois **91a-c** foi realizada de maneira eficiente através de uma metodologia rápida, fácil e com bons rendimentos.

A síntese dos aminoálcoois **92a-d** foi realizada a partir de uma metodologia de solvólise bastante simples, eficaz e com bons rendimentos.

As reações de hidrólise ácida do grupo isopropilideno dos aminoálcoois **91a-c** e **92a-d** para obtenção dos respectivos aminoálcoois **94a-c** e **95a-d** foi realizada de maneira branda e com rendimentos excelentes.

Foram realizados testes tuberculostáticos utilizando a cepa resistente *M. tuberculosis* H37Rv ATCC n° 27294 dos aminoálcoois **91c**, **92c**, **94a**, **94c**, **95c** e **95d**.

Resultados preliminares indicam a ausência de atividade tuberculostática para os aminoálcoois **92c**, **94a**, **94c**, **95c** e **95d**, no entanto o composto protegido **91c** do aminoálcool **94c**, apresentou MIC de 50 µg/L, indicando que a funcionalização dos grupos hidroxilas pode ser importante para a atividade biológica.

Os demais aminoálcoois protegidos **91a**, **91b**, **92a**, **92b**, **92d** e desprotegidos **94b**, **95a** e **95b**, se encontram em fase de avaliação no laboratório de bacteriologia da Dra. Maria Cristina Lourenço – IPEC/FIOCRUZ.

7. Parte Experimental

7.1. Materiais e Métodos:

Os solventes e reagentes, para fins sintéticos, foram tratados, destilados e secos, conforme necessidades requeridas nas metodologias adotadas e de acordo com os processos descritos na literatura⁷⁰. O processo de monitoramento das reações foi realizado através de C.C.F., em cromatofolhas de alumínio de Silica Gel 60 F-254 com espessura de 0,25 mm com indicador para UV (254 nm), marca Merck. Os eluentes foram preparados volume a volume (v/v) e a visualização das substâncias em c.c.f. foi efetuada borrifando-se com sulfato de amônio aquoso [(NH)₂SO₄]10% (p/v)] seguido de aquecimento e também através de revelação na região do ultravioleta (254 nm).

Para a purificação de substâncias por cromatografia, em coluna, foi utilizado gel de sílica 60; 0,04-0,063 mm (ref. 1.05554 MERCK) ou gel de sílica 60; 0,035-0,070 mm (ref. 24036 ACROS) nos casos em que se diz usar gel de sílica do tipo “flash”. Para a purificação de substâncias por cromatografia em coluna foi utilizada gel de sílica 60 da Merck® (0,04-0,063 mm).

A determinação estrutural das substâncias sintetizadas foi realizada através dos métodos instrumentais das espectroscopias de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN de ¹H) e Carbono-13 (RMN de ¹³C) e espectroscopia na região do Infravermelho (IV). Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ¹H) foram obtidos a 300,00 MHz, em aparelho Varian Unity, a 400,00 MHz em aparelho Bruker ou 500,00 MHz em aparelho Bruker Avance 500. A referência interna foi o tetrametilsilano. Os valores de deslocamento químico nesses casos foram referidos em partes por milhão em relação ao Tetrametilsilano e as constantes de acoplamento (*J*) em Hertz (Hz). Nos casos em que se utilizou D₂O como solvente, o padrão de referência interno foi o TSP_{d-4}. As áreas dos sinais foram obtidas por integração eletrônica, suas multiplicidades foram descritas da seguinte forma: s- singleto; d- dubleto; dd- duplo dubleto; ddd-duplo duplo dubleto; t- triplete; q- quarteto; m- multiplete.

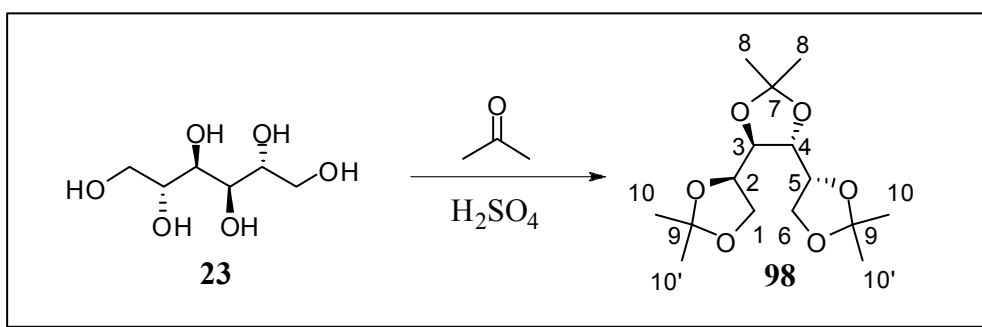
Os espectros na região do Infravermelho foram obtidos nos espectrofotômetros Perkin-Elmer FT-IR, modelos 1600 senes e spectrum One, de feixe duplo, em pastilhas de brometo de potássio anidro ou em feixe sobre janelas de cloreto de sódio em

⁷⁰ Ferreira, V.F.; “Alguns aspectos sobre a Secagem dos Principais Solventes Orgânicos”; *Quim. Nova*, **1992**, *15*, 348-351

pastilhas de KBr anidro ou filme. Os valores para as absorções estão expressos em número de onda, utilizando-se como unidade o centímetro recíproco (cm^{-1}).

As determinações de ponto de fusão foram obtidas em aparelho Fischer-Johns. Os espectros de massa ESI foram feitos em um espectrômetro modelo ZQ quadrupolo simples e os espectros de massa EI em um espectrômetro modelo 5973 acoplado a um cromatógrafo a gás modelo 6890N.

7.1.1. Obtenção do 1,2;3,4;5,6-tri-*O*-isopropilideno-*D*-manitol (**98**)



A um balão de fundo redondo de 500 mL de capacidade, foram adicionados 20 gramas (110 mmols) de *D*-manitol (**23**) e 260 mL de acetona previamente destilada. O meio reacional foi resfriado a 0°C em banho de gelo e em seguida, adicionou-se 2 mL de ácido sulfúrico 98%. Após a adição do ácido, o balão foi fechado e mantido a temperatura ambiente e agitação constante, sendo a reação acompanhada por C.C.F. utilizando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila na proporção de 7:3 e como revelador uma solução de sulfato de amônio 10%. Após 24 horas, evidenciou-se o consumo do material de partida. Foram adicionados então 13 gramas de carbonato de potássio (K_2CO_3) e 7,3 mL de hidróxido de amônio (NH_4OH) 30% e mantida agitação por 30 minutos. A reação foi filtrada a vácuo utilizando um funil de Büchner e evaporada à pressão reduzida utilizando evaporador rotatório, obtendo-se um sólido branco que, após lavagem com água, forneceu o triacetonídeo em 65%. (21,6 gramas; 71,5 mmols)

p.f.: 67-69°C (lit. 68-70°C)⁷¹

⁷¹ Morpain, C.; Tisserand, M.; "A Possible Model for a New Chiral Glyceride Synthesis. Part I. Synthesis of 1 - *O*-Aroyl-2-*O*-tosyl -sn-glycerols", *J. C. S. Perkin I*, **1979**, 1379-1383.

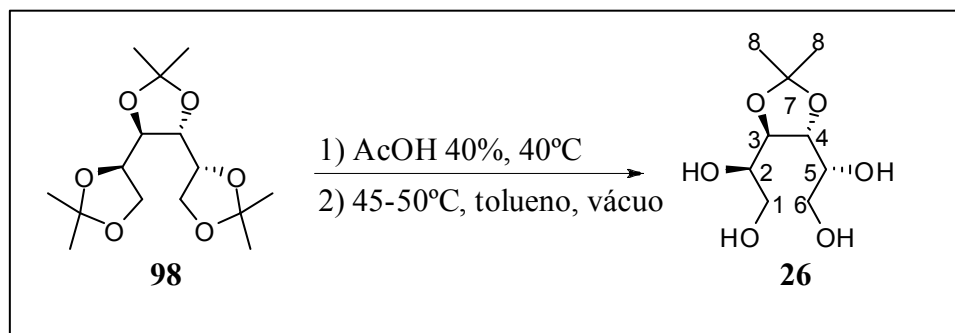
RMN de ^1H [300 MHz, CDCl_3] δ : 4,23-4,17 (ddd, $J=6,0$, 4,4 e 1,7 Hz; 2H,); 4,08 (dd, $J=8,4$ e 6,2 Hz; 2H); 3,99 (dd, $J=8,4$ e 6,0 Hz; 2H); 3,95 (dd, $J=4,4$ e 1,7 Hz; 2H); 1,43 (s, 6H); 1,40 (s, 6H); 1,36 (s, 6H) ppm.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 110,1 (C-7 ou C-9); 109,5 (C-7 ou C-9); 79,4 (C-3 e C-4); 76,3 (C-2 e C-5); 66,2 (C-1 e C-6); 27,4 (C-10 ou C-10'); 26,5 (C-8); 25,3 (C-10 ou C-10') ppm.

7.1.2. Obtenção do 1,2;3,4;5,6-tri-*O*-isopropilideno-D-manitol (98) em larga escala

Pesou-se 360 gramas (1,98 mols) de D-manitol os quais foram transferidos para um reator de vidro encamisado de 5 L de capacidade munido de um agitador mecânico. Adicionou-se lentamente 5 litros de acetona e 80 mL de ácido sulfúrico (H_2SO_4) 98%. A reação foi mantida sob agitação constante por 3,5 horas à temperatura ambiente, sendo acompanhada por C.C.F. (eluente hexano/AcOEt 7:3). Após esse intervalo de tempo, a agitação foi interrompida e o meio reacional fracionado em duas partes, sendo cada uma filtrada a vácuo em funil de Büchner utilizando um Kitasato de 4 L para retirar o material não reagido. As frações foram reunidas em um tacho de aço inoxidável sendo adicionados então 225 gramas de carbonato de potássio (K_2CO_3) e 127 mL de hidróxido de amônio (NH_4OH) 30% e mantidas agitação por 10 minutos formando um precipitado inorgânico branco. Em seguida, a mistura foi dividida em duas partes, as quais foram filtradas à vácuo para retirada desse sólido. Os filtrados foram vertidos sobre gelo picado havendo precipitação imediata de um sólido branco. Após nova filtração à vácuo, o precipitado obtido foi lavado com 3 L de água gelada, fornecendo 277,9 gramas (920 mmols) do produto desejado em 46% de rendimento após secagem em estufa a vácuo a 50°C por 24 horas.

7.1.3. Obtenção do monoacetnídeo do D-manitol 3,4-*O*-isopropilideno-D-manitol (26)



A um balão de fundo redondo de 500 mL contendo 10 gramas (33 mmols) do triacetnídeo **98** foram adicionados 200 mL de solução de ácido acético 40% (v/v). O balão foi fechado e a reação mantida sob agitação constante à 40°C por aproximadamente uma hora sendo acompanhada por C.C.F. (eluente CHCl₃/ MeOH 8:2). Após esse intervalo de tempo, o balão foi conectado a um rotaevaporador e o solvente removido sob pressão reduzida até securo com auxílio de tolueno (aproximadamente 1,5 L) entre 45 e 50°C obtendo-se 7 gramas (31,5 mmols) de produto bruto. Uma fração pura do produto foi obtida ao suspender 1,2 gramas do produto em diclorometano e algumas gotas de metanol seguido de filtração à vácuo em Celite[®] (terra de infusórios) com auxílio de um funil sinterizado. O filtrado foi evaporado e obteve-se 700 mg (3,15 mmols) de monoacetnídeo puro.

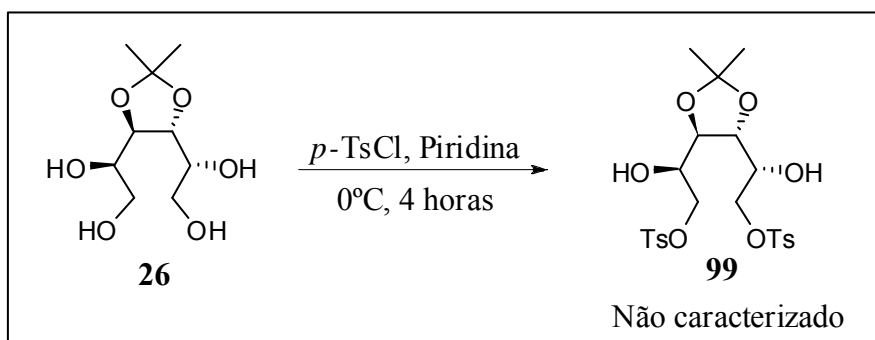
p.f.: 88°C (lit. 86-87°C)⁷²

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 5,09 (d, 2H; *J*=4,6 Hz; C2-OH e C5-OH); 4,48 (dd, 2H; *J*=5,7 e 5,7 Hz; C1-OH e C6-OH); 3,85 (dd, *J*=5,0 e 1,4 Hz; 2H, H-3 e H-4); 3,57-3,50 (m; 2H, H-2 e H-5); 3,49-3,44 (m; 2H, H-1a e H-6a ou H-1b e H-6b); 3,32 (d, *J*=5,0 Hz; 2H, H-1a e H-6a ou H-1b e H-6b); 1,28 (s; 6H, H-8).

RMN de ¹³C (75,4 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 108,3 (C7); 79,0 (C3 e C4); 72,9 (C2 e C5); 63,0 (C1 e C6); 27,2 (C8).

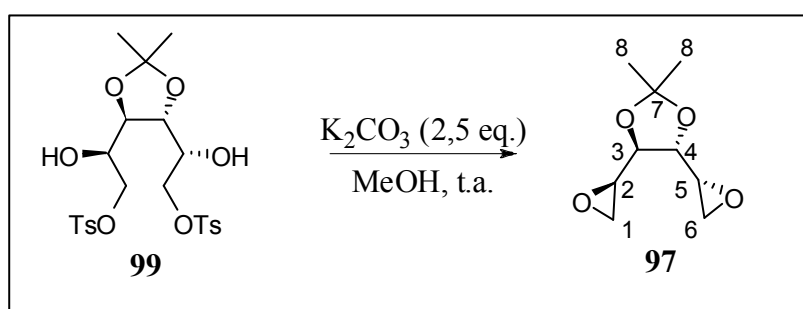
⁷² Le Merrer, Y.; Dureault, A.; Greck, C.; Micas-Languin, D.; Gravier, C.; Depezay, J.; "Synthesis of diepoxides and diaziridines, precursors of enantiomerically pure α-hydroxy and α-aminoaldehydes or acids, from D-mannitol", *Heterocycles* 1987, 25, (1), 541-548.

7.1.4. Obtenção do 1,6-Di-O-*p*-toluenossulfonil-3,4-O-isopropilideno-D-manitol (99)



A um balão de fundo redondo de 500 mL contendo 7 gramas (31,5 mmols) de 3,4-O-isopropilideno-D-manitol (**26**) foram adicionados 40 mL de piridina e a solução resfriada a -5°C por 10 minutos seguida de adição lenta de 2,05 equivalentes de cloreto de *p*-toluenossulfonila (12,3 gramas) previamente recristalizado. A reação foi mantida à 0°C sob agitação constante por 4 horas, sendo em seguida adicionados 100 mL de solução gelada de ácido clorídrico 6N e igual volume de éter etílico (100 mL), mantendo-se agitação por 5 minutos. O extrato etéreo foi separado e lavado com solução saturada de bicarbonato de sódio (100 mL), seco com sulfato de sódio e evaporado à pressão reduzida, fornecendo 14,5 gramas (27,4 mmols) de uma mistura extremamente viscosa, que foi utilizado sem prévia purificação na etapa seguinte.

7.1.5. Obtenção do 1,2;5,6-Dianidro-3,4-O-isopropilideno-D-manitol (97)



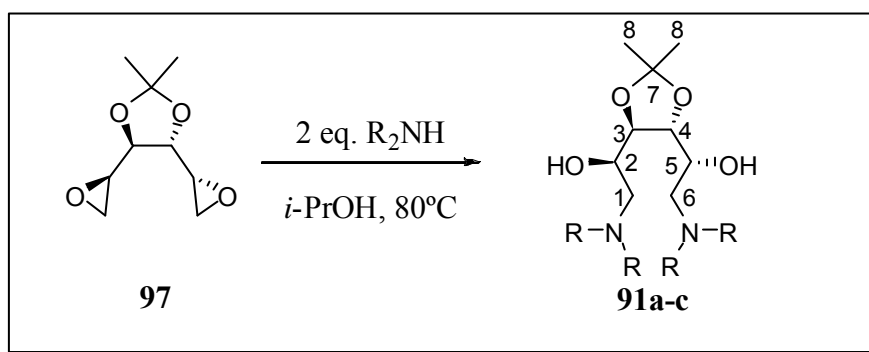
Ao balão da etapa anterior já contendo 14,5 gramas da mistura viscosa contendo principalmente **99**, foram adicionados 175 mL de metanol destilado. Após a solubilização do mesmo, foram adicionados 6,8 gramas (2,5 eq.) de carbonato de potássio anidro previamente seco em estufa a vácuo a 80°C por 12 horas. A reação foi mantida sob agitação constante a temperatura ambiente por 2,5 horas sendo

acompanhada por C.C.F. (eluente hexano/ Et₂O 1:1). Após esse intervalo, a agitação foi interrompida e o excesso de K₂CO₃ diluído com 100 mL de água. A fase aquosa foi extraída duas vezes com 100 mL de CH₂Cl₂, as fases orgânicas foram reunidas, lavadas com solução saturada de NH₄Cl, secas com MgSO₄ e evaporadas a pressão reduzida, fornecendo 8 gramas de produto bruto. Este foi então purificado por cromatografia em coluna “flash” utilizando mistura de Hexano-Et₂O 9:1. O produto foi obtido em 17% de rendimento sob a forma de um óleo amarelo claro (1,7 gramas; 9,14 mmols) a partir do D-manitol em quatro etapas.

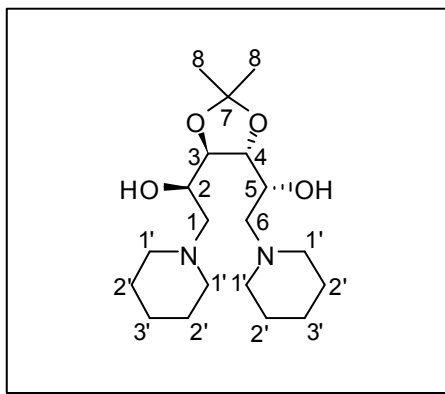
RMN de ¹H [300 MHz, CDCl₃] δ: 3,84 (dd, *J*=3,1 e 1,4 Hz; 2H, H-3 e H-4); 3,15-3,11 (m; 2H, H-2 e H-5); 2,85 (dd, *J*=4,7 e 4,0 Hz; 2H, H-1a e H-6a ou H-1b e H-6b); 2,73 (dd, *J*=4,7 e 2,6 Hz; 2H, H-1a e H-6a ou H-1b e H-6b); 1,45 (s; 6H, H-8).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 110,2 (C-7); 78,1 (C-3 e C-4); 51,3 (C-2 e C-5); 44,9 (C-1 e C-6); 26,5 (C-8).

7.1.6. Método geral para a Preparação dos aminoálcoois trissubstituídos (91a-c)



A uma solução de 1,6-Dianidro-3,4-O-isopropilideno-D-manitol **97** (100 mg, 0,54 mmols) em isopropanol (3 mL) foram adicionados lentamente 2 equivalentes da amina apropriada, e a mistura aquecida a 80°-85°C entre 3,5 a 6 horas. A reação foi acompanhada por C.C.F. utilizando o eluente hexano/éter etílico 1:1. Após o consumo do reagente o solvente e o excesso da amina foram removidos por destilação a pressão reduzida fornecendo o produto desejado em rendimentos variando entre 95-80%.



1,6-Dideoxi-1,6-di-piperidinil-3,4-O-isopropilideno-D-manitol (91a)

Este produto foi obtido sob a forma de sólido amarelo pálido em 95% (182 mg; 0,51 mmols) de rendimento utilizando-se piperidina (91 mg; 0,11 mL).

p.f.: 72-74 °C.

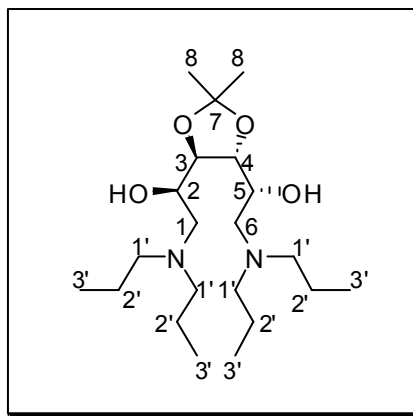
IV (cm⁻¹; filme): 3369; 2985; 2934; 2855; 2797; 1070.

RMN de ¹H [400,00 MHz (FIDRES ± 0,73 Hz), CDCl₃] δ: 3,85 (dd, *J*=4,9 e 1,6 Hz, 2H, H-3 e H-4); 3,81-3,75 (m, 2H, H-2 e H-5); 2,59 (dd, *J*=12,6 e 3,3 Hz, 6H, H-1a e H-6a ou H-1b e H-6b e H-1'a ou H-1'b); 2,42-2,34 (m, 4H, H-1'a ou H-1'b); 2,46 (dd, *J*=12,6 e 9,7 Hz, H-1a e H-6a ou H-1b e H-6b); 1,64-1,53 (m, 8H, H-2'); 1,49-1,41 (m, 4H, H-3'); 1,37 (s, 6H, H-8).

RMN de ¹³C (100,0 MHz, CDCl₃) δ: 109,6 (C-7); 81,6 (C-3 e C-4); 68,0 (C-2 e C-5); 61,4 (C-1 e C-6); 55,0 (C-1'); 27,3 (C-8); 26,1 (C-2'); 24,3 (C-3').

EM/ESI: *m/z* [M+H]⁺: 357,6.

CG/EM: *m/z* [M-15]⁺: 341.



1,6-Dideoxi-1,6-di-N,N-dipropilamino-3,4-O-isopropilideno-D-manitol (91b)

Este produto foi obtido sob a forma de óleo amarelo em 91% (191 mg; 0,49 mmols) de rendimento utilizando-se *N,N*-di-propilamnina (109 mg; 0,15 mL).

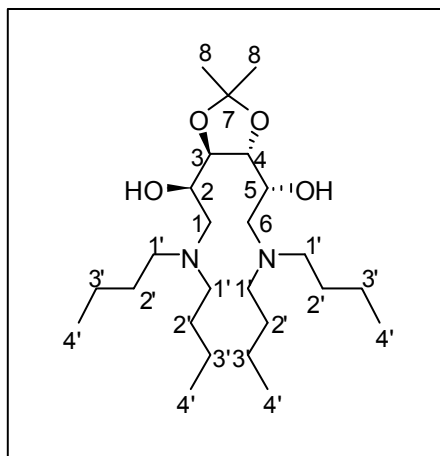
IV (cm⁻¹; filme): 3411; 2960; 2874; 2814; 1461; 1379; 1243; 1215; 1068.

RMN de ¹H [500,00 MHz (FIDRES ± 0,16 Hz), CDCl₃] δ: 3,89 (dd, *J*= 5,4 e 1,3 Hz, 2H, H-3 e H-4); 3,71-3,65 (m, 2H, H-2 e H-5); 2,65 (dd, *J*= 10,0 e 2,4 Hz, 2H, H-1a e H-6a ou H-1b e H-6b); 2,57-2,46 (m, 6H, H-1a e H-6a ou H-1b e H-6b e H-1'a ou H-1'b); 2,43-2,38 (m, 4H, H-1'a ou H-1'b); 1,54-1,40 (m, 8H, H-2'); 1,39 (s, 6H, H-8); 0,87 (t, *J*= 6,0 Hz, 12H, H-3')

RMN de ¹³C (125,0 MHz, CDCl₃) δ: 109,3 (C-7); 81,5 (C-3 e C-4); 68,2 (C-2 e C-5); 57,1 (C-1 e C-6); 56,2 (C-1'); 27,2 (C-8); 20,3 (C-2'); 11,8 (C-3').

EM/ESI: *m/z* [M+H]⁺: 389,6.

CG/EM: *m/z* [M-15]⁺: 373.



1,6-Dideoxy-1,6-di-N,N-dibutylamino-3,4-O-isopropilideno-D-manitol (91c)

Este produto foi obtido sob a forma de óleo incolor em 80% (192 mg; 0,43 mmols) de rendimento utilizando-se *N,N*-di-butilamina (139 mg; 0,18 mL).

IV (cm⁻¹; filme): 3413; 2957; 2933; 2873; 1462; 1379; 1070.

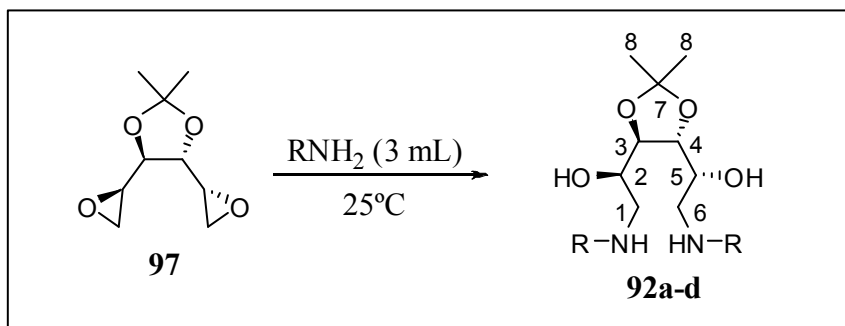
RMN de ¹H [400,00 MHz (FIDRES ± 0,13 Hz), CDCl₃] δ: 3,90 (dd, *J*= 4,8 e 1,5 Hz, 2H, H-3 e H-4); 3,71-3,64 (m, 2H, H-2 e H-5); 2,64 (dd, *J*= 12,8 e 3,5 Hz, 2H, H-1a e H-6a ou H-1b e H-6b); 2,59-2,48 (m, 6H, H-1a e H-6a ou H-1b e H-6b e H-1'a ou H-1'b); 2,46-2,37 (m, 4H, H-1'a ou H-1'b); 1,47-1,41 (m, 8H, H-2'); 1,39 (s, 6H, H-8); 1,36-1,21 (m, 8H, H-3'); 0,90 (t, *J*= 7,3 Hz, 12H, H-4')

RMN de ¹³C (125,0 MHz, CDCl₃) δ: 109,3 (C-7); 81,5 (C-3 e C-4); 68,2 (C-2 e C-5); 57,1 (C-1 e C-6); 54,1 (C-1'); 29,3 (C-2'); 27,2 (C-8); 20,6 (C-3'); 14,0 (C-4').

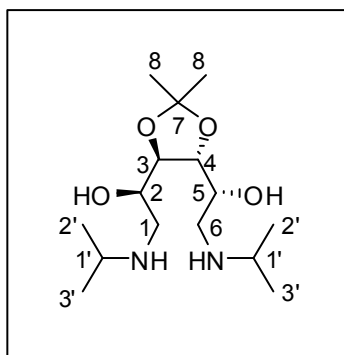
EM/ESI: *m/z* [M+H]⁺: 445,4.

CG/EM: *m/z* [M-15]⁺: 429.

7.1.7. Método geral para obtenção dos aminoalcoois dissustituídos (92a-d)



A um balão de 10 mL contendo 1,6-di-anidro-3,4-O-isopropilideno-D-manitol **97** (100 mg, 0,5 mmols) foram adicionados lentamente 3 mL da amina apropriada, e a mistura foi mantida à temperatura ambiente por 24-30 horas. A reação foi acompanhada por C.C.F. utilizando o eluente hexano/éter etílico 1:1. Após esse intervalo de tempo a agitação foi interrompida e o excesso de amina removido por destilação à pressão reduzida fornecendo o produto em alto grau de pureza.



1,6-Didesoxi-1,6-di-N-isopropilamino-3,4-O-isopropilideno-D-manitol (**92a**)

Este produto foi obtido sob a forma de sólido branco em 95% (156 mg; 0,51 mmols) de rendimento utilizando-se isopropilamina.

p.f.: 86-88°C.

IV (cm⁻¹; filme): 3306; 2968; 1647; 1470; 1382; 1069.

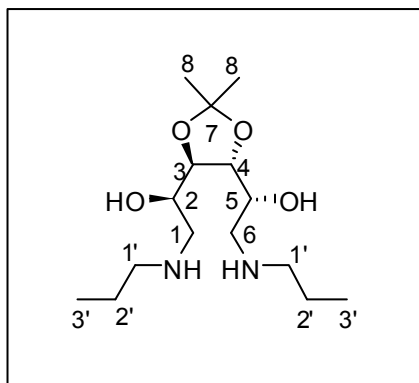
RMN de ¹H [400,00 MHz (FIDRES ± 0,13 Hz), CDCl₃] δ : 3,88 (dd, $J = 5,6$ e $1,8$ Hz, 2H, H-3 e H-4); 3,73-3,68 (m, 2H, H-2 e H-5); 2,96 (dd, $J = 12,0$ e $3,6$ Hz, 2H, H-1a e

H-6a ou H-1b e H-6b); 2,79 (sept, $J= 6,4$ Hz, 2H, H-1'); 1,38 (s, 6H, H-8); 1,08 (d, $J= 6,4$ Hz, 6H, H-2' ou H-3'); 1,07 (d, $J= 6,4$ Hz, 6H, H-2' ou H-3')

RMN de ^{13}C (100,0 MHz, CDCl_3) δ : 108,8 (C-7); 81,4 (C-3 e C-4); 71,0 (C-2 e C-5); 50,1 (C-1 e C-6); 48,9 (C-1'); 26,9 (C-8); 23,1 (C-2' ou C-3'); 22,8 (C-2' ou C-3').

EM/ESI: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 305,4.

CG/EM: m/z $[\text{M}-15]^+$: 289.



1,6-Dideoxi-1,6-di-N-propilamino-3,4-O-isopropilideno-D-manitol (92b)

Este produto foi obtido sob a forma de sólido branco em 97% (159 mg; 0,52 mmols) de rendimento utilizando-se *n*-propilamina.

p.f.: 46-48°C.

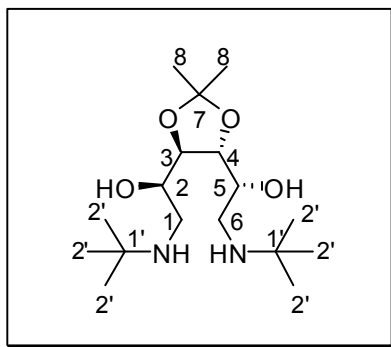
IV (cm^{-1} ; filme): 3308; 2961; 2934; 1462; 1071.

RMN de ^1H [500,00 MHz (FIDRES $\pm 0,16$ Hz), CDCl_3] δ : 3,90 (dd, $J= 5,4$ e 1,6 Hz, 2H, H-3 e H-4); 3,87-3,74 (m, 2H, H-2 e H-5); 2,99 (dd, $J= 12,2$ e 3,2 Hz, 2H, H-1a e H-6a ou H-1b e H-6b); 2,76 (dd, $J= 12,2$ e 7,2 Hz, 2H, H-1a e H-6a ou H-1b e H-6b); 2,64 (dt, $J= 7,2$ e 3,2 Hz, 4H, H-1'); 1,57 (sext, $J= 7,2$ Hz, 4H, H-2'); 1,38 (s, 6H, H-8); 0,93 (t, $J= 7,2$ Hz, 6H, H-3')

RMN de ^{13}C (125,0 MHz, CDCl_3) δ : 109,1 (C-7); 81,3 (C-3 e C-4); 70,6 (C-2 e C-5); 52,3 (C-1 e C-6); 51,6 (C-1'); 26,9 (C-8); 22,7 (C-2'); 11,6 (C-3').

EM/ESI: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 305,5.

CG/EM: m/z $[\text{M}-15]^+$: 289.



1,6-Dideoxi-1,6-di-N-terc-butilamino-3,4-O-isopropilideno-D-manitol (92c)

Este produto foi obtido sob a forma de sólido branco em 95% (170 mg; 0,51 mmols) de rendimento utilizando-se *t*-butilamina.

p.f.: 87-89°C.

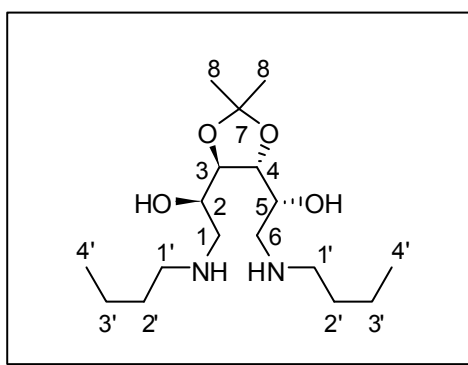
IV (cm⁻¹; filme): 3297; 2968; 1650; 1480; 1368; 1216; 1071.

RMN de ¹H [400,00 MHz (FIDRES ± 0,13 Hz), CDCl₃] δ: 3,88 (dd, *J* = 5,3 e 1,7 Hz, 2H, H-3 e H-4); 3,64-3,71 (m, 2H, H-2 e H-5); 2,93 (dd; *J* = 11,6; *J* = 3,8 Hz; 2H, H-1a e H-6a ou H-1b e H-6b); 2,62 (dd; *J* = 11,6 Hz, *J* = 7,0 Hz, 2H, H-1a e H-6a ou H-1b e H-6b); 1,38 (s, 6H, H-8); 1,11 (s, 18H, H-2').

RMN de ¹³C (100,0 MHz, CDCl₃) δ: 108,8 (C-7); 81,5 (C-3 e C-4); 71,2 (C-2 e C-5); 50,3 (C-1'); 45,4 (C-1 e C-6); 29,0 (C-2'); 26,9 (C-8).

EM/ESI: *m/z* [M+H]⁺: 333,4.

CG/EM: *m/z* [M-15]⁺: 317.



1,6-Dideoxi-1,6-di-N-butilamino-3,4-O-isopropilideno-D-manitol (92d)

Este produto foi obtido sob a forma de óleo amarelo em 80% (144 mg; 0,43 mmols) de rendimento utilizando-se *n*-butilamina.

IV (cm⁻¹; filme): 3306; 2932; 1463; 1380; 1251; 1071.

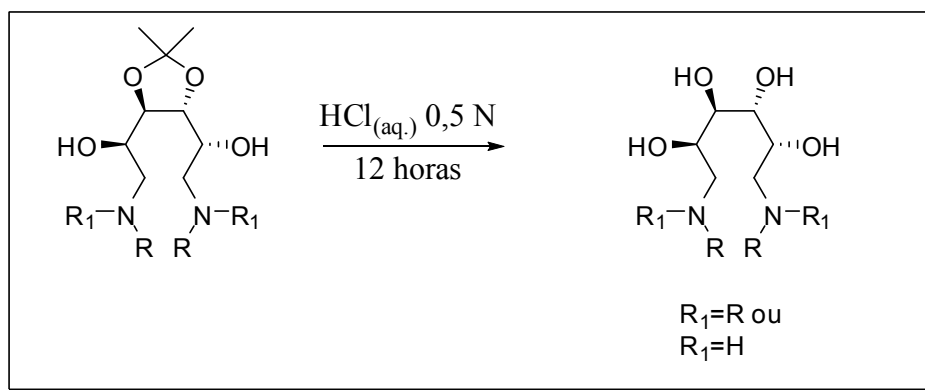
RMN de ^1H [400,00 MHz (FIDRES \pm 0,16 Hz), CDCl_3] δ : 3,88 (dd, $J = 5,4$ e $1,6$ Hz, 2H, H-3 e H-4); 3,77-3,70 (m, 2H, H-2 e H-5); 2,93 (dd, $J = 12,0$ e $3,7$ Hz, 2H, H-1a e H-6a ou H-1b e H-6b); 2,69 (dd, $J = 12,0$ e $6,9$ Hz, 2H, H-1a e H-6a ou H-1b e H-6b); 2,66-2,58 (m, 4H, H-1'); 1,48 (quint, $J = 7,3$ Hz, 4H, H-2'); 1,39-1,31 (m, 4H, H-3'); 1,37 (s, 6H, H-8); 0,92 (t, $J = 7,3$ Hz, 6H, H-4').

RMN de ^{13}C (100,0 MHz, CDCl_3) δ : 109,0 (C-7); 81,5 (C-3 e C-4); 70,9 (C-2 e C-5); 52,9 (C-1 e C-6); 49,7 (C-1'); 32,1 (C-2'); 27,0 (C-8); 20,6 (C-3'); 14,1 (C-4').

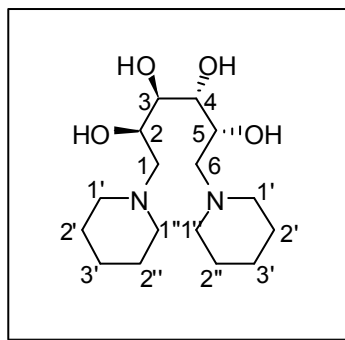
EM/ESI: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 333,4.

CG/EM: m/z $[\text{M}-15]^+$: 317.

7.1.8. Método geral para obtenção dos aminoálcoois (94a-c e 95d-g)



Uma mistura de **94a-c** ou **95a-d** (50 mg) com uma solução de HCl 0,5 N (1 mL) foi agitada por 12 horas sendo acompanhada por C.C.F., utilizando a mistura CHCl_3 -MeOH (8:2) como eluente. Após esse intervalo de tempo, a água e o ácido foram removidos sob pressão reduzida com auxílio de uma bomba de alto vácuo com aquecimento máximo de 40°C , fornecendo um resíduo mais polar que o material de partida.



1,6-Didesoxi-1,6-di-piperidinil-D-manitol (94a)

Este produto foi obtido em rendimento quantitativo (44 mg; 0,14 mmols).

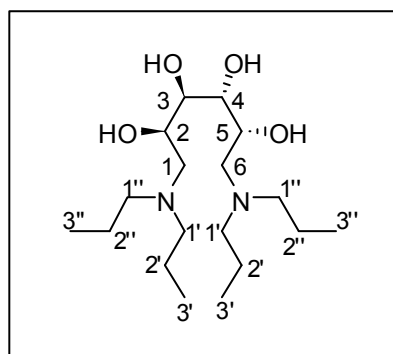
p.f.: 164°C.

IV (cm⁻¹; KBr): 3306, 2944, 2855, 2727, 1627, 1459, 1405, 1095, 1076, 1030.

RMN de ¹H [400,00 MHz (FIDRES ± 0,13 Hz), D₂O] δ: 4,15 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H, H-2 e H-5); 3,76 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, H-3 e H-4); 3,62 (d, *J* = 11,6 Hz, 2H, H-1''b ou H-1''b); 3,54 (d, *J* = 11,7 Hz, 2H, H-1'a ou H-1''a); 3,47 (d, *J* = 13,3 Hz, 2H, H-1a e H-6a ou H-1b e H-6b); 3,20 (t, *J* = 12 Hz, 2H, H-1a e H-6a ou H-1b e H-6b) 3,09 (t, *J* = 11,3 Hz, 2H, H-1'a ou H-1''a); 2,96 (t, *J* = 11,3 Hz, 2H, H-1'b ou H-1''b); 1,99-1,88 (m, 4H, H-2'a ou H-2''a ou H-2'b ou H-2''b); 1,85-1,69 (m, 6H, H-2'a ou H-2''a ou H-2'b ou H-2''b e H-3'a ou H-3'b); 1,59-1,51 (m, 2H, H-3'a ou H-3'b).

RMN de ¹³C (100,0 MHz, D₂O) δ: 70,5 (C-3 e C-4); 64,6 (C-2 e C-5); 59,6 (C-1 e C-6); 55,2 e 52,2(C-1' e C-1''); 22,4 e 22,3(C-2' ou C-2''); 21,0 (C-3').

EM/ESI: *m/z* [M+H]⁺: 317,5.



1,6-Didesoxi-1,6-di-N,N-dipropilamino-D-manitol (94b)

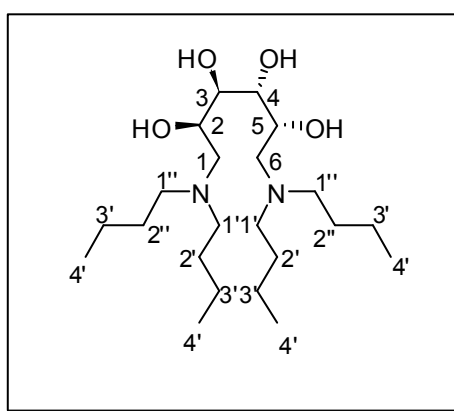
Este produto foi obtido em rendimento quantitativo (45 mg; 0,13 mmols) sob a forma de óleo castanho.

IV (cm⁻¹; KBr): 3351, 2973, 2883, 1638, 1473, 1073, 754.

RMN de ¹H [400,00 MHz (FIDRES ± 0,13 Hz), DMSO_{d-6}] δ: 5,70 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H OH); 5,02 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H, OH); 3,95-3,90 (m, 2H, H-2 e H-5); 3,54 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H, H-3 e H-4); 3,39-3,36 (m, 2H, H-1a e H-6a ou H-1b e H-6b); 3,13-2,85 (m, 10H, H-1a e H-6a ou H-1b e H-6b e H-1' e H-1''); 1,78-1,62 (m, 8H, H-2' e H-2''); 0,88 (t, *J* = 7,2 Hz, 12H, H-3' e H-3'').

RMN de ¹³C (100,0 MHz, DMSO_{d-6}) δ: 70,5 (C-3 e C-4); 64,8 (C-2 e C-5); 56,4 (C-1 e C-6); 55,1 e 53,9 (C-1' ou C-1''); 16,6 e 16,2 (C-2' ou 2''); 10,8 (C-3').

EM/ESI: *m/z* [M+H]⁺: 349,5.



1,6-Dideoxy-1,6-di-N,N-dibutylamino-D-manitol (94c)

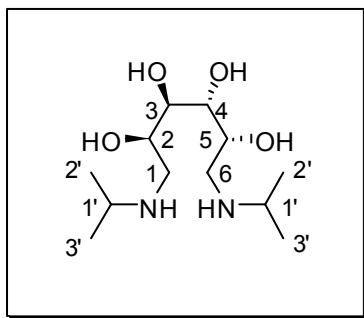
Este produto foi obtido em rendimento quantitativo (45 mg; 0,11 mmols) sob a forma de óleo amarelo.

IV (cm⁻¹; KBr): 3338, 2962, 2875, 1638, 1468, 1070, 738.

RMN de ¹H [400,00 MHz (FIDRES ± 0,13 Hz), D₂O] δ: 4,08 (td, 2H; *J*=9,3 e 2,5 Hz; 2H, H-2 e H-5); 3,75 (d, 2H; *J* = 8,1 Hz, 2H, H-3 e H-4); 3,52 (dd, *J* = 8,1 e 2,5 Hz; 2H, H-1a e H-6a ou H-1b e H-6b); 3,32-3,18 (m, 10H, H-1a e H-6a ou H-1b e H-6b e H-1' e H-1''); 1,79-1,62 (m, 8H, H-2' e H-2''); 1,38 (sext, *J* = 7,4 Hz, 8H, H-3' e H-3''); 0,93 (t, *J*=7,4 Hz, 12H, H-4' e H-4'').

RMN de ¹³C (100,0 MHz, D₂O) δ: 70,7 (C-3 e C-4); 65,1 (C-2 e C-5); 56,0 (C-1 e C-6); 52,6 (C-1'); 25,2 e 24,7 (C-2' e C-2''); 19,3 (C-3'); 12,8 (C-4').

EM/ESI: *m/z* [M+H]⁺: 405,6.



1,6-Dideoxi-1,6-di-N-isopropilamino-D-manitol (95a)

Este produto foi obtido sob a forma de sólido branco em rendimento quantitativo (43 mg; 0,16 mmol).

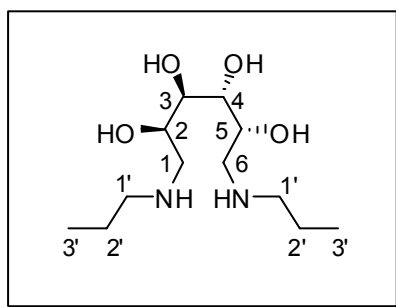
p.f.: 181-183°C.

IV (cm⁻¹; KBr): 3412, 2978, 1600, 1399, 1070, 918, 745.

RMN de ¹H [400,00 MHz (FIDRES ± 0,13 Hz), D₂O] δ: 3,99 (dd, *J* = 8,8 e 8,3 Hz, 2H, H-2 e H-5); 3,80 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, H-3 e H-4); 3,58-3,50 (m, 2H, H-1'); 3,46 (d, *J* = 13,1 Hz, 2H, H-1a e H-6a ou H-1b e H-6b); 3,18-3,12 (m, 2H, H-1a e H-6a ou H-1b e H-6b); 1,38 (m, 12H, H-2' e H-3').

RMN de ¹³C (100,0 MHz, D₂O) δ: 70,6 (C-3 e C-4); 66,6 (C-2 e C-5); 51,0 (C-1'); 47,6 (C-1 e C-6); 18,4 (C-2' ou C-2''); 17,9 (C-2' ou C-2'').

EM/ESI: *m/z* [M+H]⁺: 265,5.



1,6-Dideoxi-1,6-di-N-propilamino-D-manitol (95b)

Este produto foi obtido sob a forma de sólido amarelo claro em rendimento quantitativo (43 mg; 0,16 mmols).

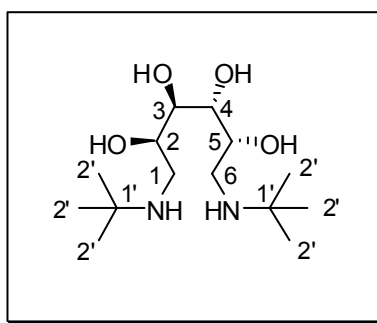
p.f.: 175°C (dec.)

IV (cm⁻¹; KBr): 3368, 2964, 2790, 2539, 2432, 1597, 1461, 1412, 1073, 759.

RMN de ^1H [400,00 MHz (FIDRES \pm 0,12 Hz), D_2O] δ : 3,99 (dt, $J = 8,7$ e $2,1$ Hz, 2H, H-2 e H-5); 3,77 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, H-3 e H-4); 3,44 (dd, $J = 13,0$ e $2,3$ Hz, 2H, H-1a e H-6a ou H-1b e H-6b); 3,13 (dd, $J = 13,0$ e $10,1$ Hz, 2H, H-1a e H-6a ou H-1b e H-6b); 3,08 (t, $J = 7,9$ Hz, 4H, H-1'); 1,74 (sext., $J = 7,4$ Hz, 4H, H-2'); 0,98 (t, $J = 7,4$ Hz, 6H, H-3').

RMN de ^{13}C (100,0 MHz, D_2O) δ : 73,4 (C-3 e C-4); 69,2 (C-2 e C-5); 53,2 (C-1 e C-6); 52,3 (C-1'); 21,8 (C-2'); 13,0 (C-3').

EM/ESI: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 265,4.



1,6-Dideoxy-1,6-di-N-tert-butylamino-D-manitol (95c)

Este produto foi obtido sob a forma de sólido branco em rendimento quantitativo (44 mg; 0,15 mmols).

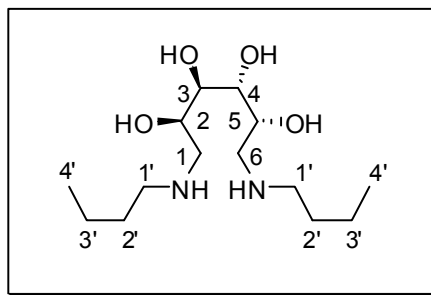
p.f.: 175-177°C.

IV (cm^{-1} ; KBr): 3338, 2978, 2799, 2485, 1614, 1378, 1069, 1064, 758.

RMN de ^1H [400,00 MHz (FIDRES \pm 0,13 Hz), D_2O] δ : 3,90 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H, H-2 e H-5); 3,77 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H, H-3 e H-4); 3,42 (d, $J = 11,1$ Hz, 2H, H-1a e H-6a ou H-1b e H-6b); 3,07 (t, $J = 11,2$ Hz, 2H, H-1a e H-6a ou H-1b e H-6b); 1,39 (s, 18H, H-2').

RMN de ^{13}C (100,0 MHz, D_2O) δ : 70,6 (C-3 e C-4); 67,0 (C-2 e C-5); 57,5 (C-1'); 44,7 (C-1 e C-6); 24,8 (C-2').

EM/ESI: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 293,5.



1,6-Dideoxy-1,6-di-N-butylamino-D-manitol (95d)

Este produto foi obtido sob a forma de sólido branco em rendimento quantitativo (44 mg; 0,15 mmols).

p.f.: 266-268°C (dec.)

IV (cm⁻¹; KBr): 3351, 2963, 2874, 2798, 2442, 1596, 1462, 1411, 1074, 741.

RMN de ¹H [400,00 MHz (FIDRES ± 0,13 Hz), D₂O] δ: 3,99 (dt, *J* = 9,6 e 2,8 Hz, 2H, H-2 e H-5); 3,77 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H, H-3 e H-4); 3,44 (dd; *J* = 13,0; e 2,9 Hz; 2H, H-1a e H-6a ou H-1b e H-6b); 3,16-3,09 (m, 6H, H-1a e H-6a ou H-1b e H-6b e H-1'); 1,70 (quint., *J* = 7,4 Hz, 4H, H-2'); 1,41 (sext., *J* = 7,4 Hz, 4H, H-3'); 0,94 (t, *J* = 7,4 Hz, 6H, H-4').

RMN de ¹³C (100,0 MHz, D₂O) δ: 70,6 (C3 e C-4); 66,3 (C-2 e C-5); 50,3 (C-1 e C-6); 47,7 (C-1'); 27,4 (C-2'); 19,2 (C-3'); 12,8 (C-4').

EM/ESI : *m/z* [M+H]⁺: 293,5.

7.2. Avaliação antimicrobiana

Os derivados **91a**, **91c**, **92c**, **94c**, **95c** e **95d** foram submetidos à avaliação biológica primária, *in vitro*, quanto a atividade inibitória do *Mycobacterium tuberculosis H37Rv* (ATCC-27294). Os ensaios foram realizados no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, no setor de Testagem de Drogas, do Serviço de Bacteriologia da FIOCRUZ pelo aluno Felipe Rodrigues C. Vicente, sob a coordenação da Doutora Maria Cristina S. Lourenço.

A determinação das concentrações mínimas inibitórias (MIC) das substâncias, isto é, a menor concentração do composto na qual não se observa crescimento bacteriano, foi realizada utilizando-se o método colorimétrico conhecido como

MABA⁷³. Este método consiste em ensaio por microdiluição em placas utilizando, como indicador de crescimento celular, o corante indicador Alamar Blue[®] que é um indicador fluorescente/colorimétrico com propriedade redox. A forma oxidada é azul (não fluorescente) e indica o não crescimento bacteriano. A forma reduzida, que apresenta coloração rósea (fluorescente), indica a proliferação das bactérias. Esta metodologia tem sido aplicada para determinar o perfil de resistência de micobactérias antimicrobianos⁷⁴.

Para a realização do mesmo, foram utilizadas microplacas estéreis com 96 orifícios, preparadas de modo que cada orifício apresenta-se um total de 200 µL de uma mistura composta do meio de cultura apropriado⁷⁴, do composto a ser testado e da suspensão bacteriana. Utilizou-se como padrão de comparação a rifampicina que apresenta um MIC igual 1,0 µg/mL.

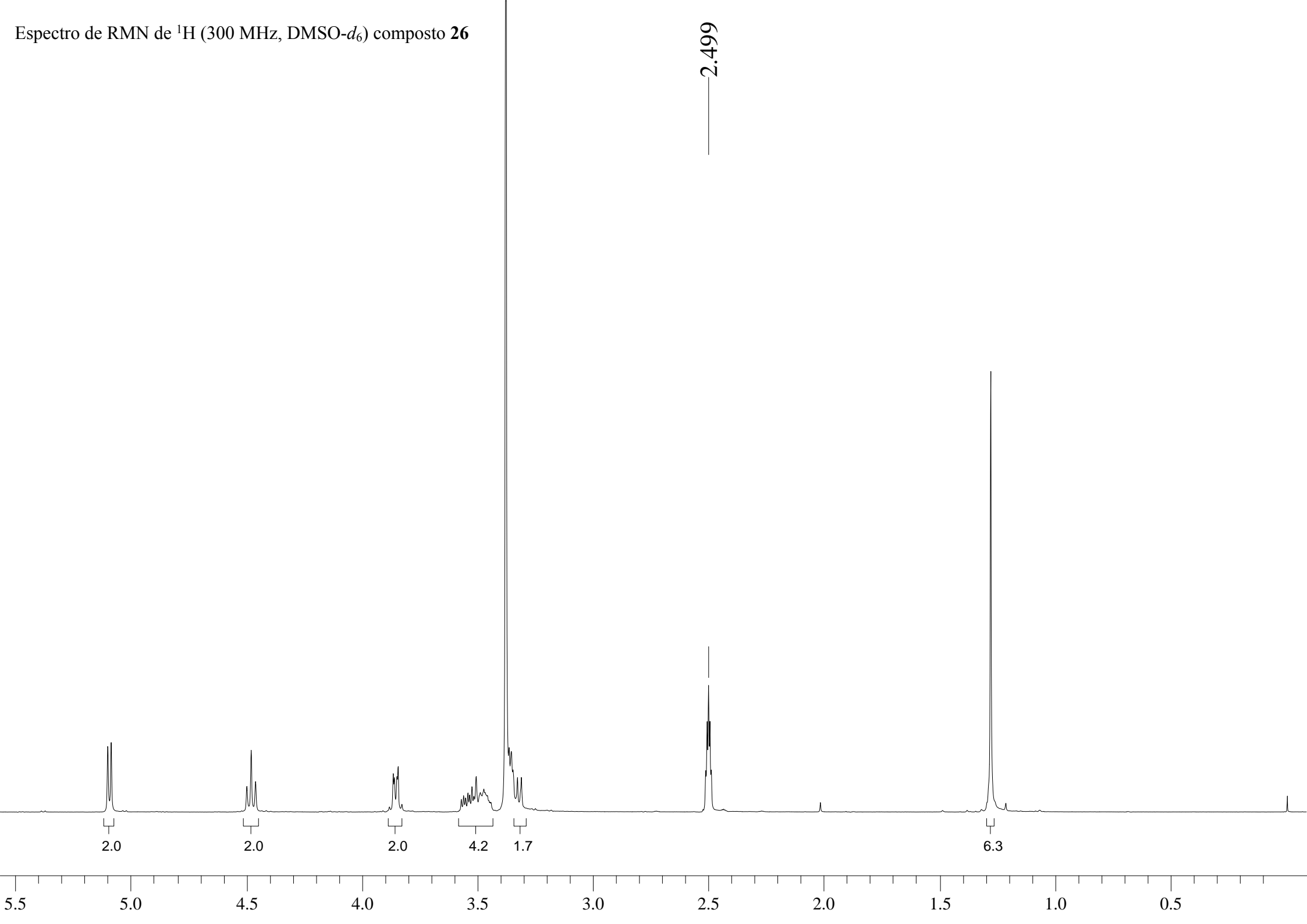
Após 5 dias de incubação, foram adicionados em cada orifício 15 µL de Alamar Blue[®] e as microplacas foram incubadas por mais 24 horas a 37°C. Terminado este tempo, foi observada a mudança de coloração em cada orifício sendo o MIC definido como a menor concentração do composto que delimita a mudança de coloração de azul para rósea⁷⁴.

Para a realização dos ensaios da atividade antimicrobiana dos compostos foram utilizadas microplacas estéreis com 96 orifícios, preparadas de modo que cada orifício apresenta-se um total de 200 µL de uma mistura composta do meio de cultura apropriado, do composto a ser testado e da suspensão bacteriana e utilizou-se como padrão de comparação a rifampicina que apresenta um MIC igual 1,0 µg/mL.

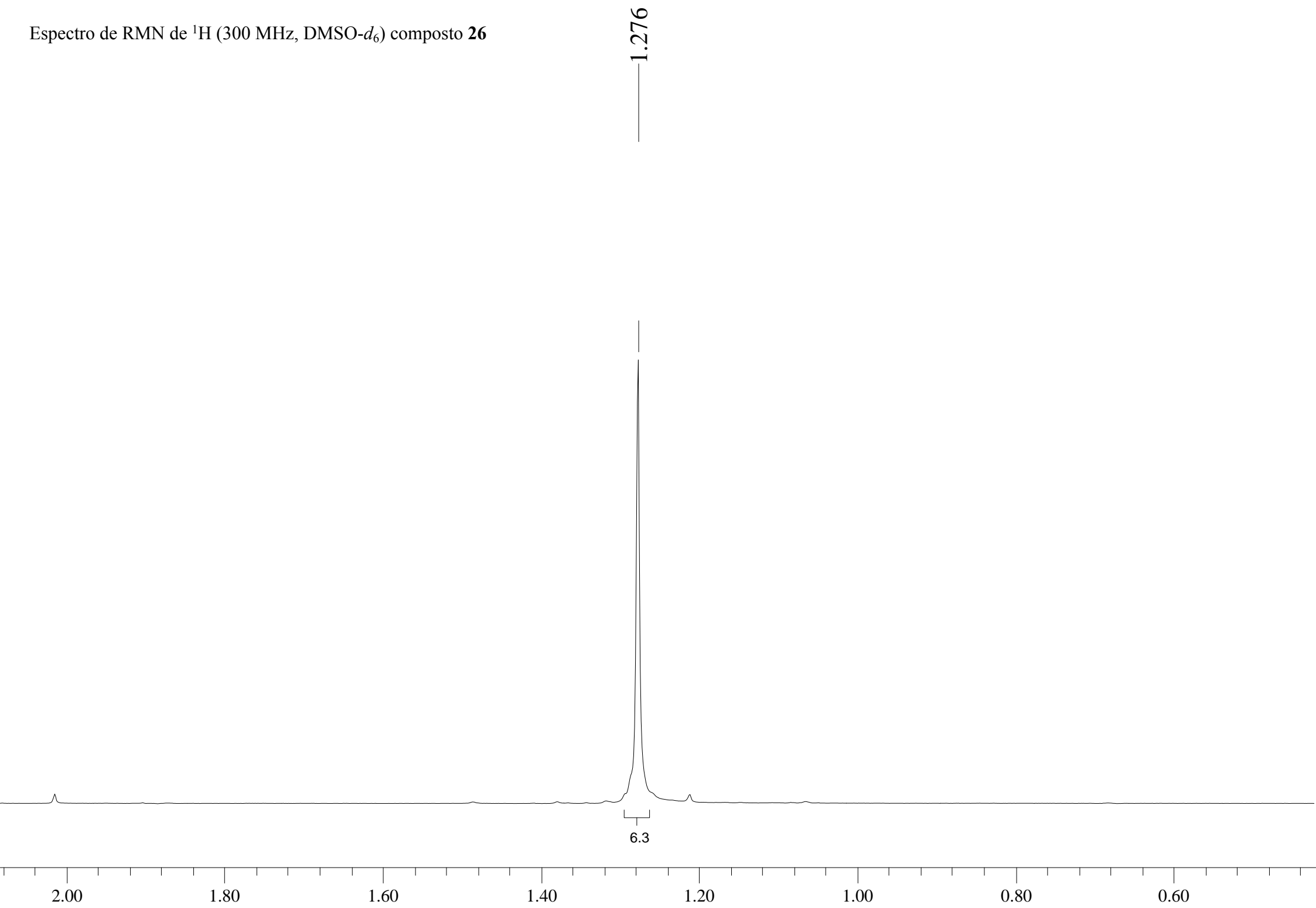
⁷³ Franzblau, S.G.; Witzig, R.S.; McLaughlin, J.C.; Torres, P.; Madico, G.; Hernandez, A.; Degnan, M.T.; Cook, M.B.; Quenzer, V.K.; Ferguson, R.M.; Gilman, R.H.; “Rapid, Low-Technology MIC Determination with Clinical Mycobacterium tuberculosis Isolates by Using the Microplate Alamar Blue Assay”; *J. Clin. Microbiol.*, **1998**, *36*, 362-366.

⁷⁴ <http://www.taacf.org/assaysframe.htm> - consultada em março de 2007

Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) composto **26**



Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) composto **26**

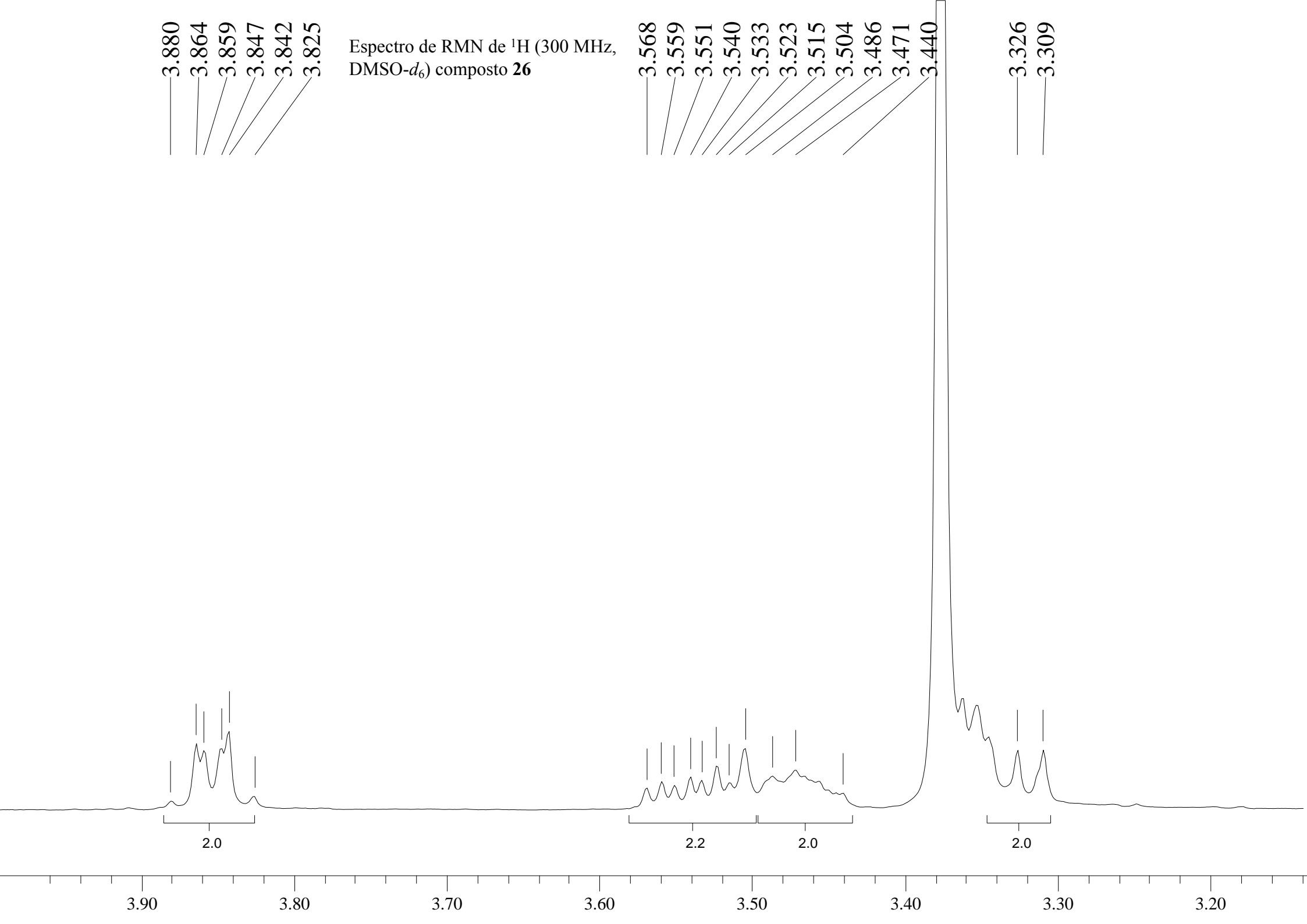


3.880
3.864
3.859
3.847
3.842
3.825

Espectro de RMN de ^1H (300 MHz,
DMSO- d_6) composto **26**

3.568
3.559
3.551
3.540
3.533
3.523
3.515
3.504
3.486
3.471
3.440

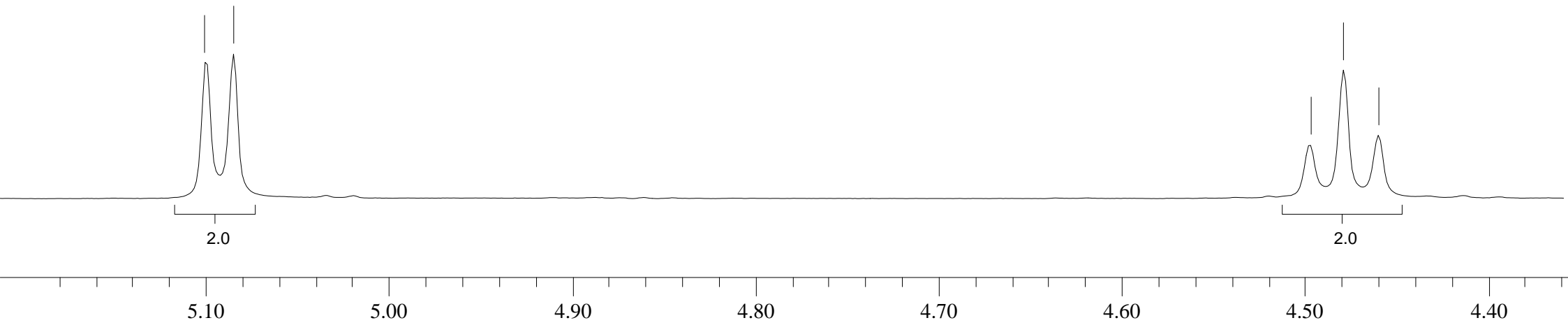
3.326
3.309



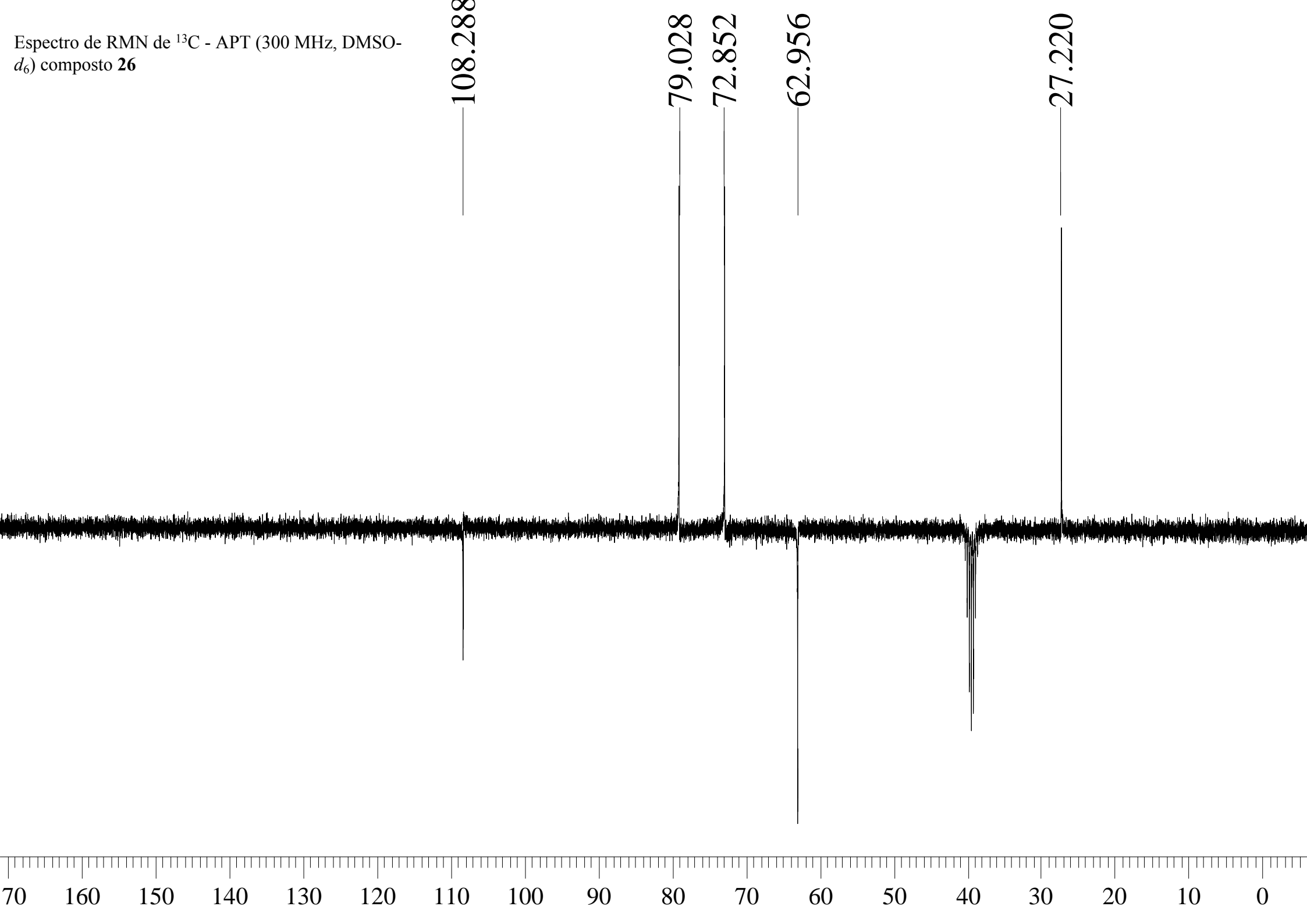
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) composto **26**

5.100
5.085

4.496
4.479
4.460



Espectro de RMN de ^{13}C - APT (300 MHz, DMSO- d_6) composto **26**



108.288

Espectro de RMN de ^{13}C - APT (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) composto **26**

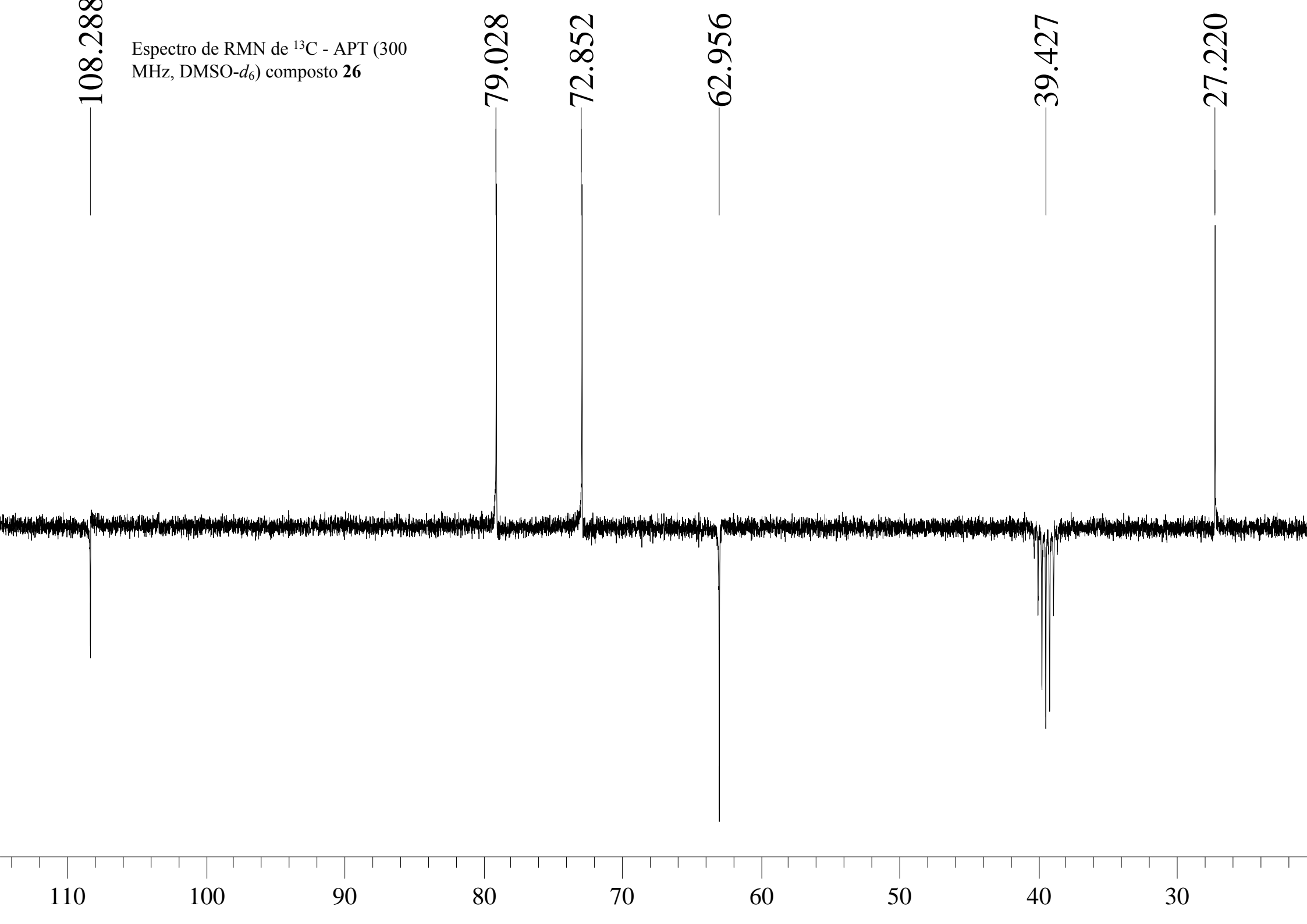
79.028

72.852

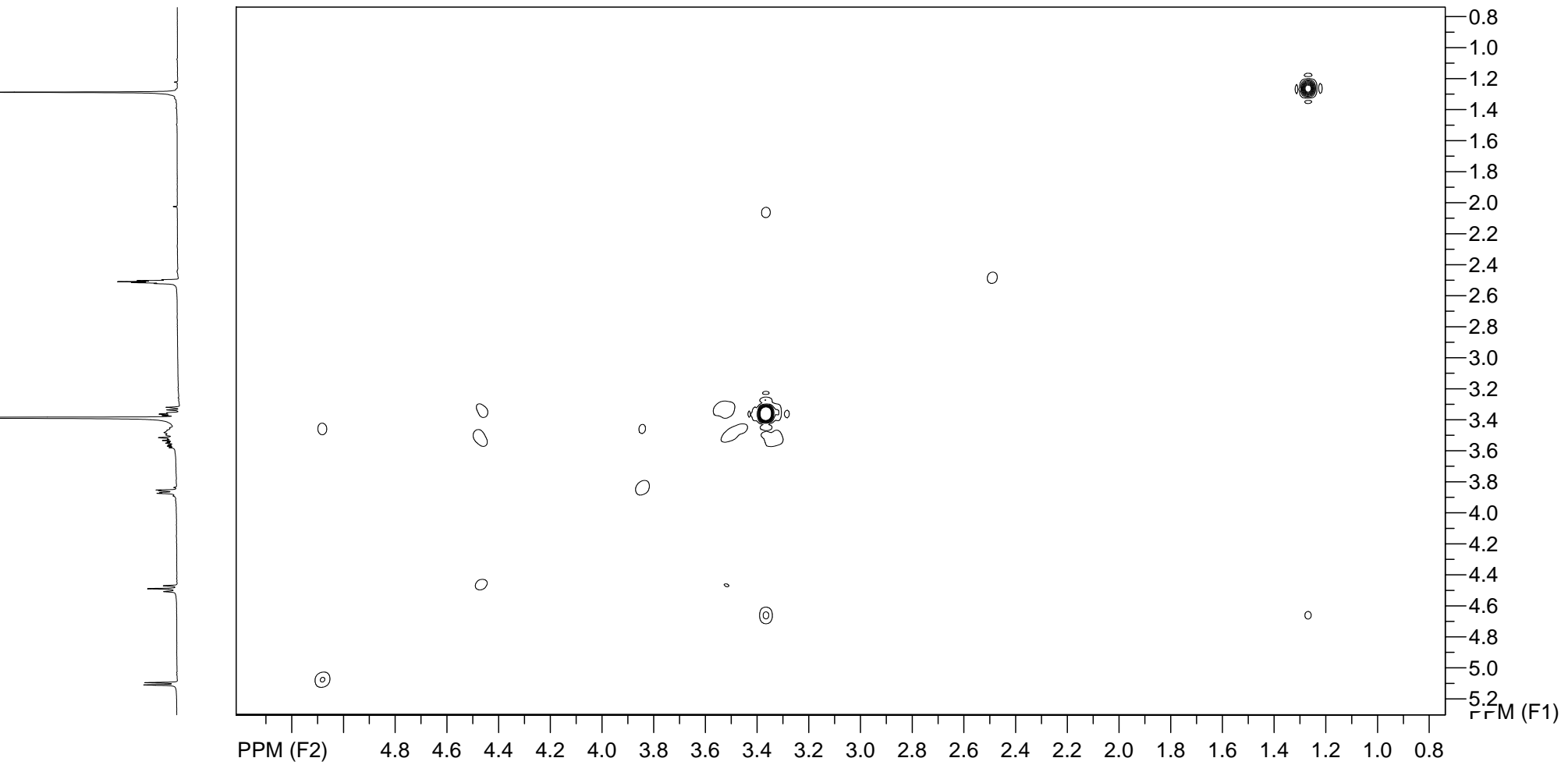
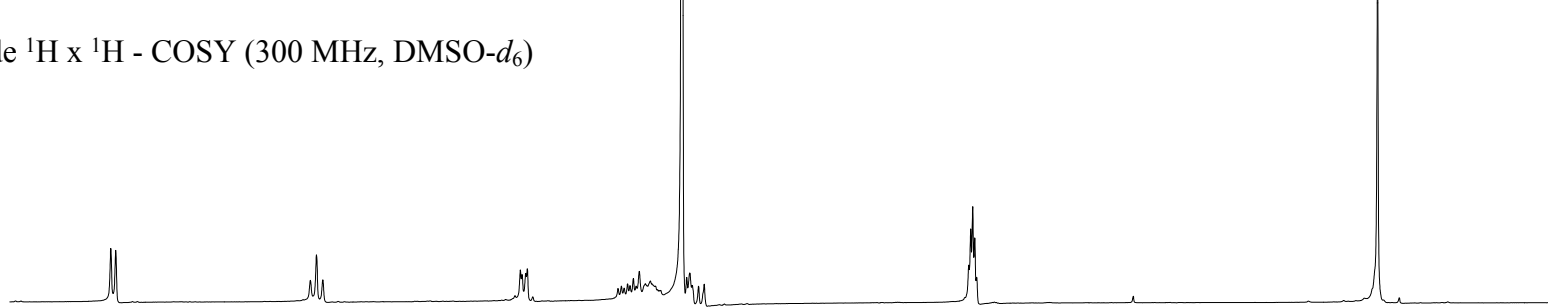
62.956

39.427

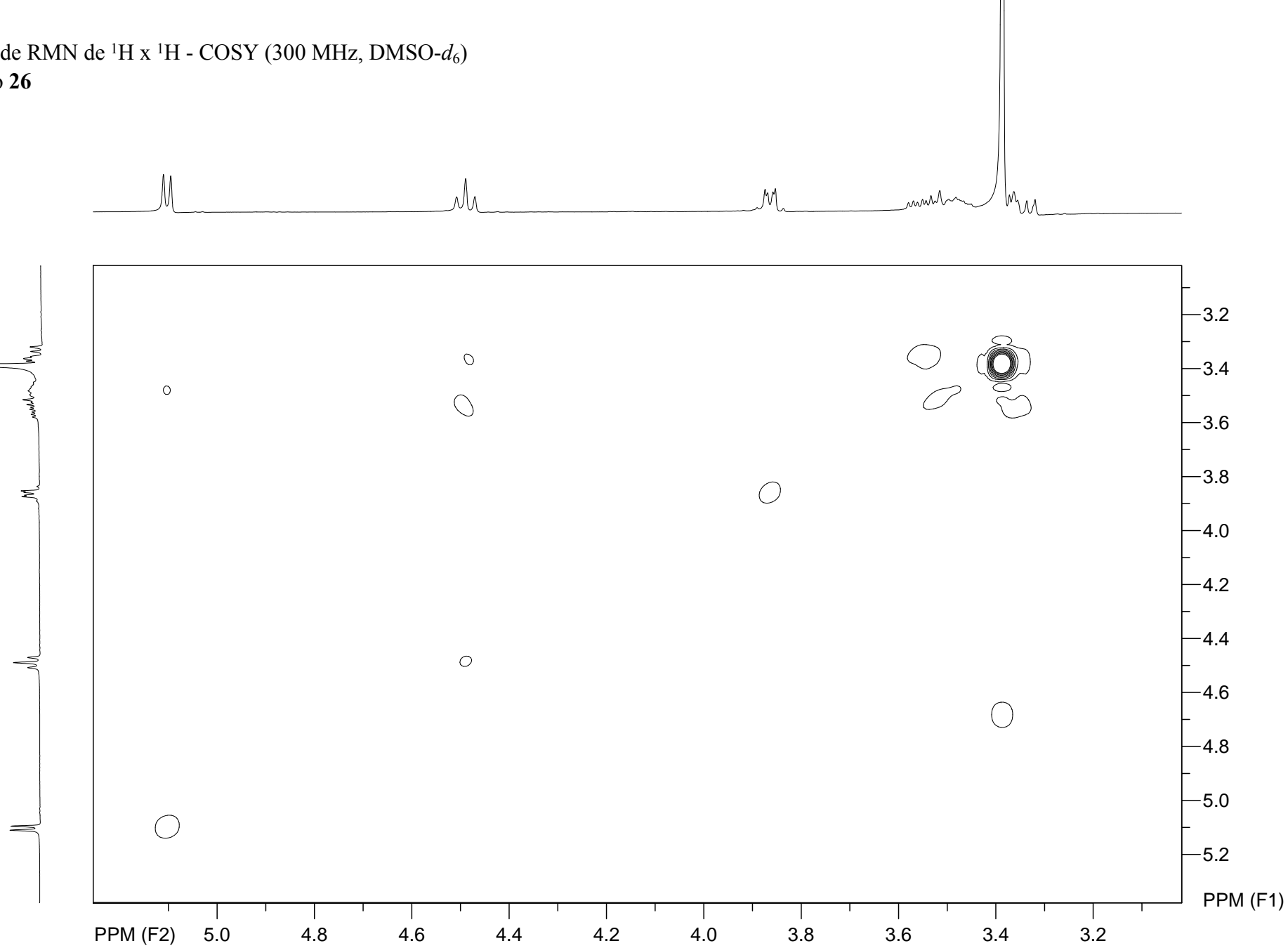
27.220

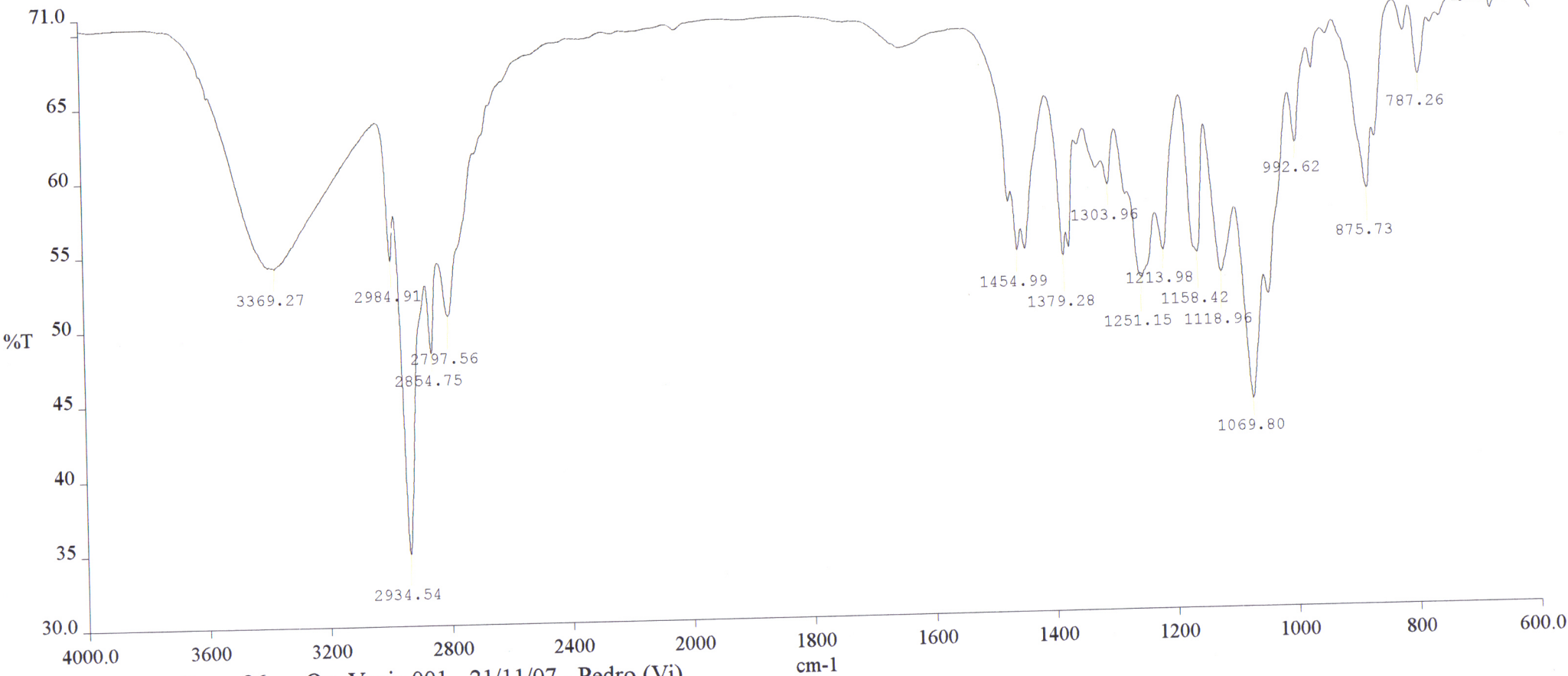


Espectro de RMN de $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ - COSY (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)
composto **26**



Espectro de RMN de ^1H x ^1H - COSY (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)
composto **26**

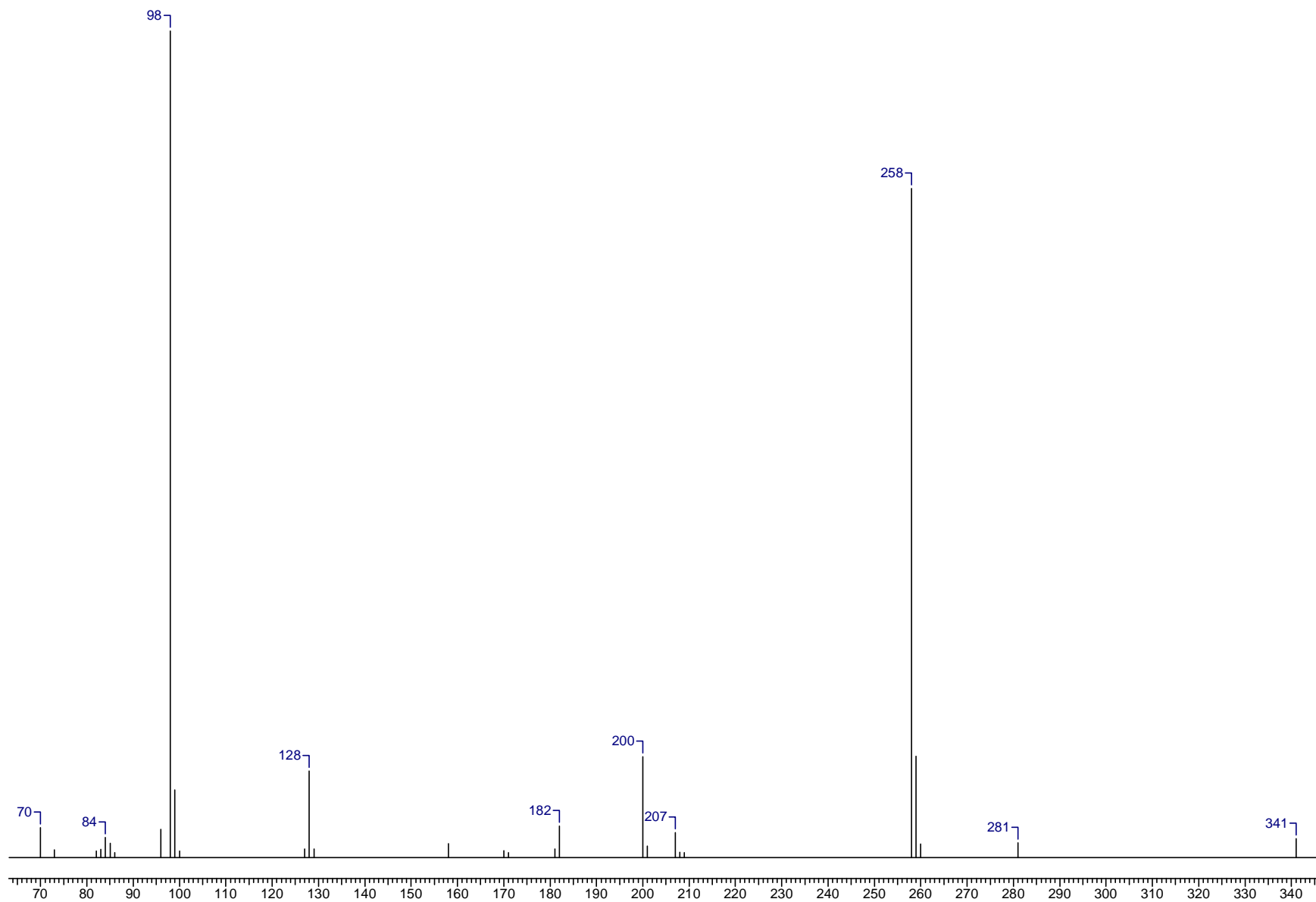


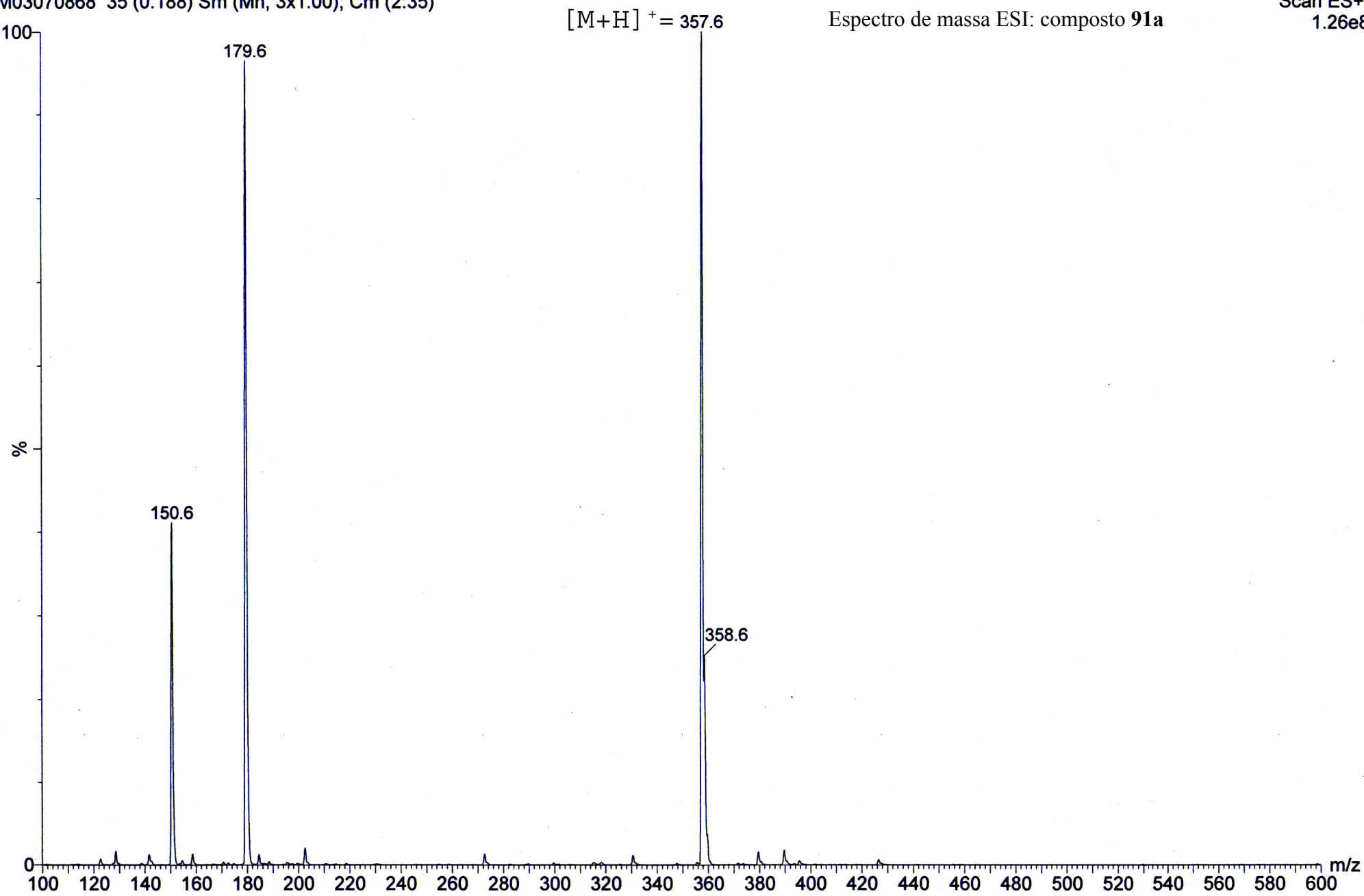


— Pman 86 Op. Vania.001 - 21/11/07 - Pedro (Vi)

Comments:

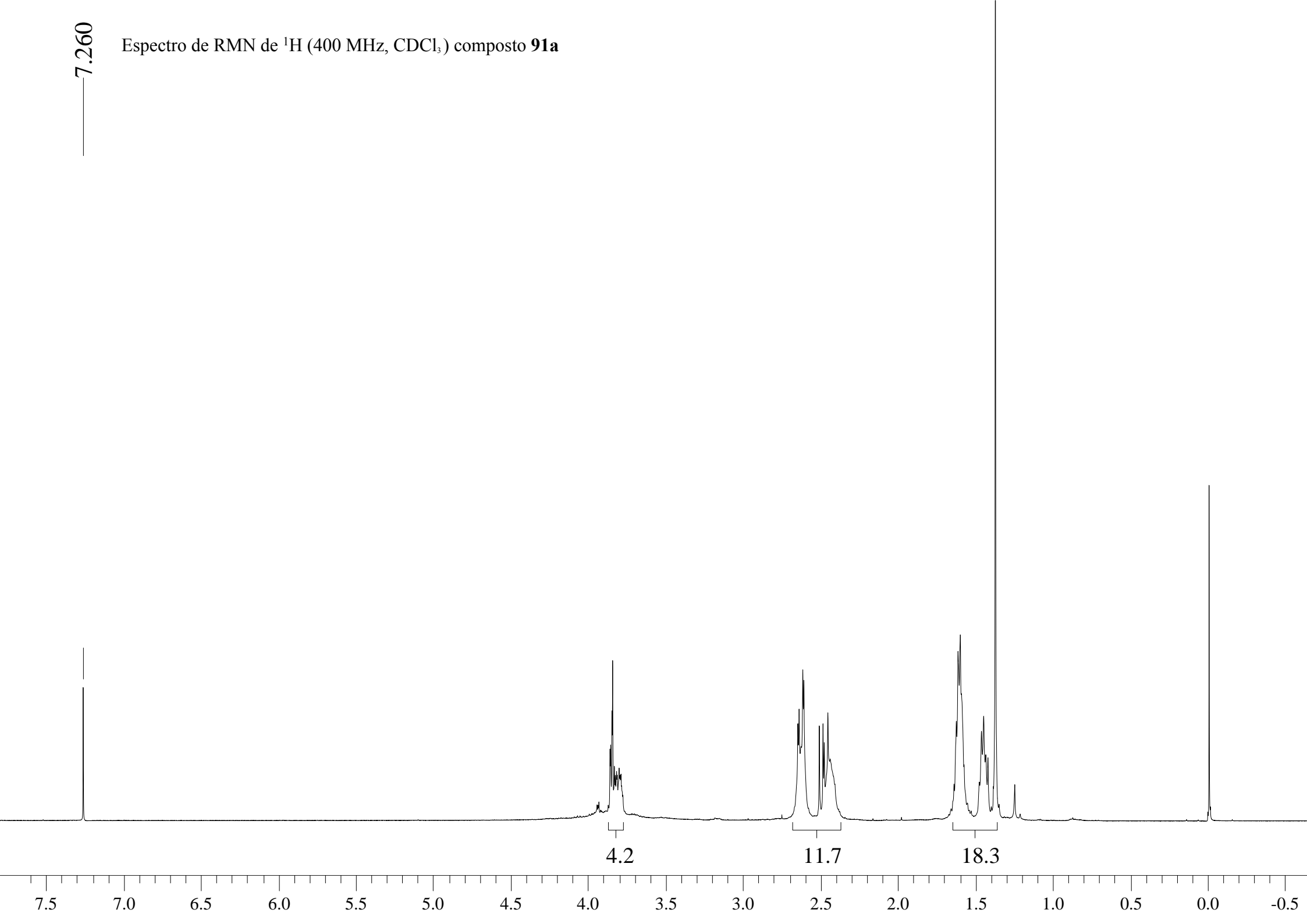
Espectro de massas EI: composto **91a**



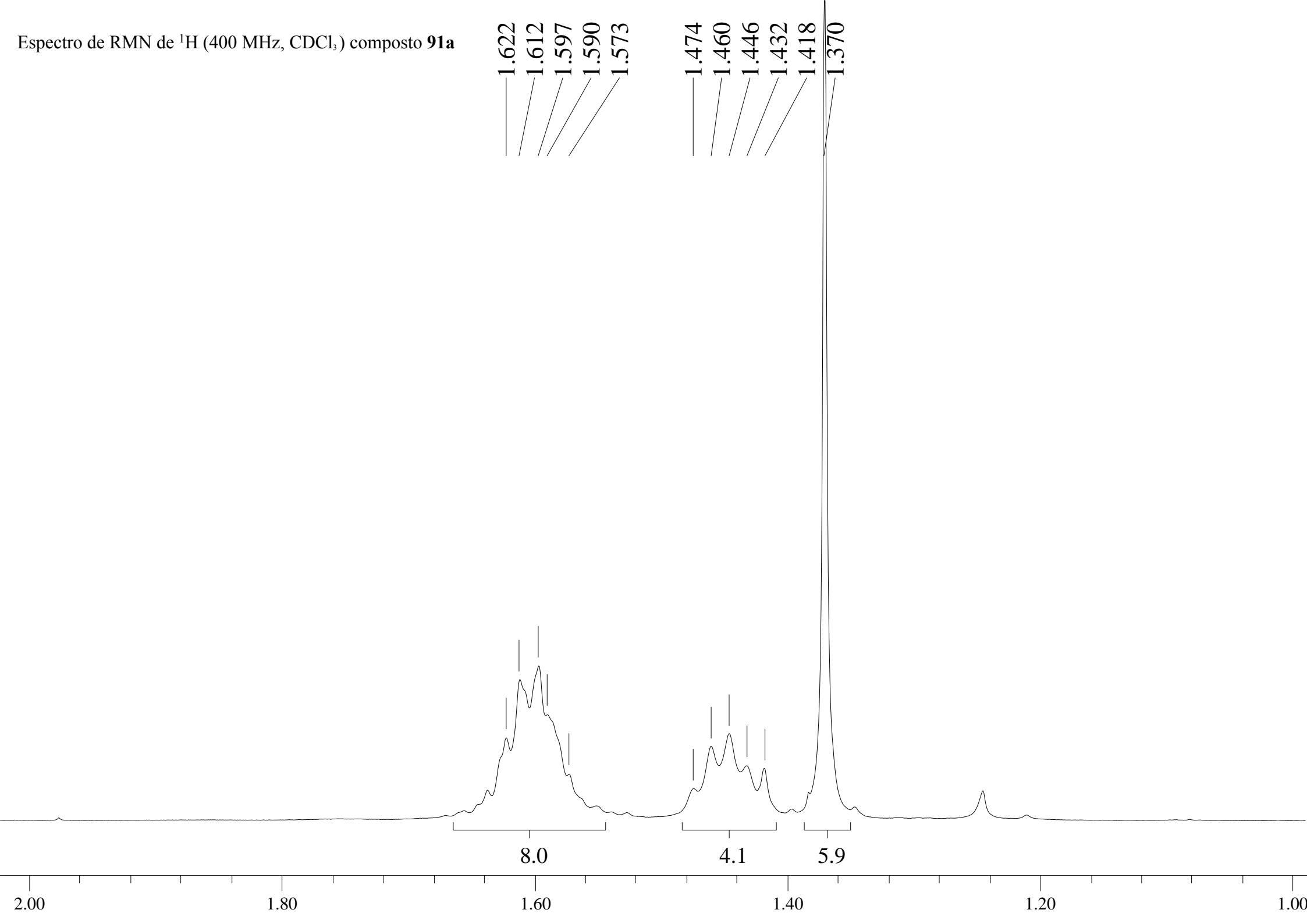


7.260

Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) composto **91a**

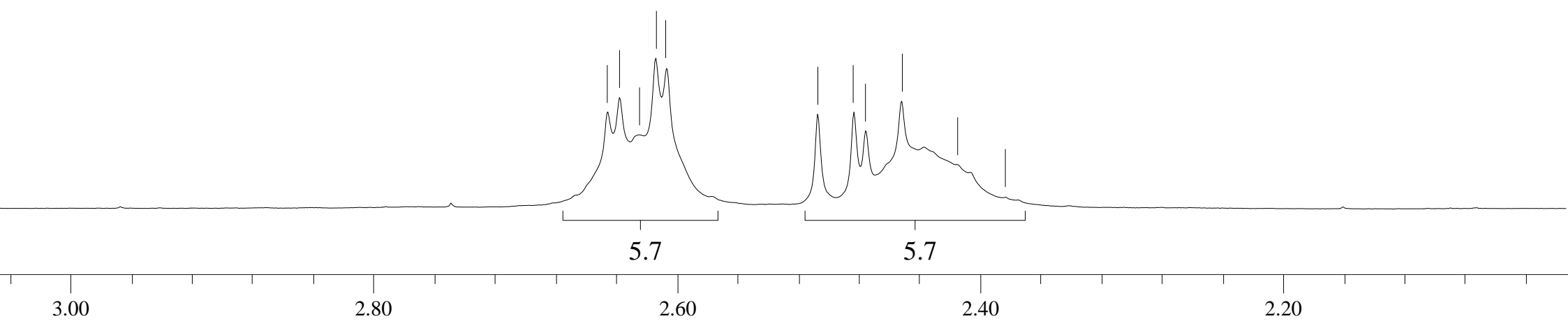


Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) composto **91a**



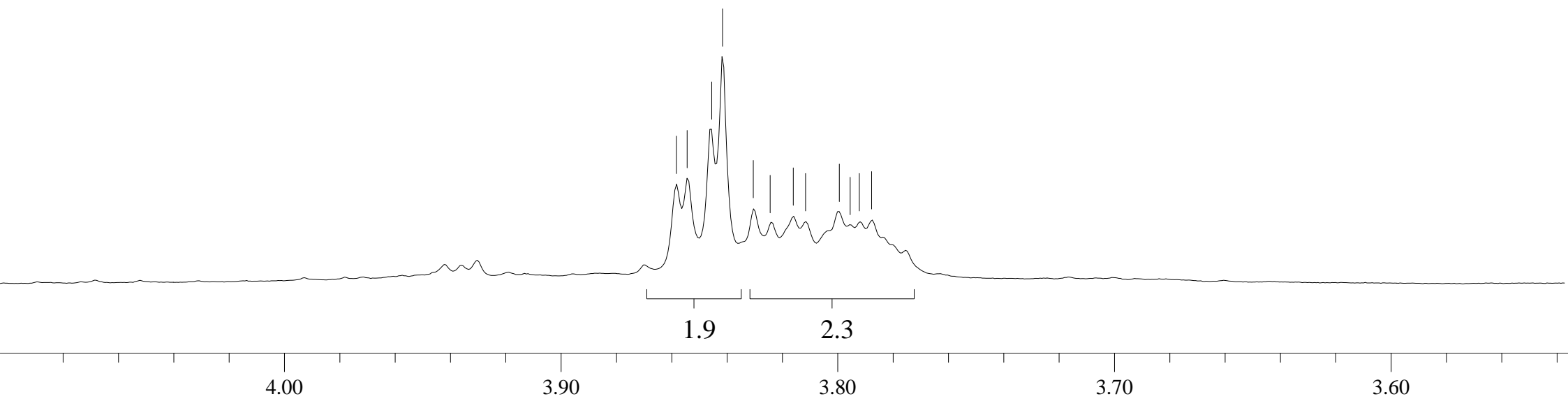
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) composto **91a**

2.645
2.638
2.624
2.614
2.607
2.507
2.483
2.475
2.451
2.415
2.382

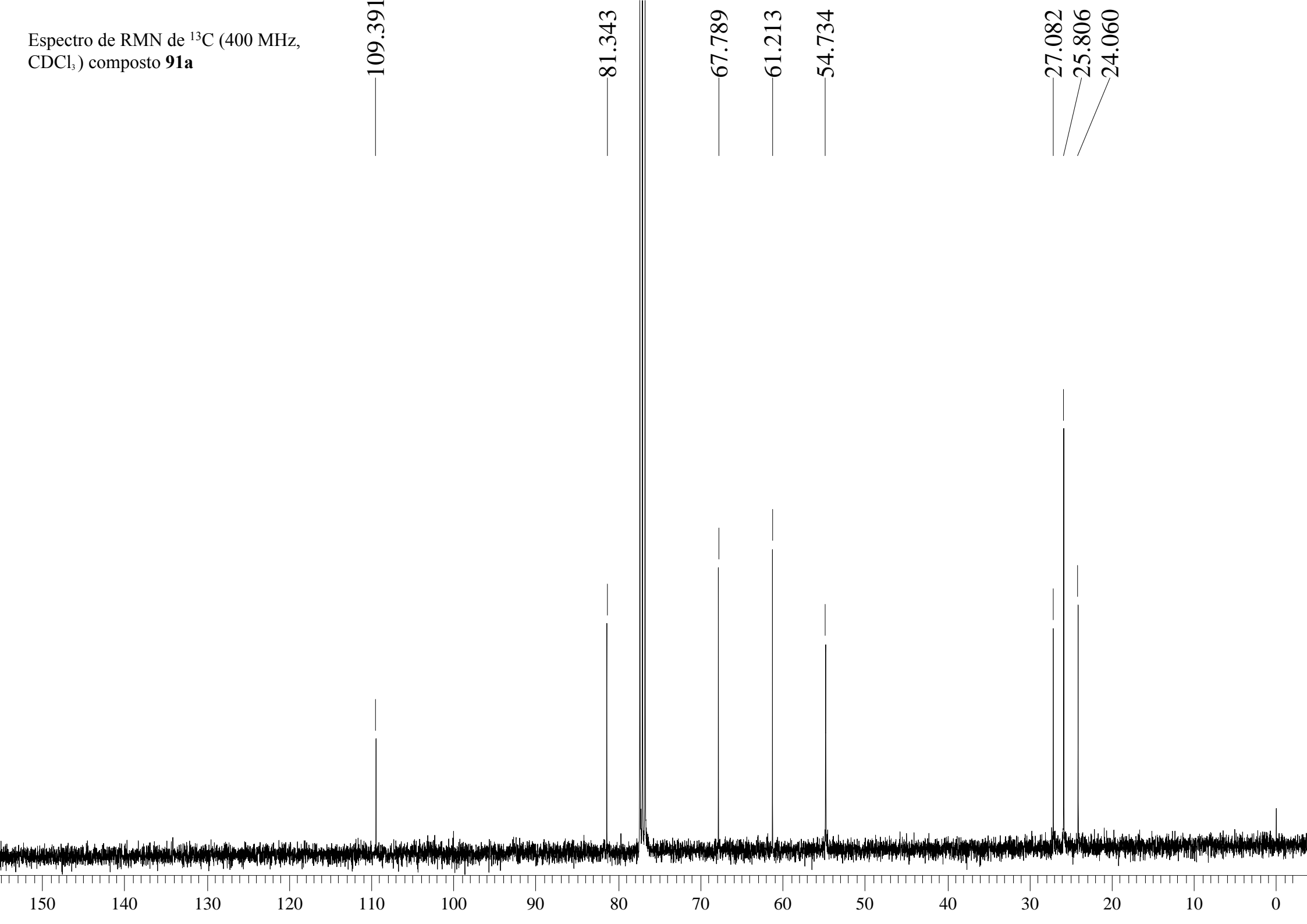


Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) composto **91a**

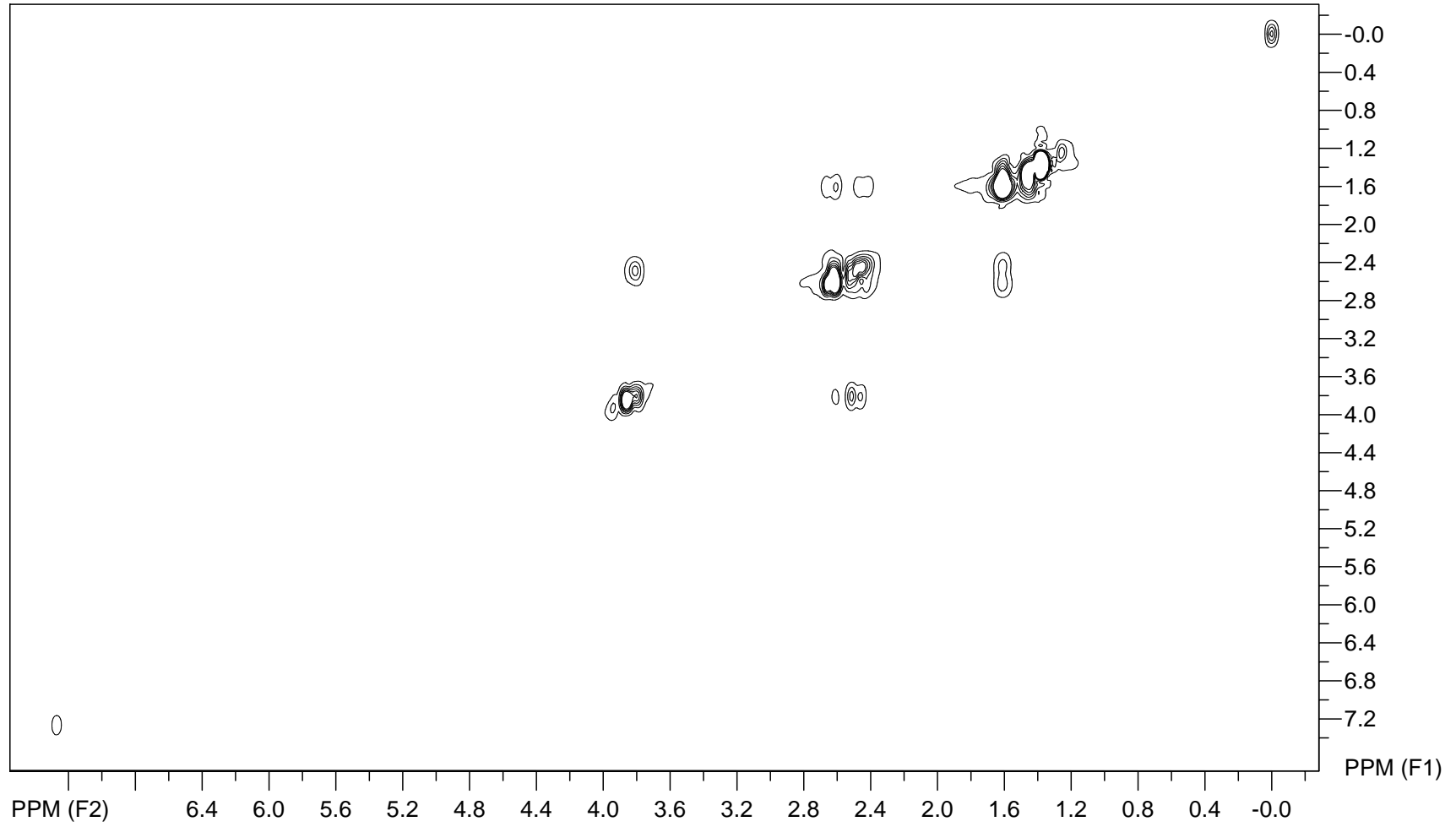
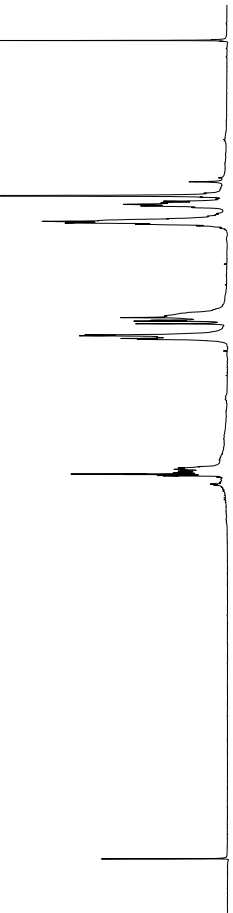
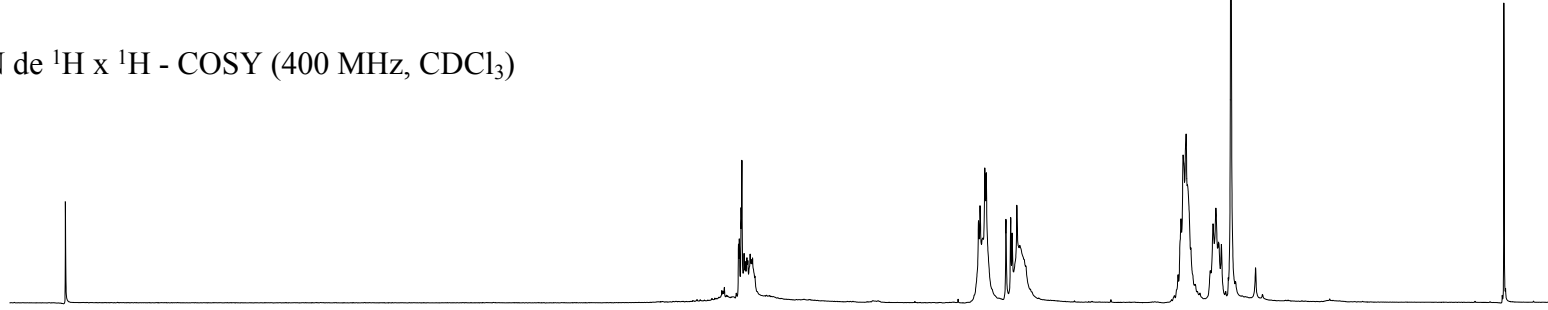
3.858
3.854
3.845
3.841
3.830
3.824
3.816
3.811
3.799
3.795
3.792
3.787



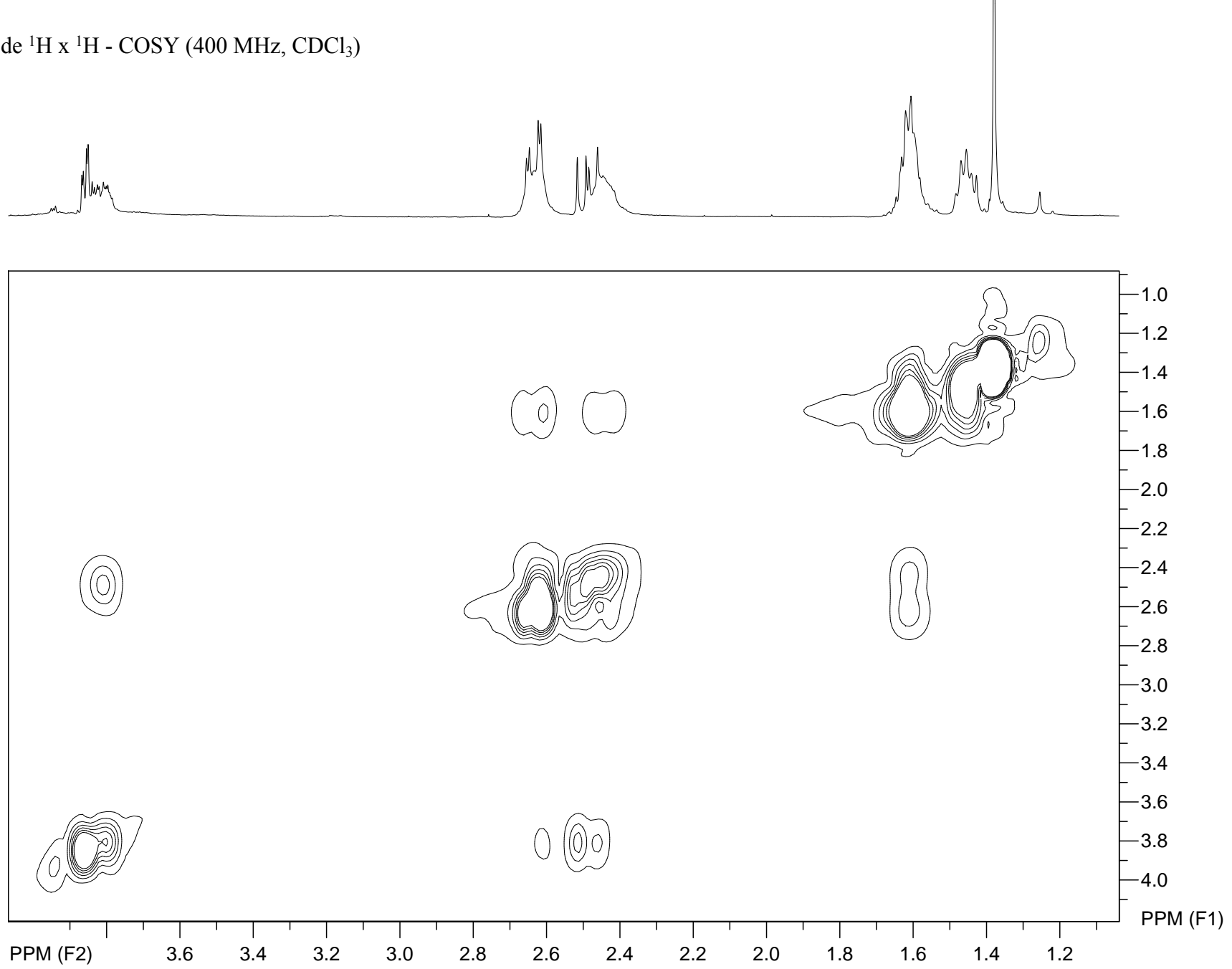
Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) composto **91a**



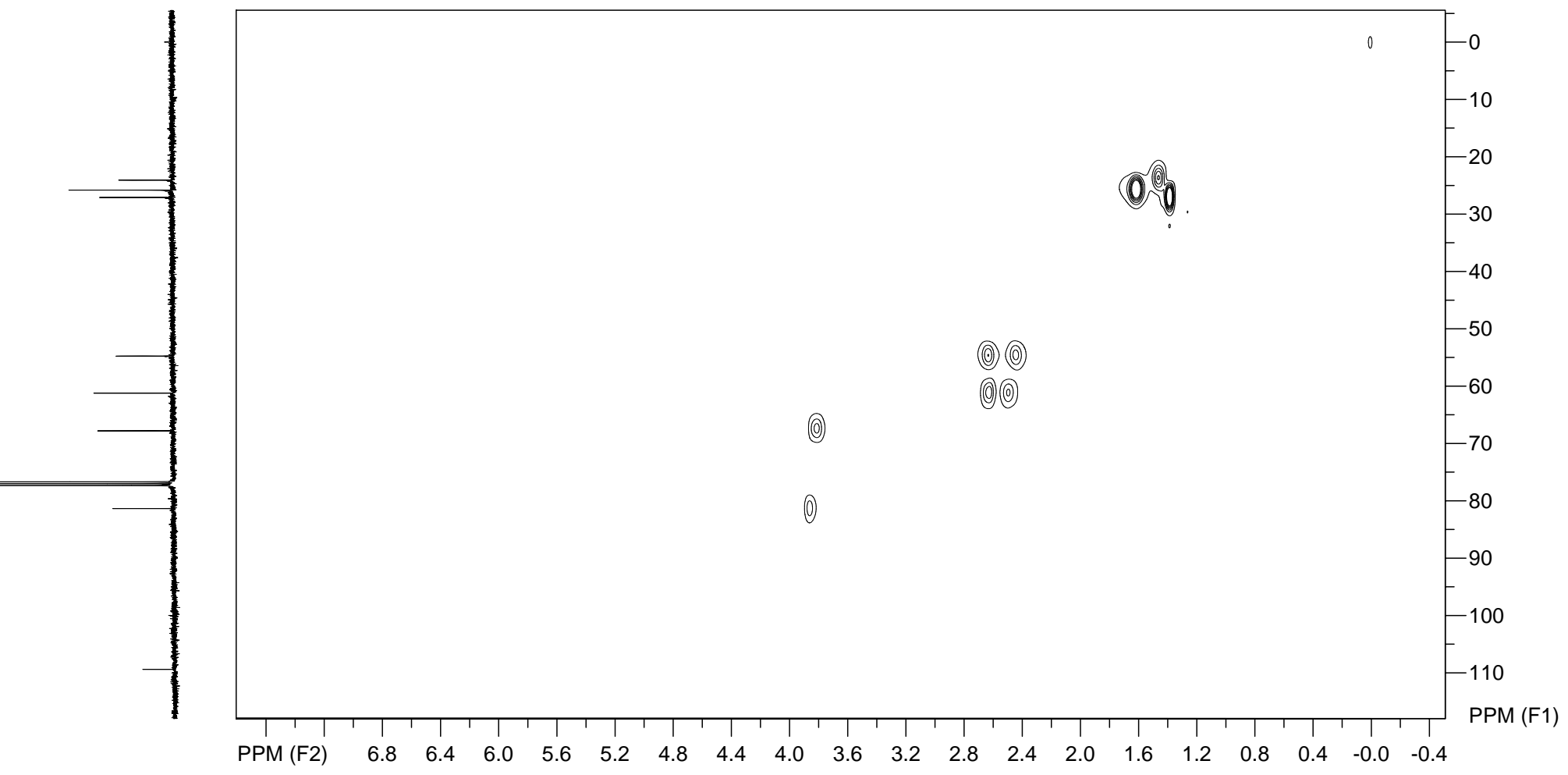
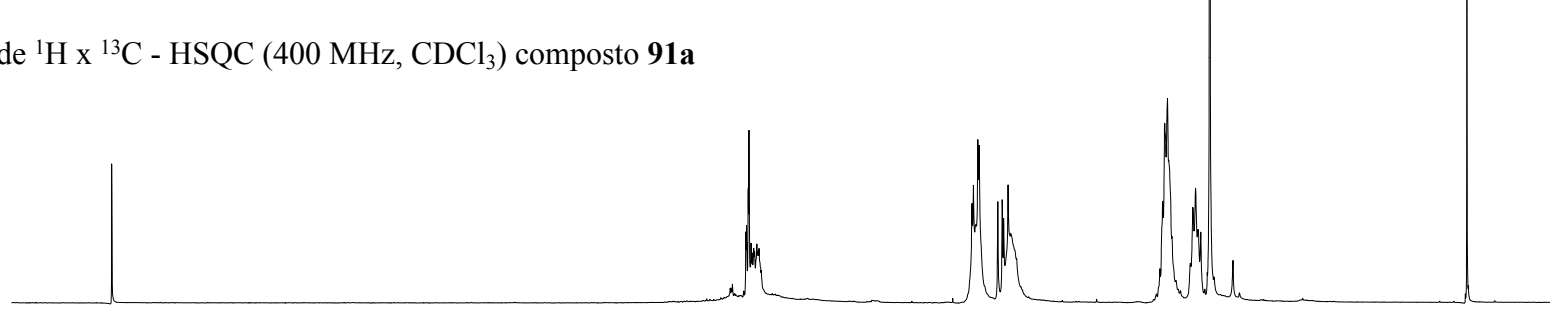
Espectro de RMN de ^1H x ^1H - COSY (400 MHz, CDCl_3)
composto **91a**



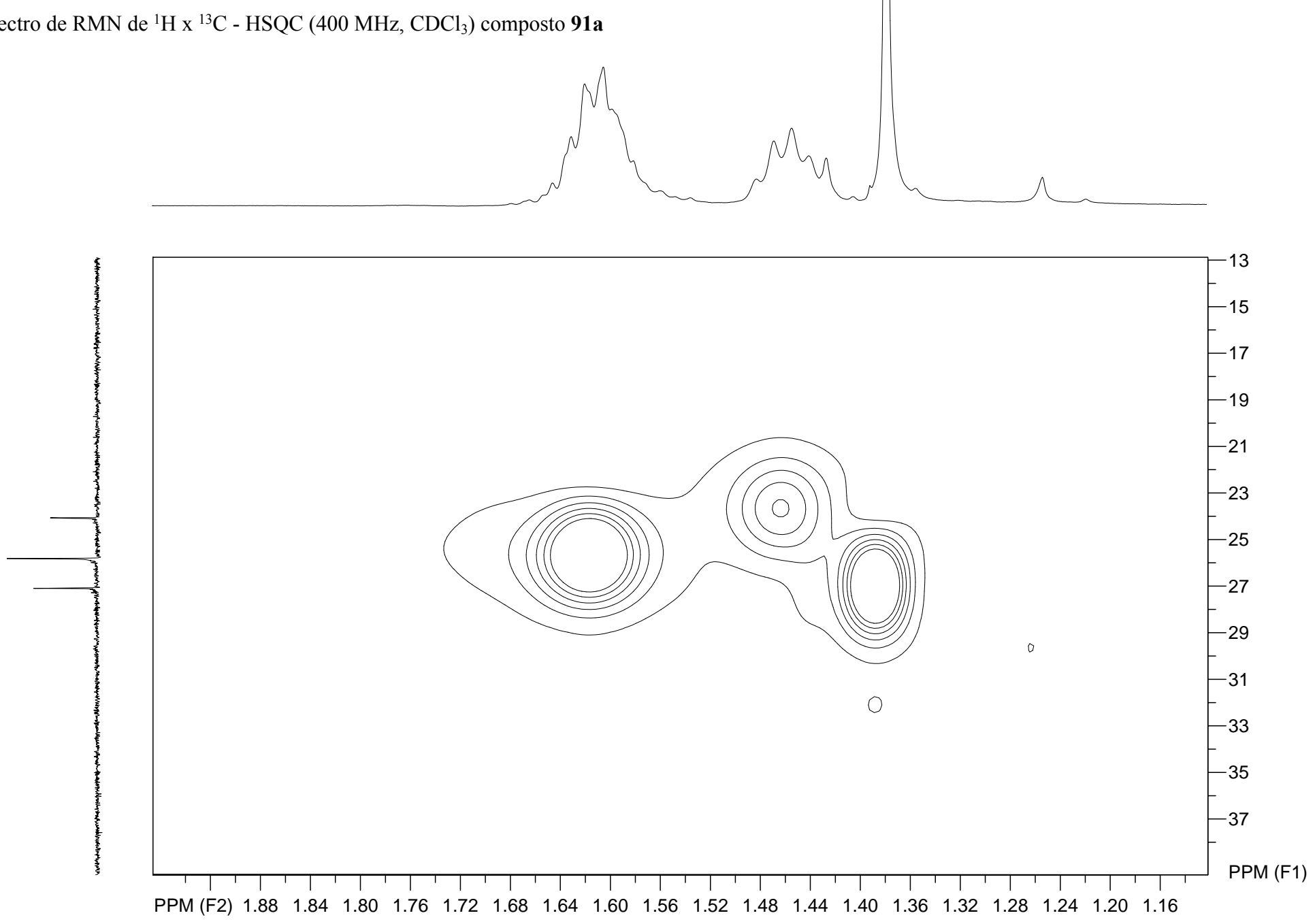
Espectro de RMN de ^1H x ^1H - COSY (400 MHz, CDCl_3)
composto **91a**



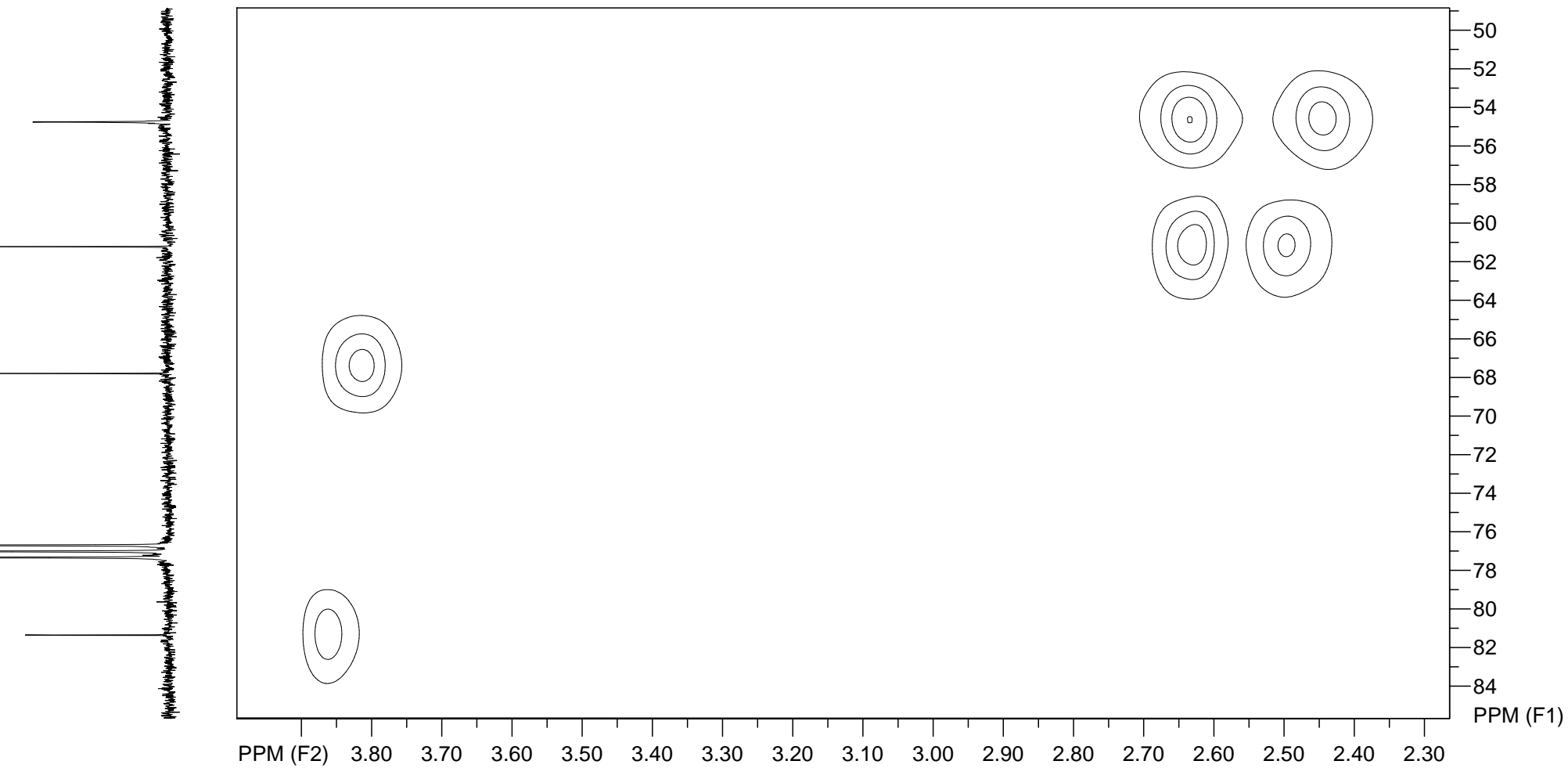
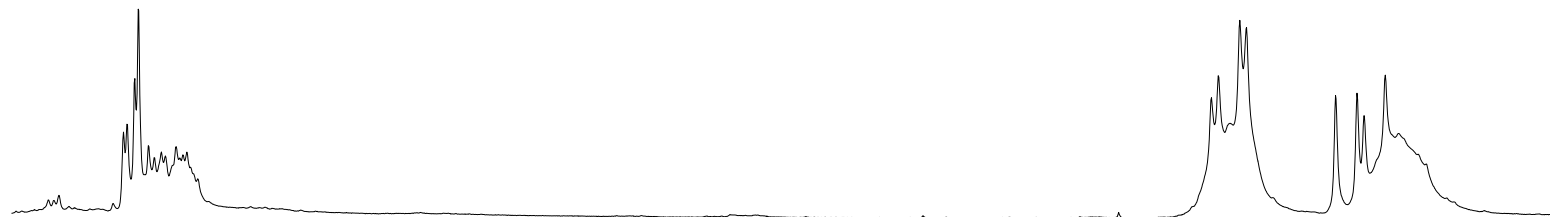
Espectro de RMN de ^1H x ^{13}C - HSQC (400 MHz, CDCl_3) composto **91a**



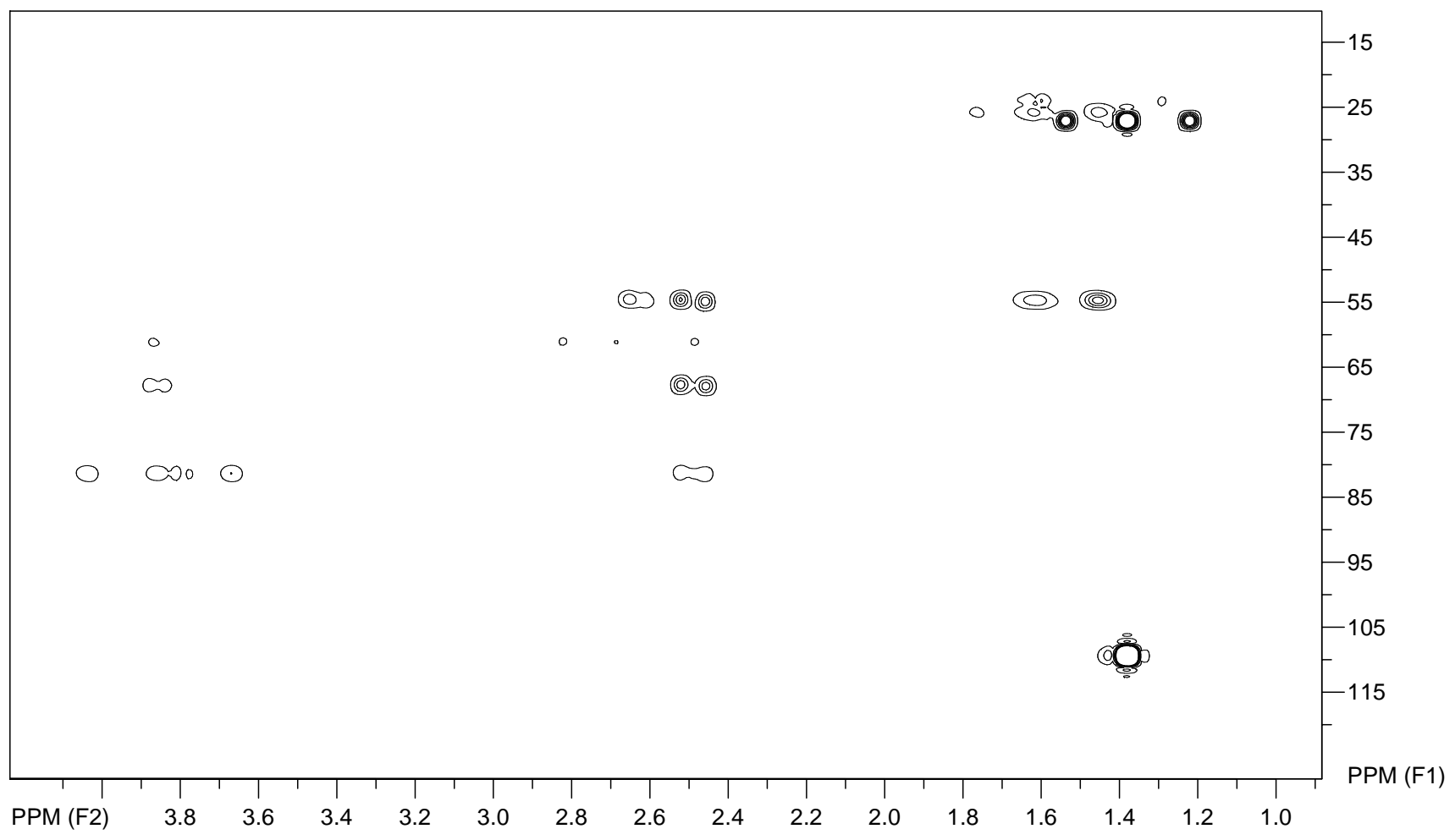
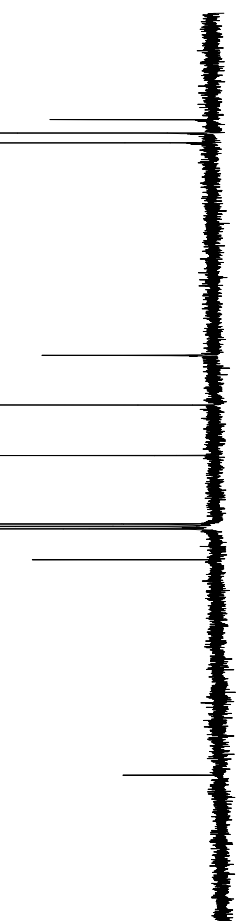
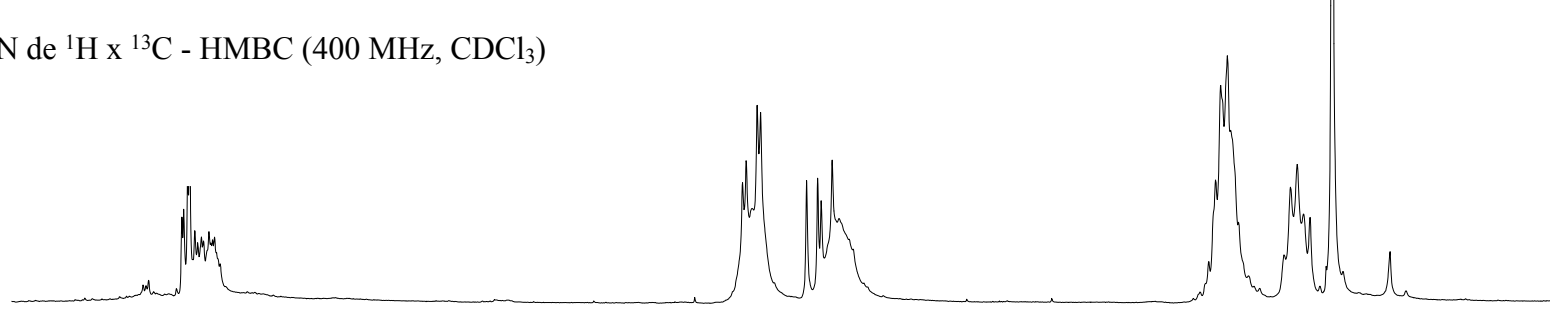
Espectro de RMN de ^1H x ^{13}C - HSQC (400 MHz, CDCl_3) composto **91a**



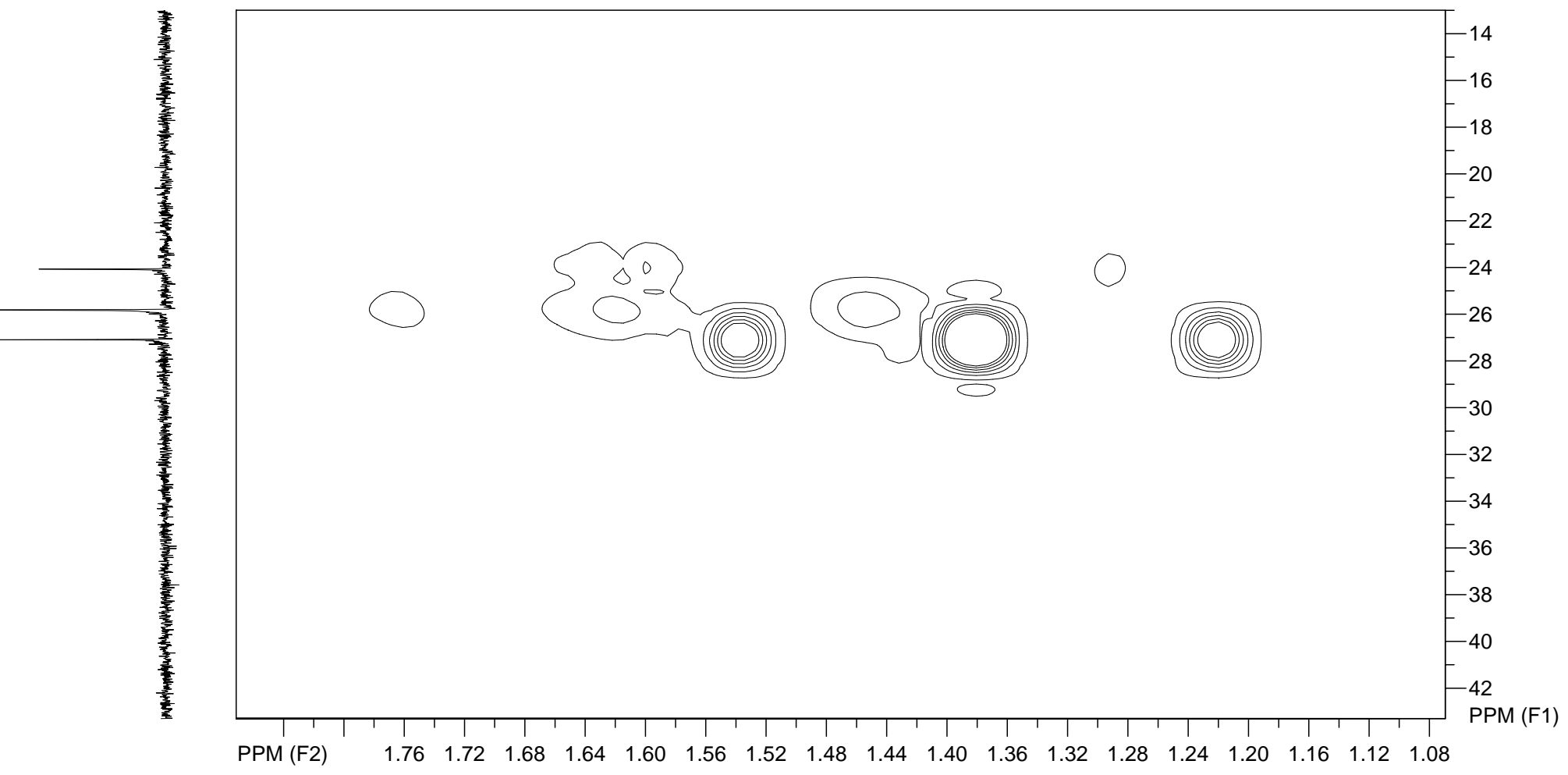
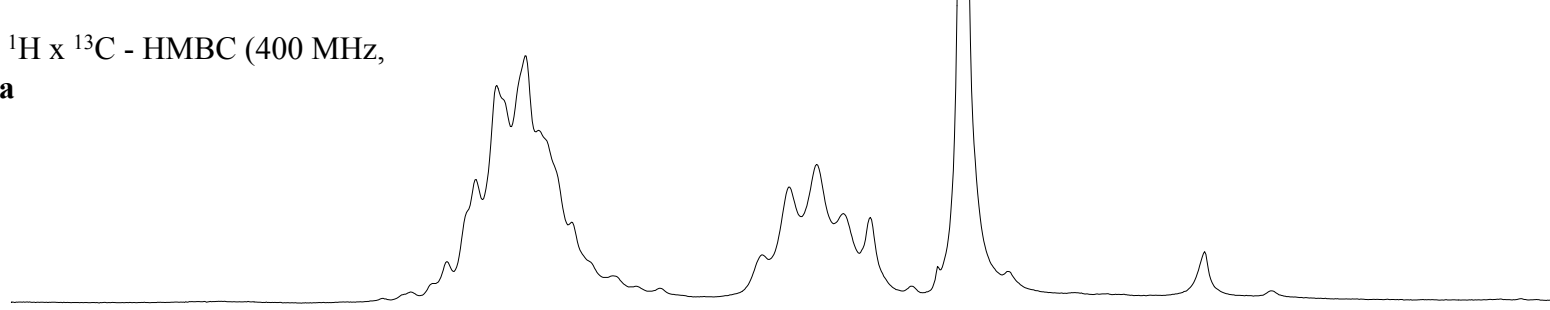
Espectro de RMN de ^1H x ^{13}C - HSQC (400 MHz, CDCl_3) composto **91a**



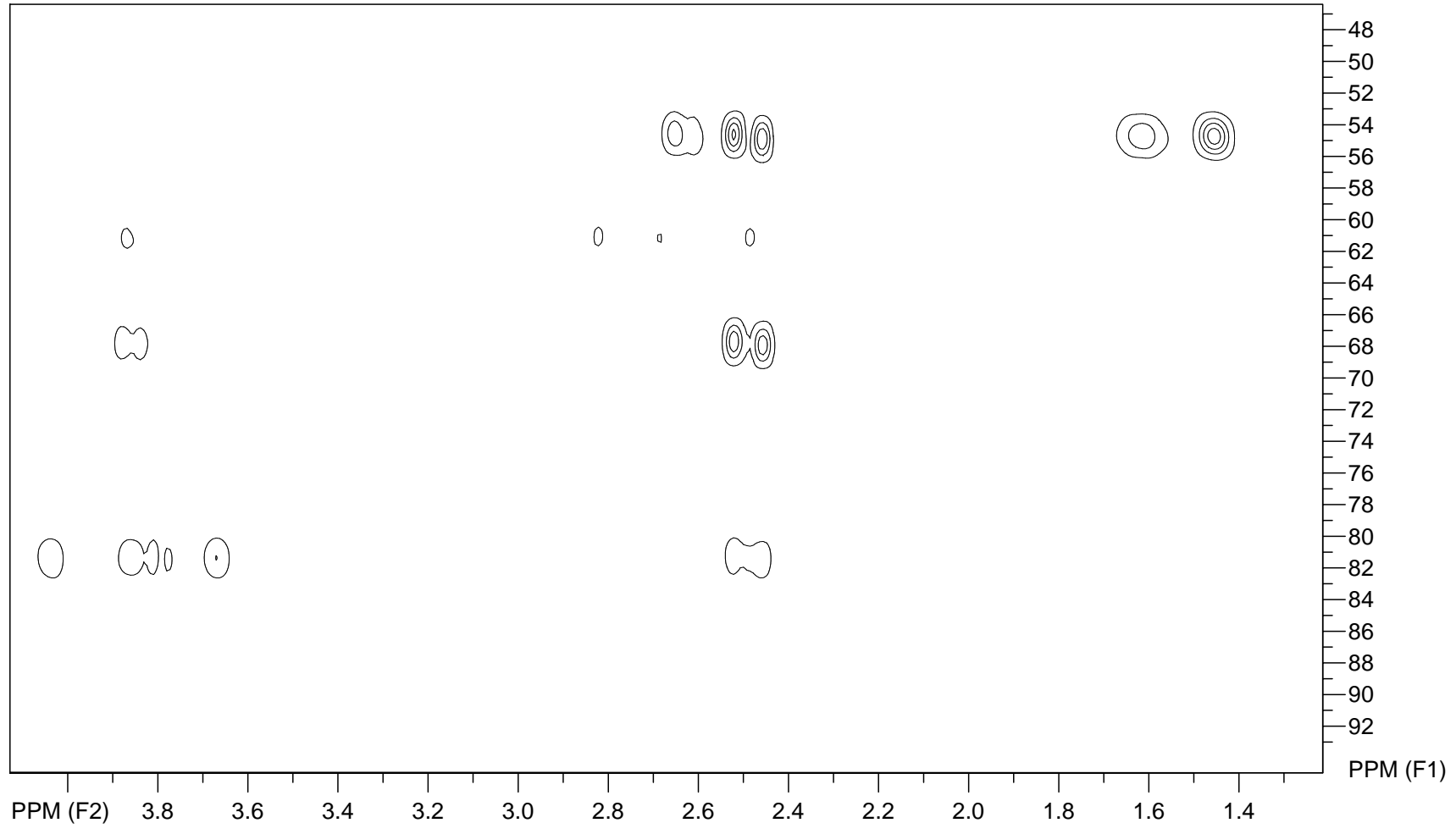
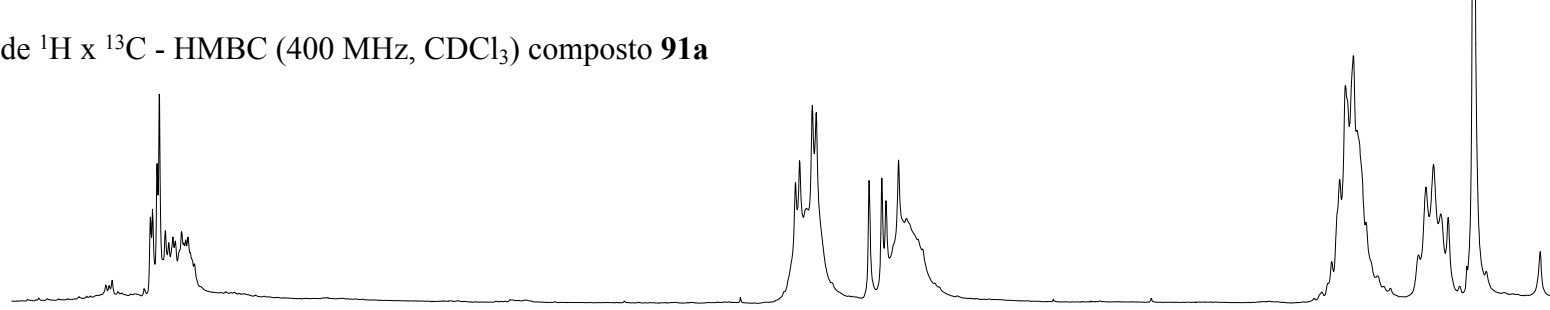
Espectro de RMN de ^1H x ^{13}C - HMBC (400 MHz, CDCl_3)
composto **91a**



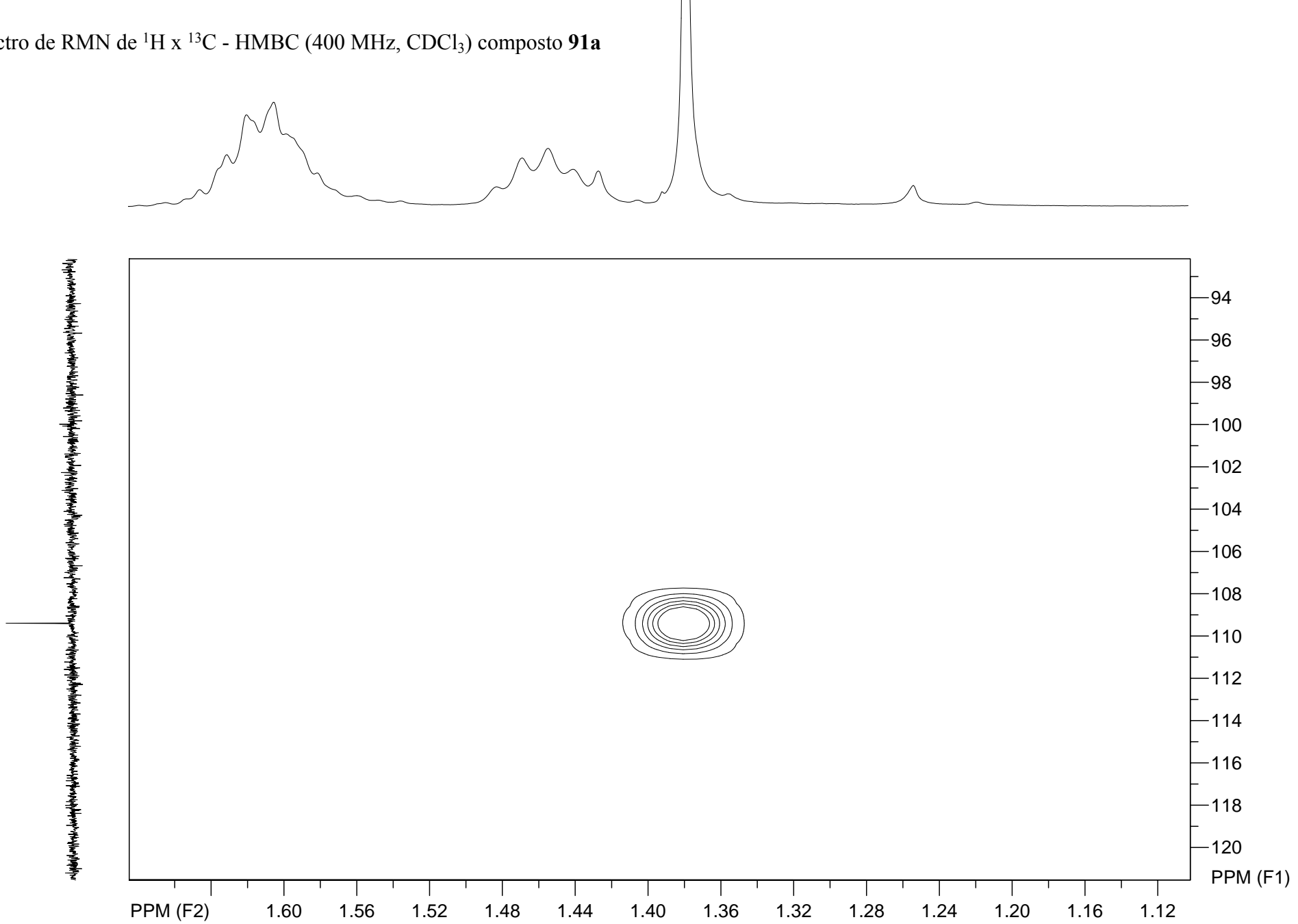
Espectro de RMN de ^1H x ^{13}C - HMBC (400 MHz, CDCl_3) composto **91a**

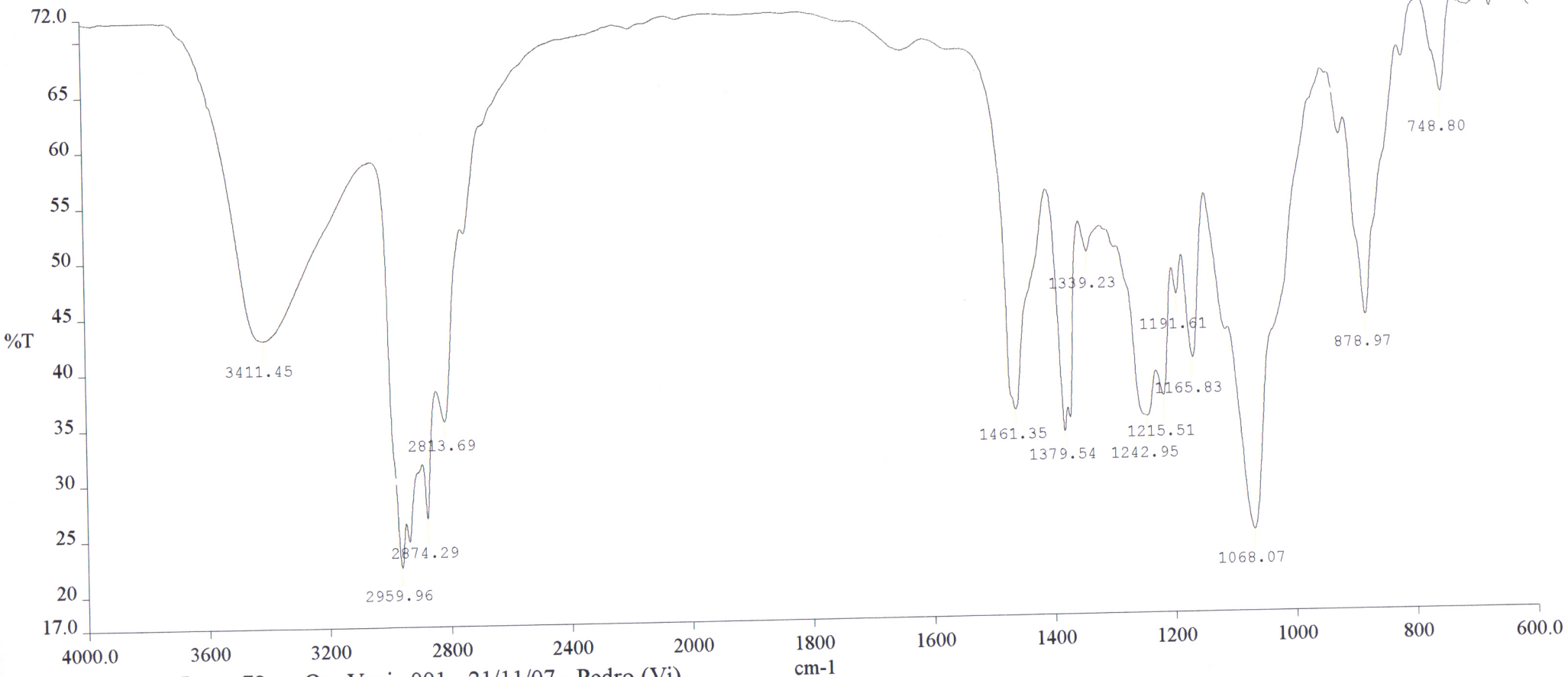


Espectro de RMN de ^1H x ^{13}C - HMBC (400 MHz, CDCl_3) composto **91a**



Espectro de RMN de ^1H x ^{13}C - HMBC (400 MHz, CDCl_3) composto **91a**

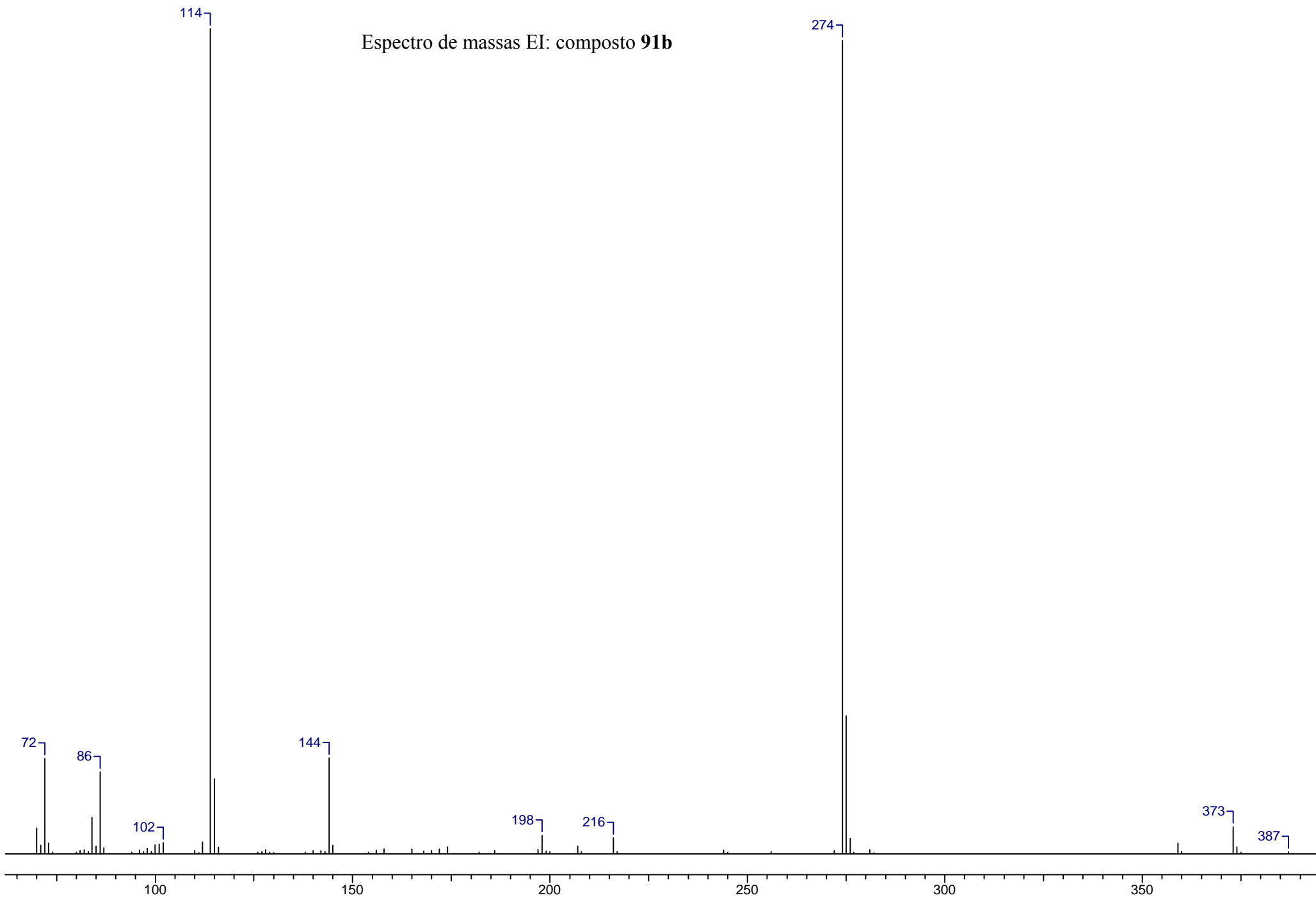




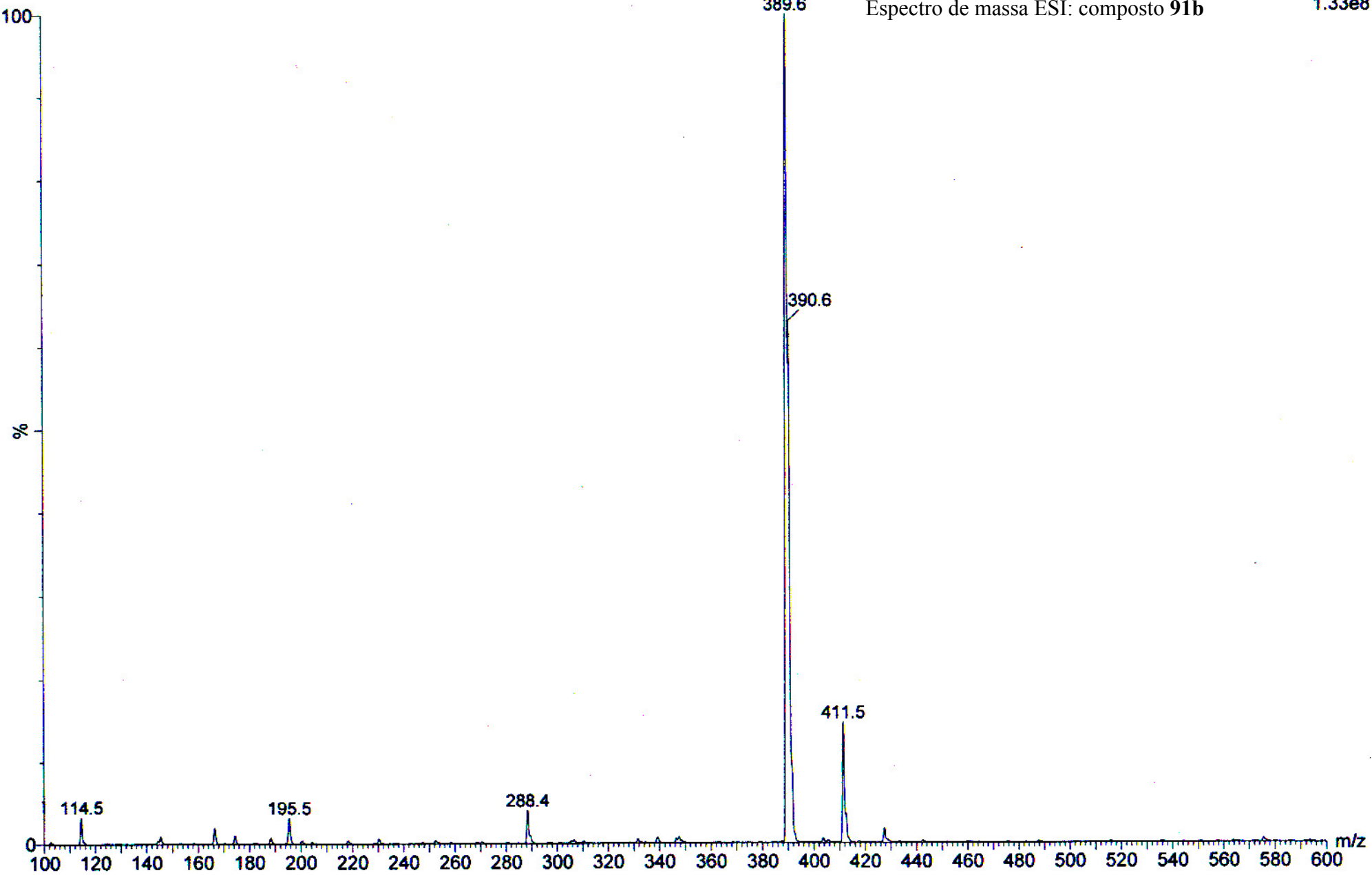
— Pman 79 Op. Vania.001 - 21/11/07 - Pedro (Vi)

Comments:

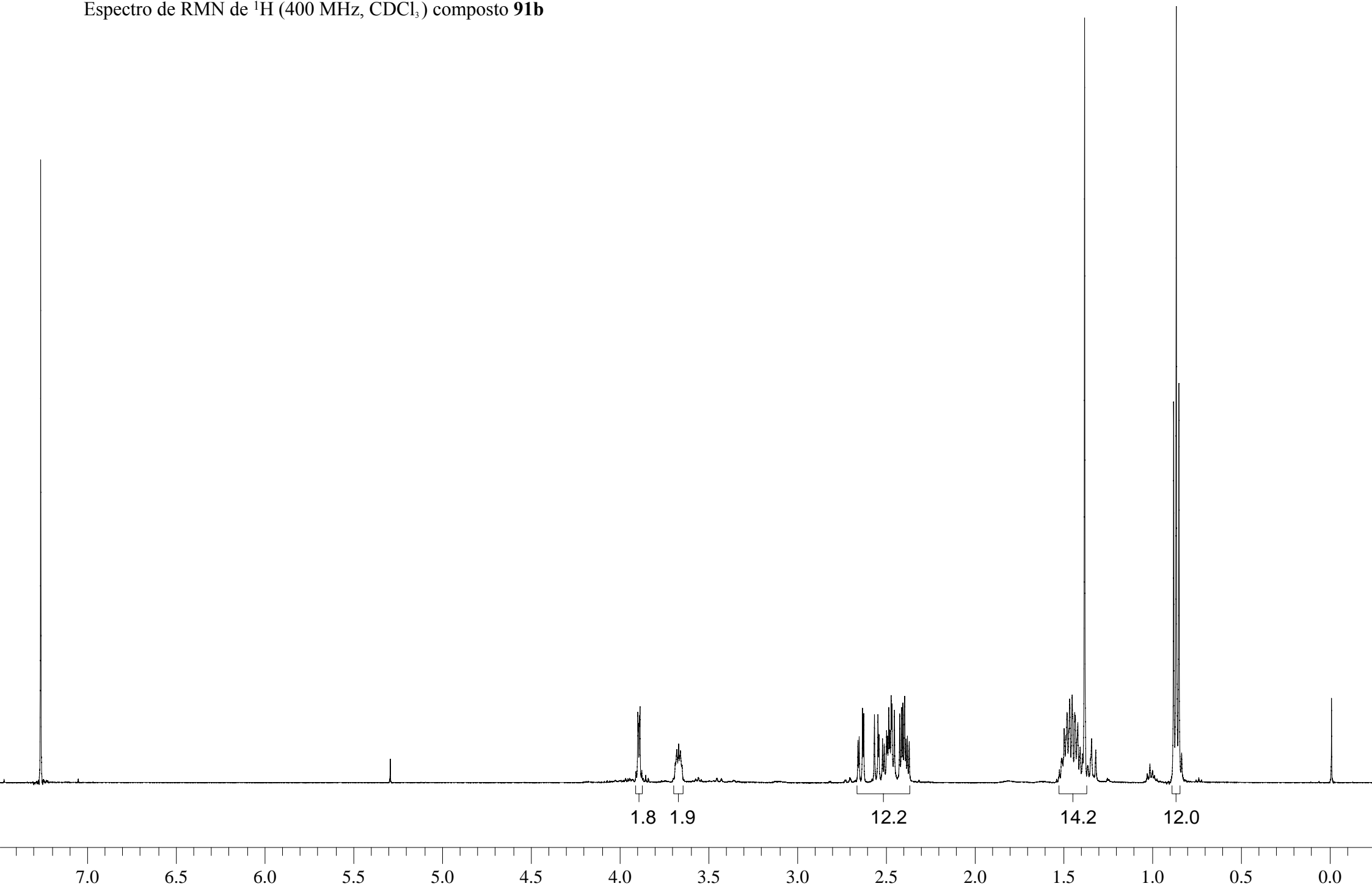
Espectro de massas EI: composto **91b**



Espectro de massa ESI: composto **91b**



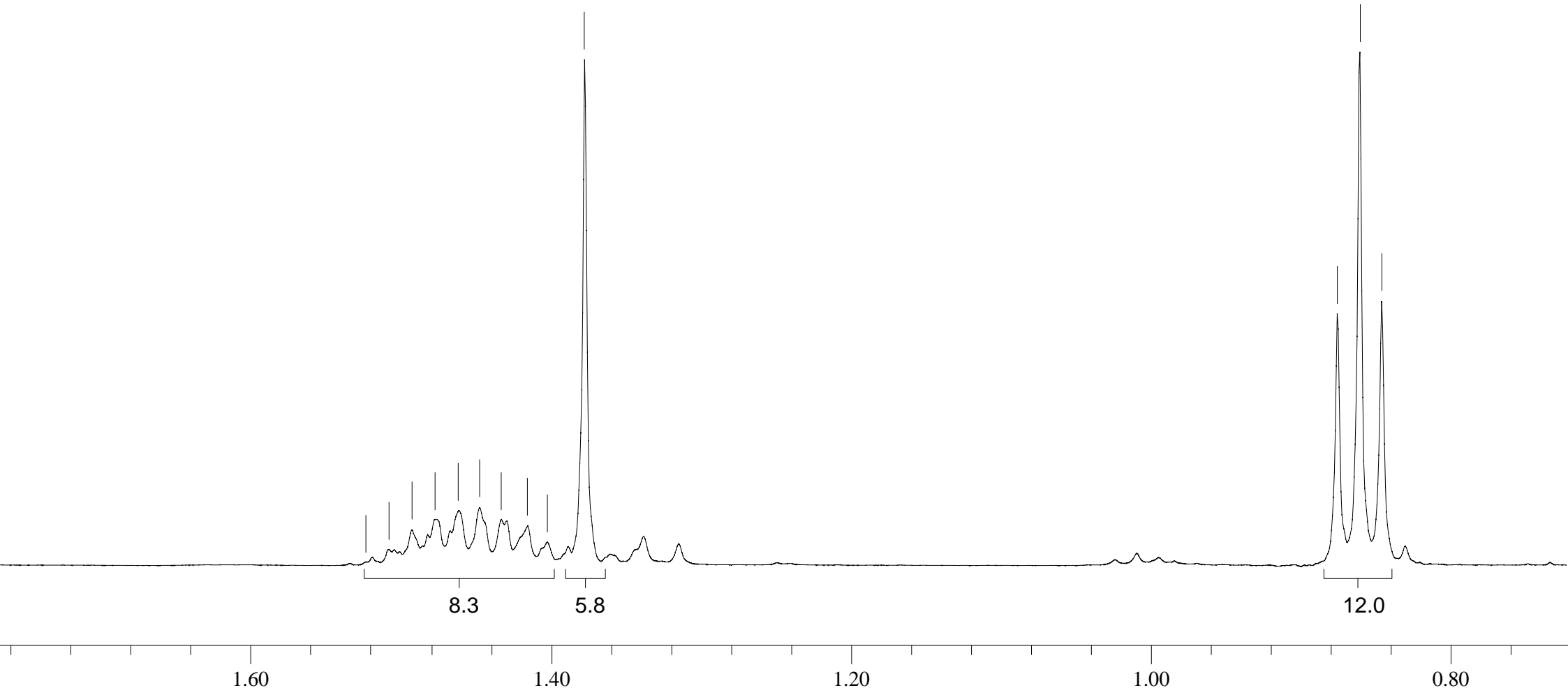
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) composto **91b**



Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) composto **91b**

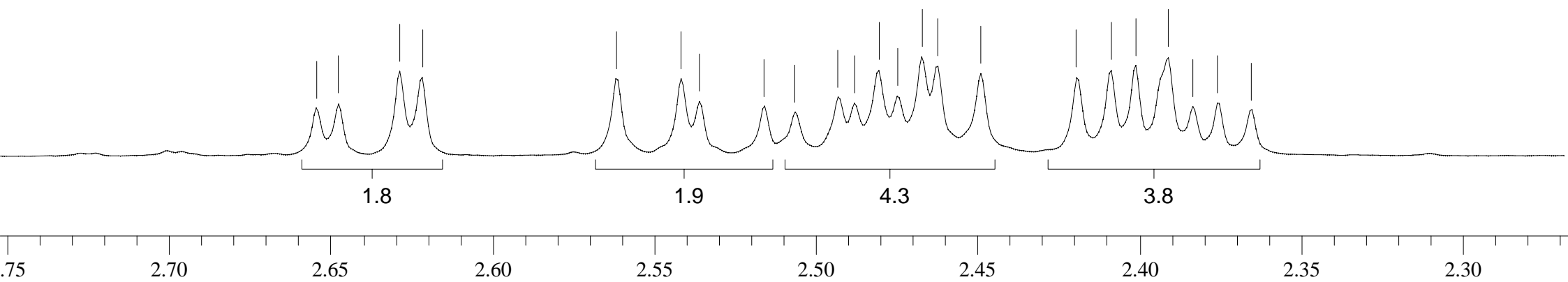
1.523
1.508
1.492
1.477
1.461
1.447
1.433
1.415
1.402
1.377

0.875
0.860
0.846



Espectro de RMN de ^1H
(400 MHz, CDCl_3)
composto **91b**

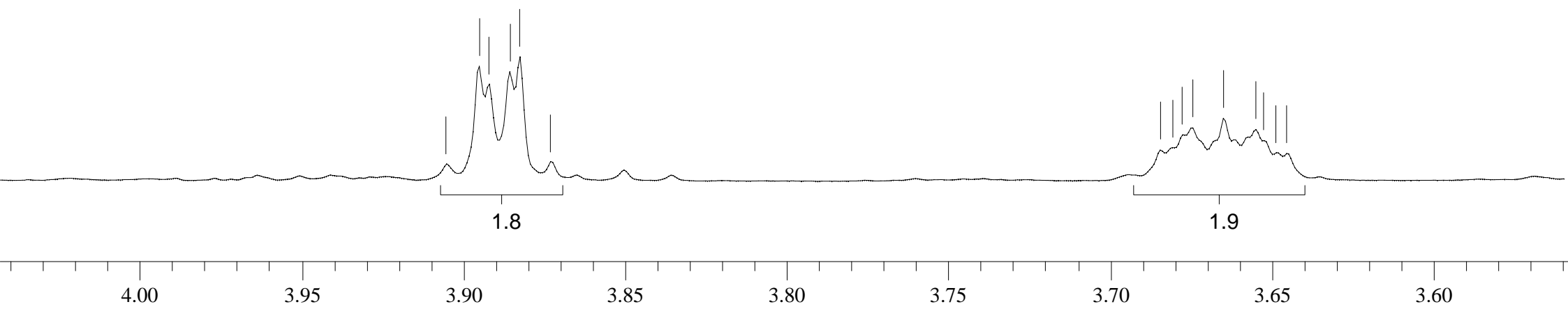
2.654
2.648
2.629
2.621
2.562
2.542
2.536
2.516
2.506
2.493
2.488
2.480
2.475
2.467
2.462
2.449
2.419
2.408
2.401
2.391
2.383
2.376
2.365



Espectro de RMN de ^1H (400 MHz,
 CDCl_3) composto **91b**

3.905
3.895
3.892
3.886
3.882
3.873

3.684
3.681
3.677
3.674
3.665
3.655
3.652
3.648
3.645



Espectro de RMN de ^{13}C
(400 MHz, CDCl_3)
composto **91b**

109.281

81.458

76.997

68.122

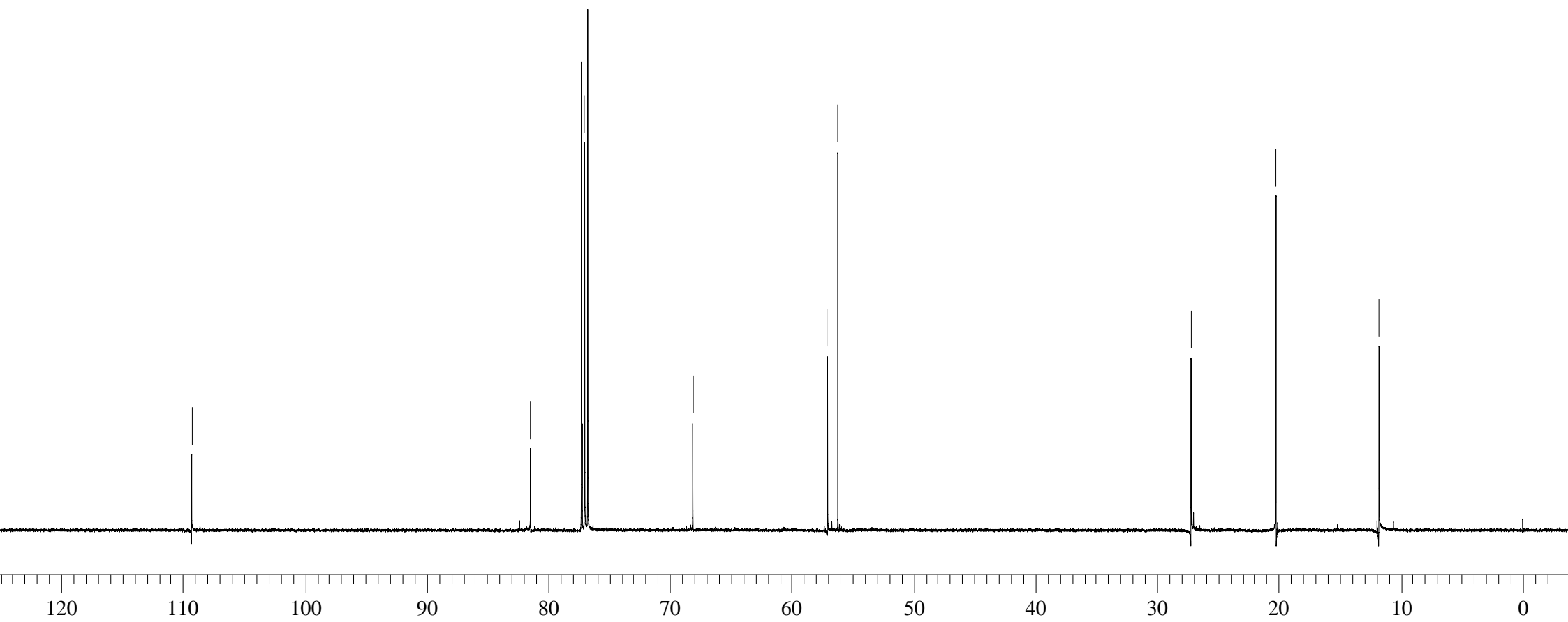
57.045

56.200

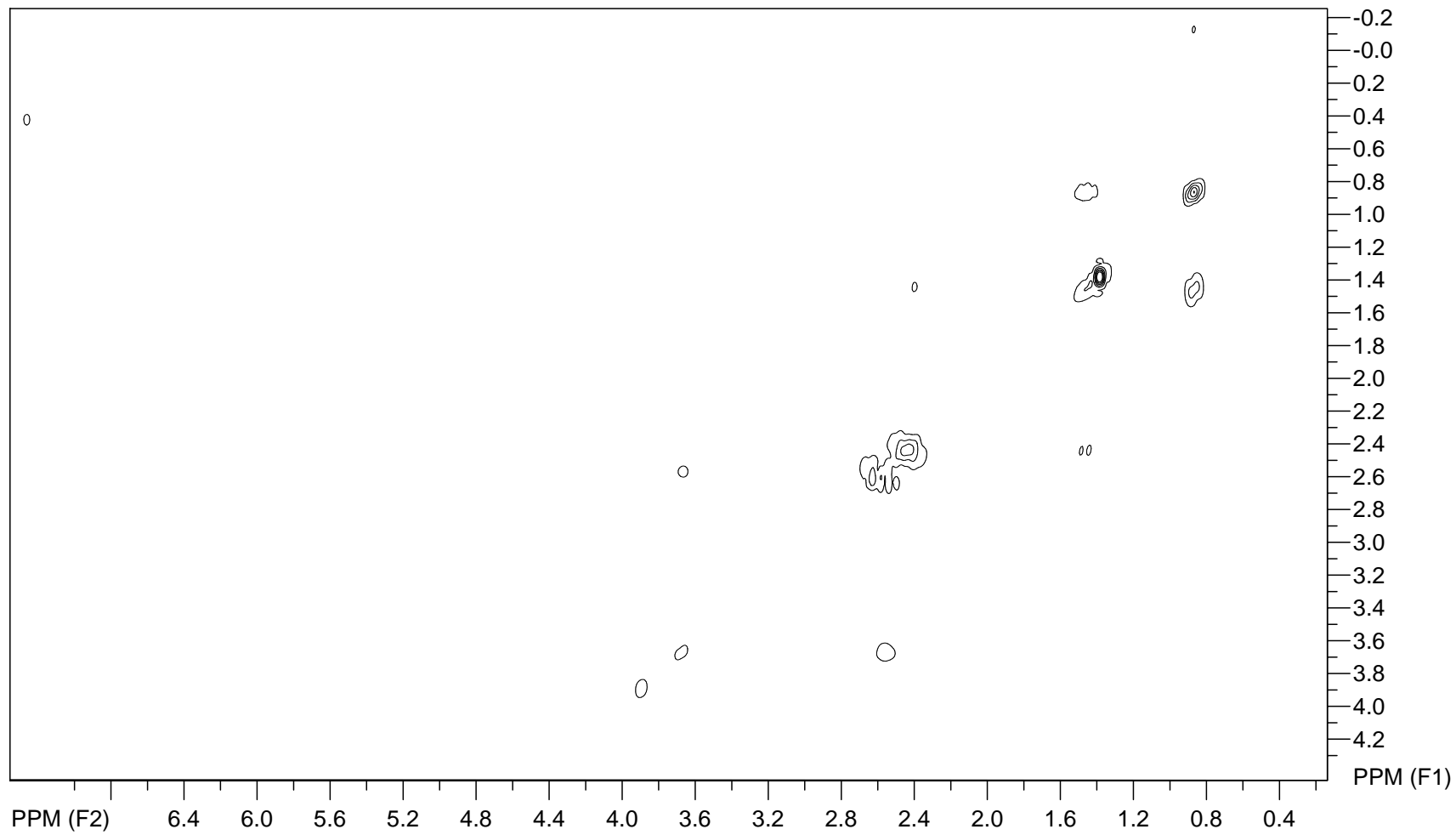
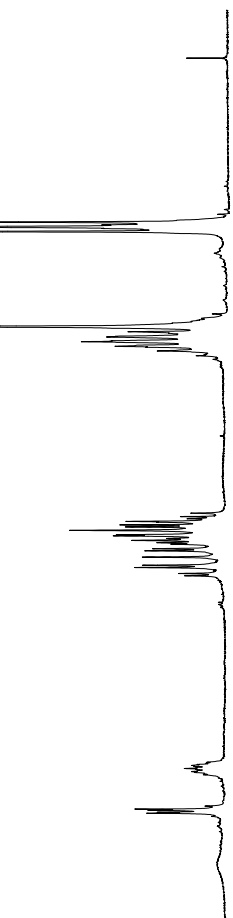
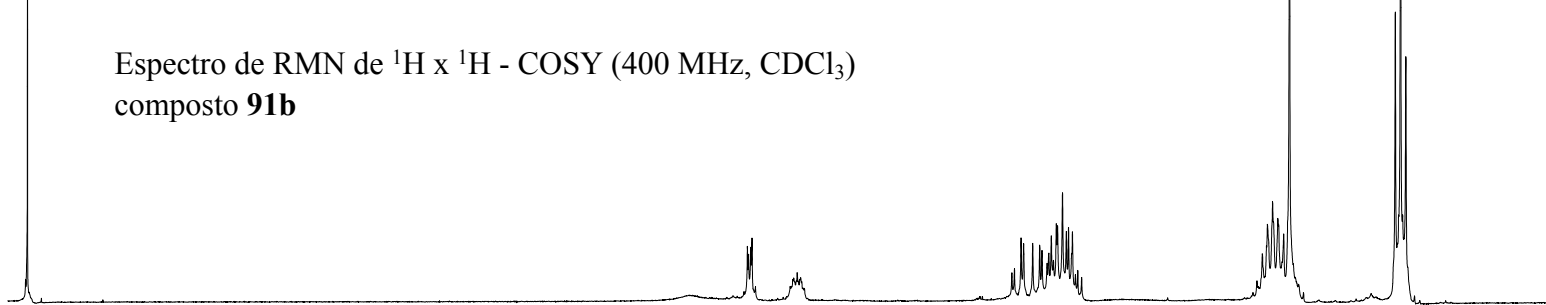
27.196

20.215

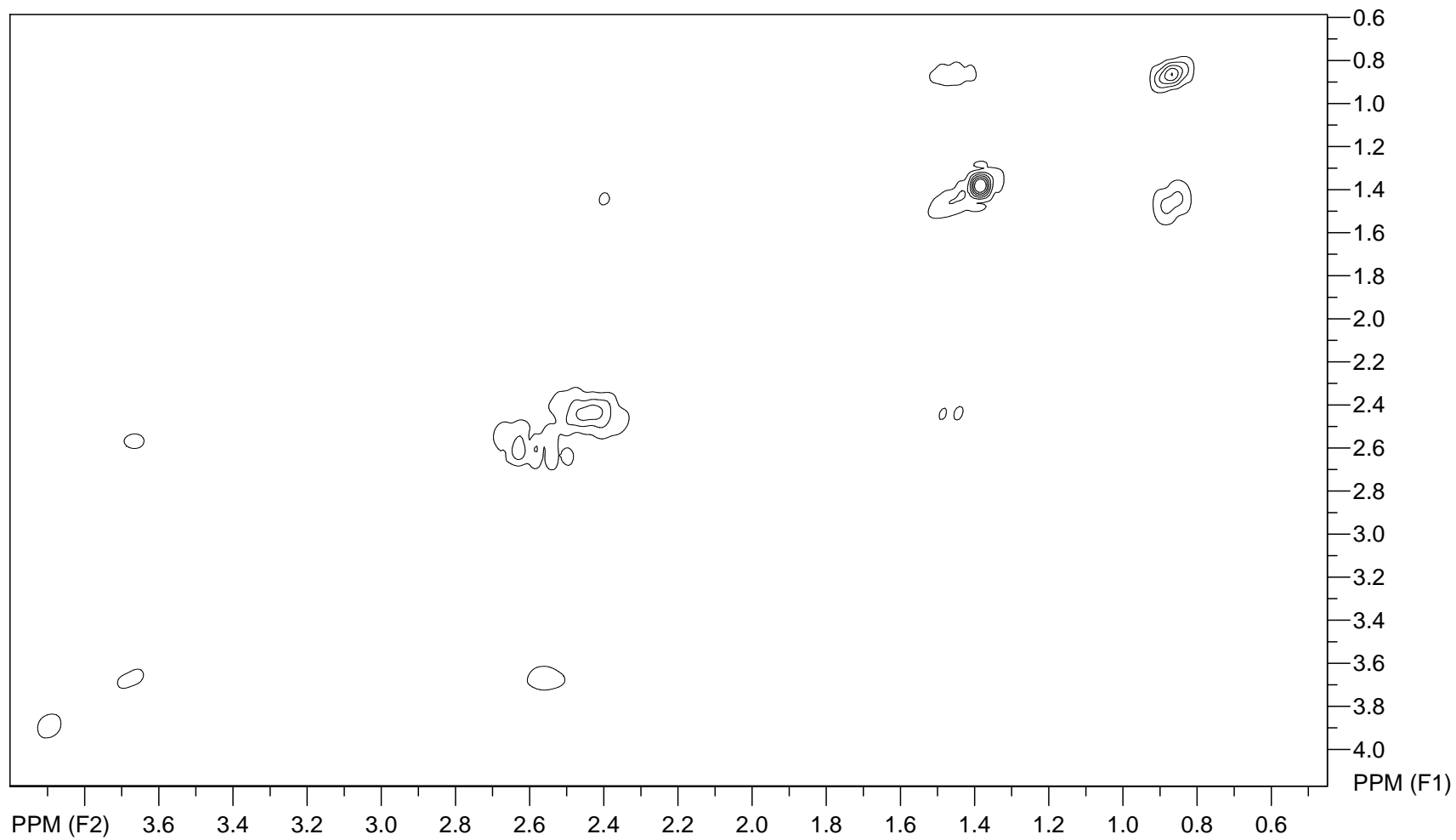
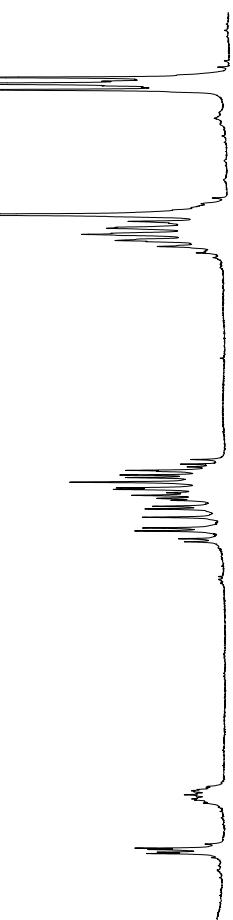
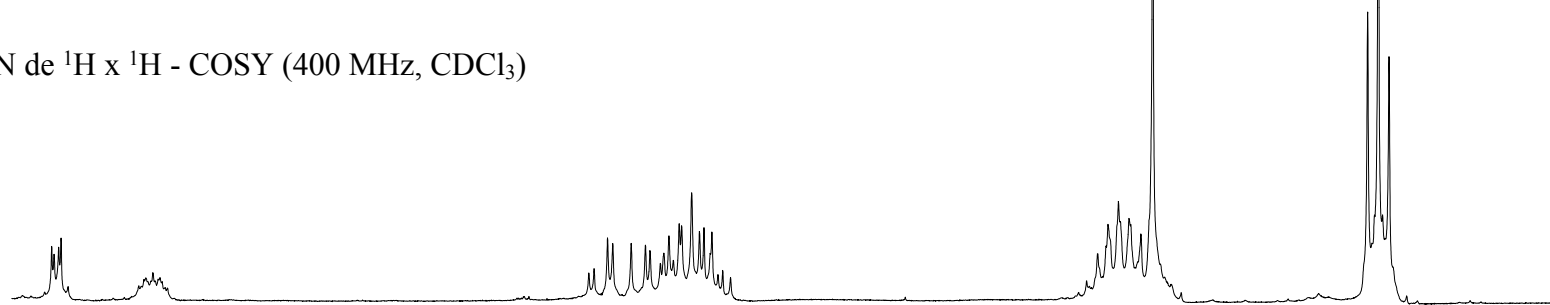
11.761



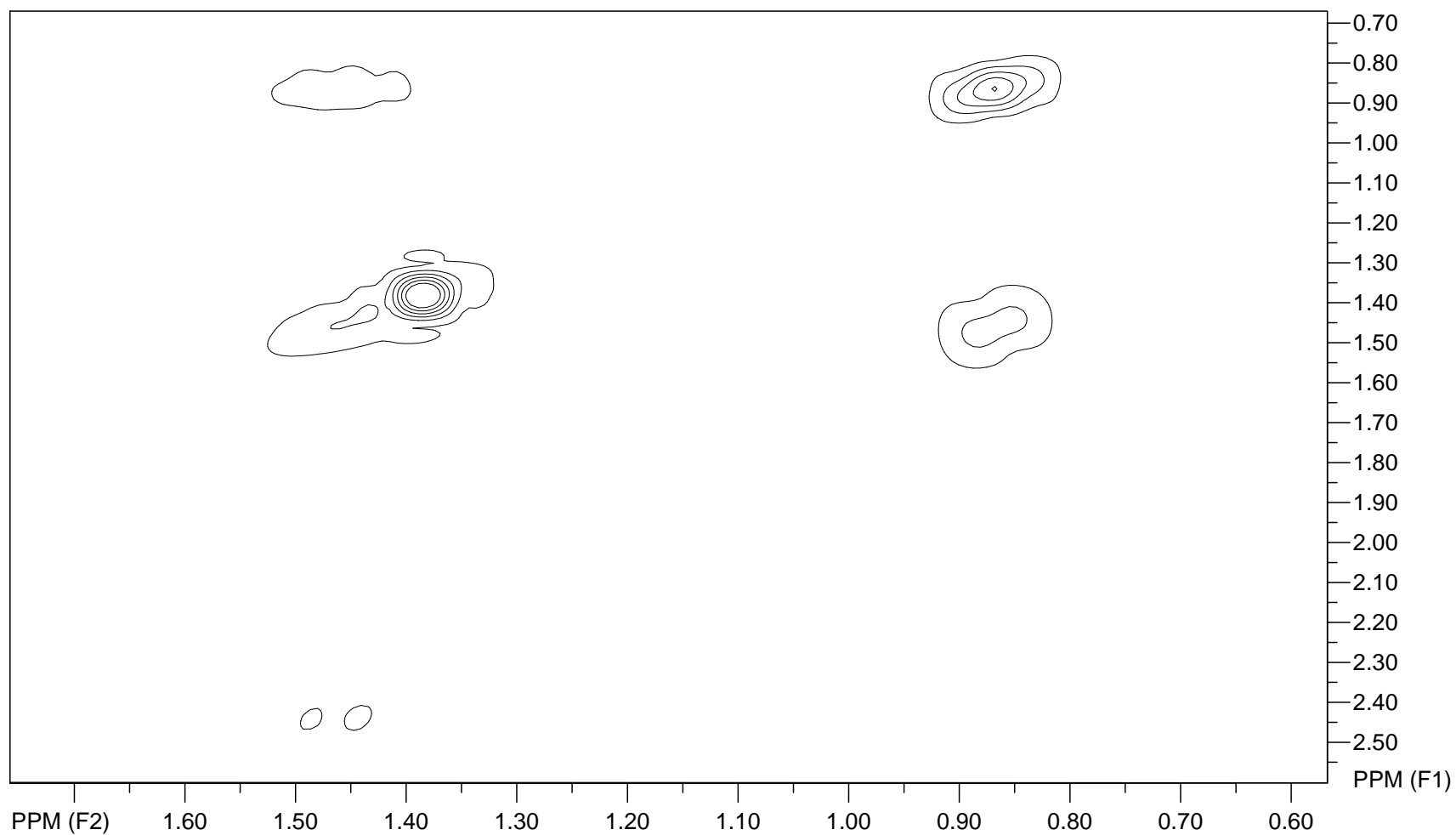
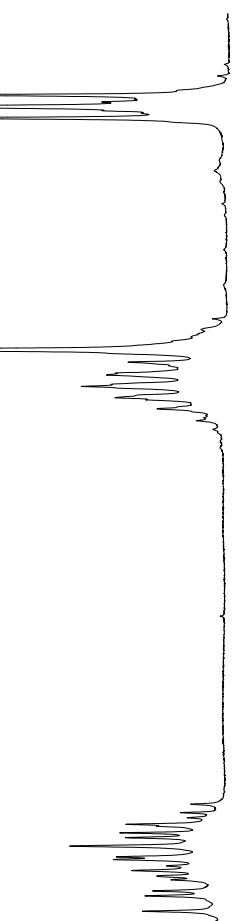
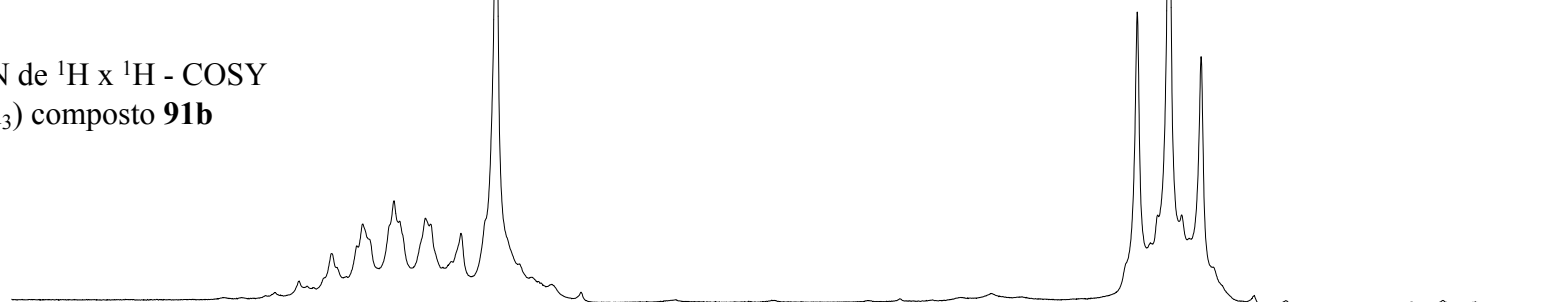
Espectro de RMN de ^1H x ^1H - COSY (400 MHz, CDCl_3)
composto **91b**



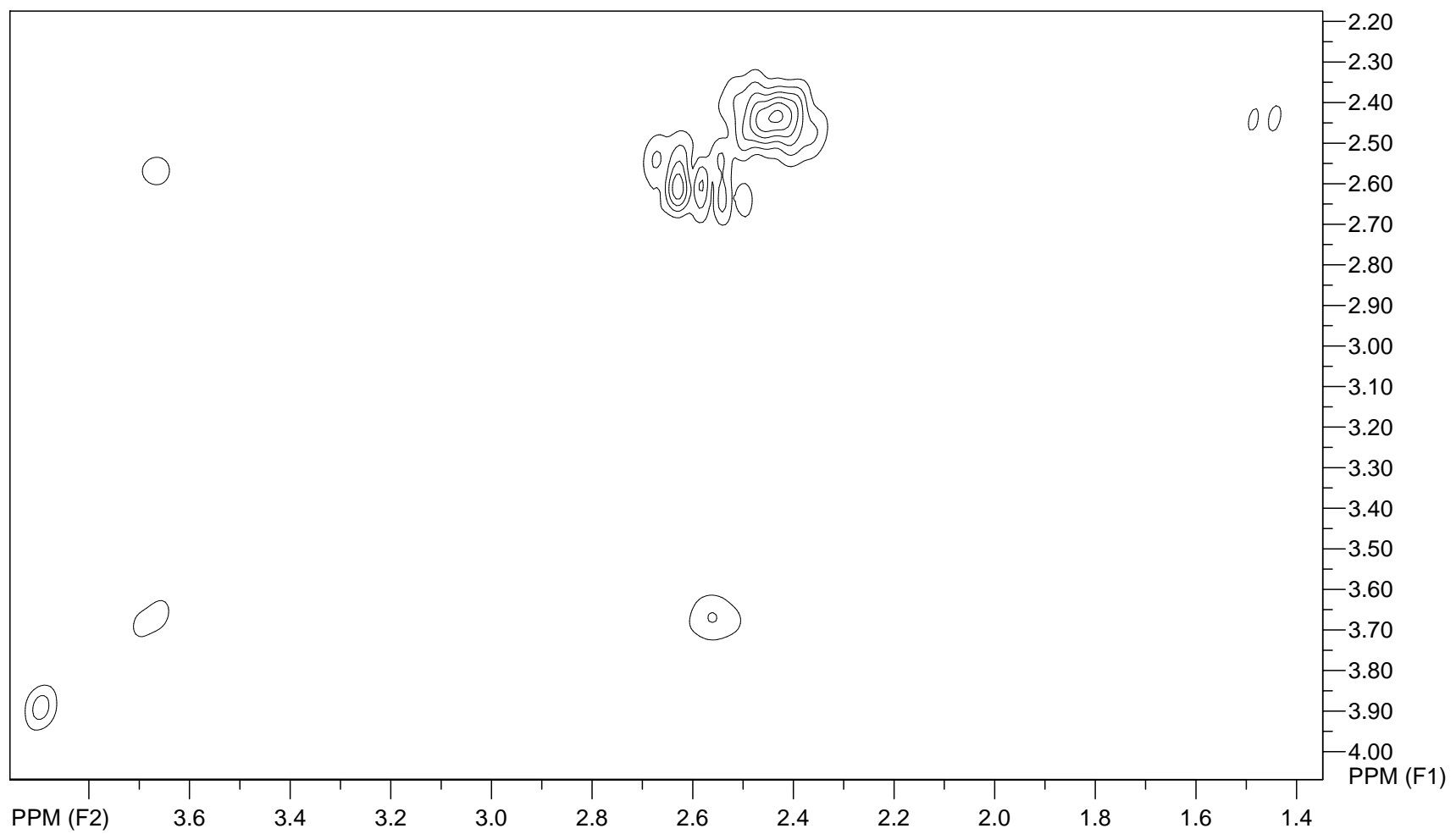
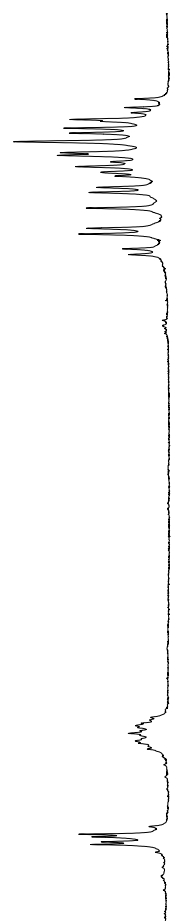
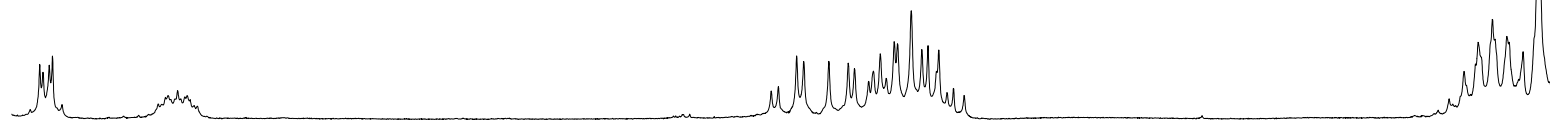
Espectro de RMN de $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ - COSY (400 MHz, CDCl_3)
composto **91b**



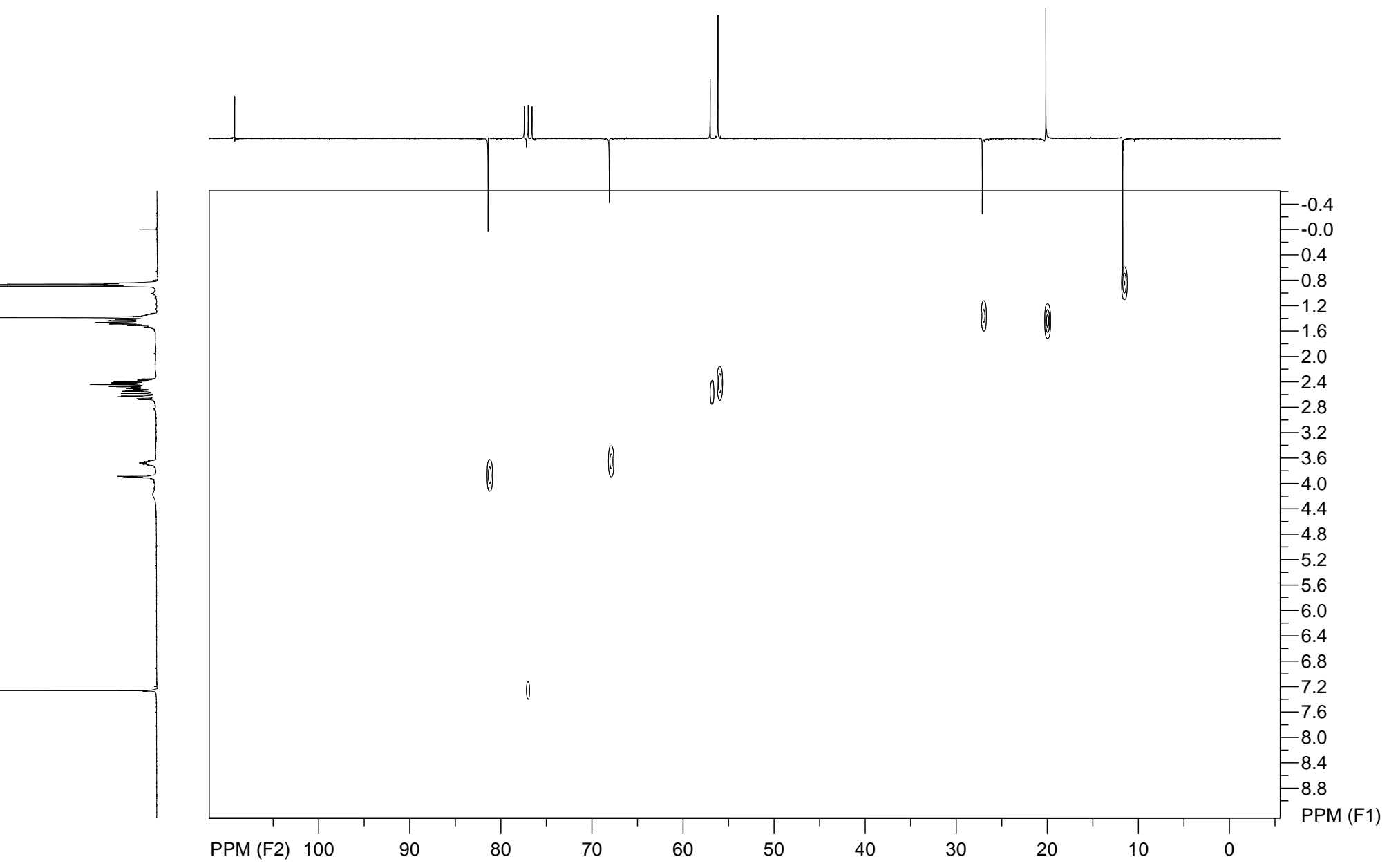
Espectro de RMN de $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ - COSY
(400 MHz, CDCl_3) composto **91b**



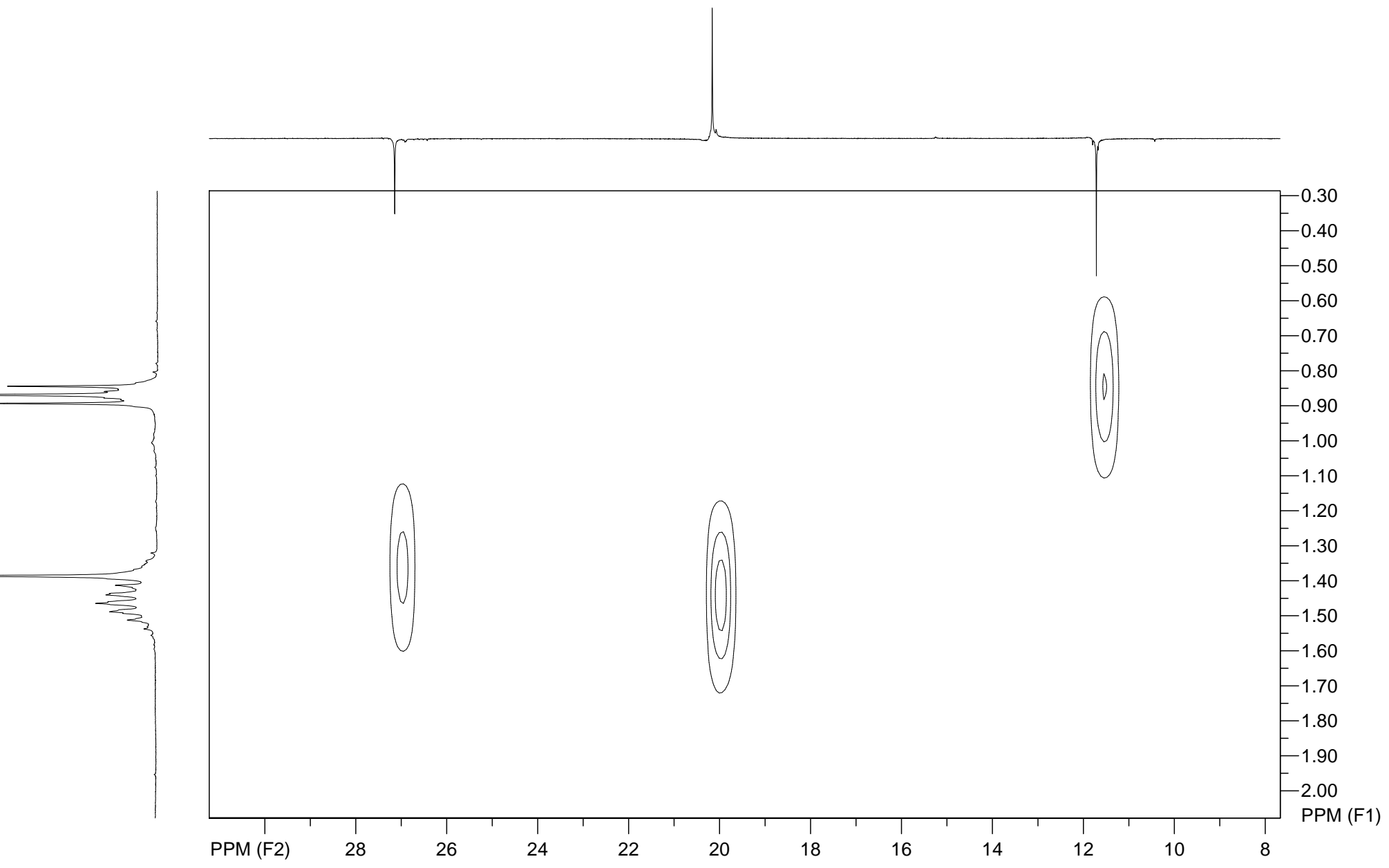
Espectro de RMN de $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ - COSY (400 MHz, CDCl_3)
composto **91b**



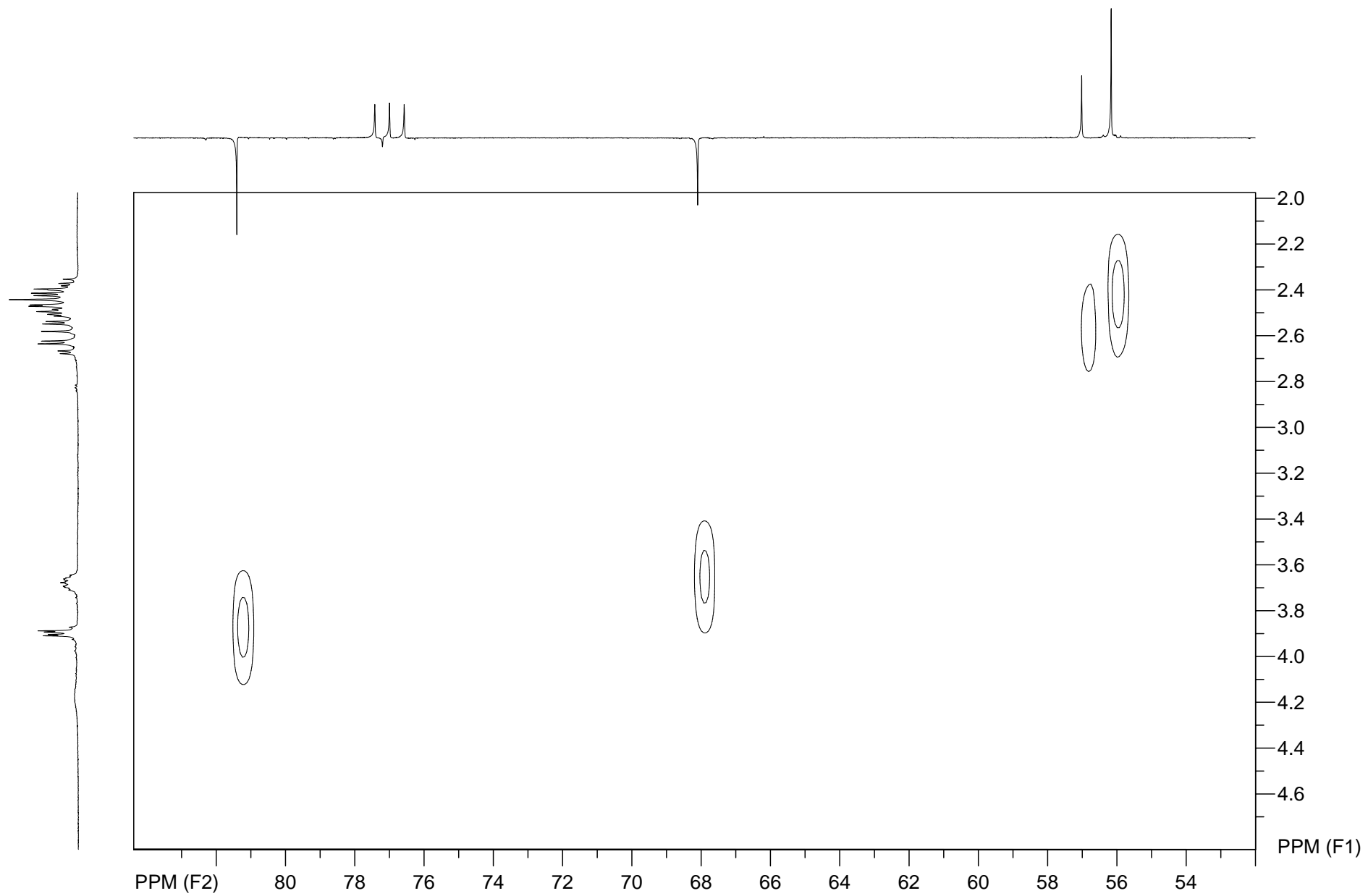
Espectro de RMN de ^1H x ^{13}C - HSQC (400 MHz, CDCl_3) composto **91b**



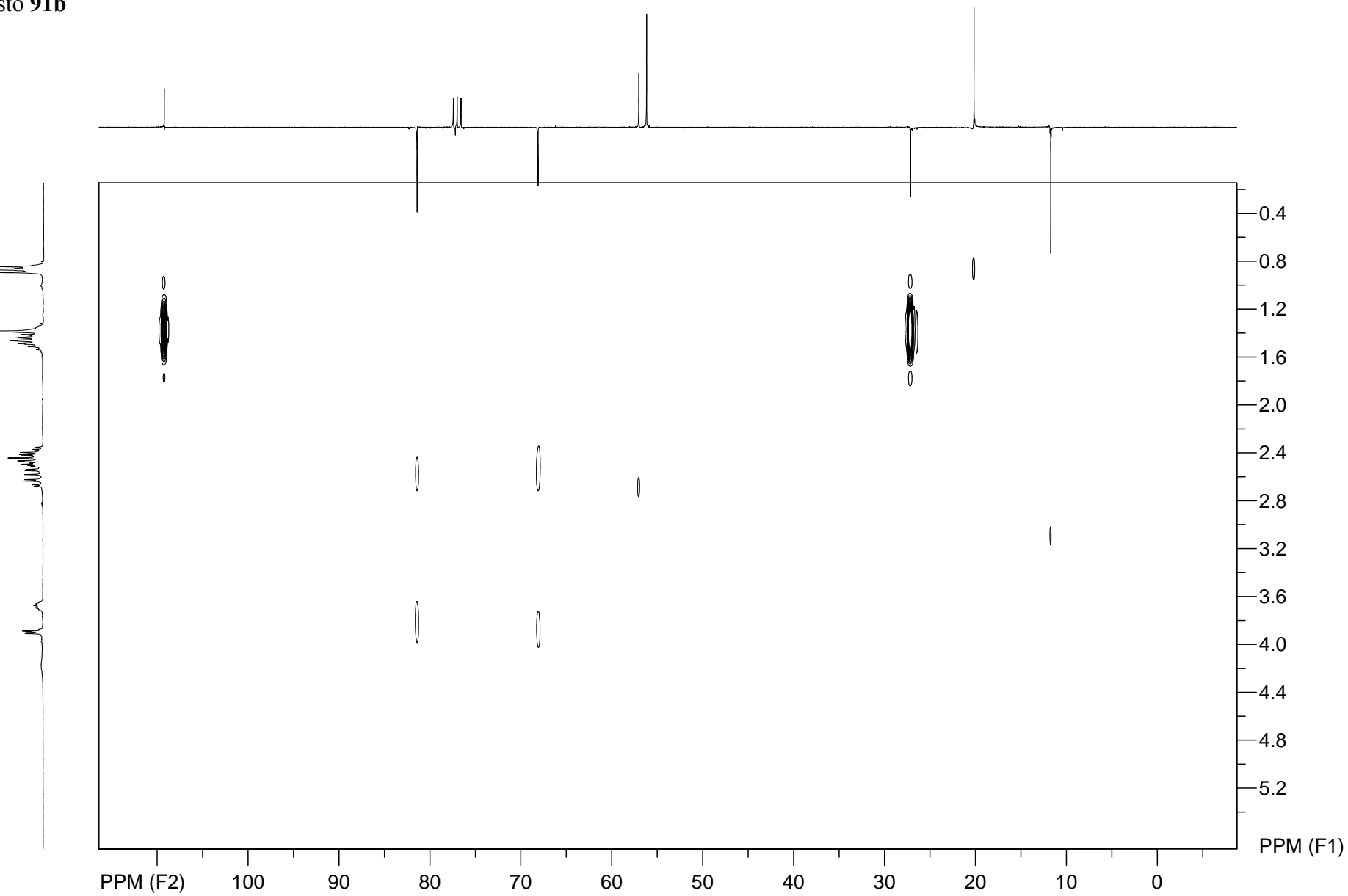
Espectro de RMN de ^1H x ^{13}C - HSQC (400 MHz, CDCl_3) composto **91b**



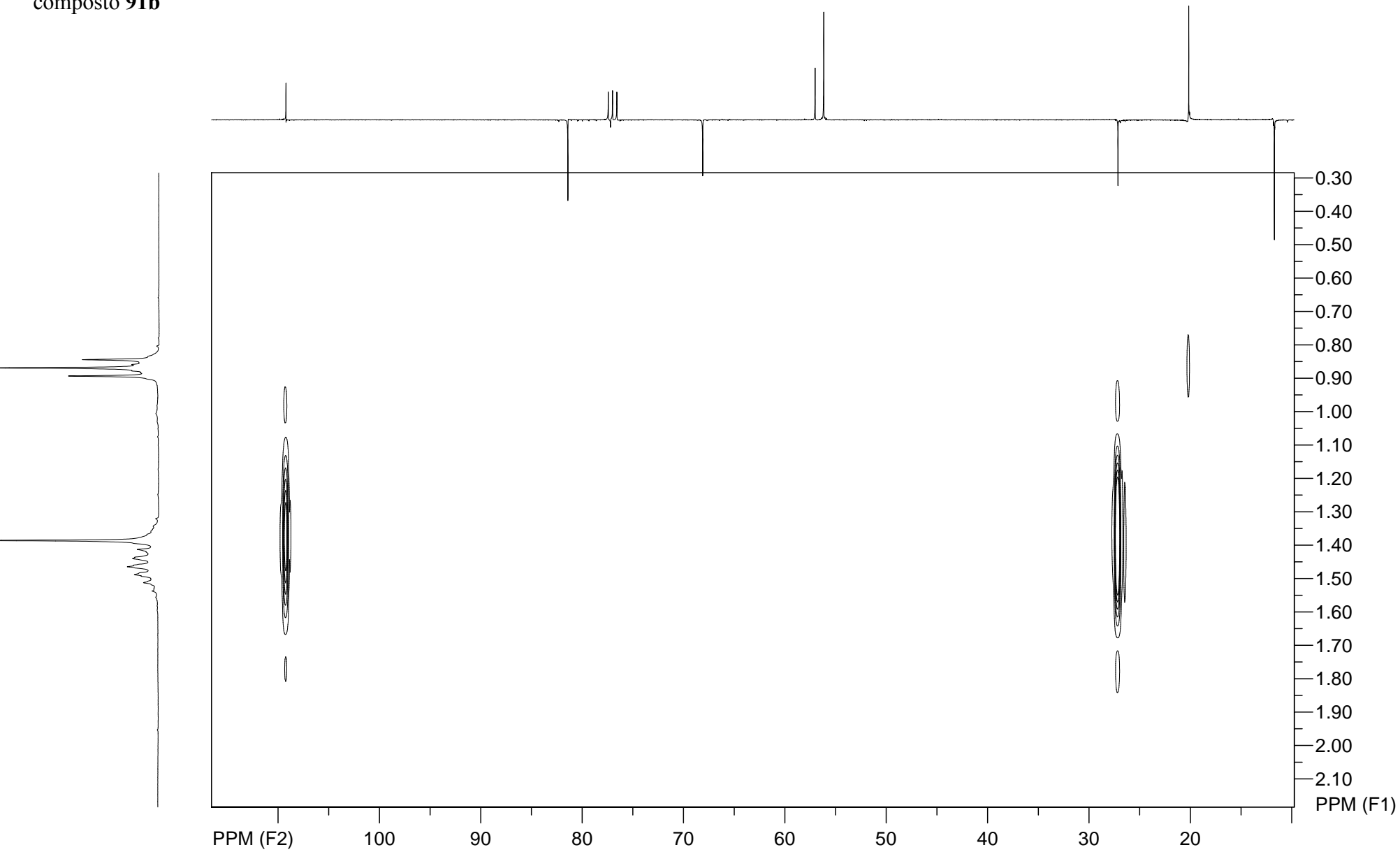
Espectro de RMN de ^1H x ^{13}C - HSQC (400 MHz, CDCl_3) composto **91b**



Espectro de RMN de ^1H x ^{13}C - HMBC (400 MHz, CDCl_3)
composto **91b**

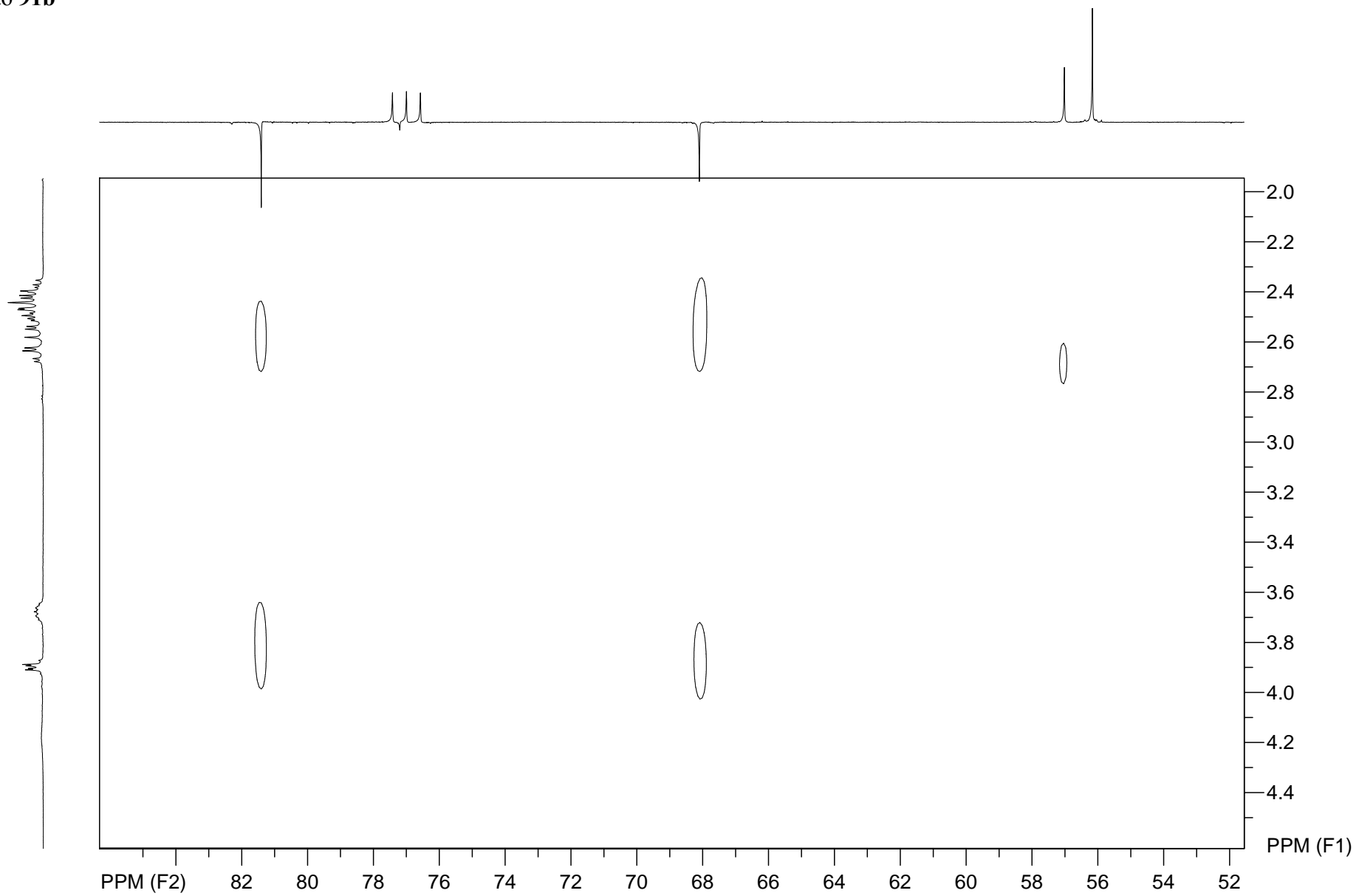


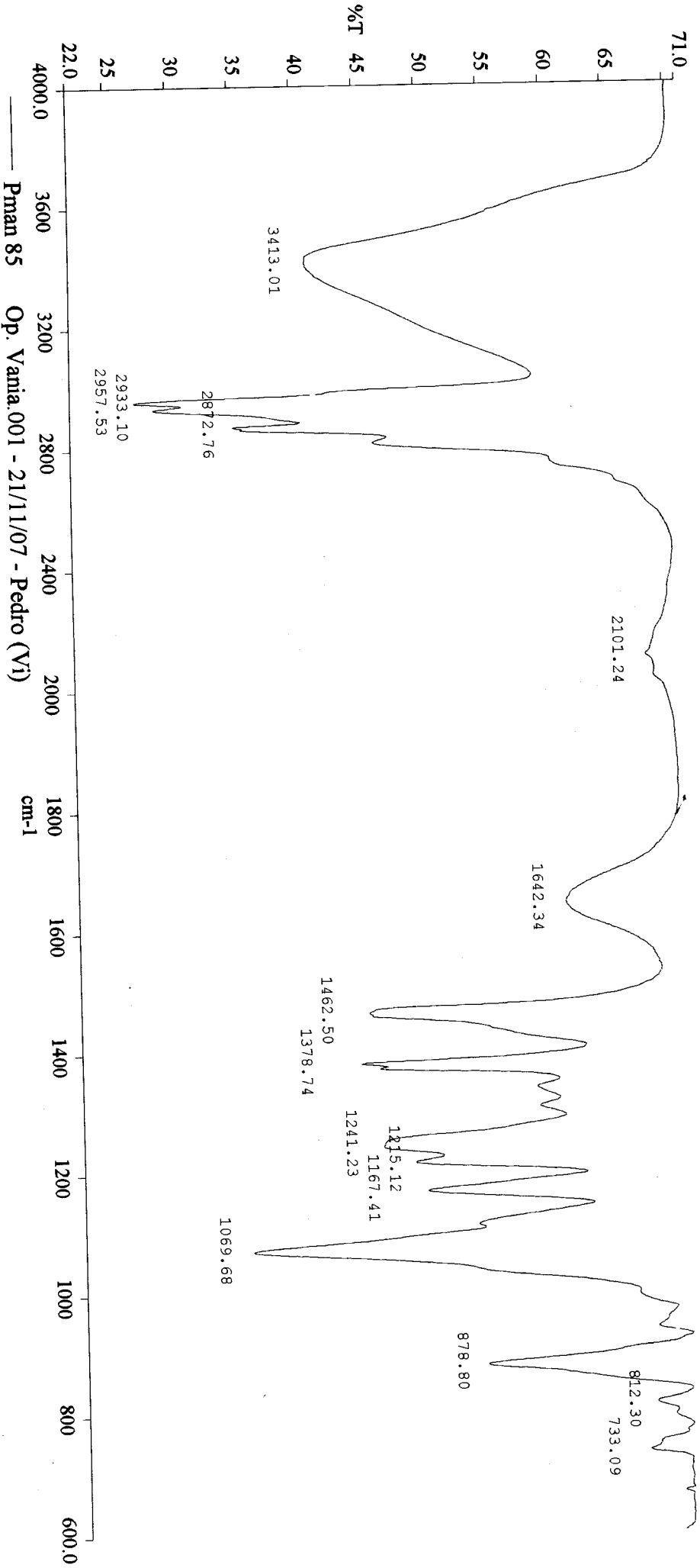
Espectro de RMN de $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HMBC (400 MHz, CDCl_3)
composto **91b**



Espectro de RMN de ^1H x ^{13}C - HMBC (400 MHz, CDCl_3)

composto **91b**

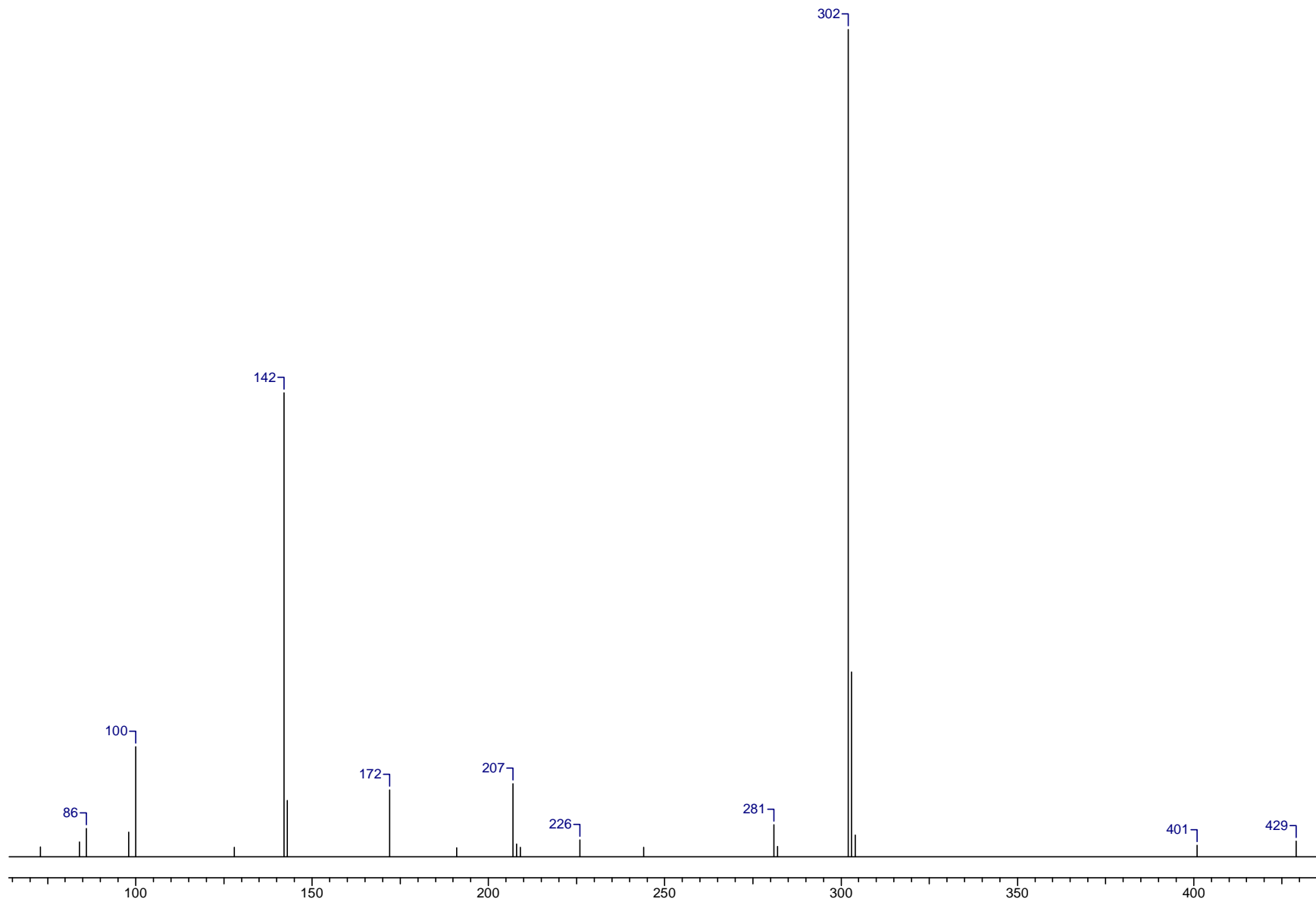




Comments:

Pman 85 Op. Vania.001 - 21/11/07 - Pedro (Vi)

Espectro de massas EI: composto **91c**



PMAN 85 001/07 - POS - 2.5/5/1/0.5/100/250
M03070877 9 (0.048) Sm (Mn, 1x0.90); Cm (1:37)

Scan ES+
1.72e7

445.5

Espectro de massas ESI: composto 9Ic

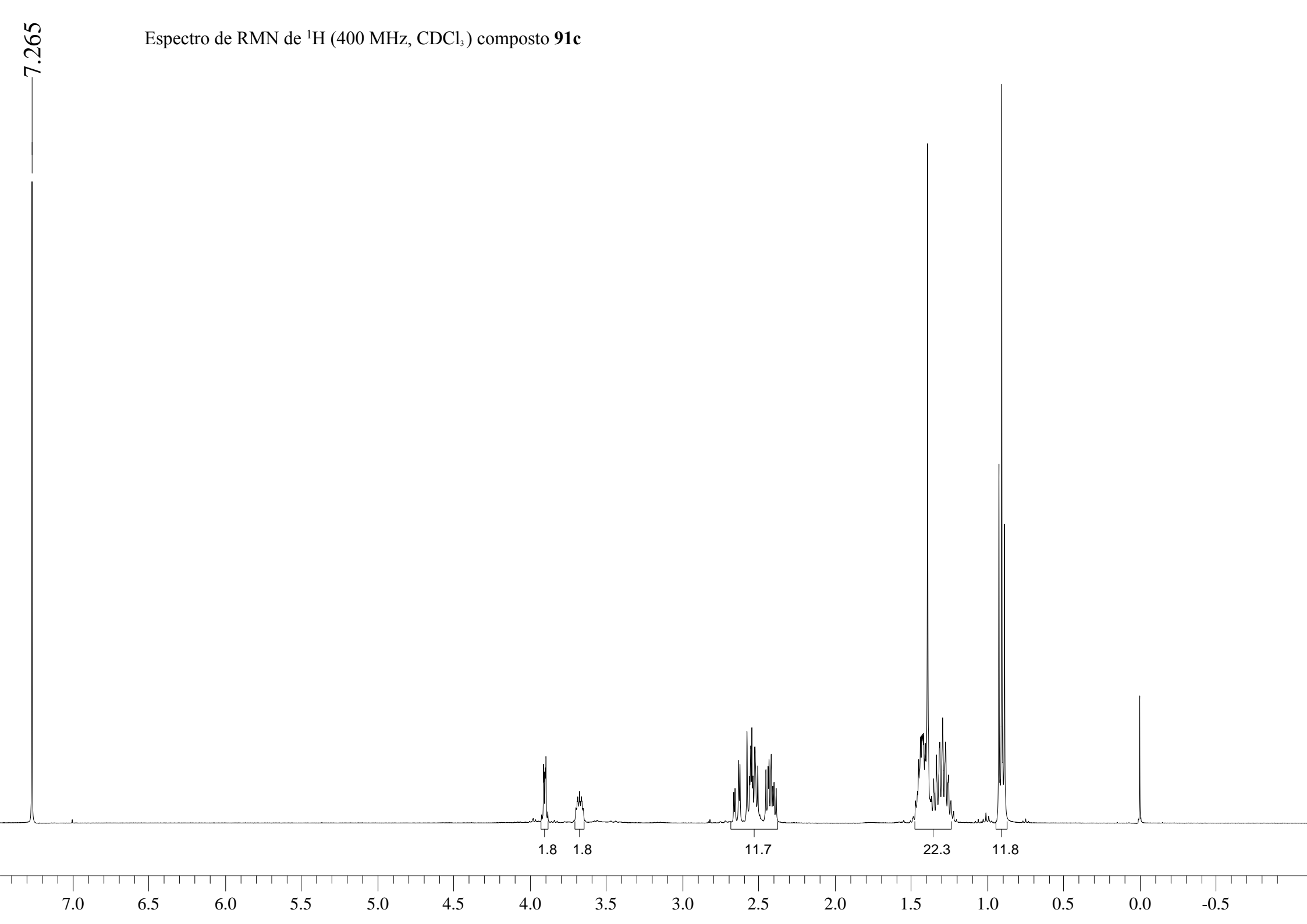
223.4

%

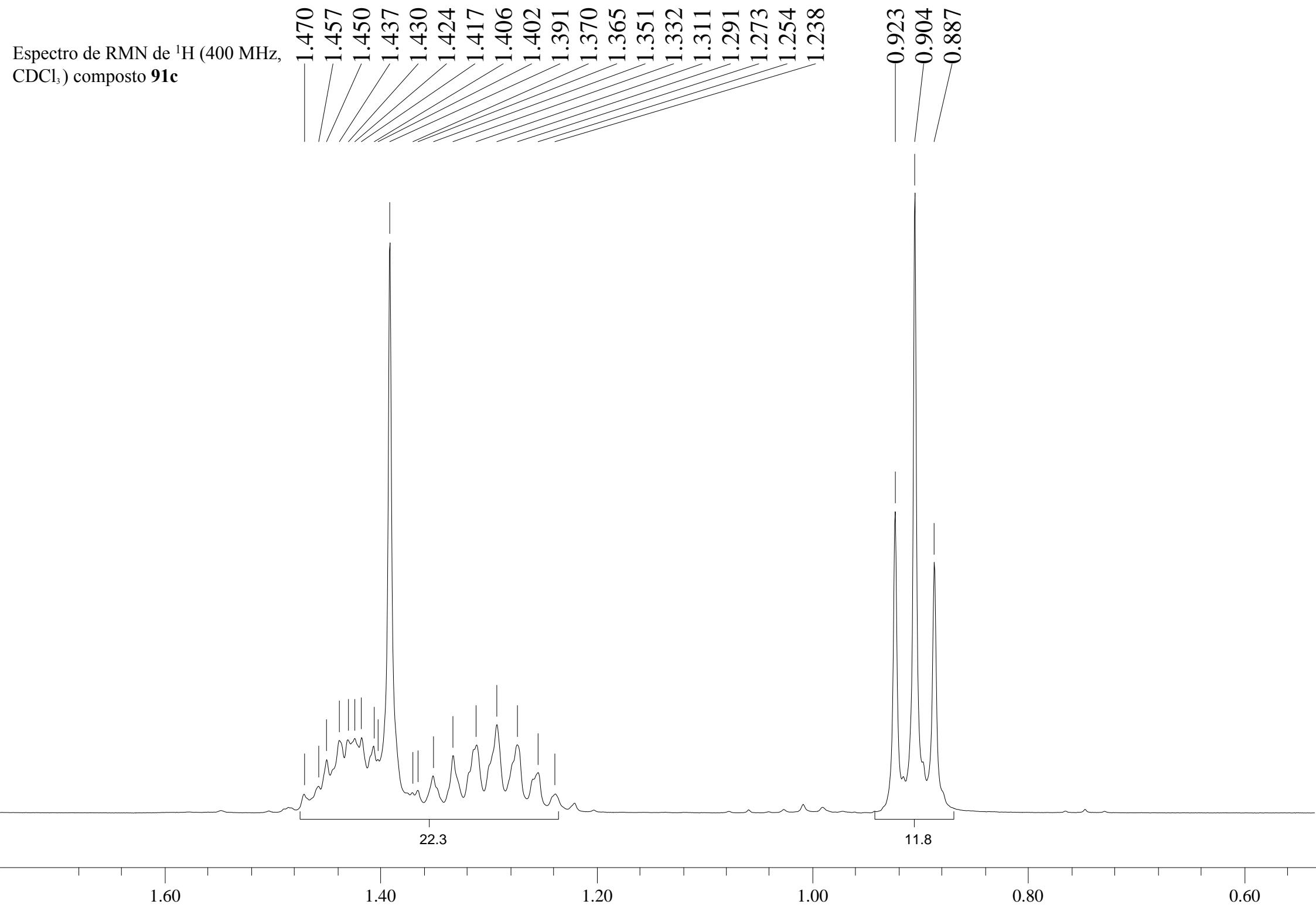
0 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 300 320 340 360 380 400 420 440 460 480 500 520 540 560 580 600 m/z

100

Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) composto **91c**

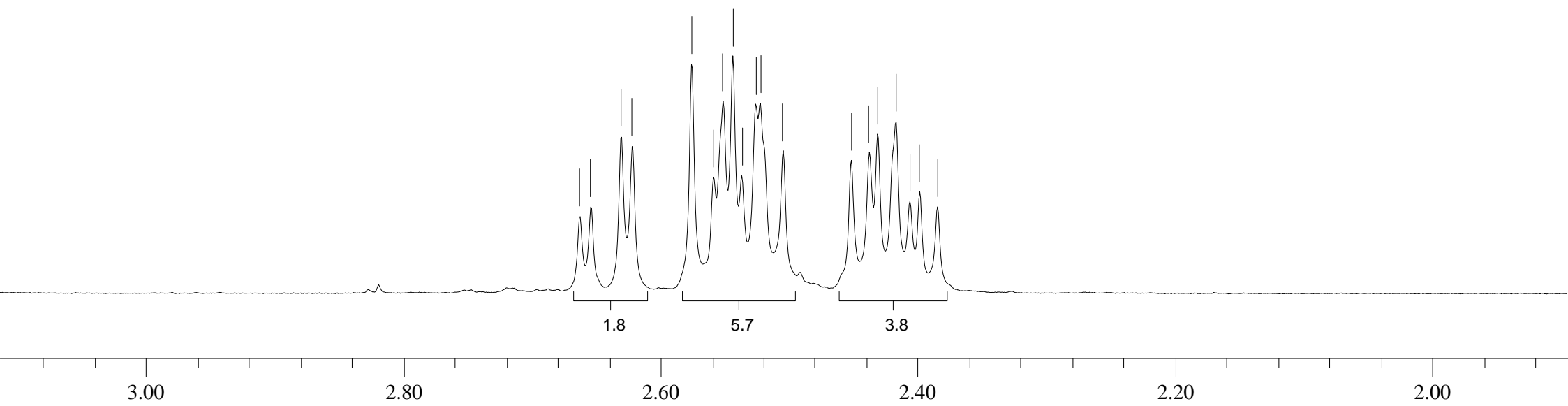


Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) composto **91c**



Espectro de RMN de ^1H (400 MHz,
 CDCl_3) composto **91c**

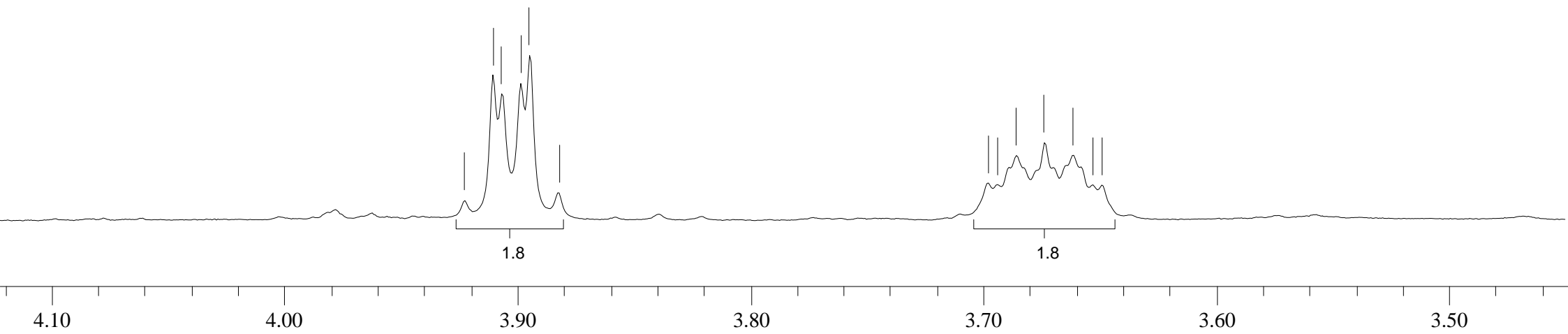
2.662
2.654
2.630
2.622
2.576
2.559
2.551
2.544
2.537
2.526
2.522
2.504
2.451
2.438
2.431
2.417
2.406
2.398
2.384



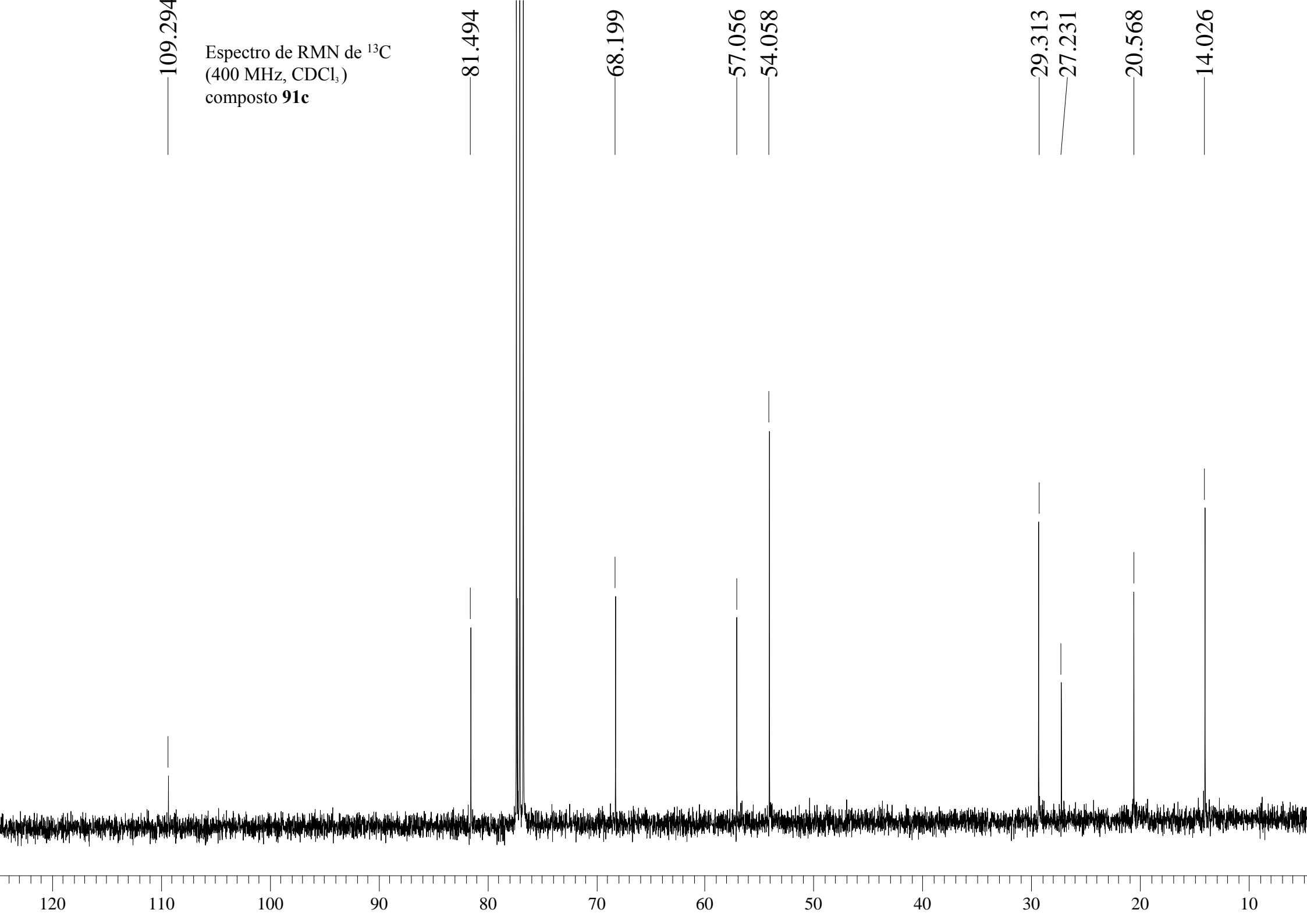
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) composto **91c**

3.922
3.910
3.906
3.898
3.895
3.882

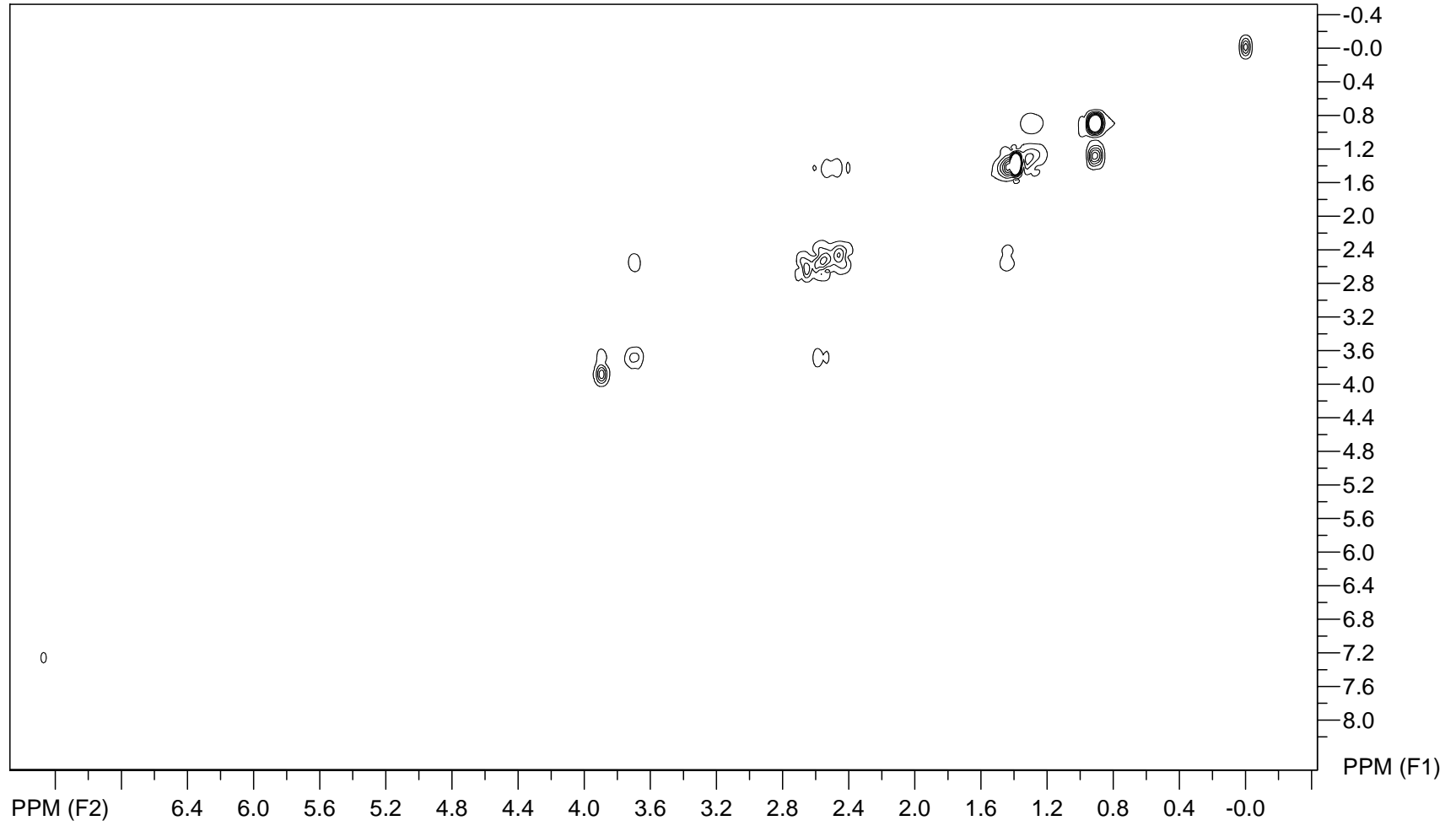
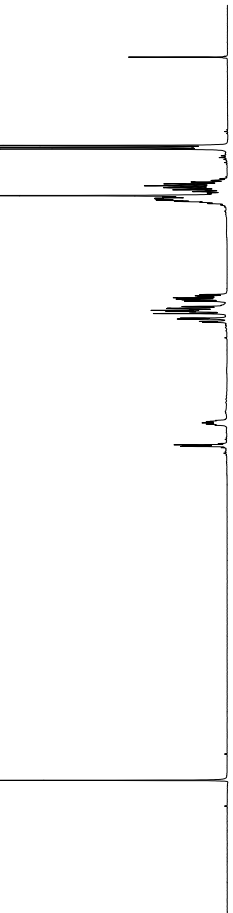
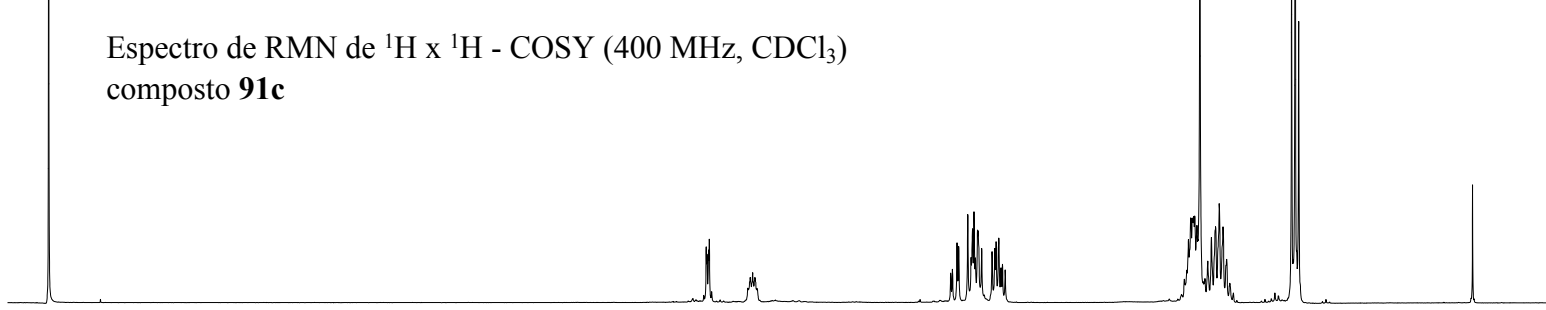
3.698
3.694
3.686
3.674
3.661
3.653
3.649



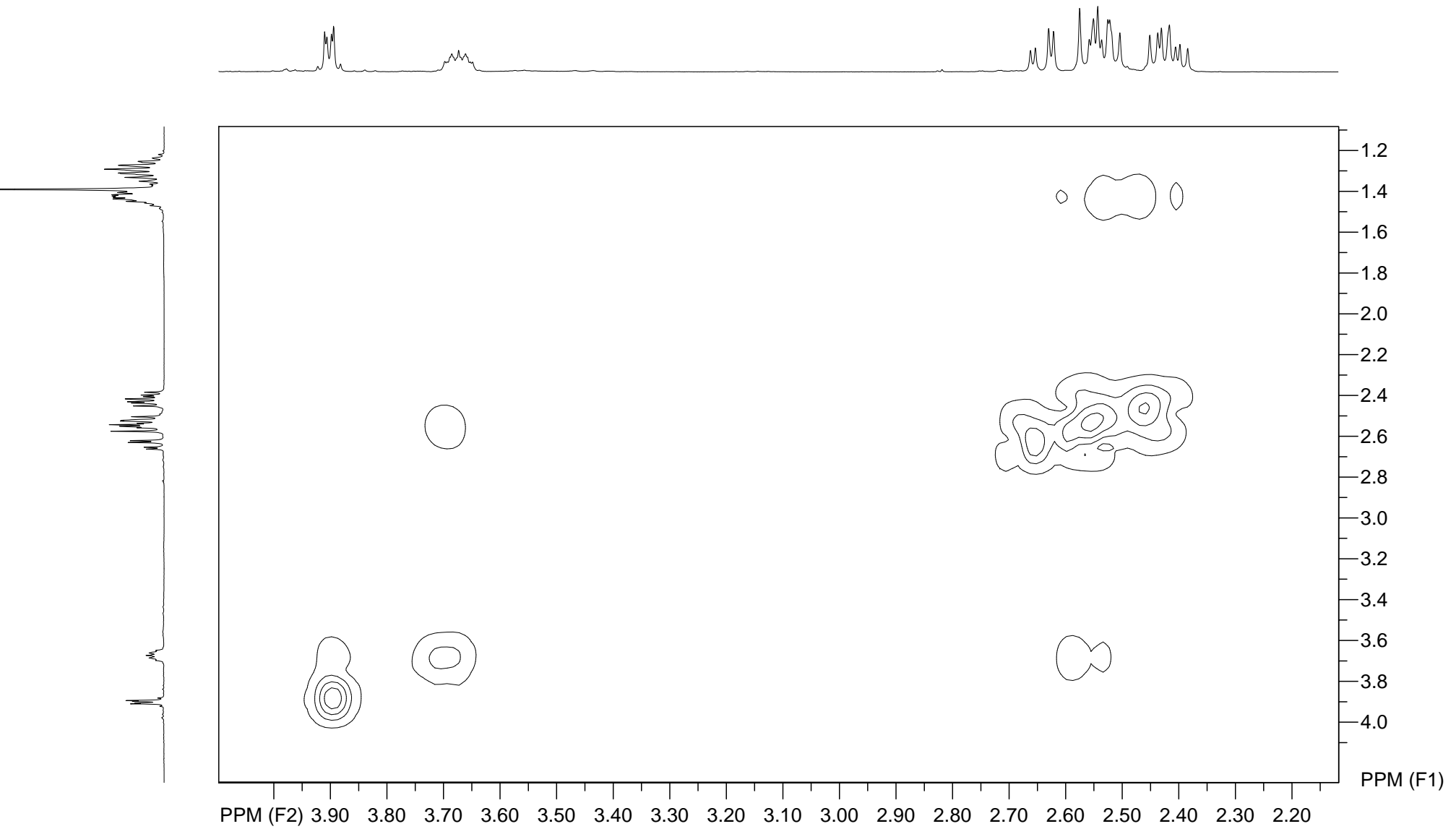
Espectro de RMN de ^{13}C
(400 MHz, CDCl_3)
composto **91c**



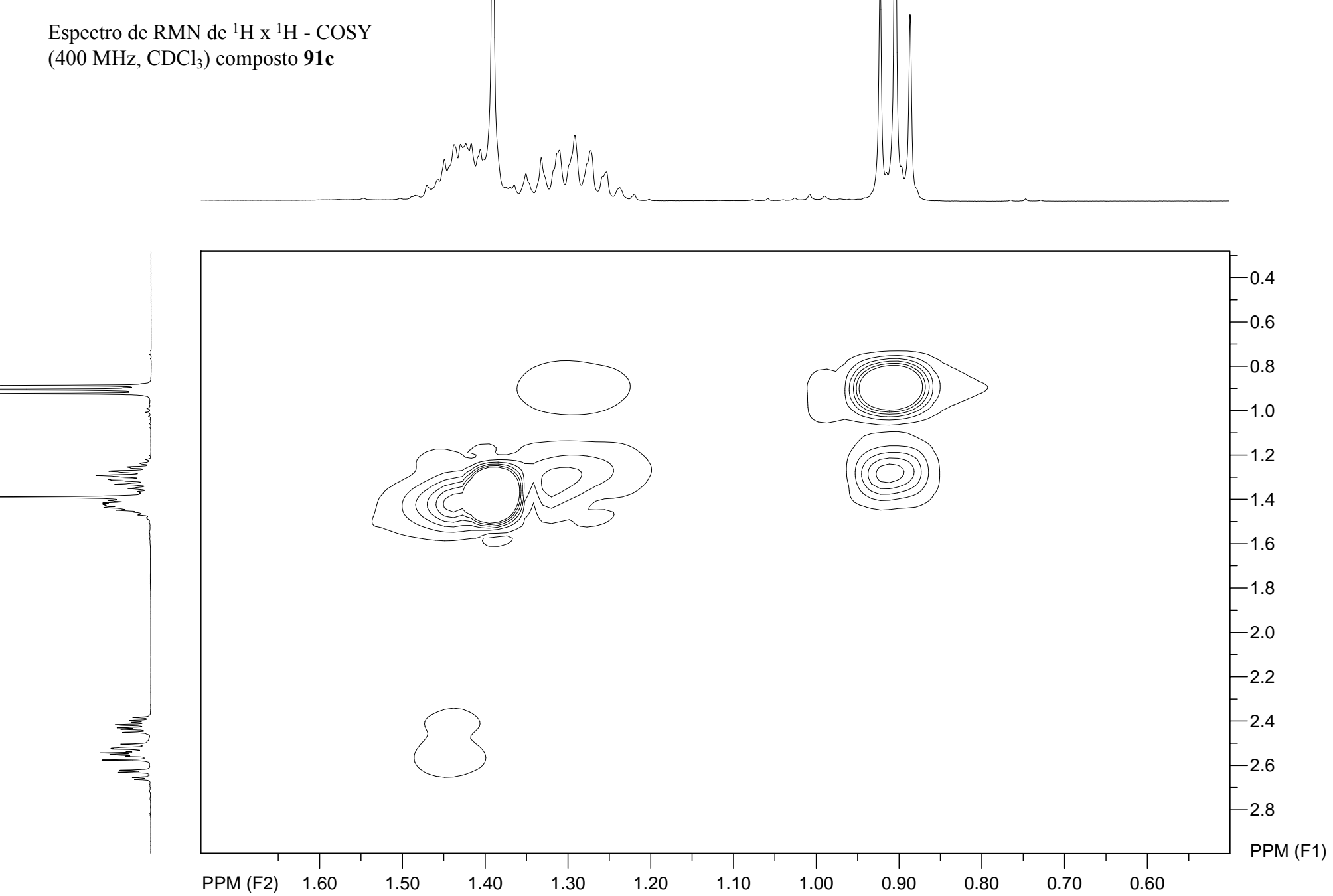
Espectro de RMN de $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ - COSY (400 MHz, CDCl_3)
composto **91c**



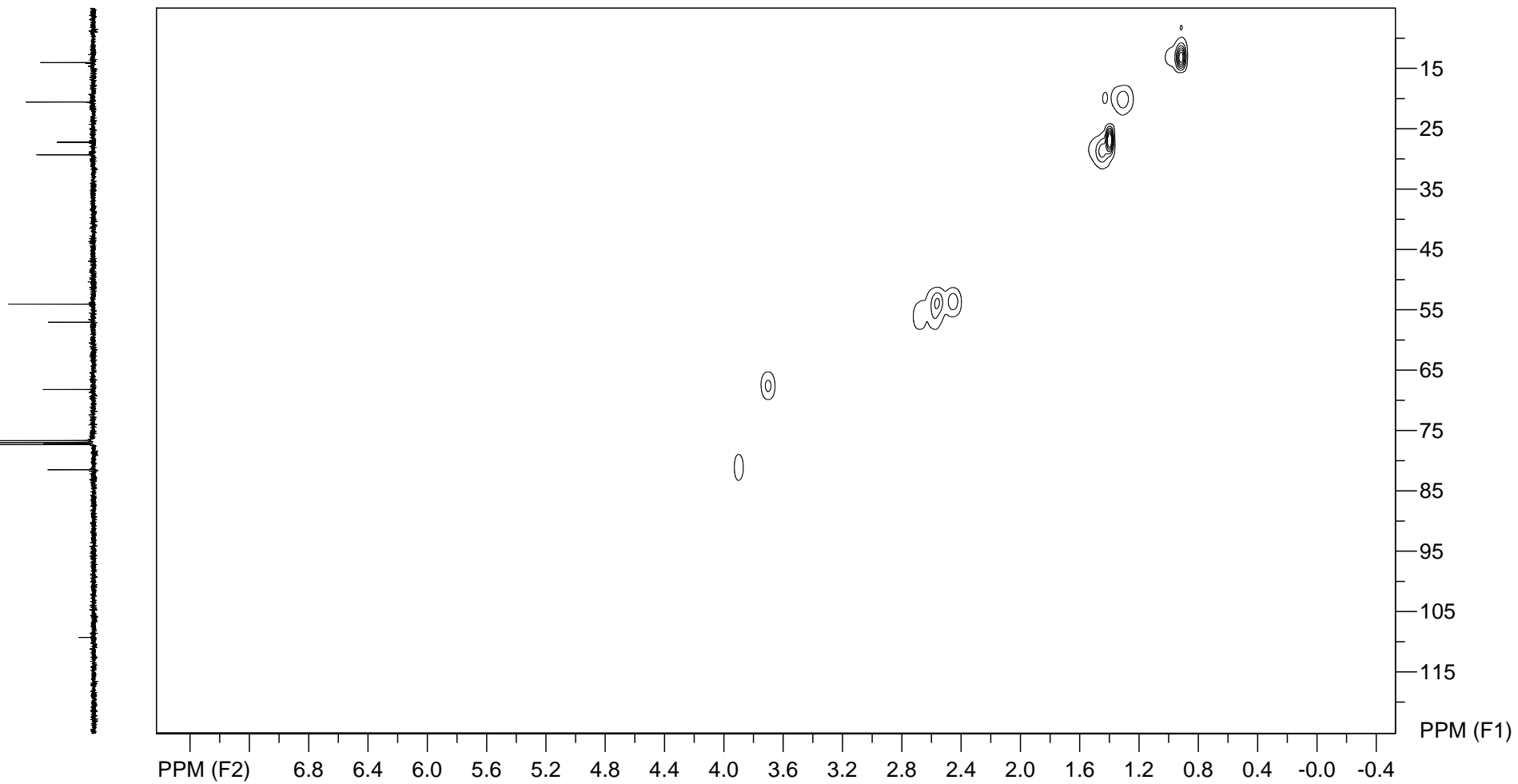
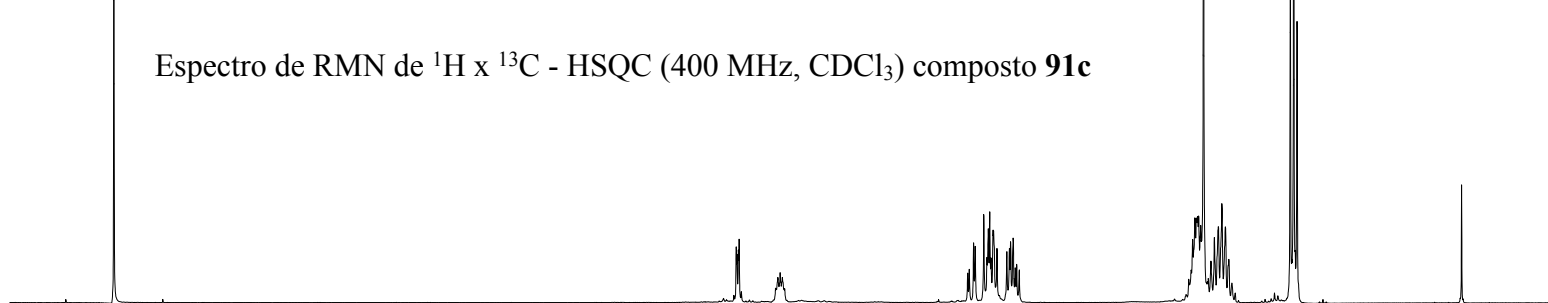
Espectro de RMN de $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ - COSY (400 MHz, CDCl_3)
composto **91c**



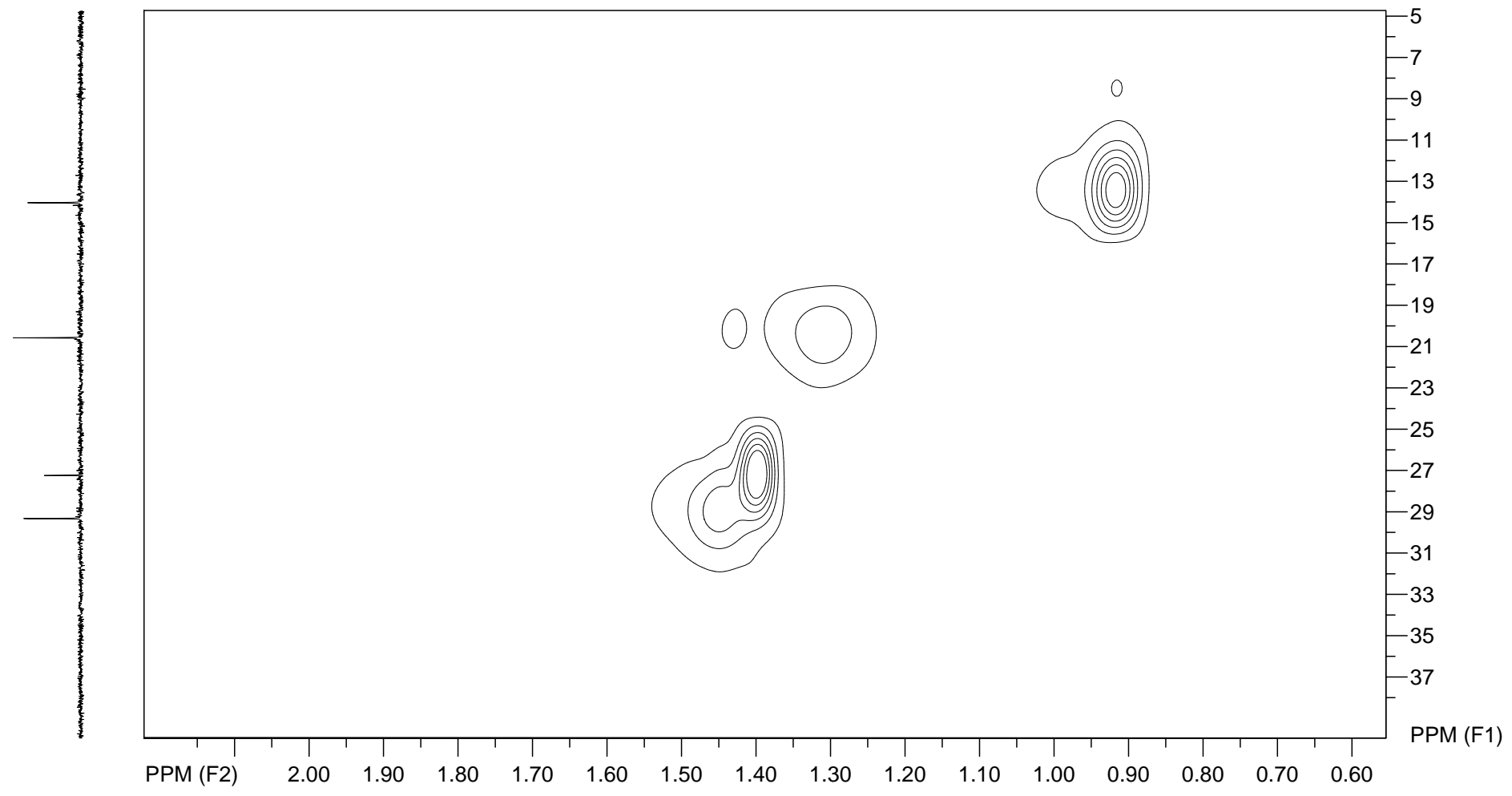
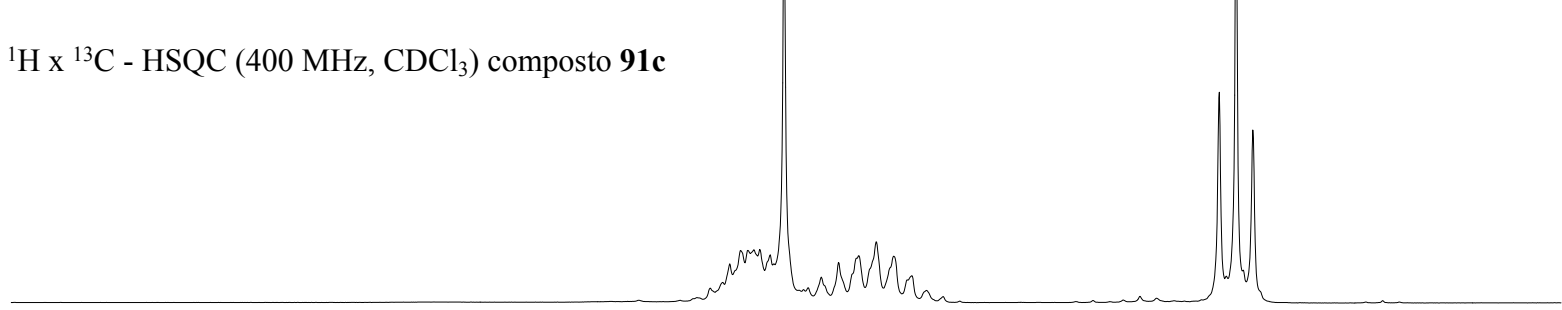
Espectro de RMN de $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ - COSY
(400 MHz, CDCl_3) composto **91c**



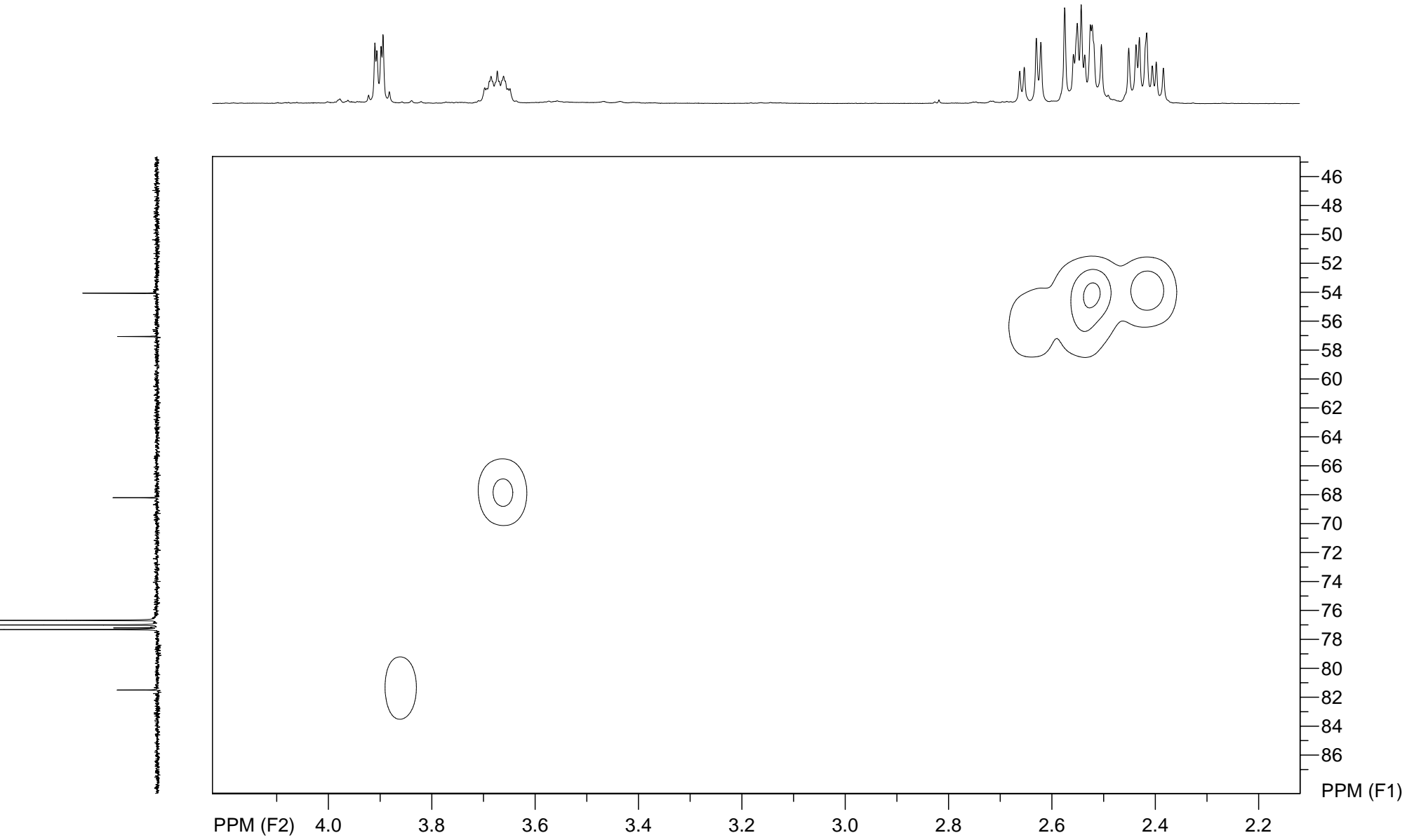
Espectro de RMN de ^1H x ^{13}C - HSQC (400 MHz, CDCl_3) composto **91c**



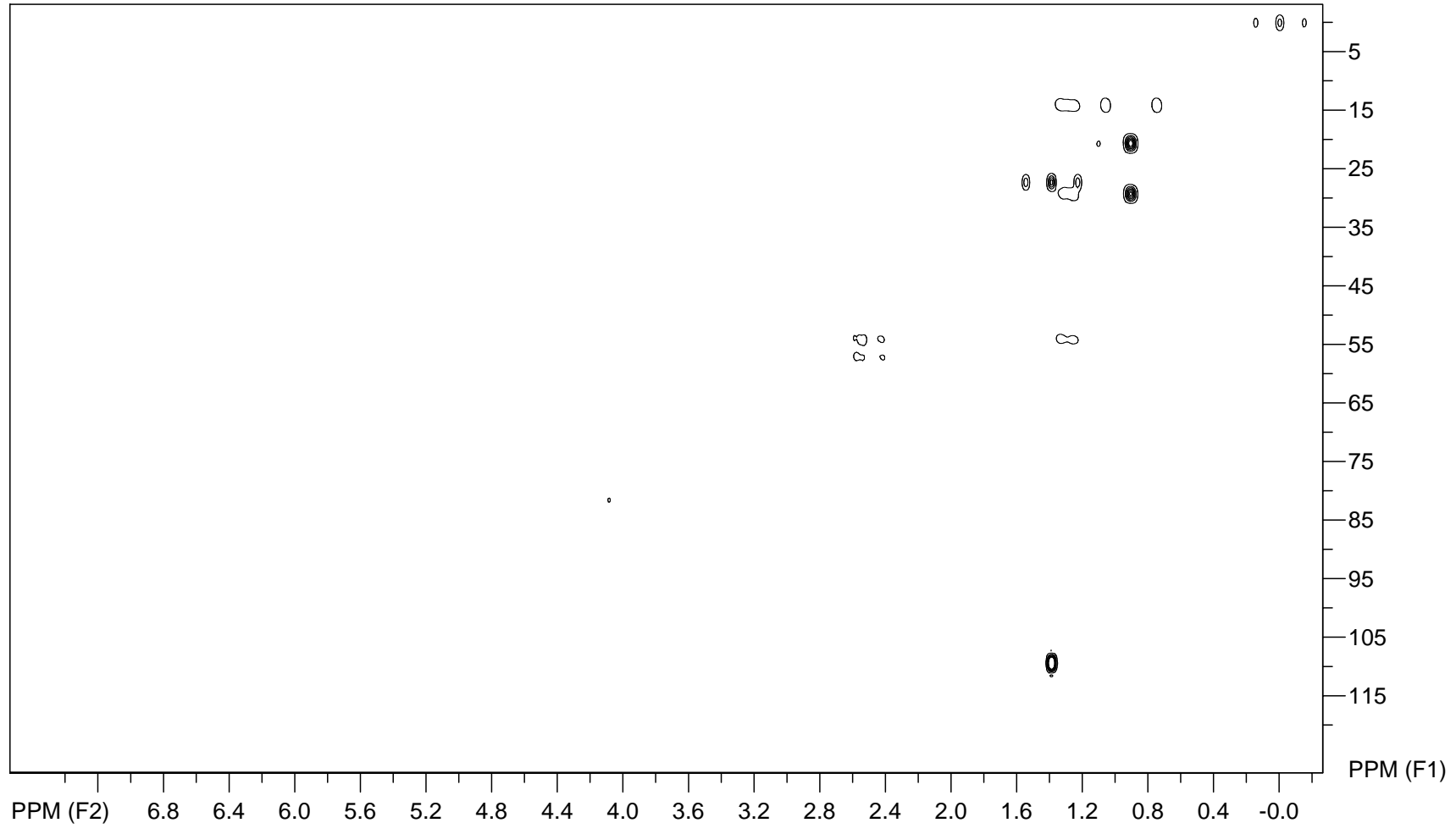
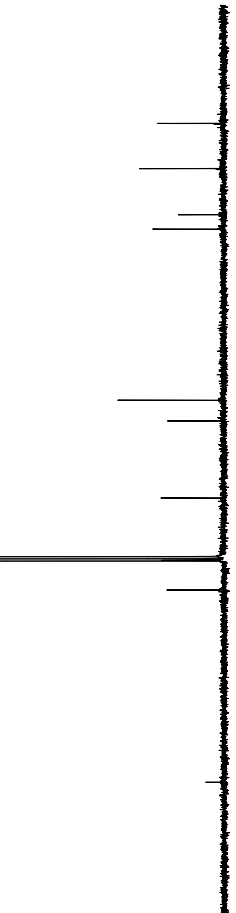
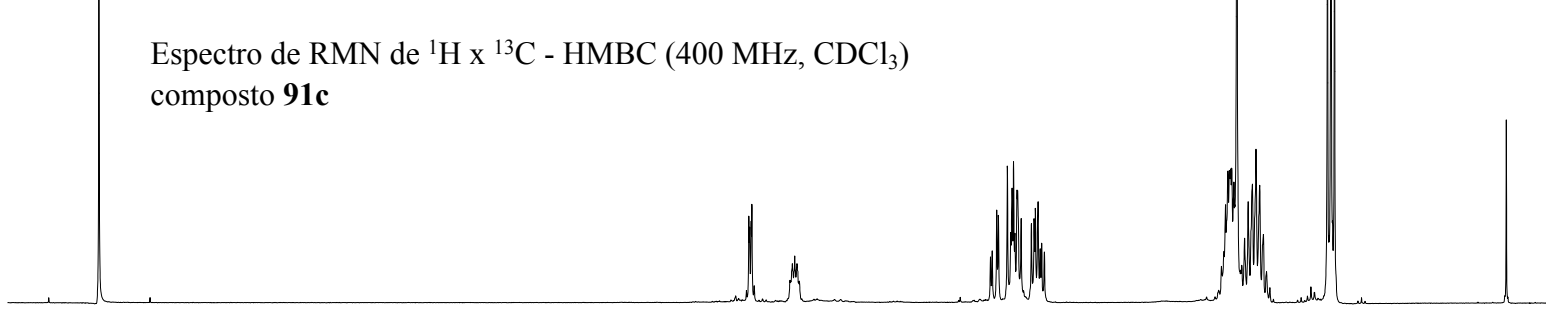
Espectro de RMN de ^1H x ^{13}C - HSQC (400 MHz, CDCl_3) composto **91c**



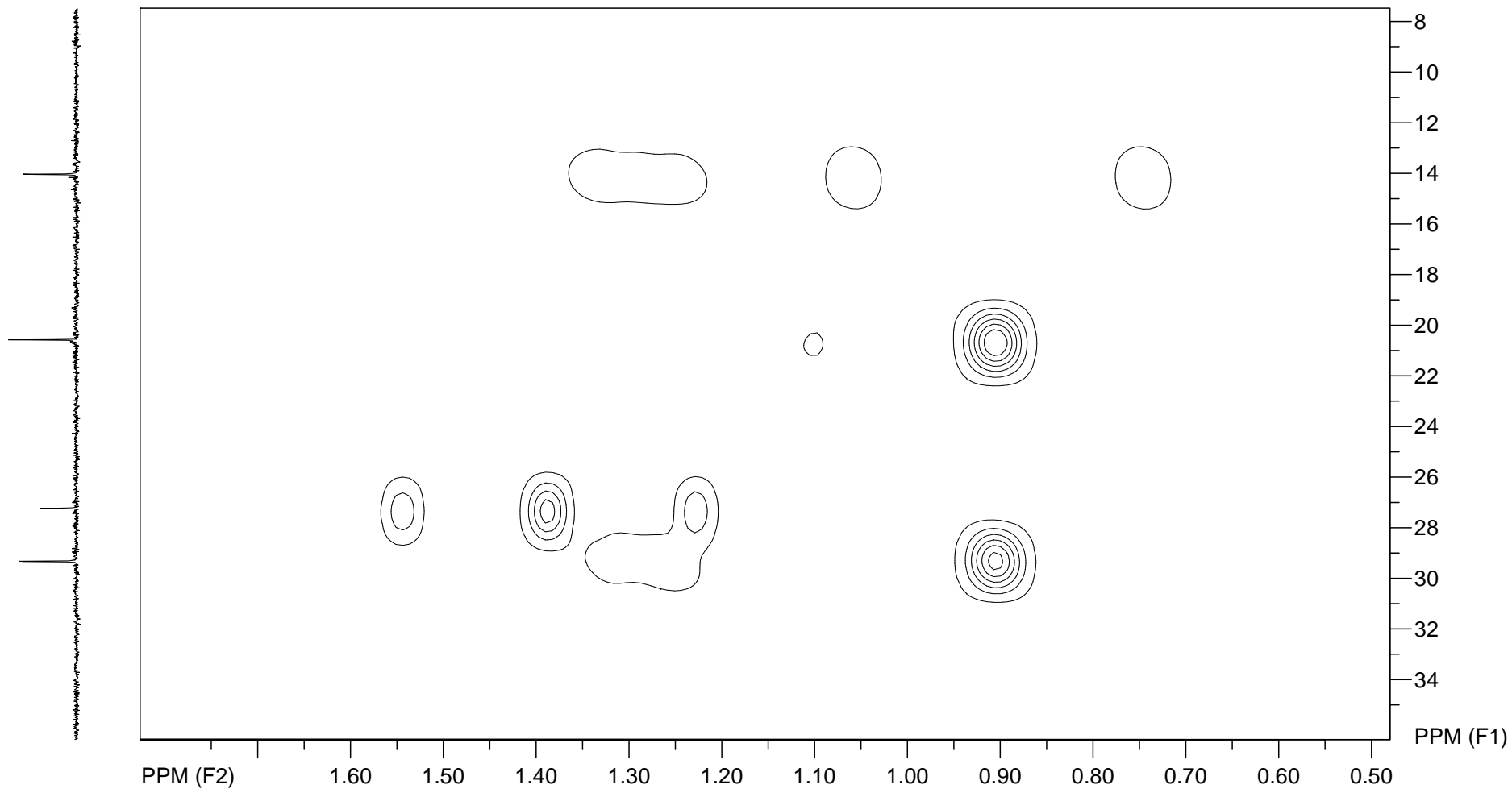
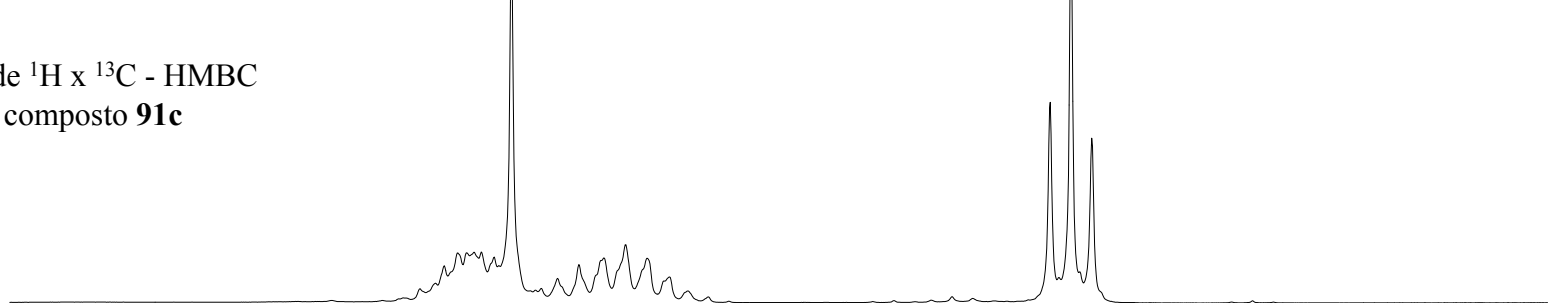
Espectro de RMN de ^1H x ^{13}C - HSQC (400 MHz, CDCl_3) composto **91c**



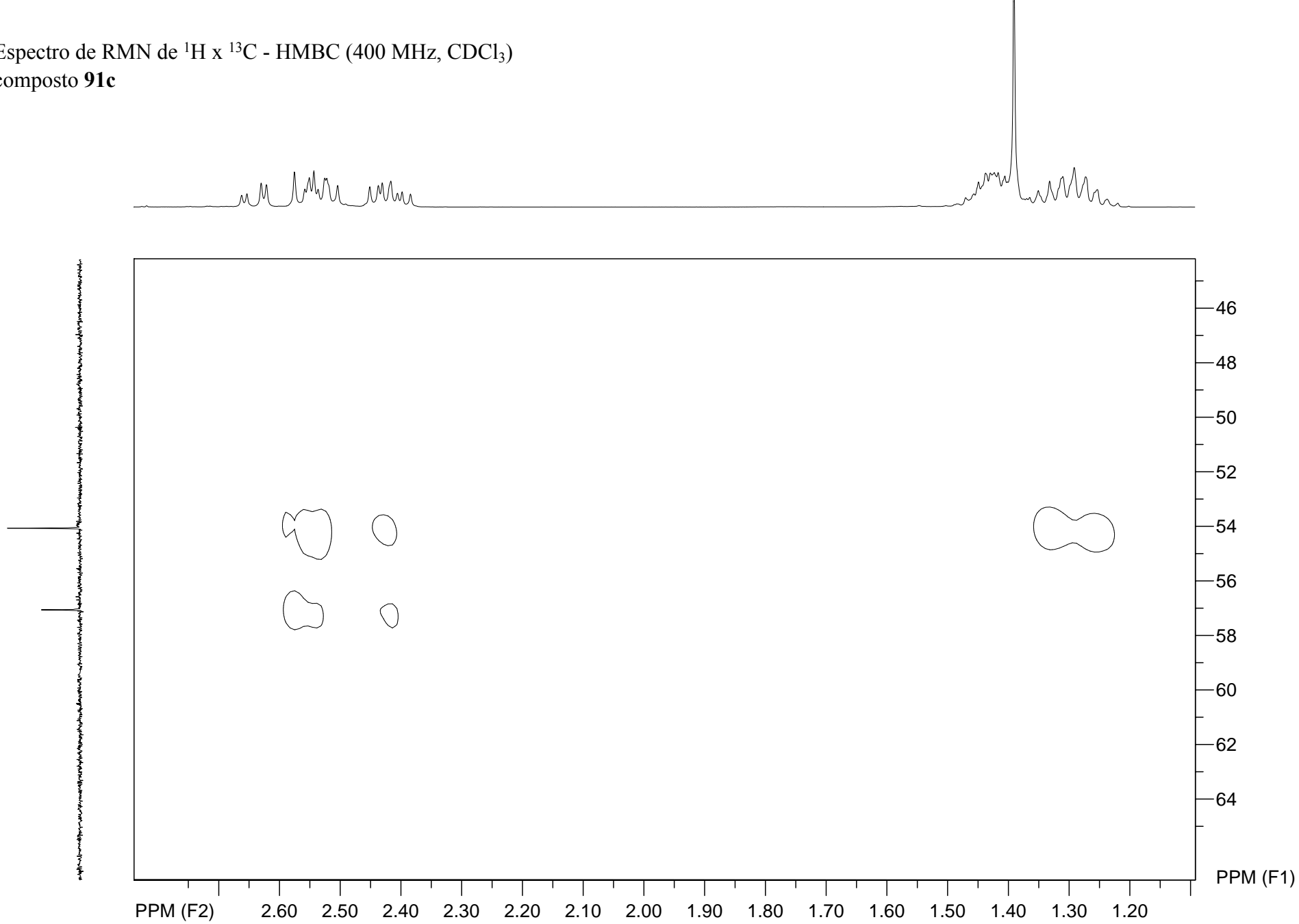
Espectro de RMN de ^1H x ^{13}C - HMBC (400 MHz, CDCl_3)
composto **91c**



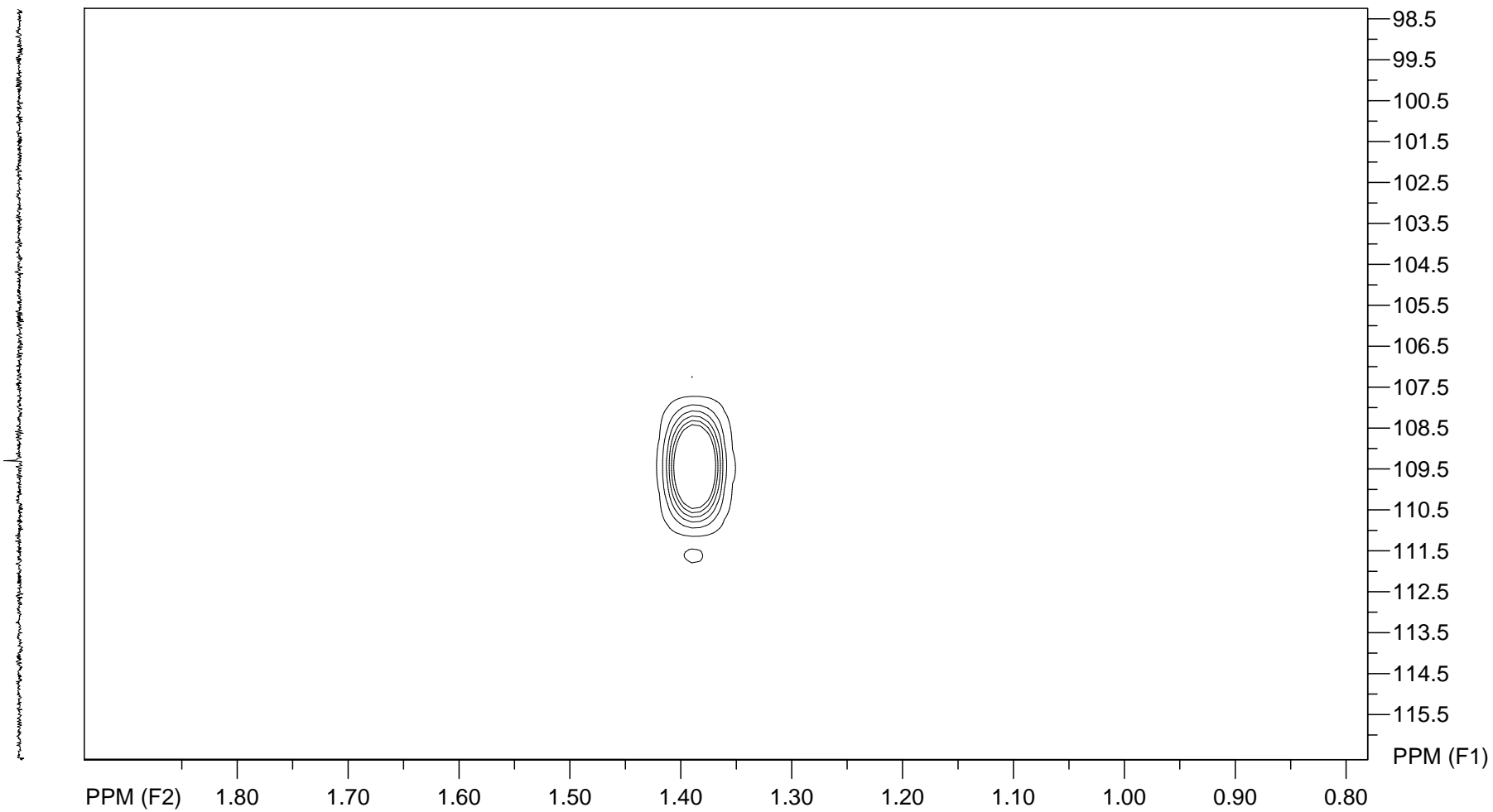
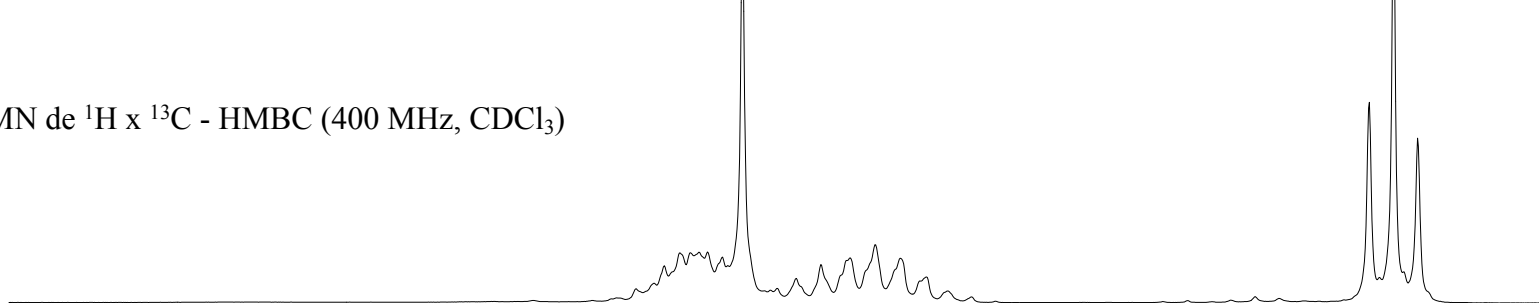
Espectro de RMN de ^1H x ^{13}C - HMBC
(400 MHz, CDCl_3) composto **91c**

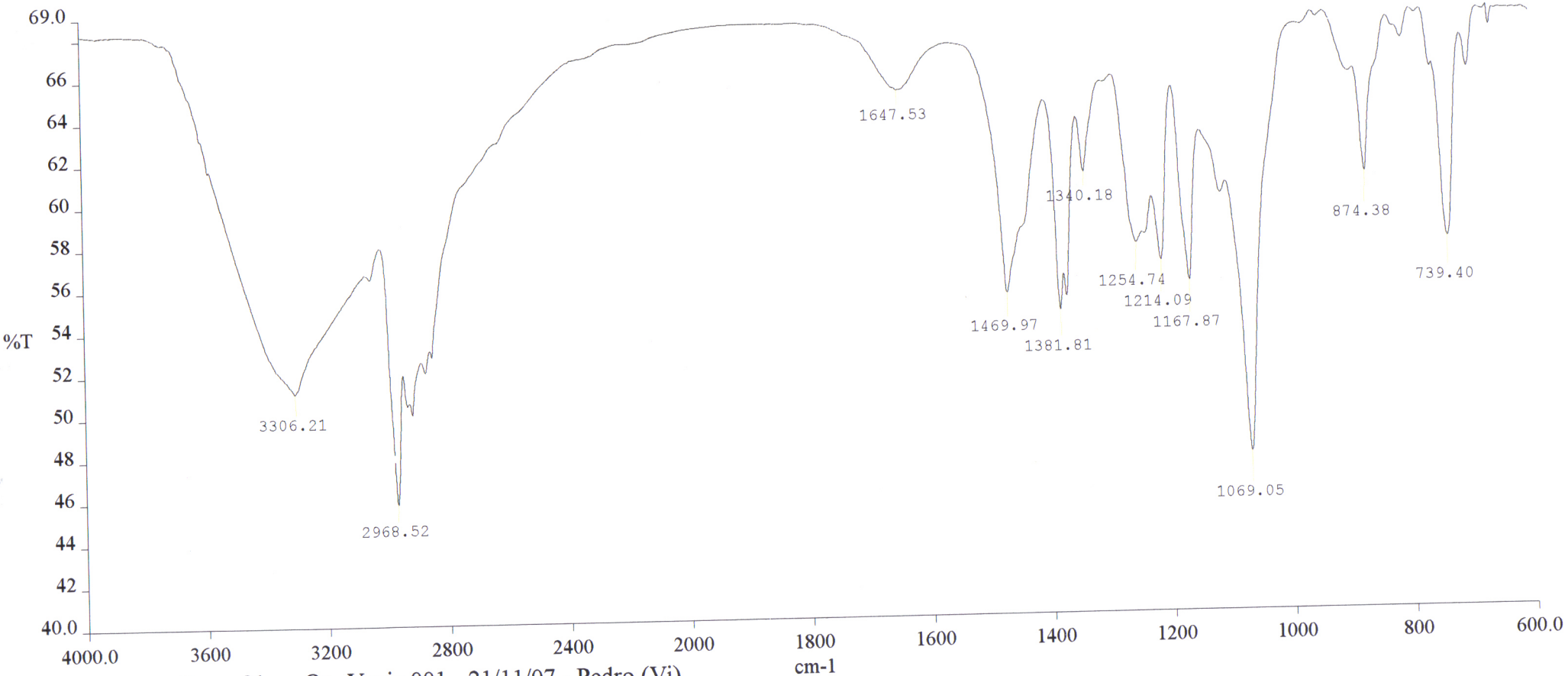


Espectro de RMN de ^1H x ^{13}C - HMBC (400 MHz, CDCl_3)
composto **91c**



Espectro de RMN de ^1H x ^{13}C - HMBC (400 MHz, CDCl_3)
composto **91c**

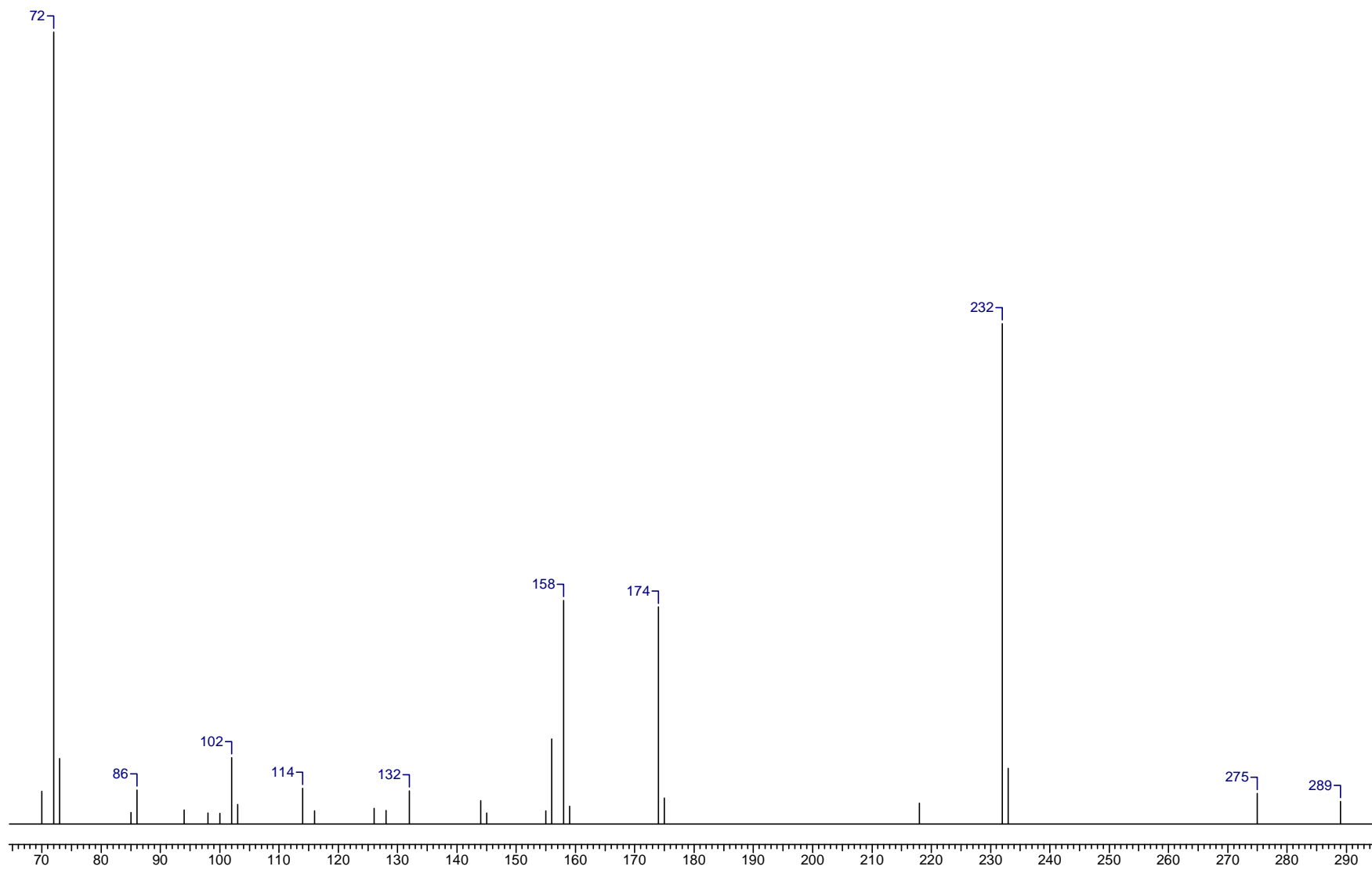




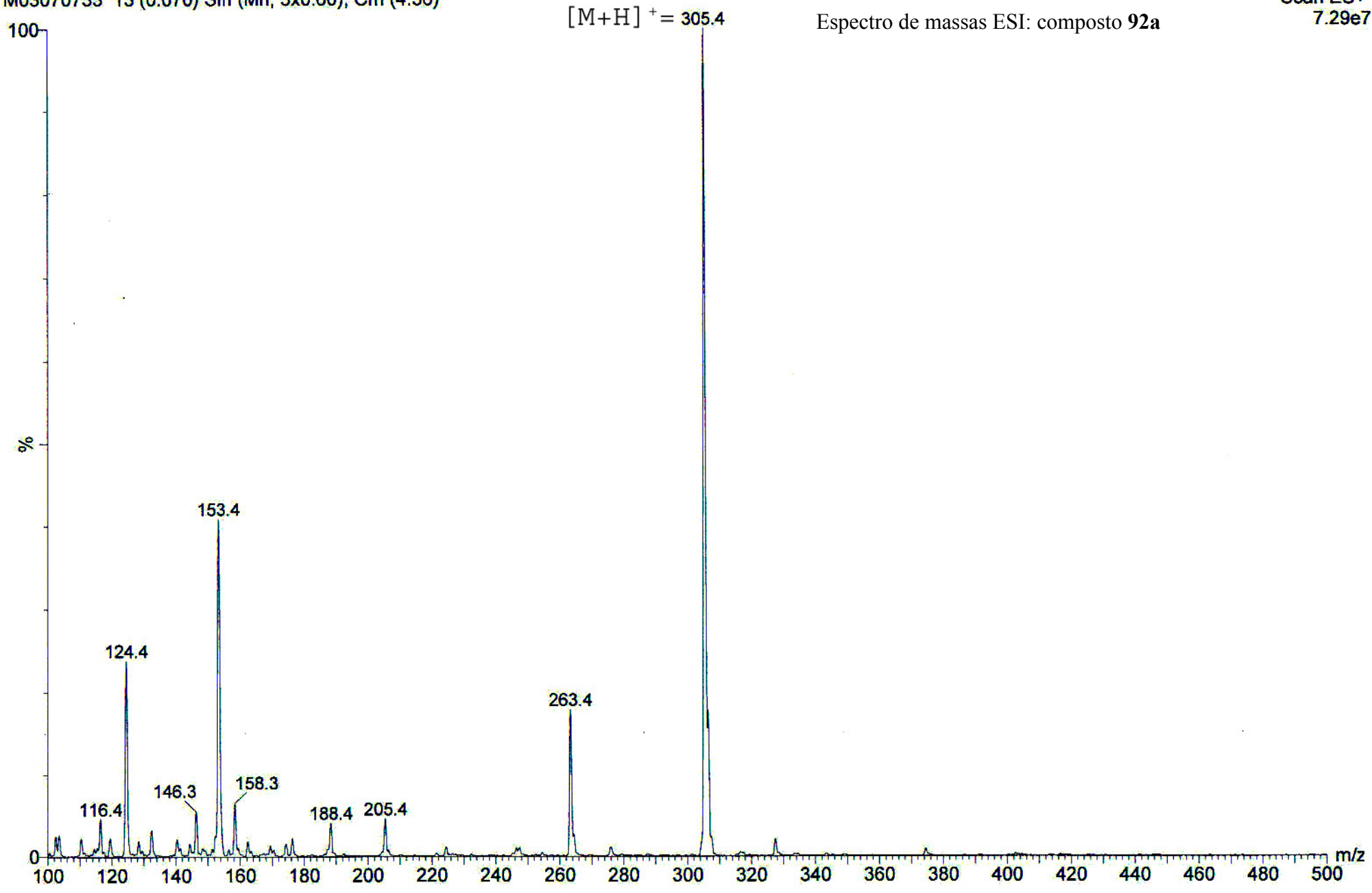
— Pman 81 Op. Vania.001 - 21/11/07 - Pedro (Vi)

Comments:

Espectro de massas EI: composto **92a**

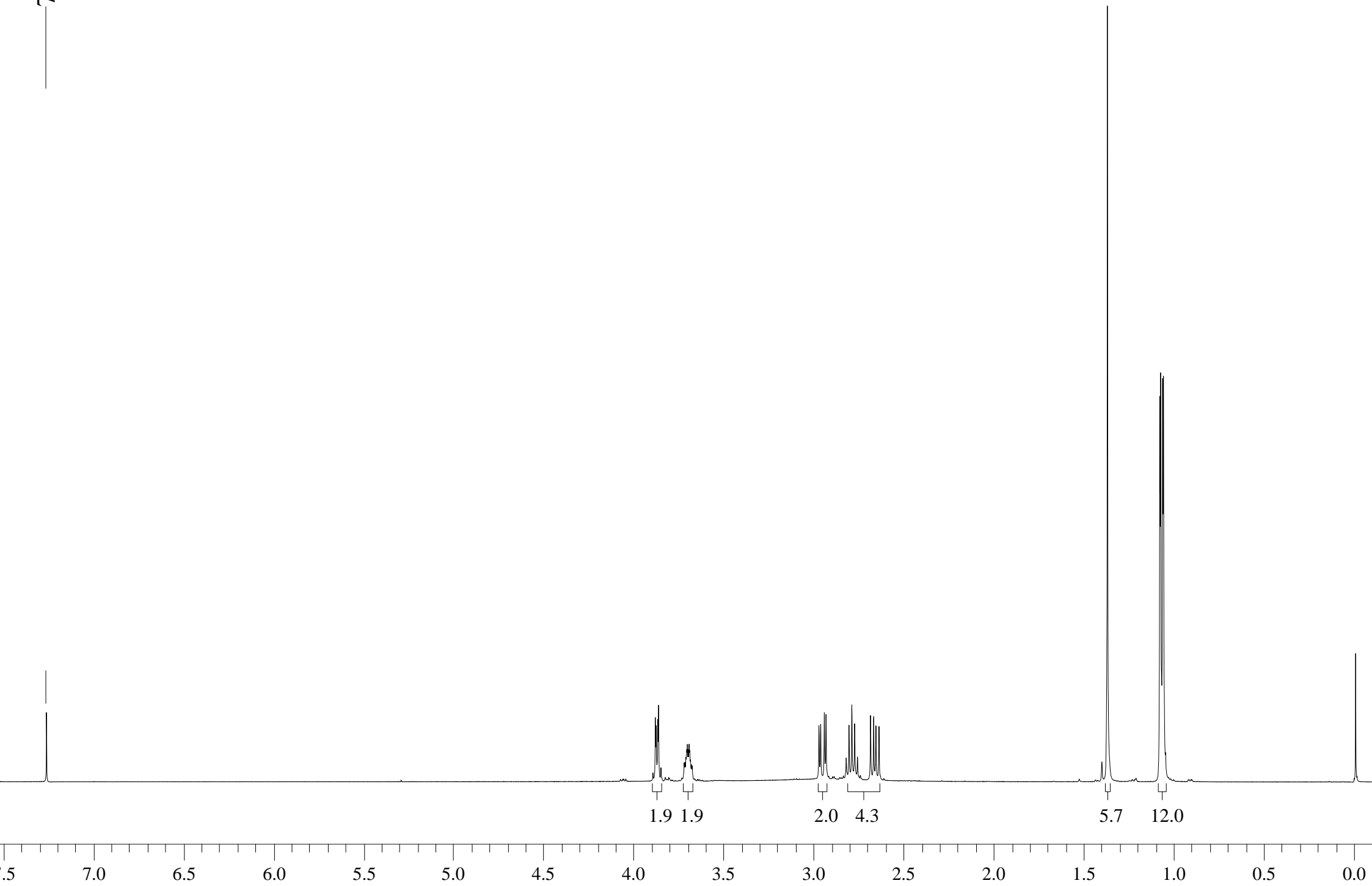


Espectro de massas ESI: composto **92a**

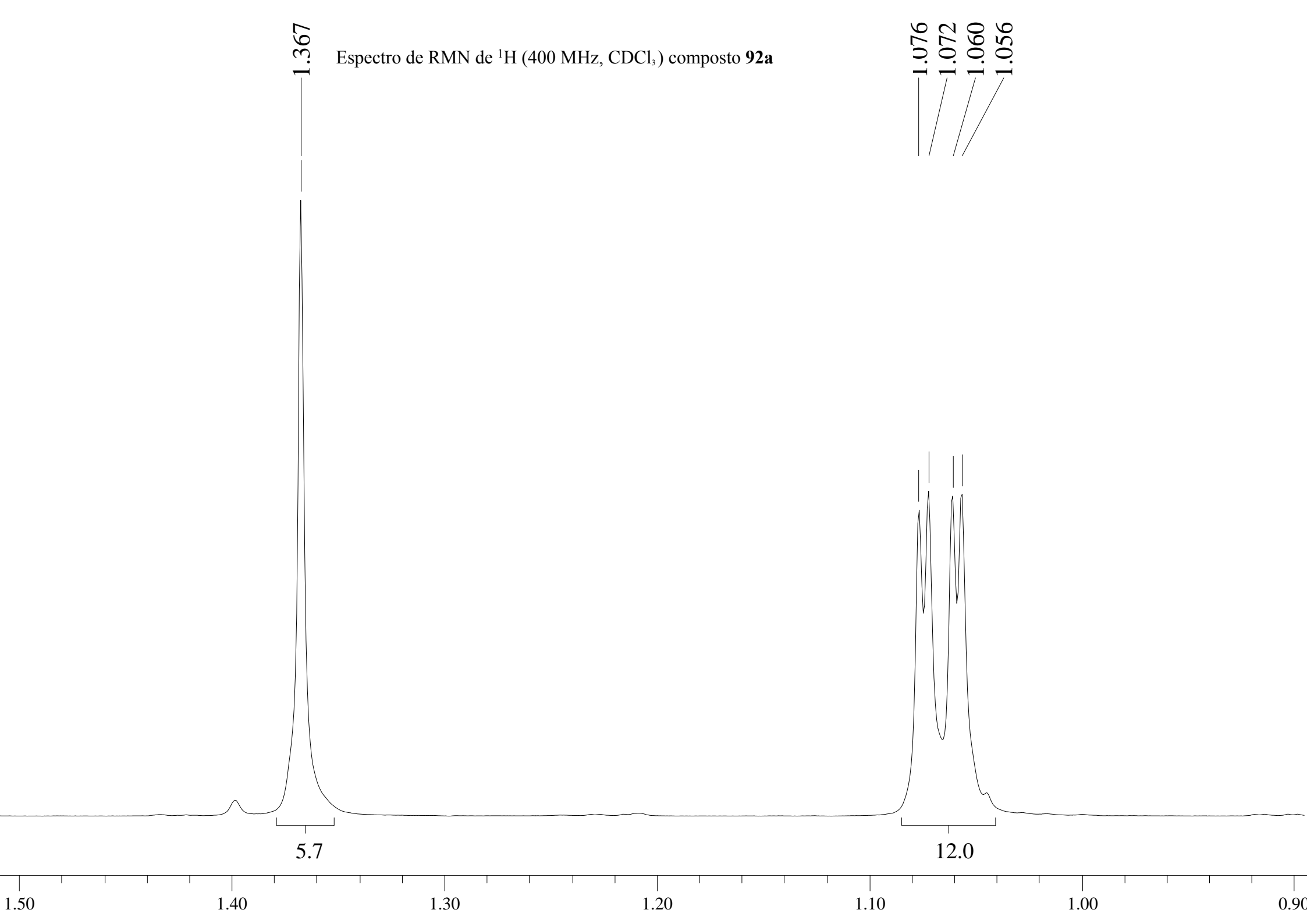


7.260

Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) composto **92a**



Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) composto **92a**

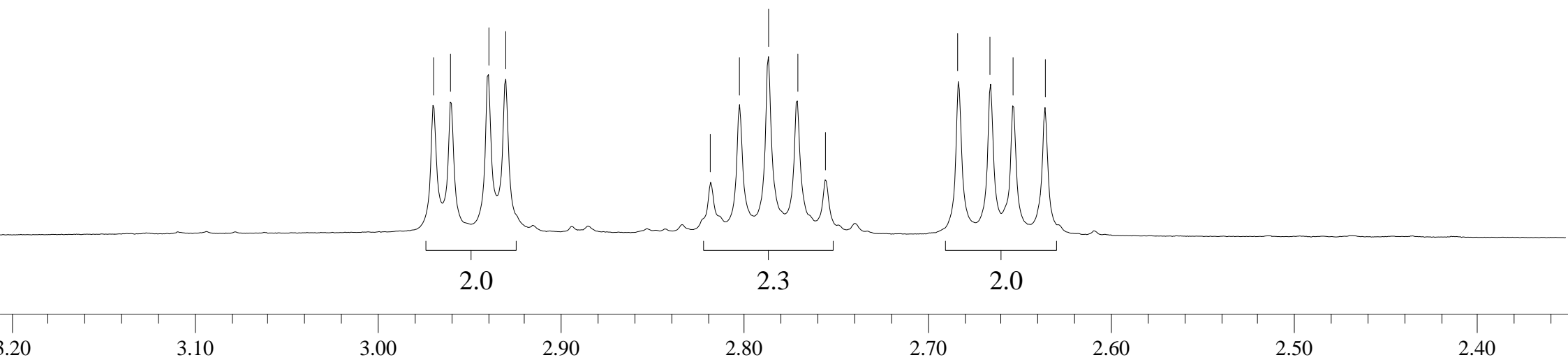


Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) composto **92a**

2.970
2.960
2.939
2.930

2.818
2.802
2.787
2.771
2.756

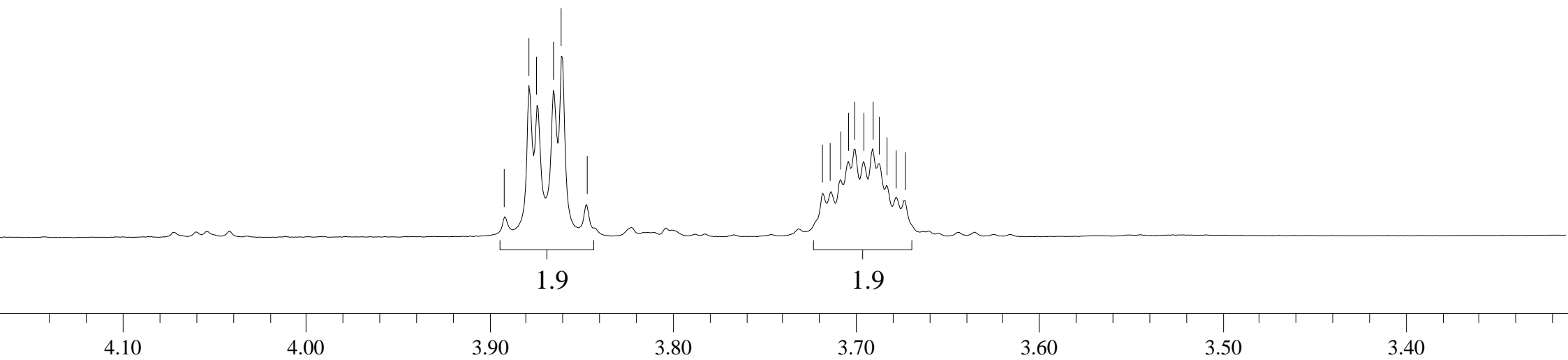
2.683
2.665
2.653
2.636



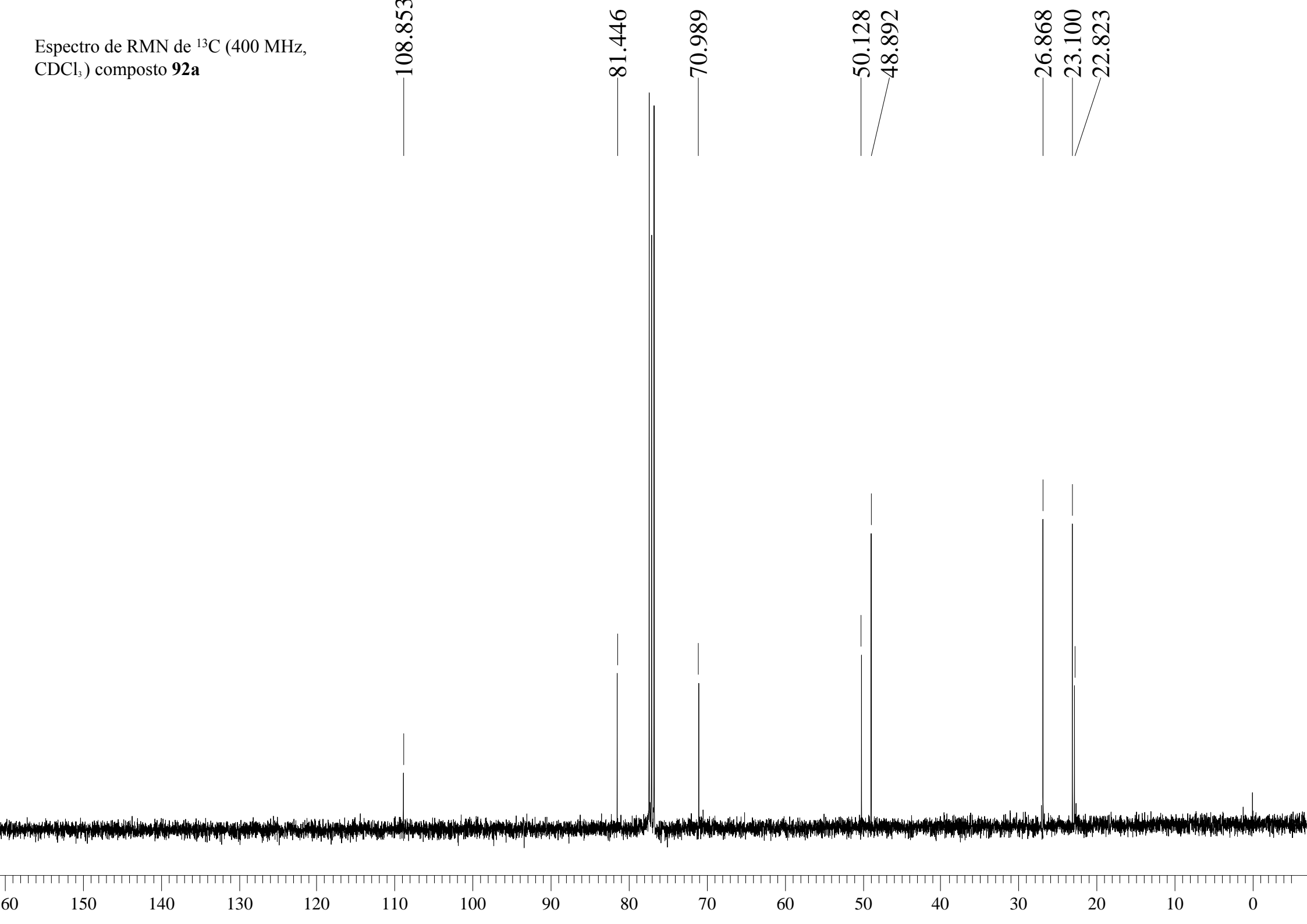
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)
composto **92a**

3.891
3.878
3.874
3.865
3.860
3.846

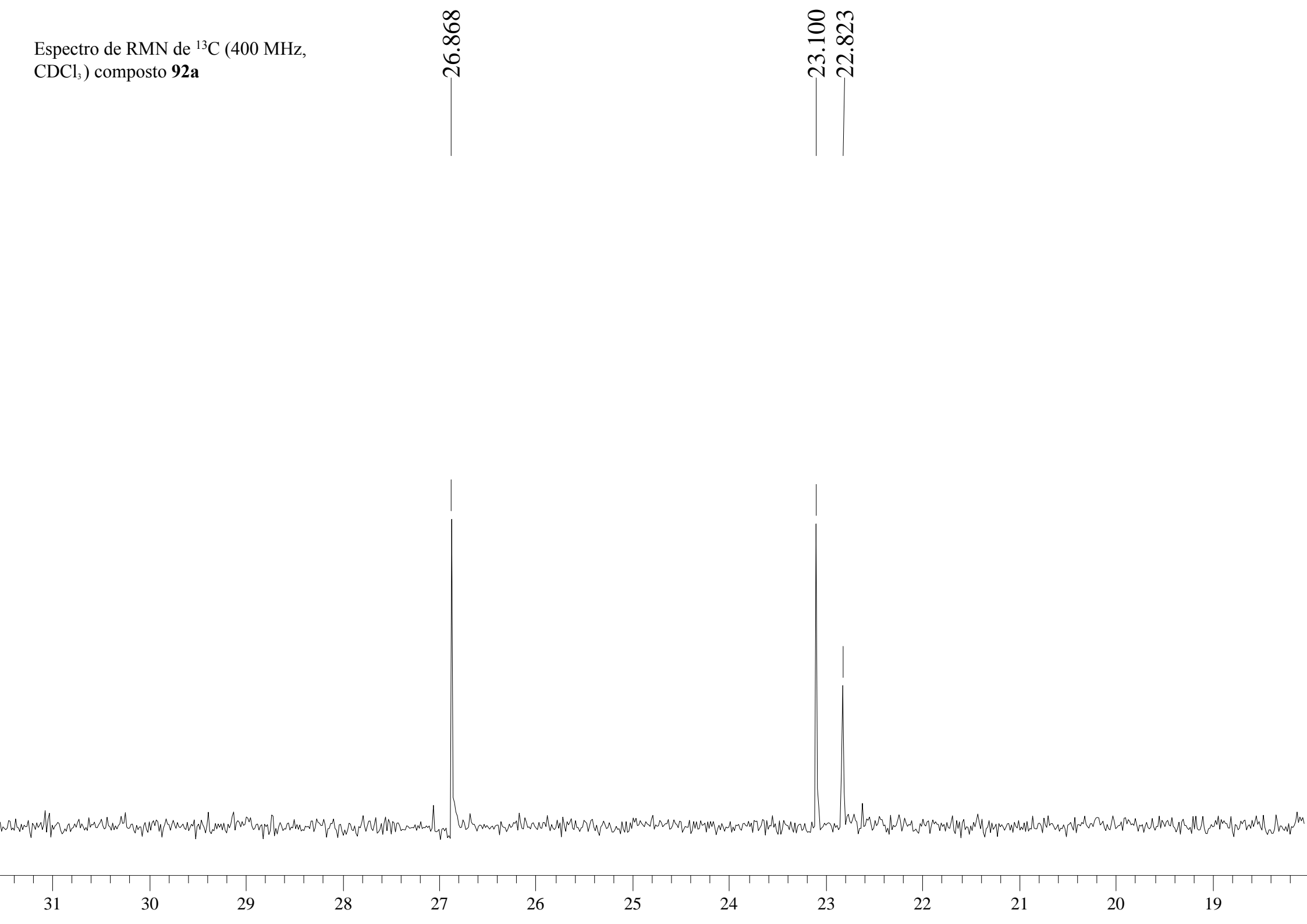
3.718
3.714
3.708
3.704
3.701
3.696
3.691
3.687
3.683
3.678
3.673



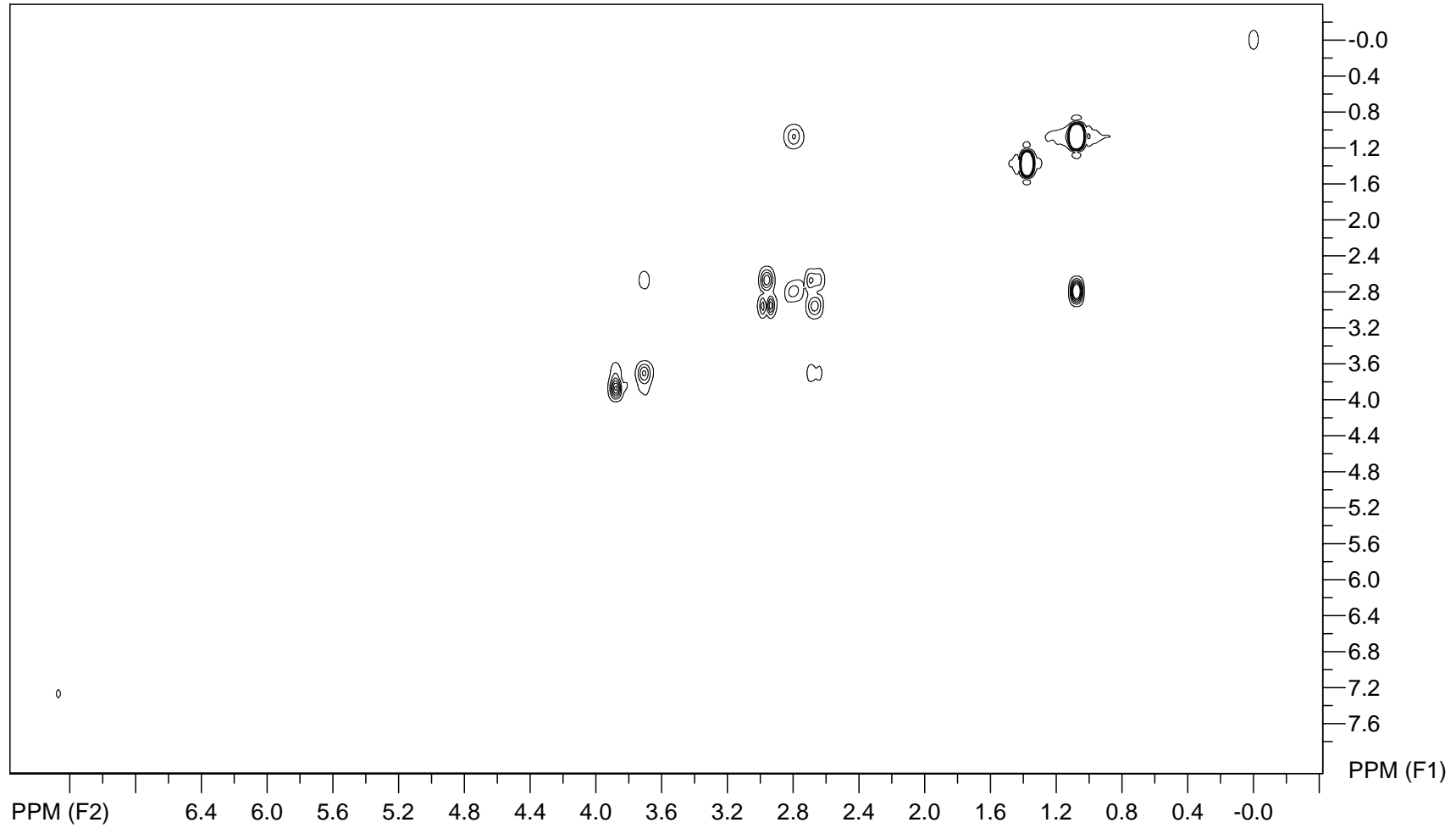
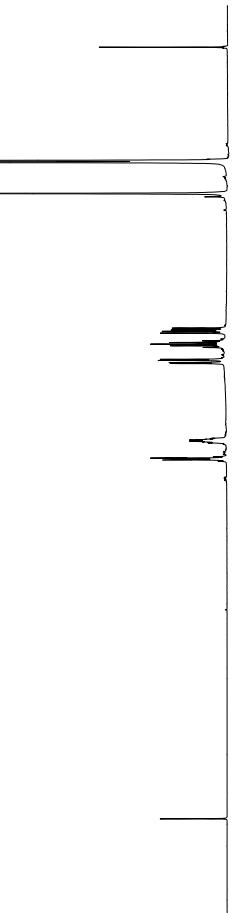
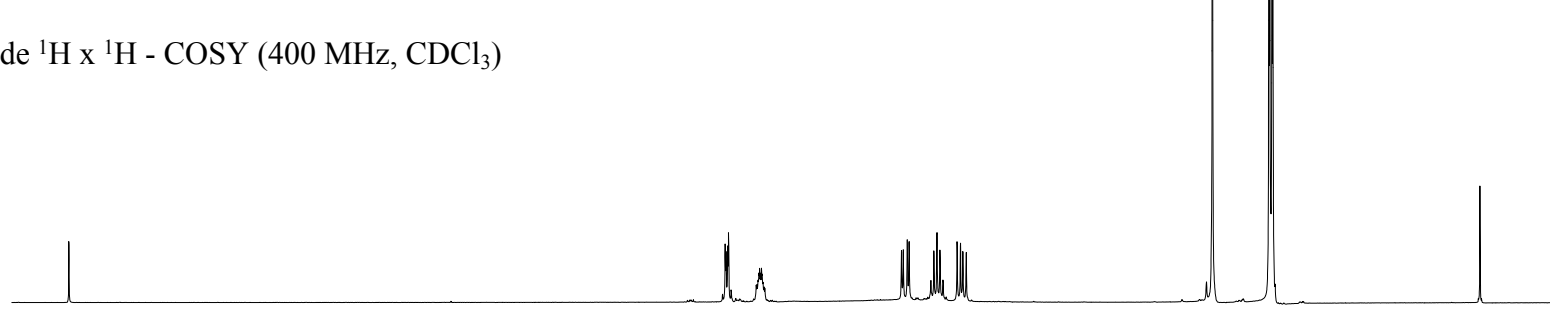
Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz,
 CDCl_3) composto **92a**



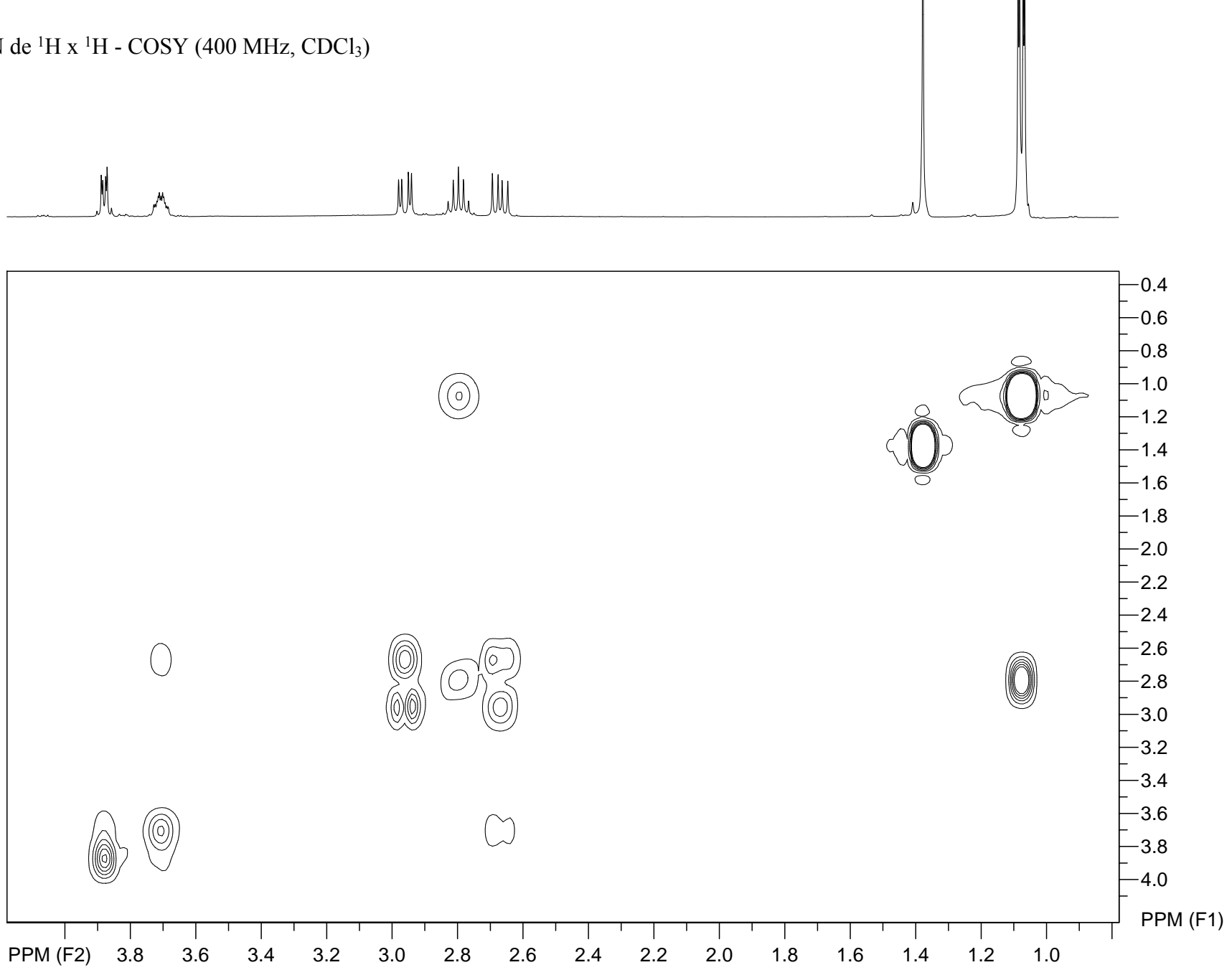
Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz,
 CDCl_3) composto **92a**



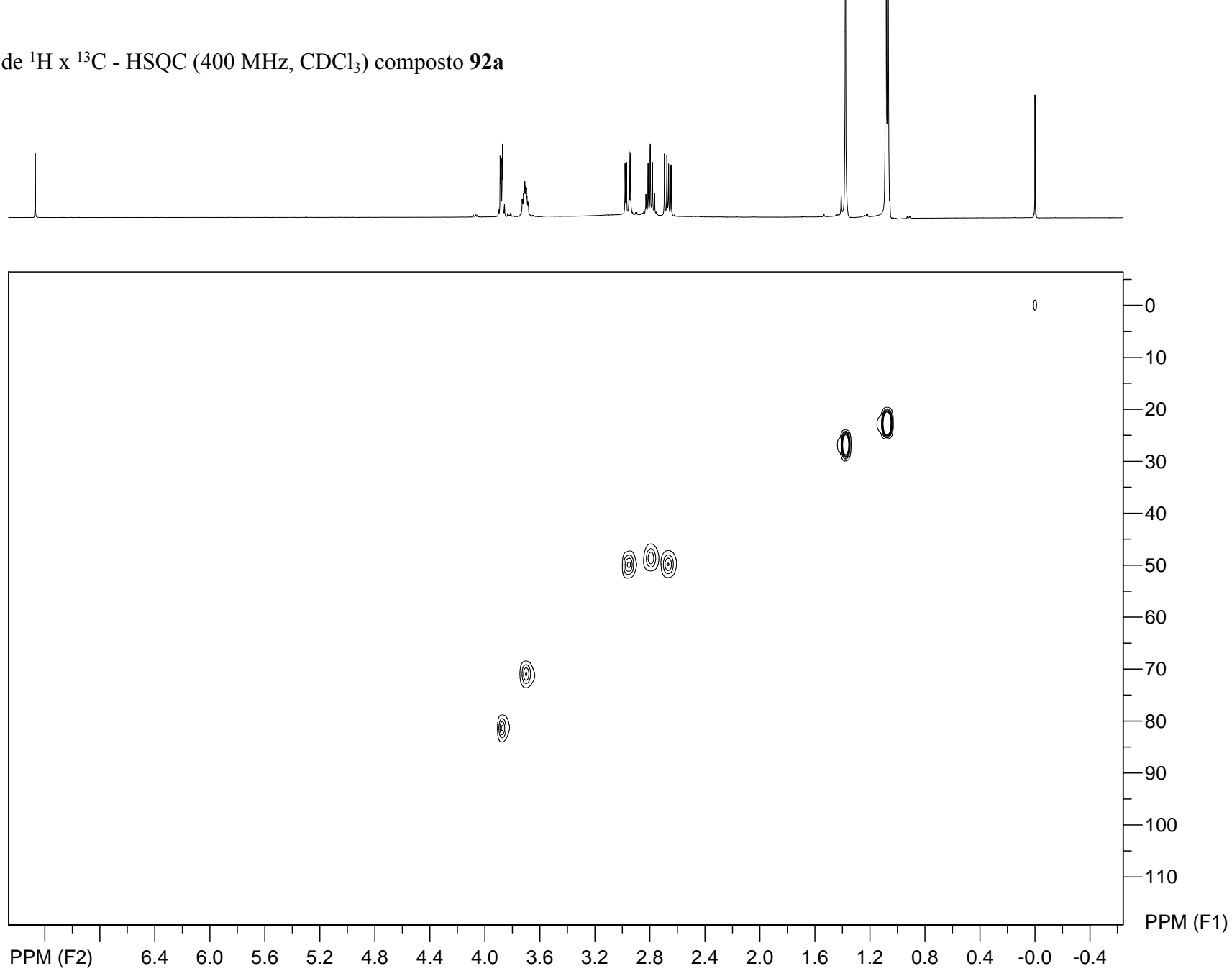
Espectro de RMN de $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ - COSY (400 MHz, CDCl_3)
composto **92a**



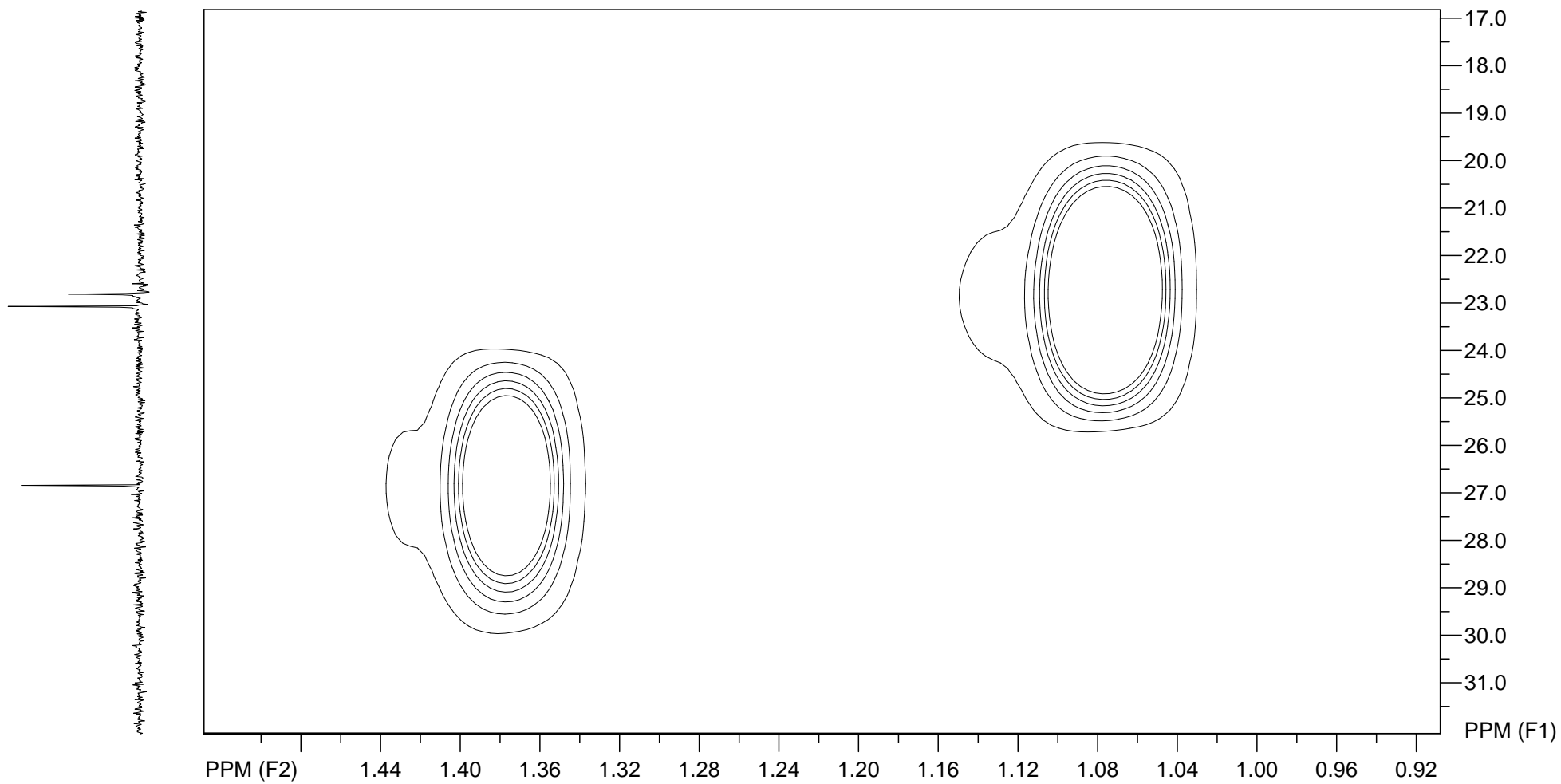
Espectro de RMN de $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ - COSY (400 MHz, CDCl_3)
composto **92a**



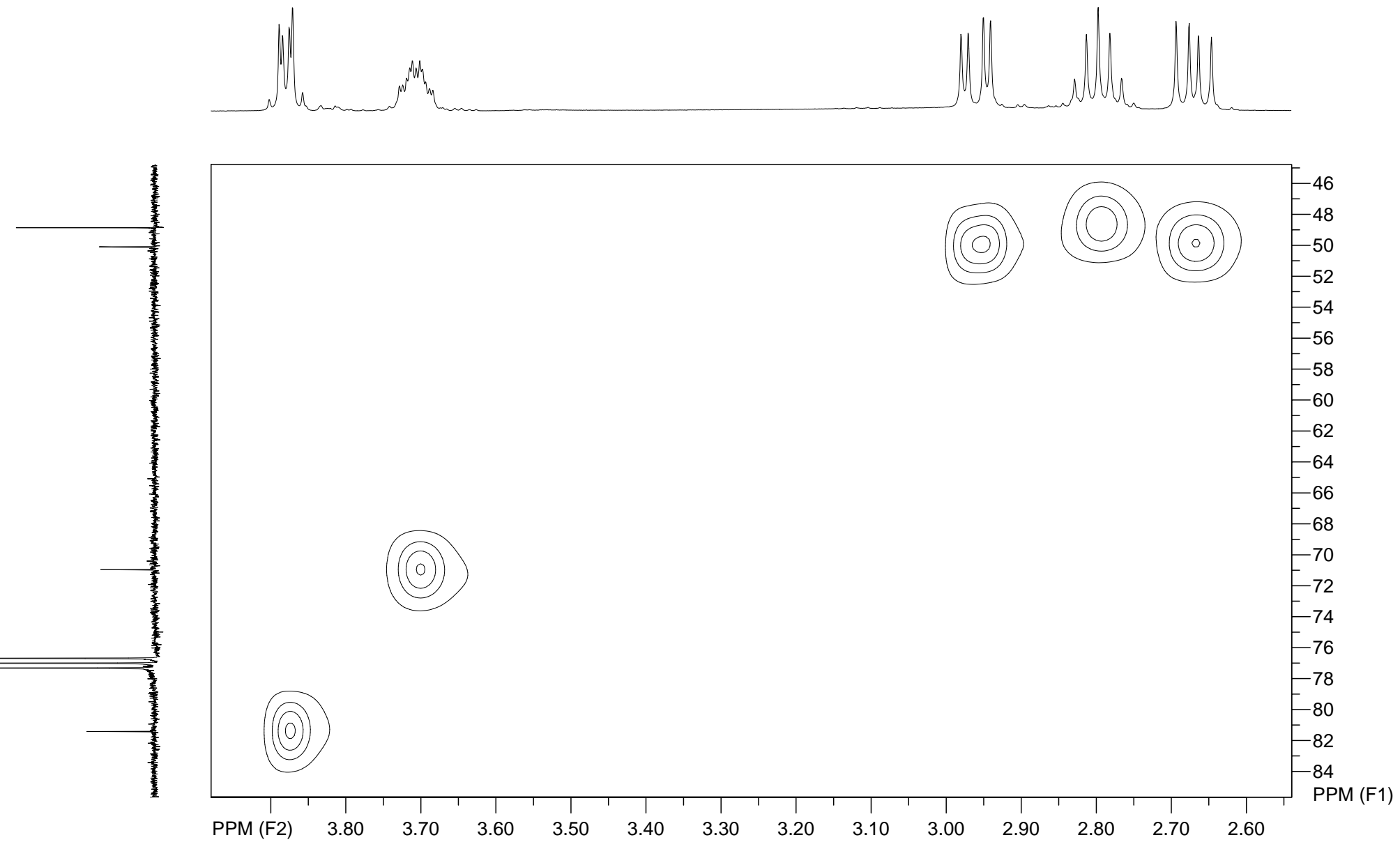
Espectro de RMN de ^1H x ^{13}C - HSQC (400 MHz, CDCl_3) composto **92a**



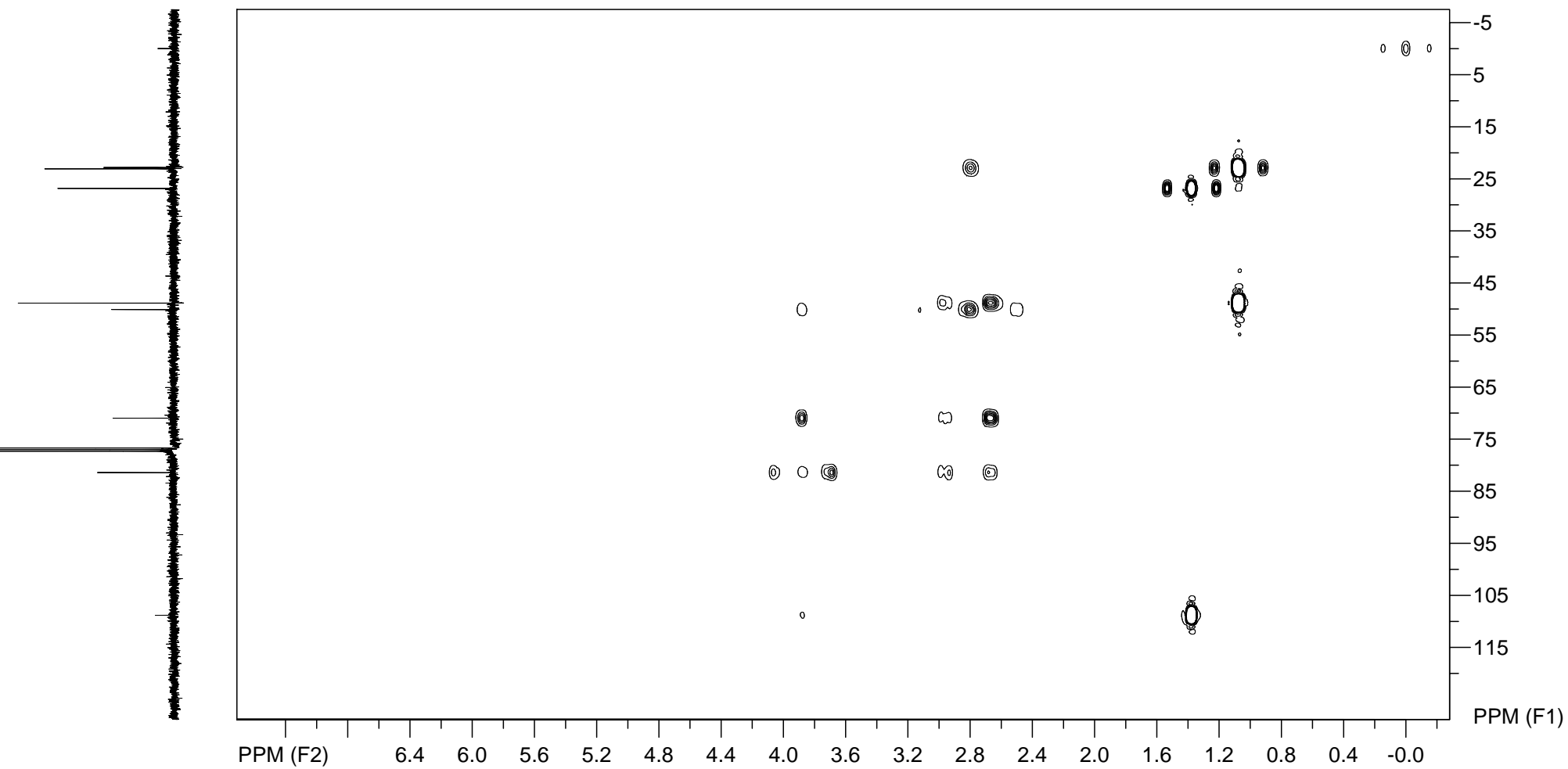
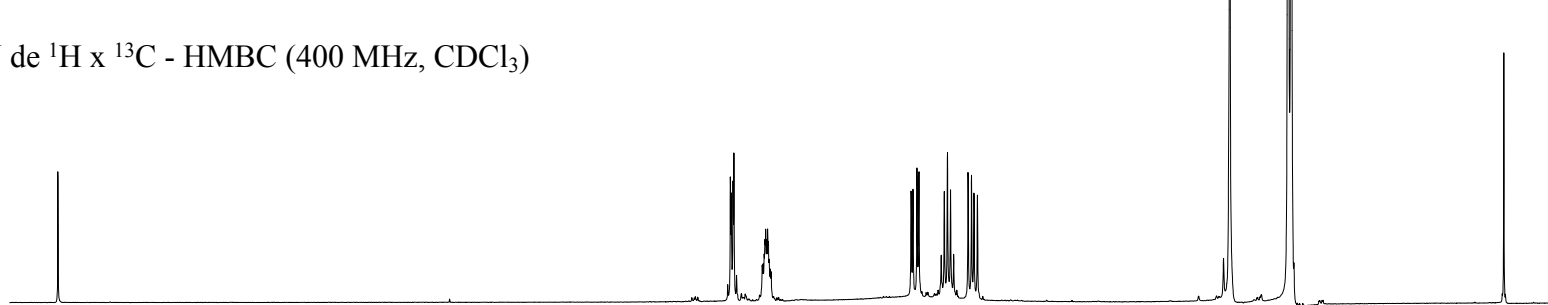
Espectro de RMN de ^1H x ^{13}C - HSQC (400 MHz, CDCl_3) composto **92a**



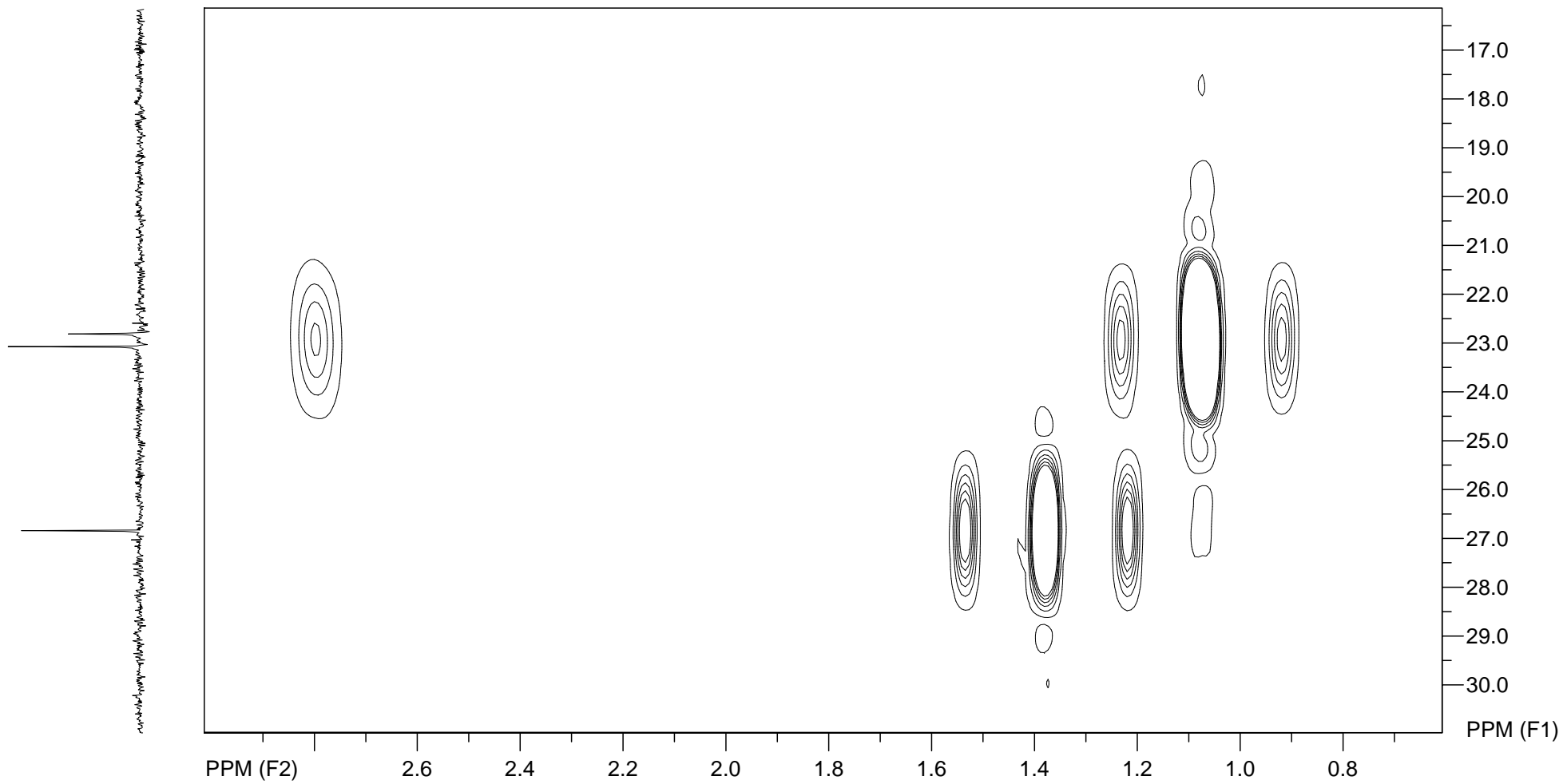
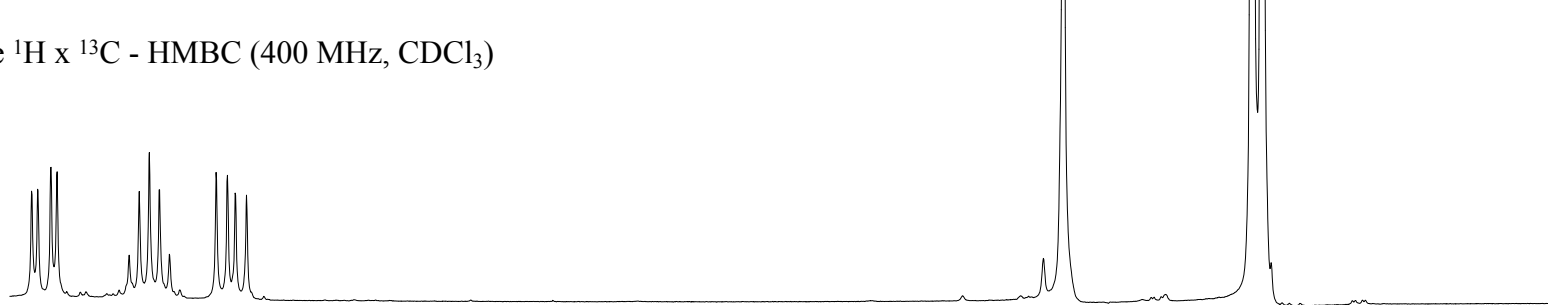
Espectro de RMN de $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HSQC (400 MHz, CDCl_3) composto **92a**



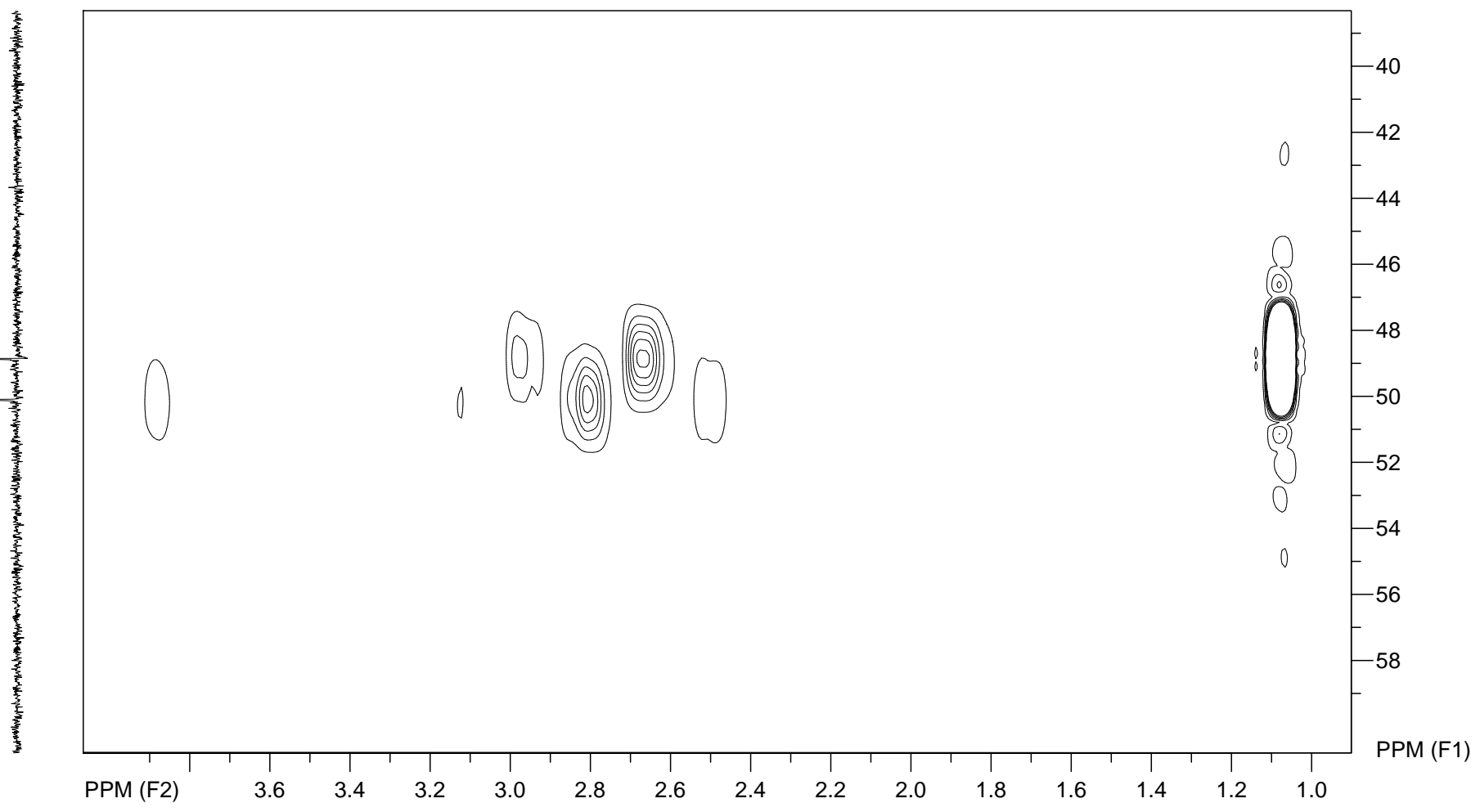
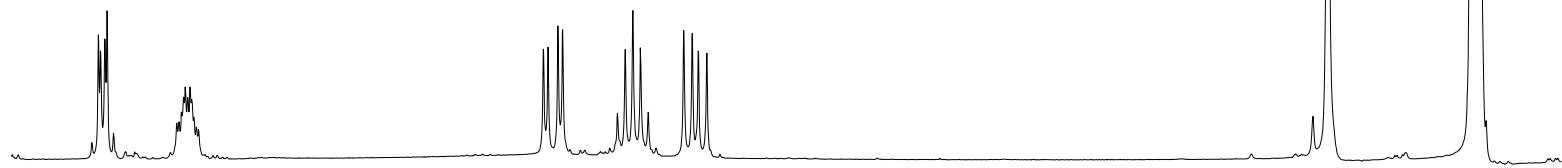
Espectro de RMN de ^1H x ^{13}C - HMBC (400 MHz, CDCl_3)
composto **92a**



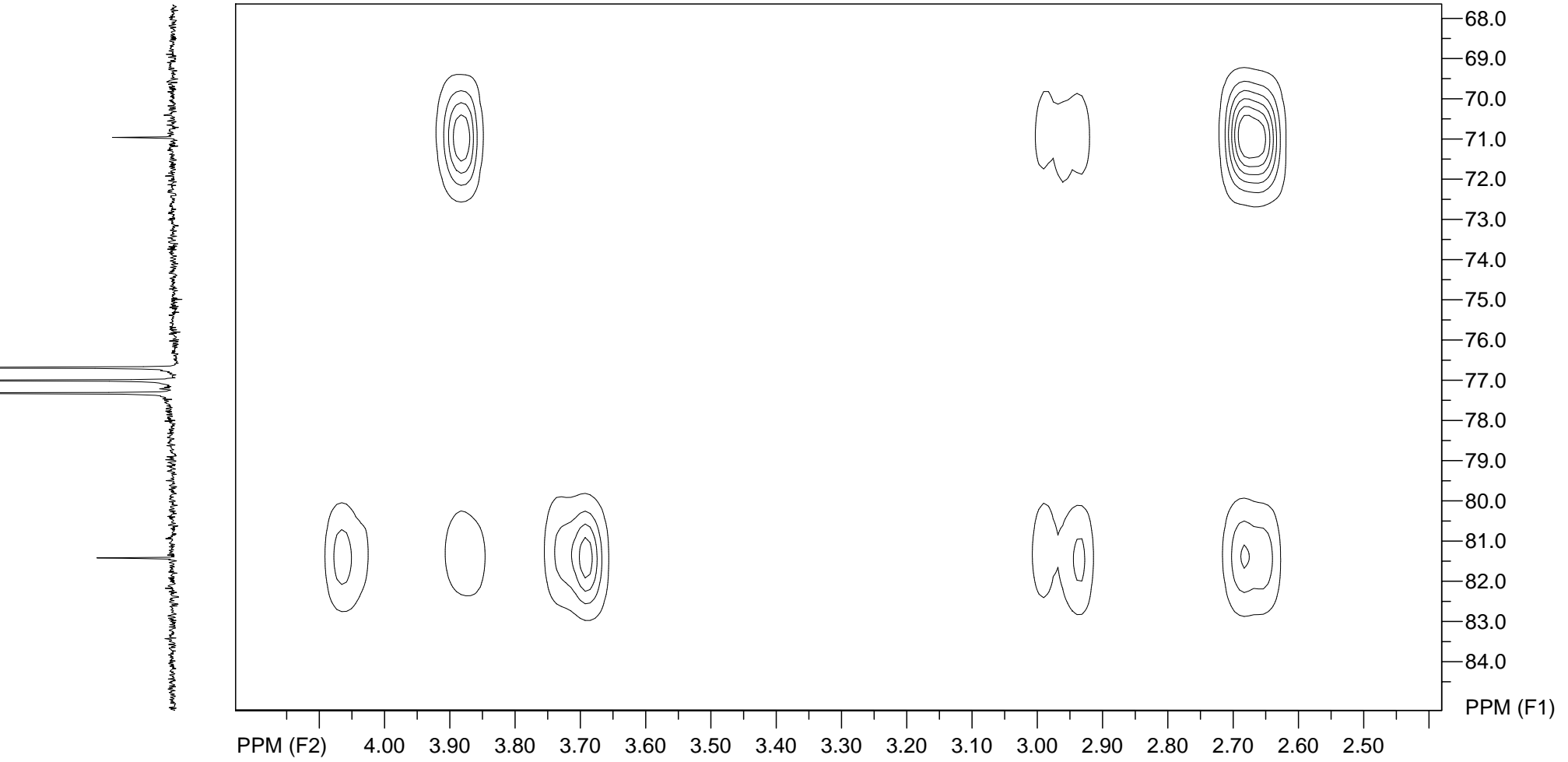
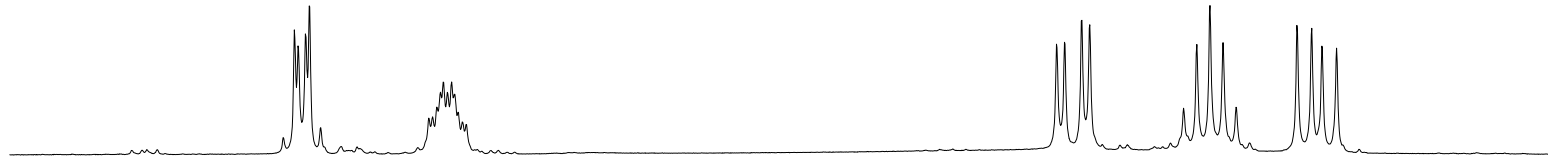
Espectro de RMN de $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HMBC (400 MHz, CDCl_3)
composto **92a**



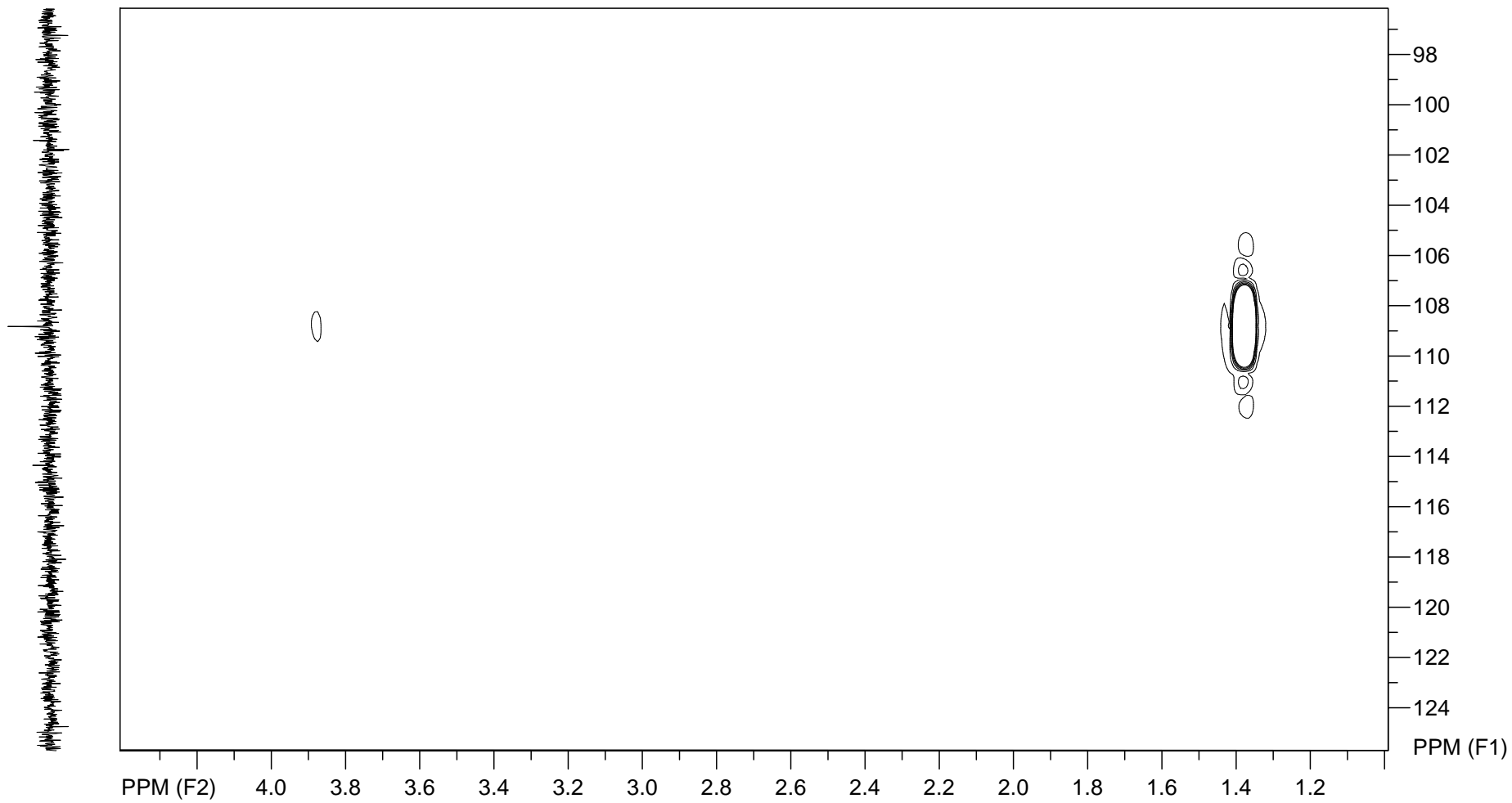
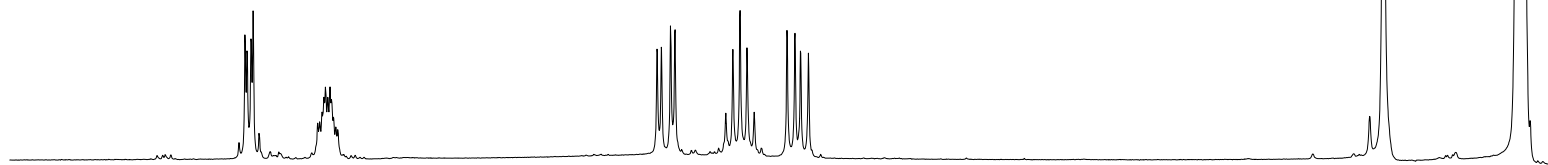
Espectro de RMN de ^1H x ^{13}C - HMBC (400 MHz, CDCl_3)
composto **92a**



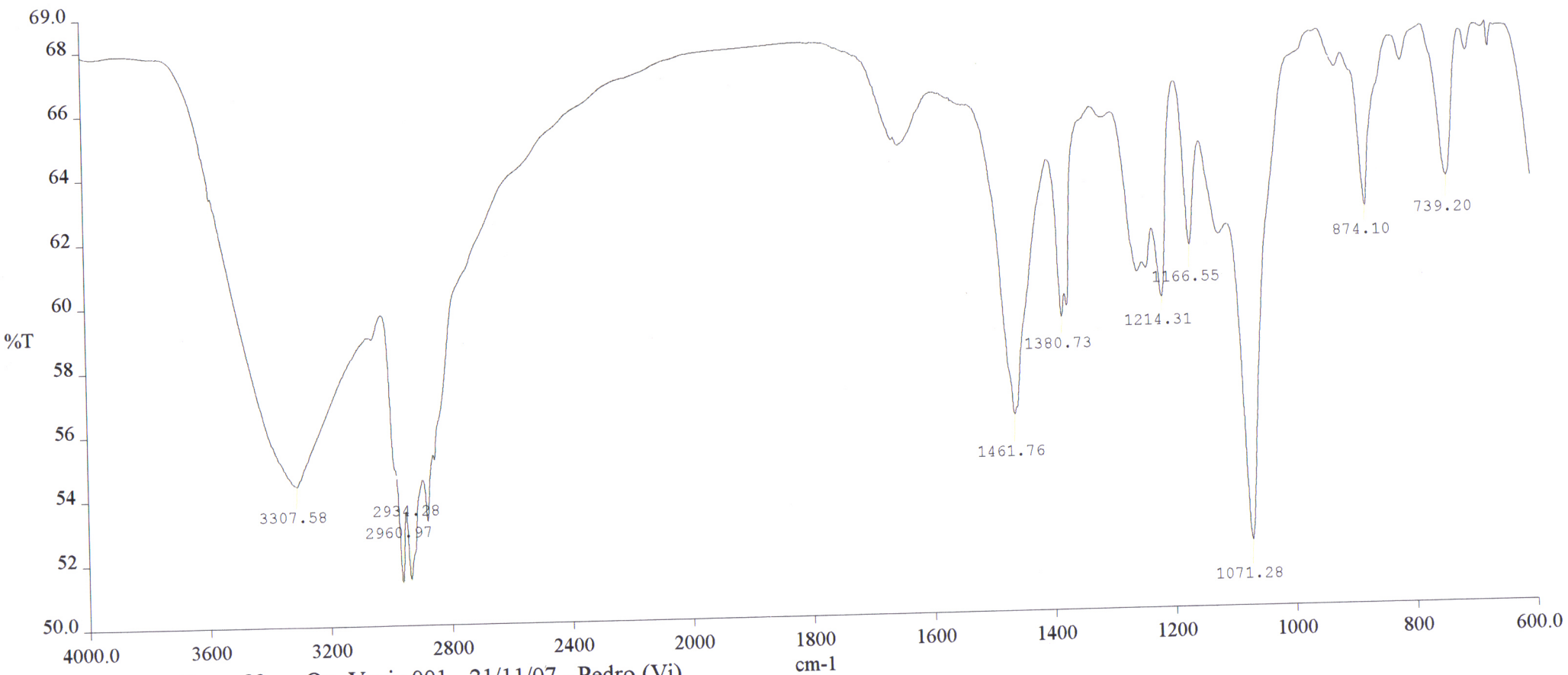
Espectro de RMN de ^1H x ^{13}C - HMBC (400 MHz, CDCl_3)
composto **92a**



Espectro de RMN de ^1H x ^{13}C - HMBC (400 MHz, CDCl_3)
composto **92a**



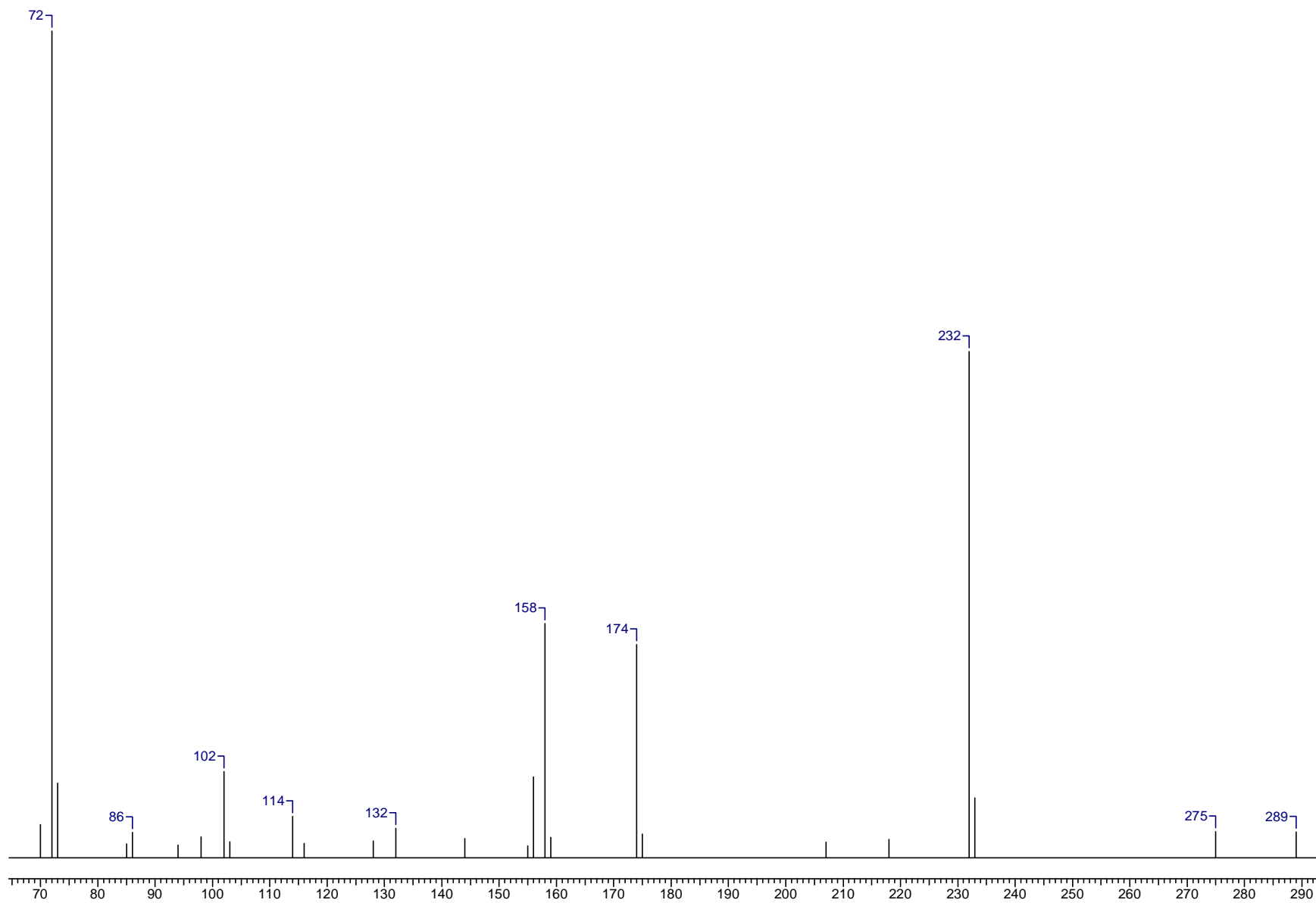
Espectro de IV (filme) composto **92b**



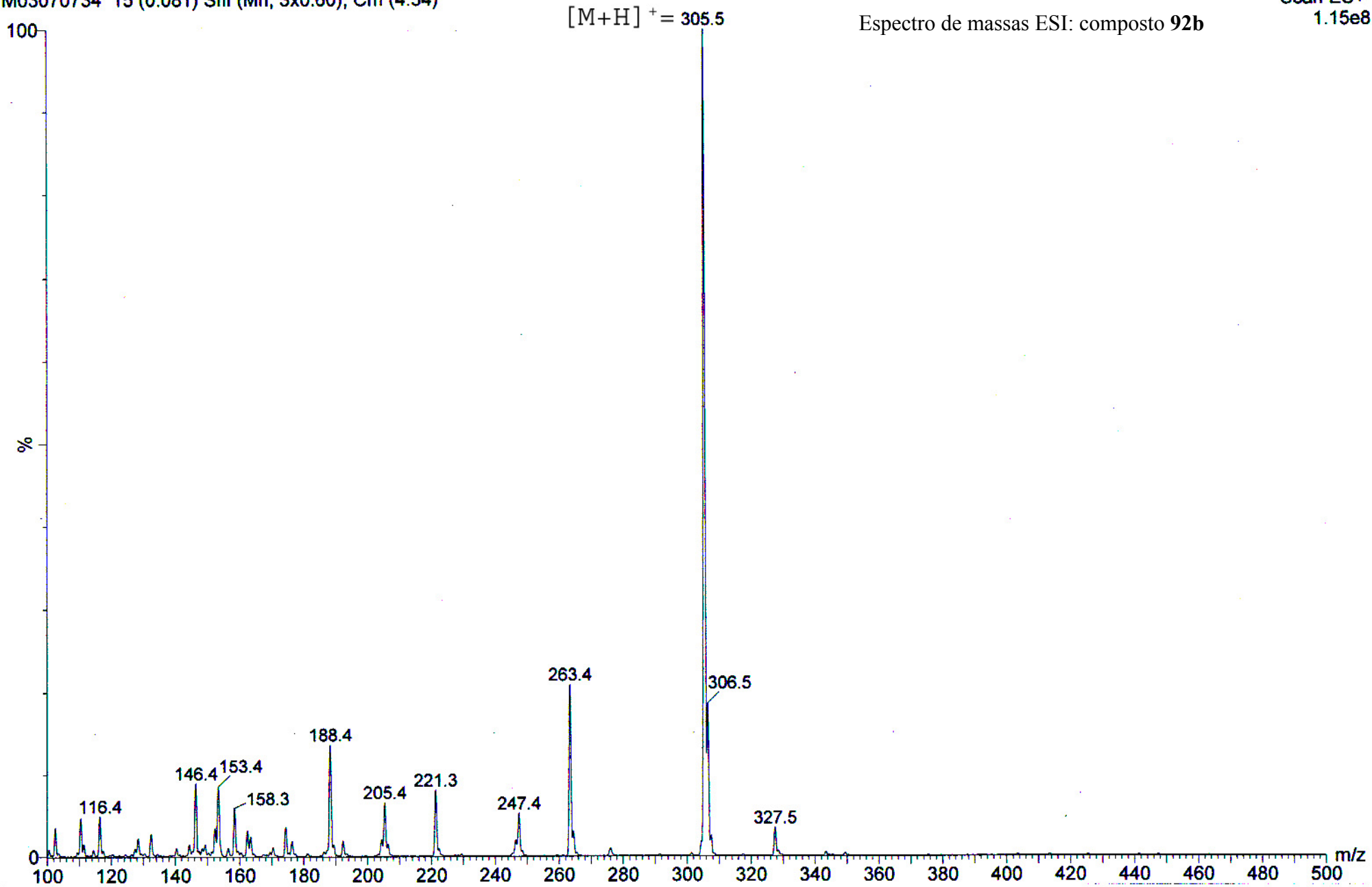
— Pman 83 Op. Vania.001 - 21/11/07 - Pedro (Vi)

Comments:

Espectro de massas EI: composto **92b**

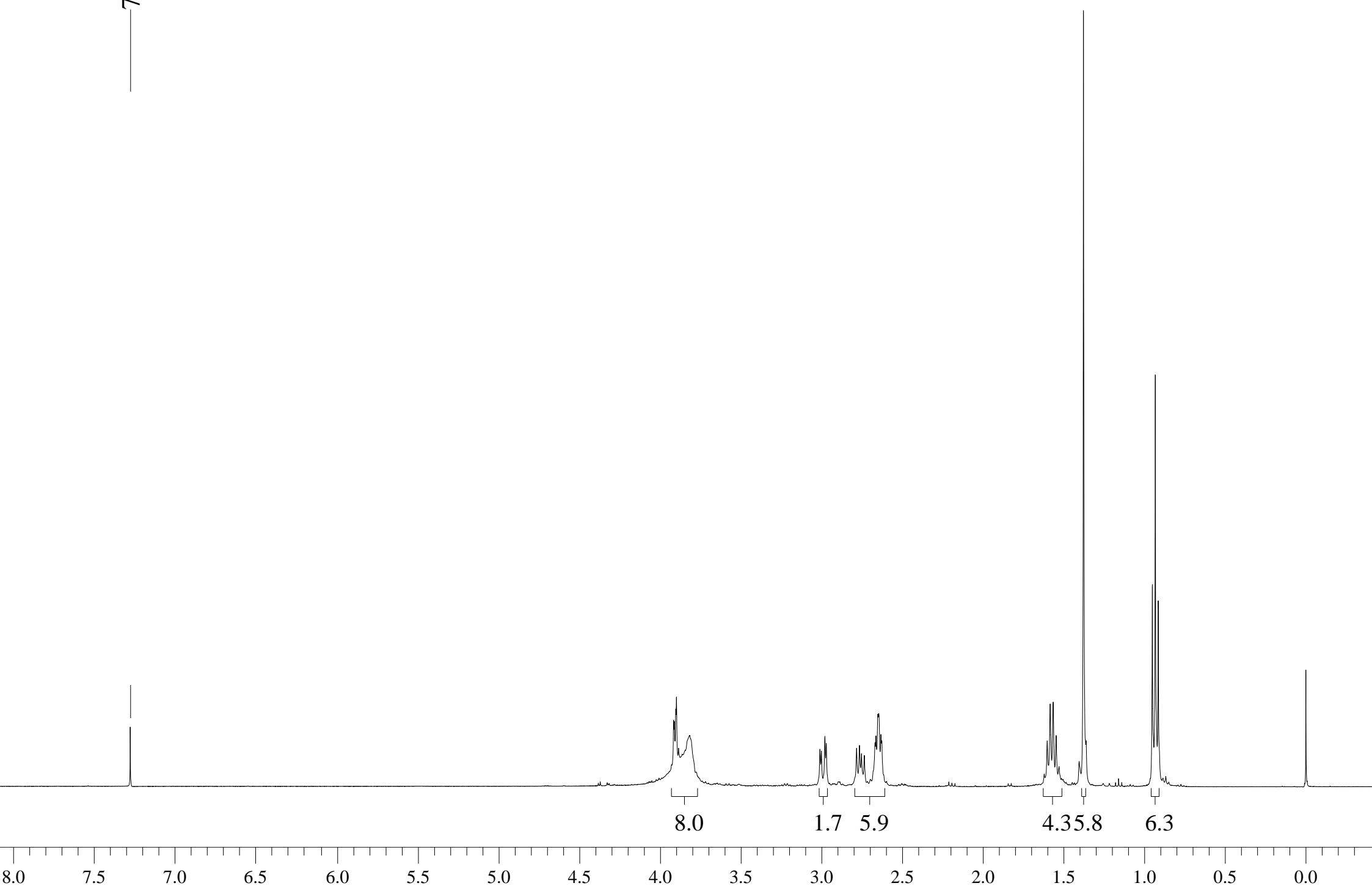


Espectro de massas ESI: composto **92b**



Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) composto **92b**

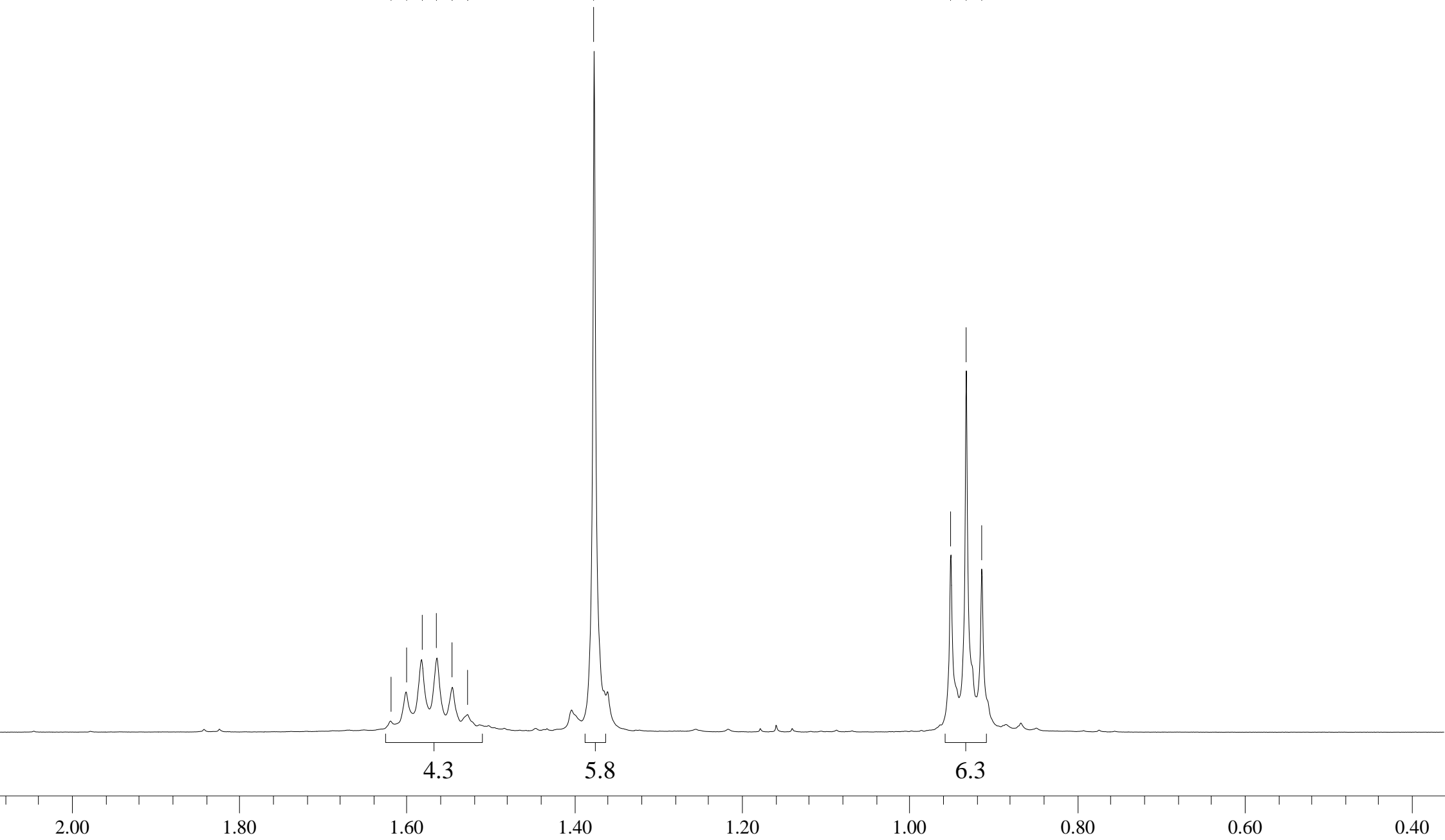
7.276



Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) composto **92b**

1.619
1.600
1.582
1.564
1.546
1.527
1.376

0.950
0.932
0.913

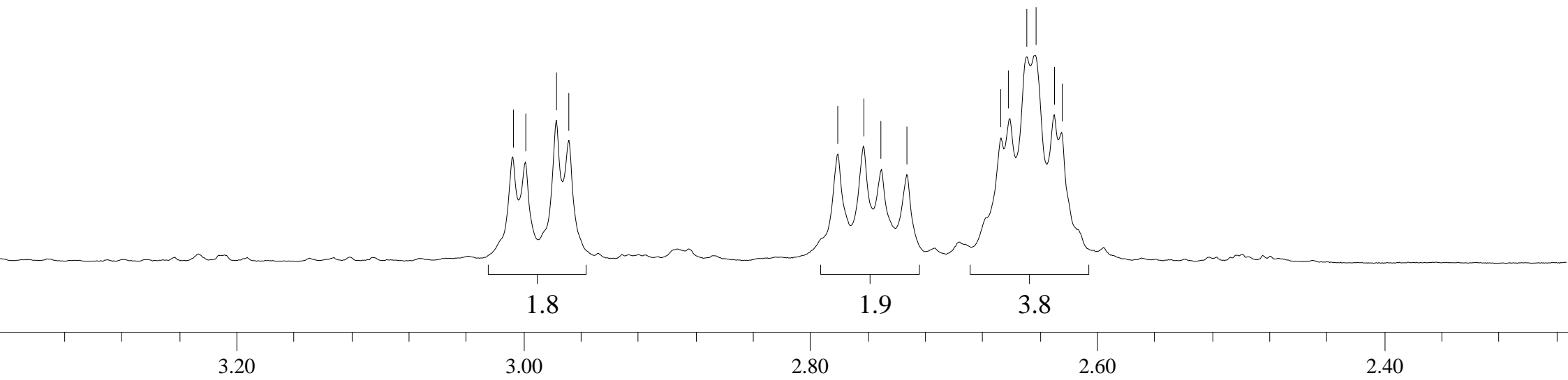


Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)
composto **92b**

3.007
2.998
2.977
2.968

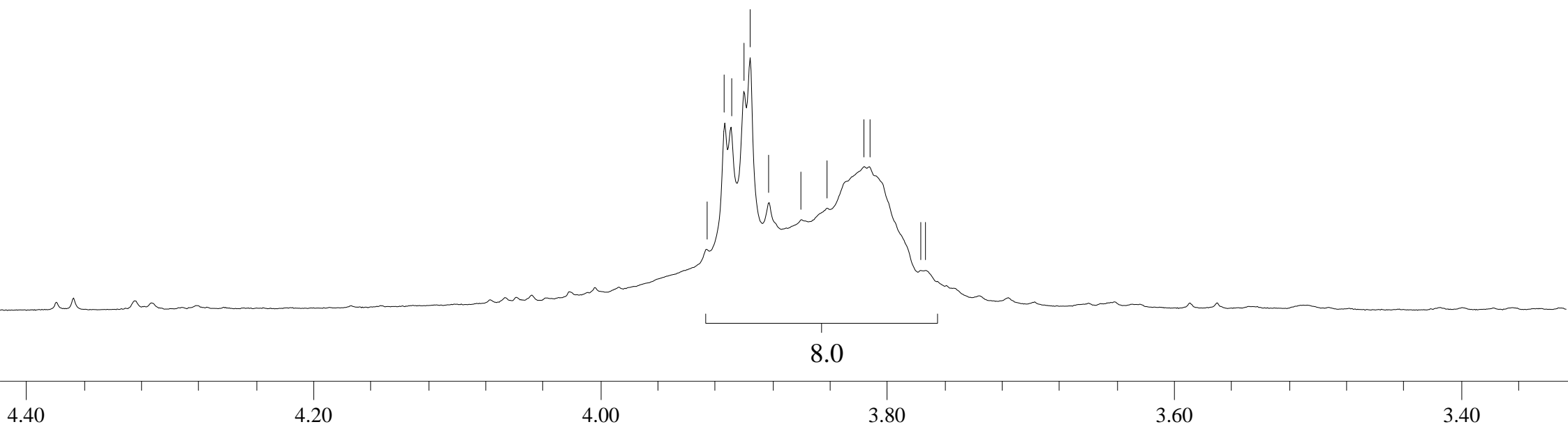
2.780
2.763
2.750
2.732

2.667
2.661
2.649
2.642
2.629
2.624



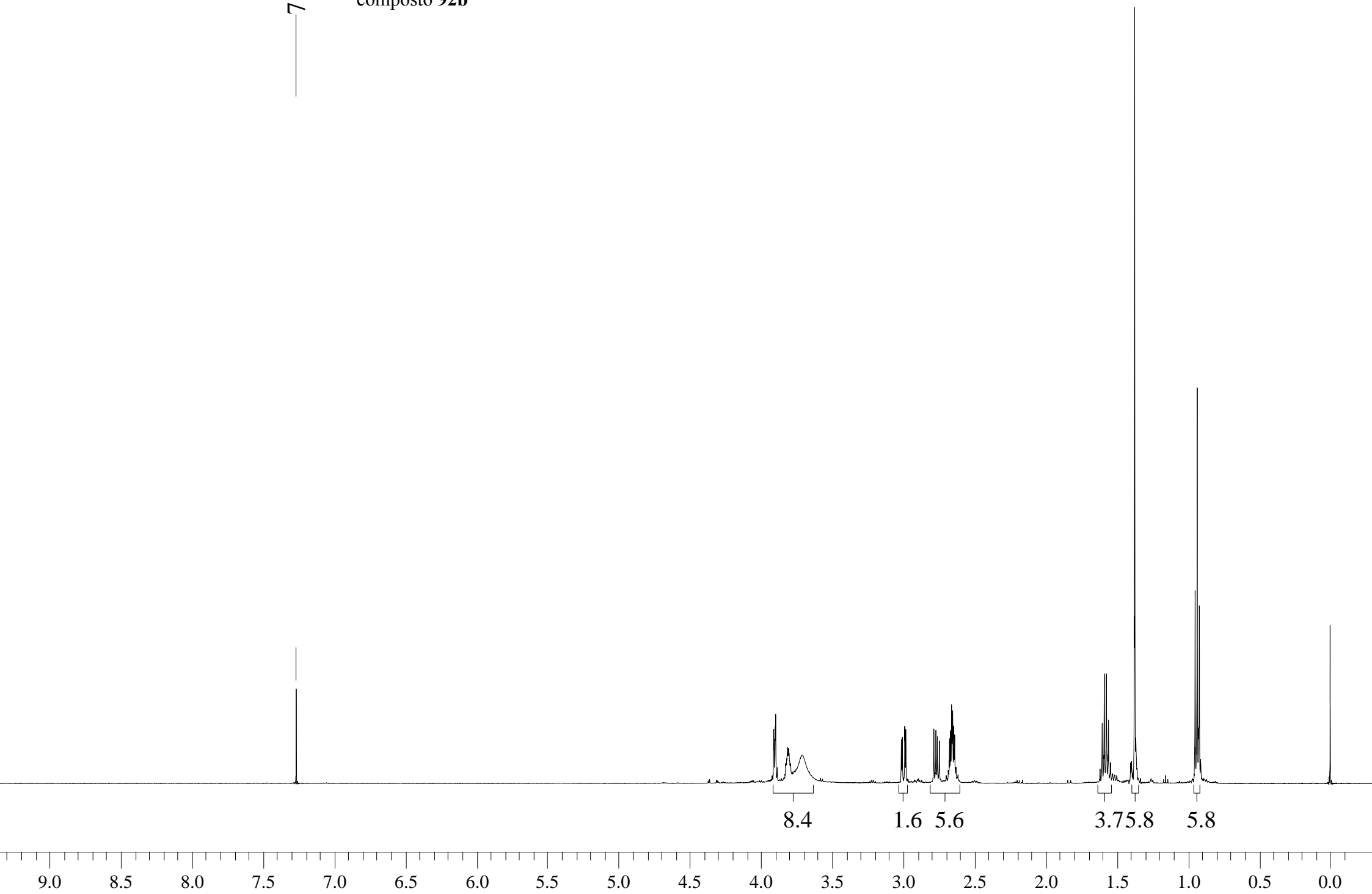
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) composto **92b**

3.926
3.913
3.908
3.900
3.895
3.882
3.859
3.842
3.816
3.812
3.776
3.773



Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) T= 308 K
composto **92b**

7.266

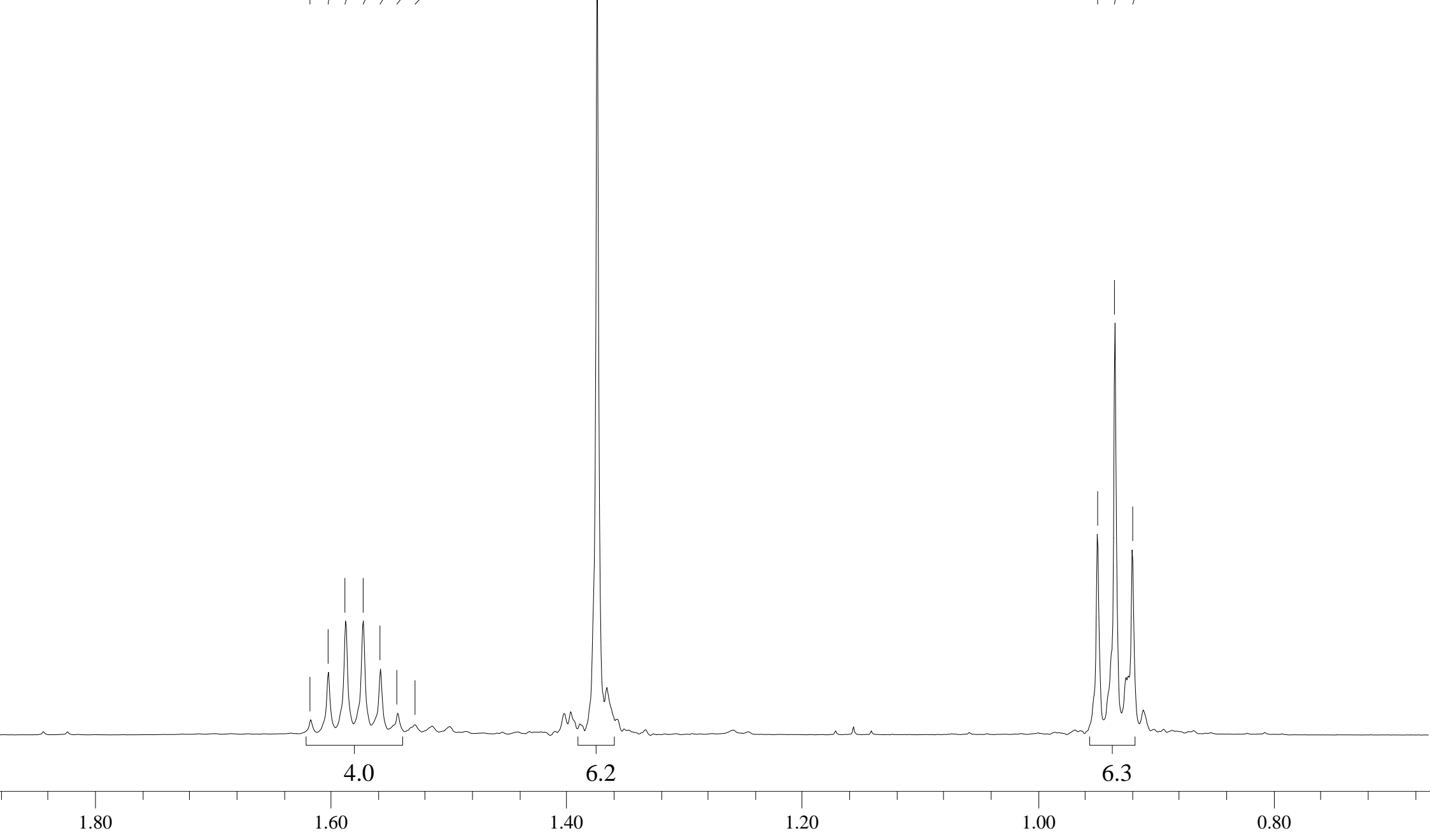


Espectro de RMN de ^1H
(400 MHz, CDCl_3)
T= 308 K
composto **92b**

1.617
1.602
1.587
1.572
1.558
1.543
1.528

1.373

0.949
0.934
0.919

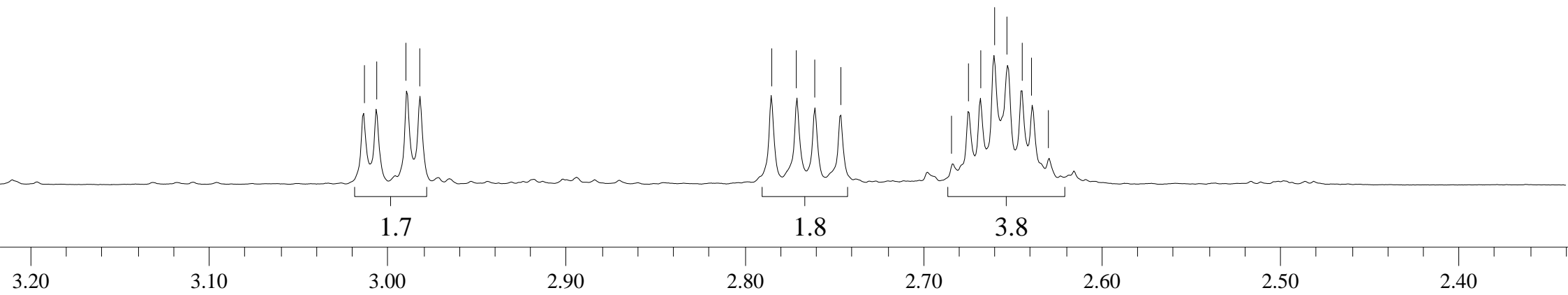


Espectro de RMN de ^1H
(400 MHz, CDCl_3)
T= 308 K
composto **92b**

3.013
3.006
2.989
2.982

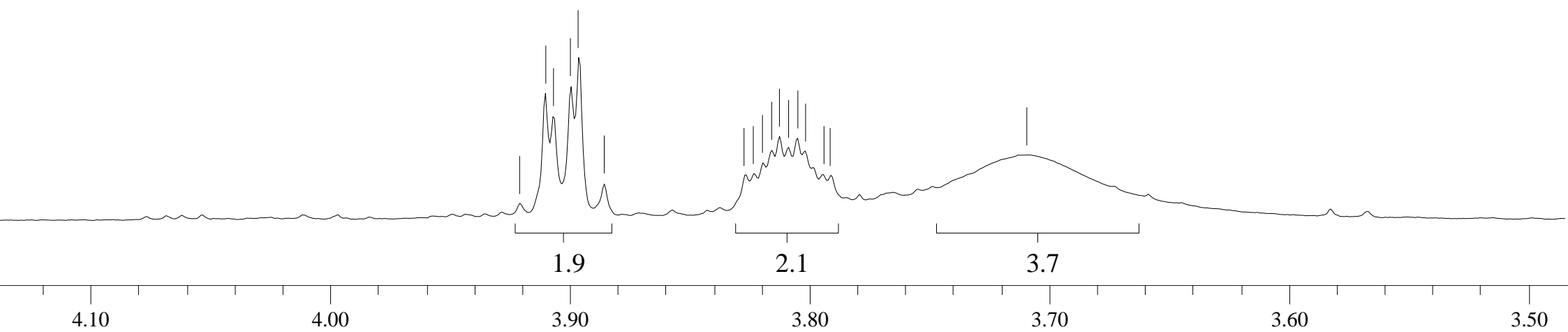
2.785
2.770
2.760
2.746

2.683
2.674
2.668
2.660
2.652
2.644
2.639
2.629



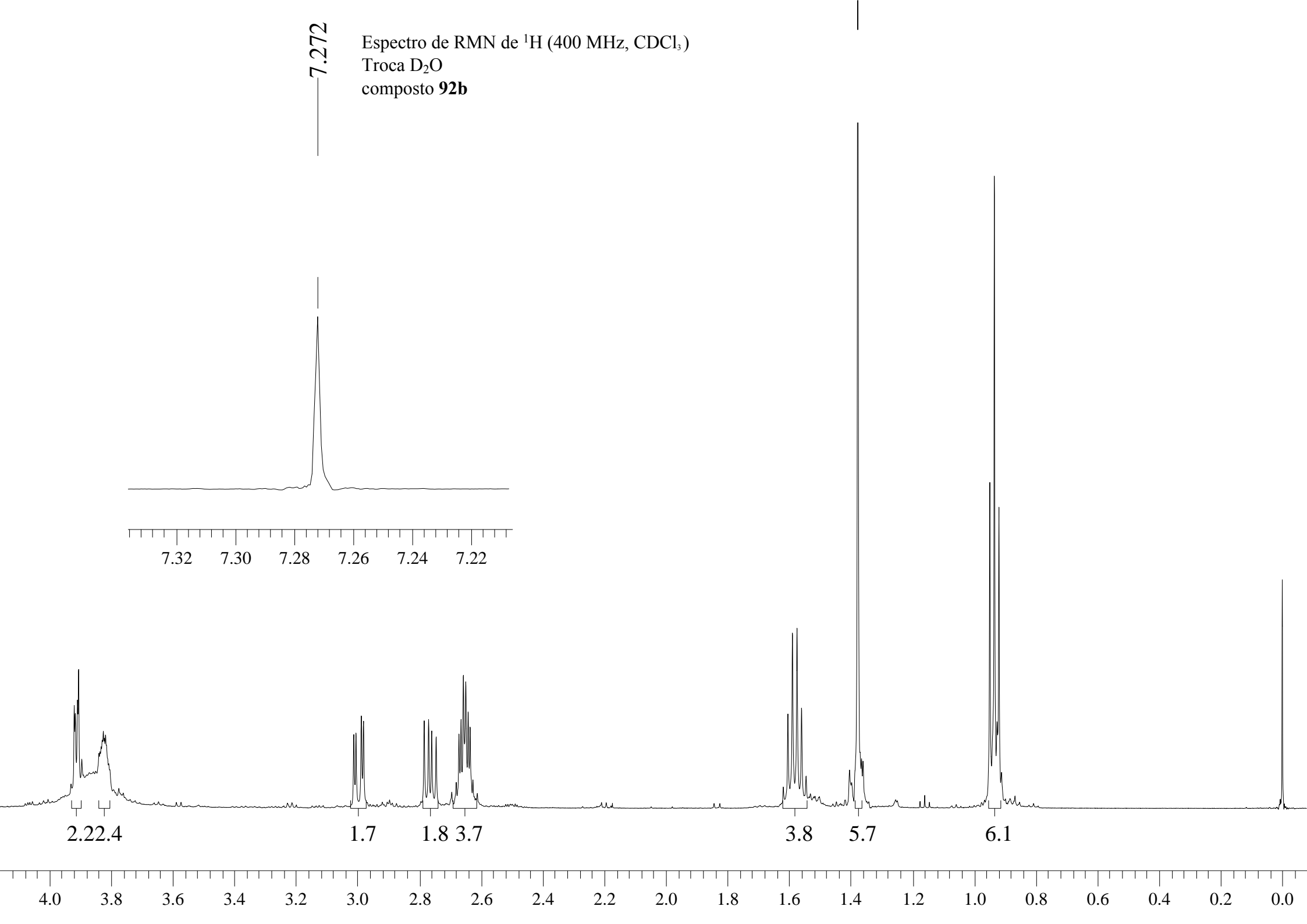
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)
T= 308 K
composto **92b**

3.921
3.910
3.907
3.899
3.896
3.886
3.827
3.823
3.819
3.816
3.812
3.809
3.805
3.802
3.794
3.791
3.709



Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)
Troca D_2O
composto **92b**

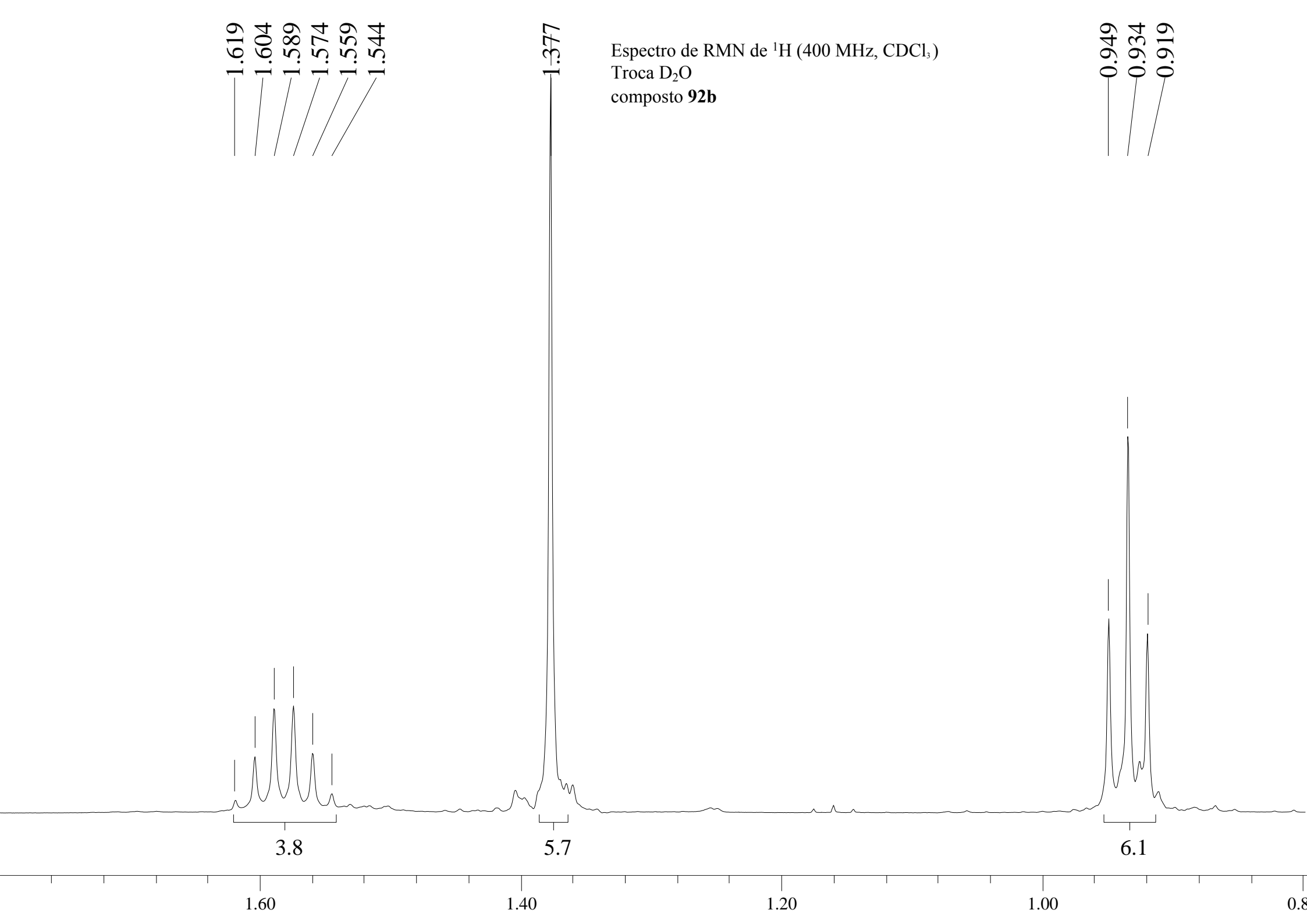
7.272



1.619
1.604
1.589
1.574
1.559
1.544

Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)
Troca D_2O
composto **92b**

0.949
0.934
0.919

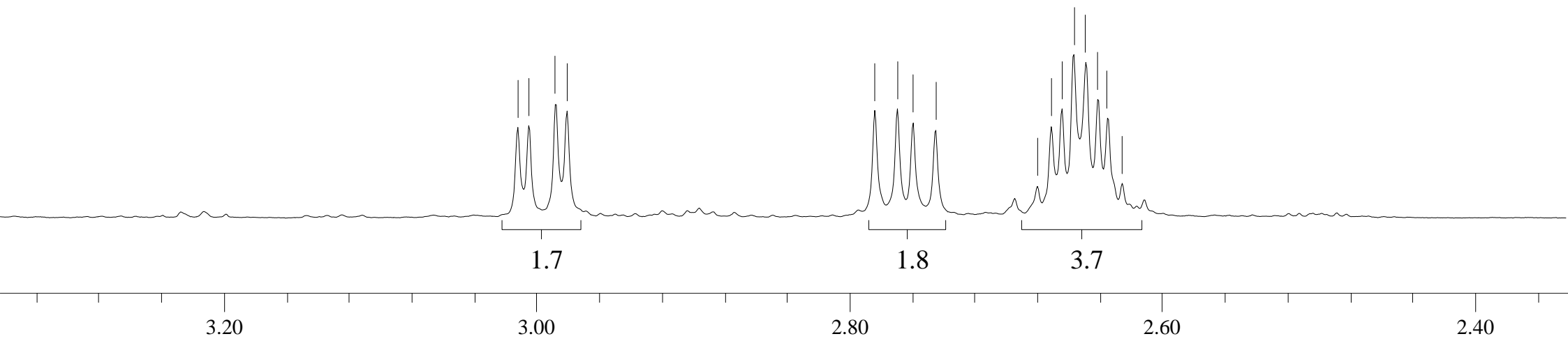


Espectro de RMN de ^1H (400 MHz,
 CDCl_3)
Troca D_2O
composto **92b**

3.012
3.005
2.988
2.980

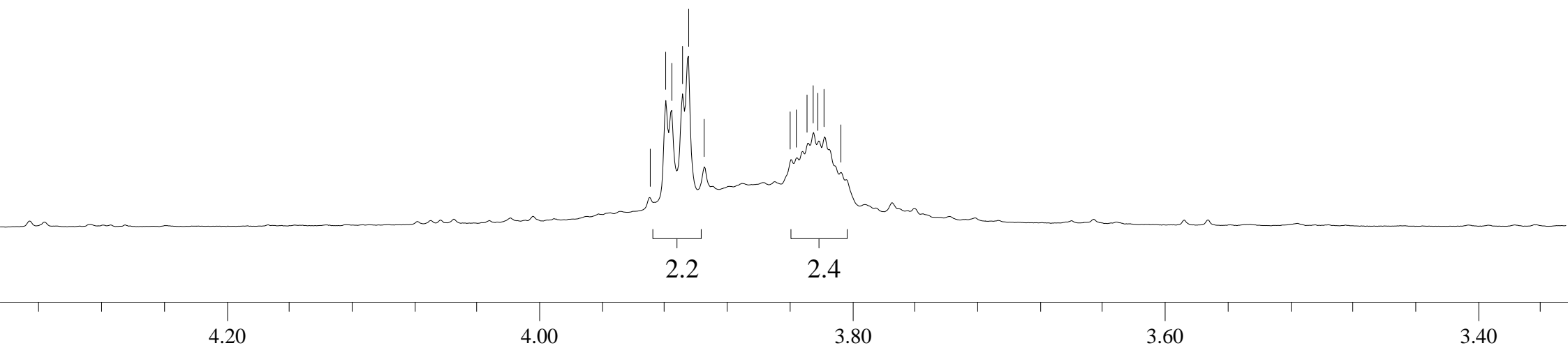
2.784
2.769
2.759
2.744

2.680
2.671
2.664
2.656
2.649
2.641
2.635
2.625

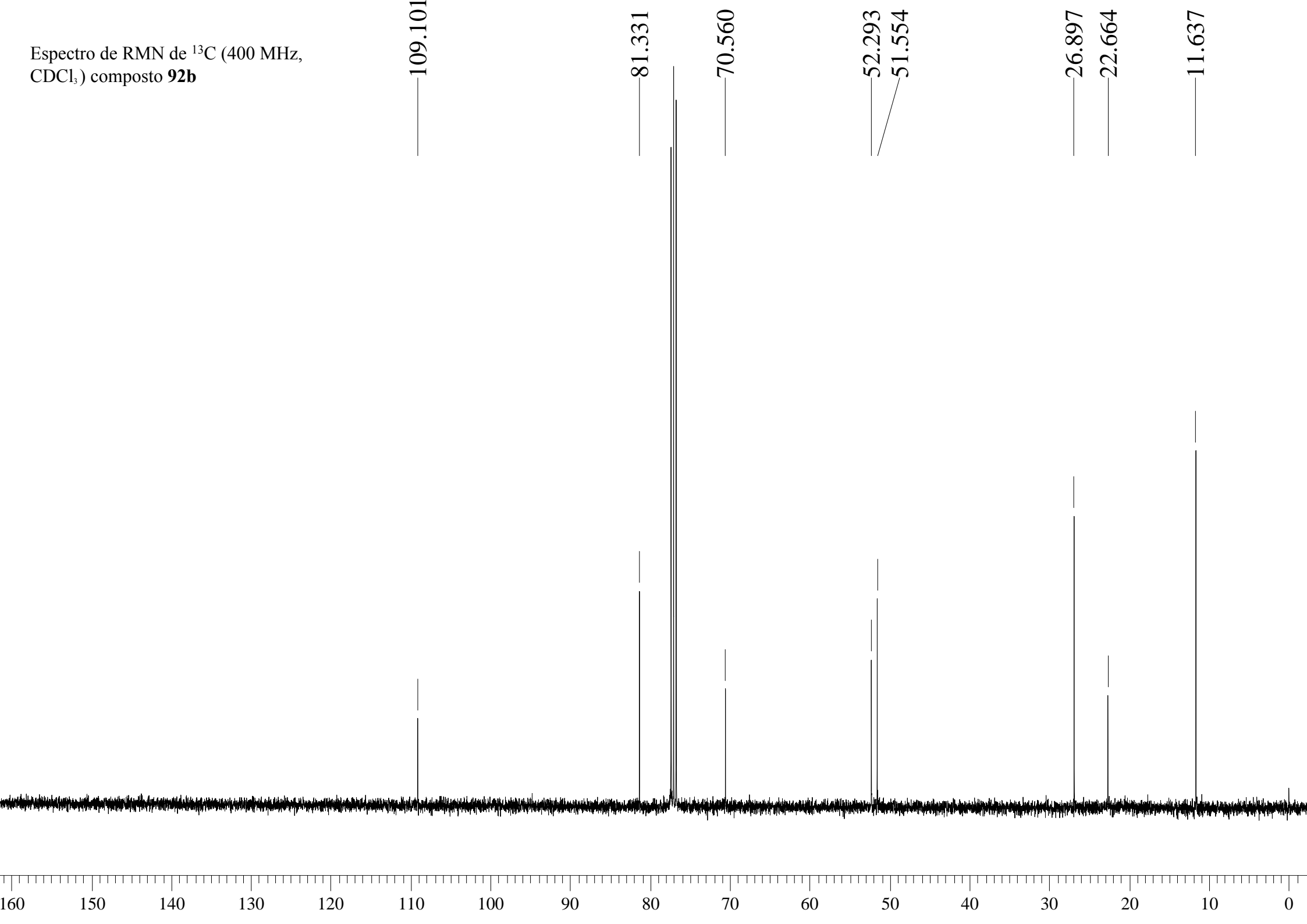


Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)
Troca D_2O
composto **92b**

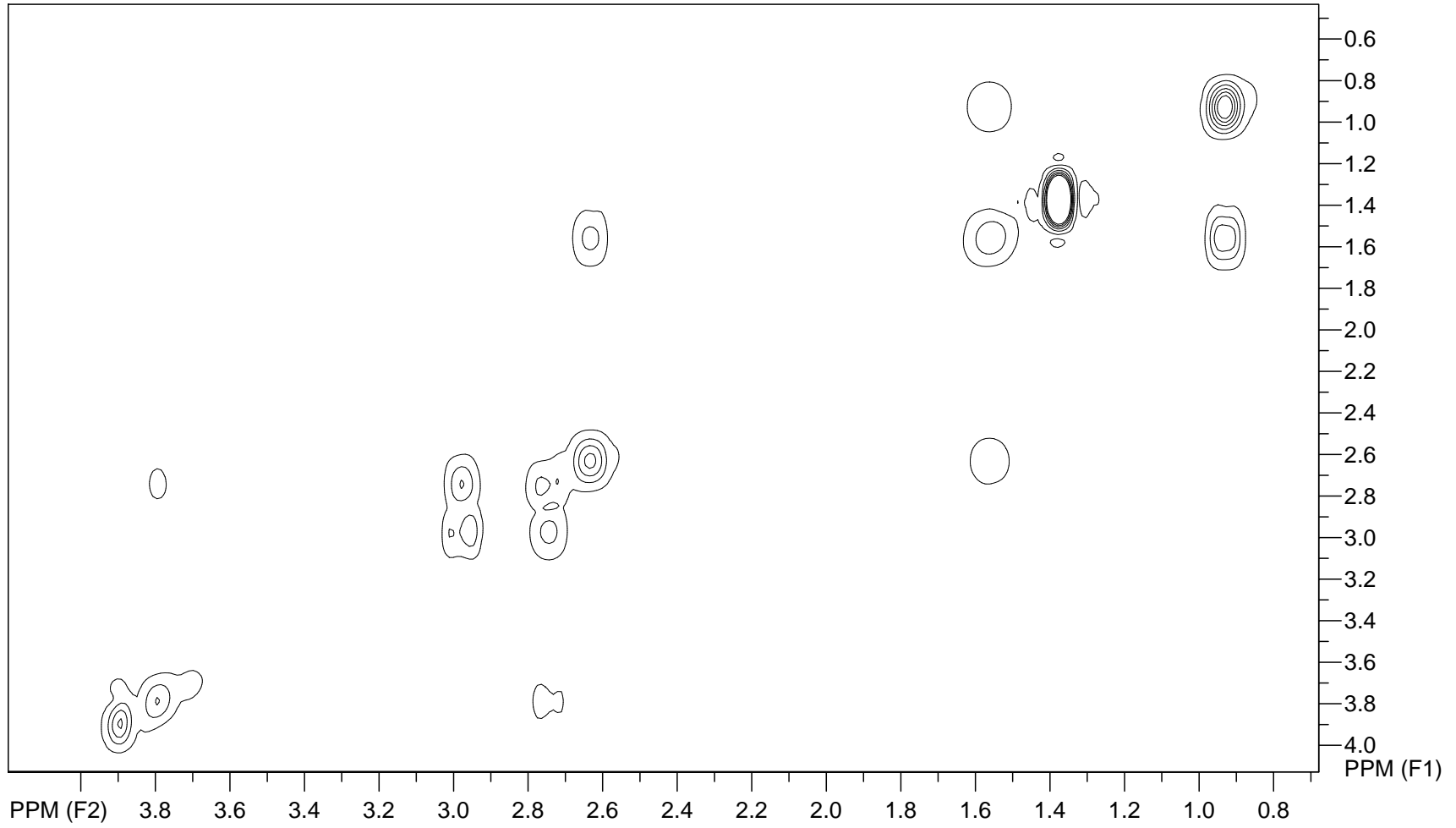
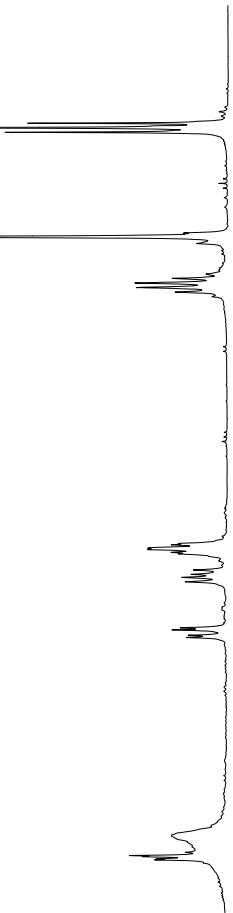
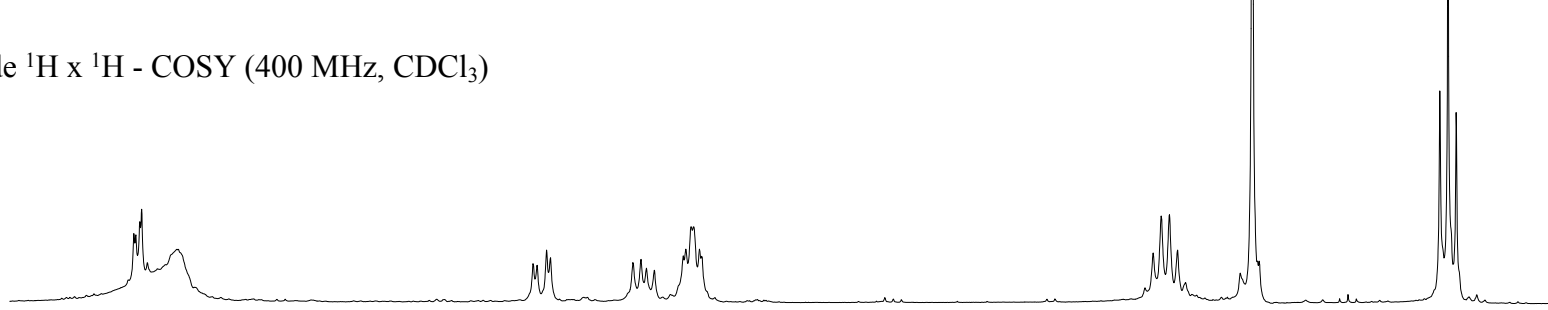
3.919
3.915
3.908
3.904
3.894
3.929
3.839
3.835
3.828
3.824
3.821
3.817
3.807



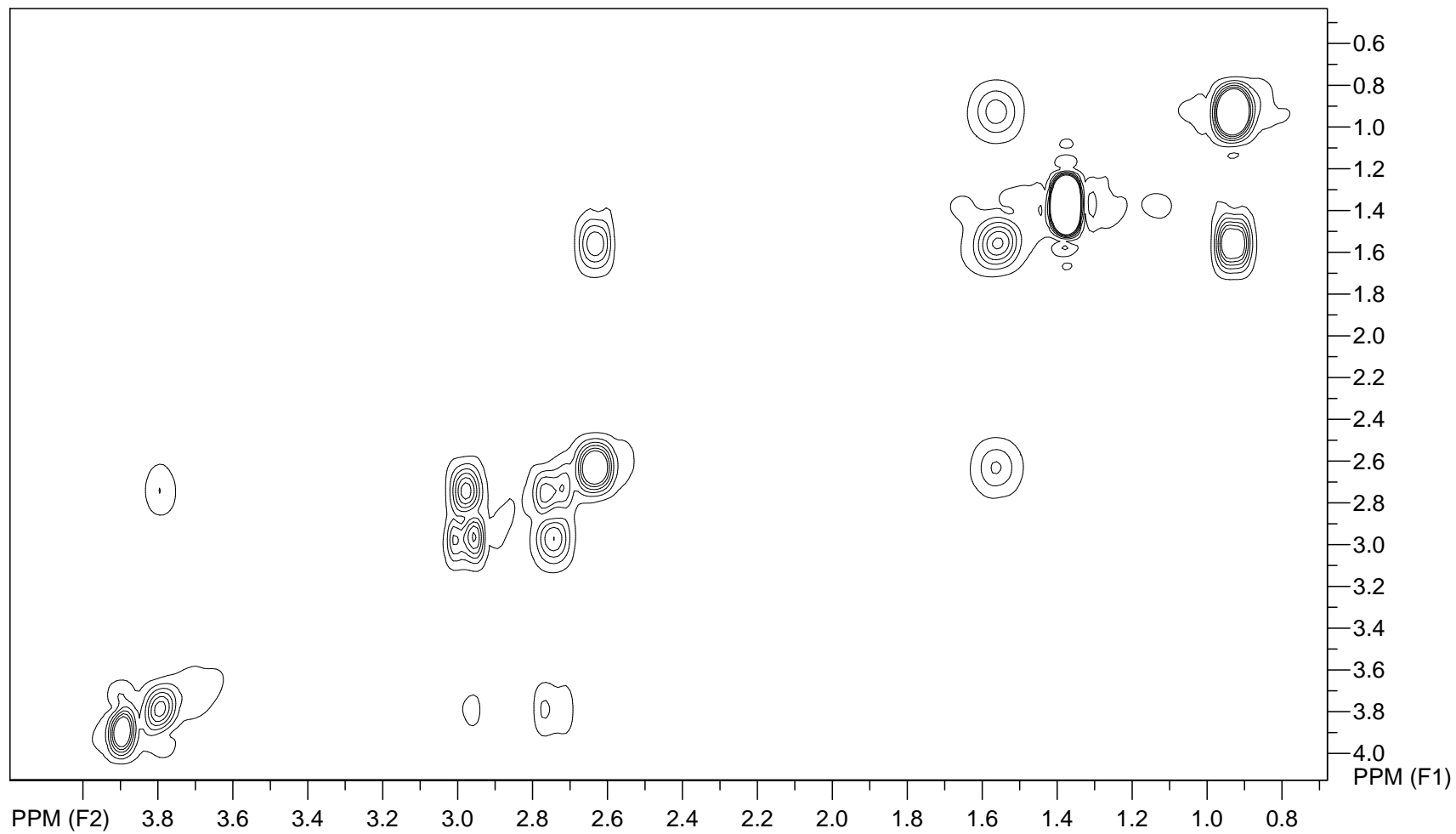
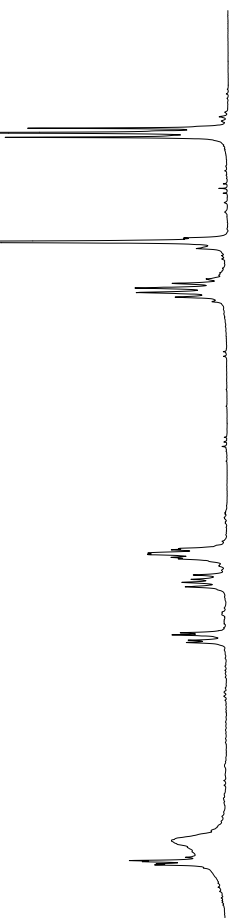
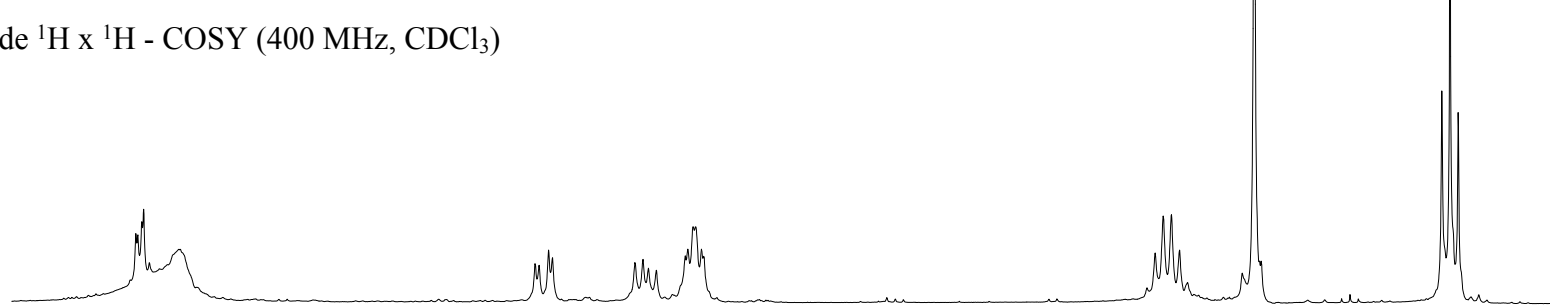
Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) composto **92b**



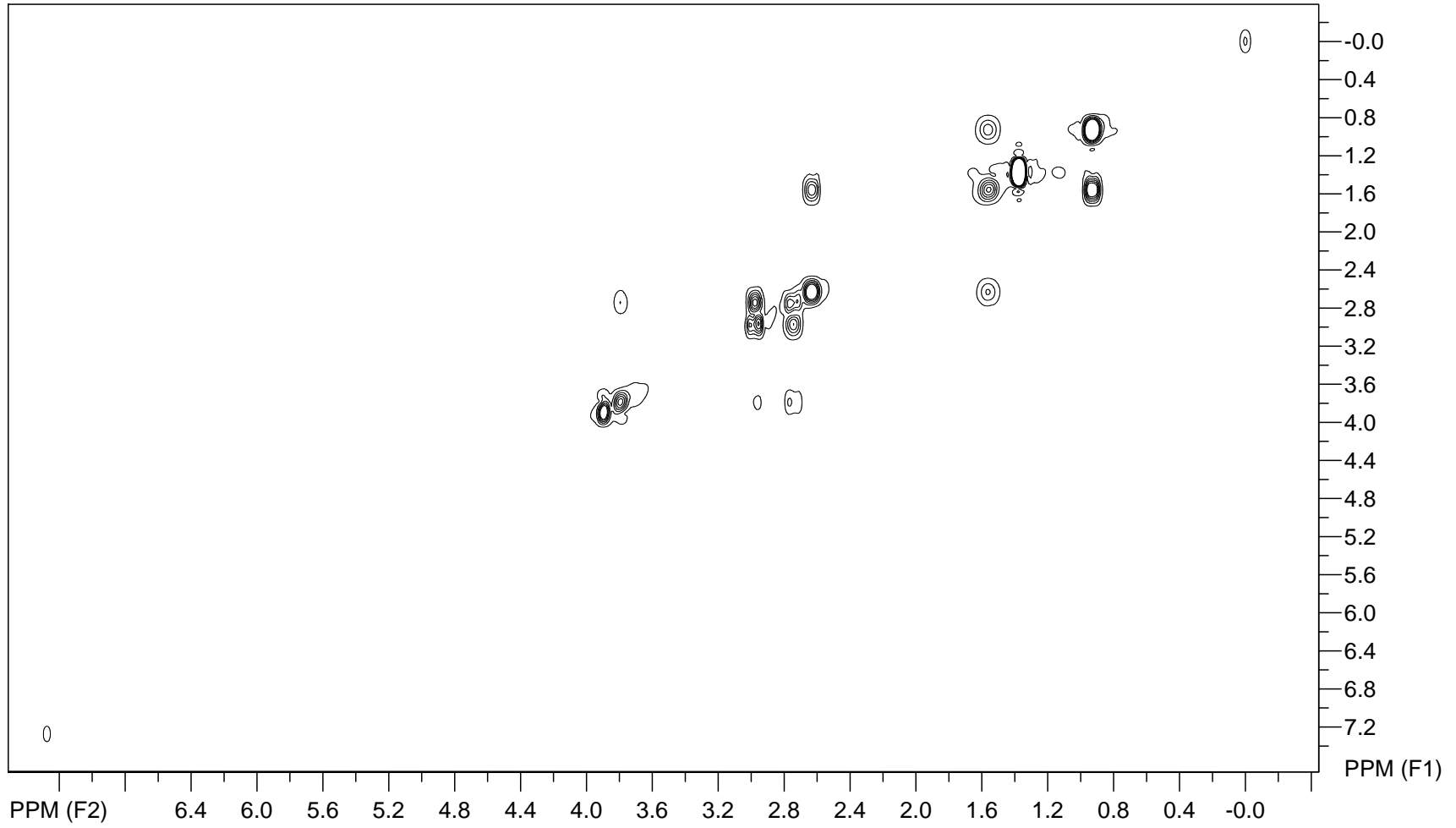
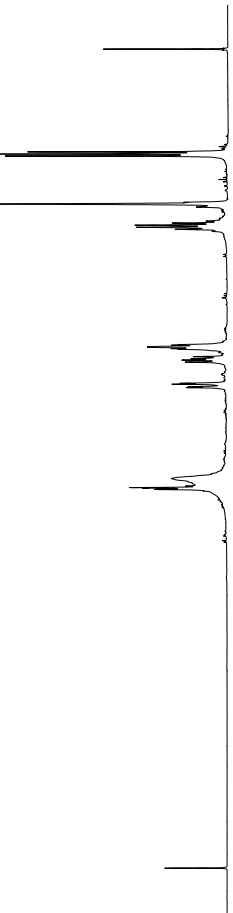
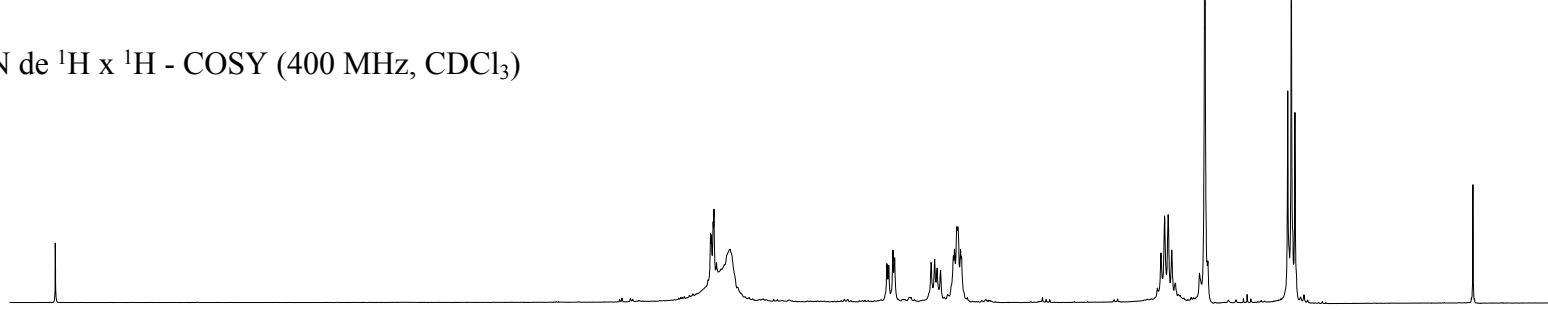
Espectro de RMN de $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ - COSY (400 MHz, CDCl_3)
composto **92b**



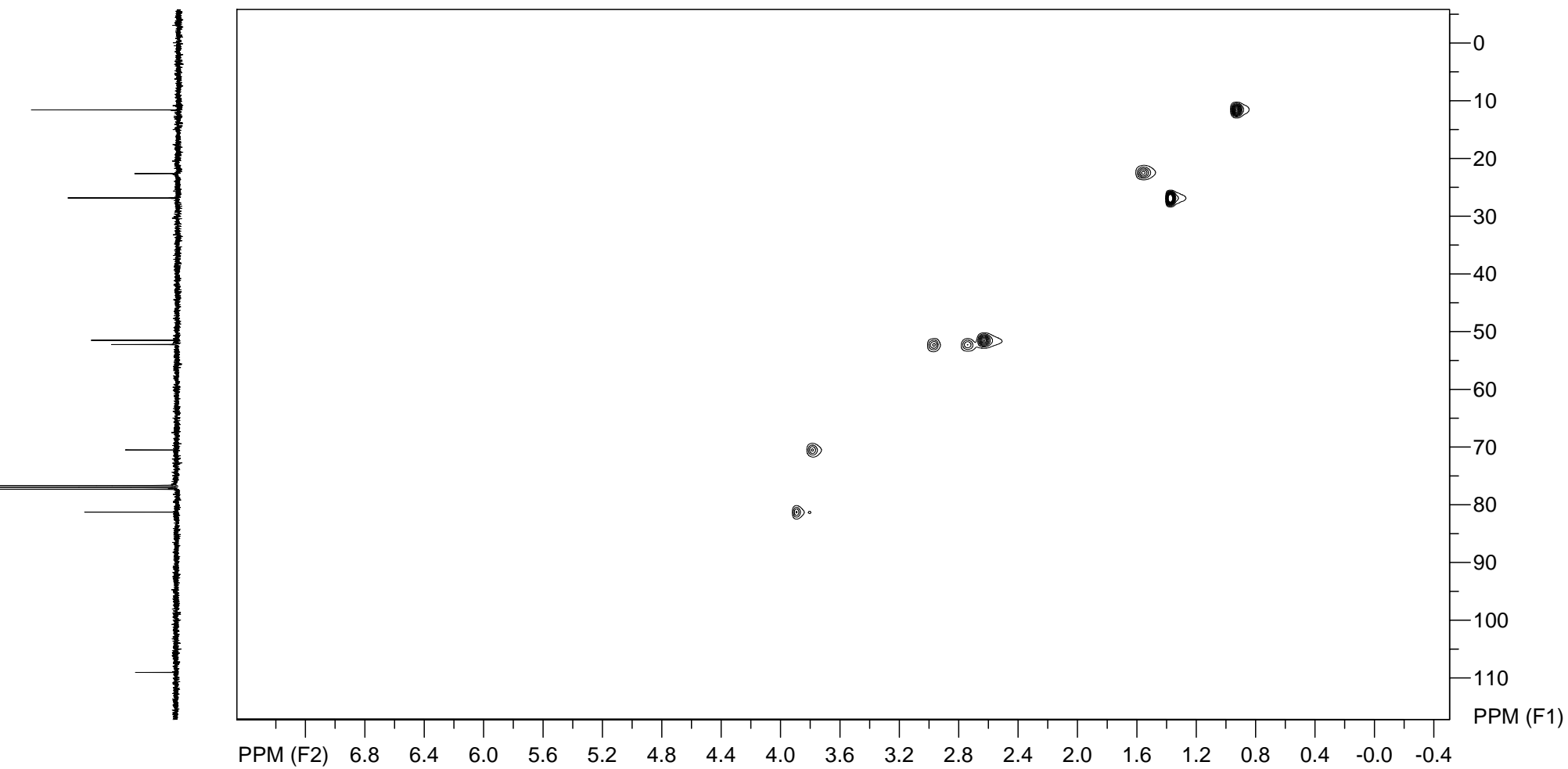
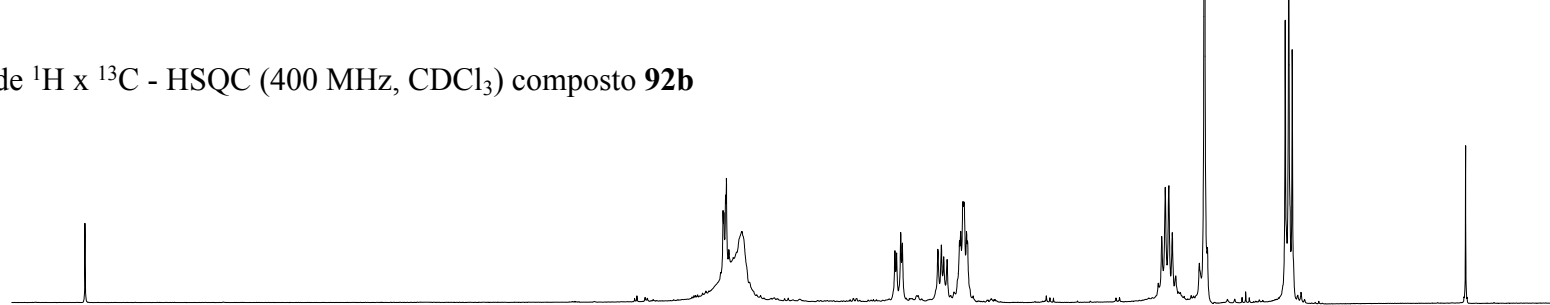
Espectro de RMN de ^1H x ^1H - COSY (400 MHz, CDCl_3)
composto **92b**



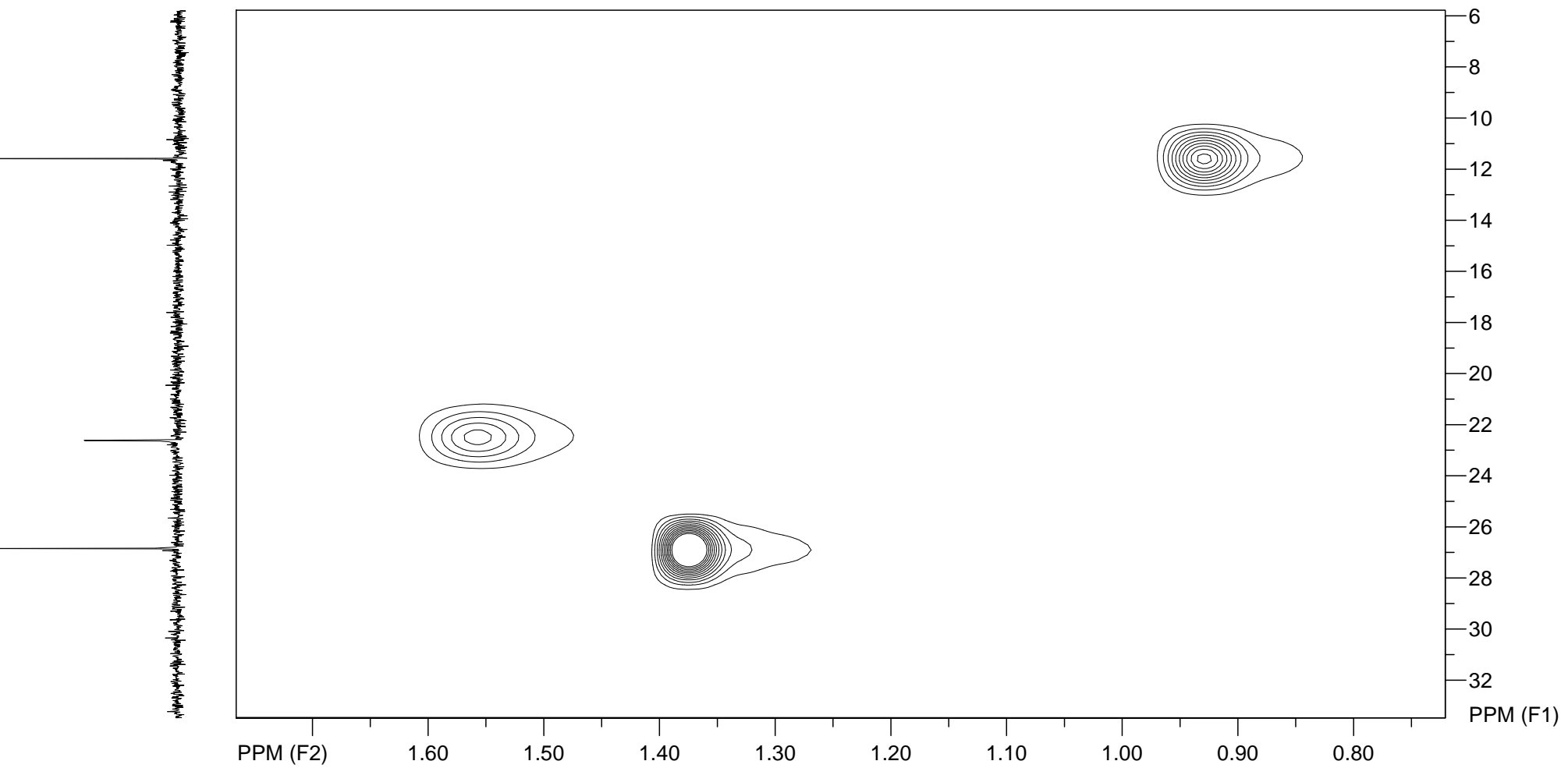
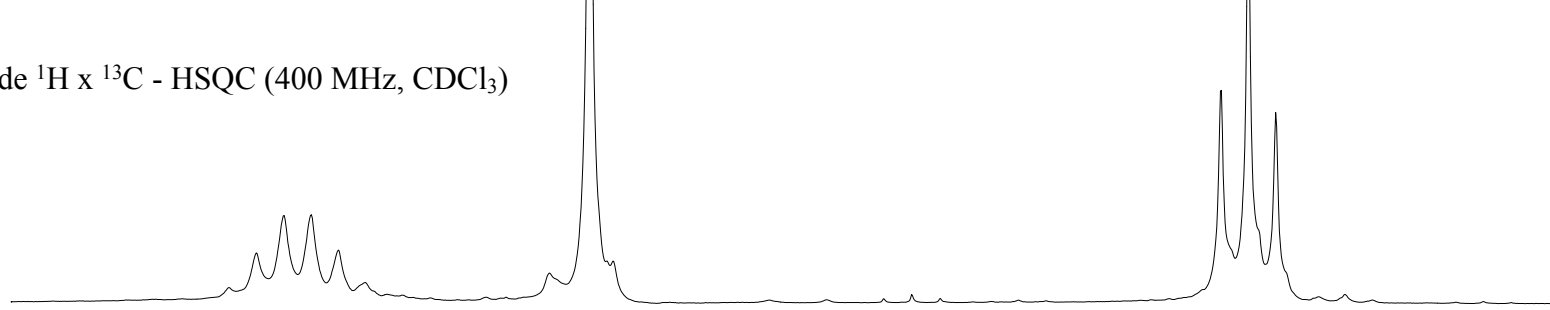
Espectro de RMN de $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ - COSY (400 MHz, CDCl_3)
composto **92b**



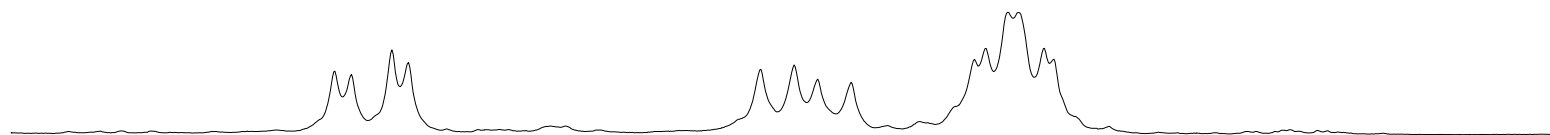
Espectro de RMN de ^1H x ^{13}C - HSQC (400 MHz, CDCl_3) composto **92b**



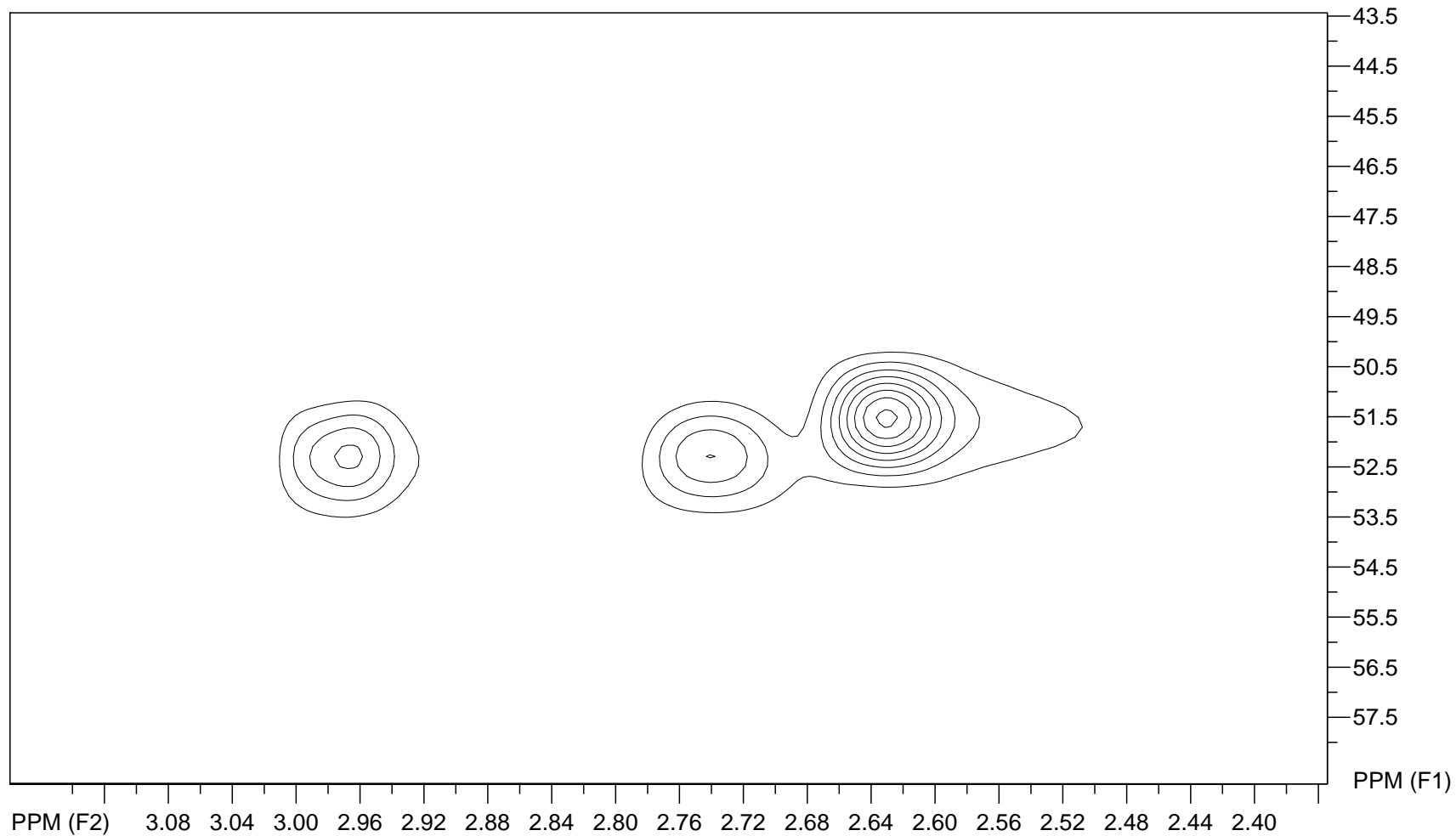
Espectro de RMN de ^1H x ^{13}C - HSQC (400 MHz, CDCl_3)
composto **92b**



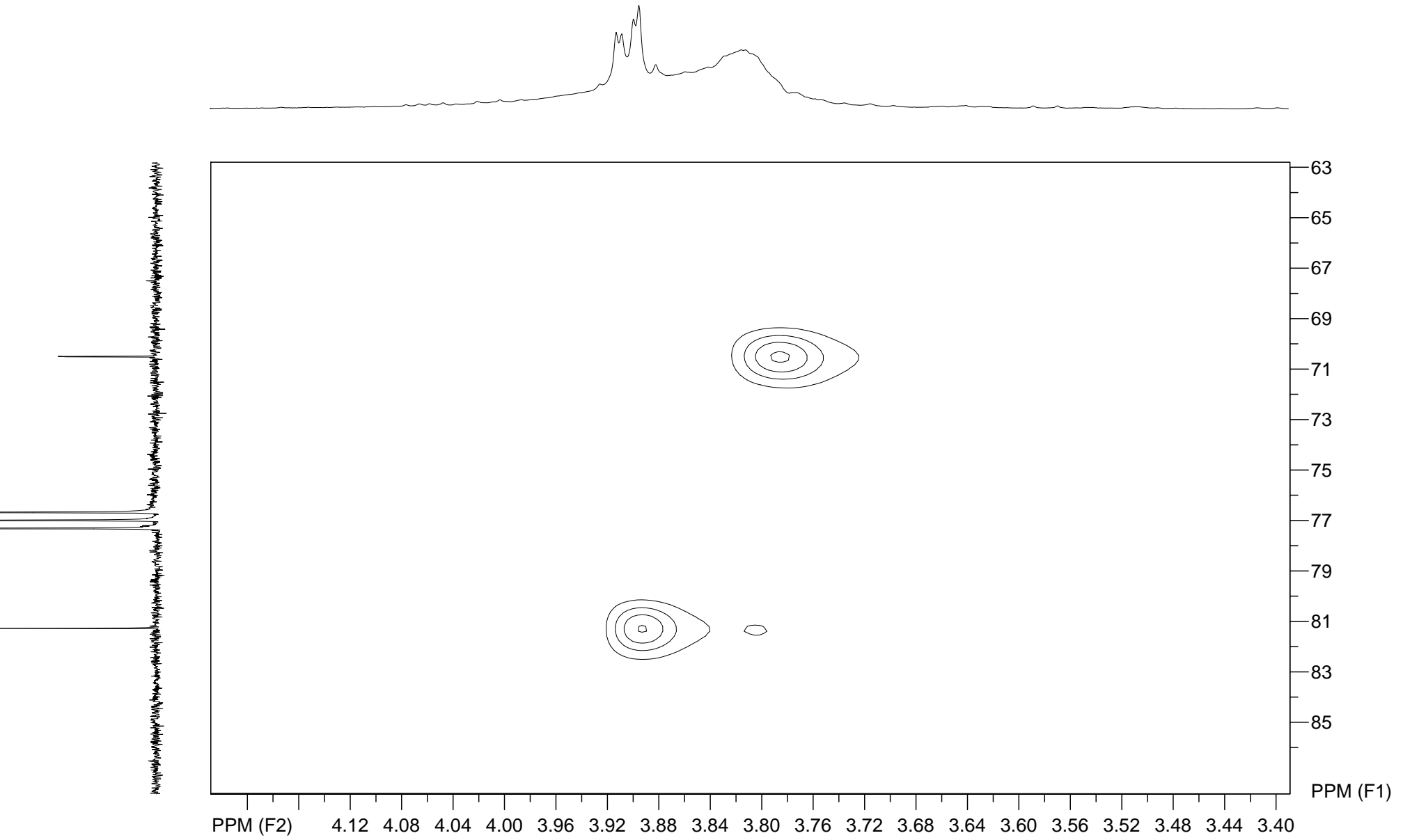
Espectro de RMN de ^1H x ^{13}C - HSQC (400 MHz, CDCl_3) composto **92b**

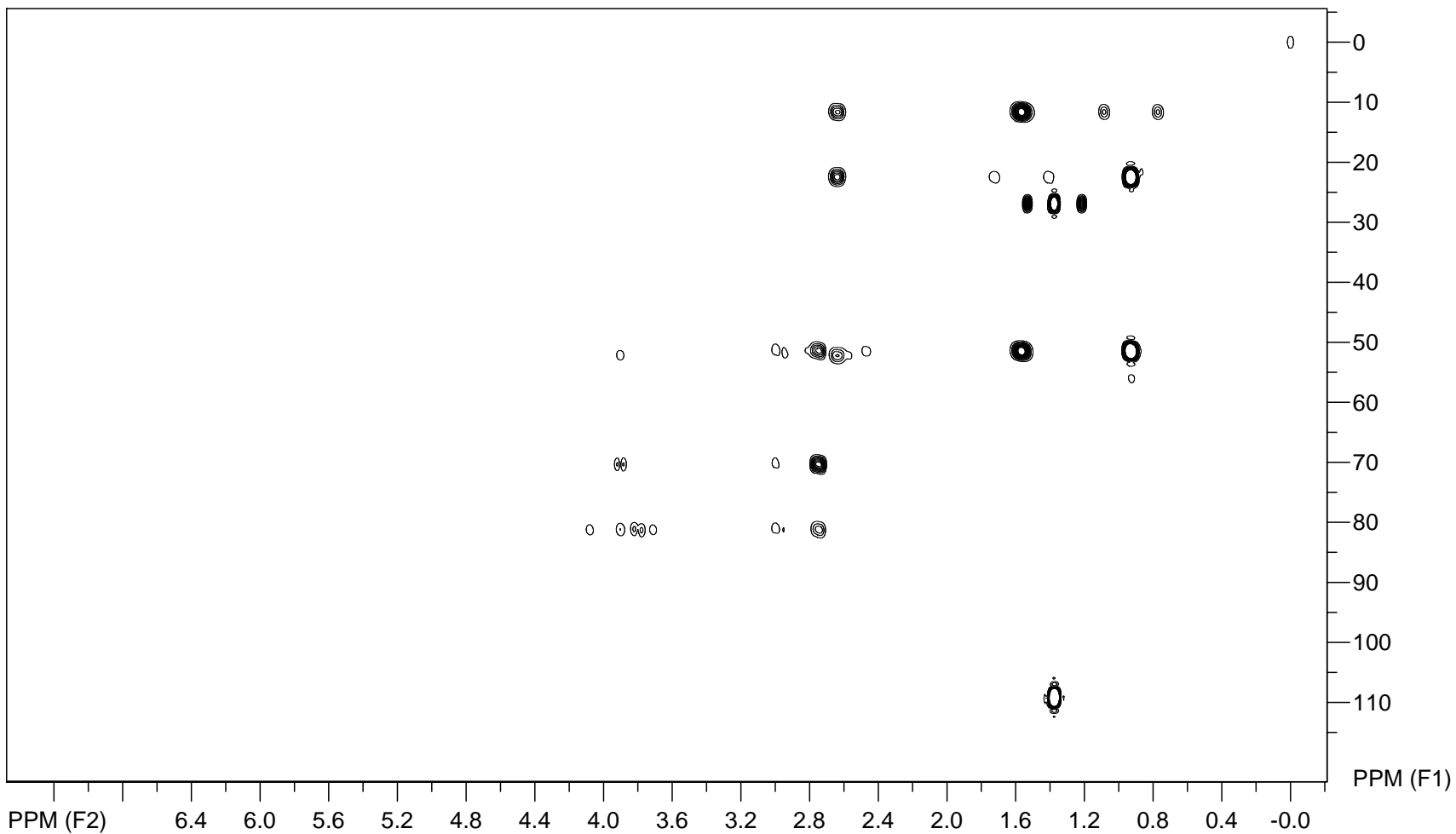
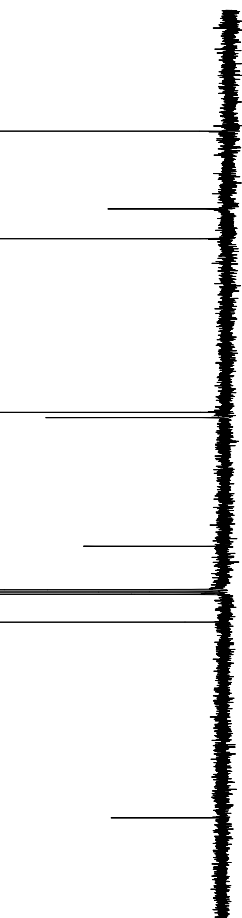
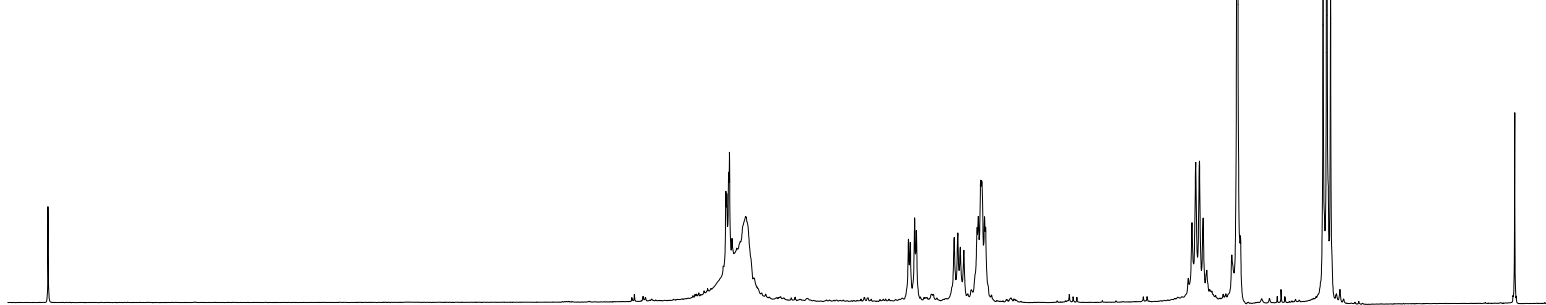


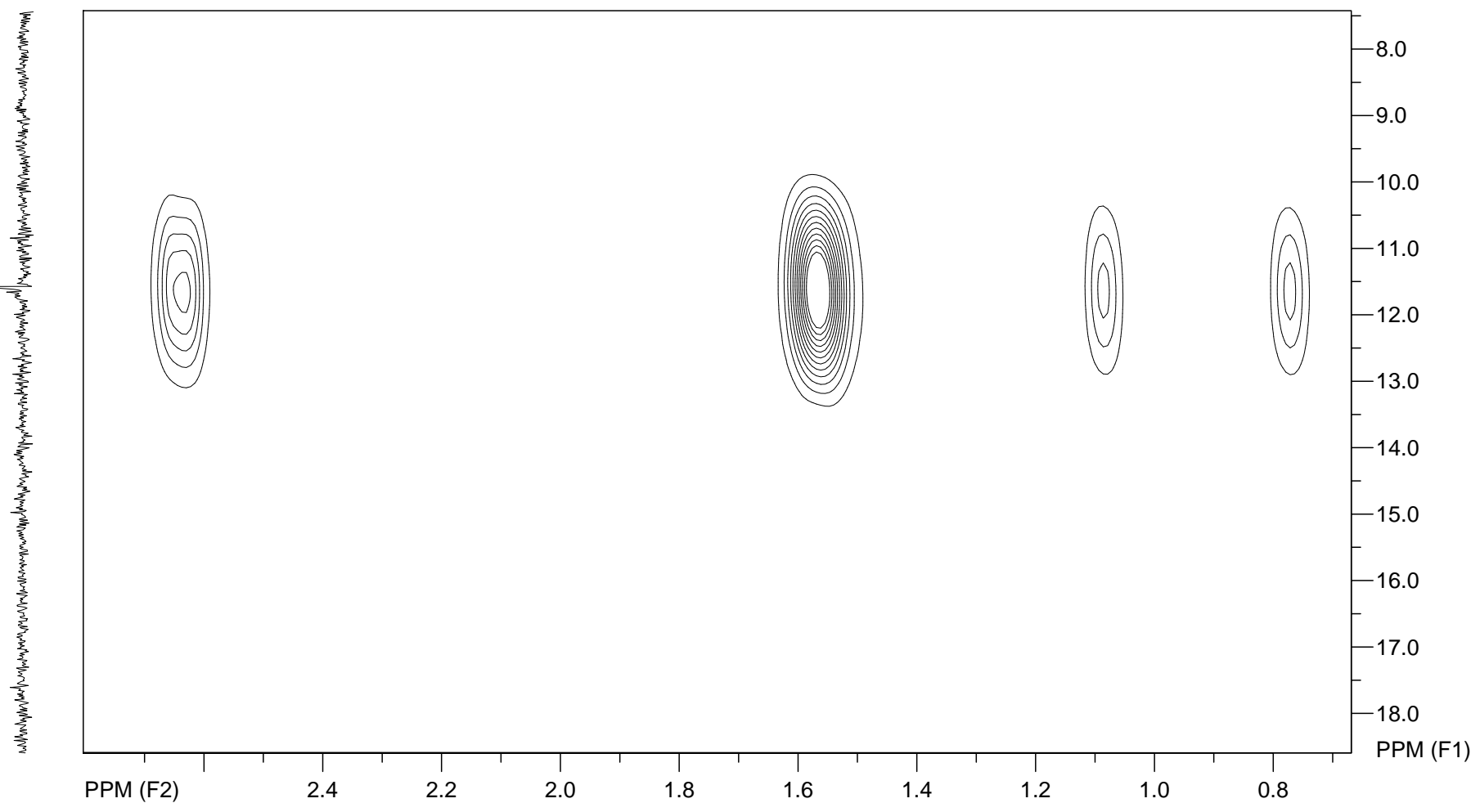
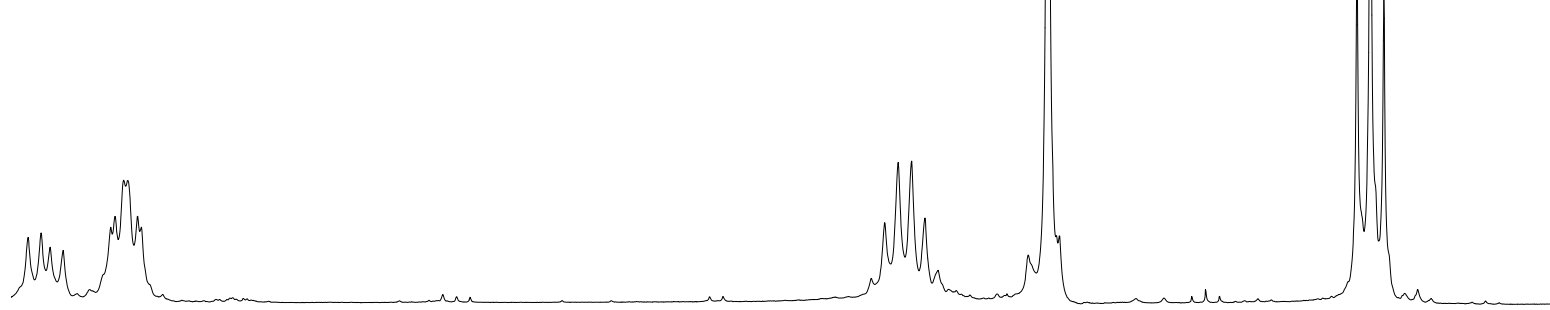
Vertical axis label for the 1D ^{13}C NMR spectrum, showing chemical shifts in PPM (F1).

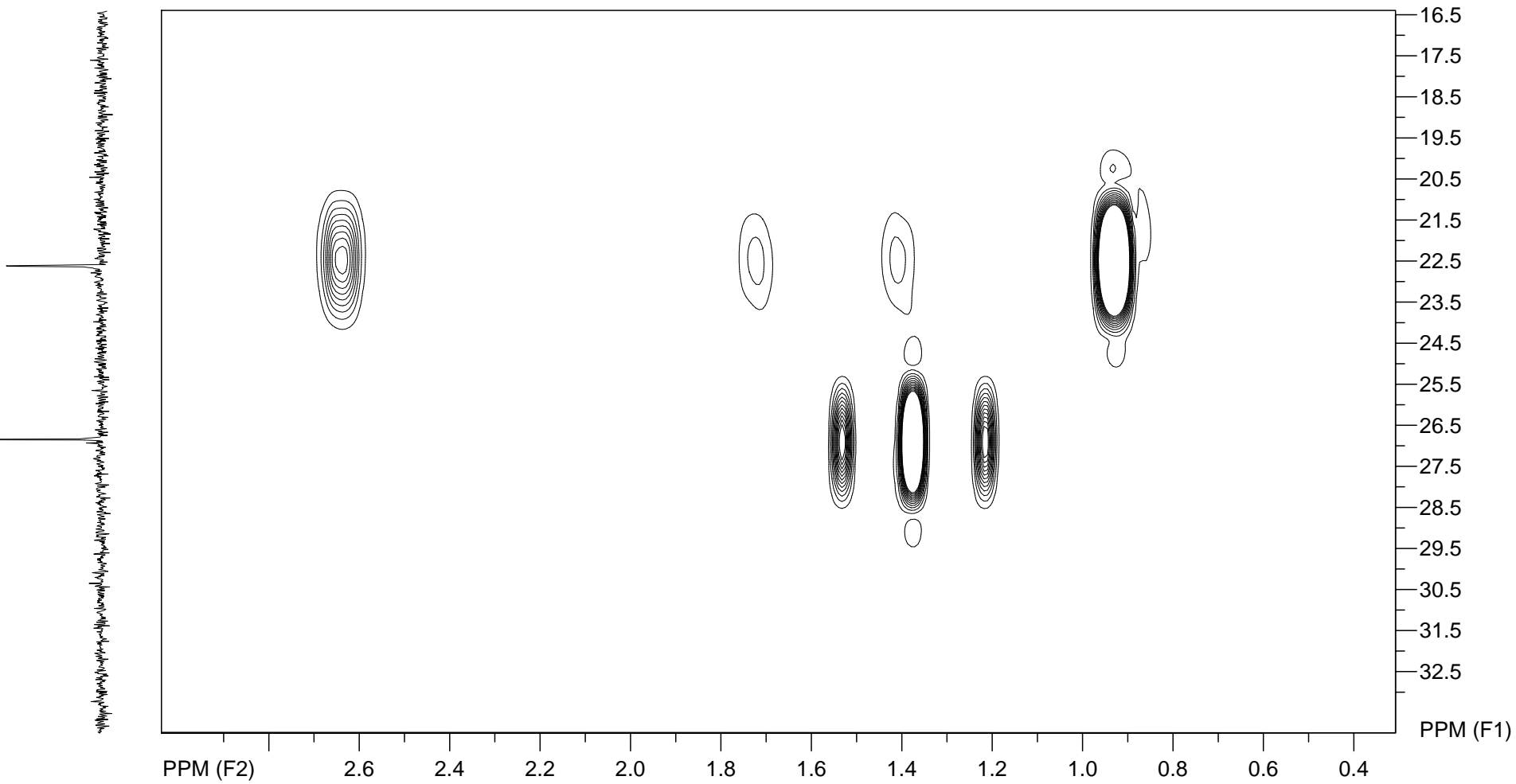
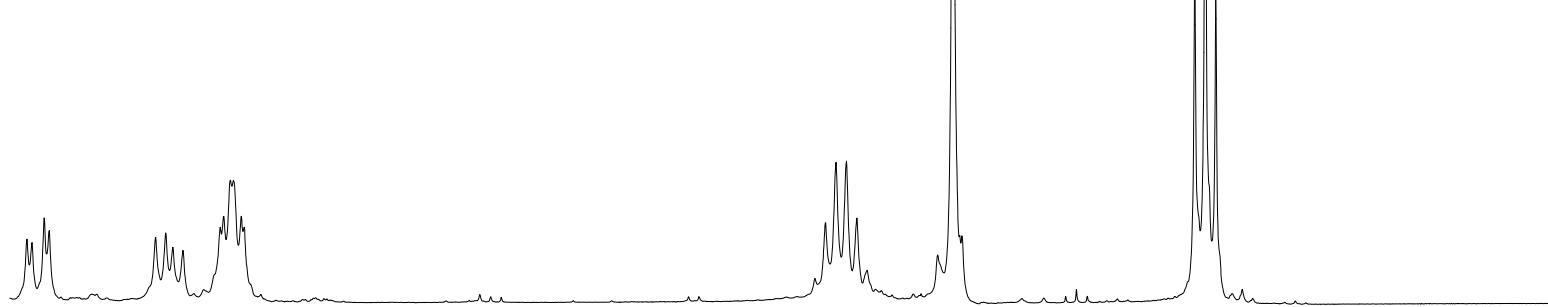


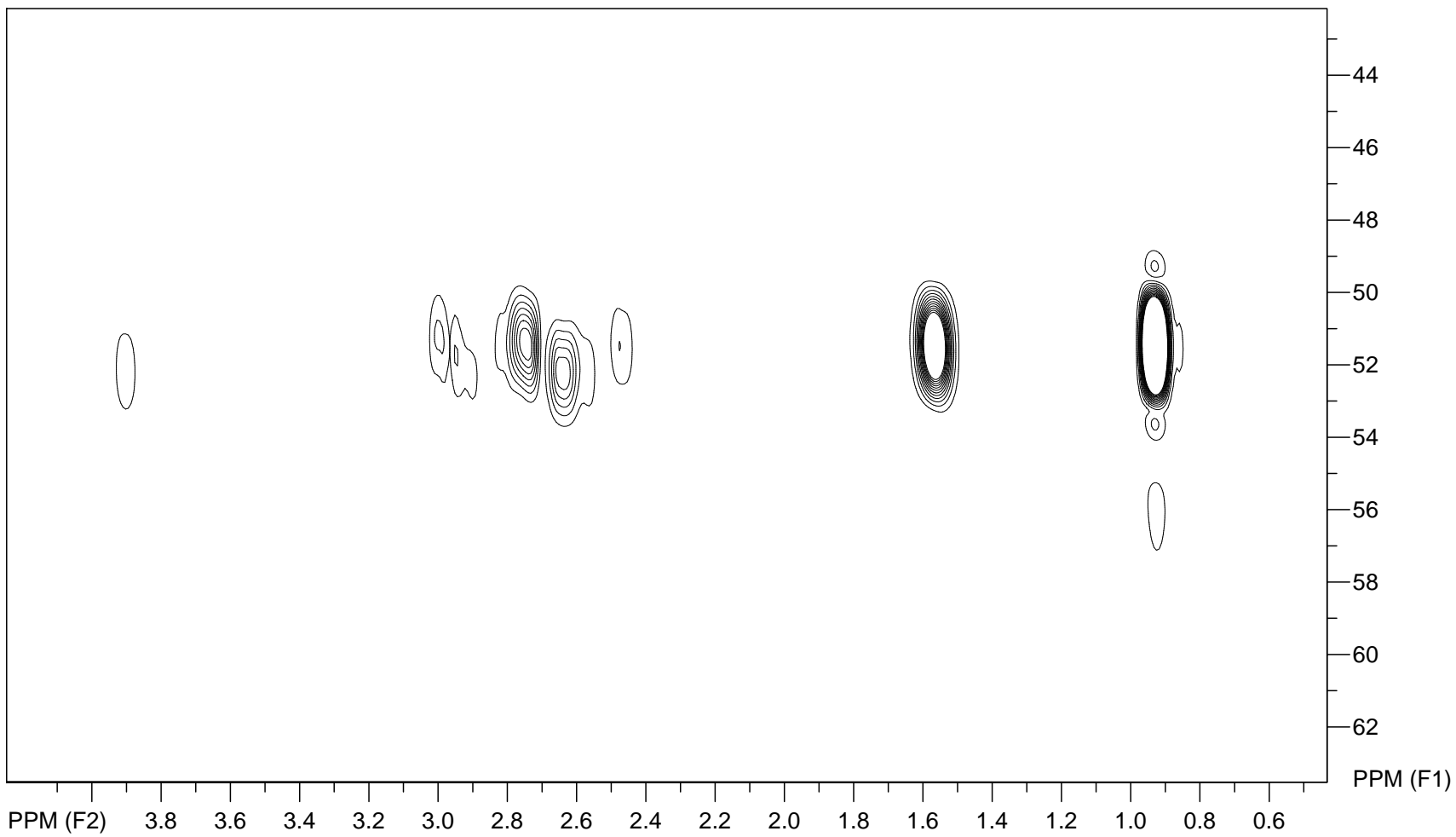
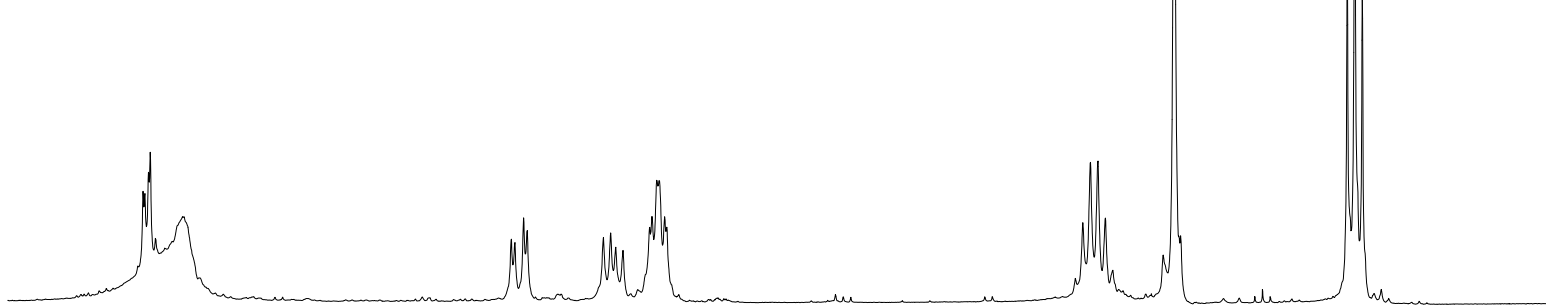
Espectro de RMN de ^1H x ^{13}C - HSQC (400 MHz, CDCl_3) composto **92b**

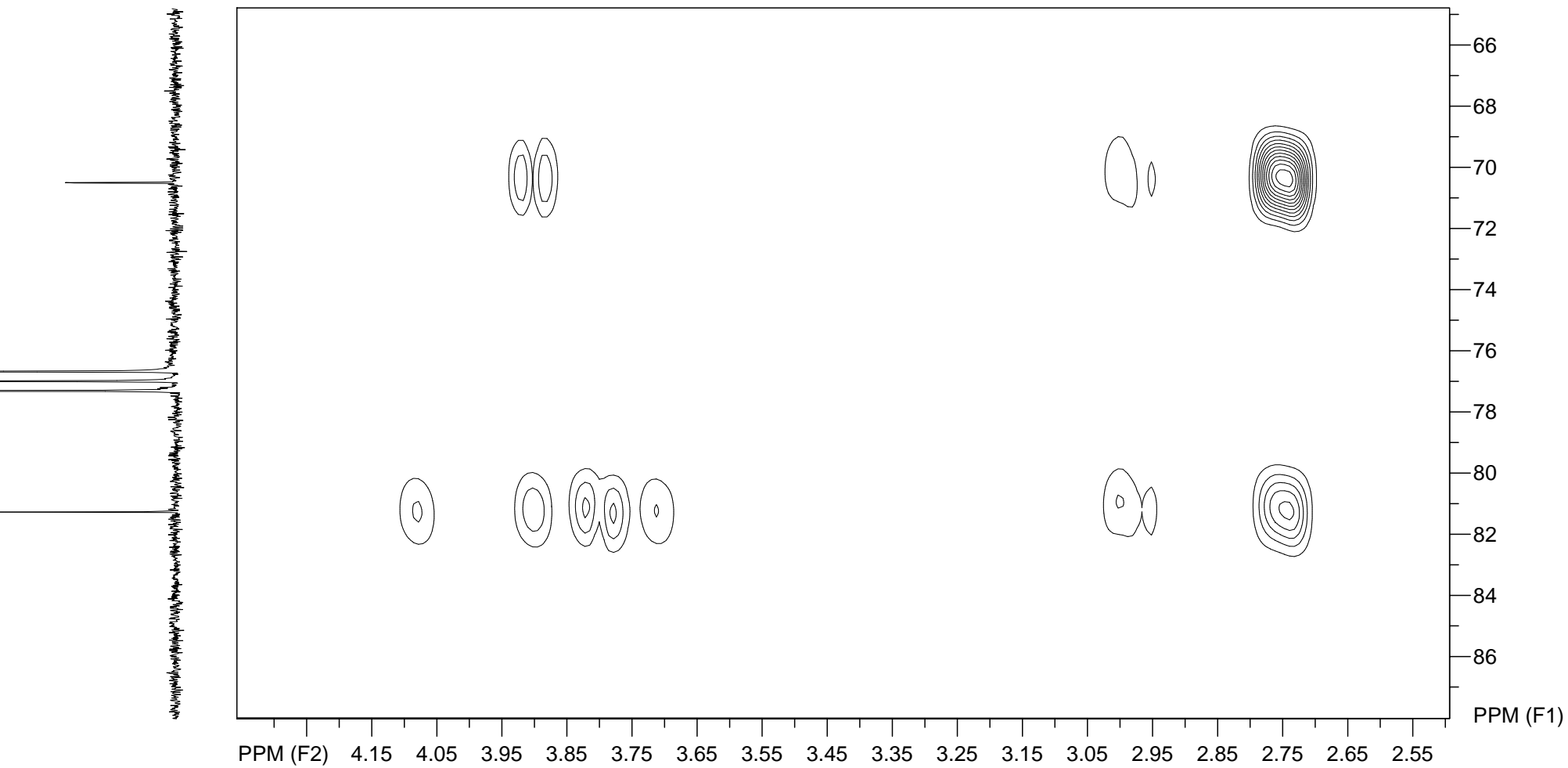
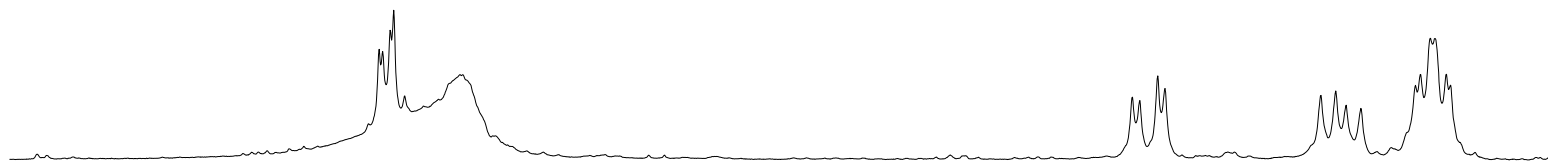


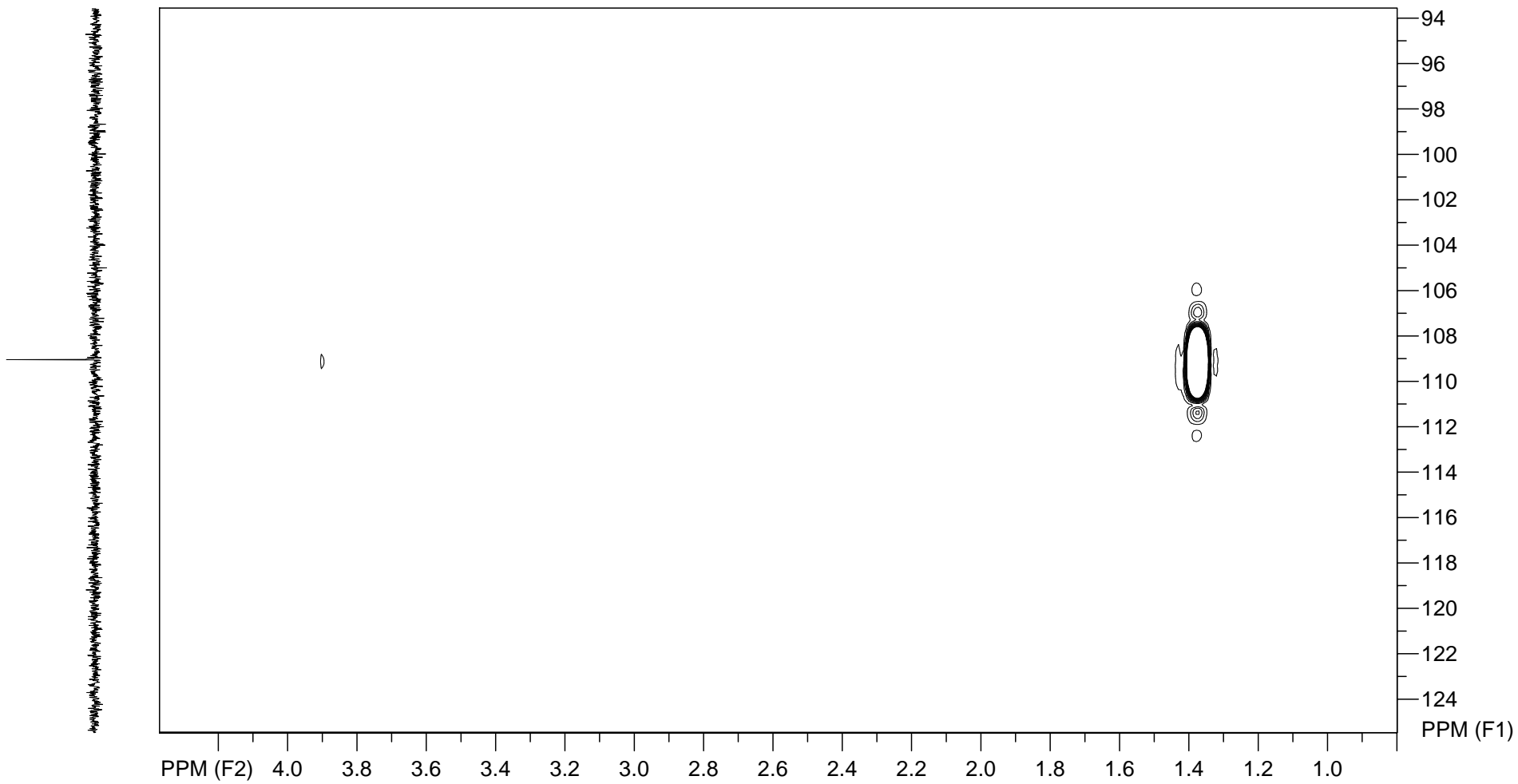
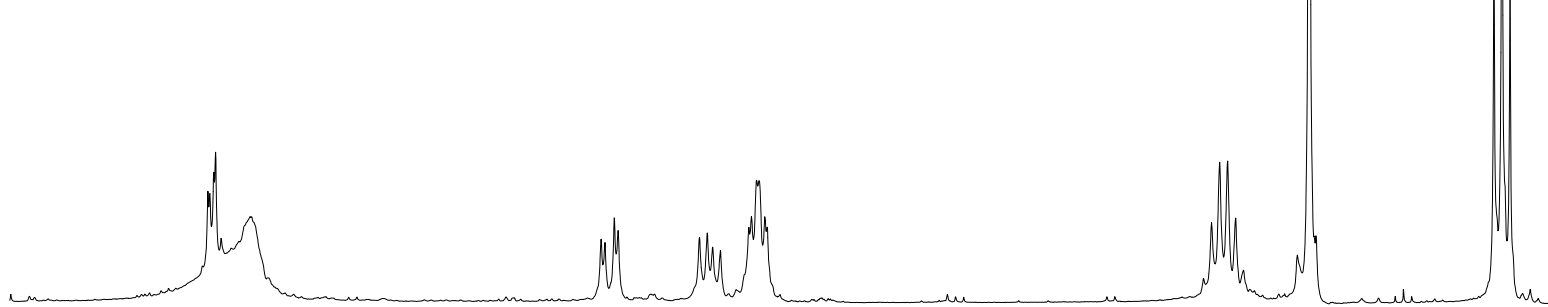


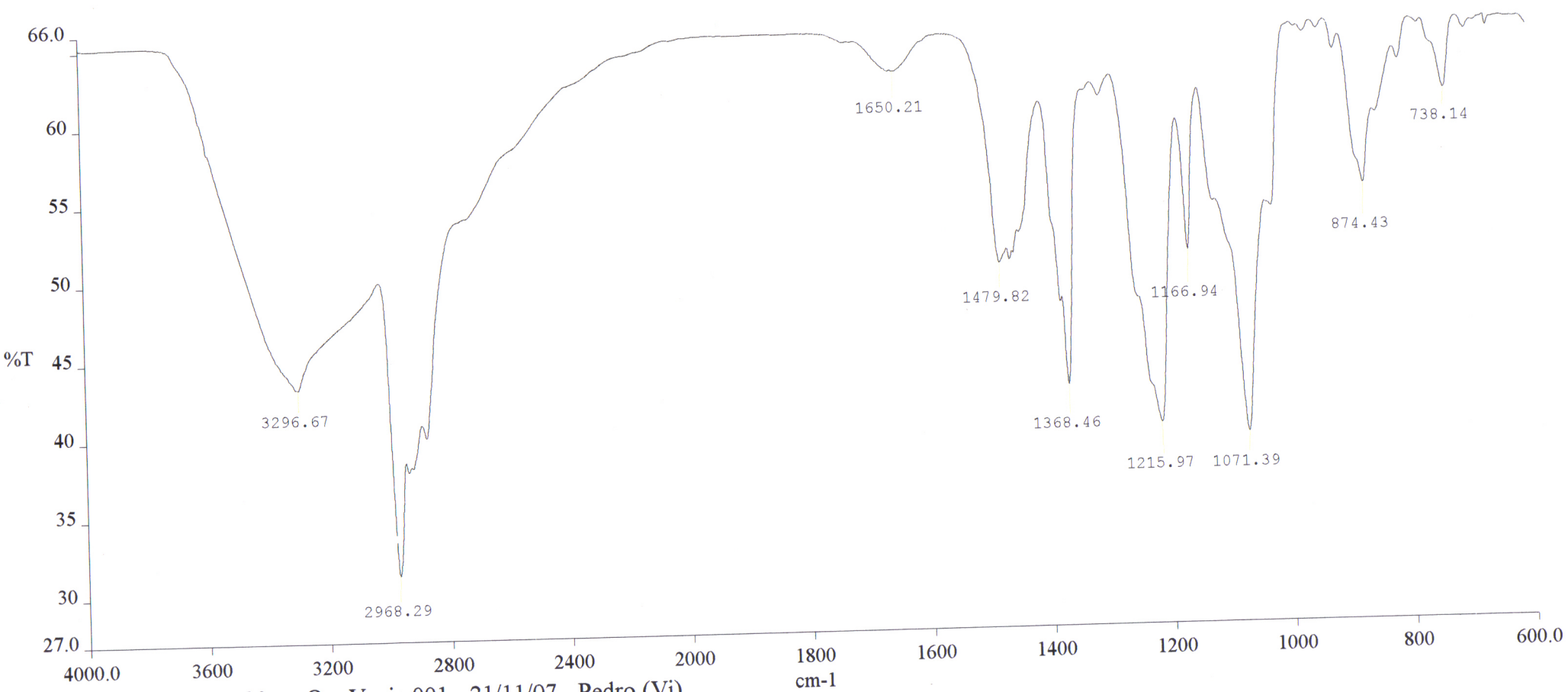








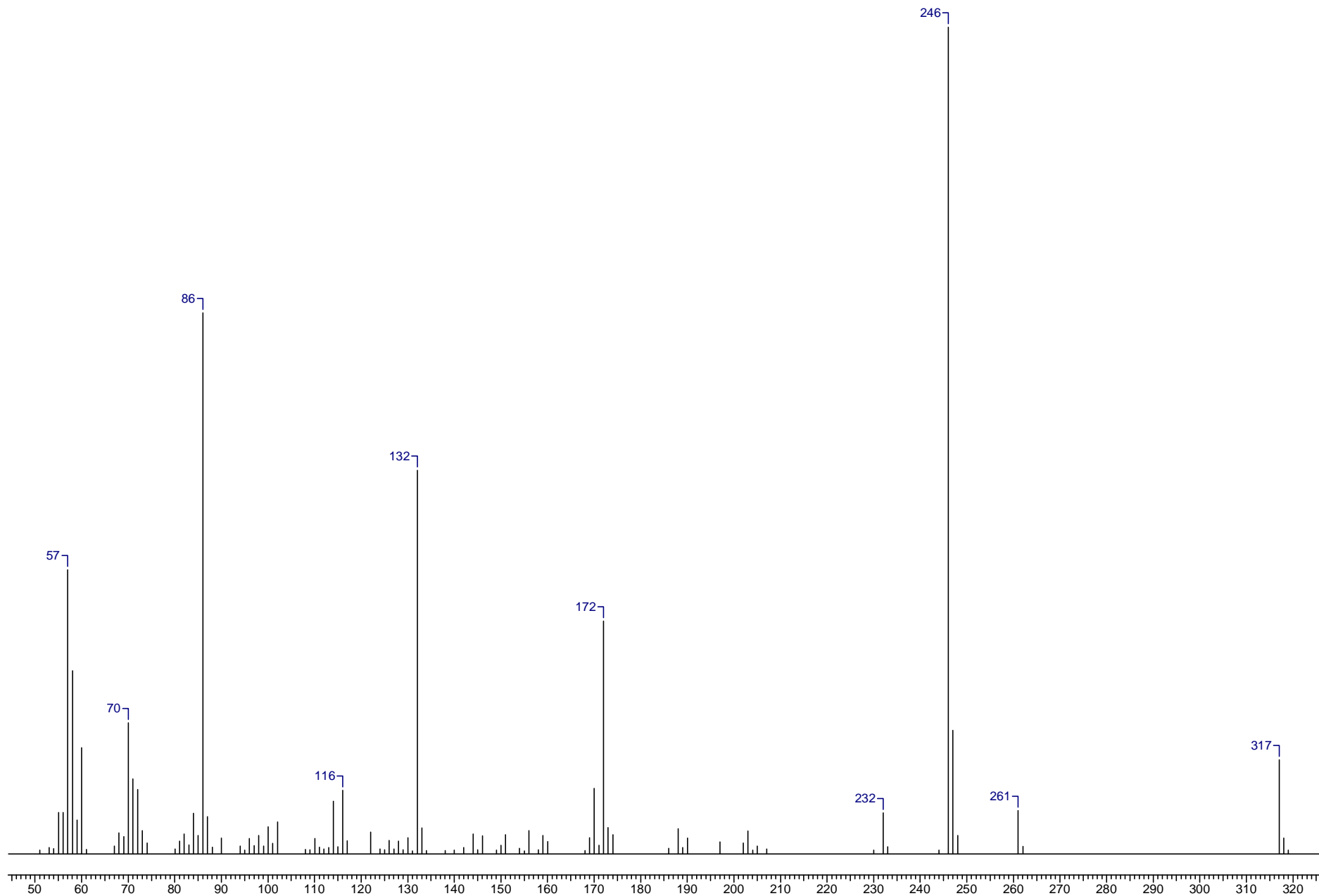




— Pman 80 Op. Vania.001 - 21/11/07 - Pedro (Vi)

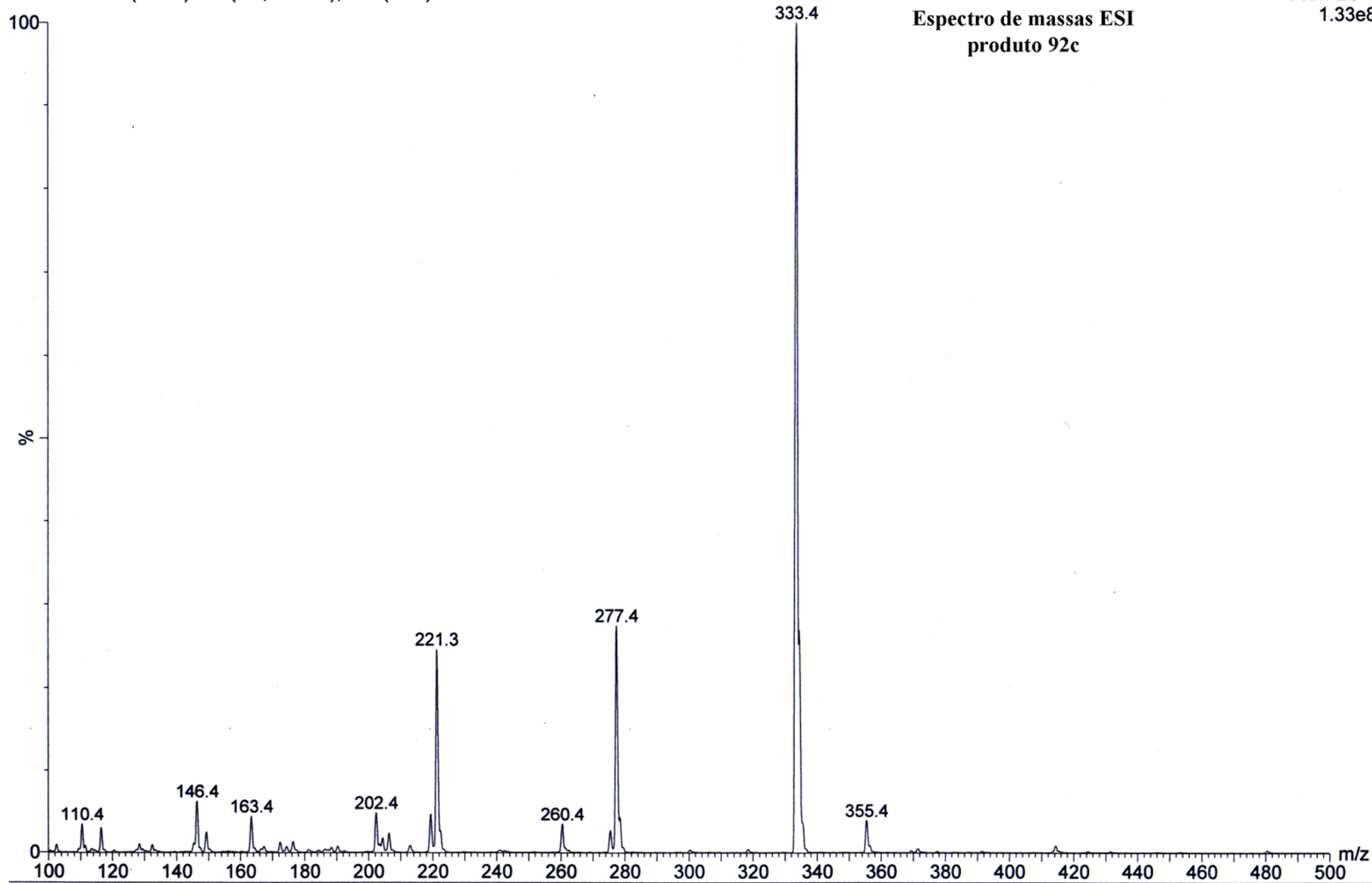
Comments:

Espectro de massas EI: composto **92c**

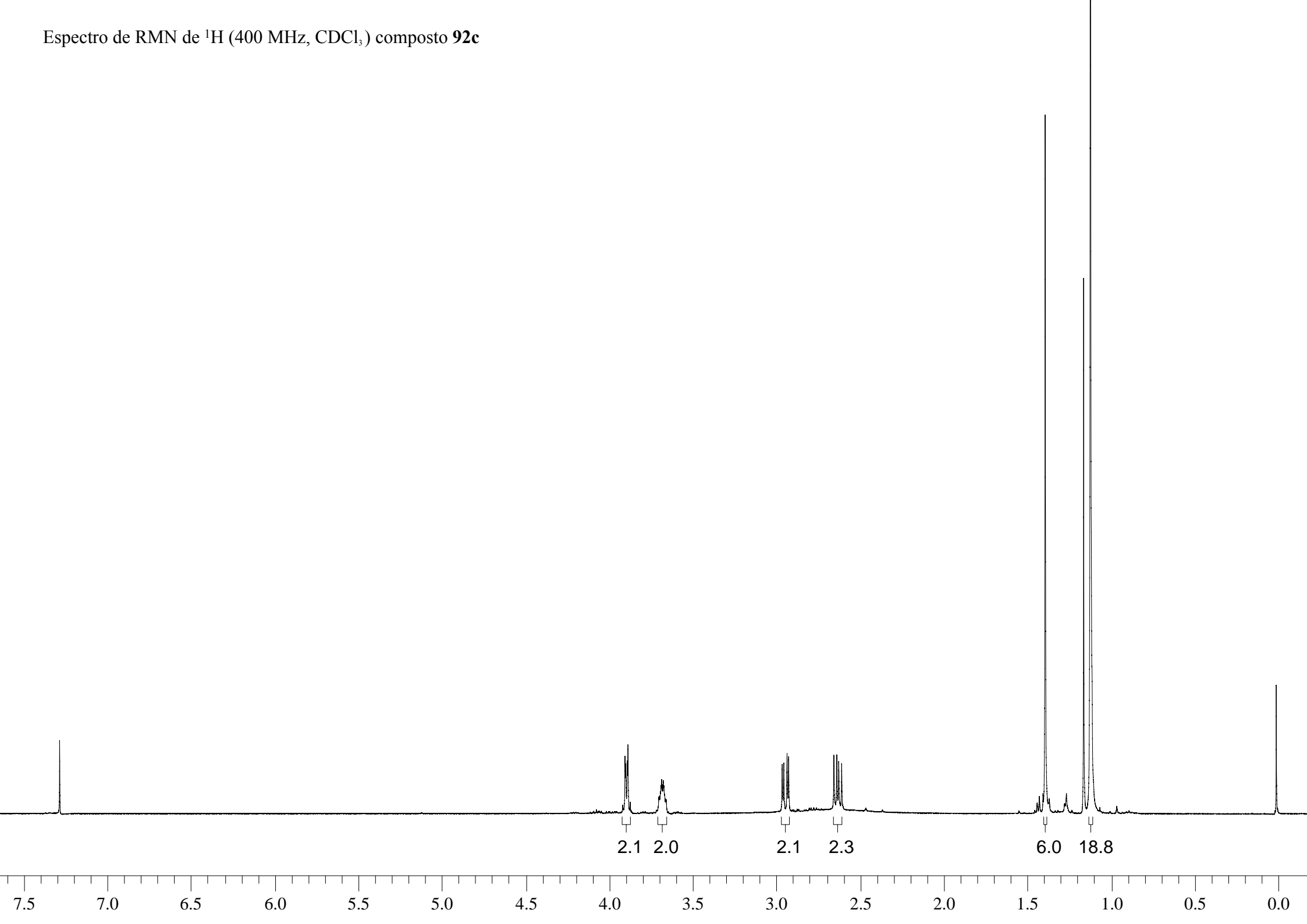


M03070796 9 (0.048) Sm (Mn, 3x0.60); Cm (2:34)

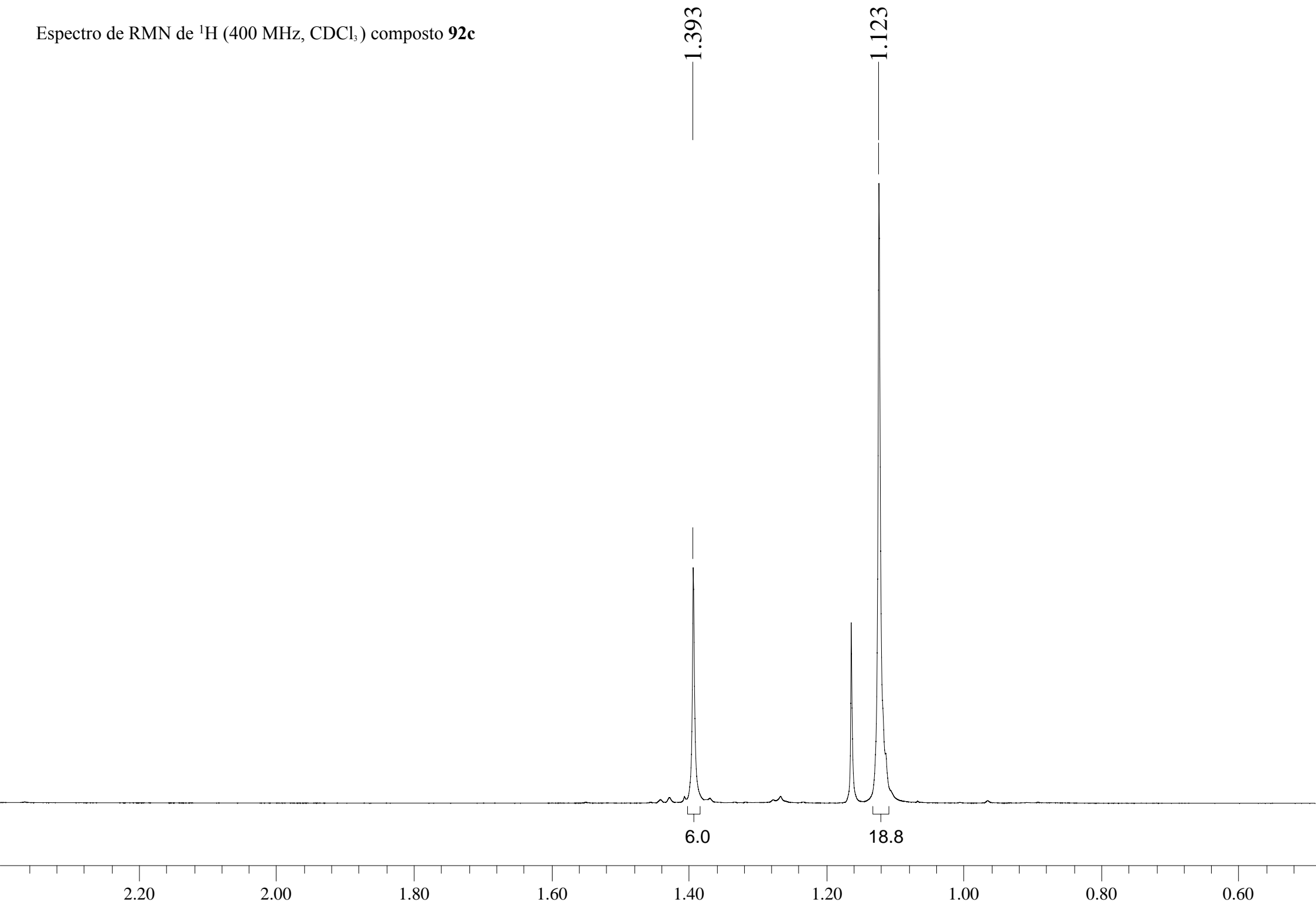
Scan ES+
1.33e8



Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) composto **92c**



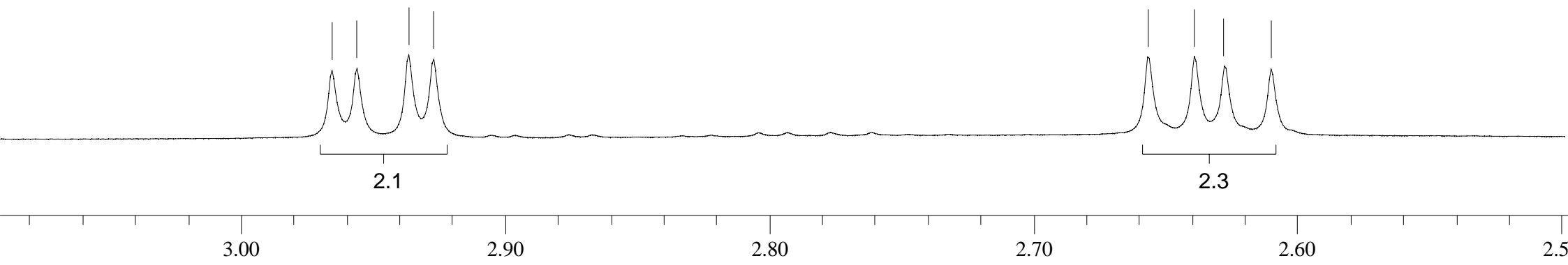
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) composto **92c**



Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) composto **92c**

2.965
2.956
2.936
2.927

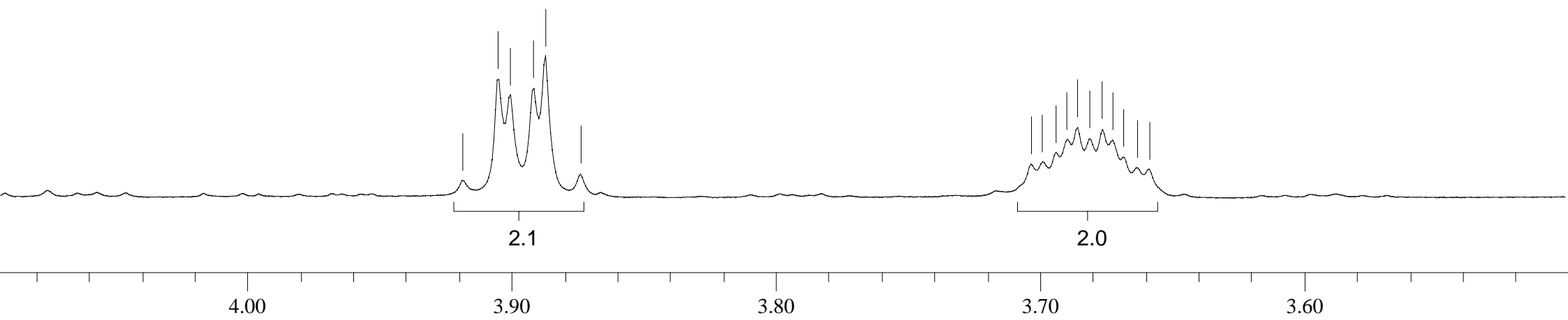
2.656
2.639
2.627
2.610



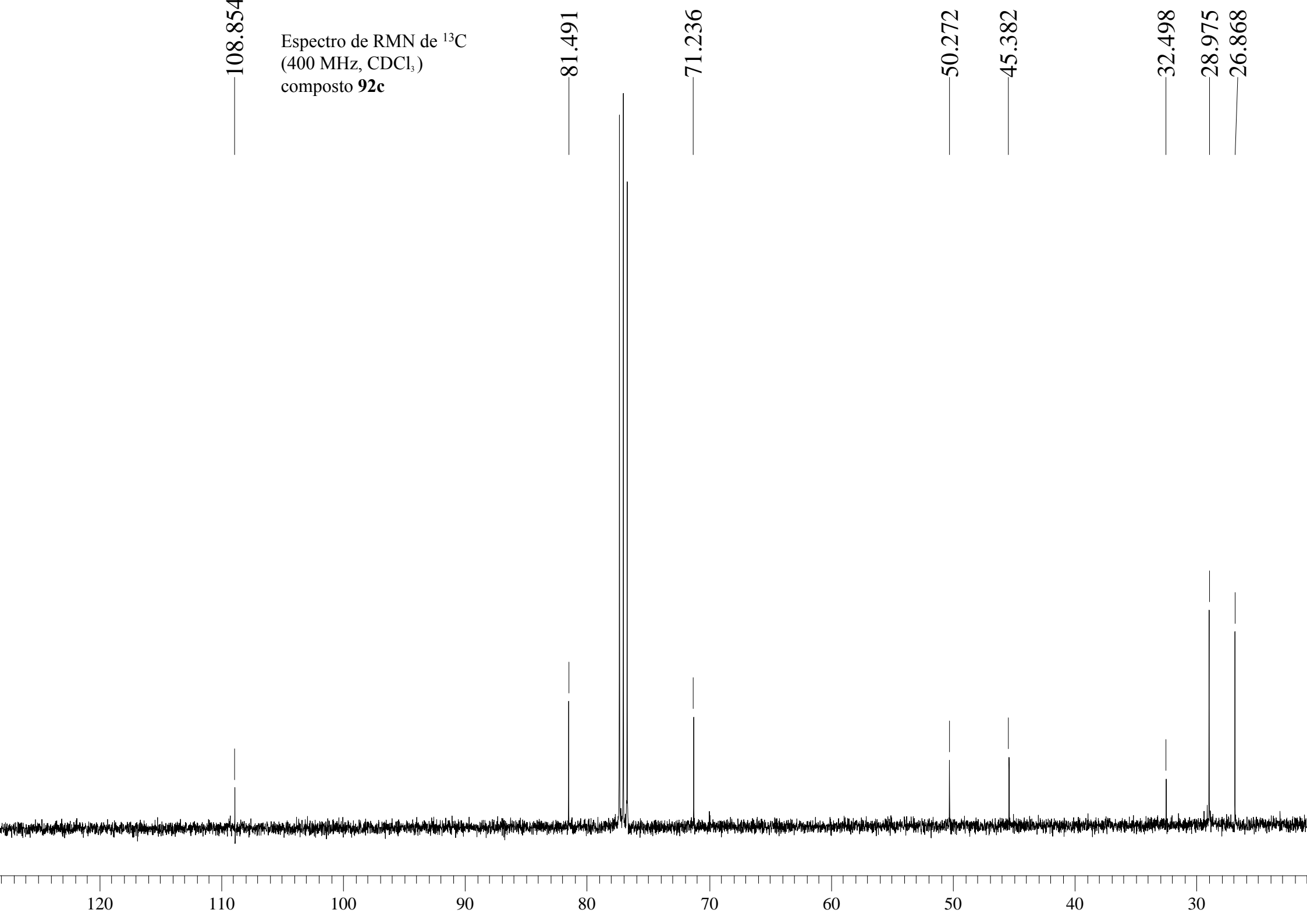
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz,
 CDCl_3) composto **92c**

3.918
3.905
3.900
3.891
3.887
3.874

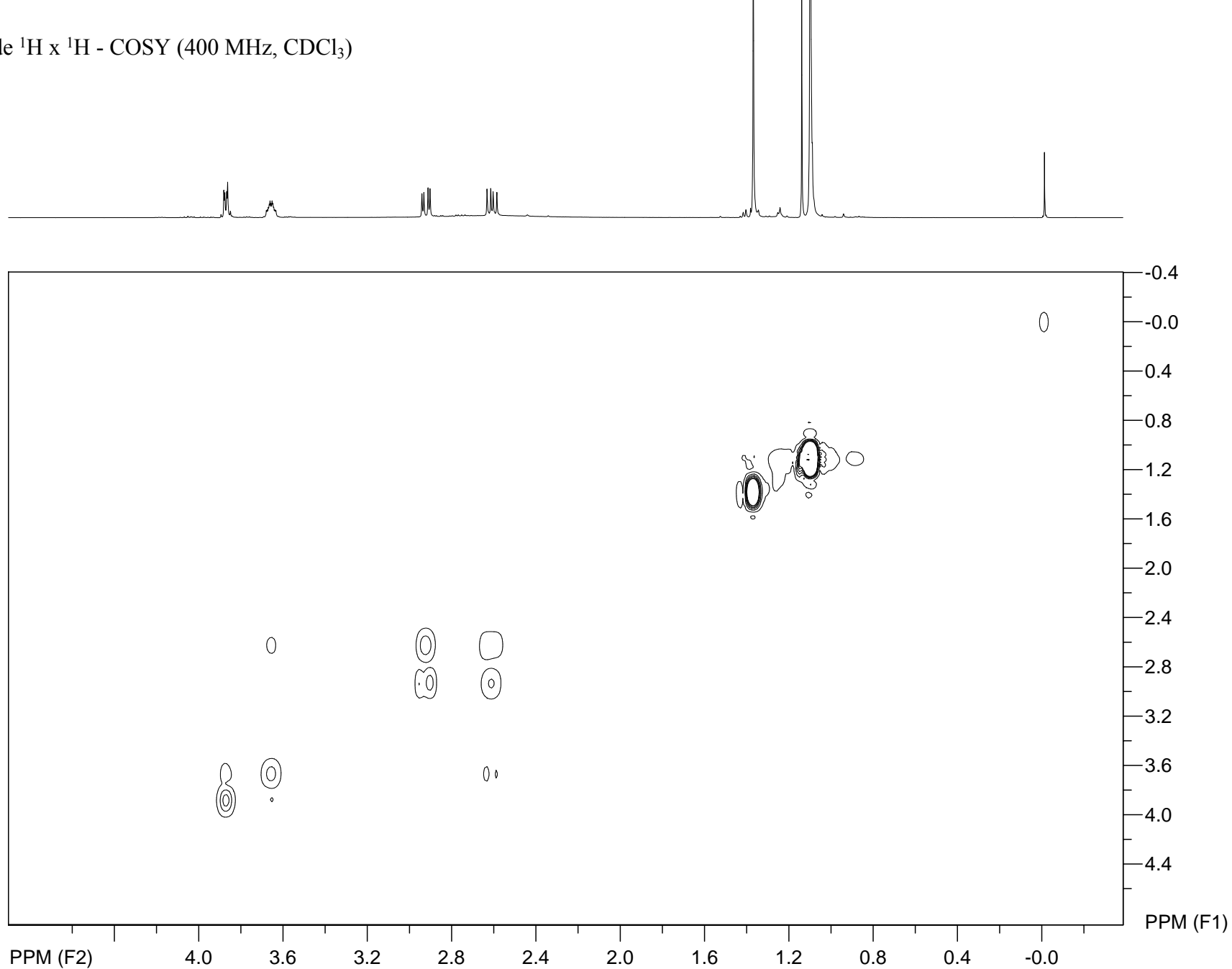
3.703
3.699
3.694
3.689
3.686
3.681
3.676
3.672
3.668
3.663
3.658



Espectro de RMN de ^{13}C
(400 MHz, CDCl_3)
composto **92c**



Espectro de RMN de $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ - COSY (400 MHz, CDCl_3)
composto **92c**

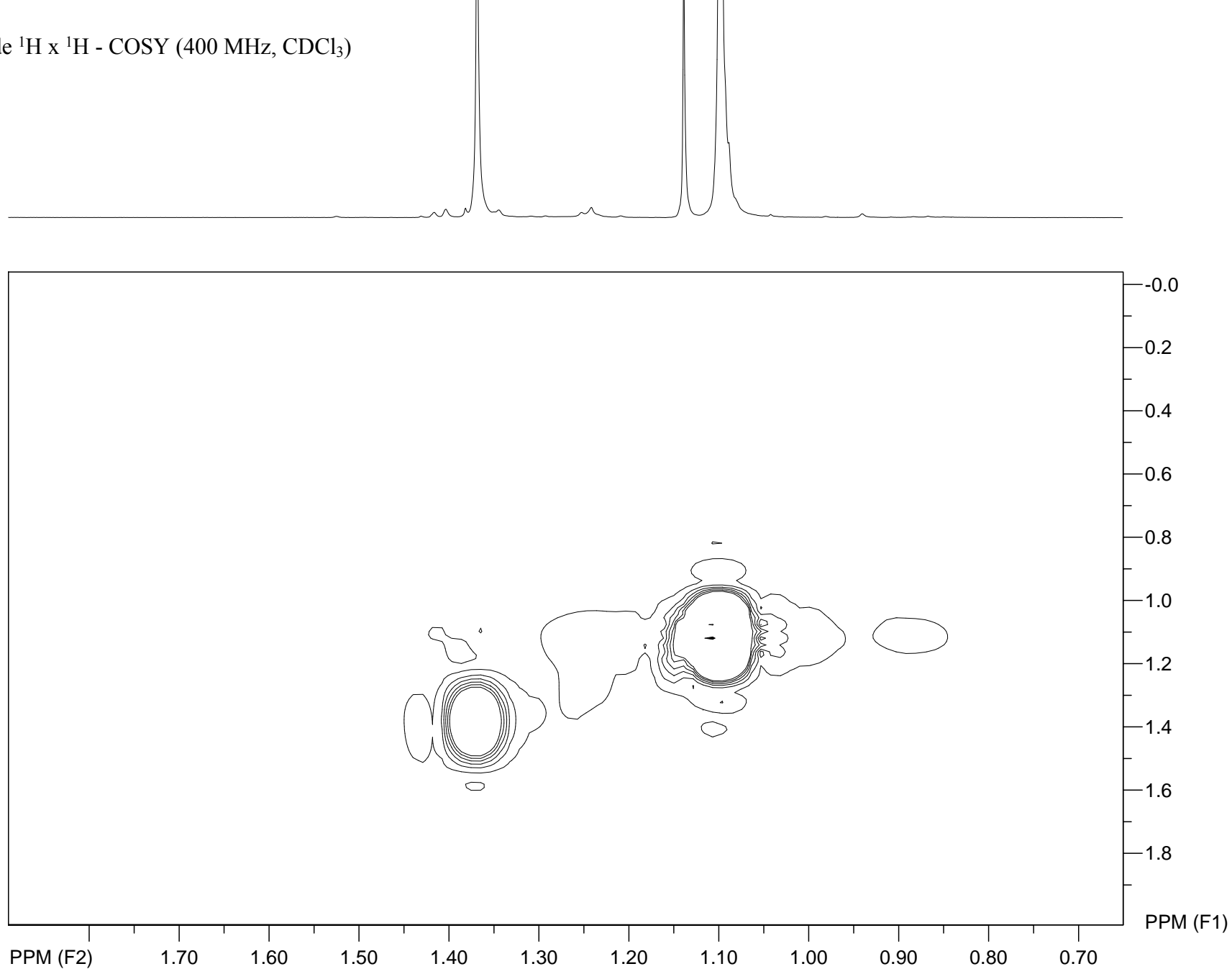


file: F:\O FID\spp0870806PMAN8000407\12 COSY\ser expt: <cosygpqf>
transmitter freq.: 400.151921 MHz
time domain size: 2048 by 128 points
width (F2): 4401.39 Hz = 10.999344 ppm = 2.149115 Hz/pt
number of scans: 16

F2: freq. of 0 ppm: 400.150008 MHz
processed size: 512 complex points
window function: Sine Squared
shift: 0.0 degrees
Hz/cm: 103.231 ppm/cm: 0.25798

F1: freq. of 0 ppm: 400.150003 MHz
processed size: 512 complex points
window function: Sine Squared
shift: 0.0 degrees
Hz/cm: 176.672 ppm/cm: 0.44151

Espectro de RMN de ^1H x ^1H - COSY (400 MHz, CDCl_3)
composto **92c**

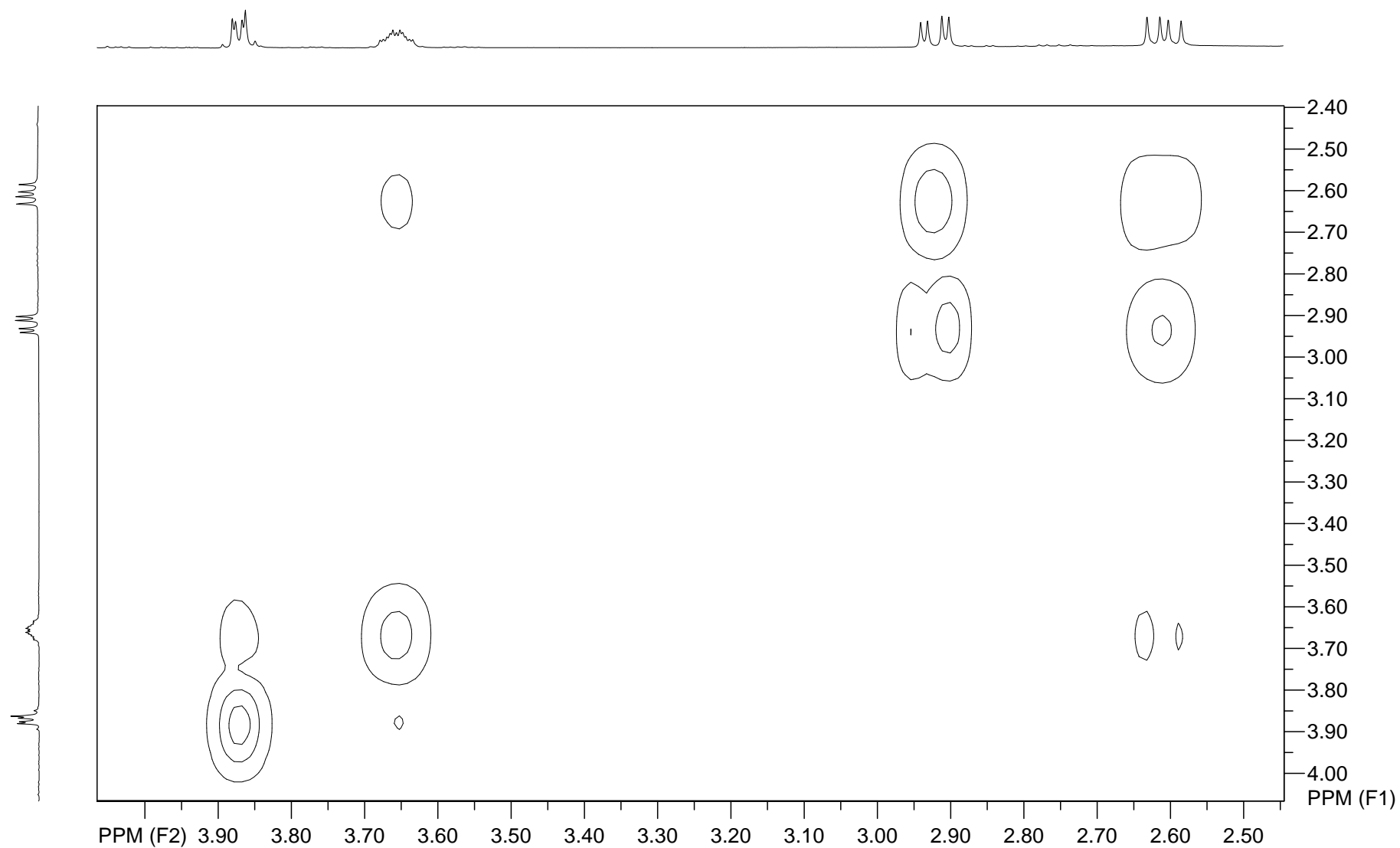


file: F:\O FID\spp0870806PMAN8000407\12 COSY\ser expt: <cosygpqf>
transmitter freq.: 400.151921 MHz
time domain size: 2048 by 128 points
width (F2): 4401.39 Hz = 10.999344 ppm = 2.149115 Hz/pt
number of scans: 16

F2: freq. of 0 ppm: 400.150008 MHz
processed size: 512 complex points
window function: Sine Squared
shift: 0.0 degrees
Hz/cm: 24.191 ppm/cm: 0.06046

F1: freq. of 0 ppm: 400.150003 MHz
processed size: 512 complex points
window function: Sine Squared
shift: 0.0 degrees
Hz/cm: 68.886 ppm/cm: 0.17215

Espectro de RMN de $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ - COSY (400 MHz, CDCl_3)
composto **92c**

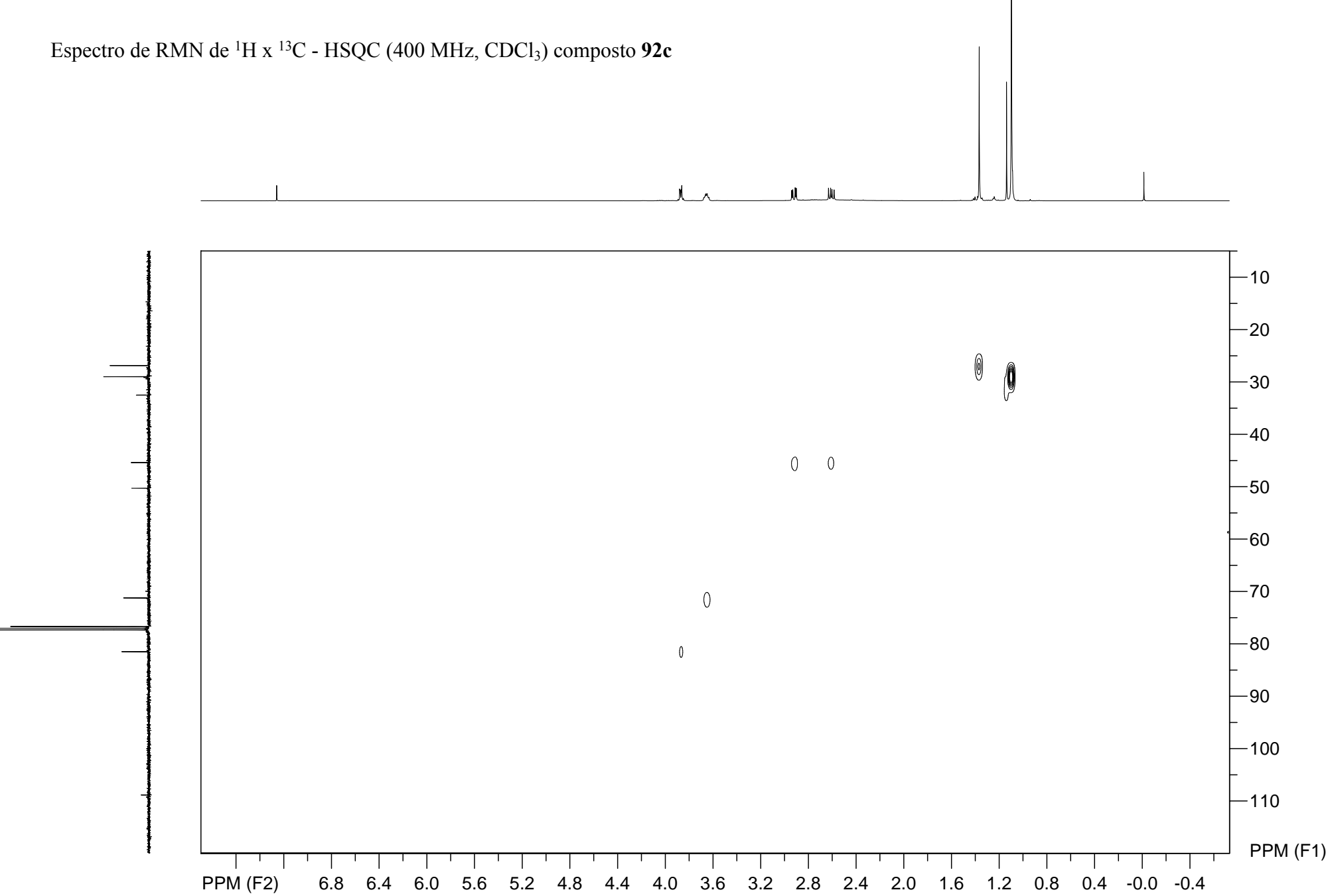


file: F:\O FID\spp0870806PMAN8000407\12 COSY\ser expt: <cosyqpqf>
transmitter freq.: 400.151921 MHz
time domain size: 2048 by 128 points
width (F2): 4401.39 Hz = 10.999344 ppm = 2.149115 Hz/pt
number of scans: 16

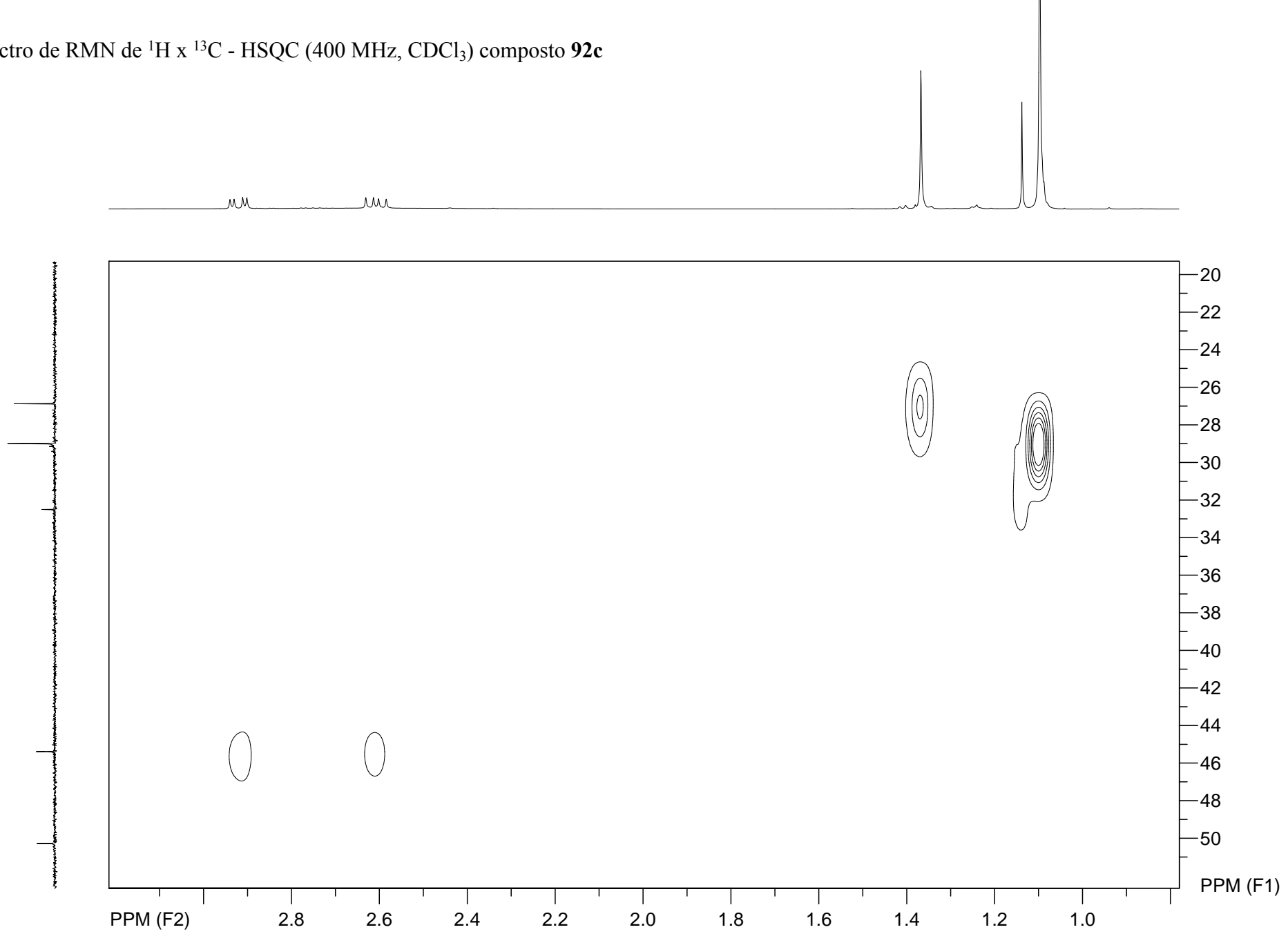
F2: freq. of 0 ppm: 400.150008 MHz
processed size: 512 complex points
window function: Sine Squared
shift: 0.0 degrees
Hz/cm: 31.631 ppm/cm: 0.07905

F1: freq. of 0 ppm: 400.150003 MHz
processed size: 512 complex points
window function: Sine Squared
shift: 0.0 degrees
Hz/cm: 55.707 ppm/cm: 0.13921

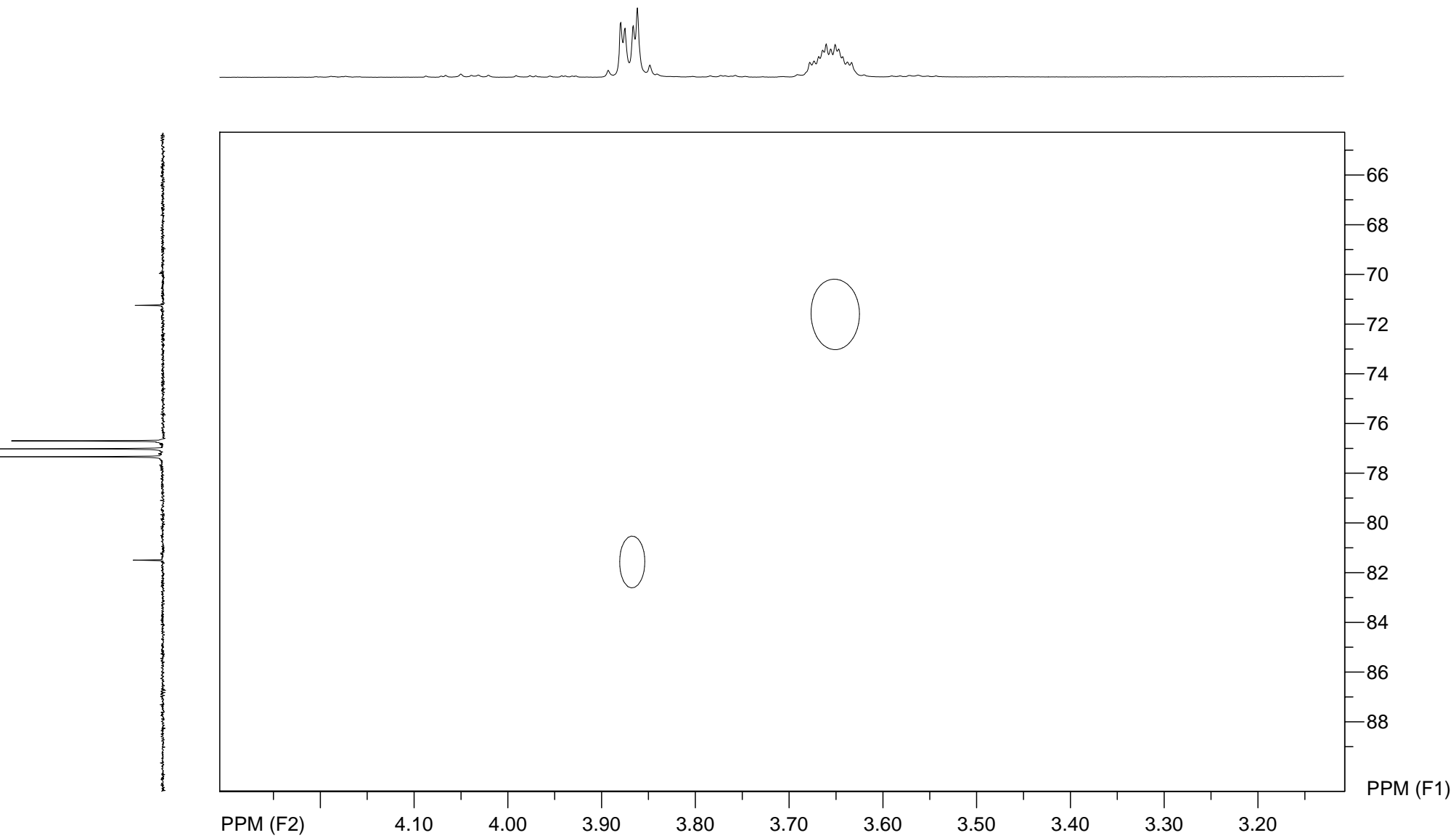
Espectro de RMN de ^1H x ^{13}C - HSQC (400 MHz, CDCl_3) composto **92c**



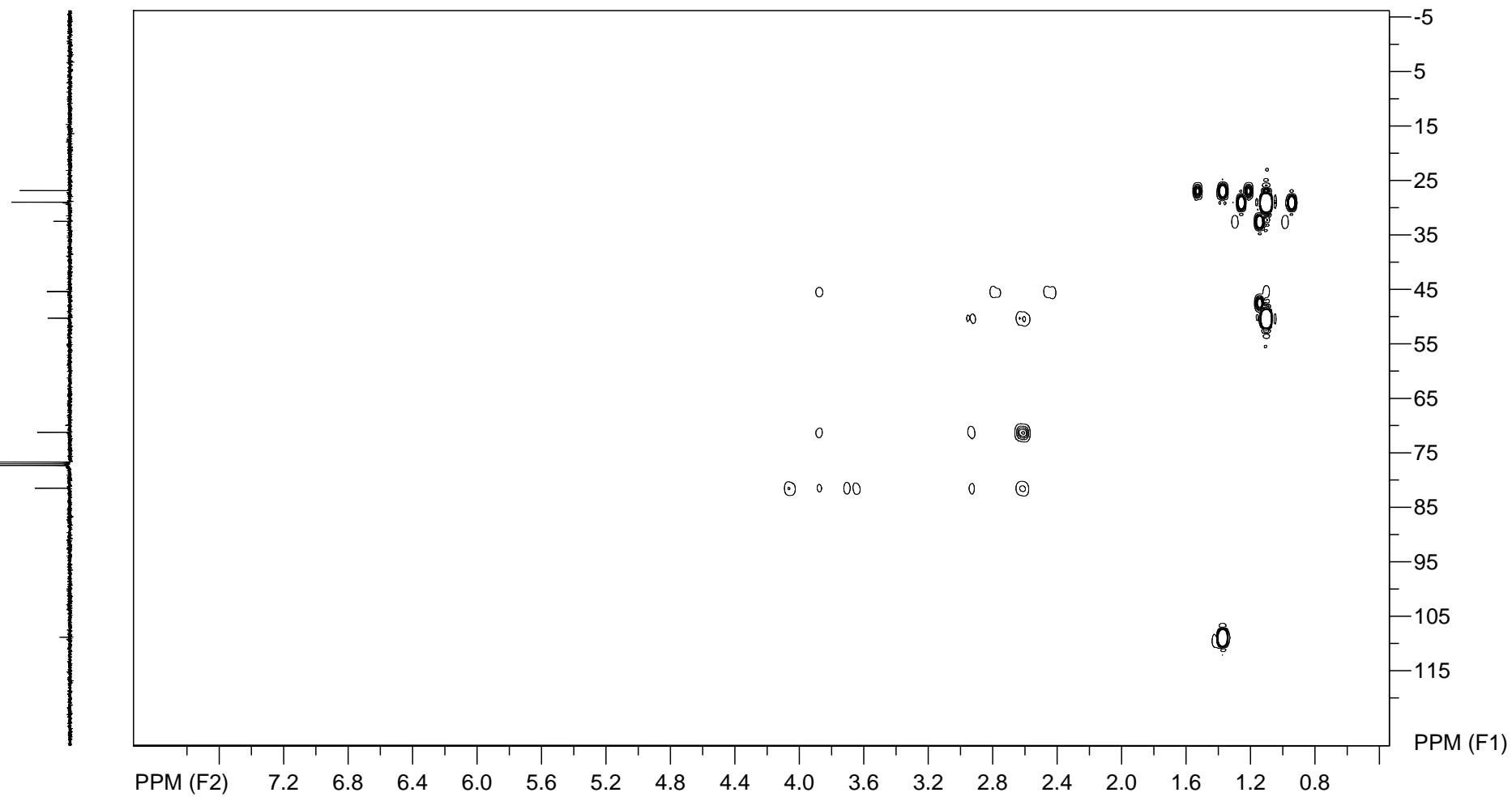
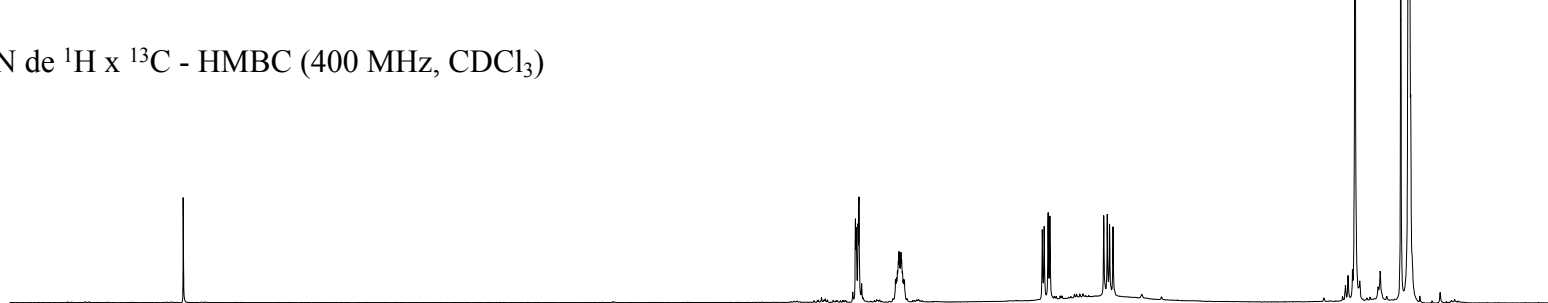
Espectro de RMN de ^1H x ^{13}C - HSQC (400 MHz, CDCl_3) composto **92c**



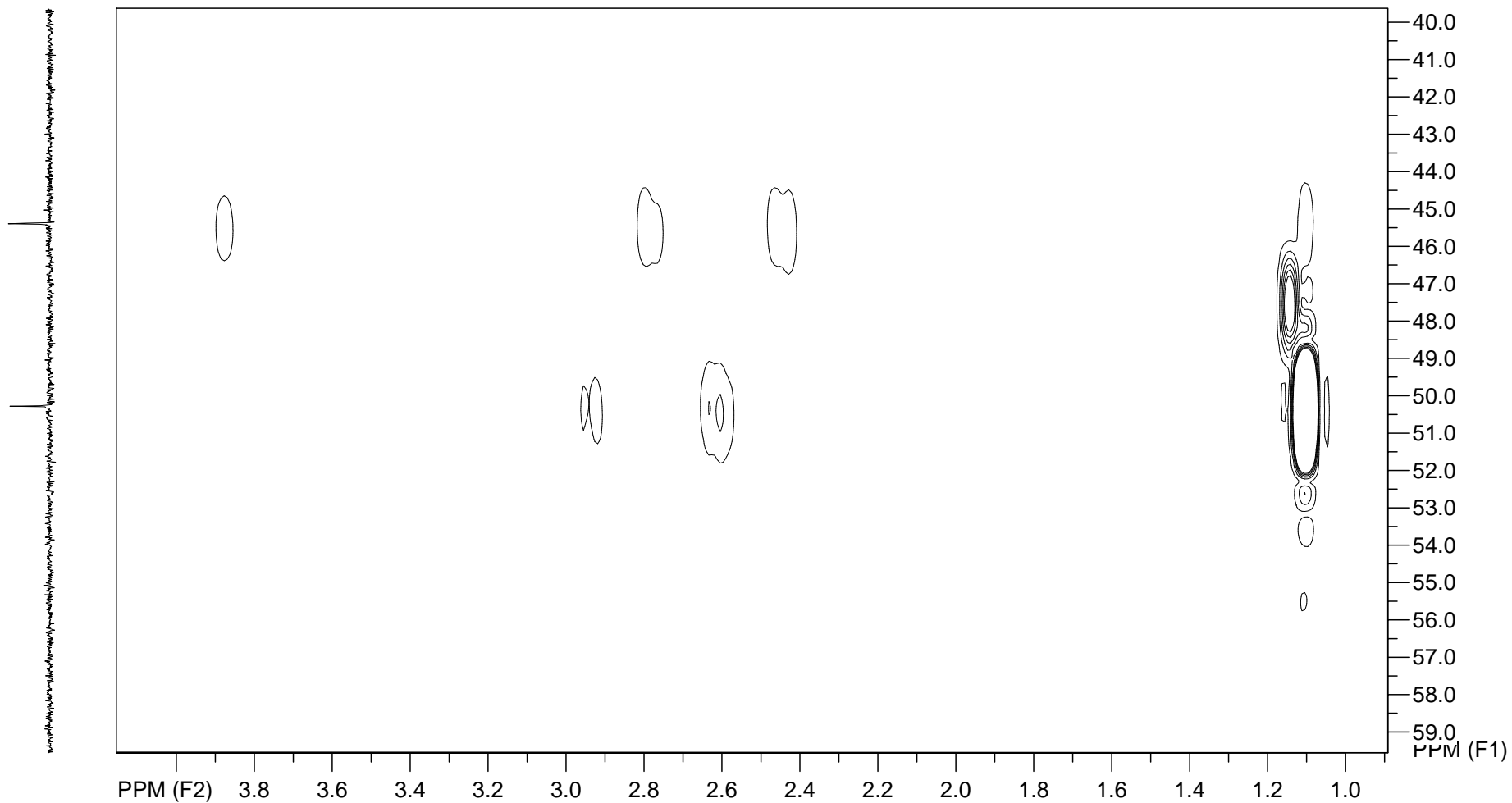
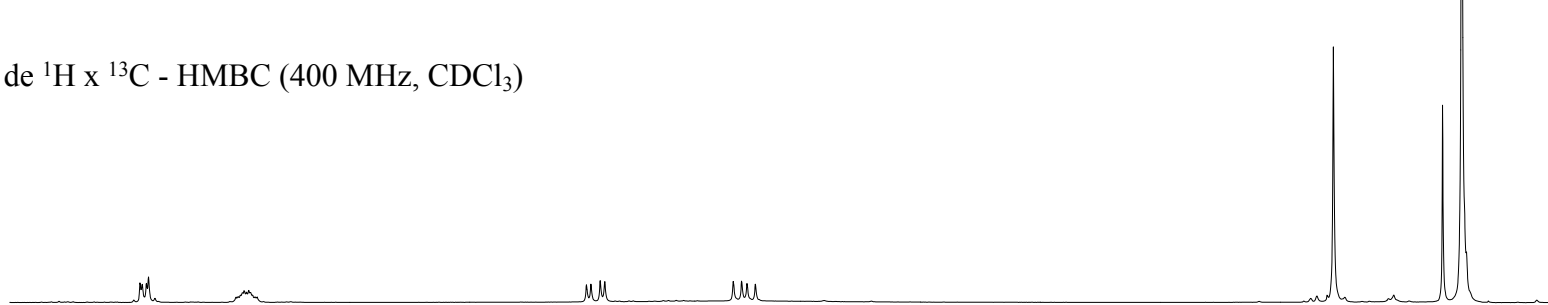
Espectro de RMN de ^1H x ^{13}C - HSQC (400 MHz, CDCl_3) composto **92c**



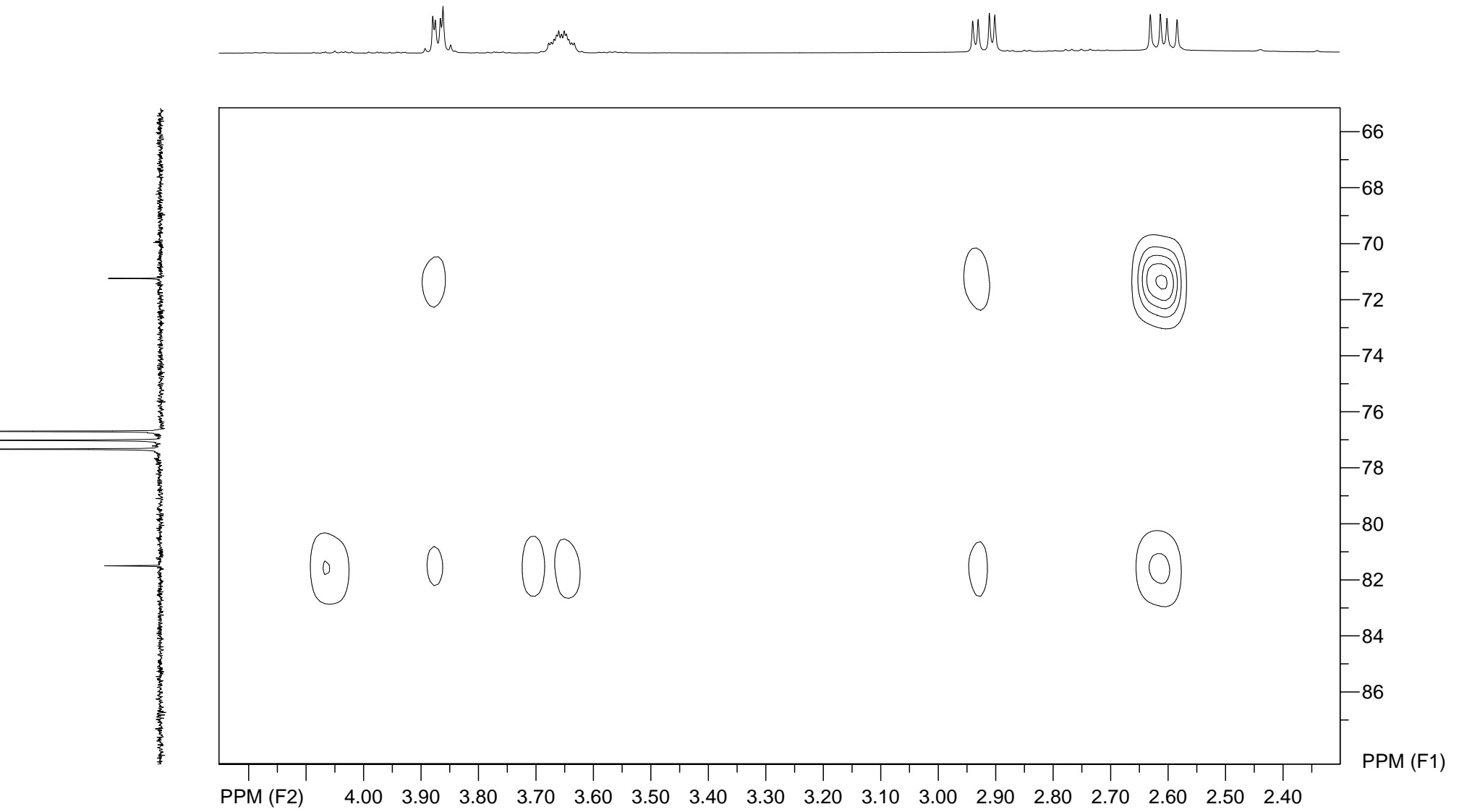
Espectro de RMN de ^1H x ^{13}C - HMBC (400 MHz, CDCl_3)
composto **92c**



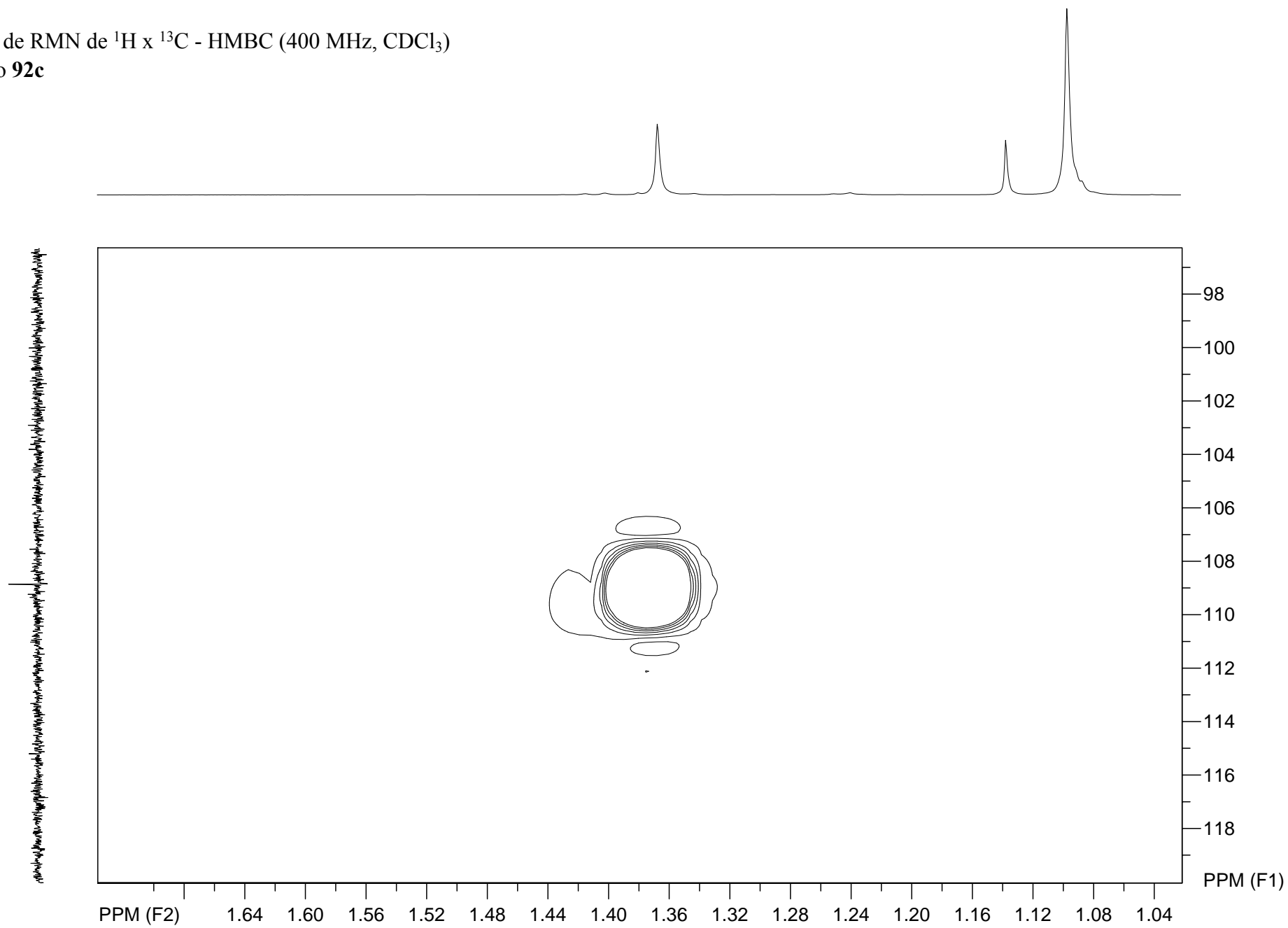
Espectro de RMN de $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HMBC (400 MHz, CDCl_3)
composto **92c**

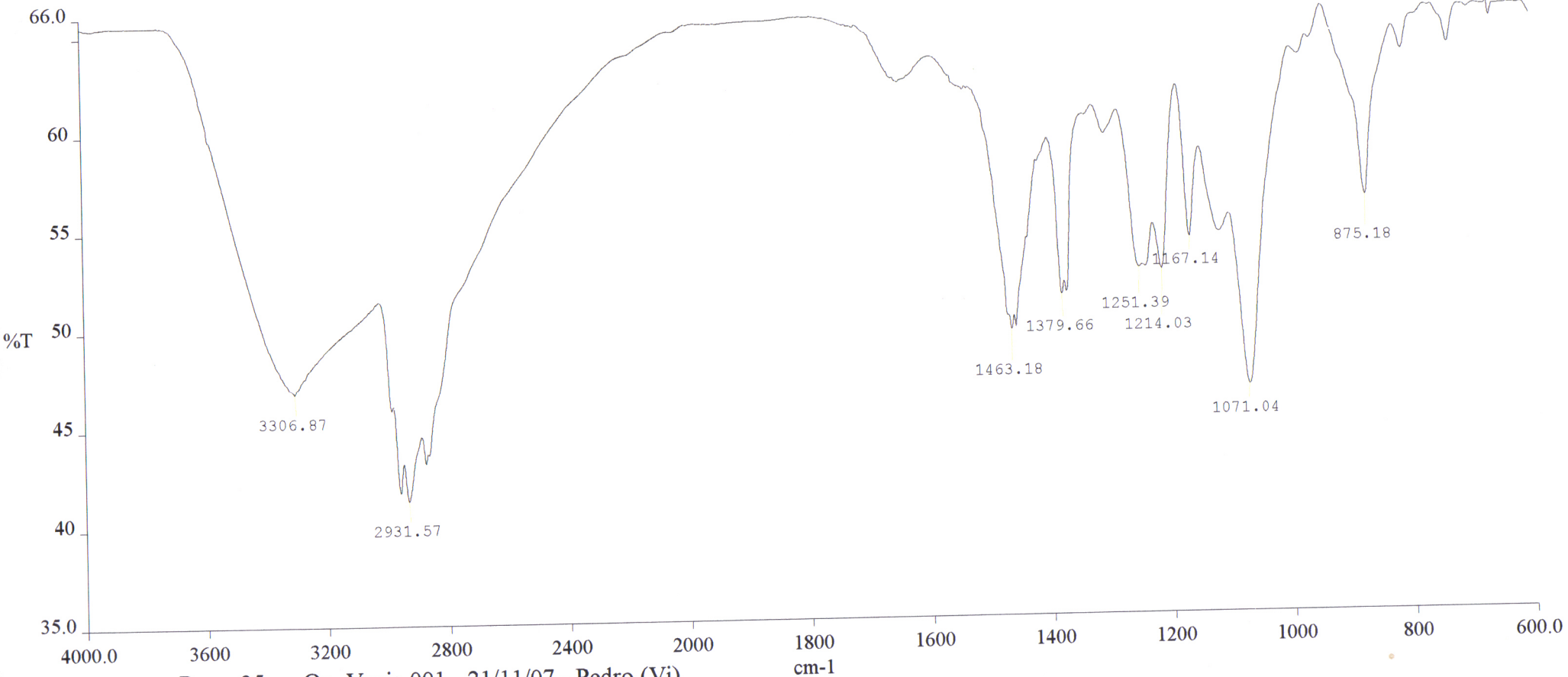


Espectro de RMN de ^1H x ^{13}C - HMBC (400 MHz, CDCl_3)
composto **92c**



Espectro de RMN de ^1H x ^{13}C - HMBC (400 MHz, CDCl_3)
composto **92c**

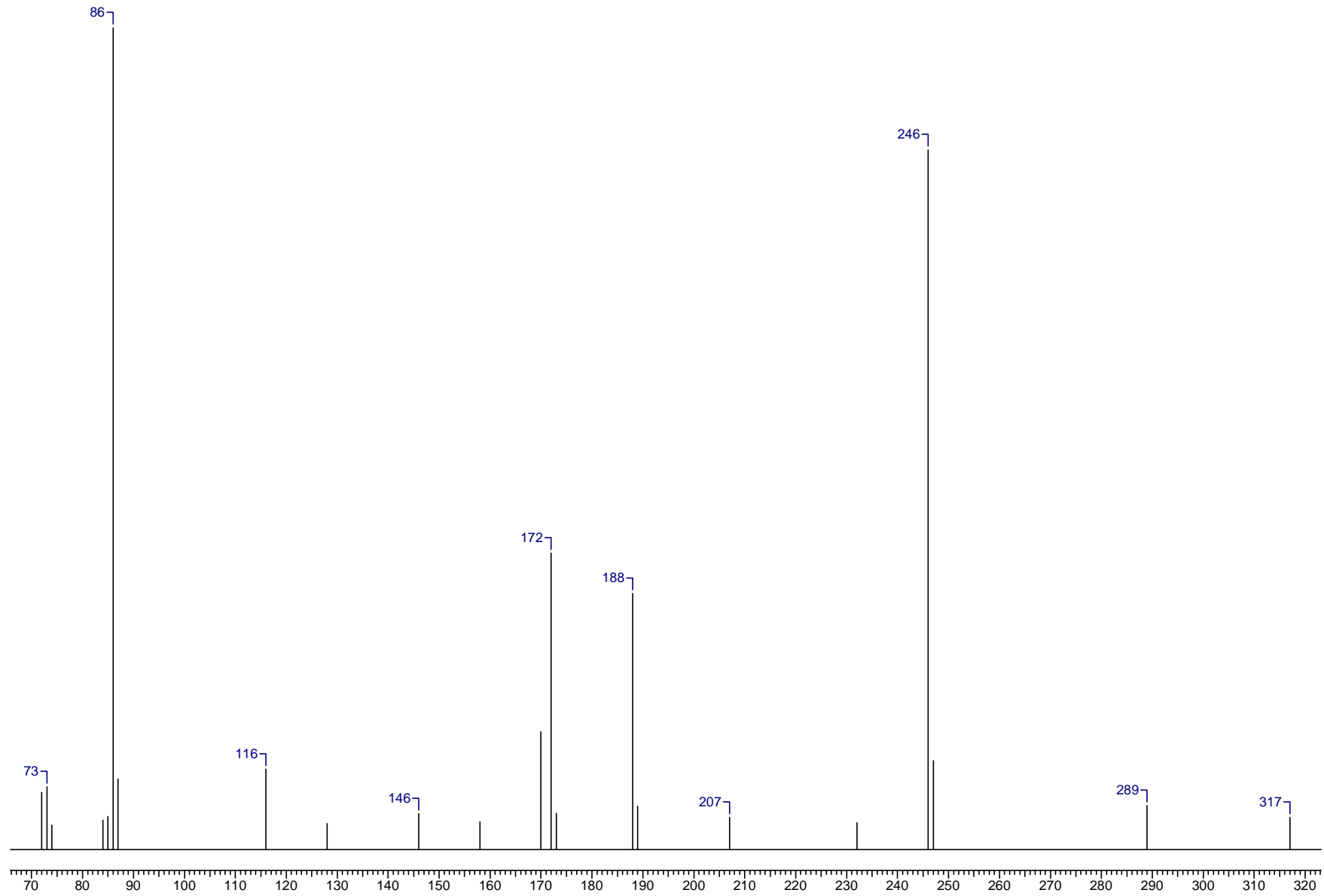




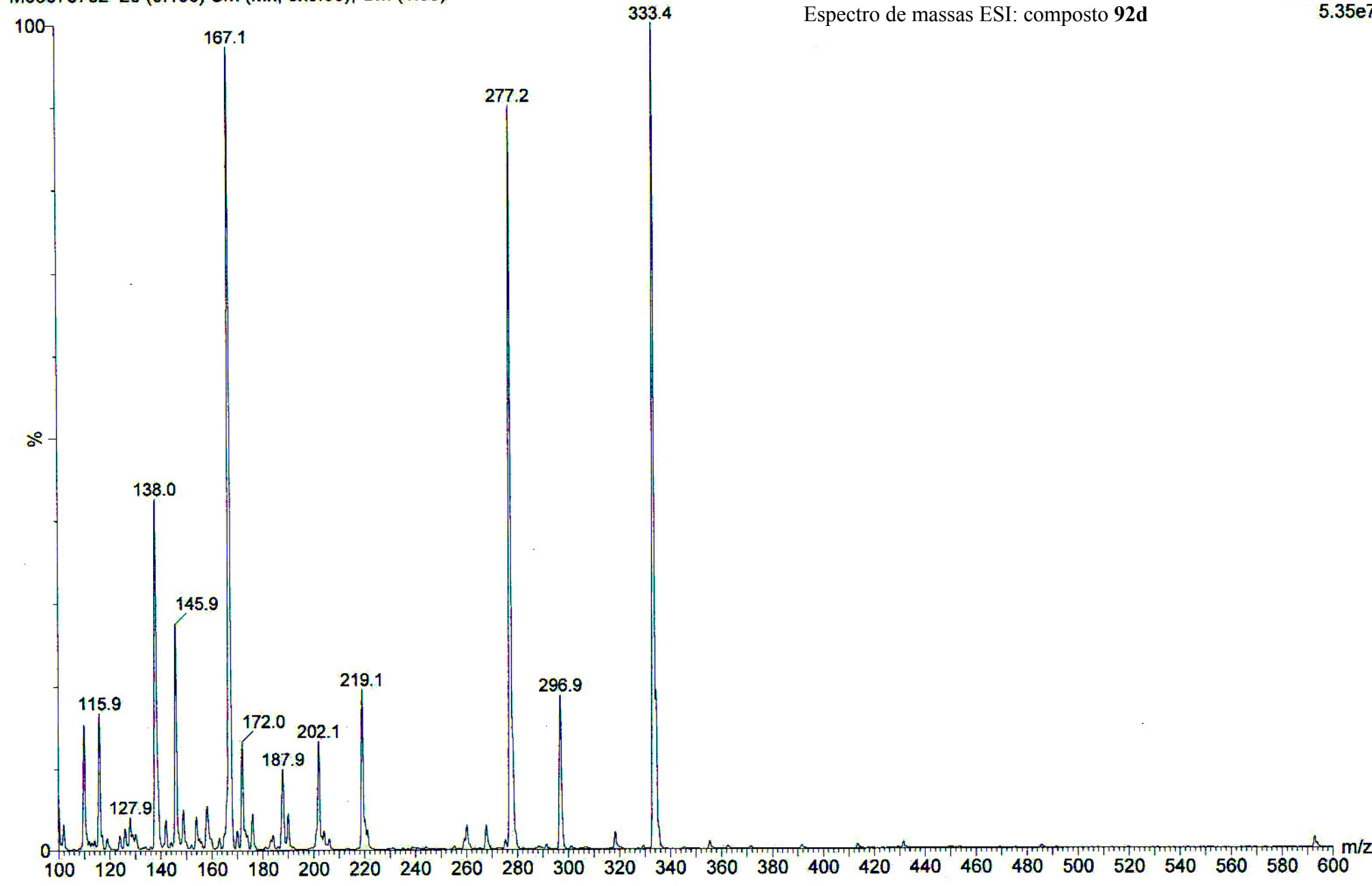
— Pman 35 Op. Vania.001 - 21/11/07 - Pedro (Vi)

Comments:

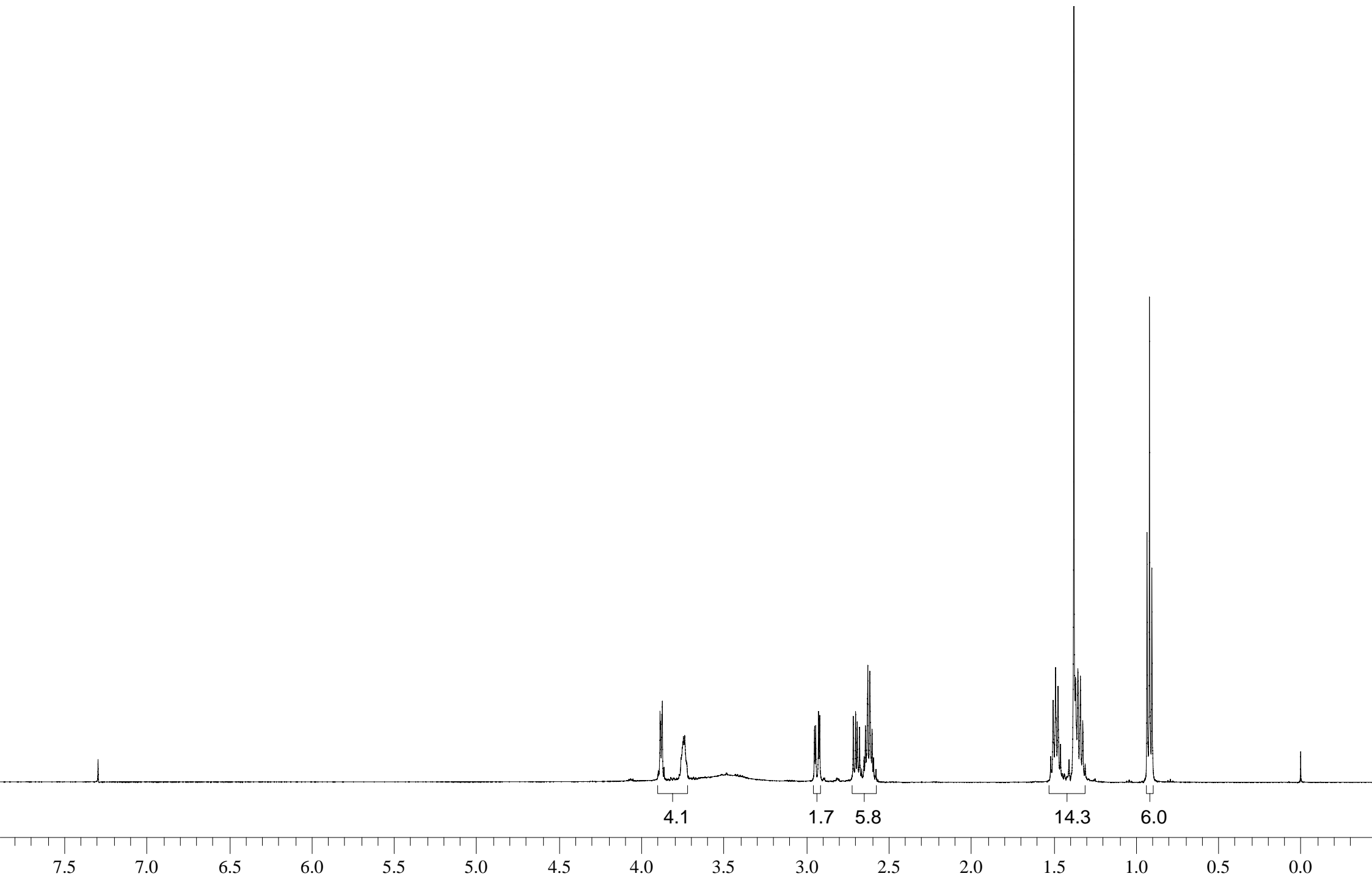
Espectro de massas EI: composto **92d**



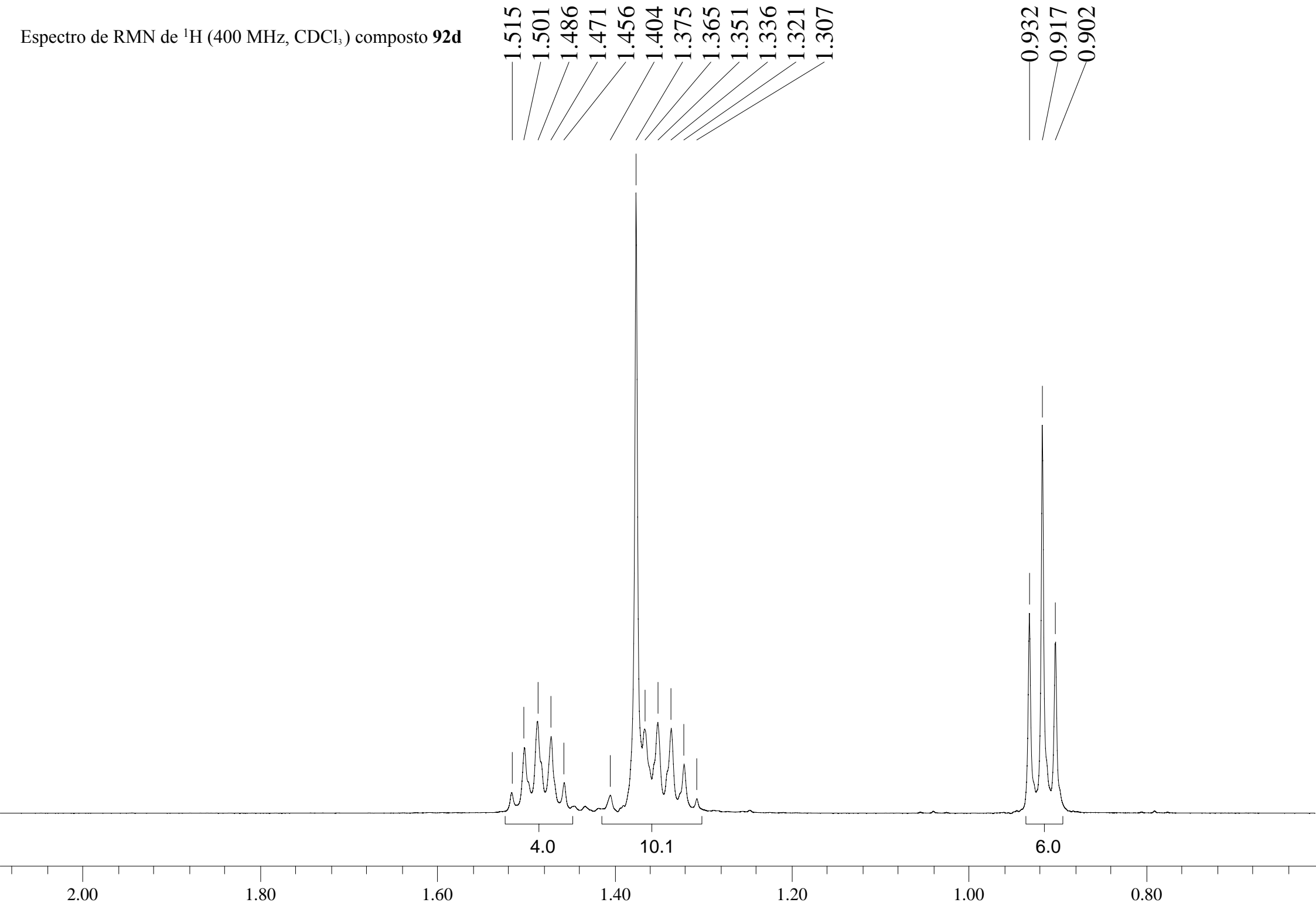
Espectro de massas ESI: composto 92d



Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) composto **92d**



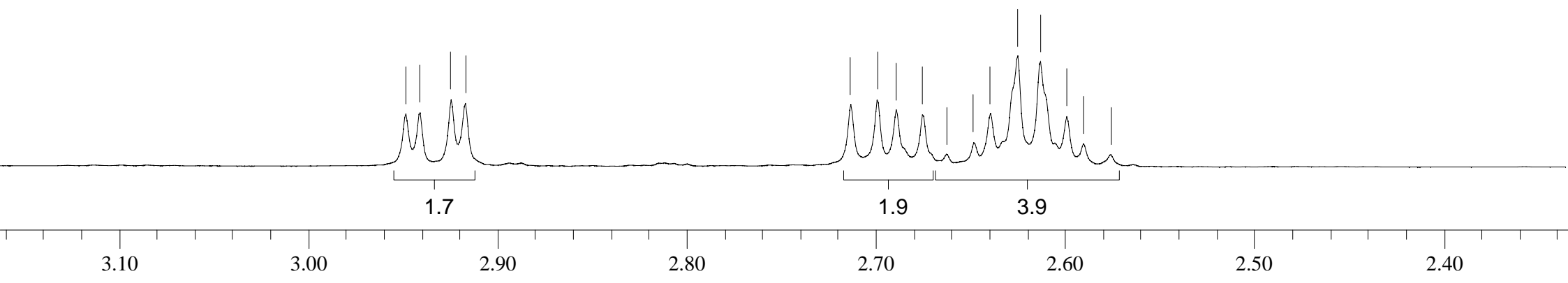
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) composto **92d**



Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) composto **92d**

2.948
2.940
2.924
2.917

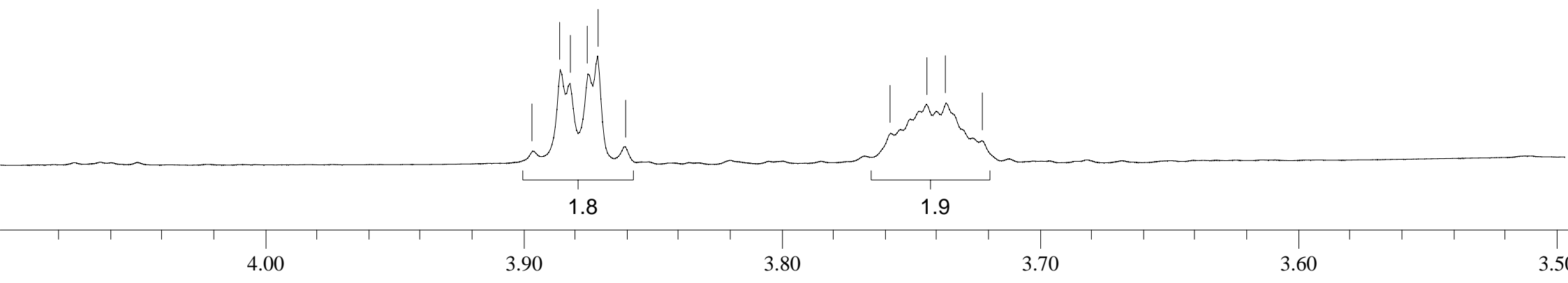
2.713
2.699
2.689
2.675
2.662
2.648
2.639
2.625
2.613
2.599
2.590
2.575



Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)
composto **92d**

3.896
3.885
3.882
3.875
3.871
3.860

3.757
3.744
3.736
3.722



108.815

Espectro de RMN de ^{13}C
(400 MHz, CDCl_3)
composto **92d**

81.312

76.997

70.687

52.629

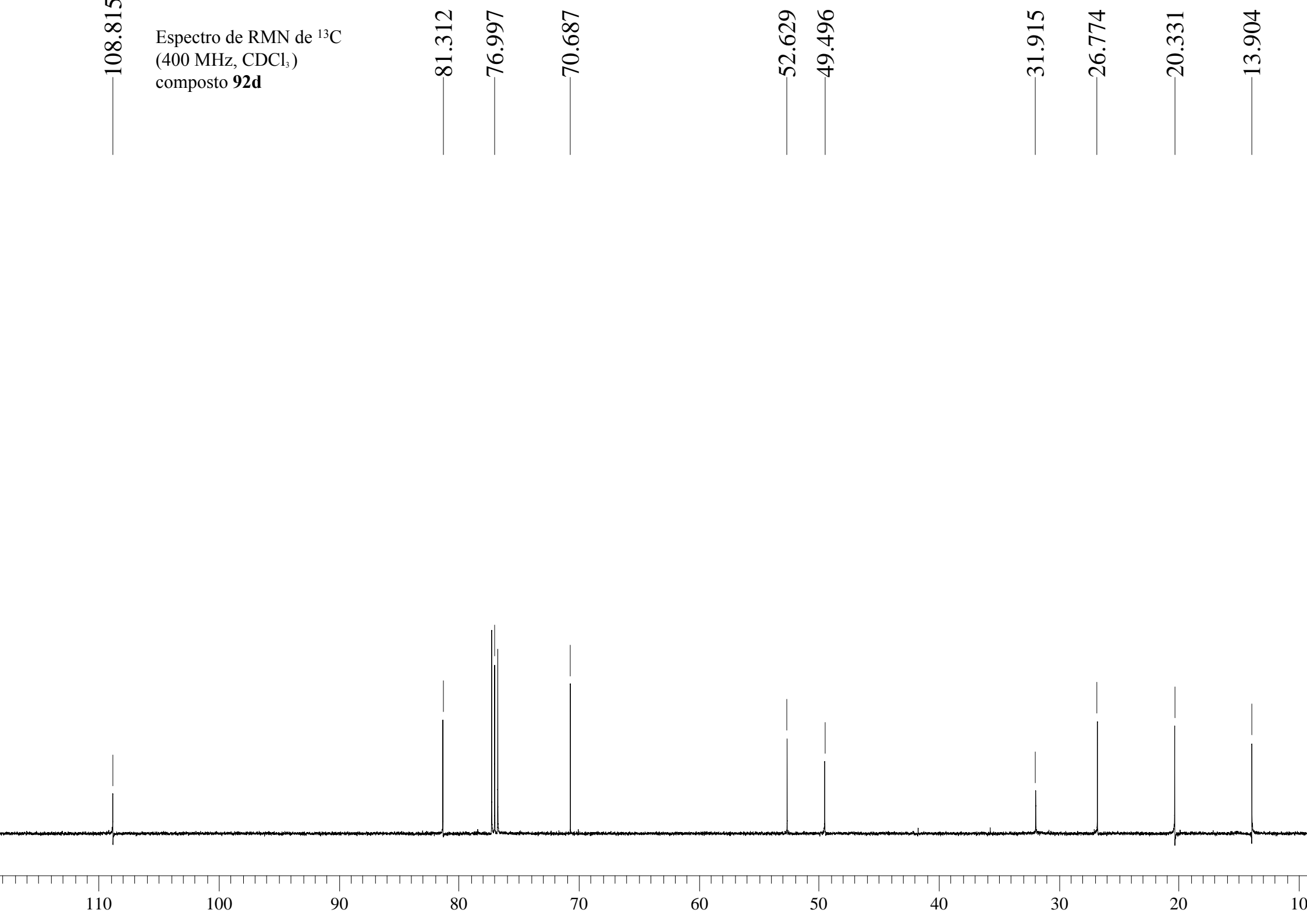
49.496

31.915

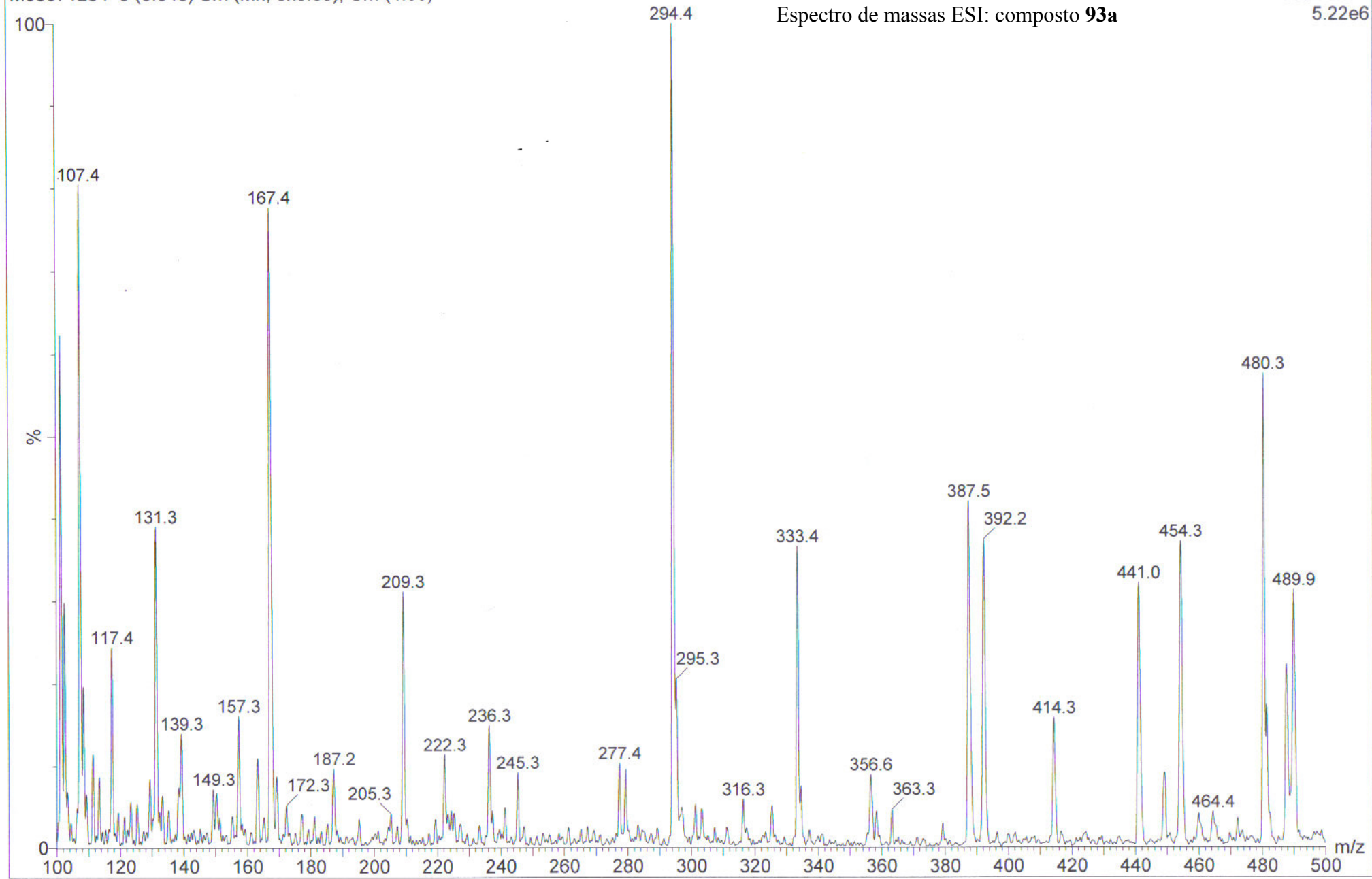
26.774

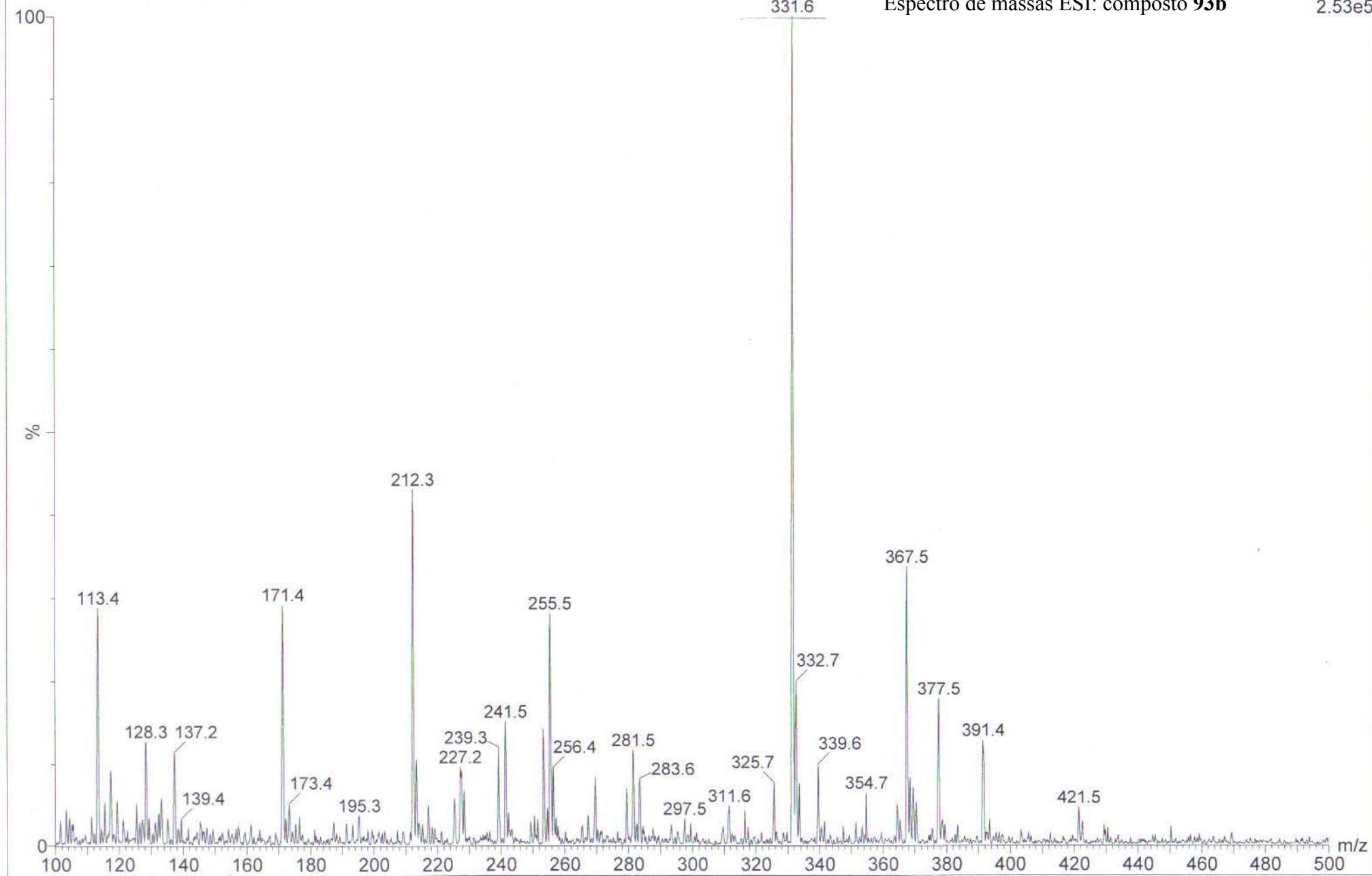
20.331

13.904

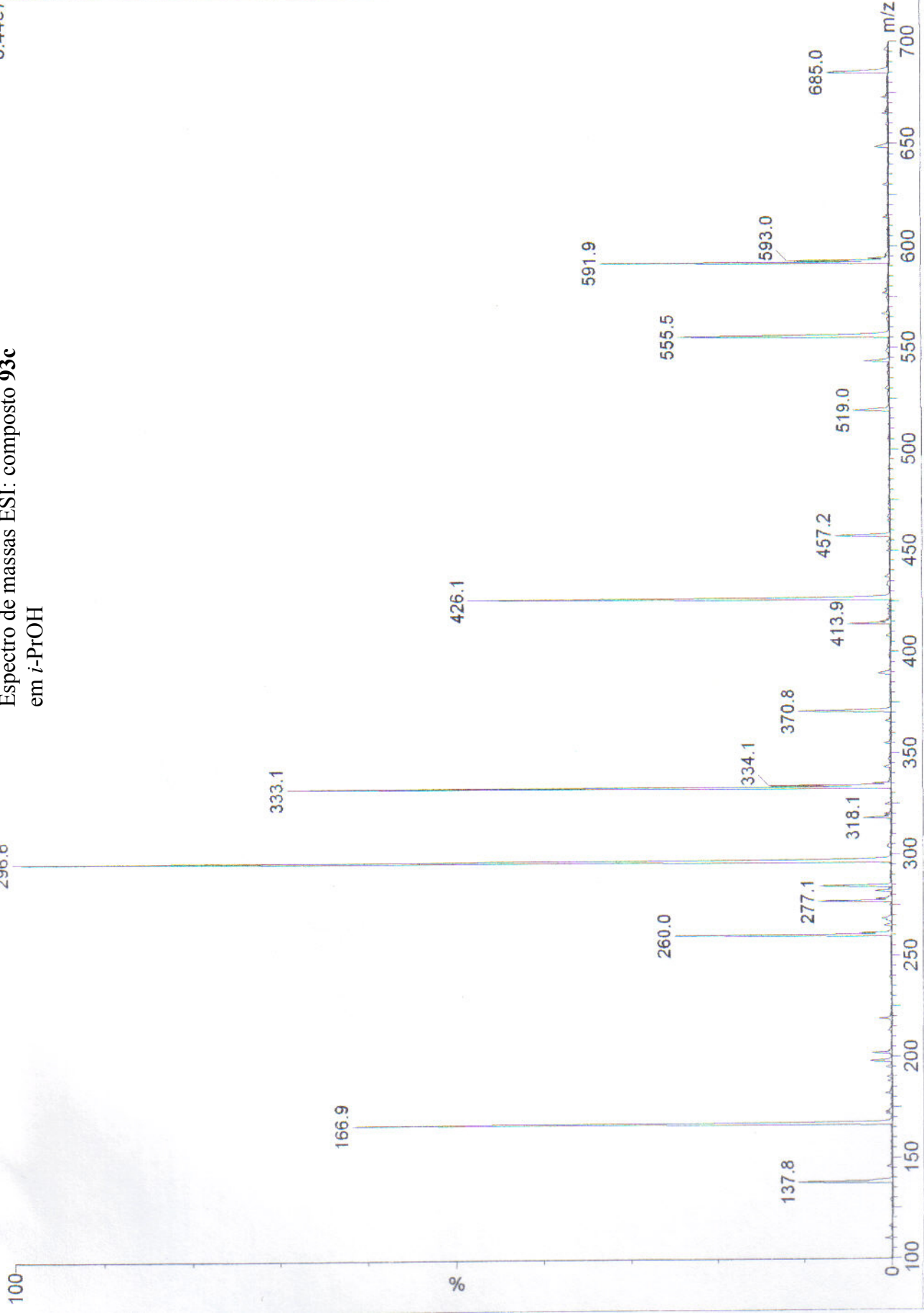


Espectro de massas ESI: composto **93a**

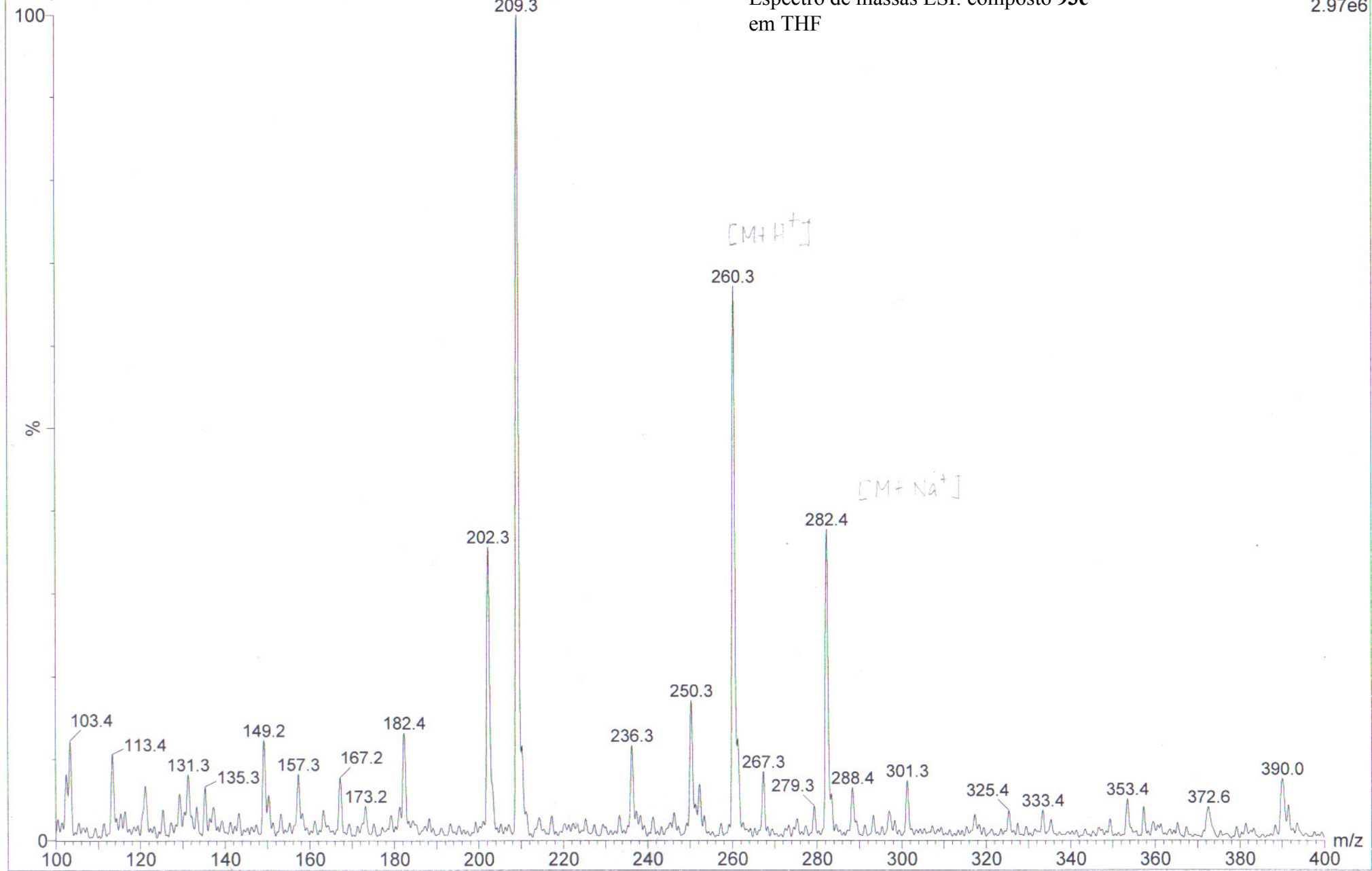




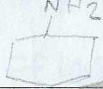
Espectro de massas ESI: composto **93c**
em *i*-PrOH



Espectro de massas ESI: composto **93c**
em THF



209

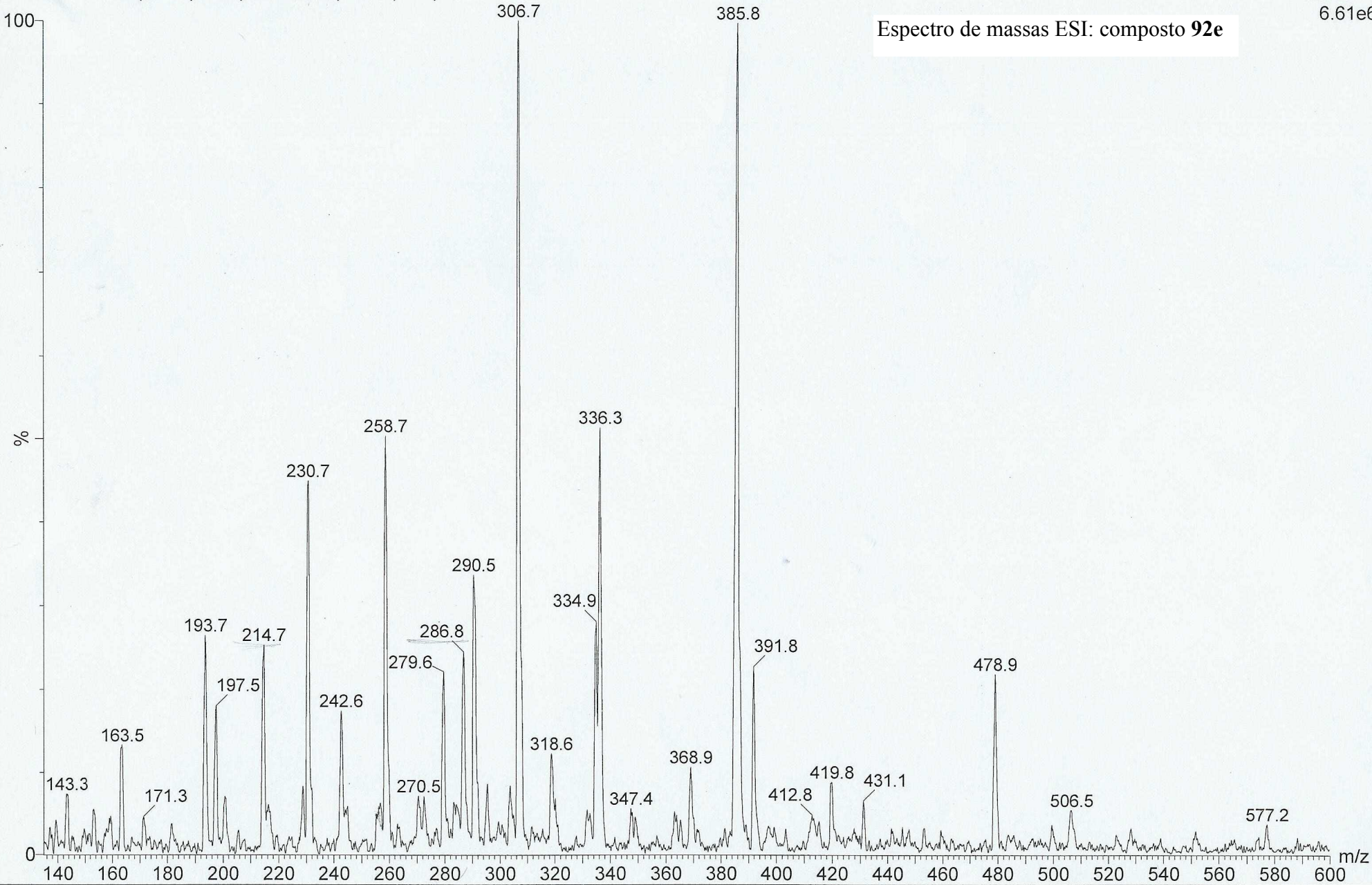


MCHA 03 C - POS 2.8/15/2/0.5/100/250

M03070606 37 (0.125) Sm (Mn, 3x0.50); Cm (2:54)

Scan ES+
6.61e6

Espectro de massas ESI: composto 92e

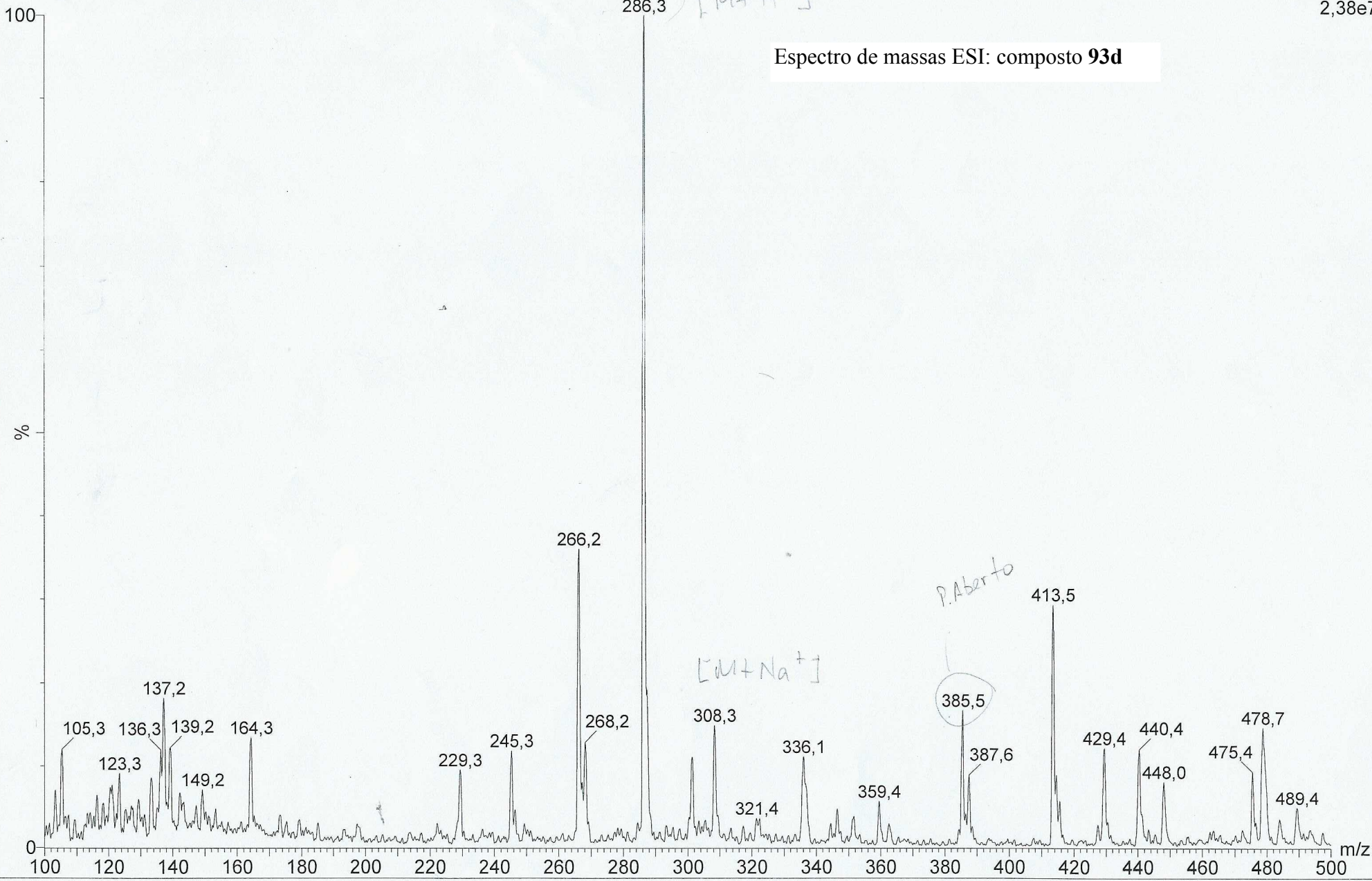


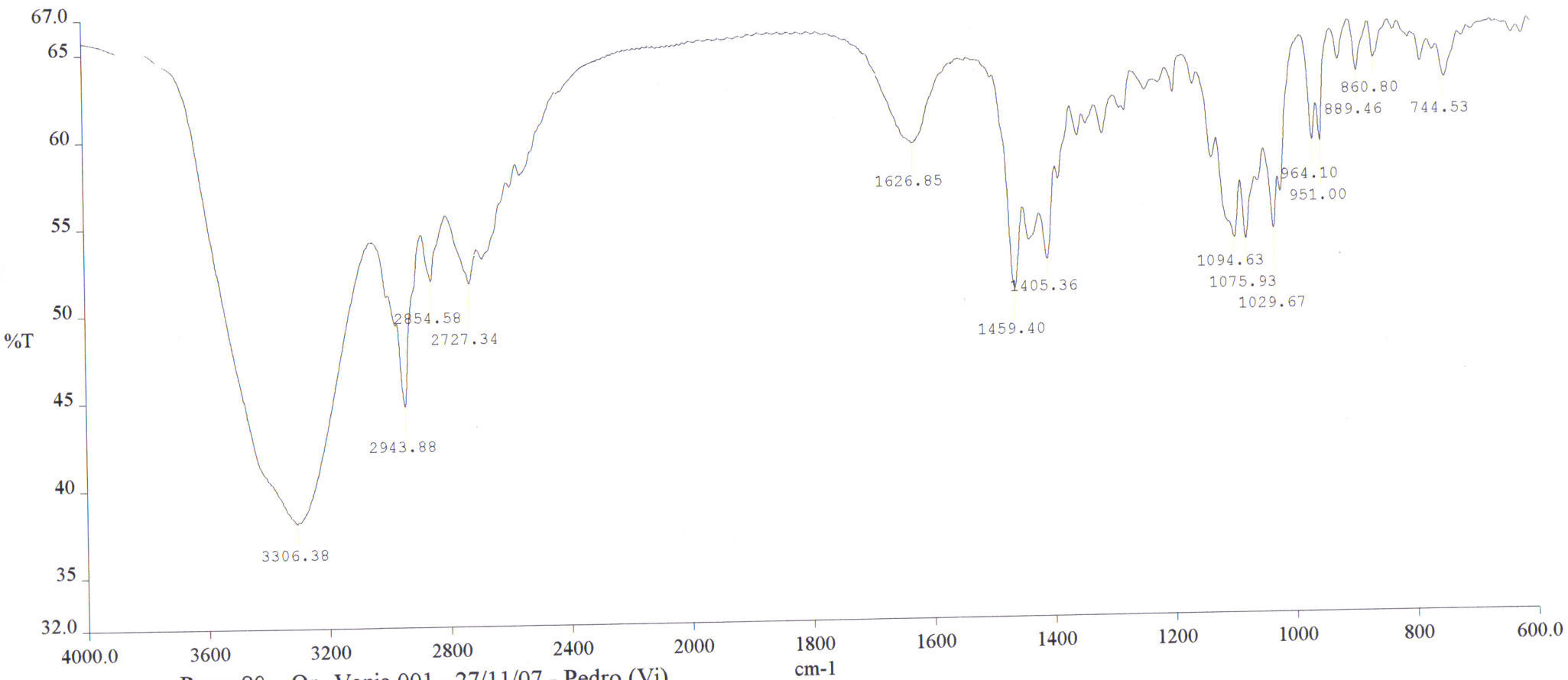
MCH 02
MANCICLOHEXAMIN 02

PMAN 77 001/07 - POS 3/28/1/1/100/250

M03070460 25 (0,127) Sm (Mn, 3x0,50); Cm (4:36)

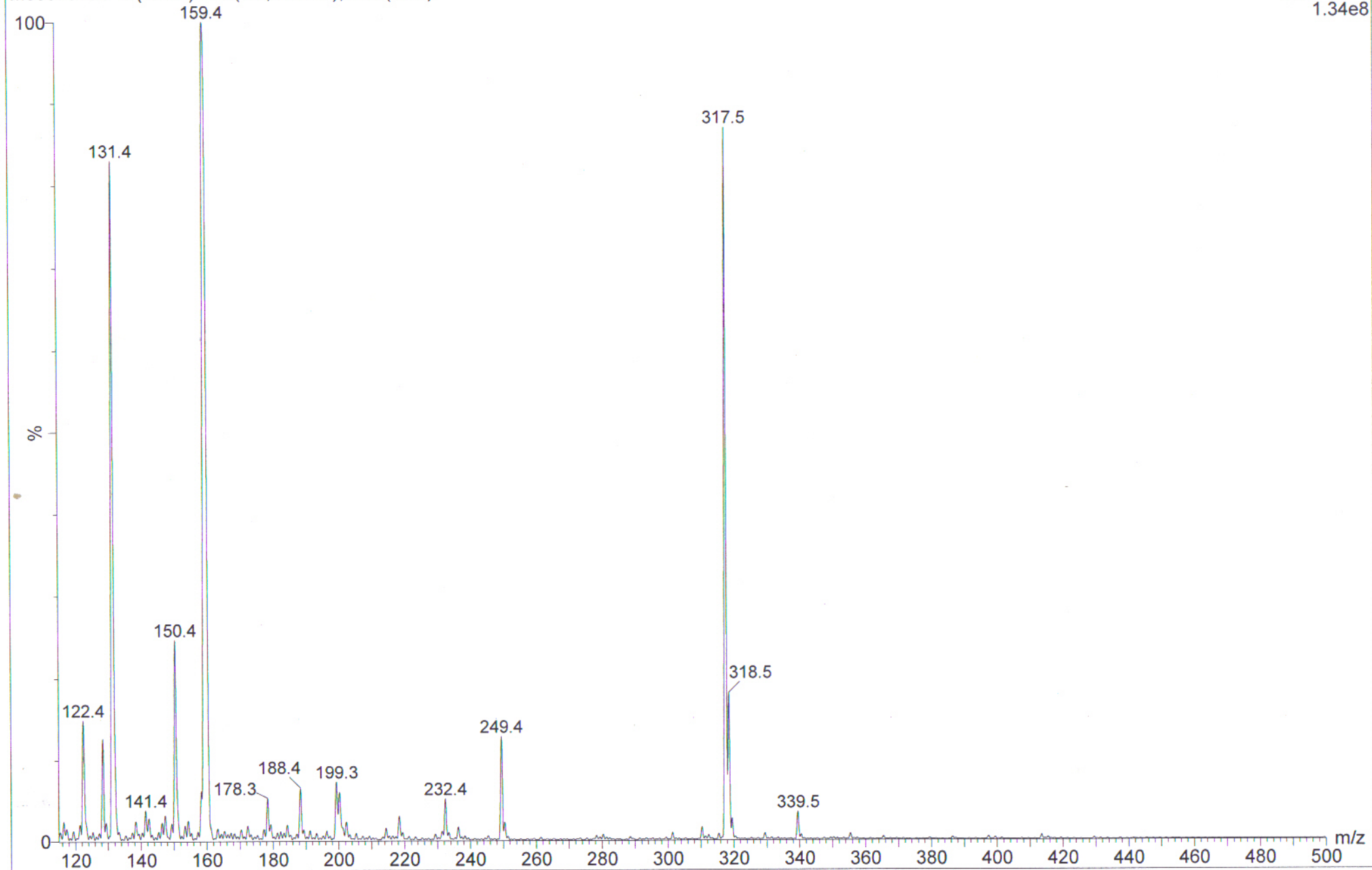
Scan ES+
2,38e7





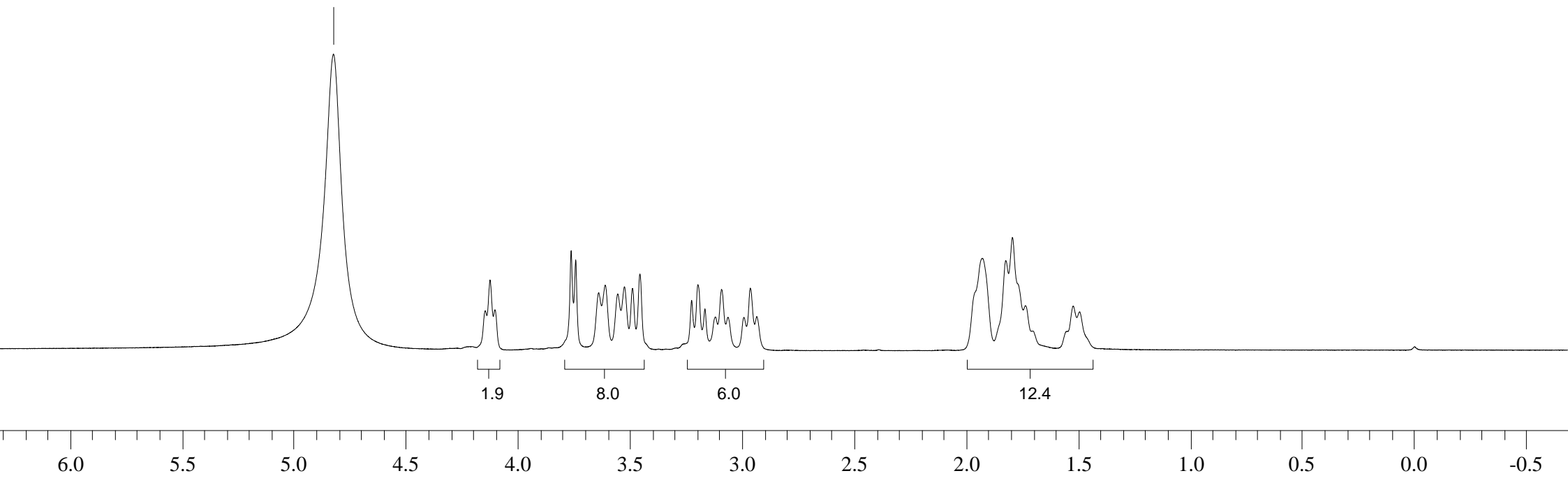
— Pman 90 Op. Vania.001 - 27/11/07 - Pedro (Vi)

Comments:



Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) composto **94a**

4.823



Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) composto **94a**

1.925

1.822

1.793

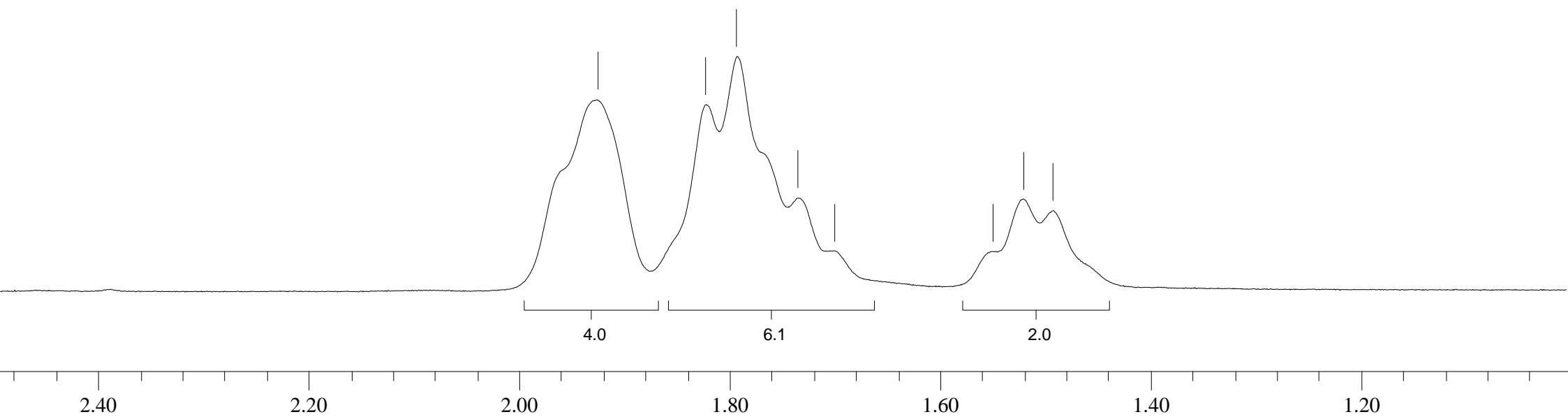
1.735

1.700

1.550

1.520

1.492



4.146
4.124
4.102

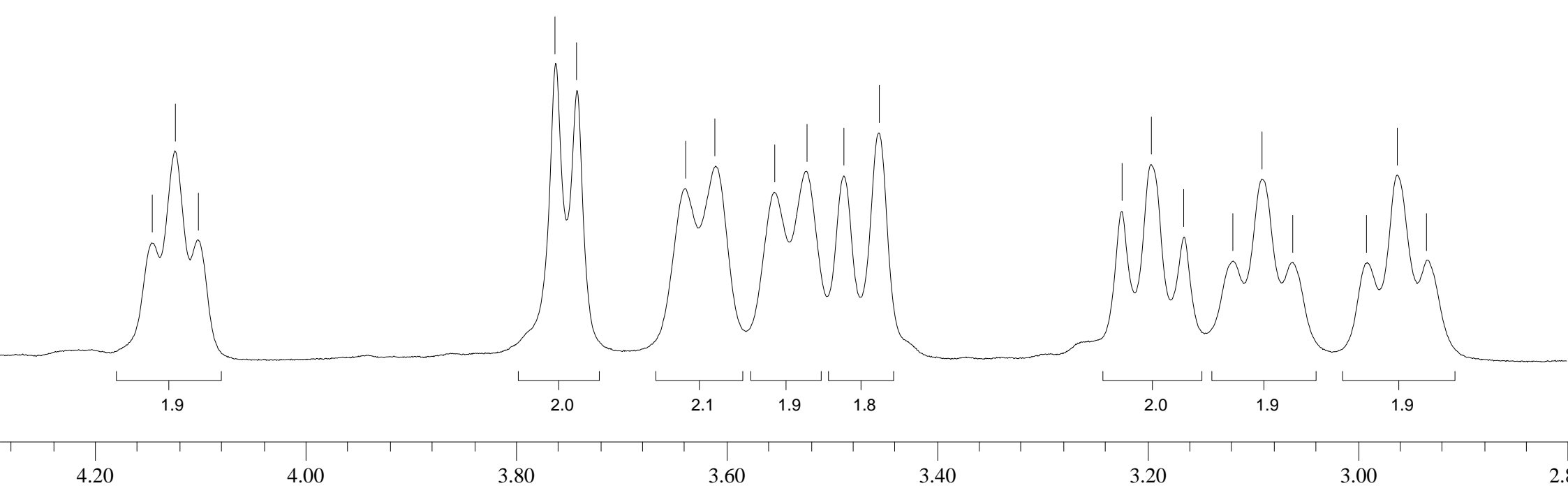
Espectro de RMN de ^1H
(400 MHz, D_2O)
composto **94a**

3.762
3.742

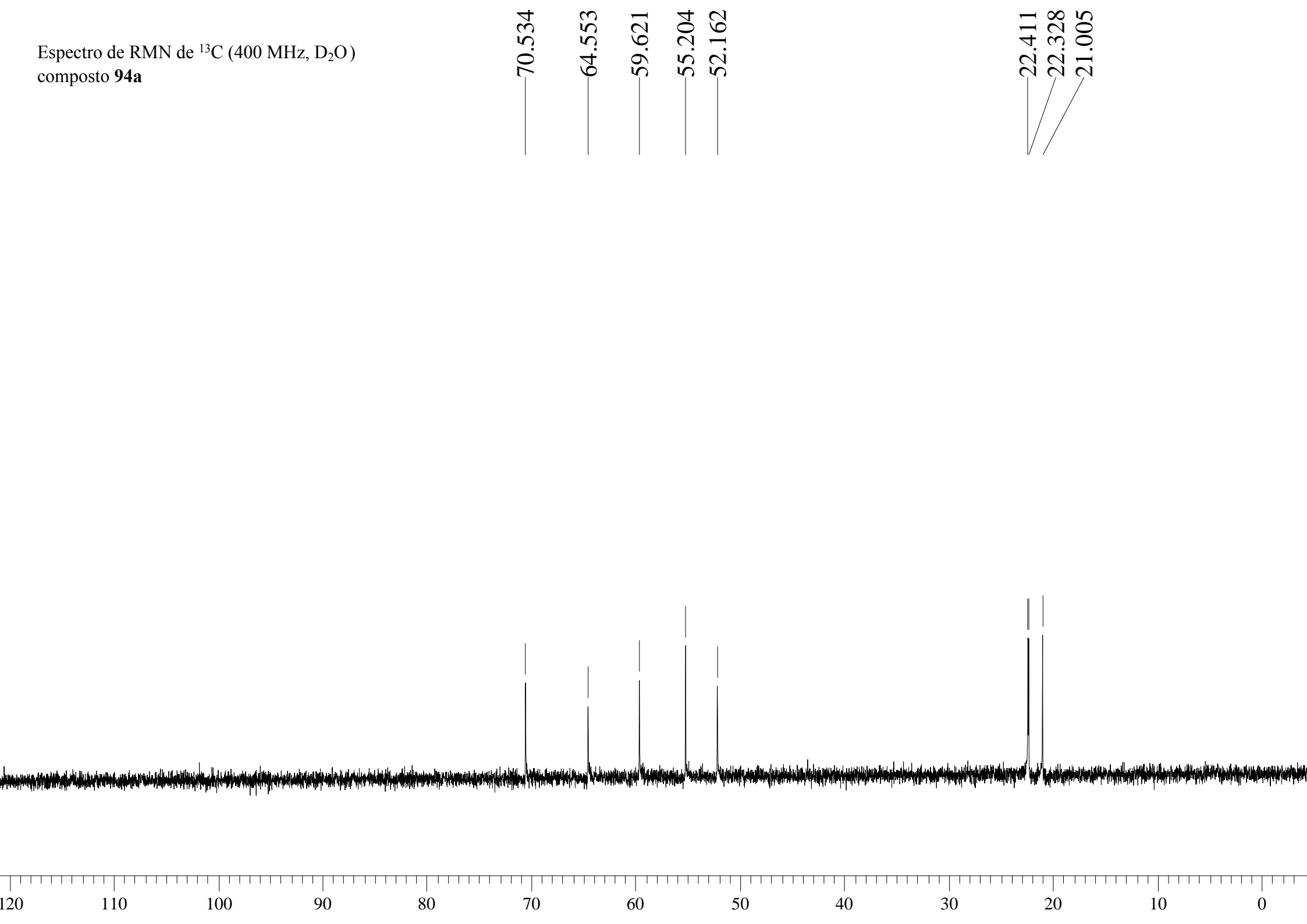
3.639
3.610
3.554
3.523
3.488
3.454

3.224
3.196
3.165
3.118
3.091
3.061

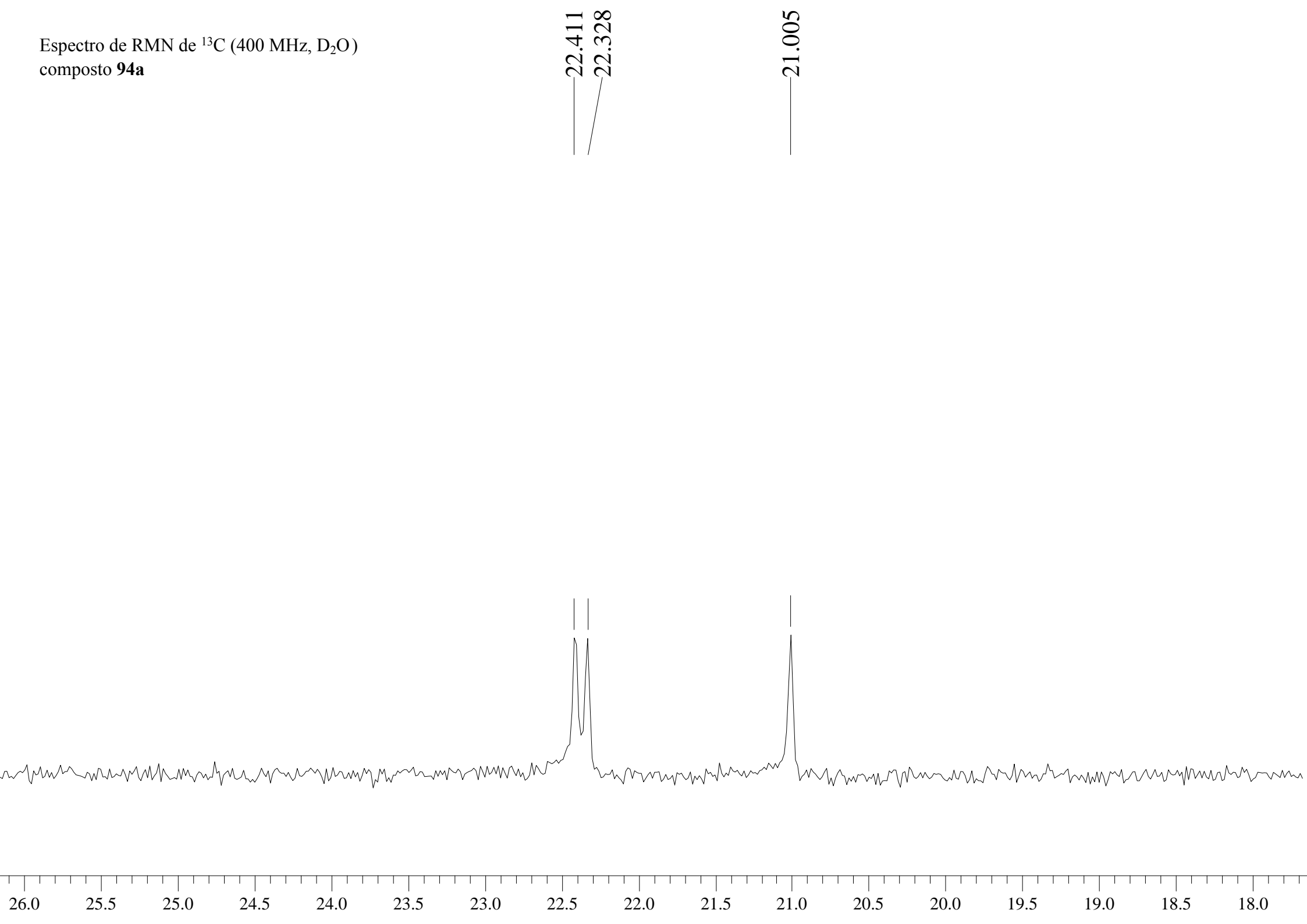
2.991
2.962
2.934



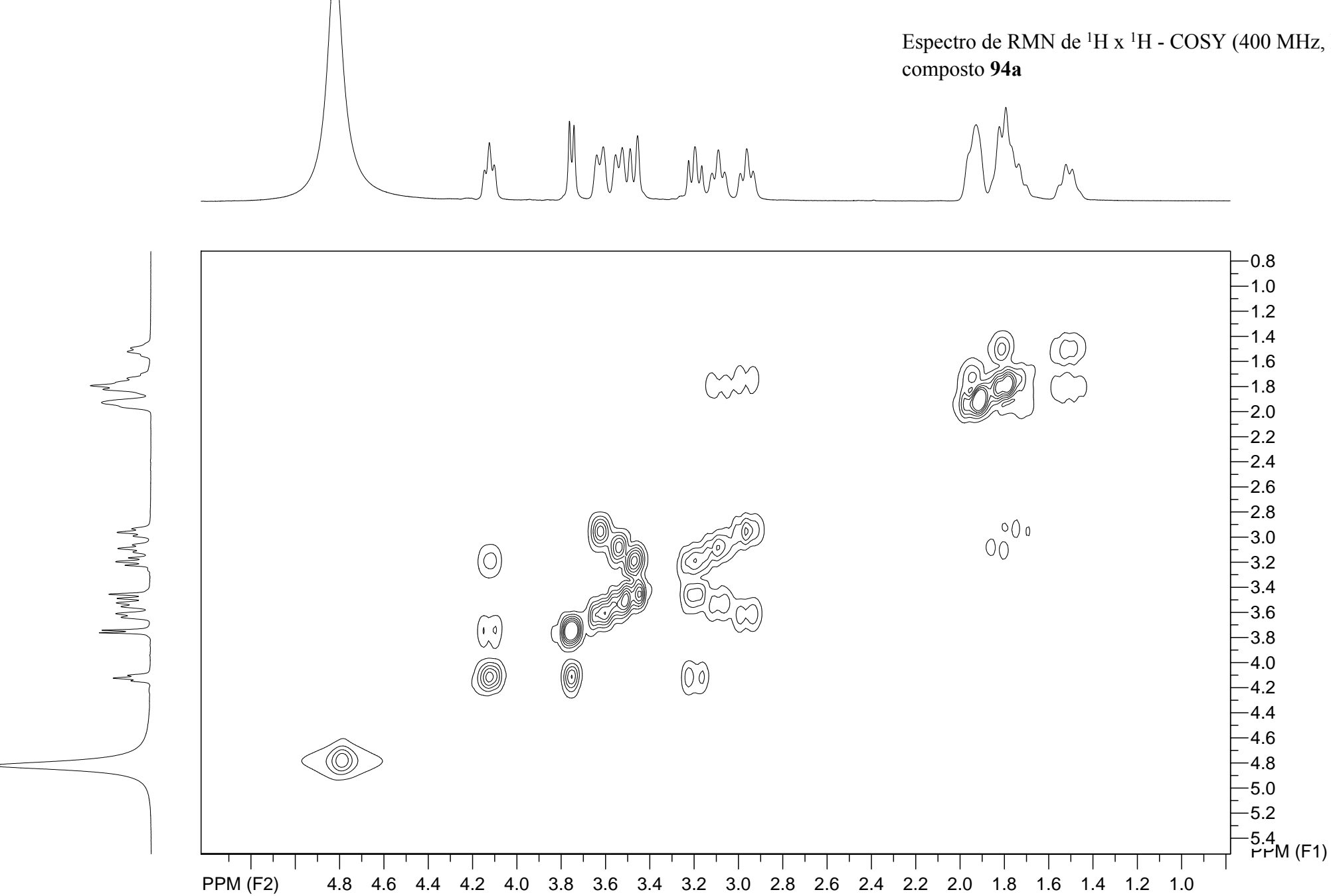
Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz, D_2O)
composto **94a**



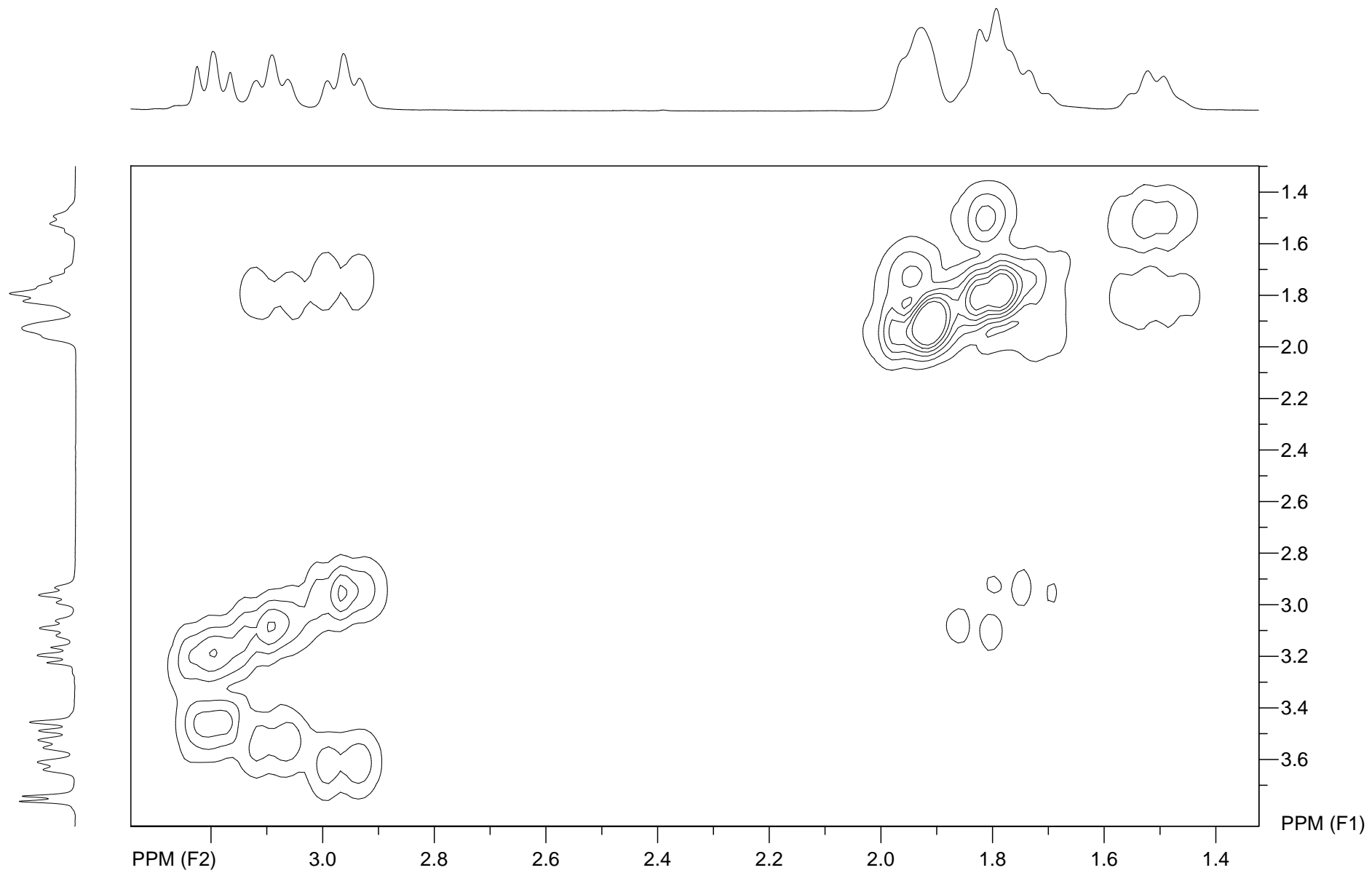
Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz, D_2O)
composto **94a**



Espectro de RMN de $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ - COSY (400 MHz, D_2O)
composto **94a**

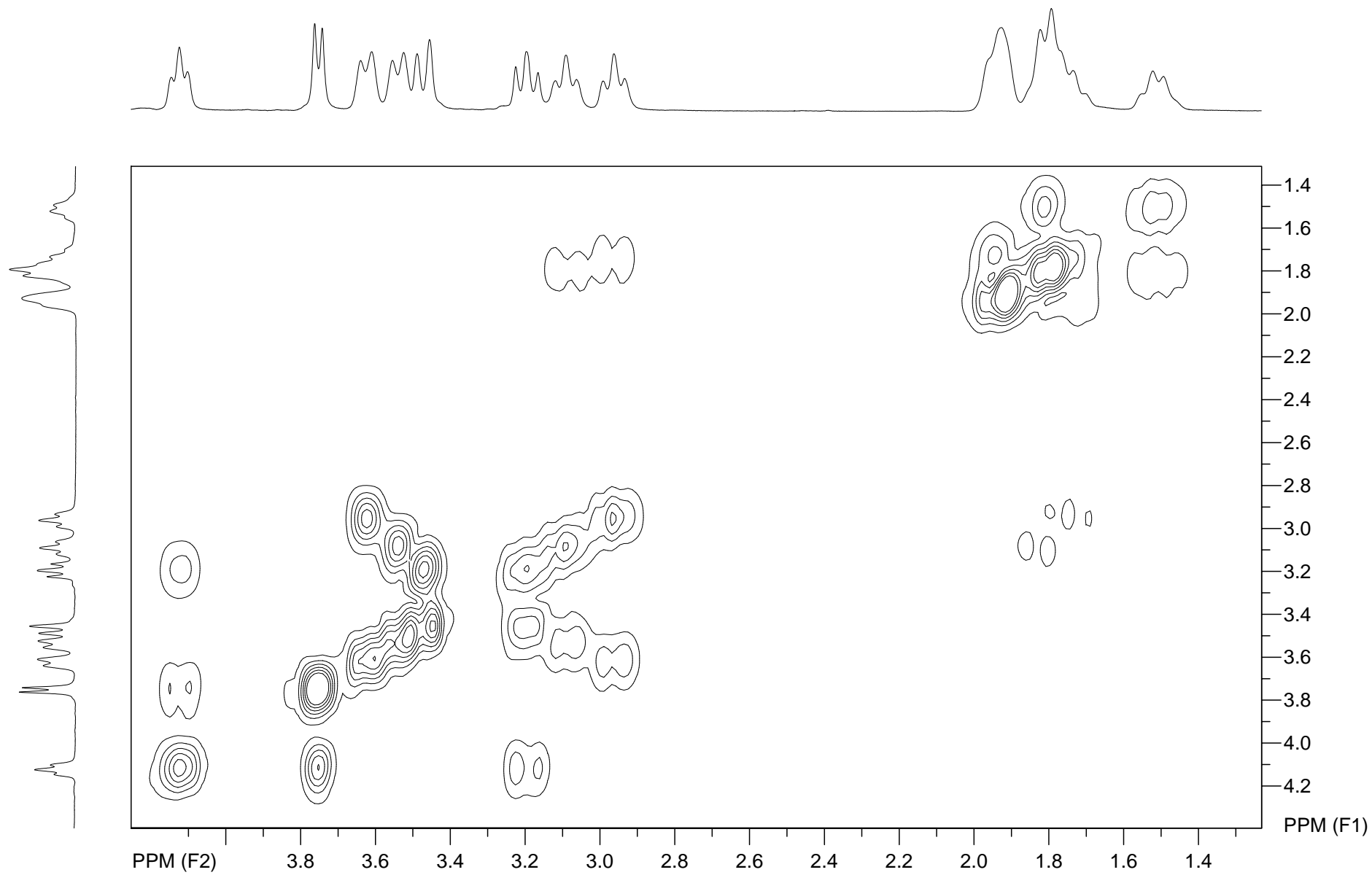


Espectro de RMN de ^1H x ^1H - COSY (400 MHz, D_2O)
composto **94a**

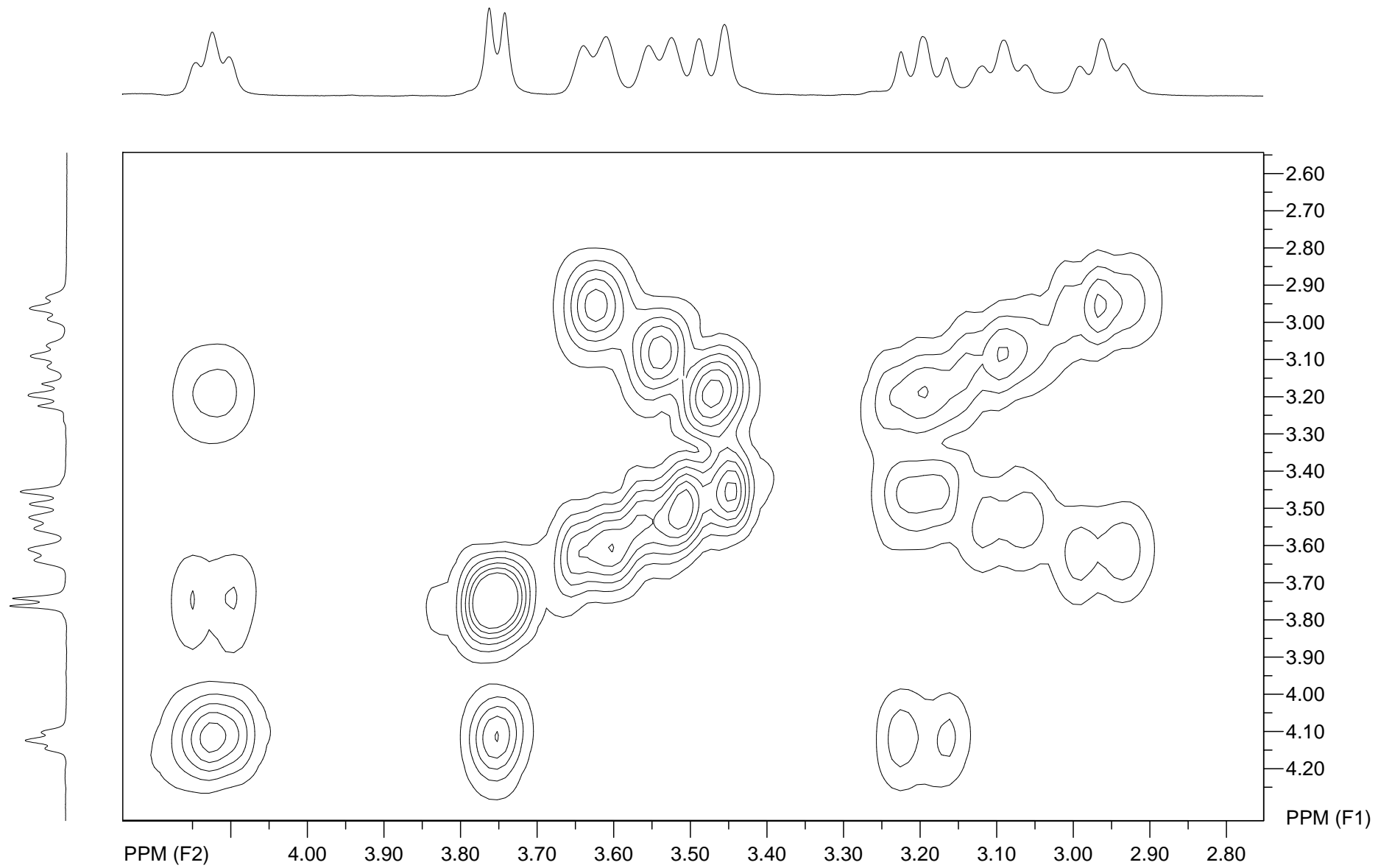


Espectro de RMN de ^1H x ^1H - COSY (400 MHz, D_2O)

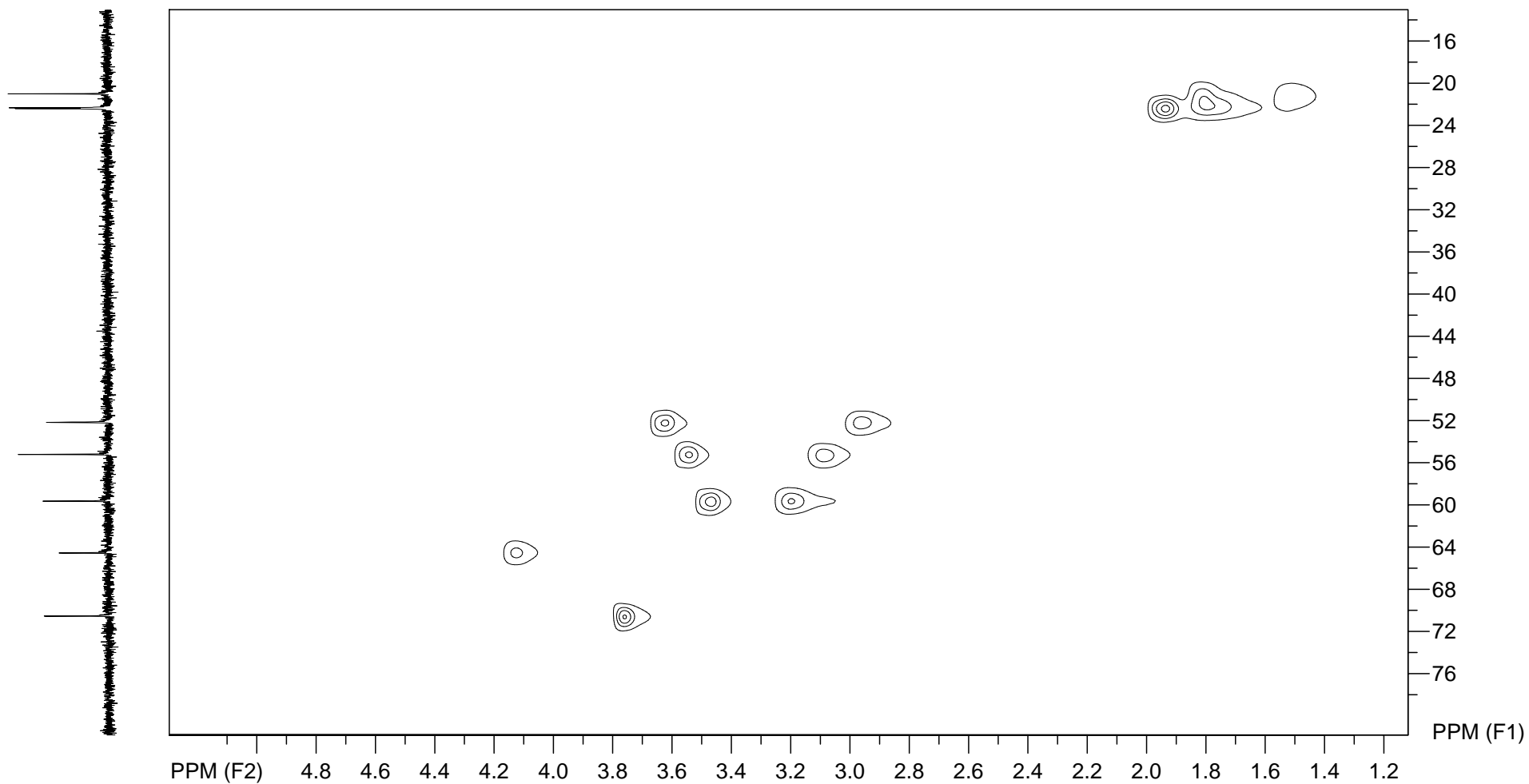
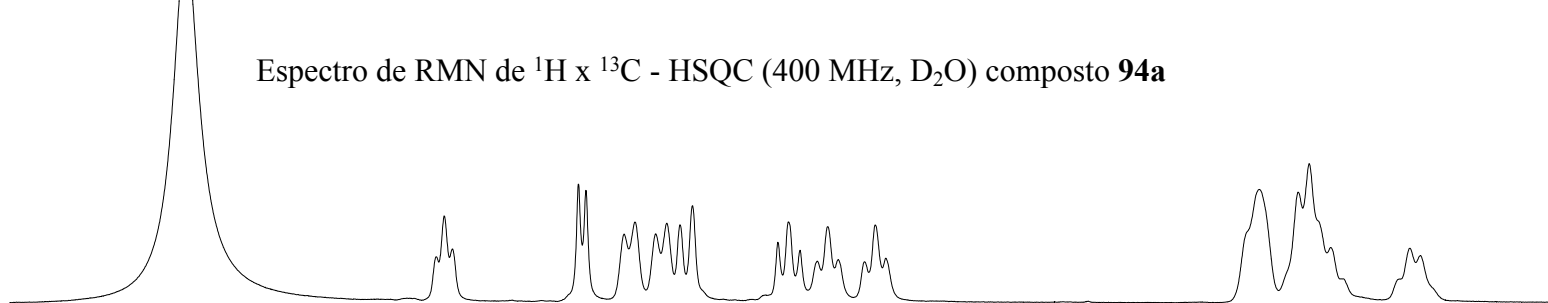
composto **94a**



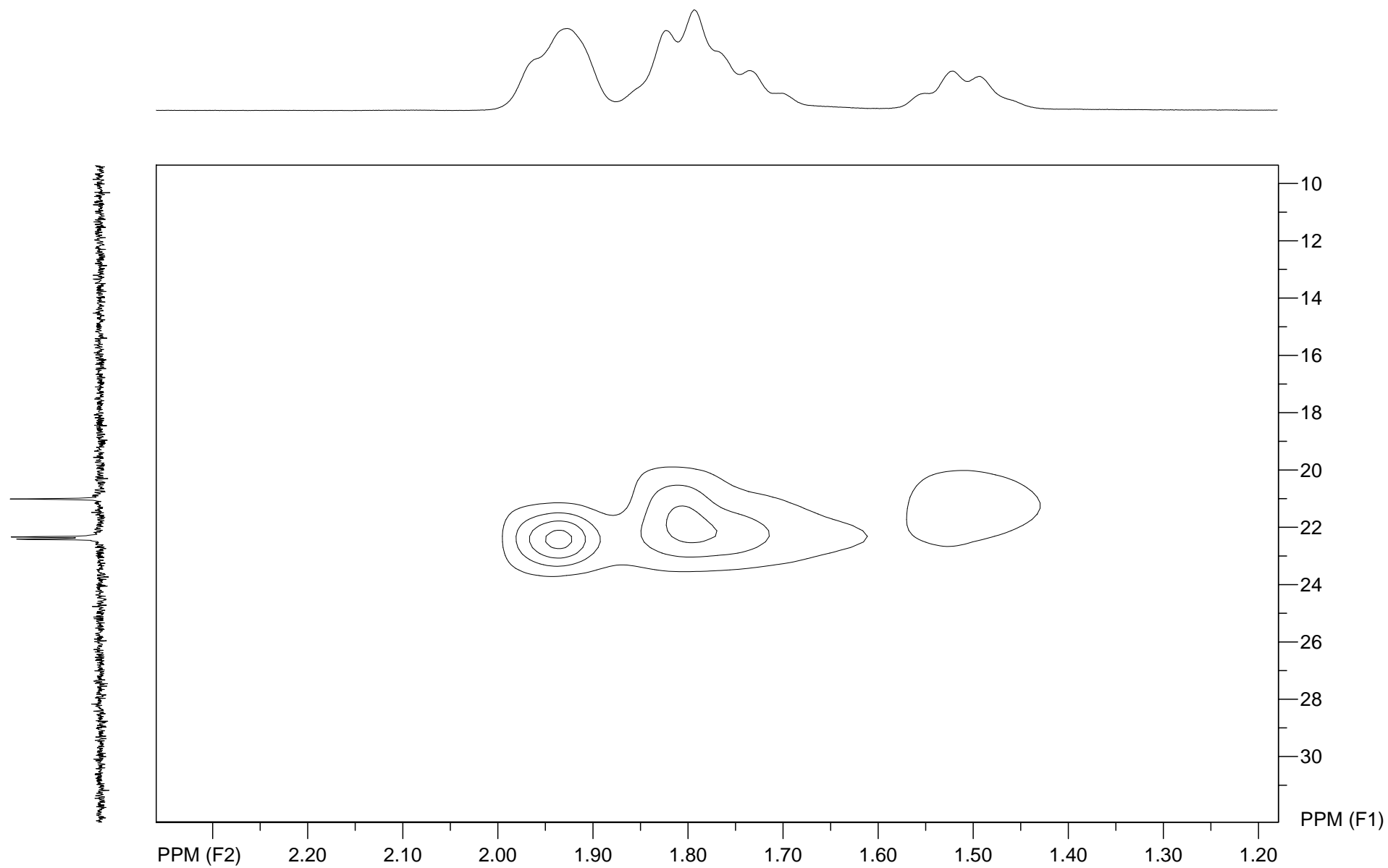
Espectro de RMN de ^1H x ^1H - COSY (400 MHz, D_2O)
composto **94a**



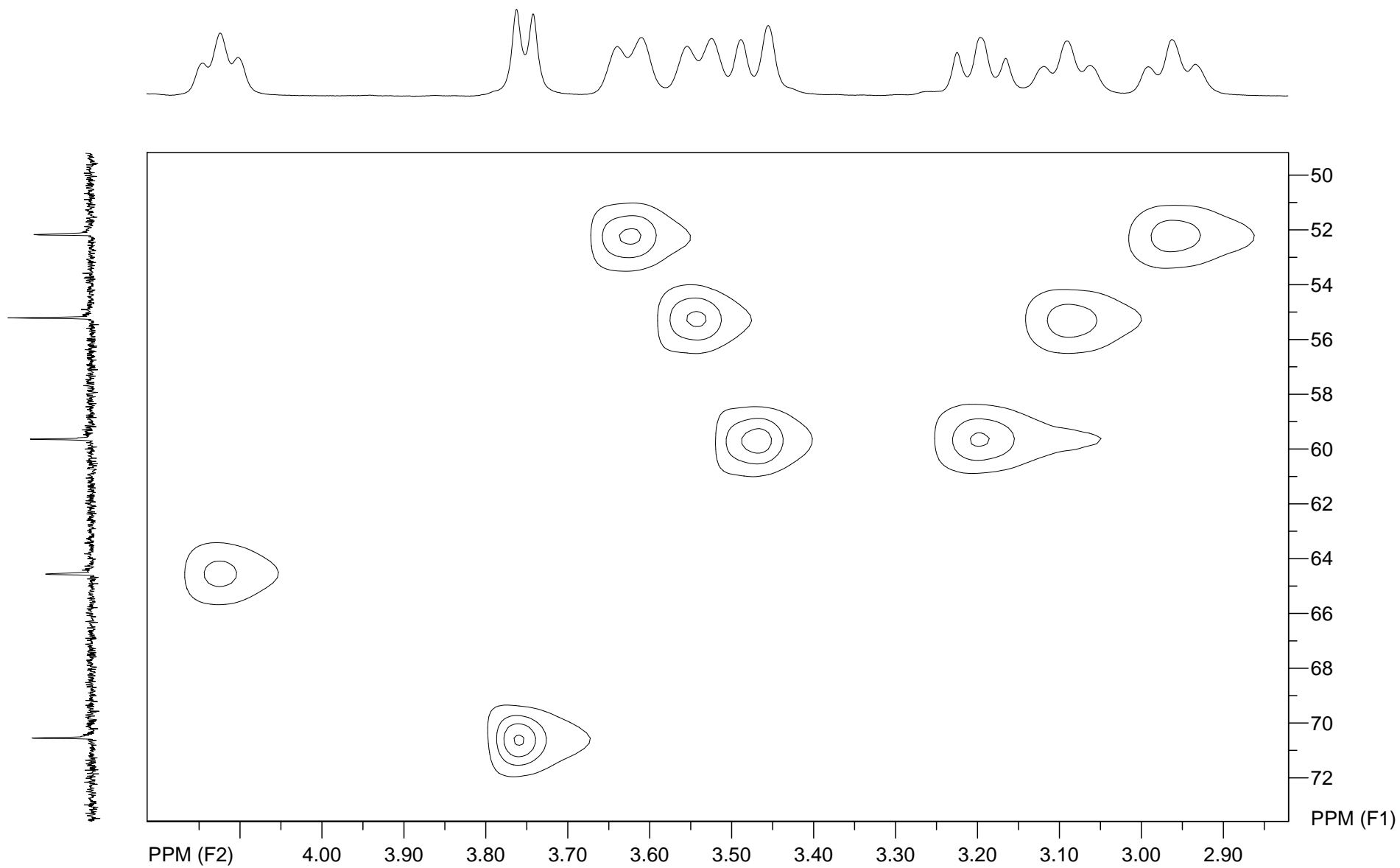
Espectro de RMN de ^1H x ^{13}C - HSQC (400 MHz, D_2O) composto **94a**



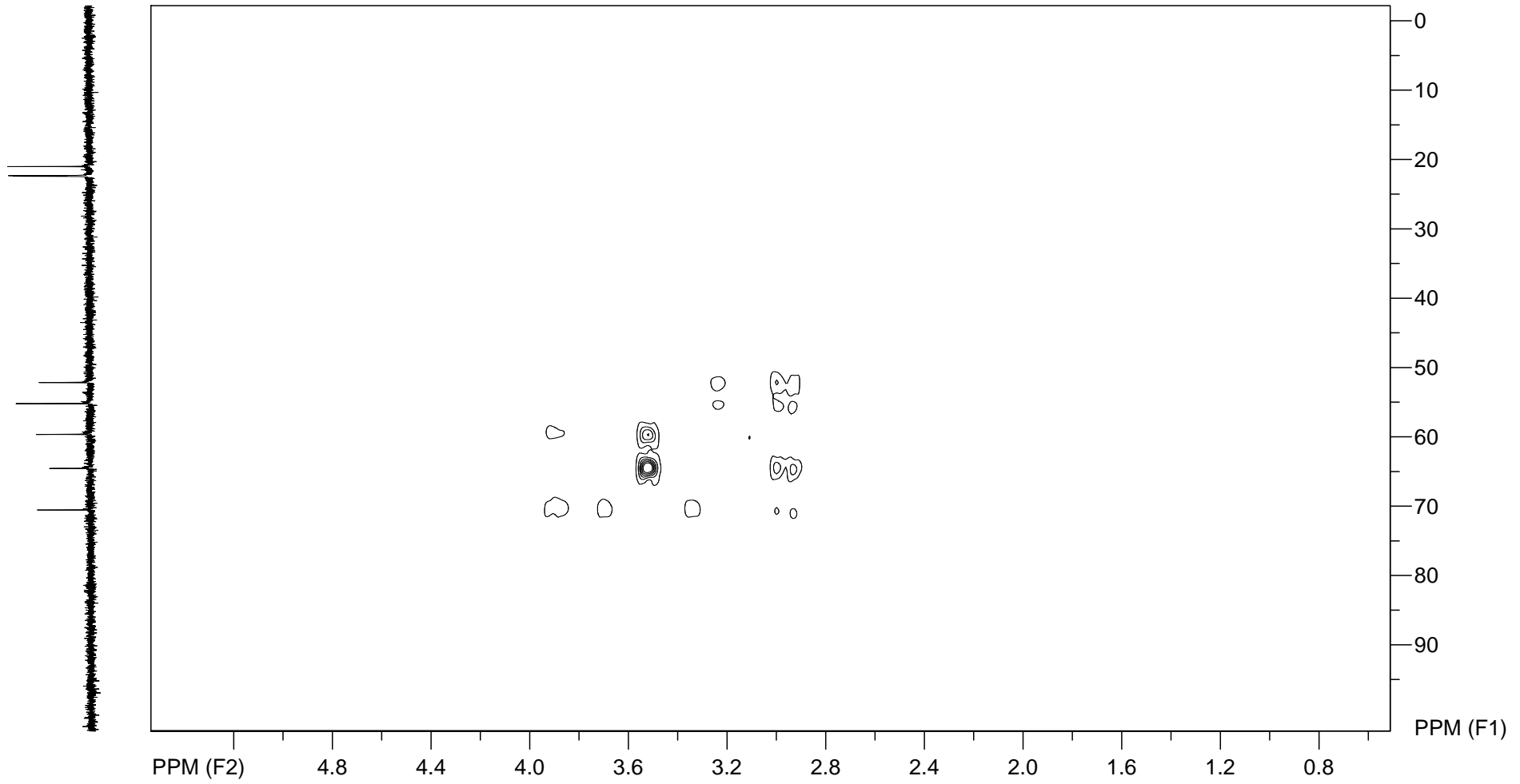
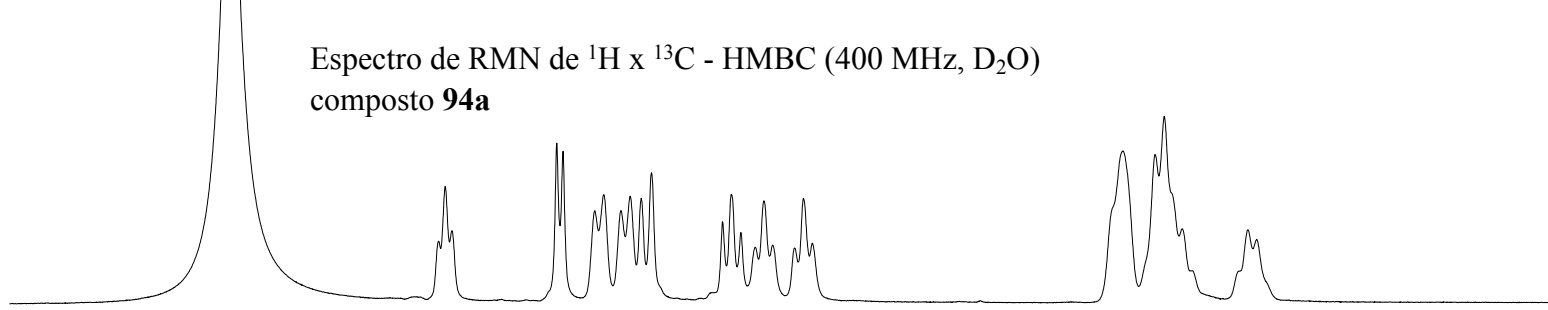
Espectro de RMN de ^1H x ^{13}C - HSQC (400 MHz, D_2O) composto **94a**



Espectro de RMN de ^1H x ^{13}C - HSQC (400 MHz, D_2O) composto **94a**

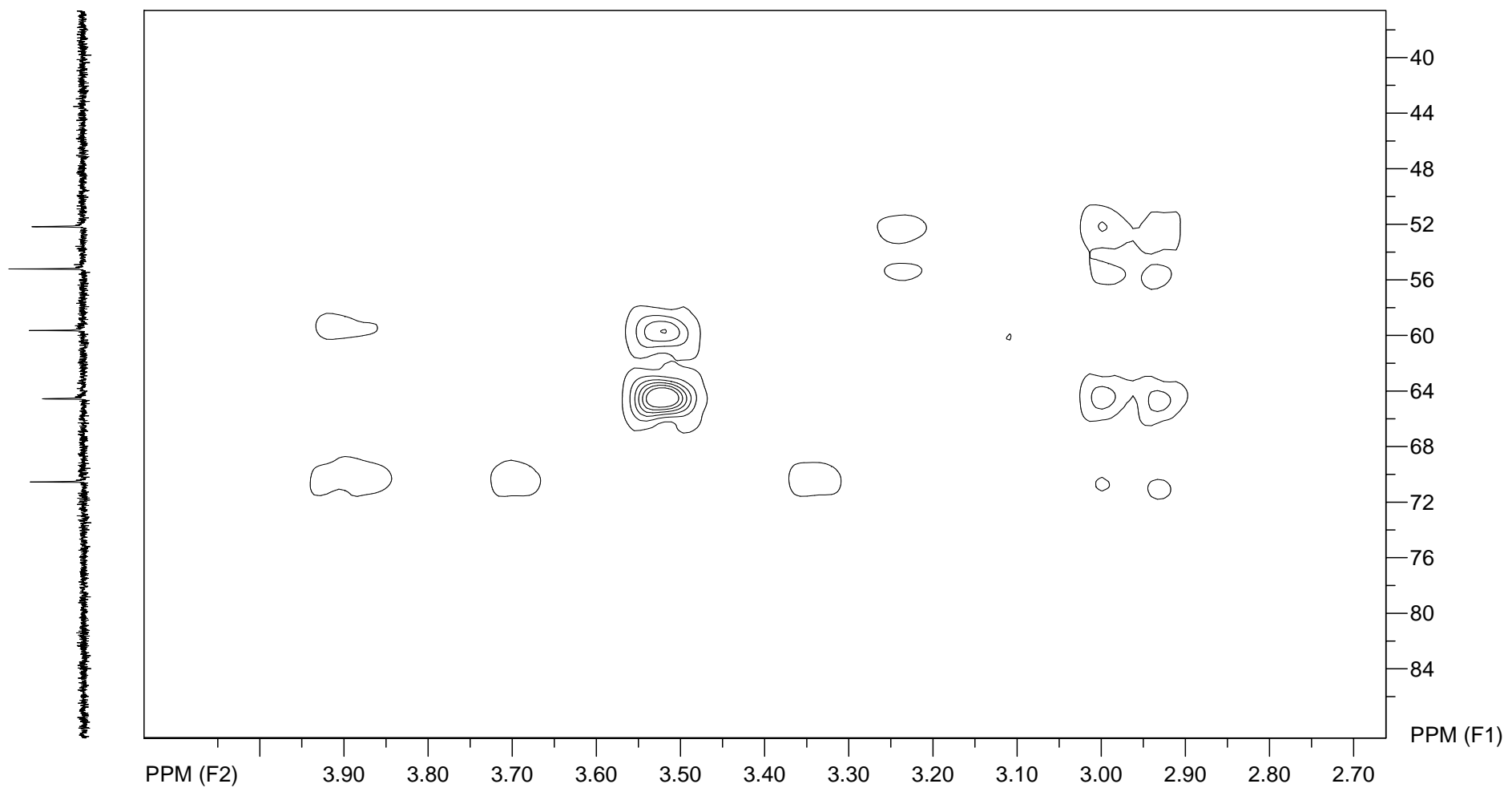
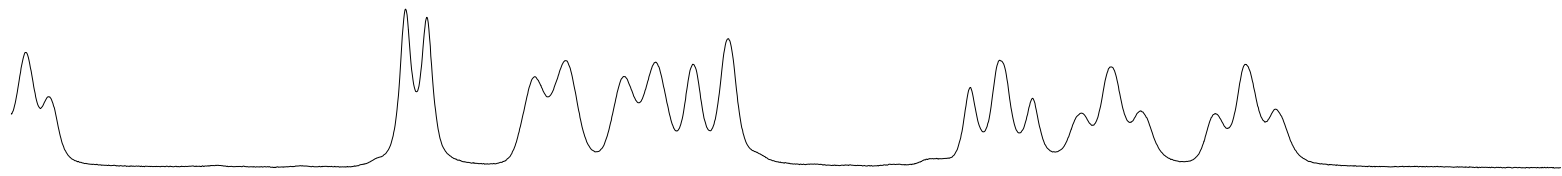


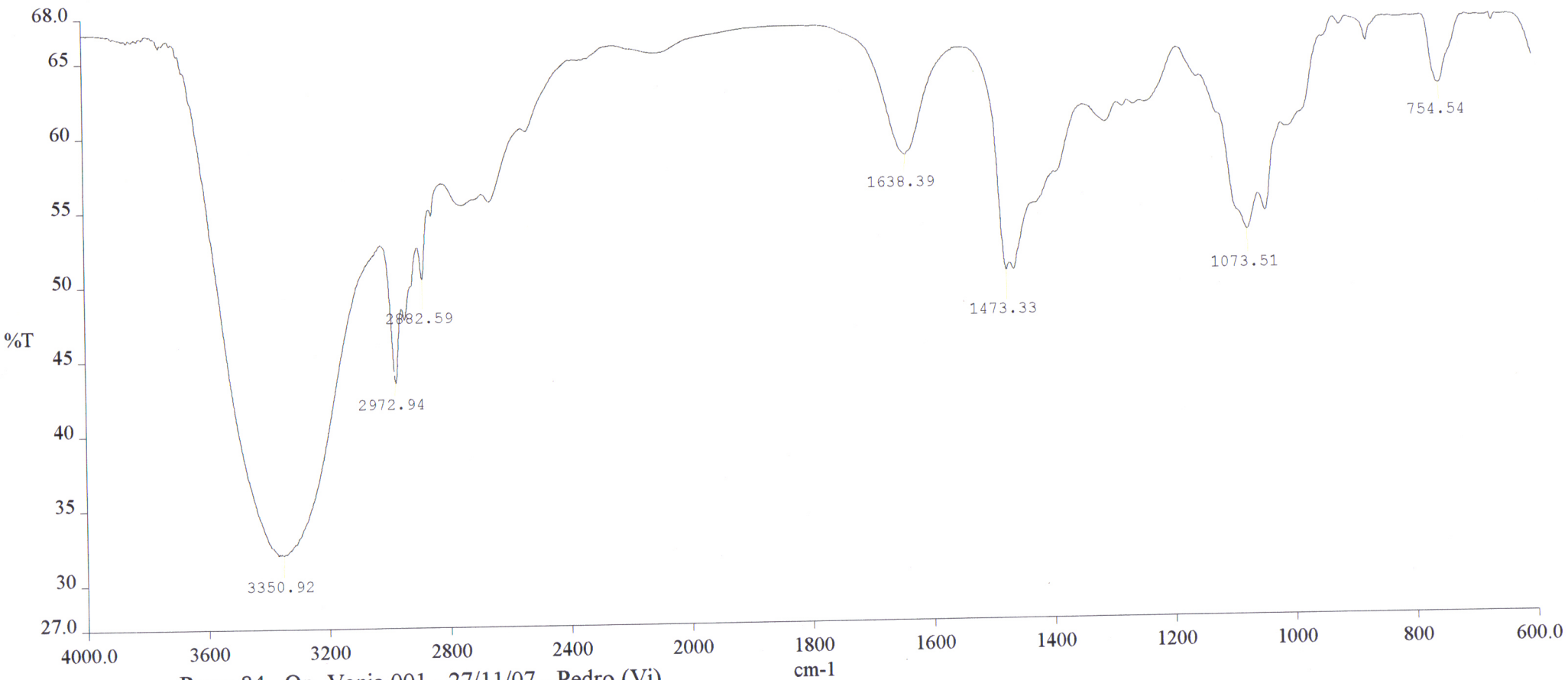
Espectro de RMN de $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HMBC (400 MHz, D_2O)
composto **94a**



Espectro de RMN de ^1H x ^{13}C - HMBC (400 MHz, D_2O)

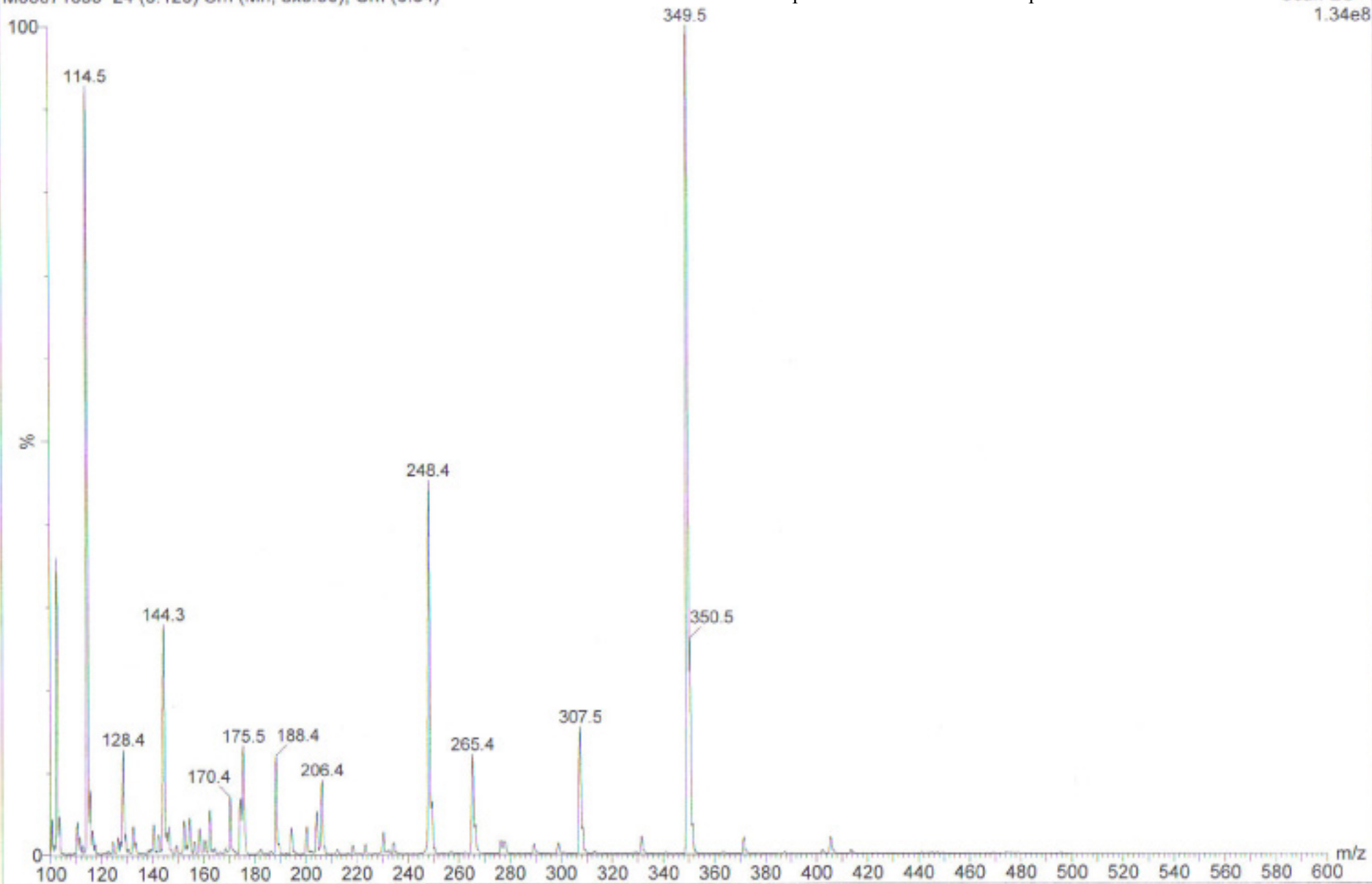
composto **94a**



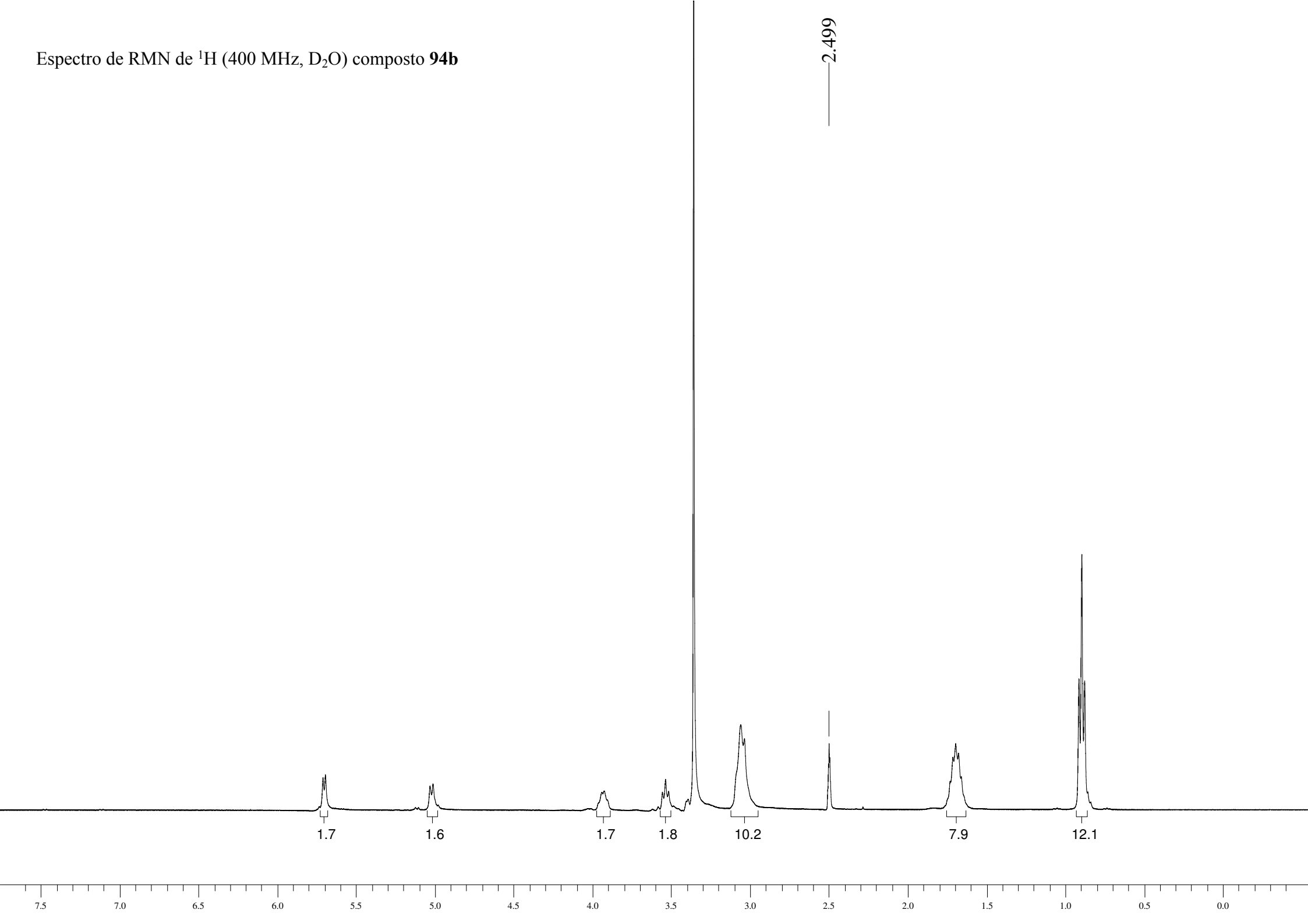


— Pman 84 Op. Vania.001 - 27/11/07 - Pedro (Vi)

Comments:



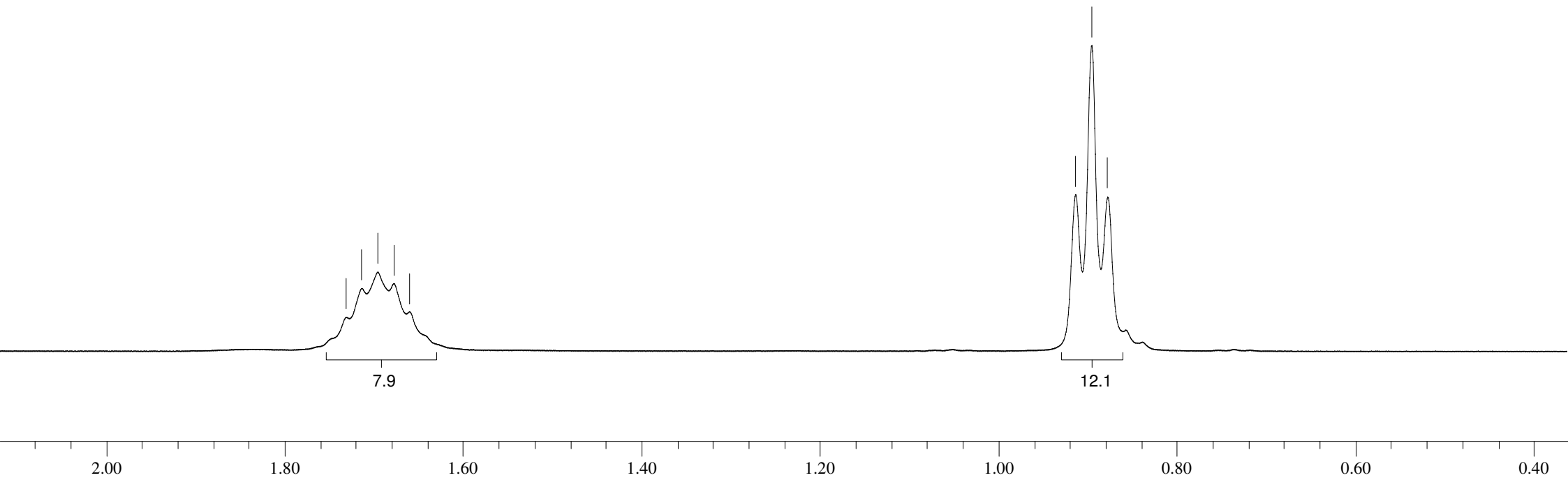
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) composto **94b**



Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) composto **94b**

1.730
1.713
1.695
1.677
1.660

0.913
0.895
0.877



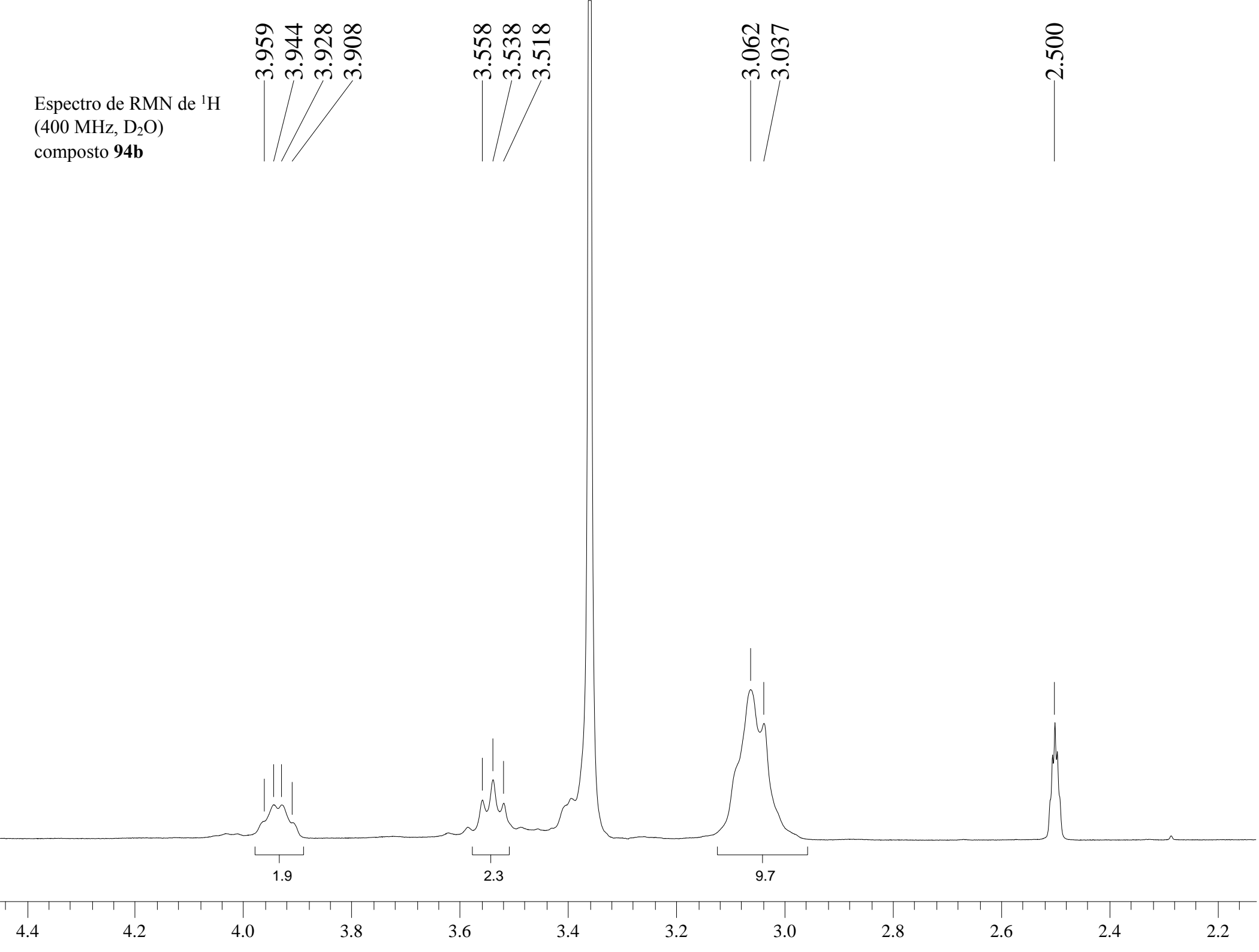
Espectro de RMN de ^1H
(400 MHz, D_2O)
composto **94b**

3.959
3.944
3.928
3.908

3.558
3.538
3.518

3.062
3.037

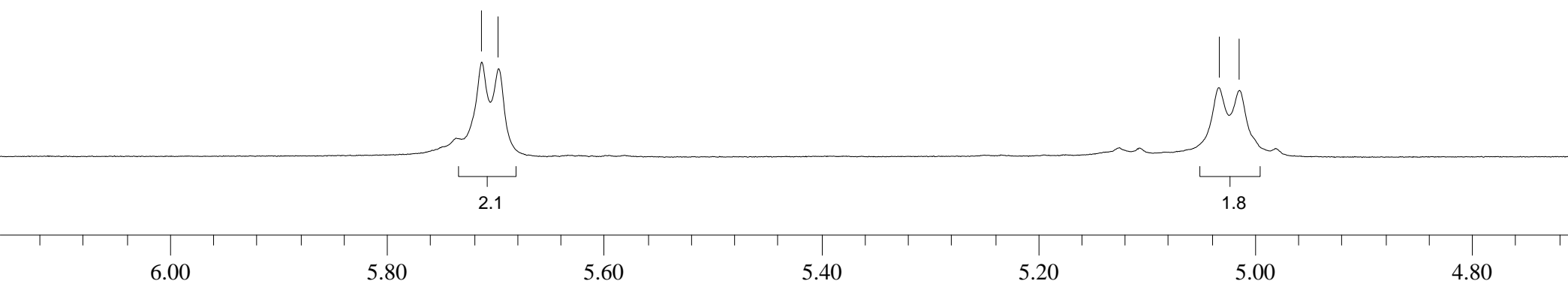
2.500



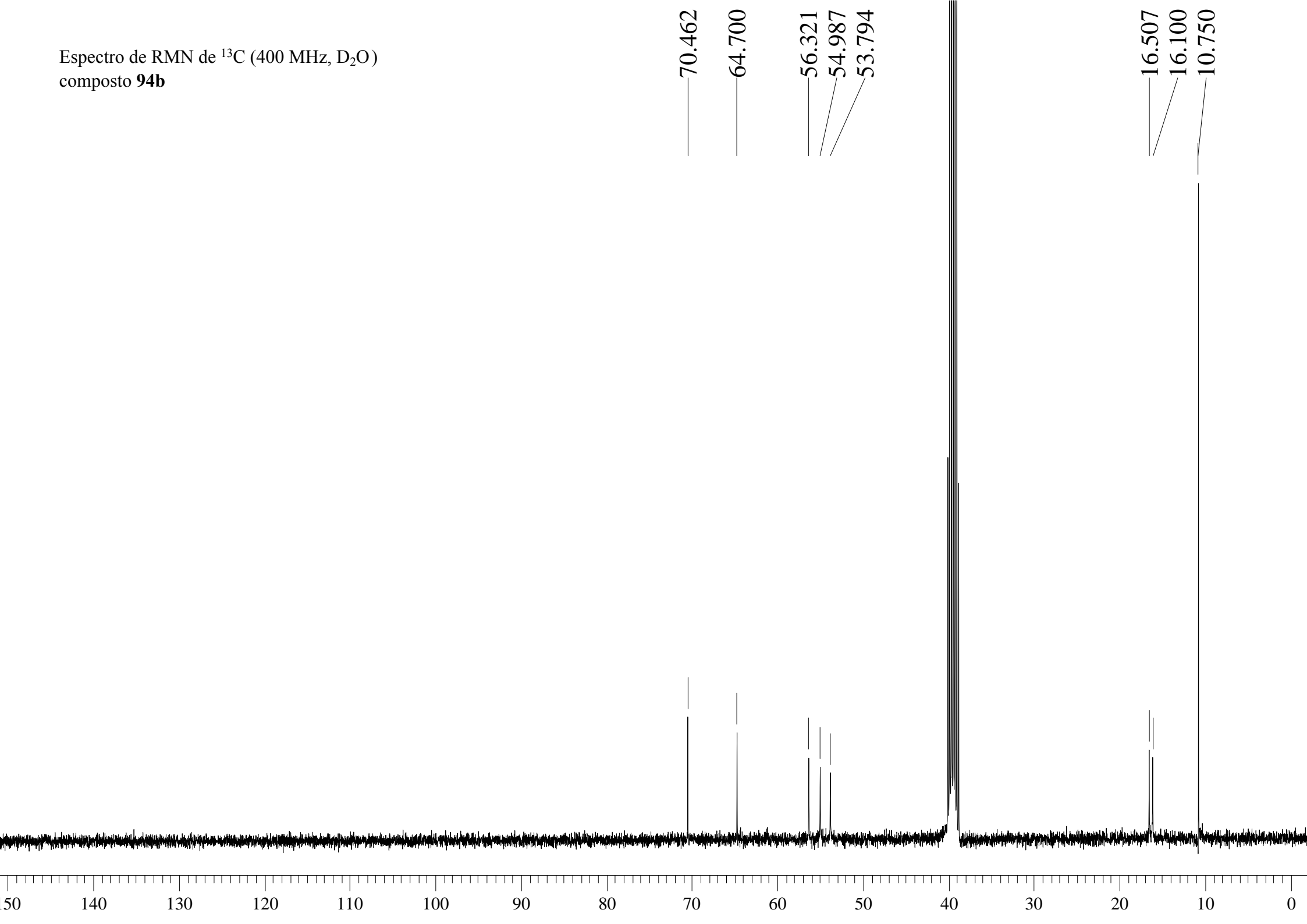
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, D_2O)
composto **94b**

5.712
5.697

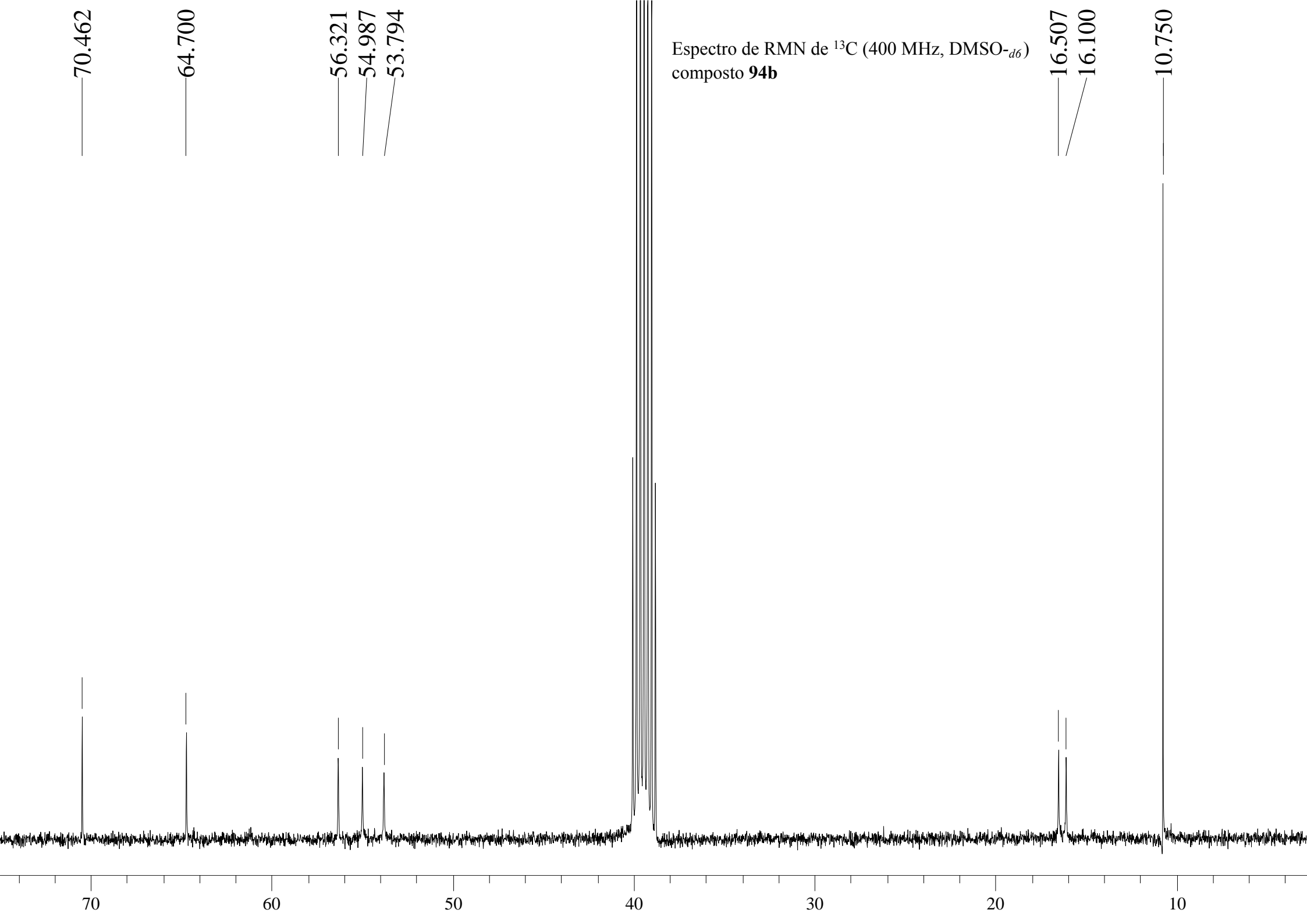
5.033
5.014



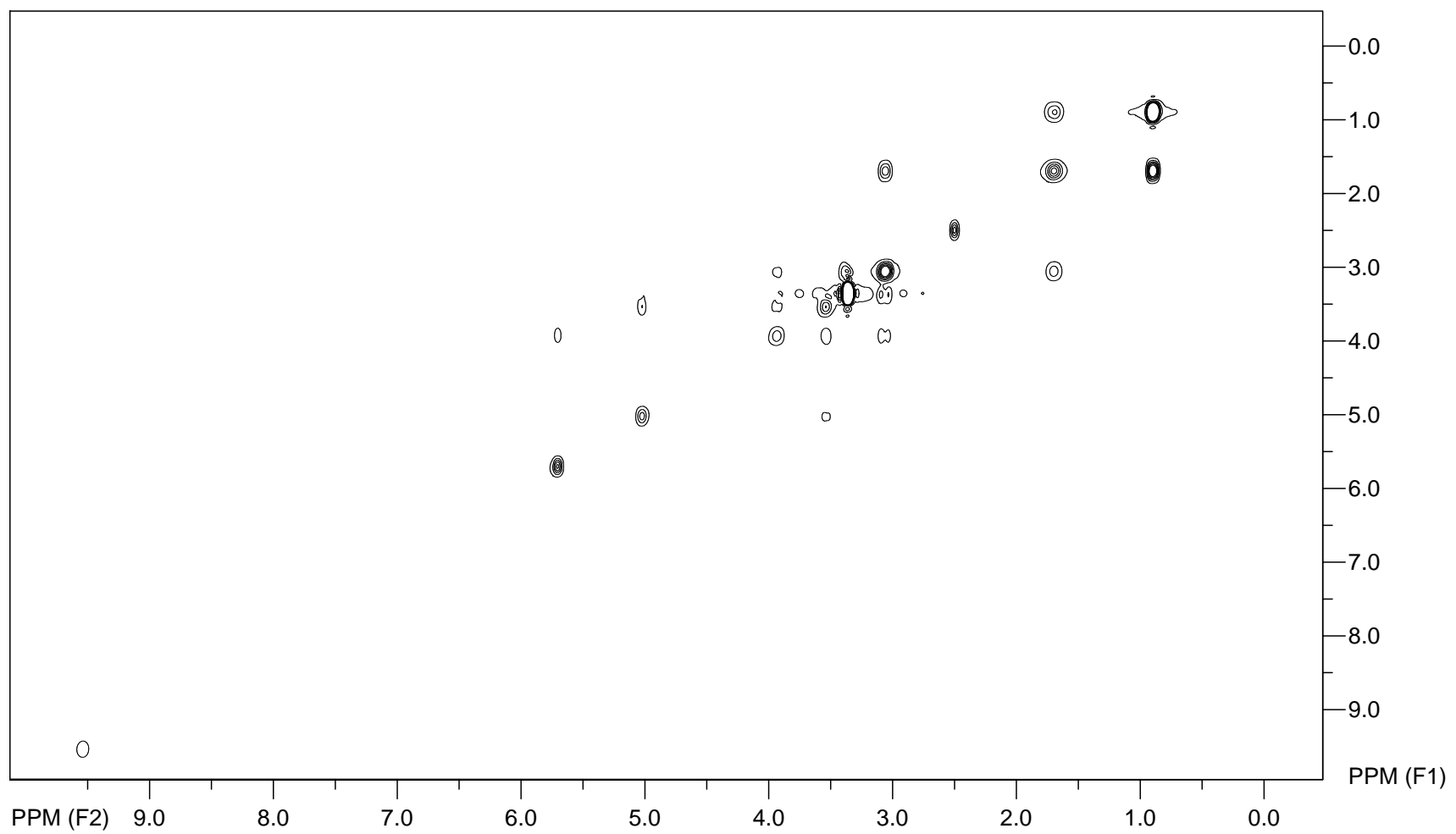
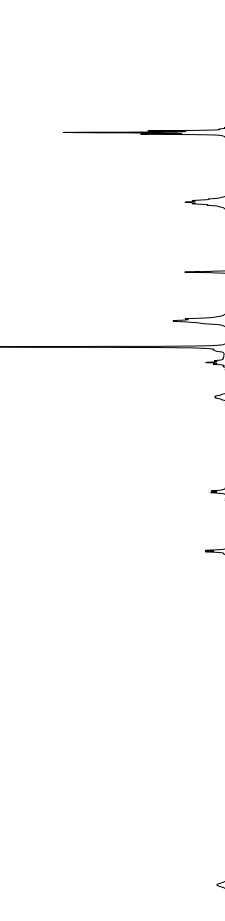
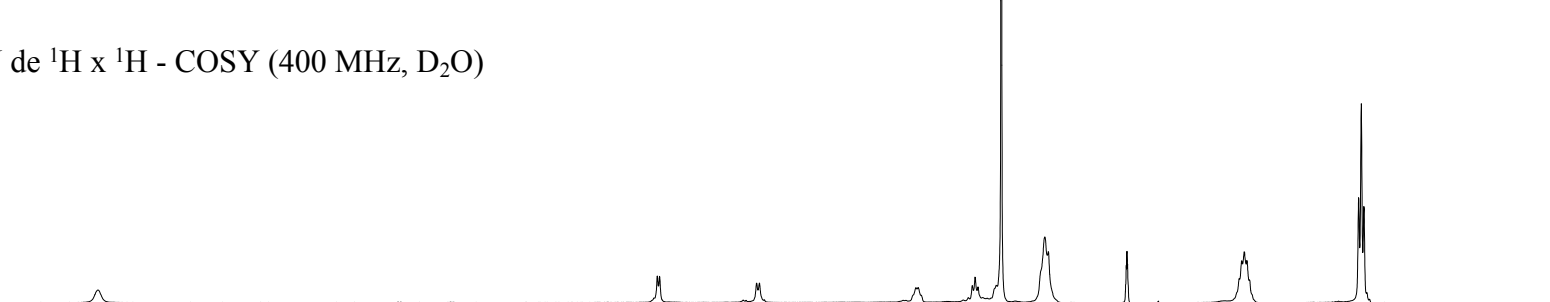
Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz, D_2O)
composto **94b**



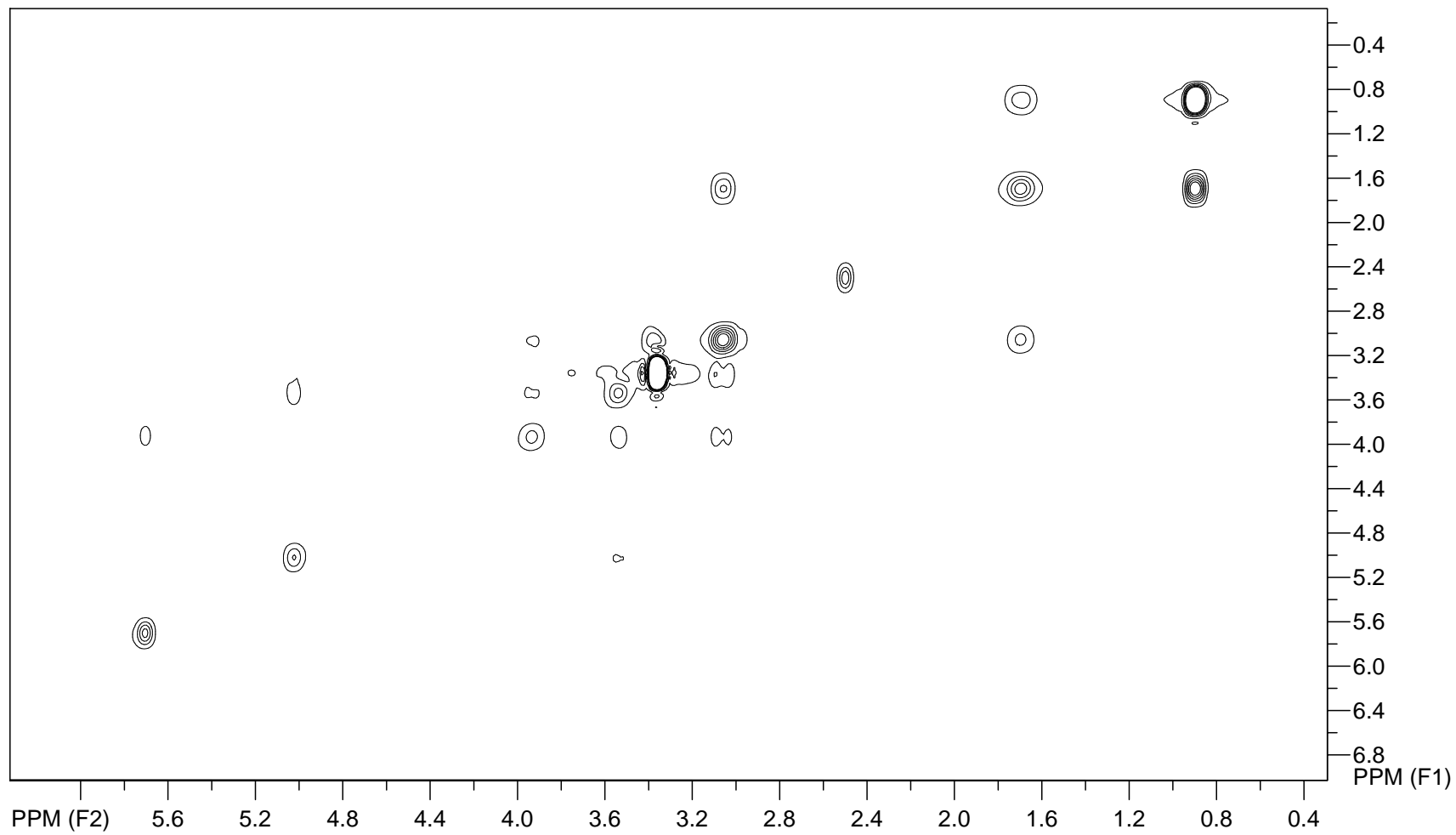
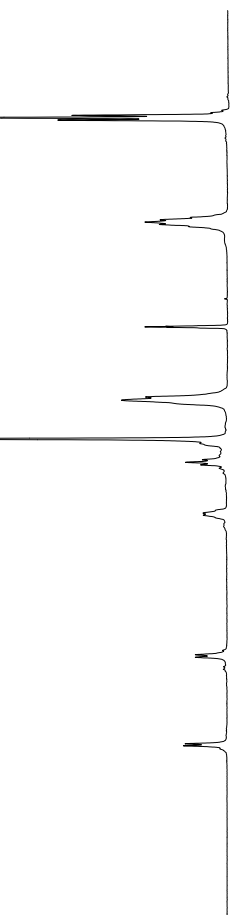
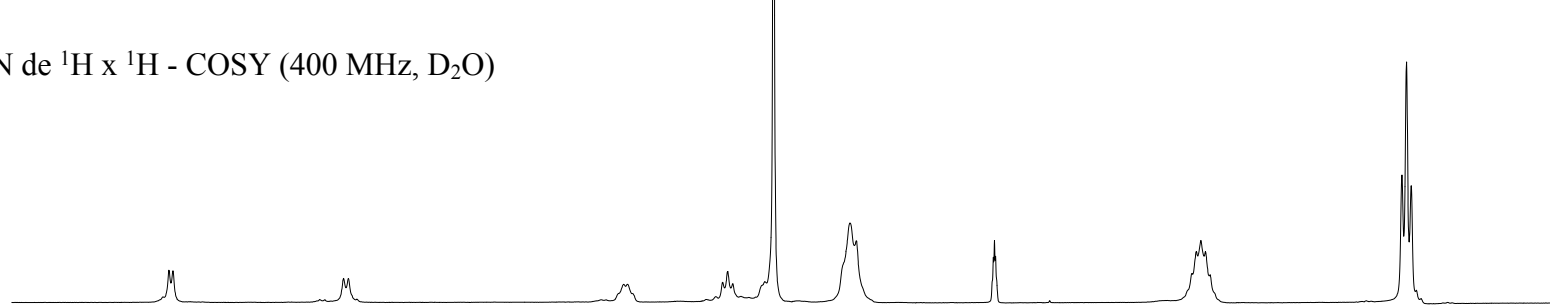
Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)
composto **94b**



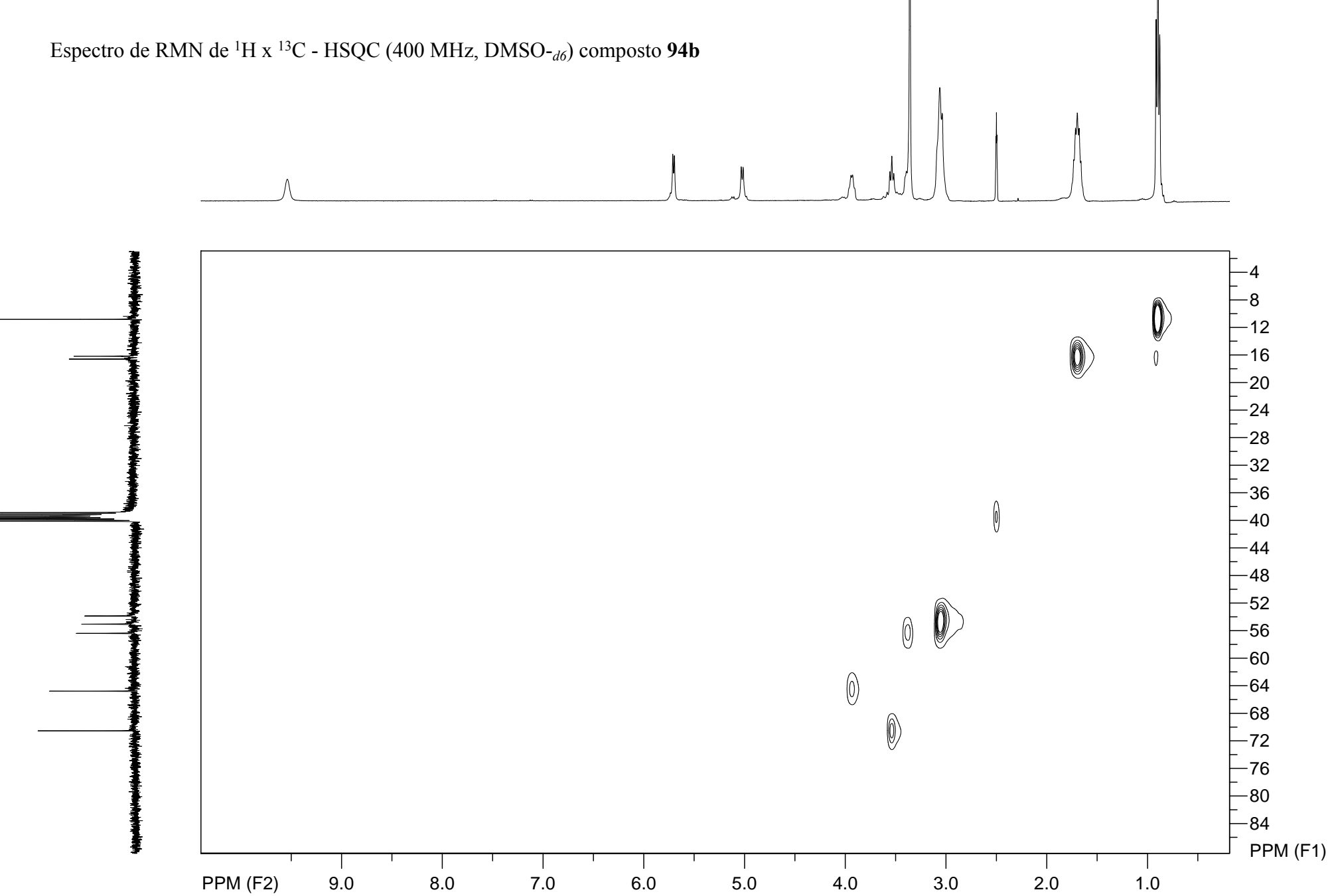
Espectro de RMN de $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ - COSY (400 MHz, D_2O)
composto **94b**



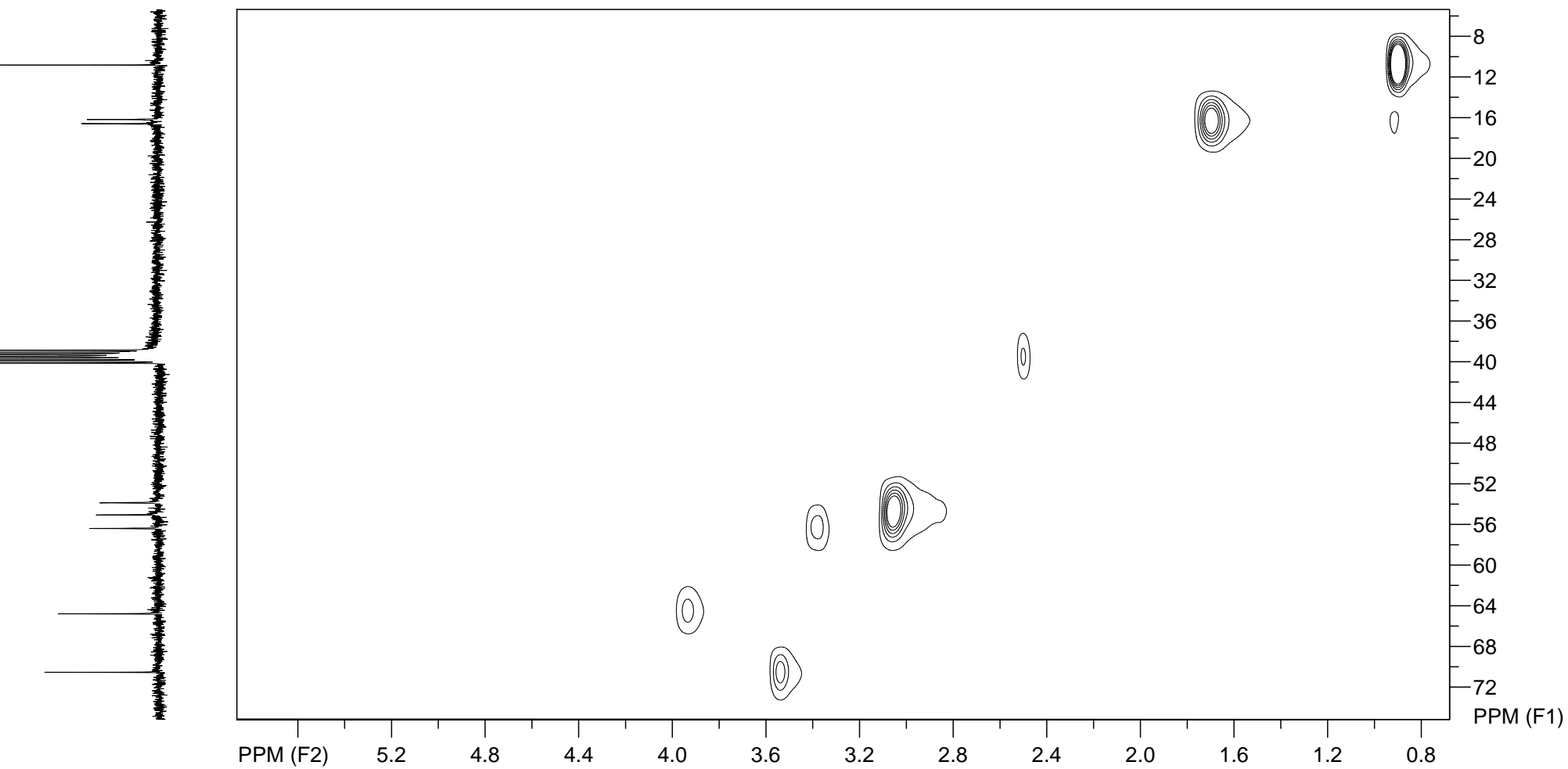
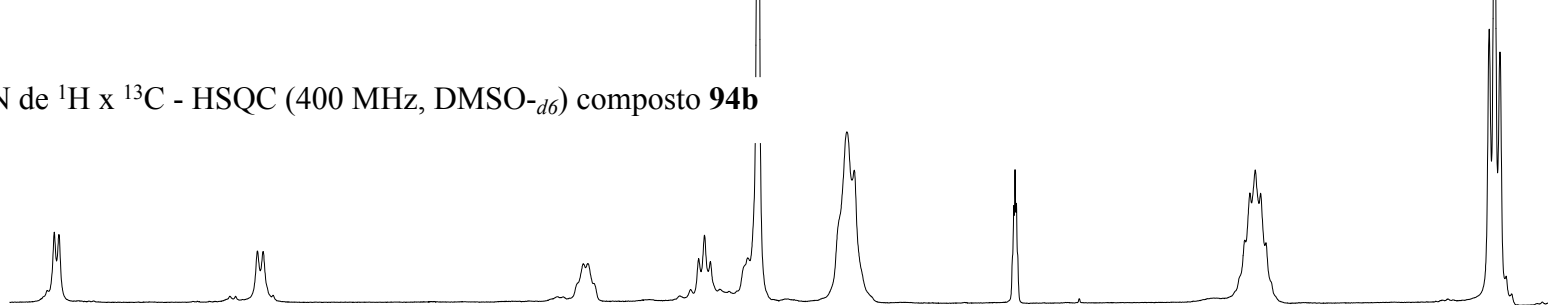
Espectro de RMN de $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ - COSY (400 MHz, D_2O)
composto **94b**



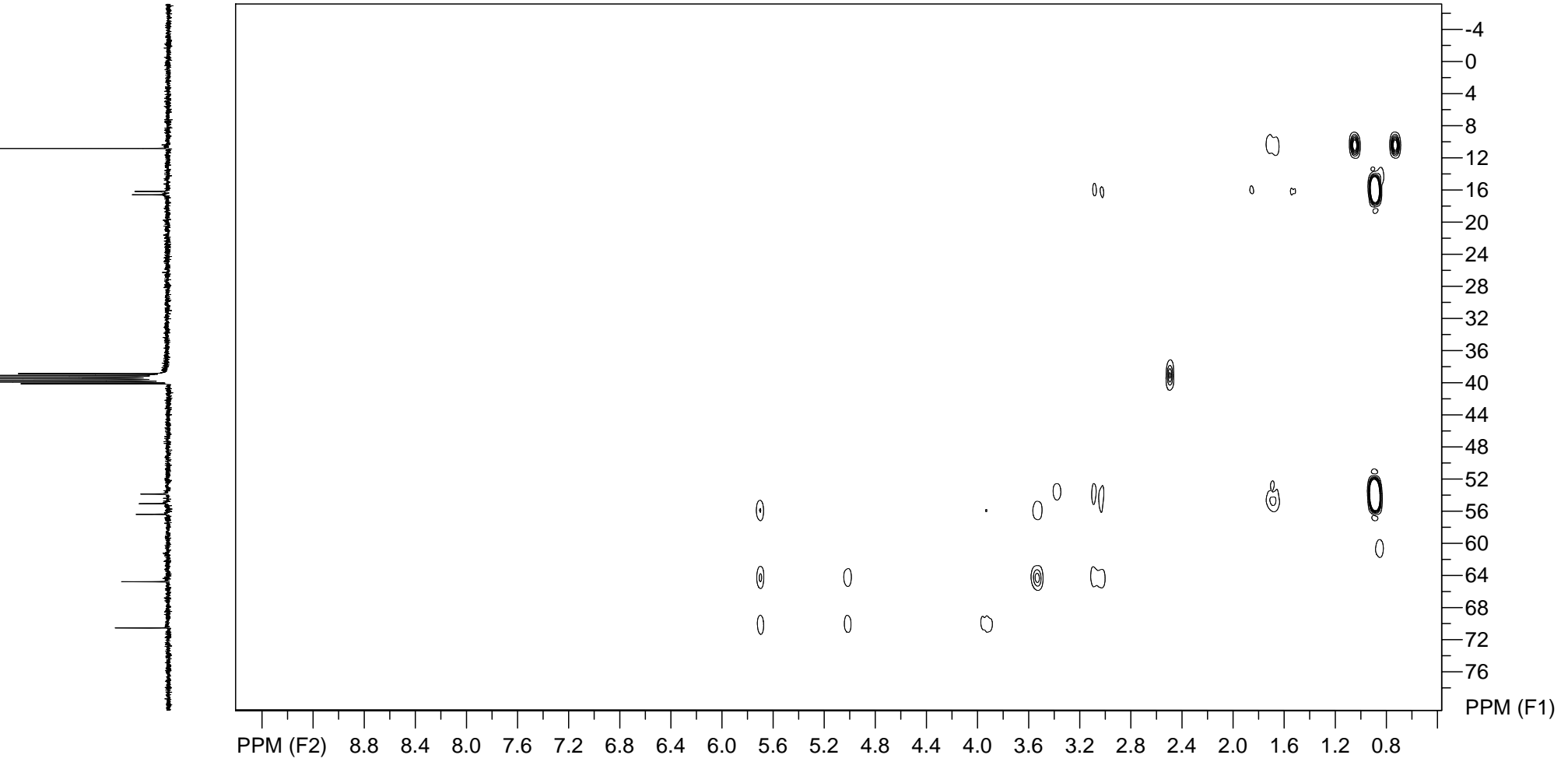
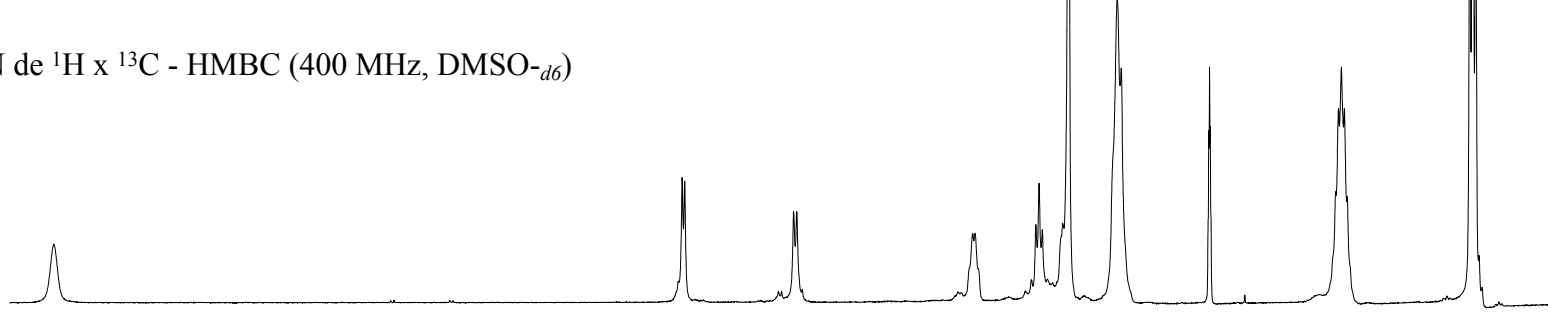
Espectro de RMN de ^1H x ^{13}C - HSQC (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) composto **94b**



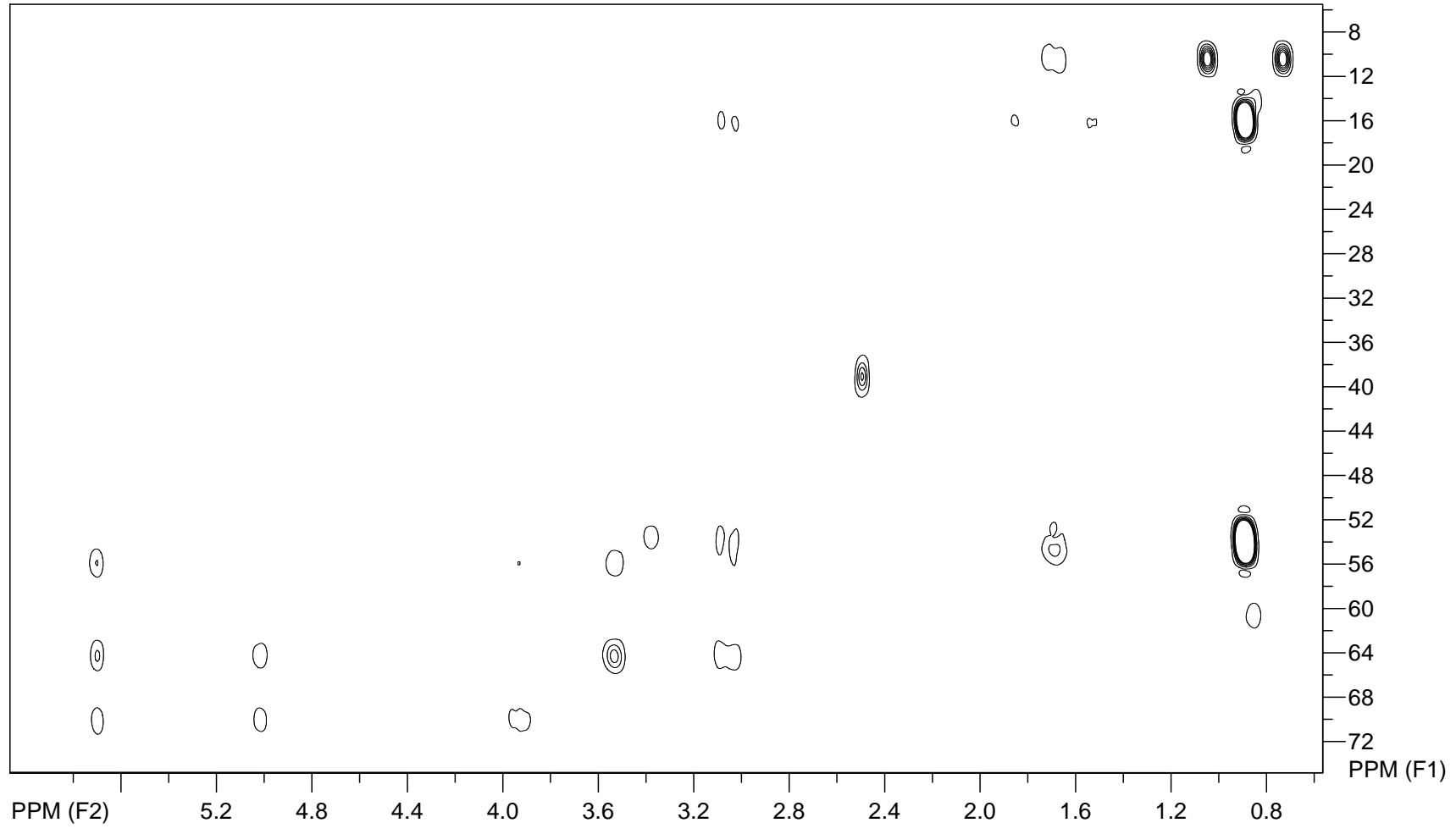
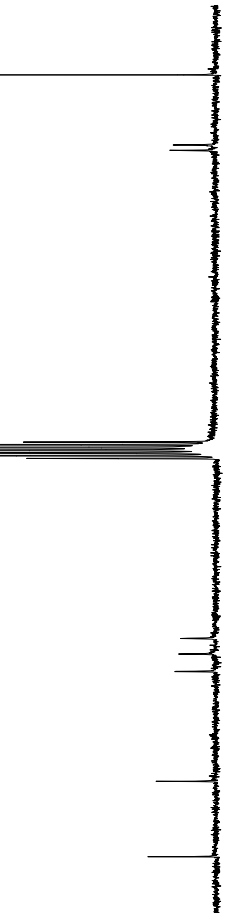
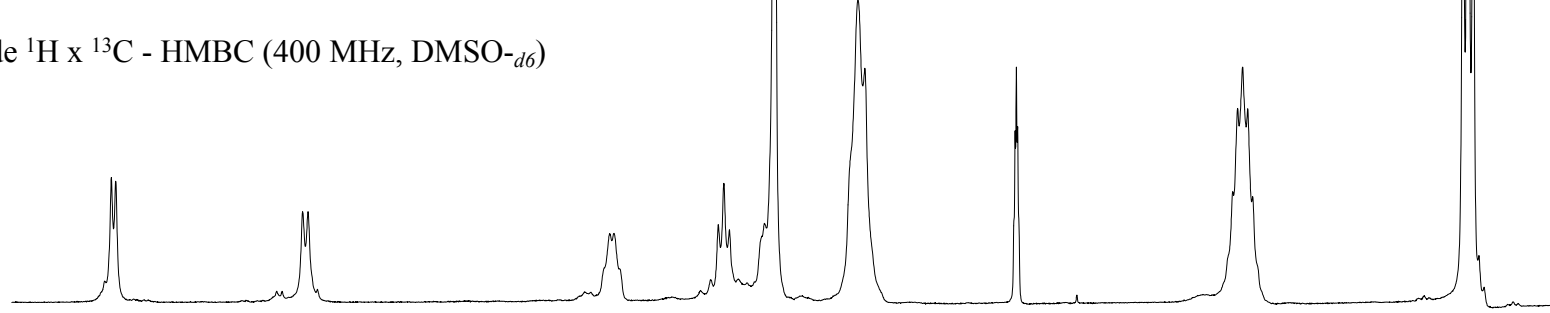
Espectro de RMN de $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HSQC (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) composto **94b**

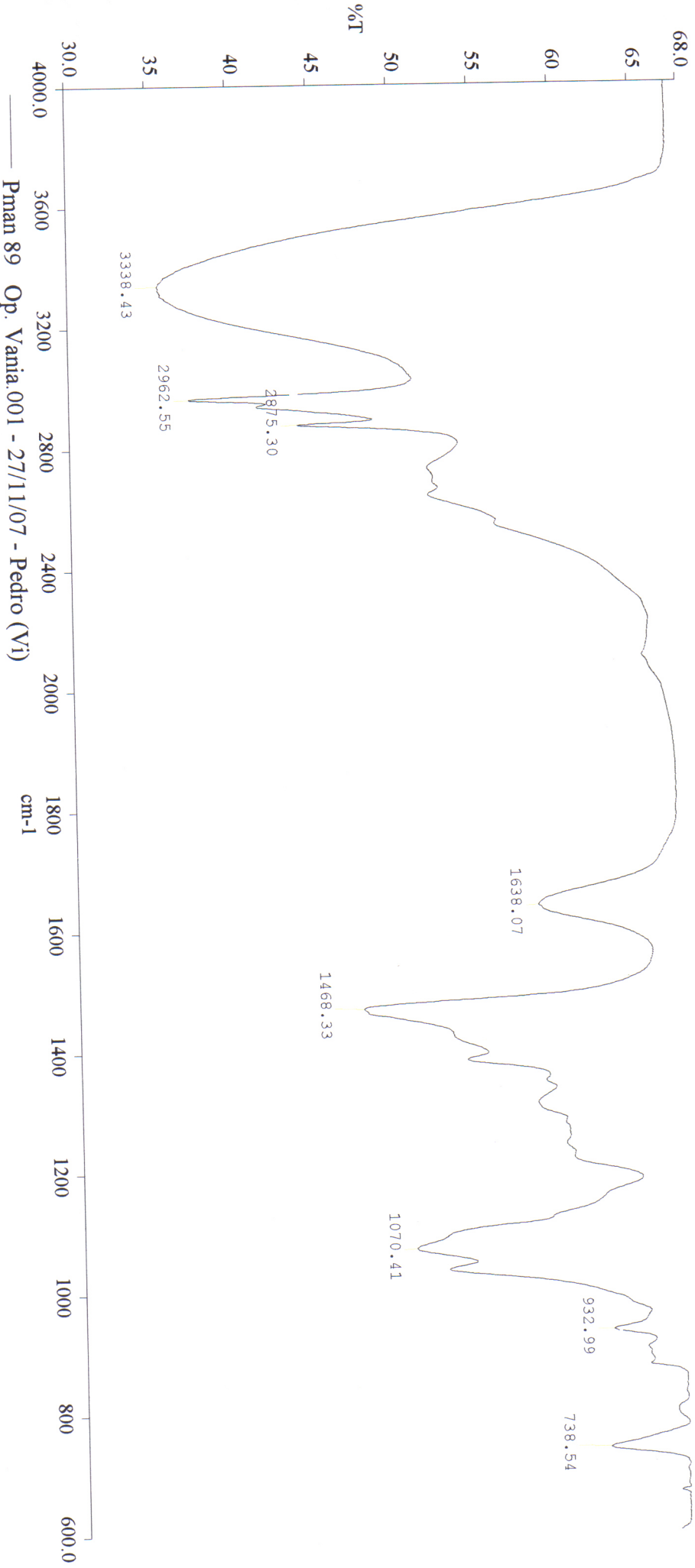


Espectro de RMN de ^1H x ^{13}C - HMBC (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)
composto **94b**



Espectro de RMN de ^1H x ^{13}C - HMBC (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)
composto **94b**

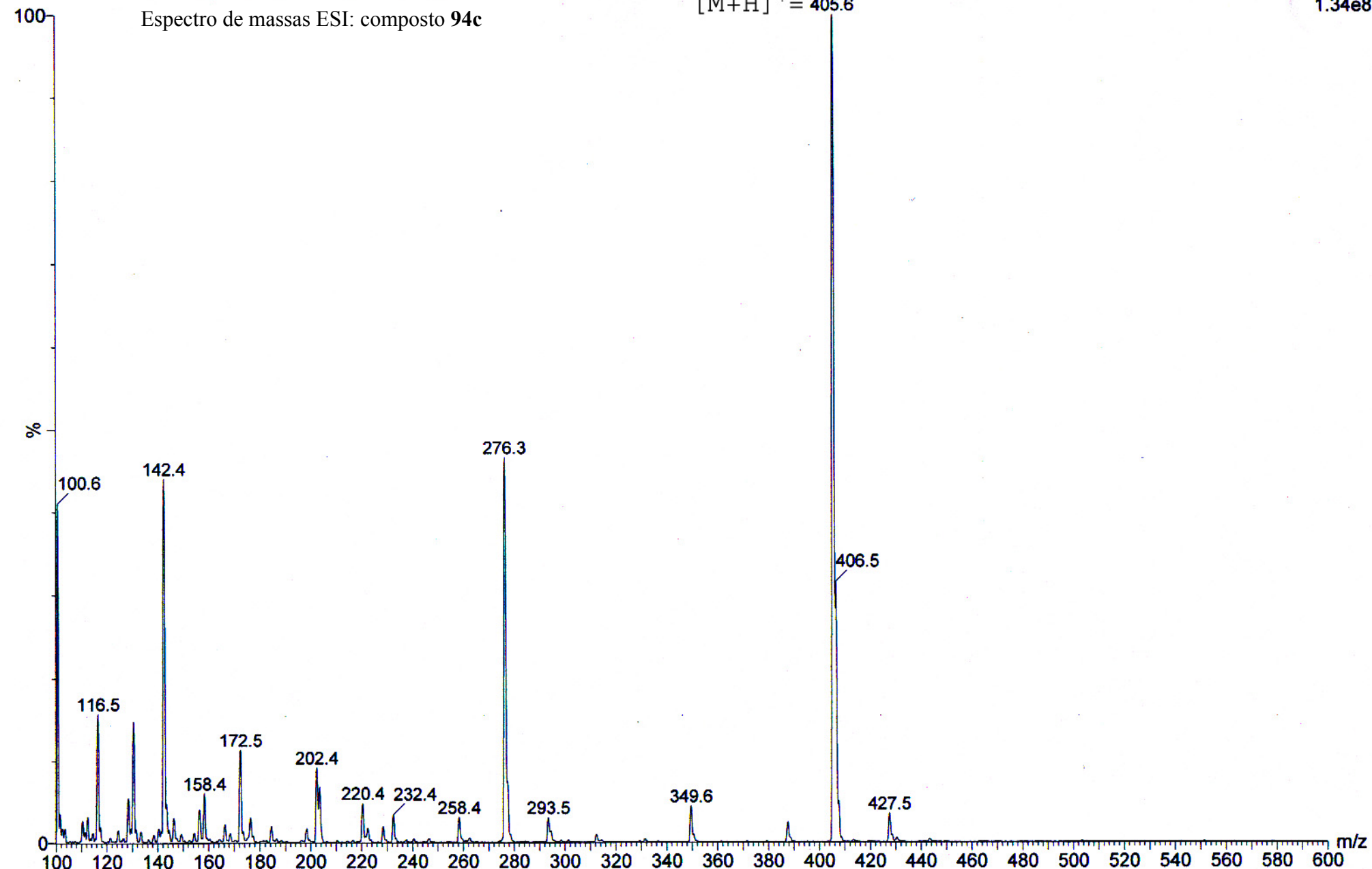




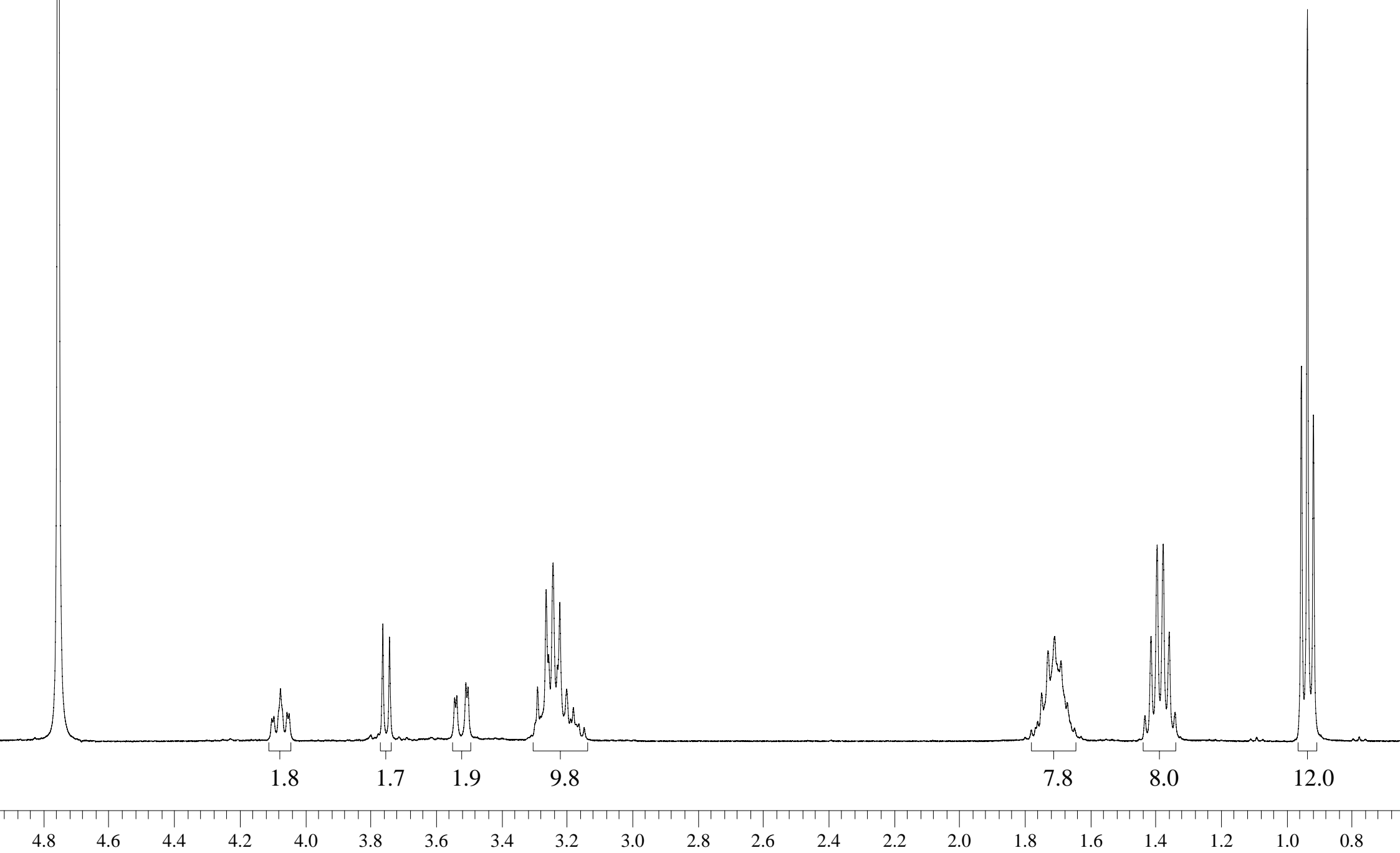
Pman 89 Op. Vania.001 - 27/11/07 - Pedro (Vi)

Comments:

Espectro de massas ESI: composto 94c

 $[M+H]^+ = 405.6$ 

Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) composto **94c**

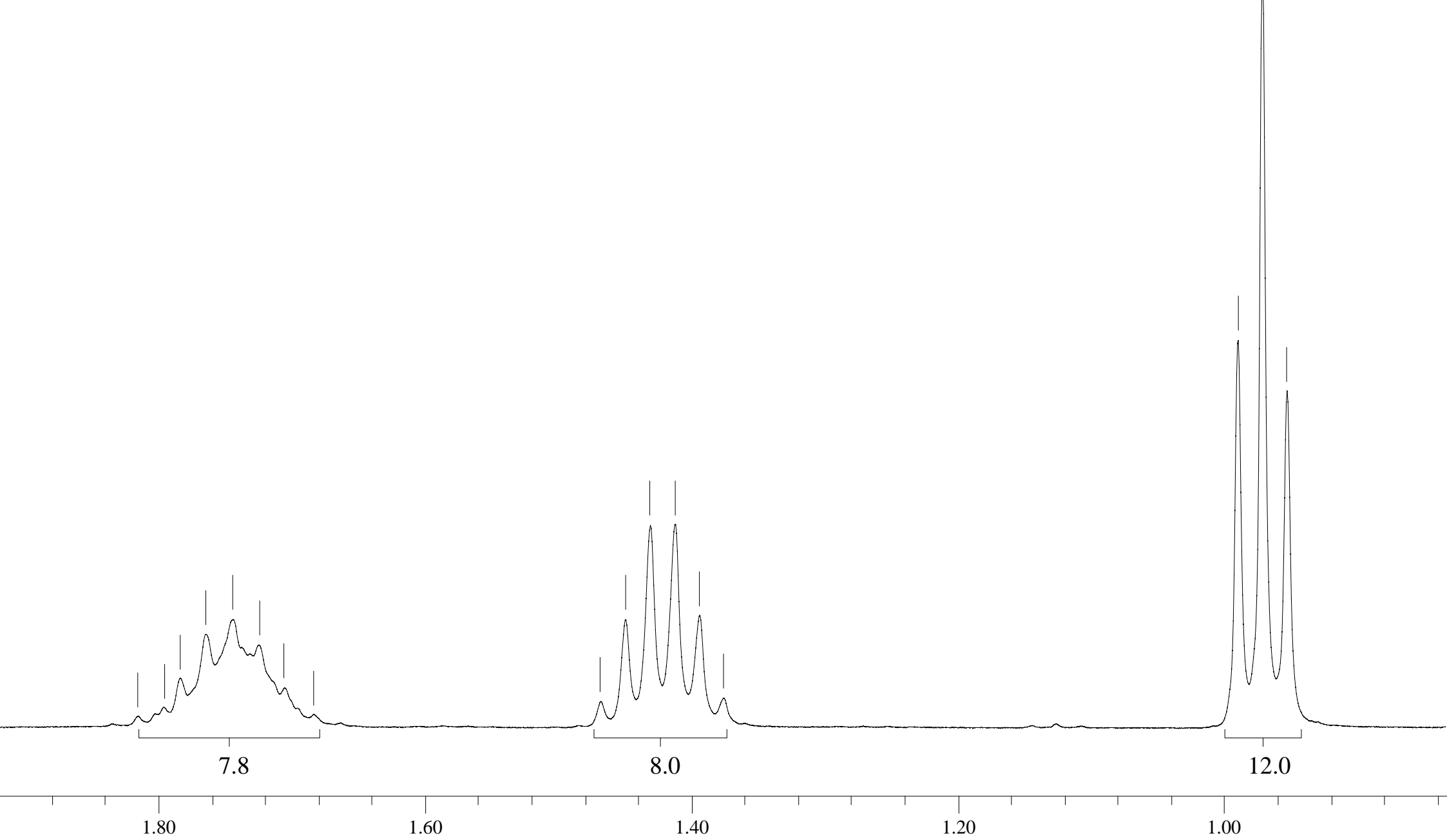


1.815
1.795
1.783
1.764
1.744
1.724
1.705
1.683

1.468
1.449
1.431
1.411
1.393
1.376

Espectro de RMN de ^1H (400 MHz,
 D_2O) composto **94c**

0.989
0.971
0.953



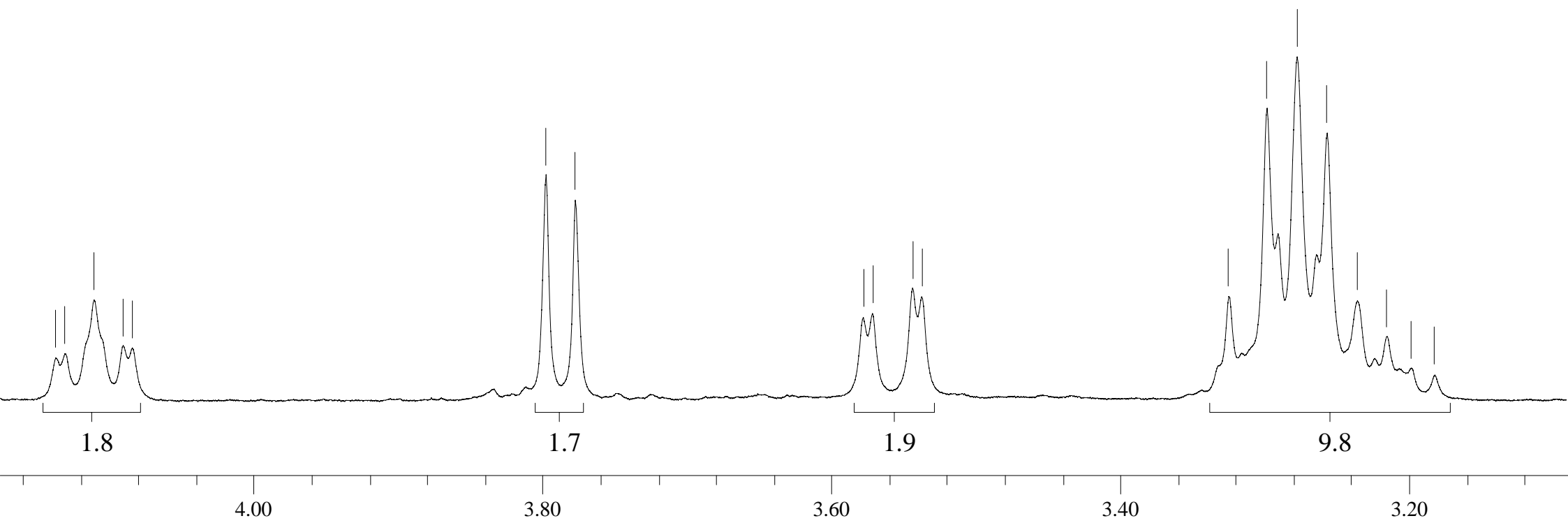
4.137
4.131
4.111
4.090
4.084

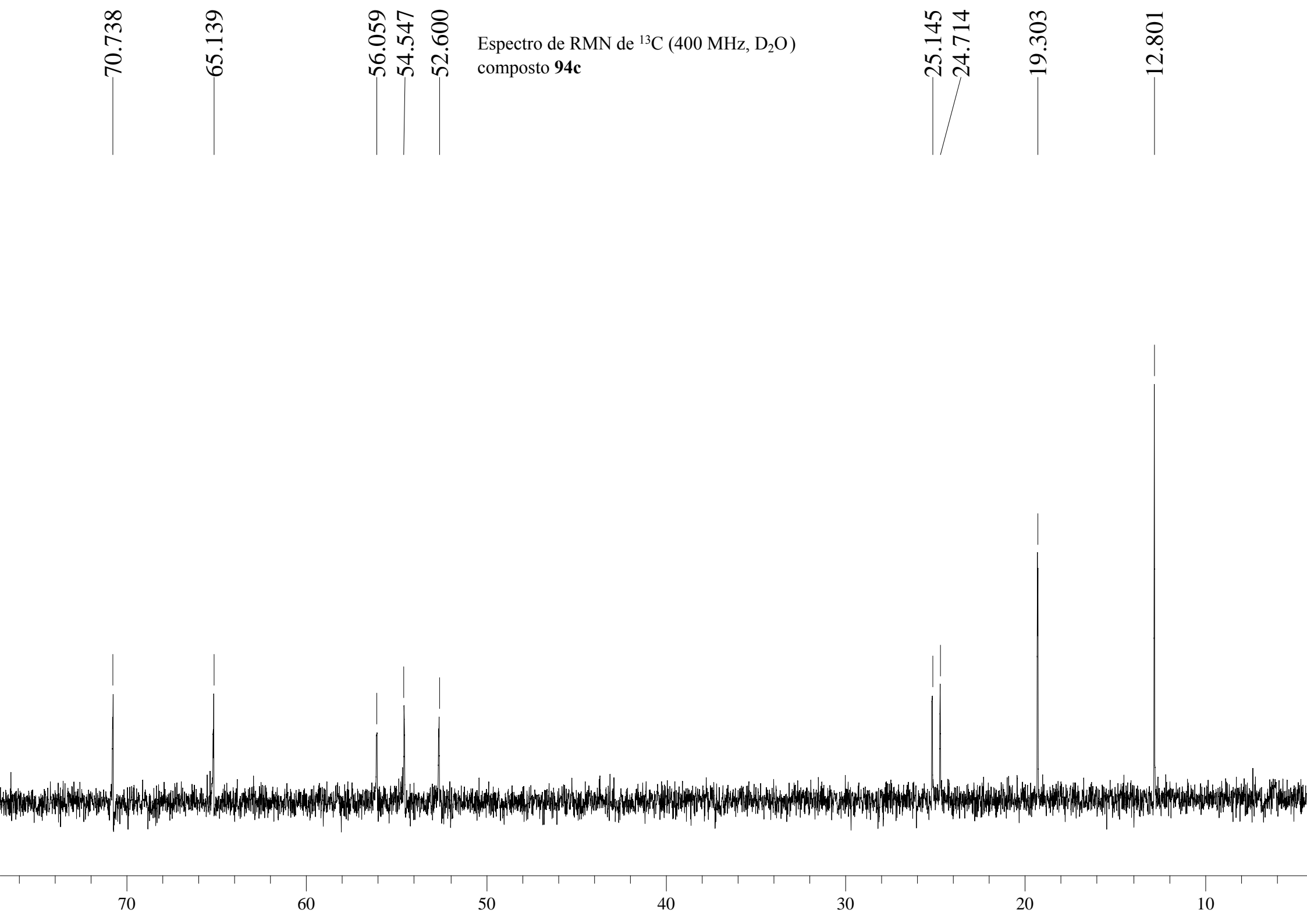
Espectro de RMN de ^1H
(400 MHz, D_2O)
composto **94c**

3.797
3.777

3.578
3.571
3.544
3.537

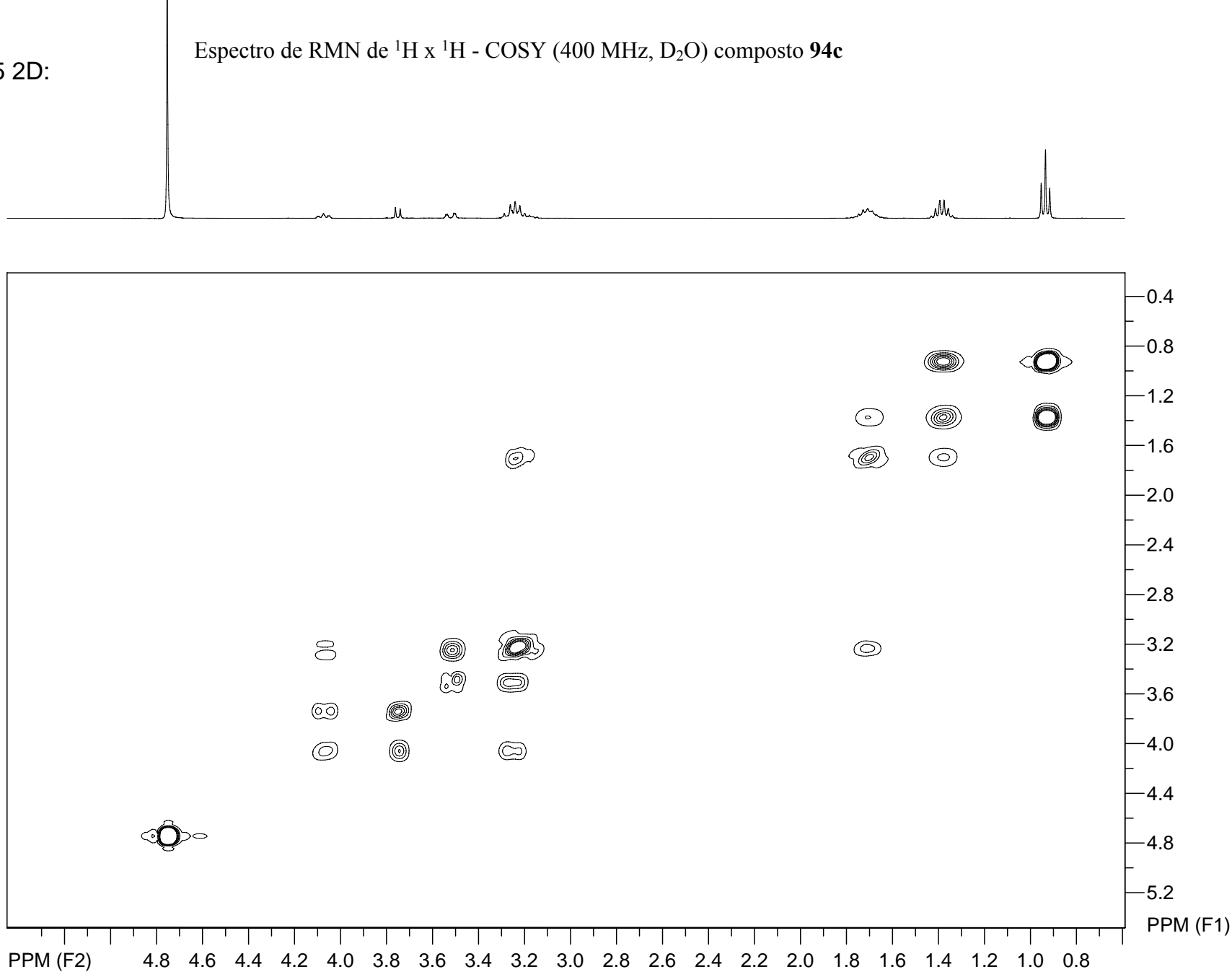
3.324
3.298
3.277
3.256
3.236
3.215
3.198
3.182





SpinWorks 2.5 2D:

Espectro de RMN de $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ - COSY (400 MHz, D_2O) composto **94c**

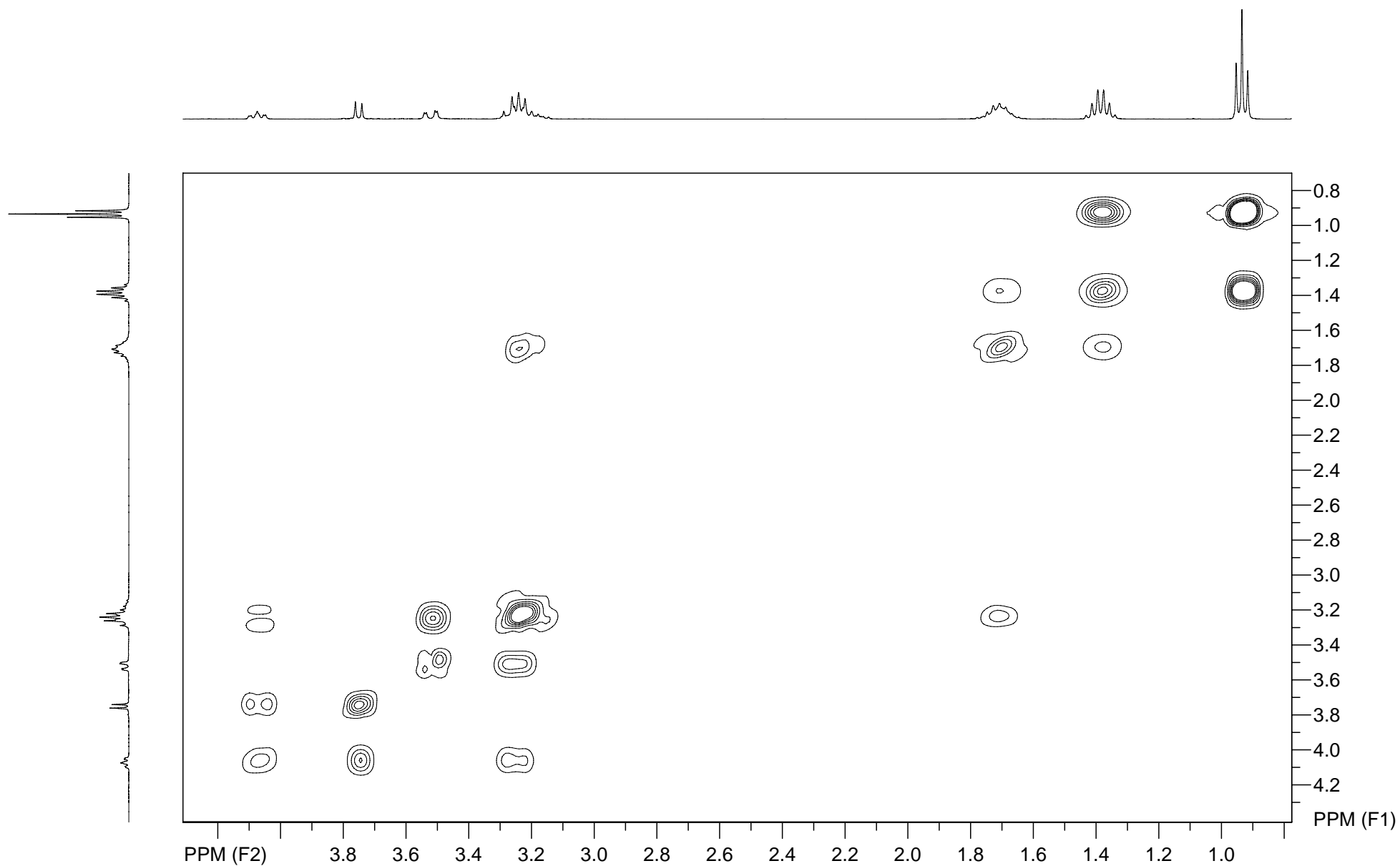


file: F:\O FID\spp0971005PMAN 8900107\12\ser expt: <cosygpqf>
transmitter freq.: 400.151921 MHz
time domain size: 2048 by 256 points
width (F2): 4401.39 Hz = 10.999344 ppm = 2.149115 Hz/pt
number of scans: 16

F2: freq. of 0 ppm: 400.149980 MHz
processed size: 512 complex points
window function: Sine Squared
shift: 0.0 degrees
Hz/cm: 94.892 ppm/cm: 0.23714

F1: freq. of 0 ppm: 400.149982 MHz
processed size: 512 complex points
window function: Sine Squared
shift: 0.0 degrees
Hz/cm: 175.812 ppm/cm: 0.43936

Espectro de RMN de $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ - COSY (400 MHz, D_2O) composto **94c**



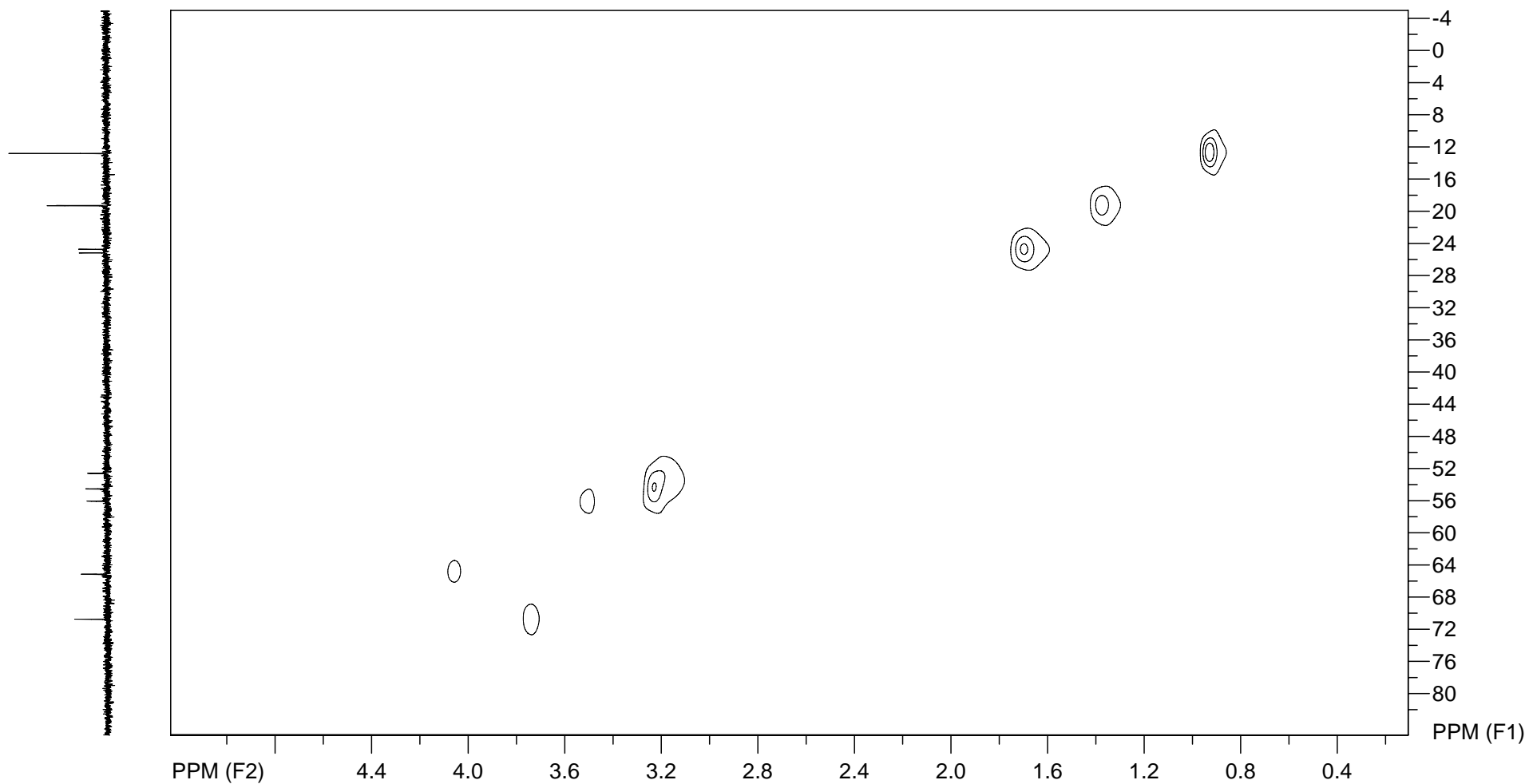
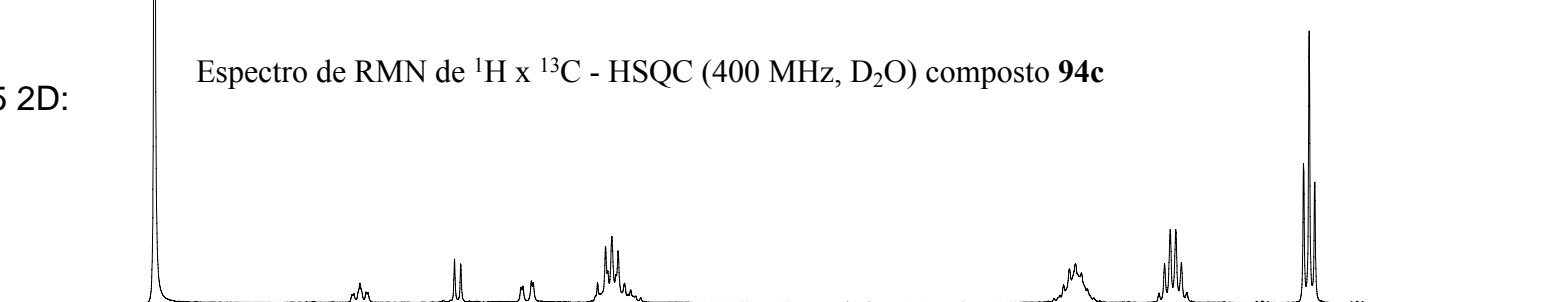
file: F:\O FID\spp0971005PMAN 8900107\12\ser expt: <cosygpqf>
transmitter freq.: 400.151921 MHz
time domain size: 2048 by 256 points
width (F2): 4401.39 Hz = 10.999344 ppm = 2.149115 Hz/pt
number of scans: 16

F2: freq. of 0 ppm: 400.149980 MHz
processed size: 512 complex points
window function: Sine Squared
shift: 0.0 degrees
Hz/cm: 69.001 ppm/cm: 0.17244

F1: freq. of 0 ppm: 400.149982 MHz
processed size: 512 complex points
window function: Sine Squared
shift: 0.0 degrees
Hz/cm: 123.803 ppm/cm: 0.30939

SpinWorks 2.5 2D:

Espectro de RMN de $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HSQC (400 MHz, D_2O) composto **94c**

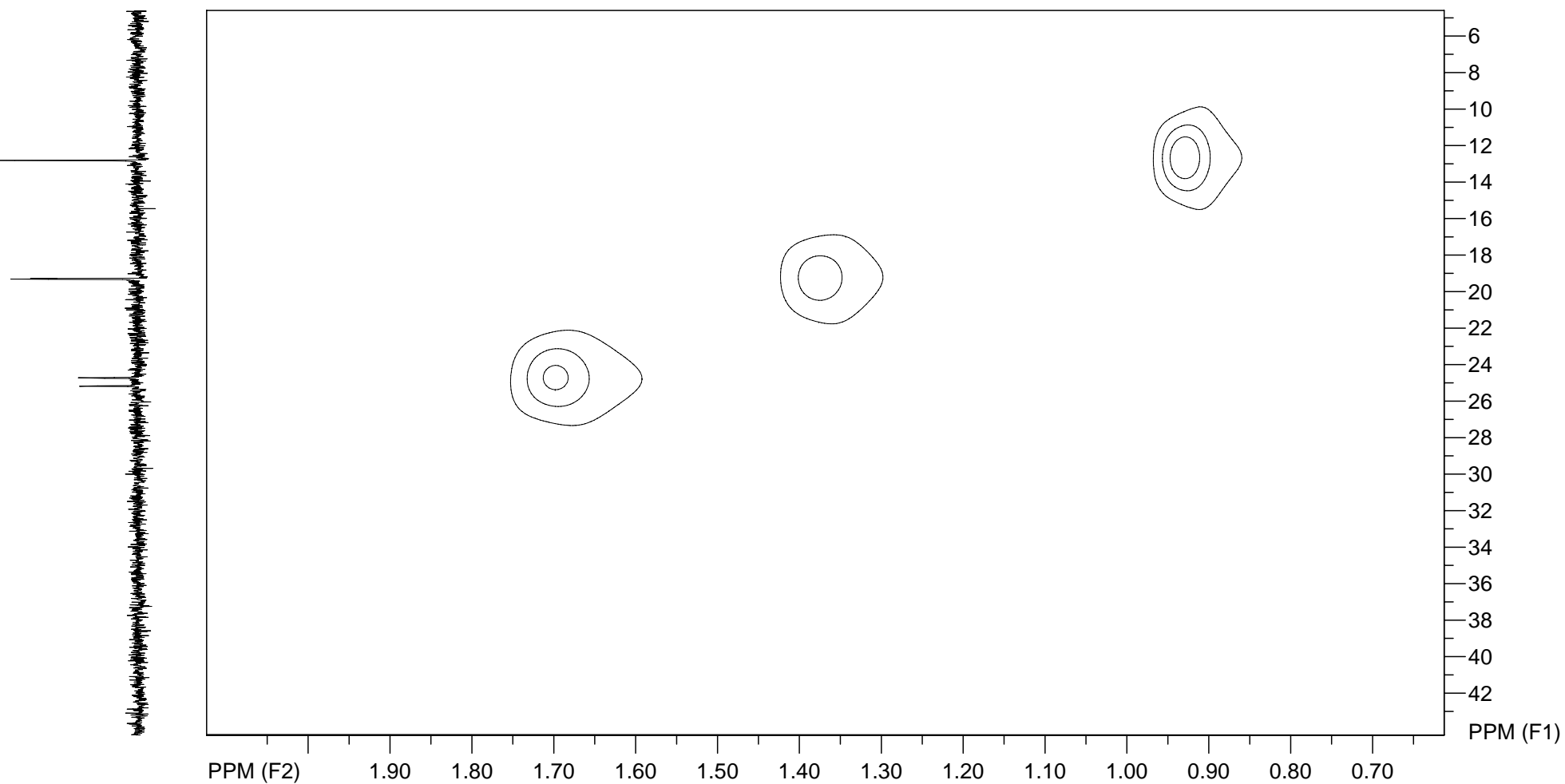
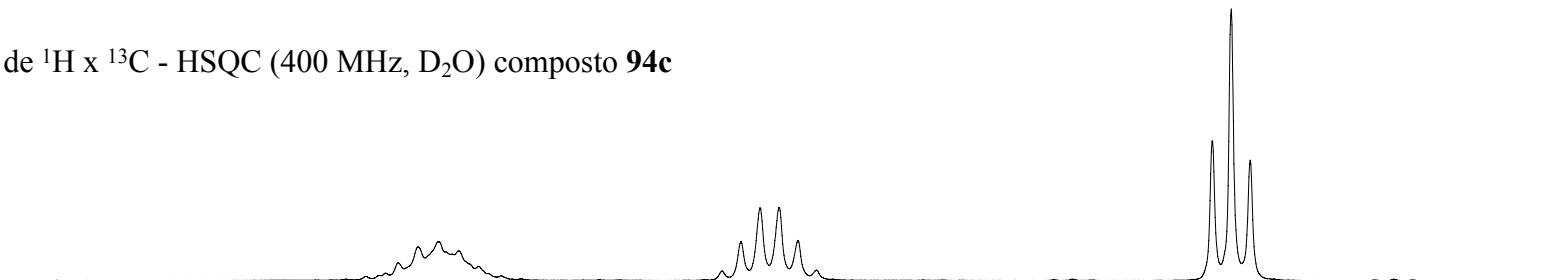


file: F:\O FID\spp0971005PMAN 8900107\13\ser exp: <hsqcetgp>
transmitter freq.: 400.152721 MHz
time domain size: 1024 by 128 points
width (F2): 5995.16 Hz = 14.982289 ppm = 5.854651 Hz/pt
number of scans: 32

F2: freq. of 0 ppm: 400.149989 MHz
processed size: 2048 complex points
window function: Sine Squared
shift: 90.0 degrees
Hz/cm: 100.059 ppm/cm: 0.25005

F1: freq. of 0 ppm: 100.617814 MHz
processed size: 512 complex points
window function: Sine Squared
shift: 90.0 degrees
Hz/cm: 755.830 ppm/cm: 7.51122

Espectro de RMN de ^1H x ^{13}C - HSQC (400 MHz, D_2O) composto **94c**

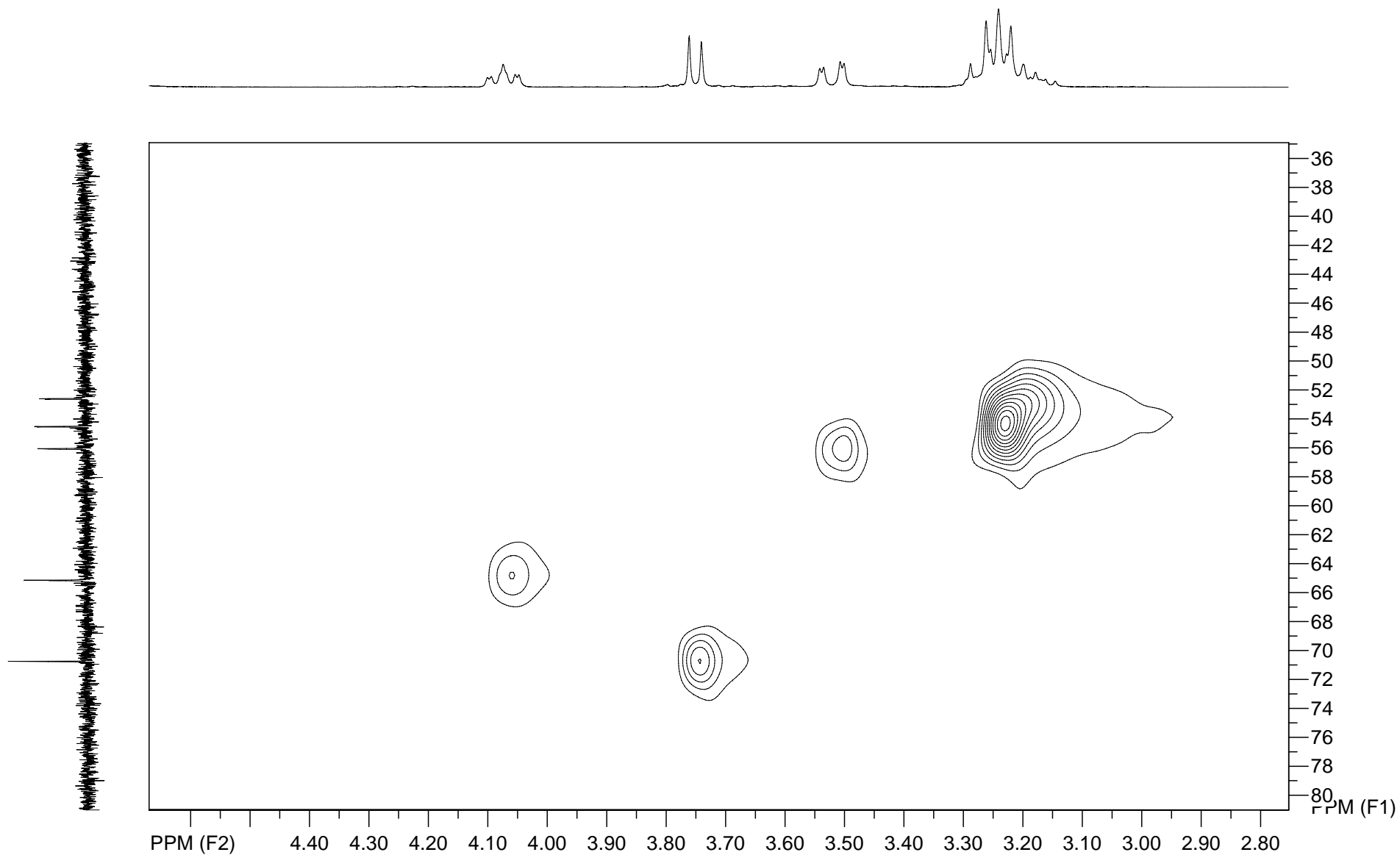


file: F:\O FID\spp0971005PMAN 8900107\13\ser expt: <hsqcetgp>
transmitter freq.: 400.152721 MHz
time domain size: 1024 by 128 points
width (F2): 5995.16 Hz = 14.982289 ppm = 5.854651 Hz/pt
number of scans: 32

F2: freq. of 0 ppm: 400.149989 MHz
processed size: 2048 complex points
window function: Sine Squared
shift: 90.0 degrees
Hz/cm: 29.503 ppm/cm: 0.07373

F1: freq. of 0 ppm: 100.617814 MHz
processed size: 512 complex points
window function: Sine Squared
shift: 90.0 degrees
Hz/cm: 332.879 ppm/cm: 3.30805

Espectro de RMN de ^1H x ^{13}C - HSQC (400 MHz, D_2O) composto **94c**

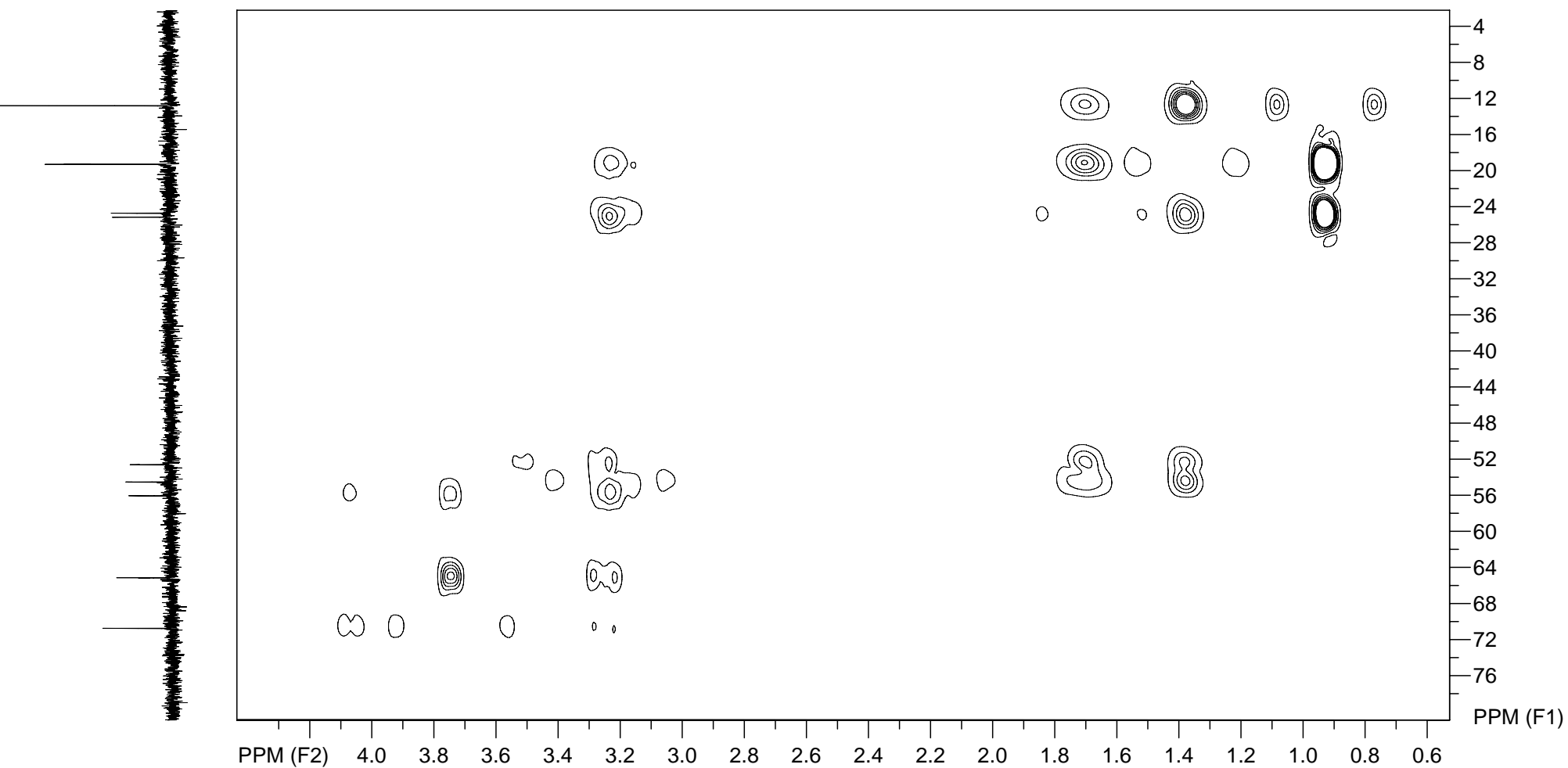


file: F:\O FID\spp0971005PMAN 8900107\13\ser expt: <hsqcetgp>
transmitter freq.: 400.152721 MHz
time domain size: 1024 by 128 points
width (F2): 5995.16 Hz = 14.982289 ppm = 5.854651 Hz/pt
number of scans: 32

F2: freq. of 0 ppm: 400.149989 MHz
processed size: 2048 complex points
window function: Sine Squared
shift: 90.0 degrees
Hz/cm: 37.420 ppm/cm: 0.09352

F1: freq. of 0 ppm: 100.617814 MHz
processed size: 512 complex points
window function: Sine Squared
shift: 90.0 degrees
Hz/cm: 386.603 ppm/cm: 3.84195

Espectro de RMN de $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HMBC (400 MHz, D_2O)
composto **94c**

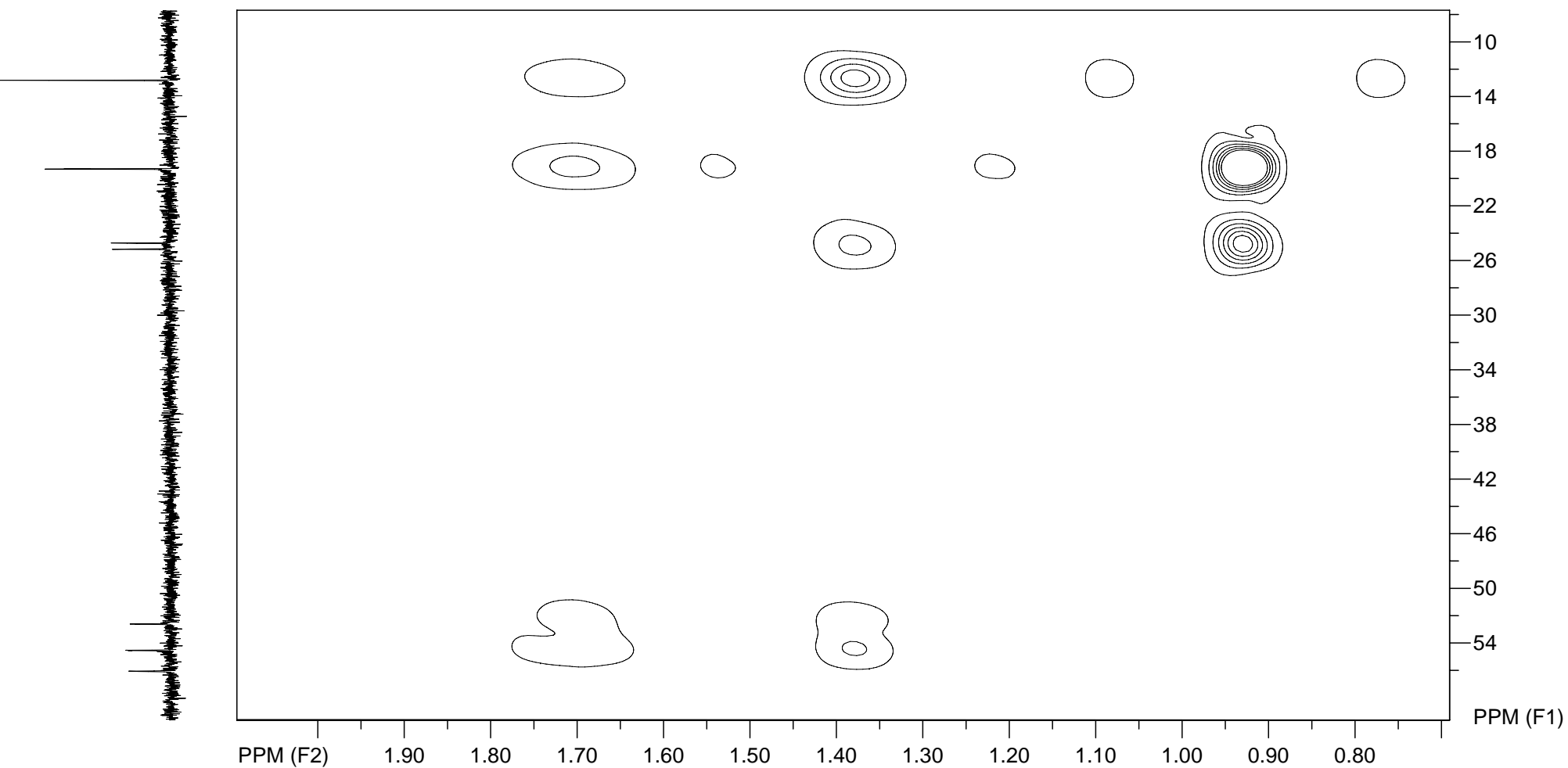
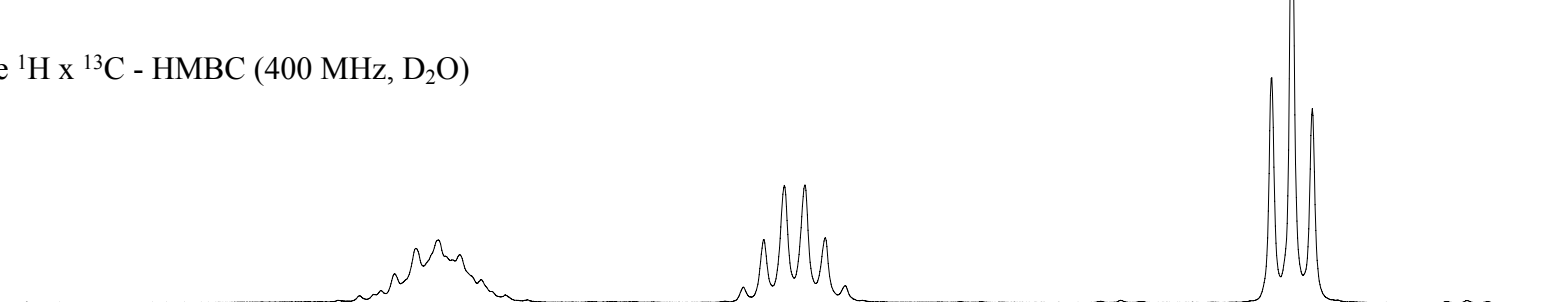


file: F:\O FID\spp0971005PMAN 8900107\14\ser expt: <hmbcglpndqf>
transmitter freq.: 400.152881 MHz
time domain size: 4096 by 210 points
width (F2): 5995.16 Hz = 14.982283 ppm = 1.463662 Hz/pt
number of scans: 64

F2: freq. of 0 ppm: 400.149982 MHz
processed size: 1024 complex points
window function: Sine Squared
shift: 0.0 degrees
Hz/cm: 76.260 ppm/cm: 0.19058

F1: freq. of 0 ppm: 100.617804 MHz
processed size: 2048 complex points
window function: Sine Squared
shift: 0.0 degrees
Hz/cm: 659.919 ppm/cm: 6.55795

Espectro de RMN de ^1H x ^{13}C - HMBC (400 MHz, D_2O)
composto **94c**



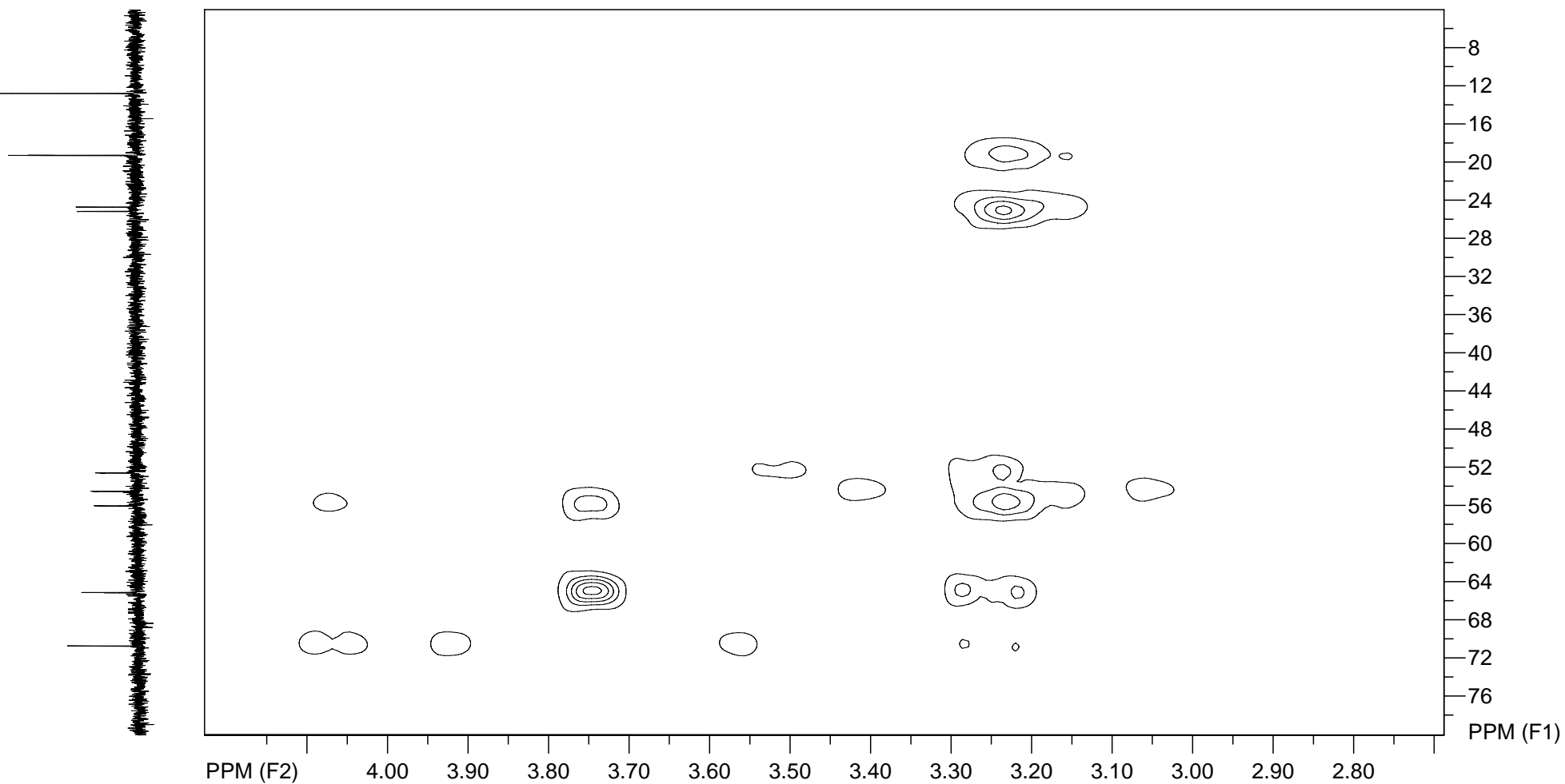
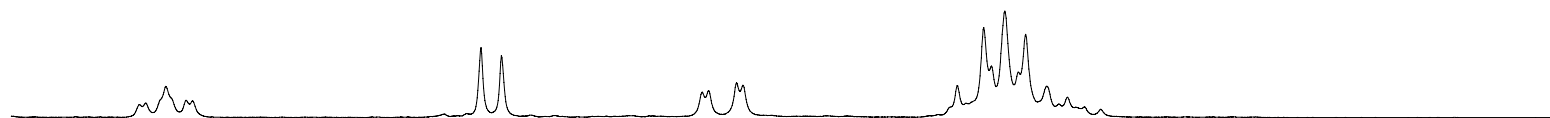
file: F:\O FID\spp0971005PMAN 8900107\14\ser expt: <hmbcgp1pndqf>
transmitter freq.: 400.152881 MHz
time domain size: 4096 by 210 points
width (F2): 5995.16 Hz = 14.982283 ppm = 1.463662 Hz/pt
number of scans: 64

F2: freq. of 0 ppm: 400.149982 MHz
processed size: 1024 complex points
window function: Sine Squared
shift: 0.0 degrees
Hz/cm: 27.387 ppm/cm: 0.06844

F1: freq. of 0 ppm: 100.617804 MHz
processed size: 2048 complex points
window function: Sine Squared
shift: 0.0 degrees
Hz/cm: 435.659 ppm/cm: 4.32936

Espectro de RMN de $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HMBC (400 MHz, D_2O)

composto **94c**

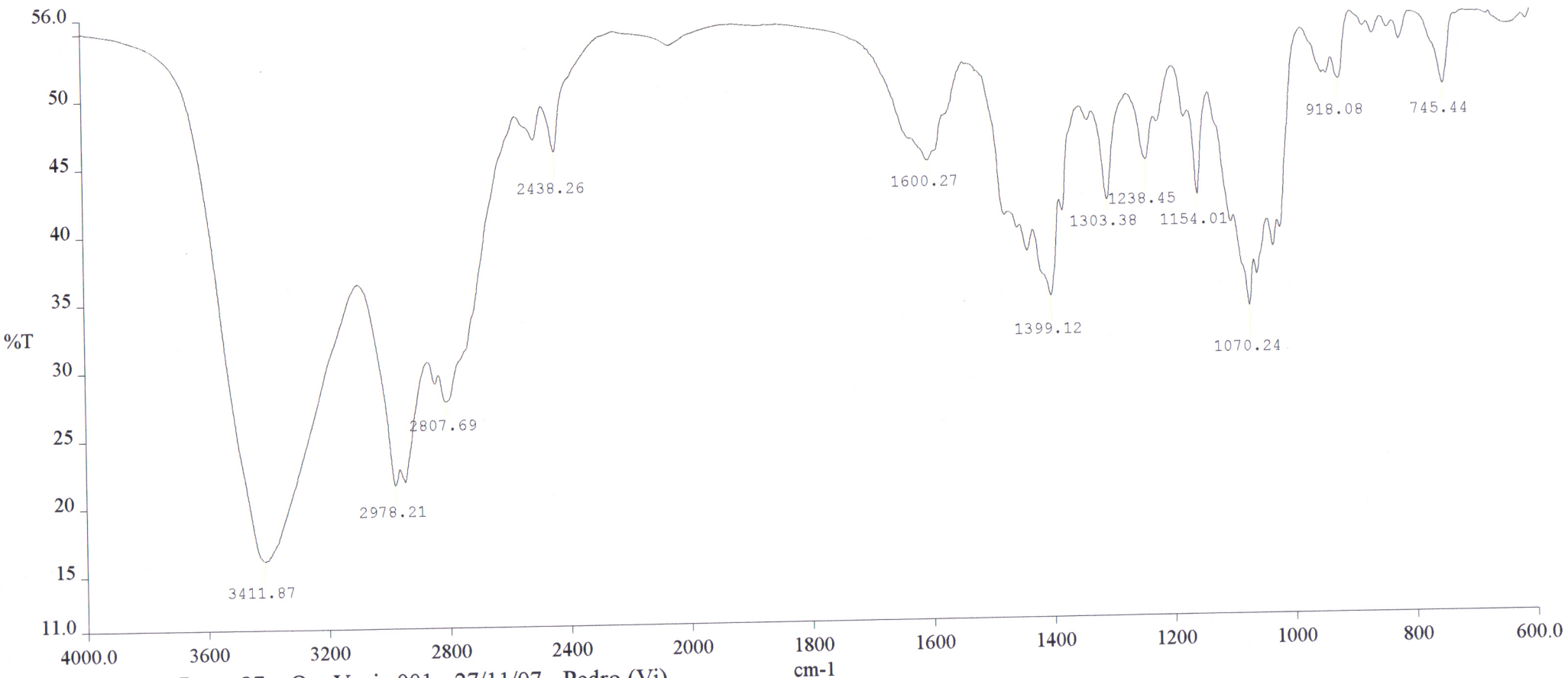


file: F:\O FID\spp0971005PMAN 8900107\14\ser expt: <hmbcgplpndqf>
transmitter freq.: 400.152881 MHz
time domain size: 4096 by 210 points
width (F2): 5995.16 Hz = 14.982283 ppm = 1.463662 Hz/pt
number of scans: 64

F2: freq. of 0 ppm: 400.149982 MHz
processed size: 1024 complex points
window function: Sine Squared
shift: 0.0 degrees
Hz/cm: 30.050 ppm/cm: 0.07510

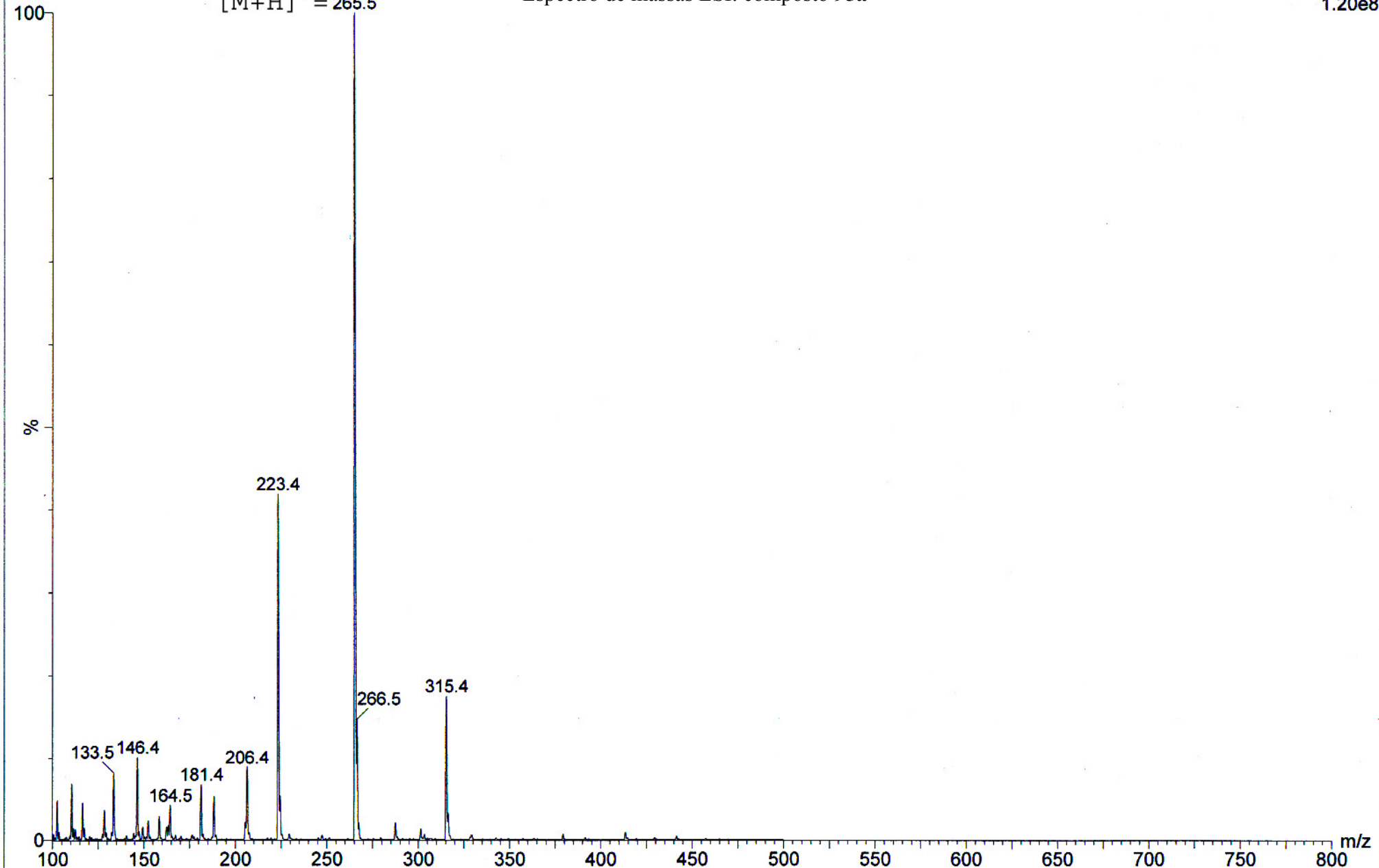
F1: freq. of 0 ppm: 100.617804 MHz
processed size: 2048 complex points
window function: Sine Squared
shift: 0.0 degrees
Hz/cm: 637.817 ppm/cm: 6.33831

Espectro de IV (pastilha KBr) composto **95a**

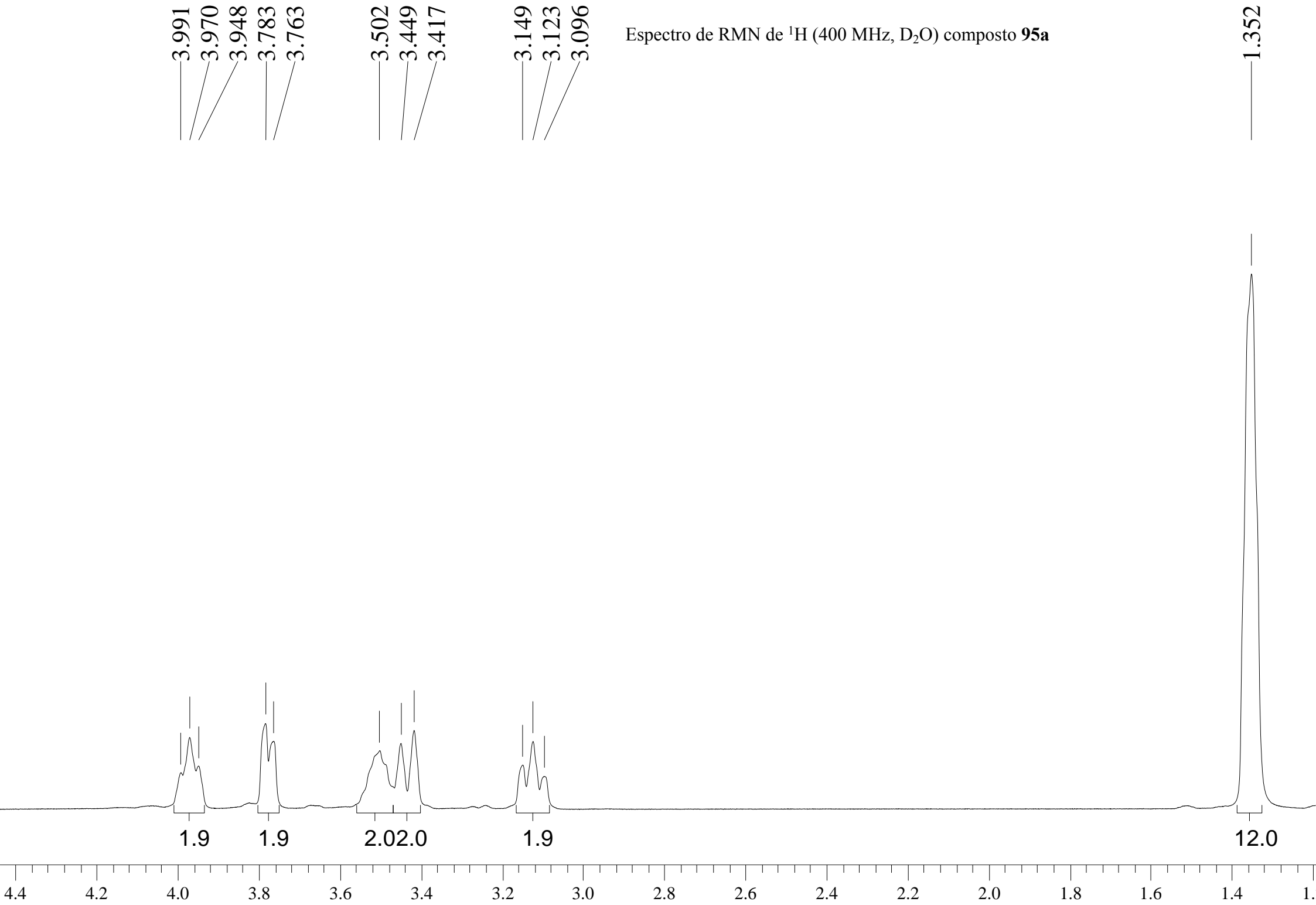


— Pman 87 Op. Vania.001 - 27/11/07 - Pedro (Vi)

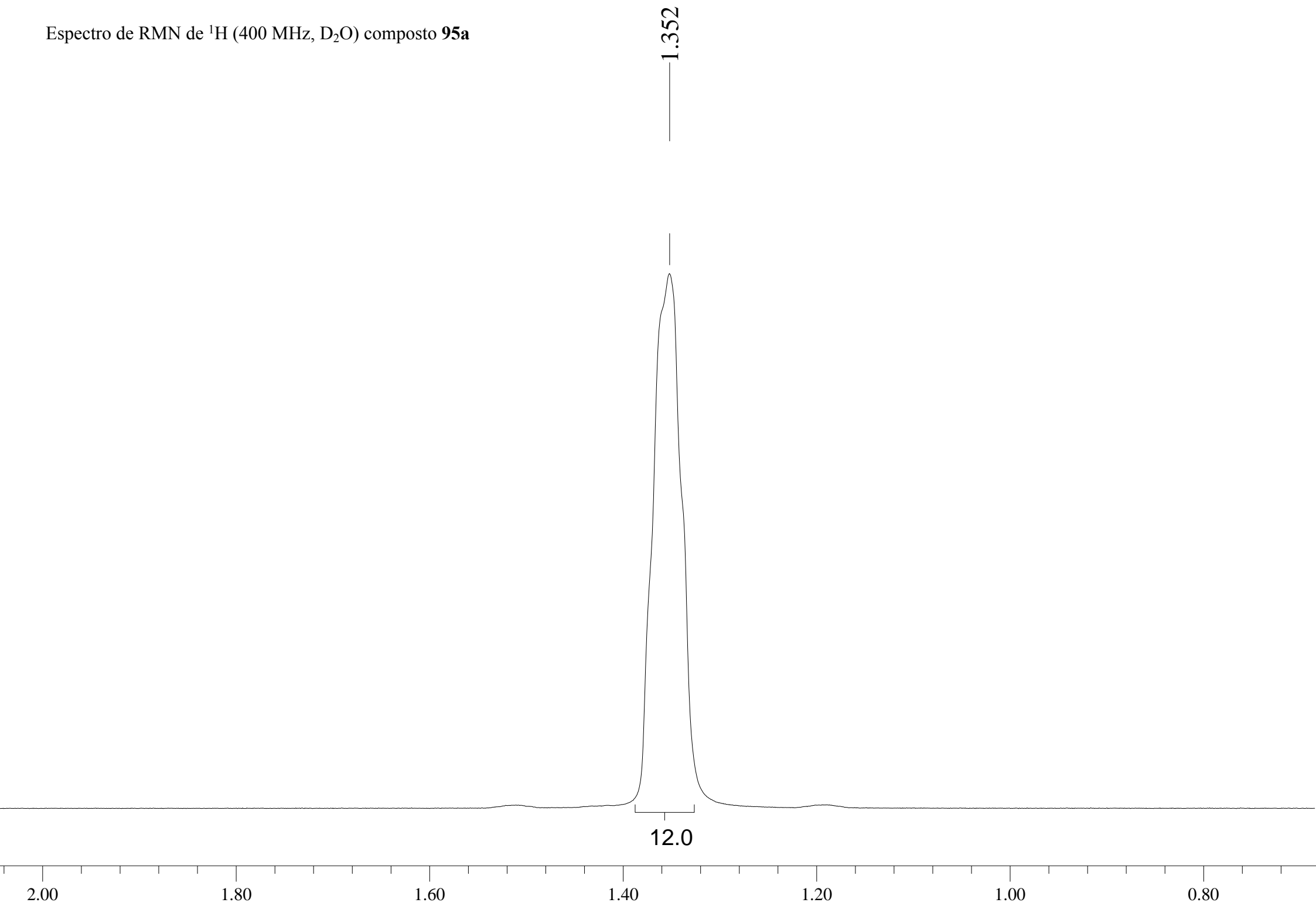
Comments:



Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) composto **95a**



Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) composto **95a**



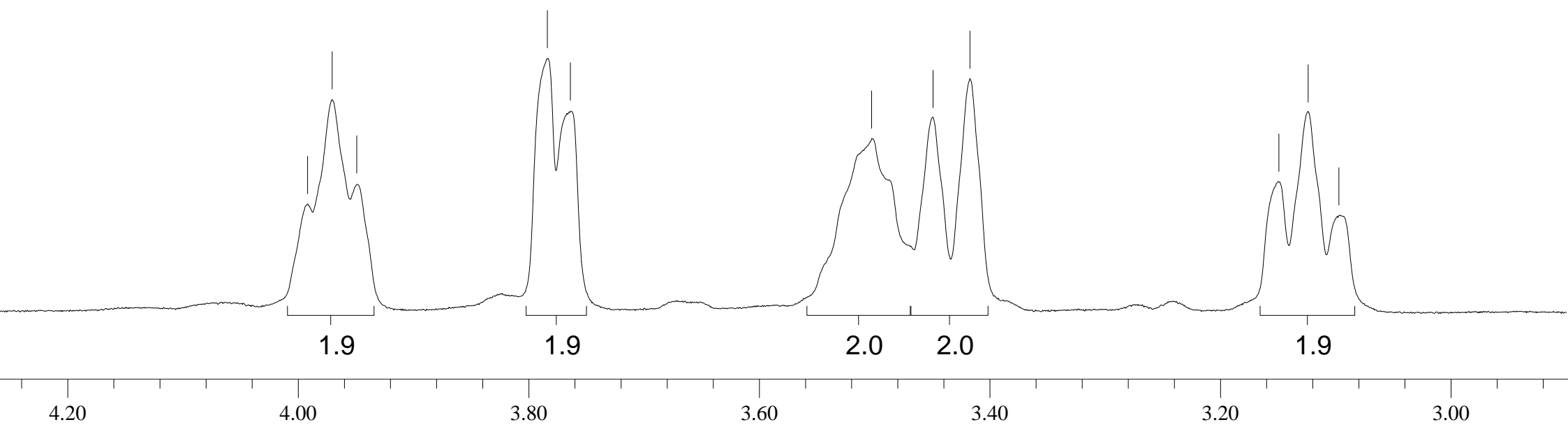
Espectro de RMN de ^1H
(400 MHz, D_2O)
composto **95a**

3.991
3.970
3.948

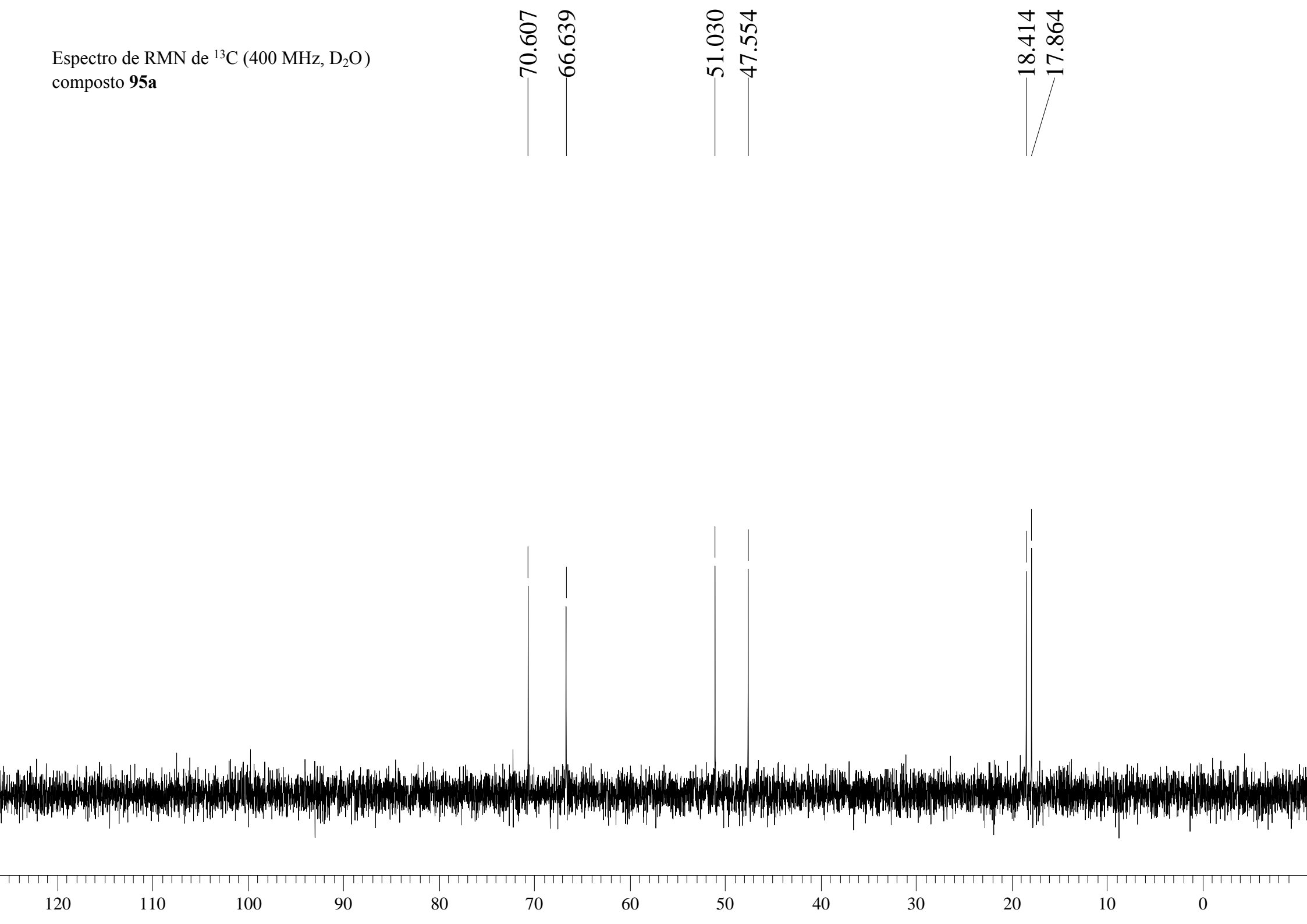
3.783
3.763

3.502
3.449
3.417

3.149
3.123
3.096

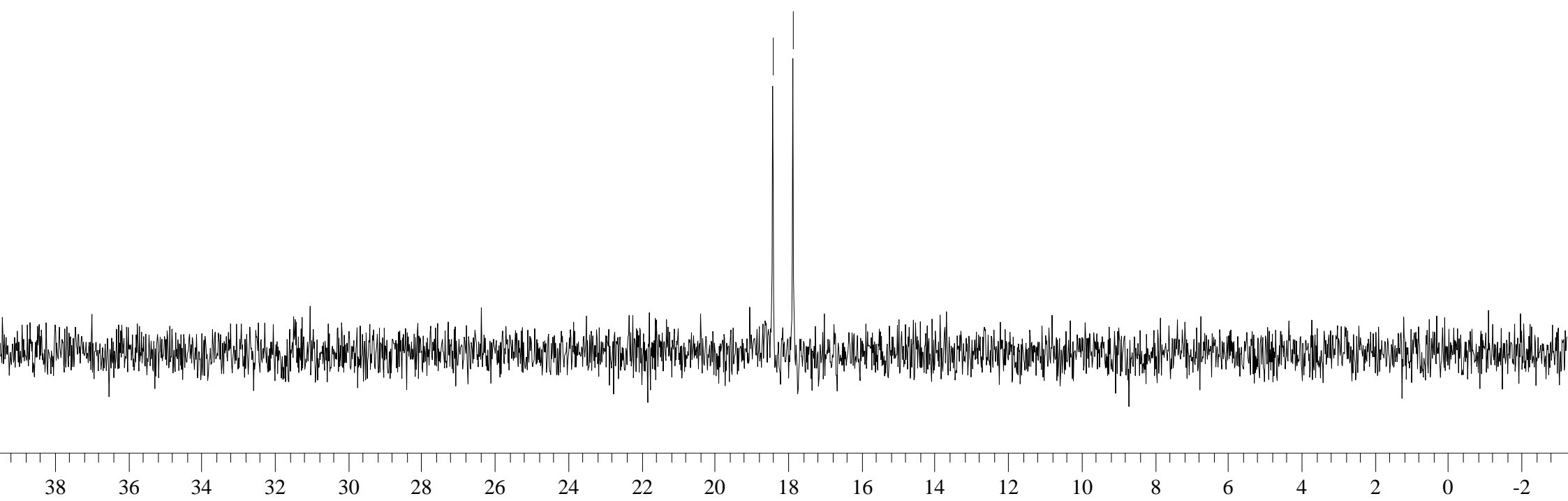


Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz, D_2O)
composto **95a**

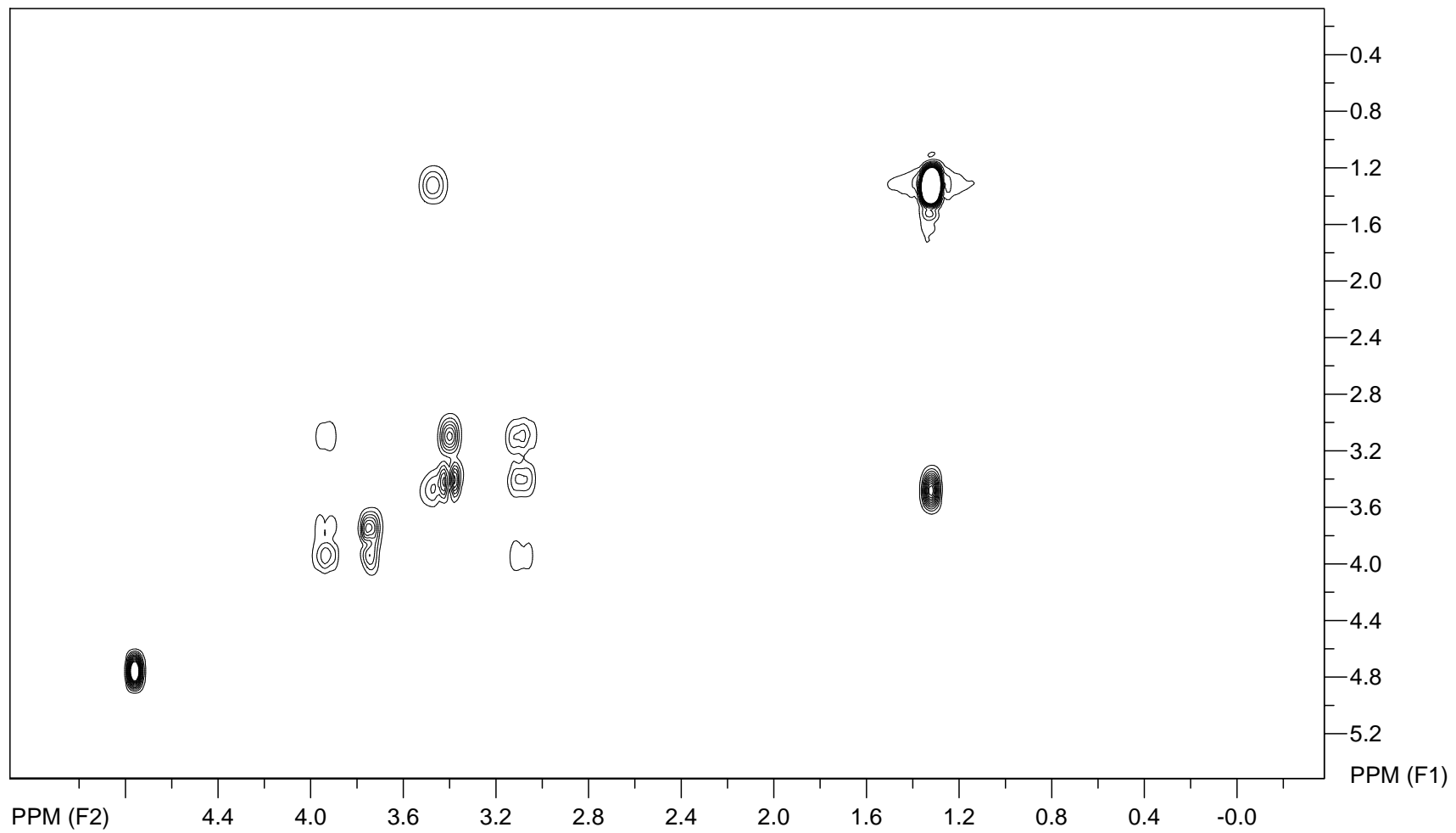
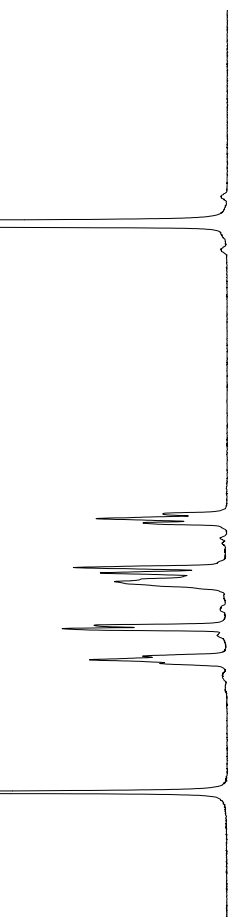
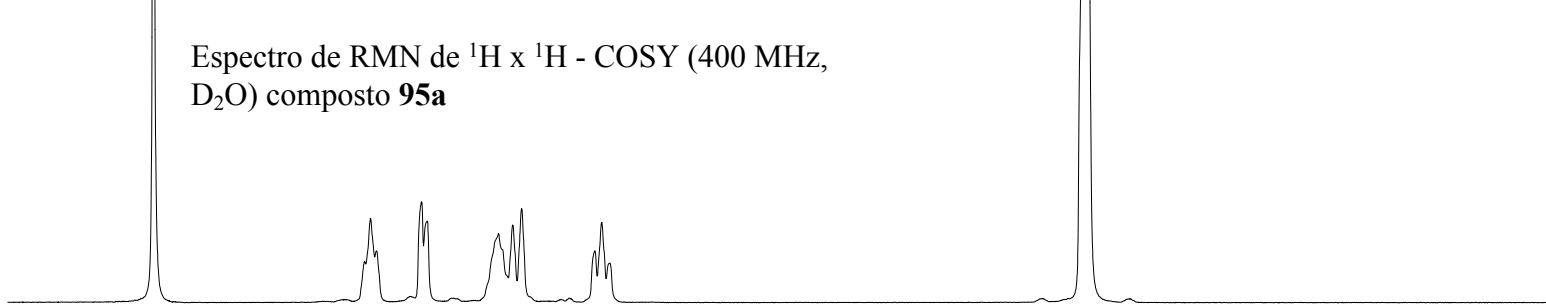


Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz, D_2O)
composto **95a**

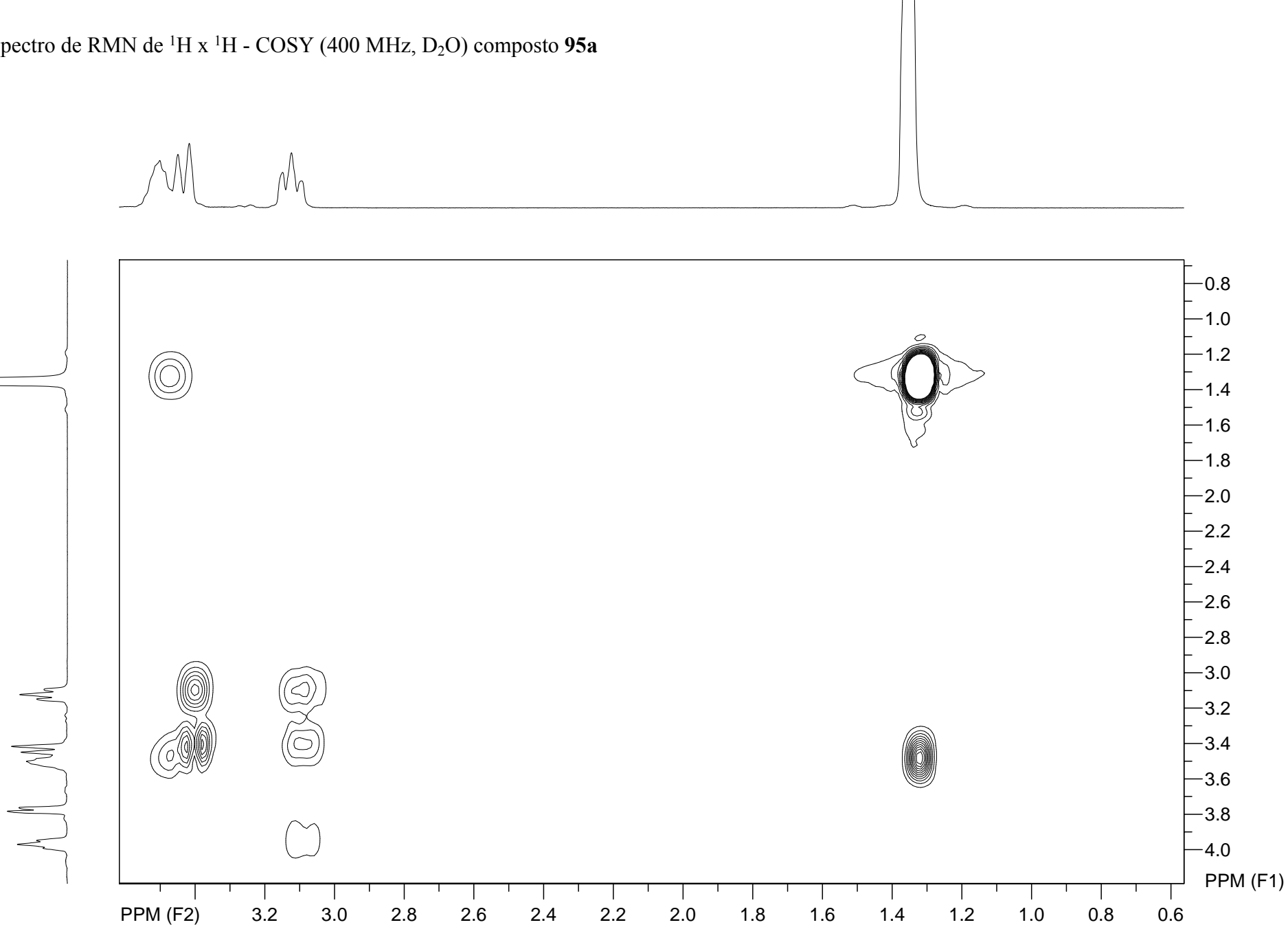
18.414
17.864



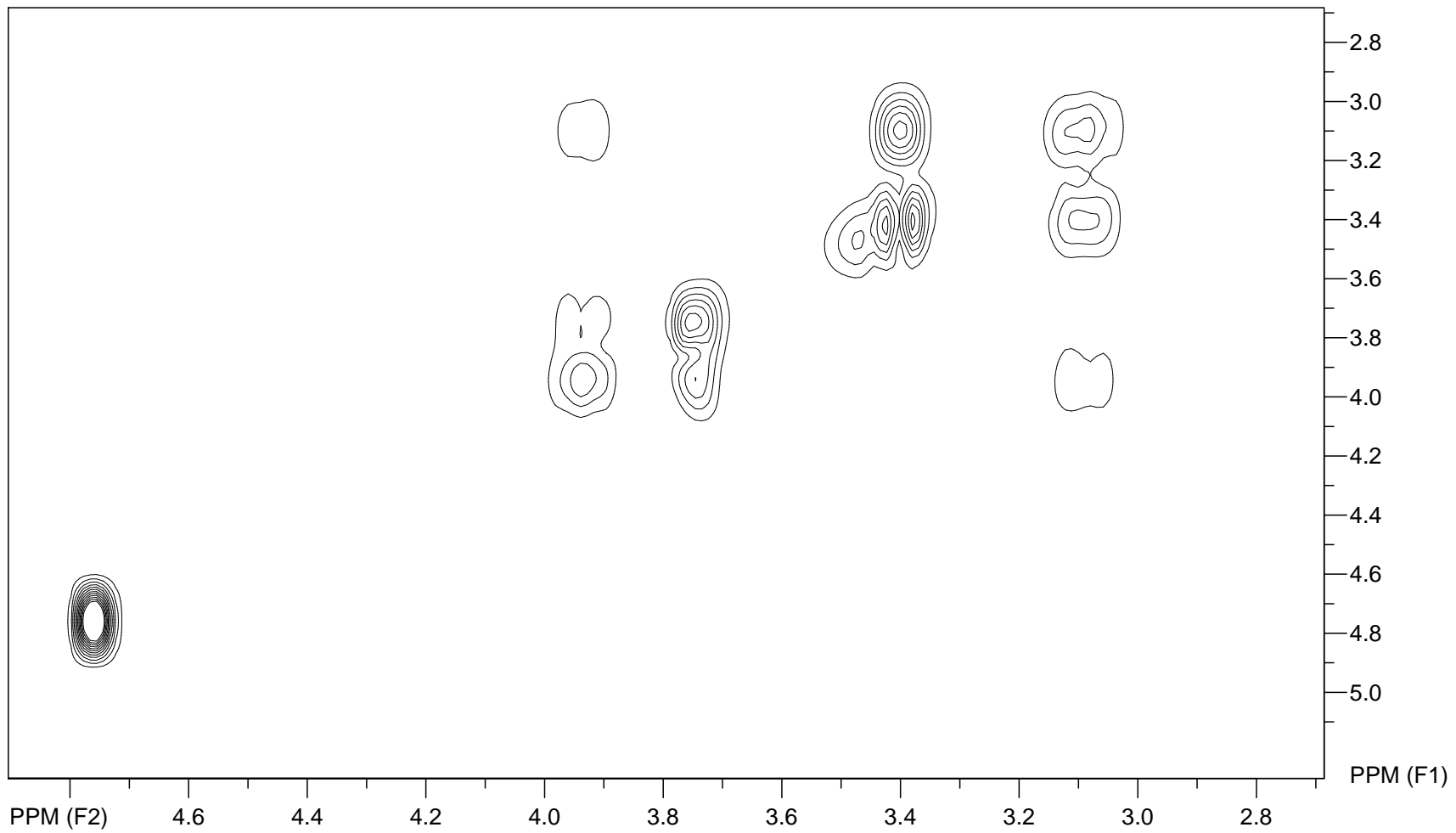
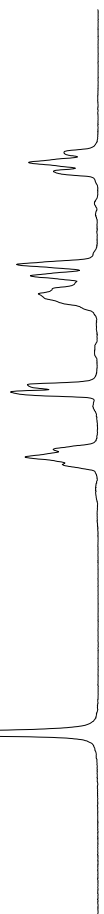
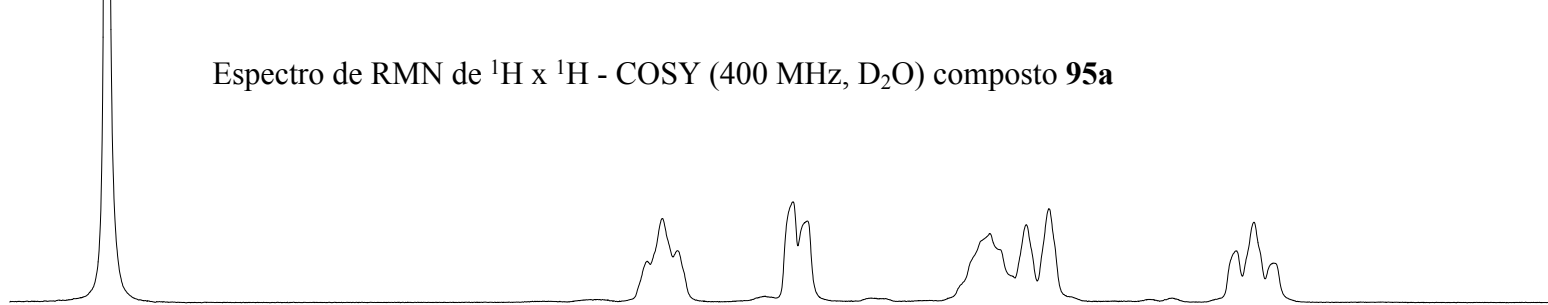
Espectro de RMN de ^1H x ^1H - COSY (400 MHz,
 D_2O) composto **95a**



Espectro de RMN de ^1H x ^1H - COSY (400 MHz, D_2O) composto **95a**

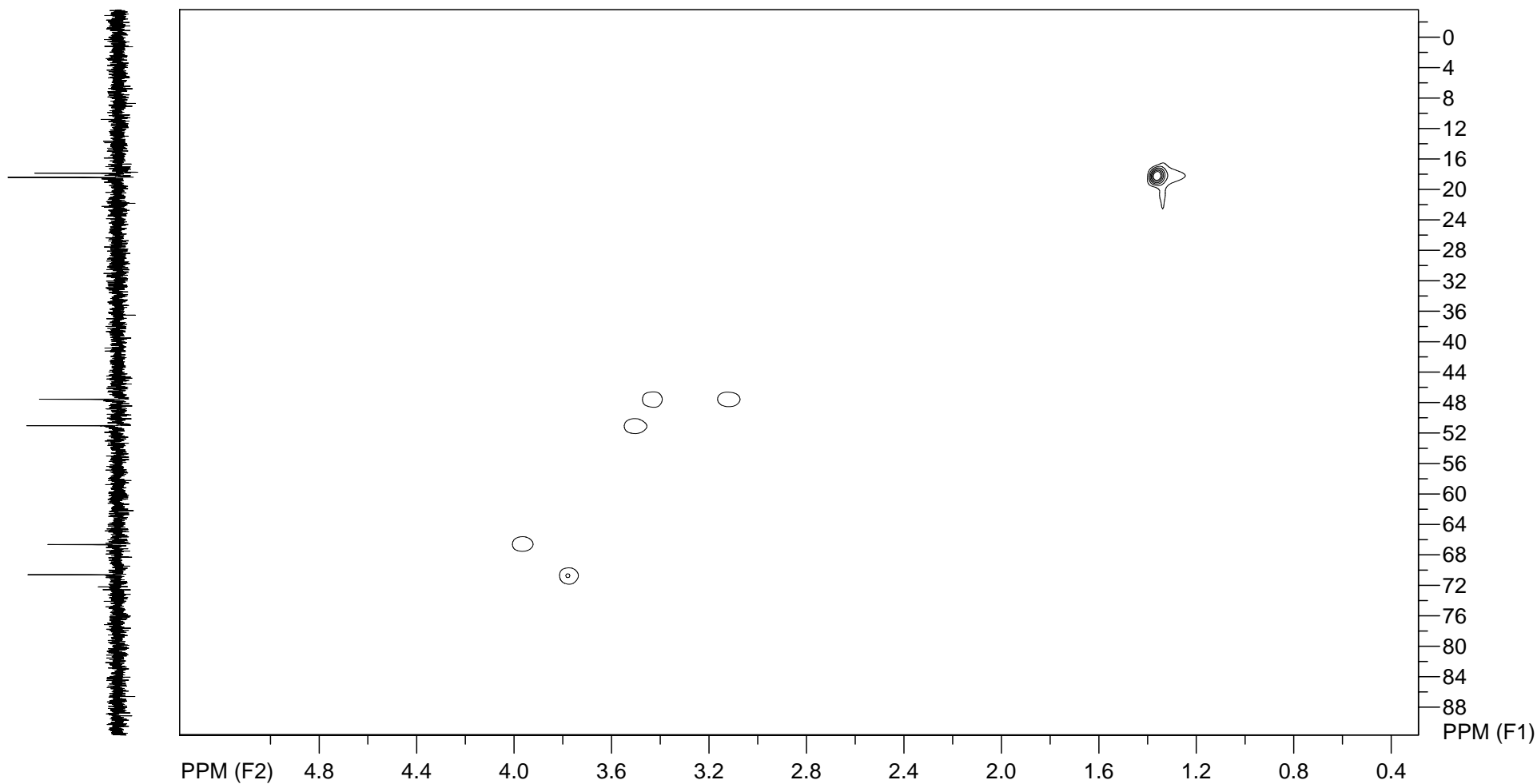
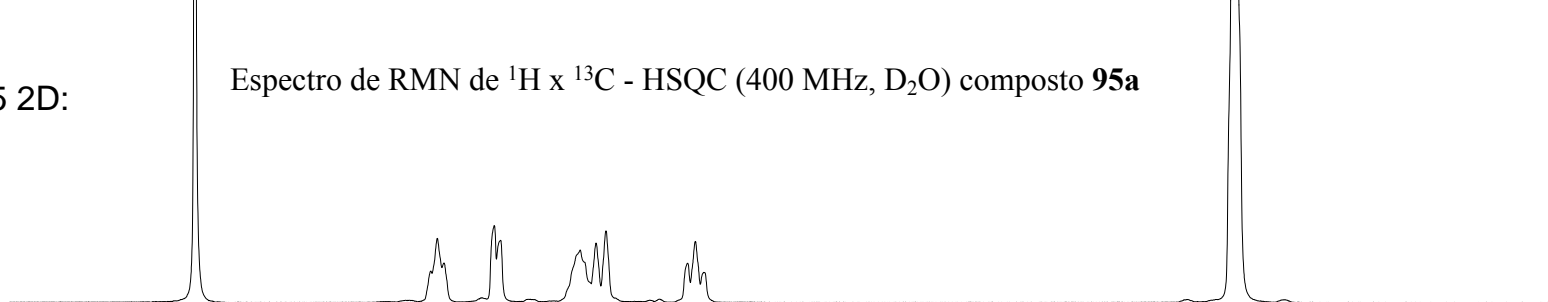


Espectro de RMN de $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ - COSY (400 MHz, D_2O) composto **95a**



SpinWorks 2.5 2D:

Espectro de RMN de $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HSQC (400 MHz, D_2O) composto **95a**

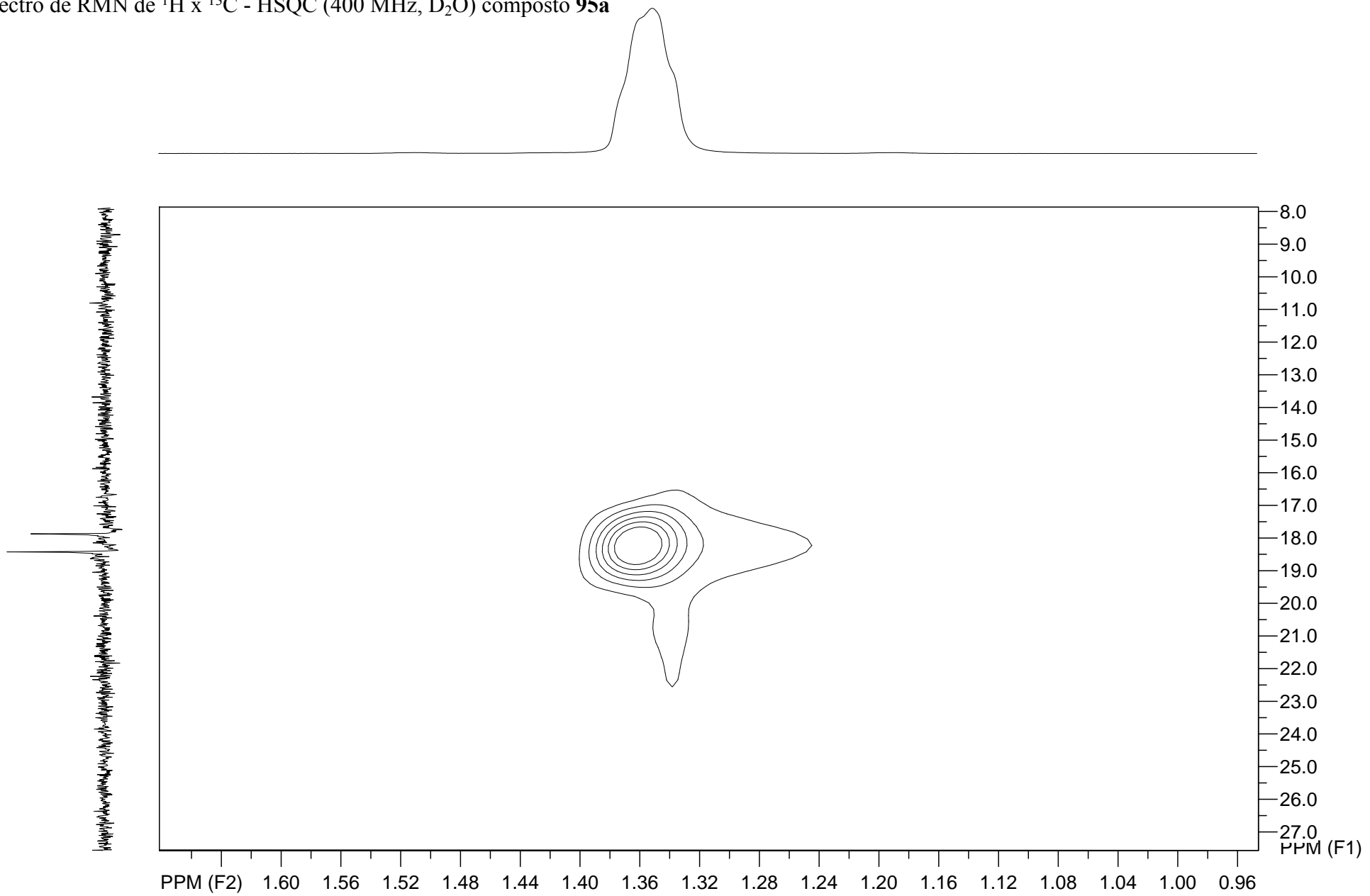


file: D:\PMAN\si30970954 pman 87\13\ser expt: <hsqcetgp>
transmitter freq.: 400.152721 MHz
time domain size: 1024 by 256 points
width (F2): 5995.16 Hz = 14.982289 ppm = 5.854651 Hz/pt
number of scans: 16

F2: freq. of 0 ppm: 400.149967 MHz
processed size: 2048 complex points
window function: Sine Squared
shift: 90.0 degrees
Hz/cm: 99.246 ppm/cm: 0.24802

F1: freq. of 0 ppm: 100.617787 MHz
processed size: 512 complex points
window function: Sine Squared
shift: 90.0 degrees
Hz/cm: 798.859 ppm/cm: 7.93883

Espectro de RMN de ^1H x ^{13}C - HSQC (400 MHz, D_2O) composto **95a**

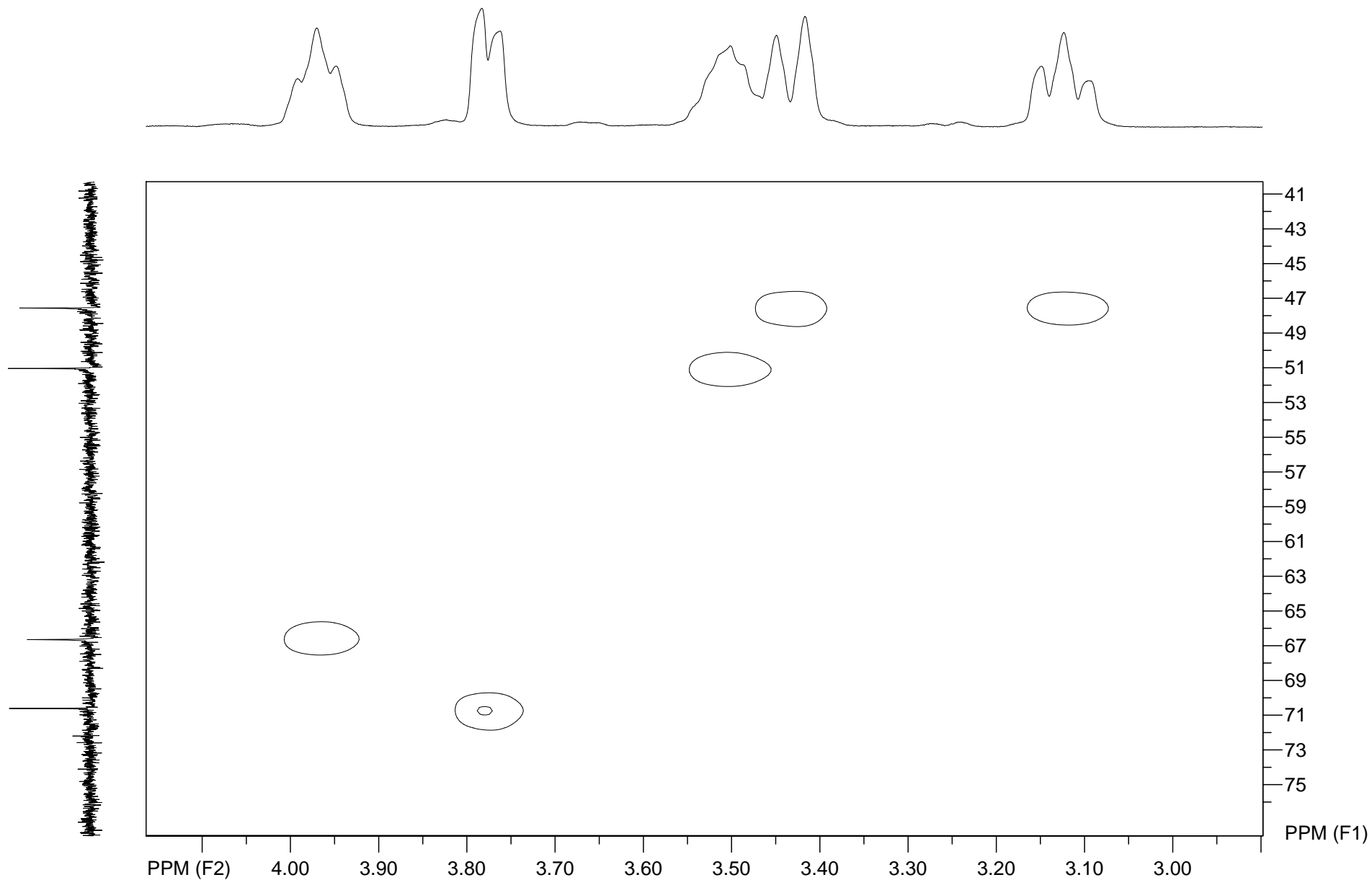


file: D:\PMAN\si30970954 pman 87\13\ser expt: <hsqcetgp>
transmitter freq.: 400.152721 MHz
time domain size: 1024 by 256 points
width (F2): 5995.16 Hz = 14.982289 ppm = 5.854651 Hz/pt
number of scans: 16

F2: freq. of 0 ppm: 400.149967 MHz
processed size: 2048 complex points
window function: Sine Squared
shift: 90.0 degrees
Hz/cm: 14.355 ppm/cm: 0.03587

F1: freq. of 0 ppm: 100.617787 MHz
processed size: 512 complex points
window function: Sine Squared
shift: 90.0 degrees
Hz/cm: 165.209 ppm/cm: 1.64180

Espectro de RMN de ^1H x ^{13}C - HSQC (400 MHz, D_2O) composto **95a**

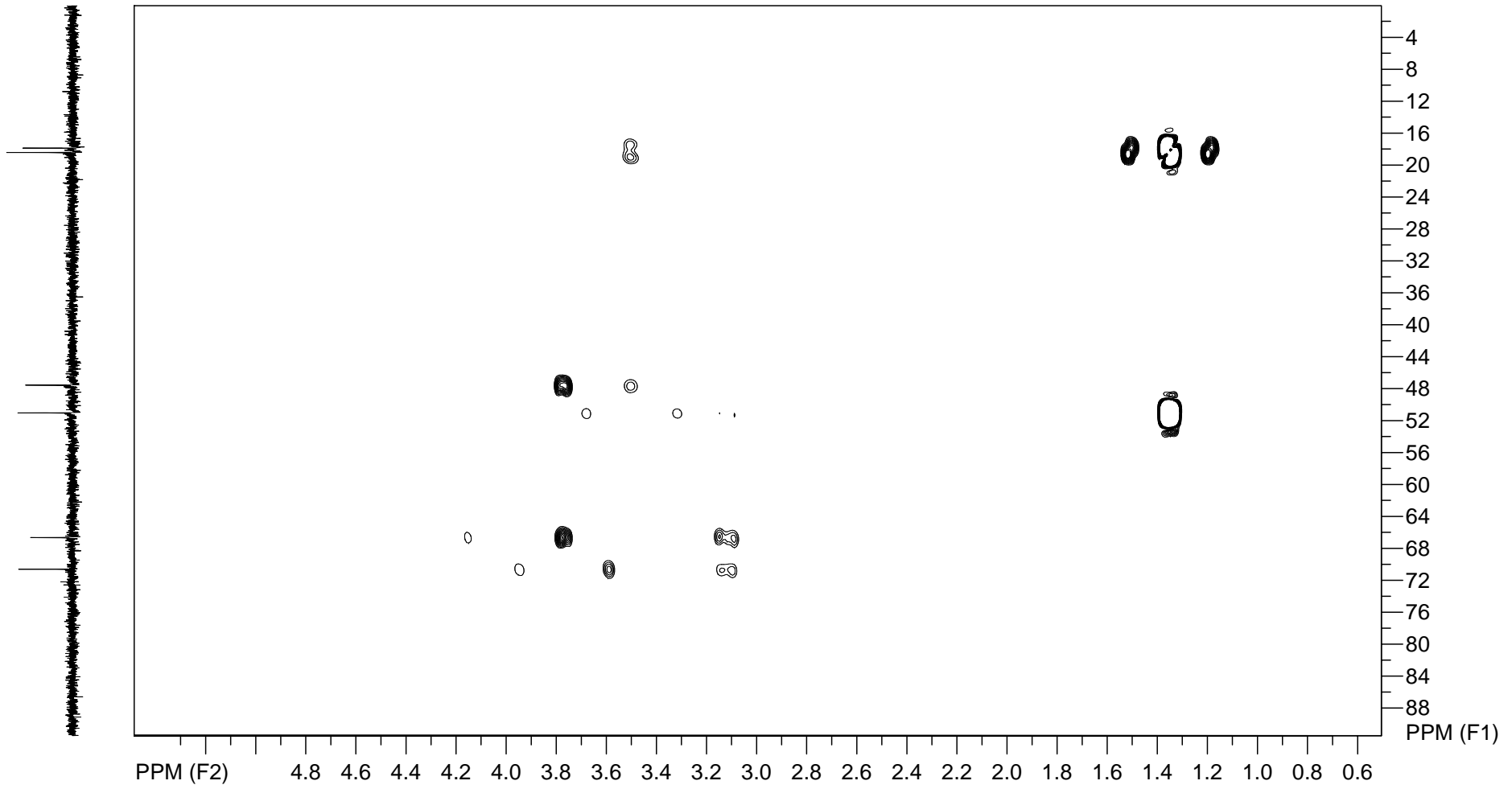
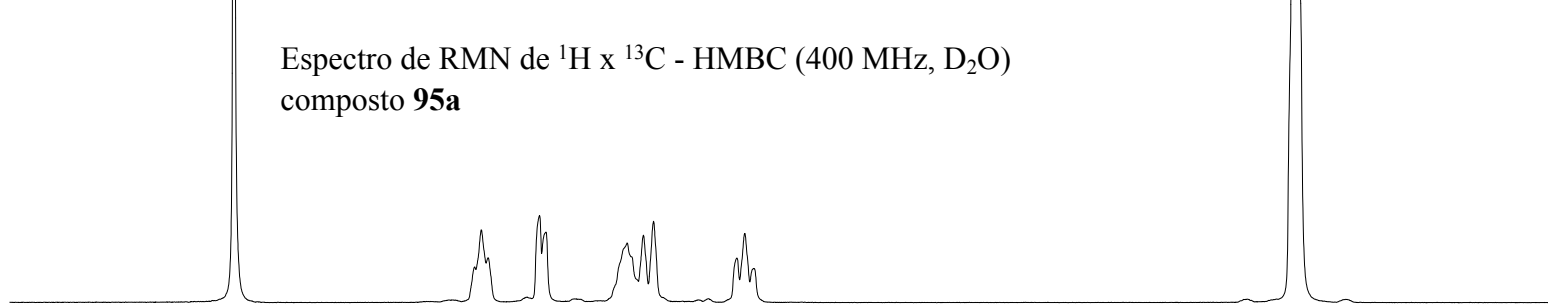


file: D:\PMAN\si30970954 pman 87\13\ser expt: <hsqcetgp>
transmitter freq.: 400.152721 MHz
time domain size: 1024 by 256 points
width (F2): 5995.16 Hz = 14.982289 ppm = 5.854651 Hz/pt
number of scans: 16

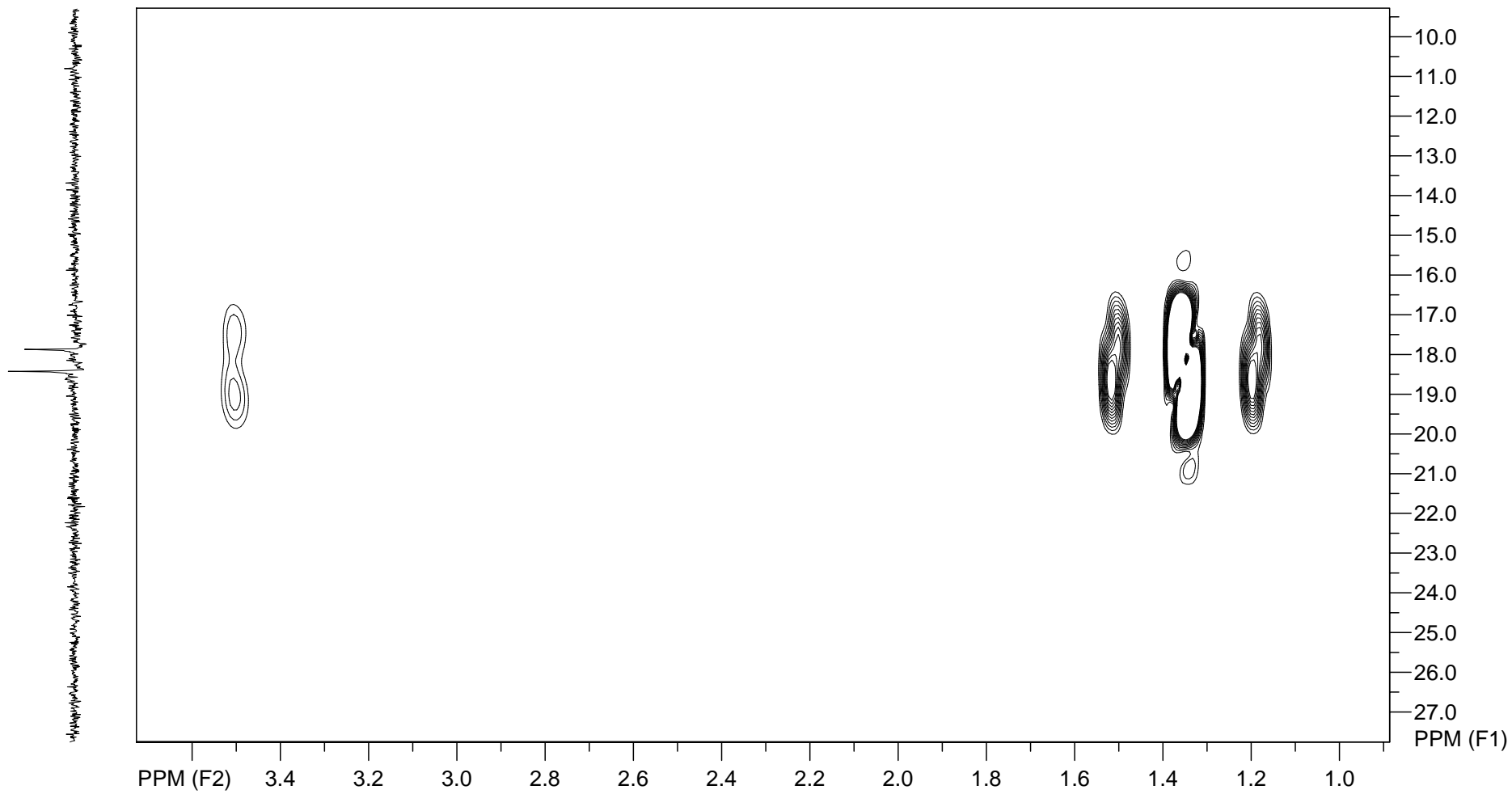
F2: freq. of 0 ppm: 400.149967 MHz
processed size: 2048 complex points
window function: Sine Squared
shift: 90.0 degrees
Hz/cm: 24.708 ppm/cm: 0.06175

F1: freq. of 0 ppm: 100.617787 MHz
processed size: 512 complex points
window function: Sine Squared
shift: 90.0 degrees
Hz/cm: 315.780 ppm/cm: 3.13812

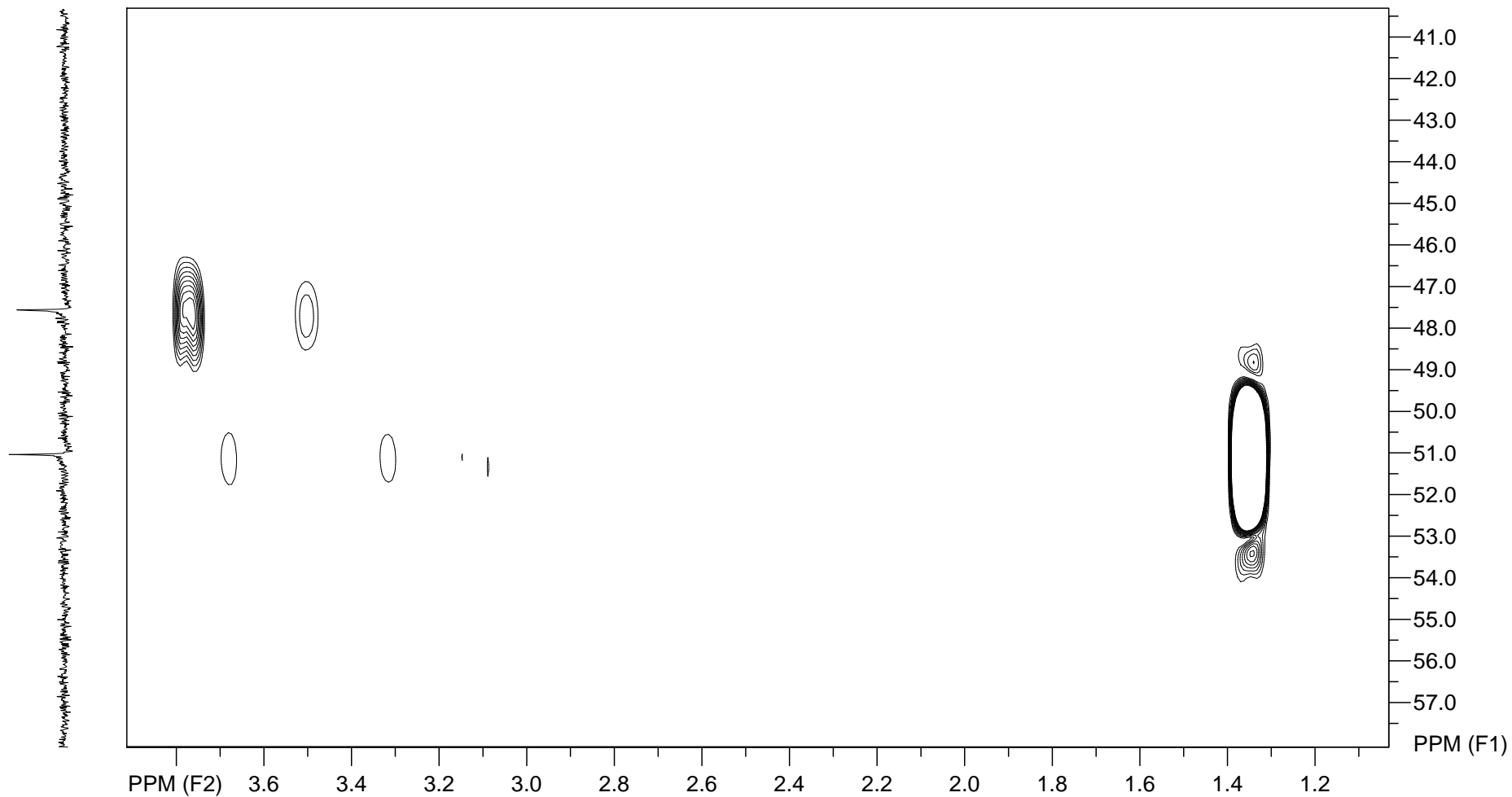
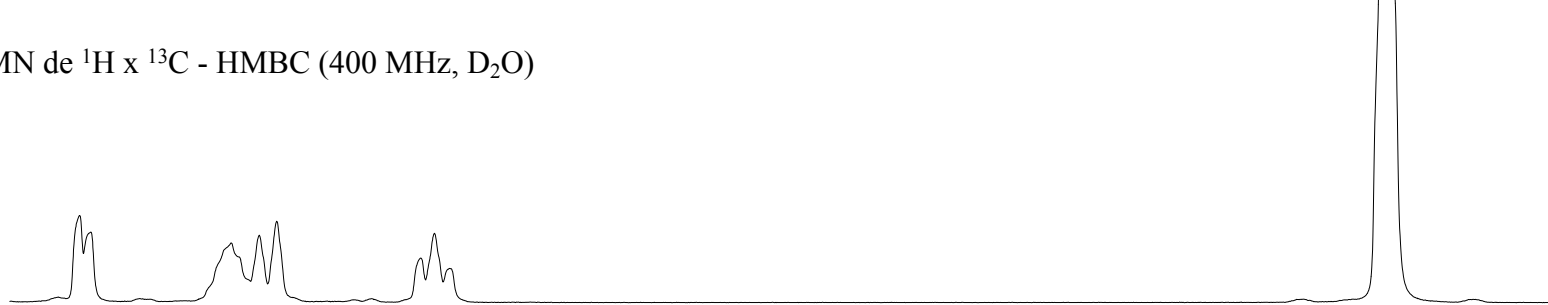
Espectro de RMN de ^1H x ^{13}C - HMBC (400 MHz, D_2O)
composto **95a**



Espectro de RMN de ^1H x ^{13}C - HMBC (400 MHz, D_2O)
composto **95a**

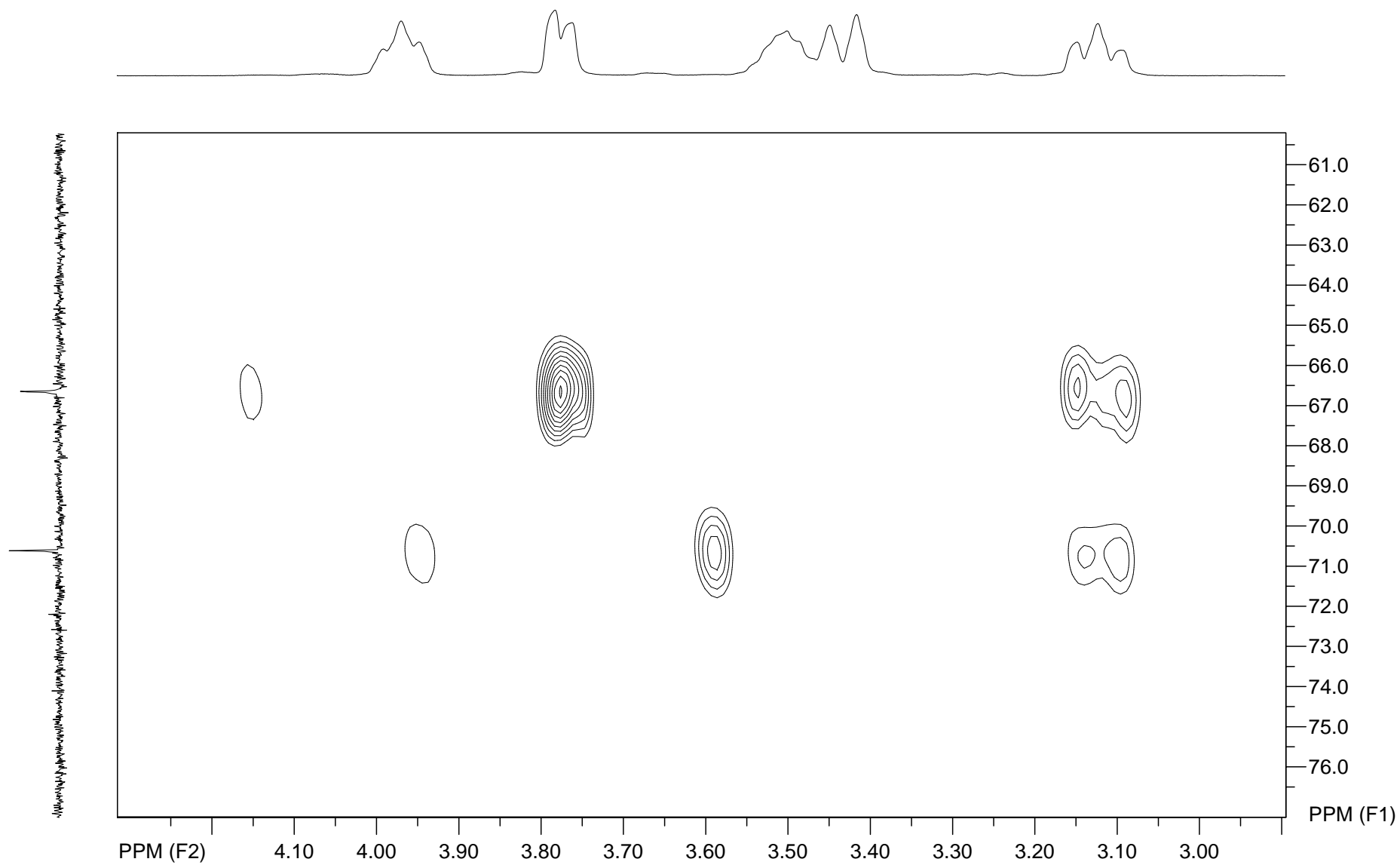


Espectro de RMN de ^1H x ^{13}C - HMBC (400 MHz, D_2O)
composto **95a**

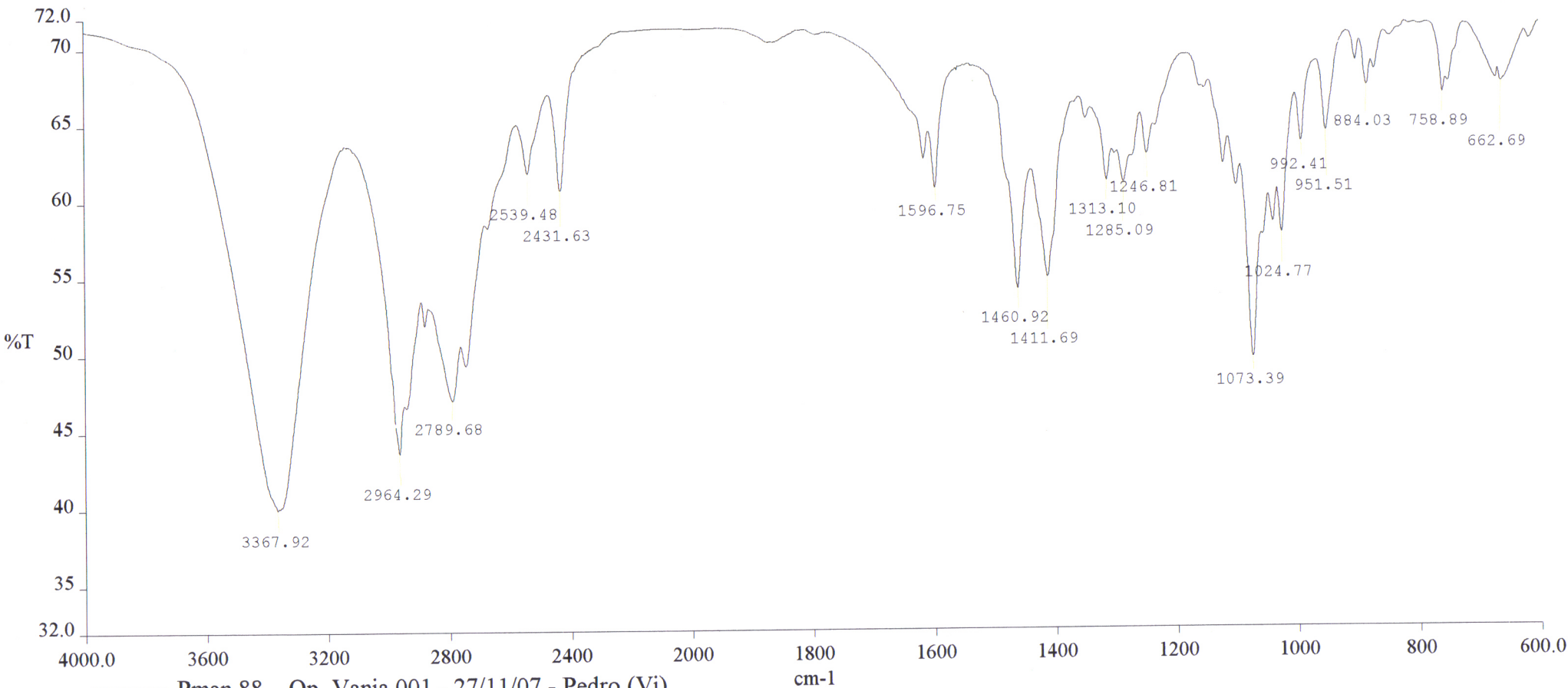


Espectro de RMN de $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HMBC (400 MHz, D_2O)

composto **95a**

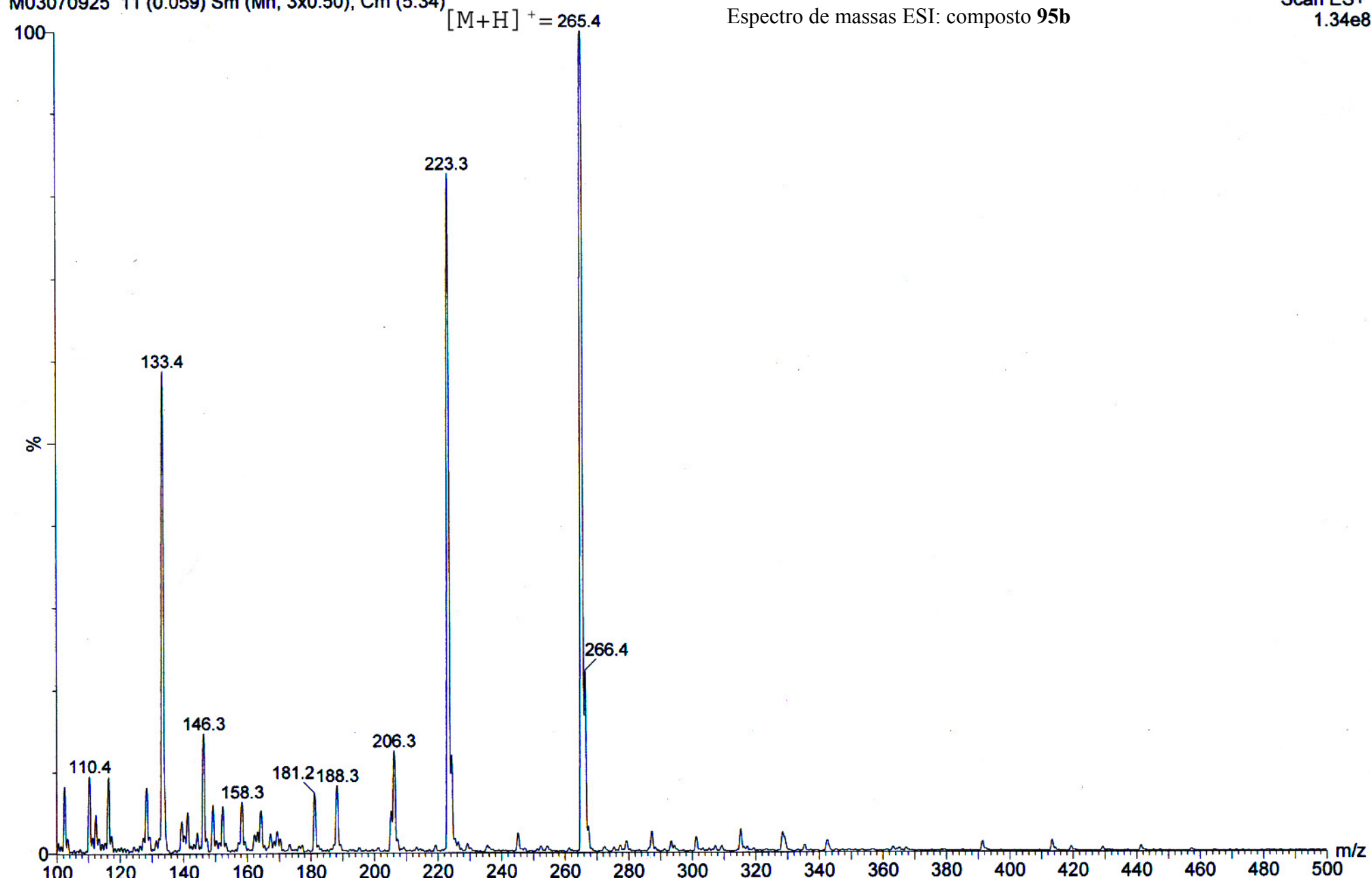


Espectro de IV (pastilha KBr) composto **95b**

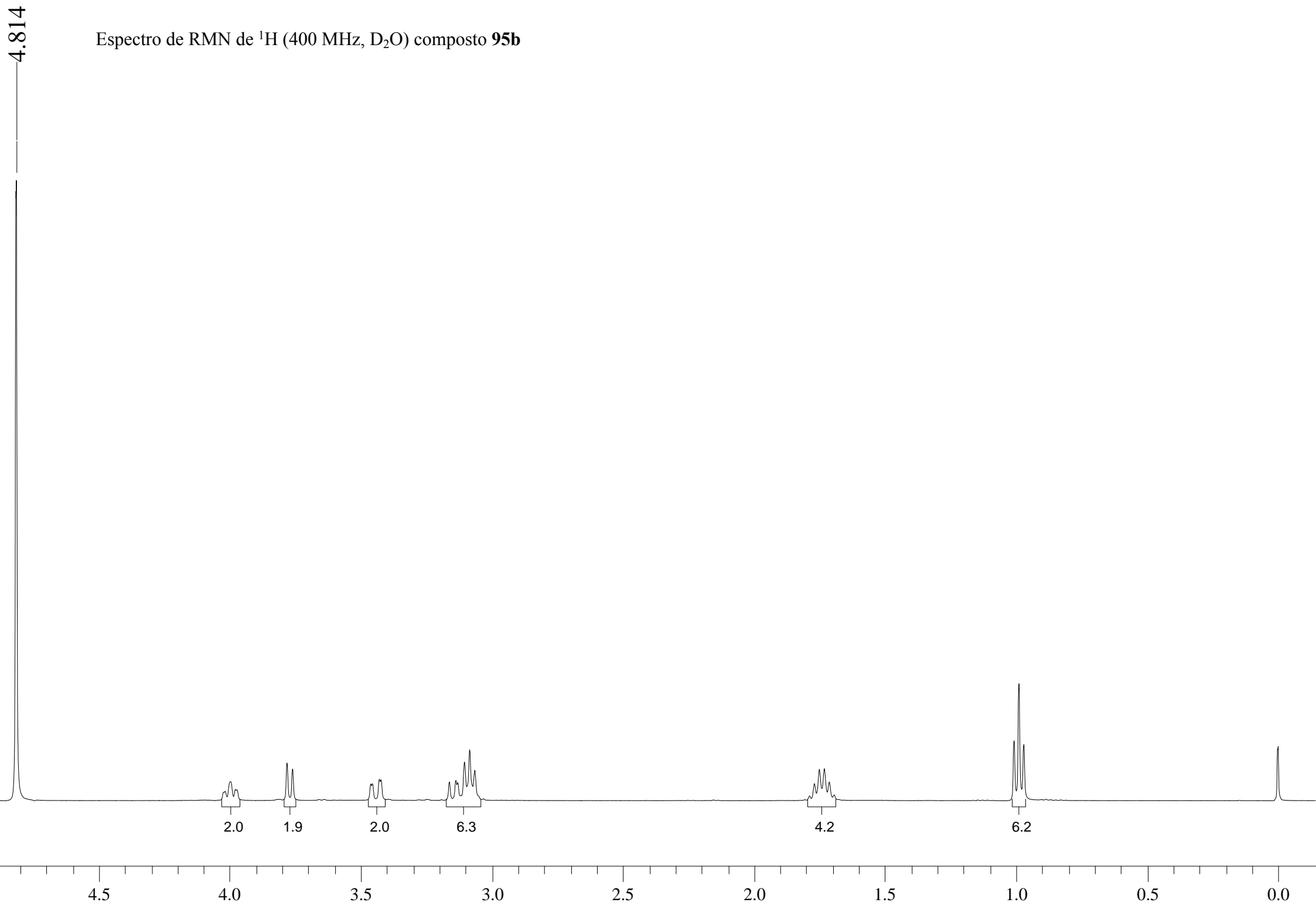


— Pman 88 Op. Vania.001 - 27/11/07 - Pedro (Vi)

Comments:



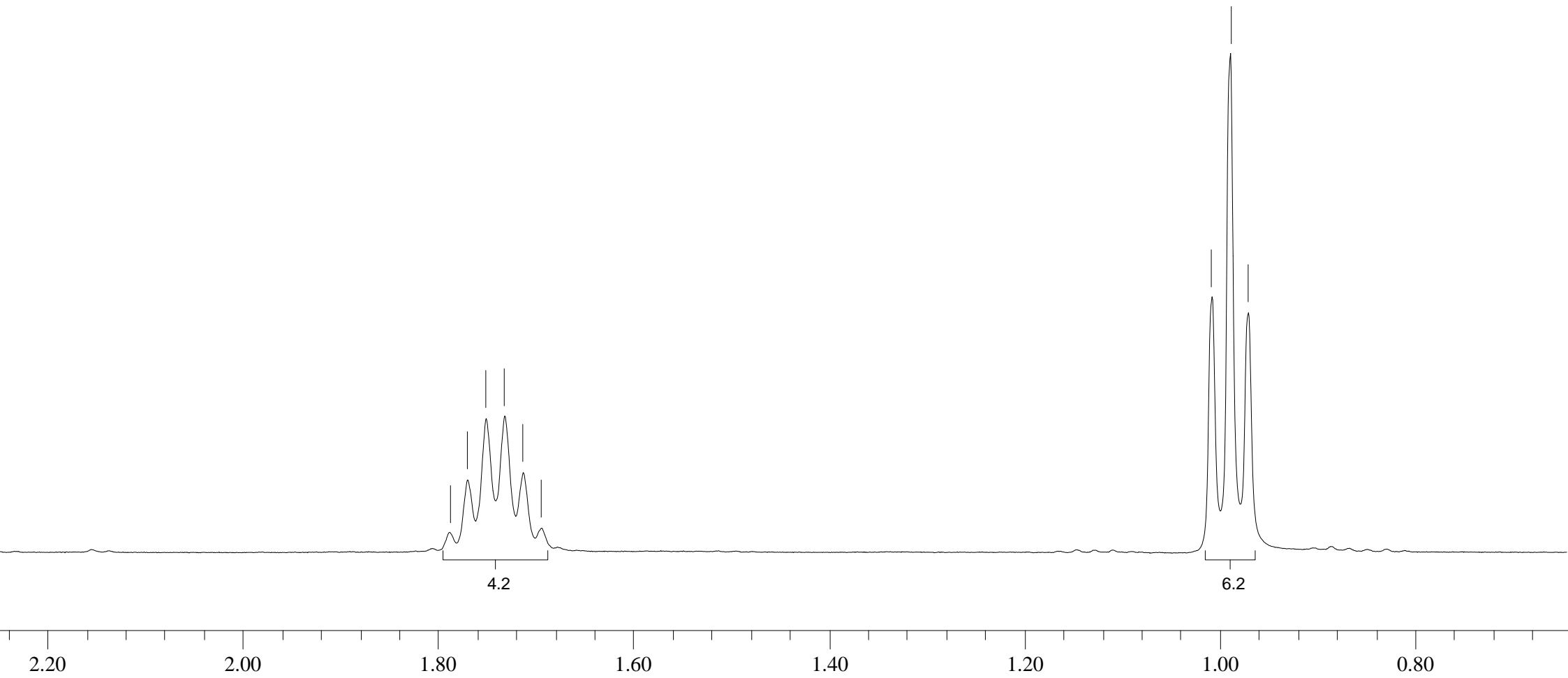
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) composto **95b**



Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, D_2O)
composto **95b**

1.788
1.770
1.751
1.732
1.713
1.694

1.008
0.988
0.970



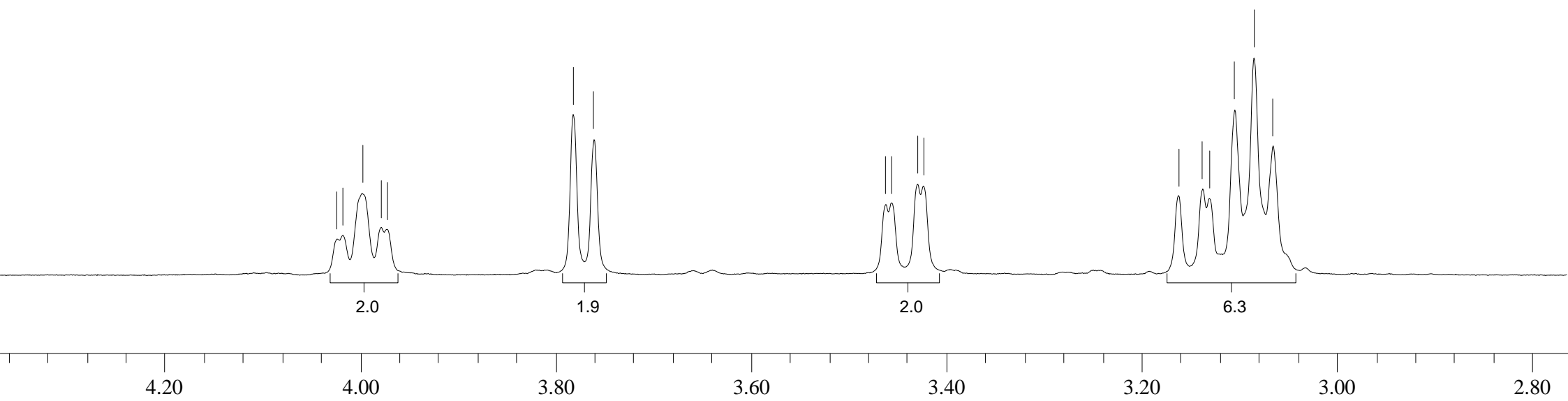
Espectro de RMN de ^1H
(400 MHz, D_2O)
composto **95b**

4.023
4.017
3.997
3.978
3.972

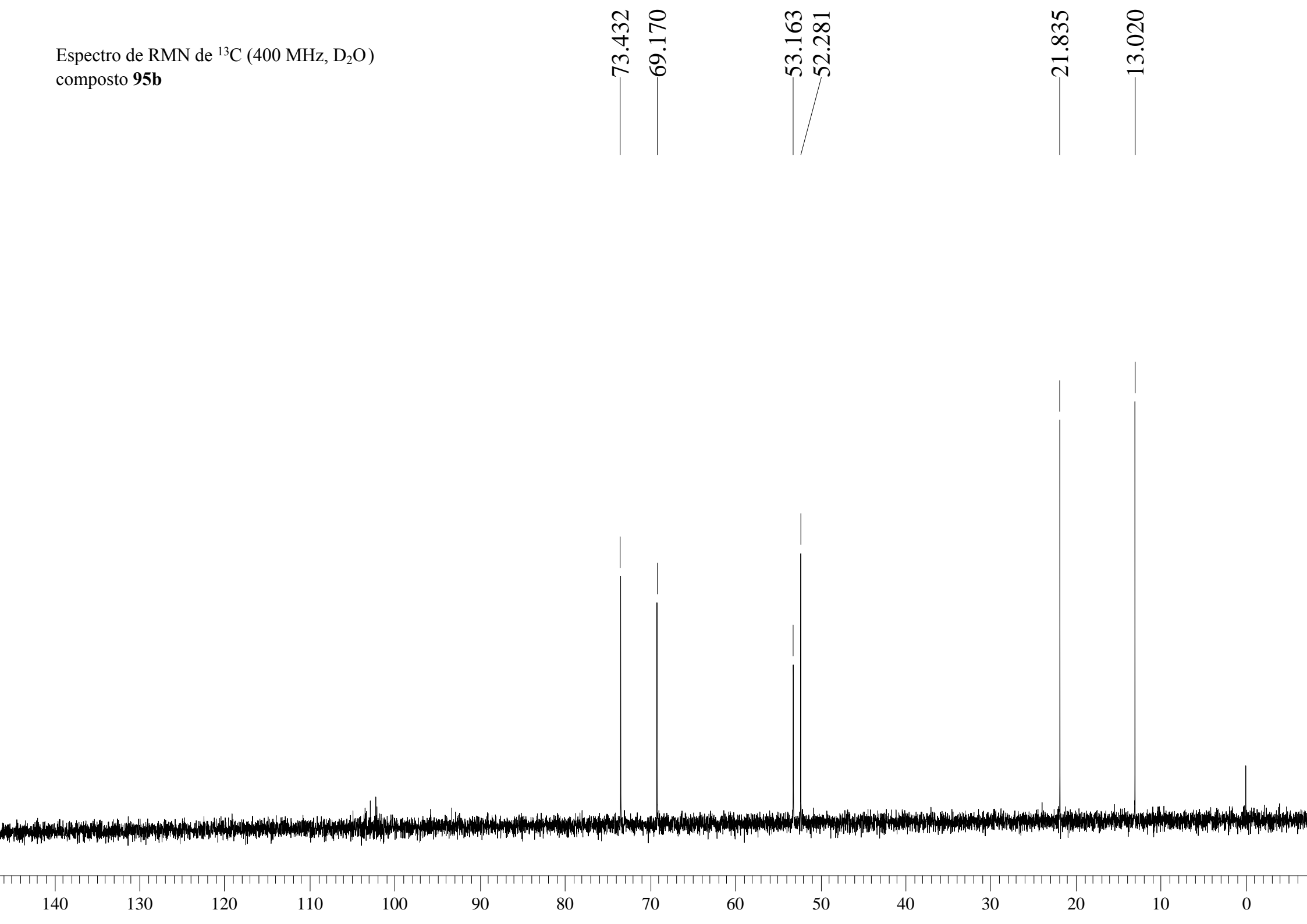
3.782
3.760

3.462
3.456
3.428
3.423

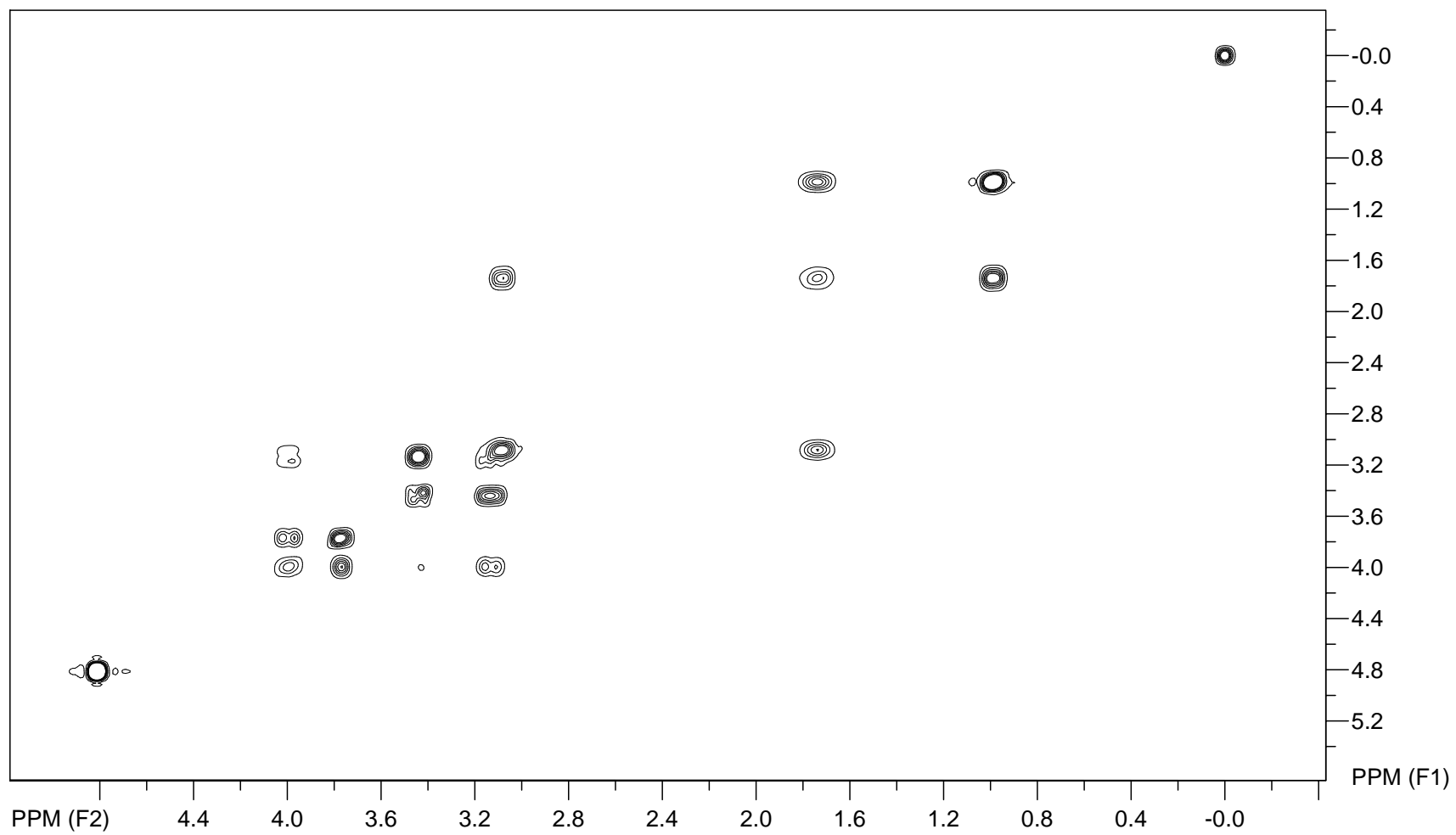
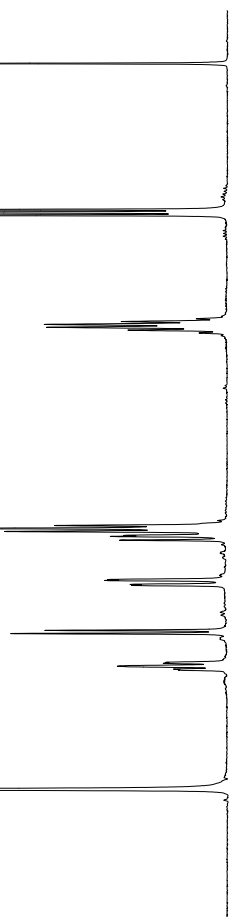
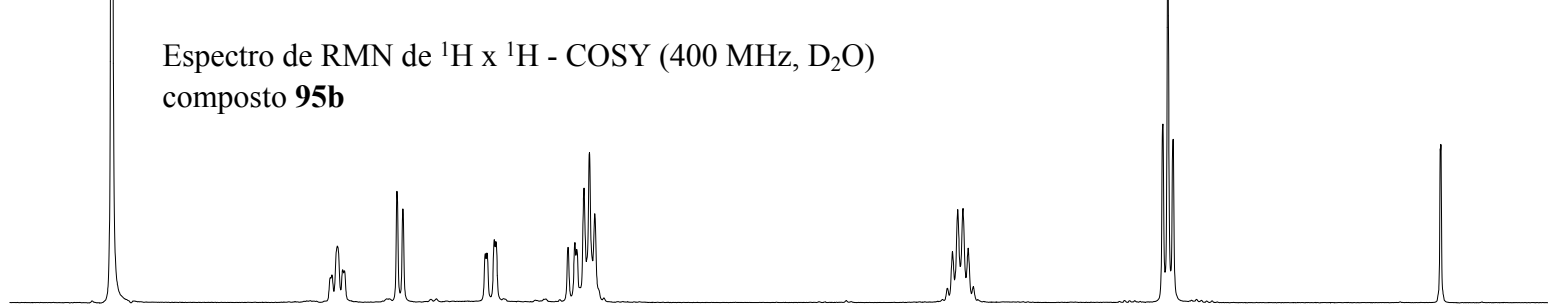
3.161
3.137
3.130
3.104
3.085
3.065



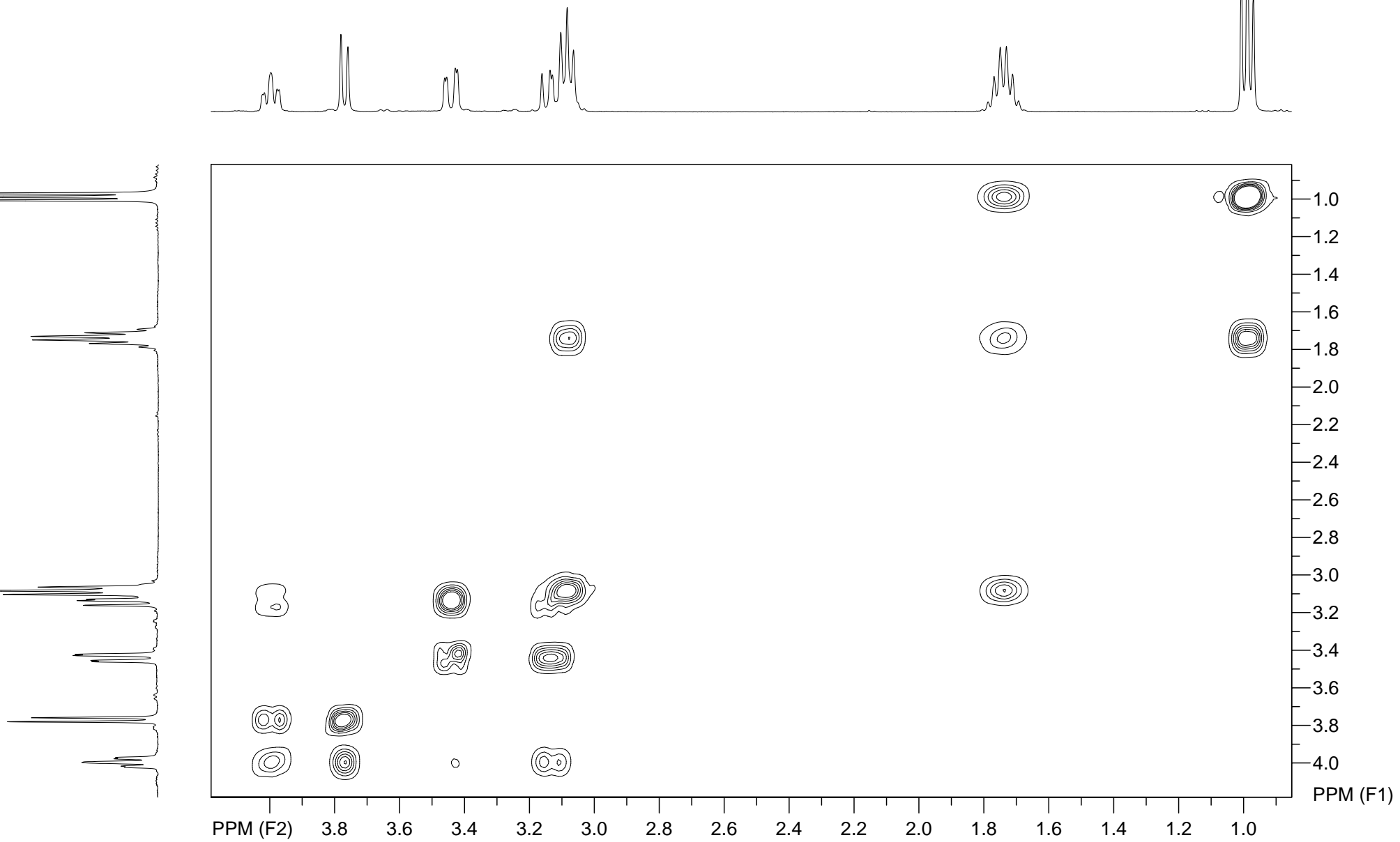
Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz, D_2O)
composto **95b**



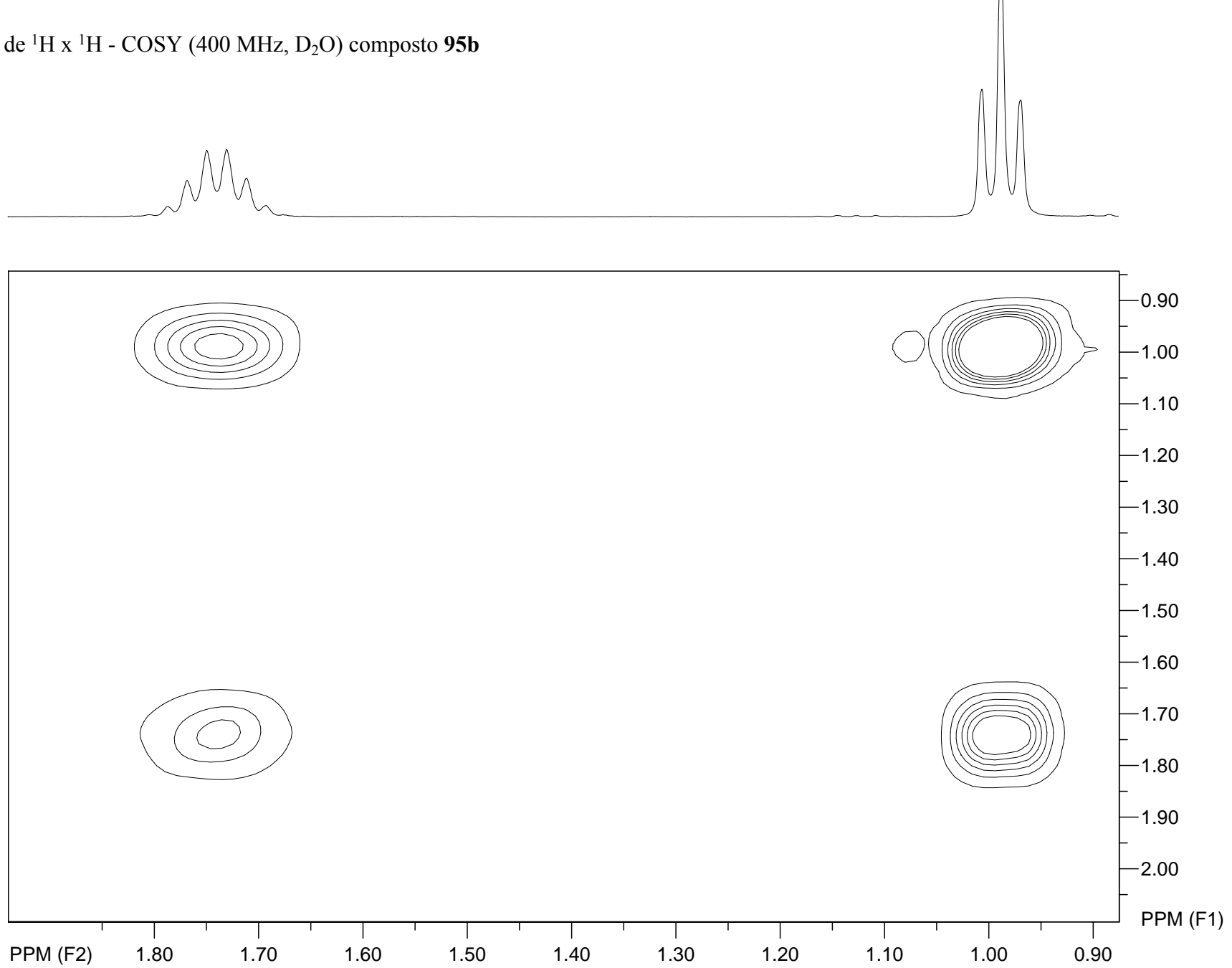
Espectro de RMN de ^1H x ^1H - COSY (400 MHz, D_2O)
composto **95b**



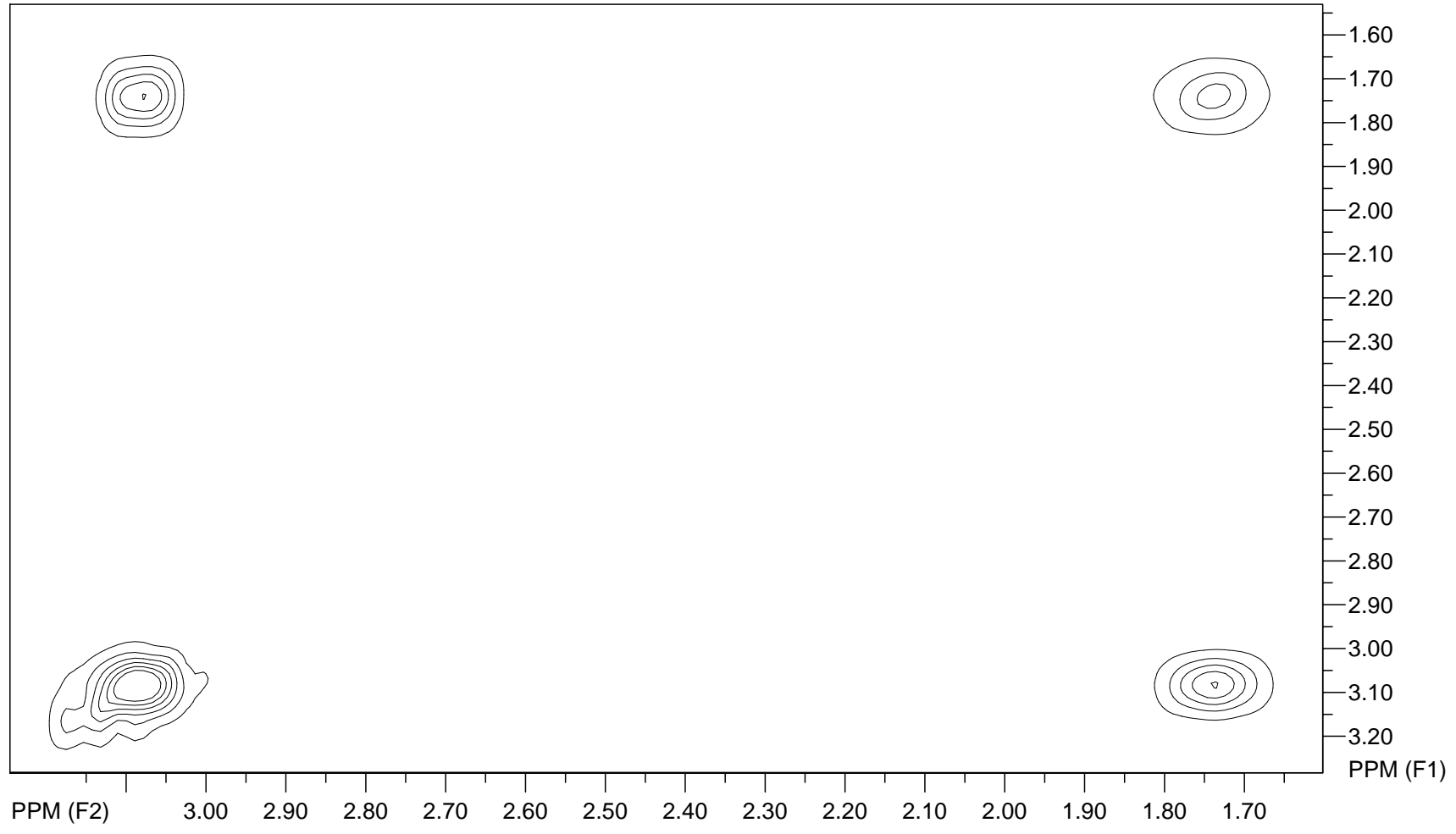
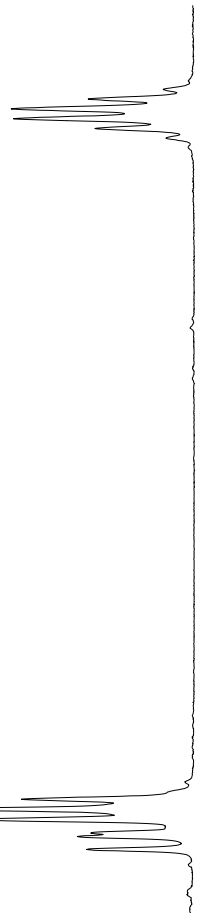
Espectro de RMN de $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ - COSY (400 MHz, D_2O) composto **95b**



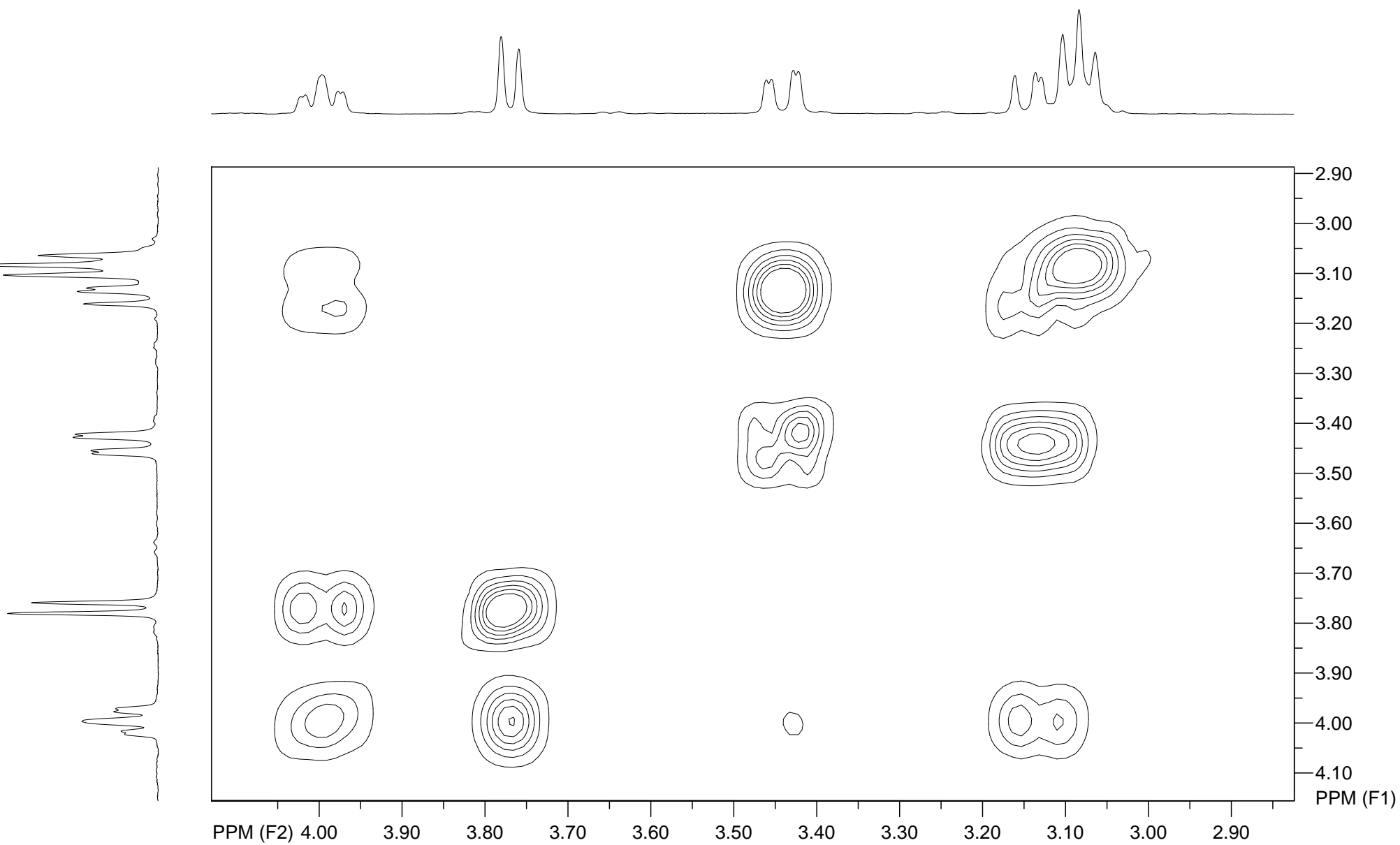
Espectro de RMN de ^1H x ^1H - COSY (400 MHz, D_2O) composto **95b**



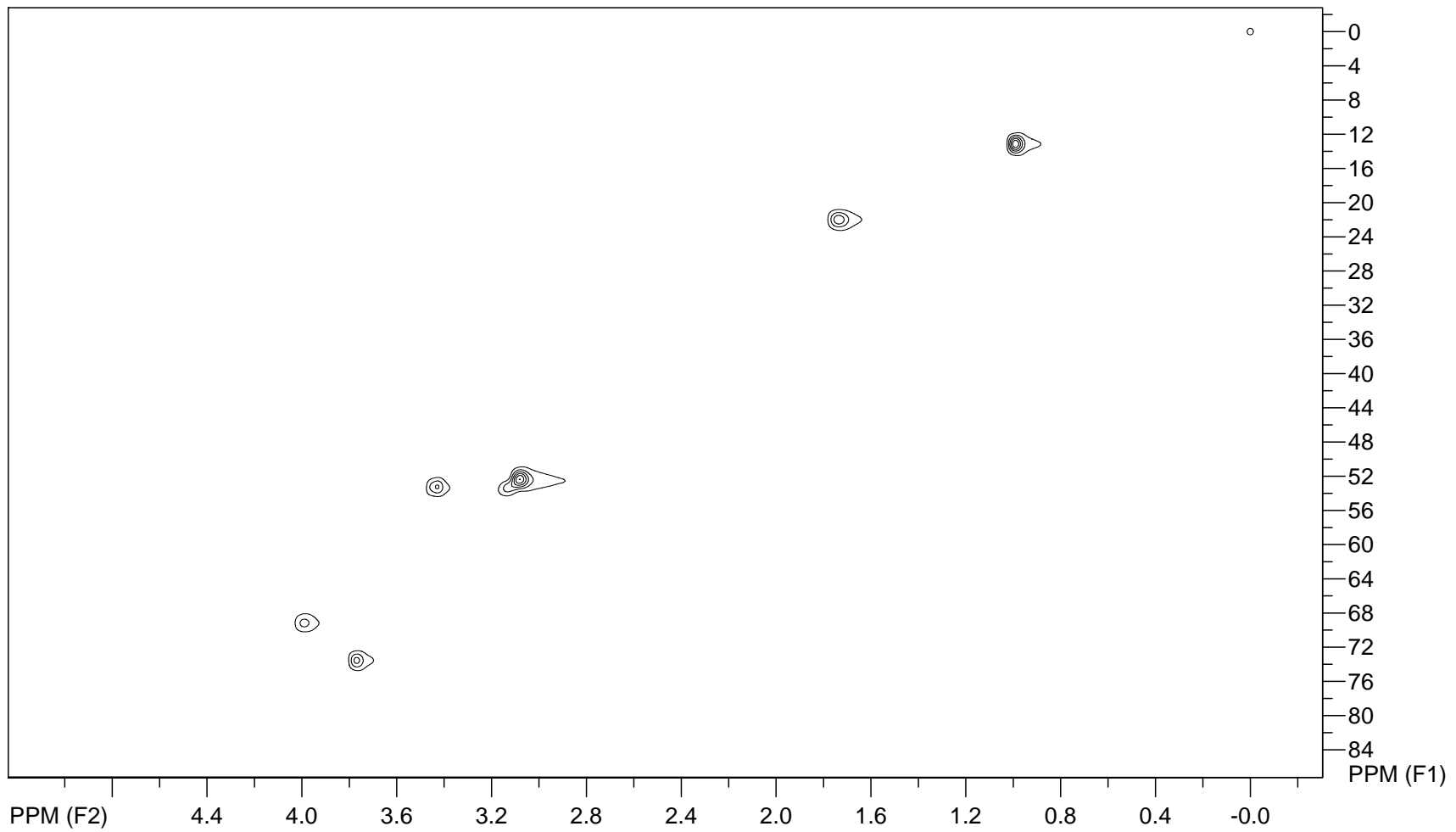
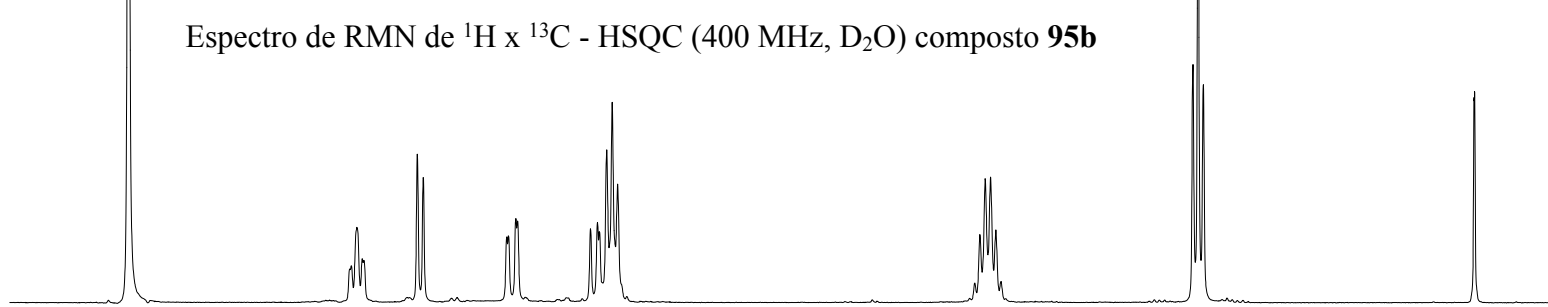
Espectro de RMN de ^1H x ^1H - COSY (400 MHz, D_2O) composto **95b**



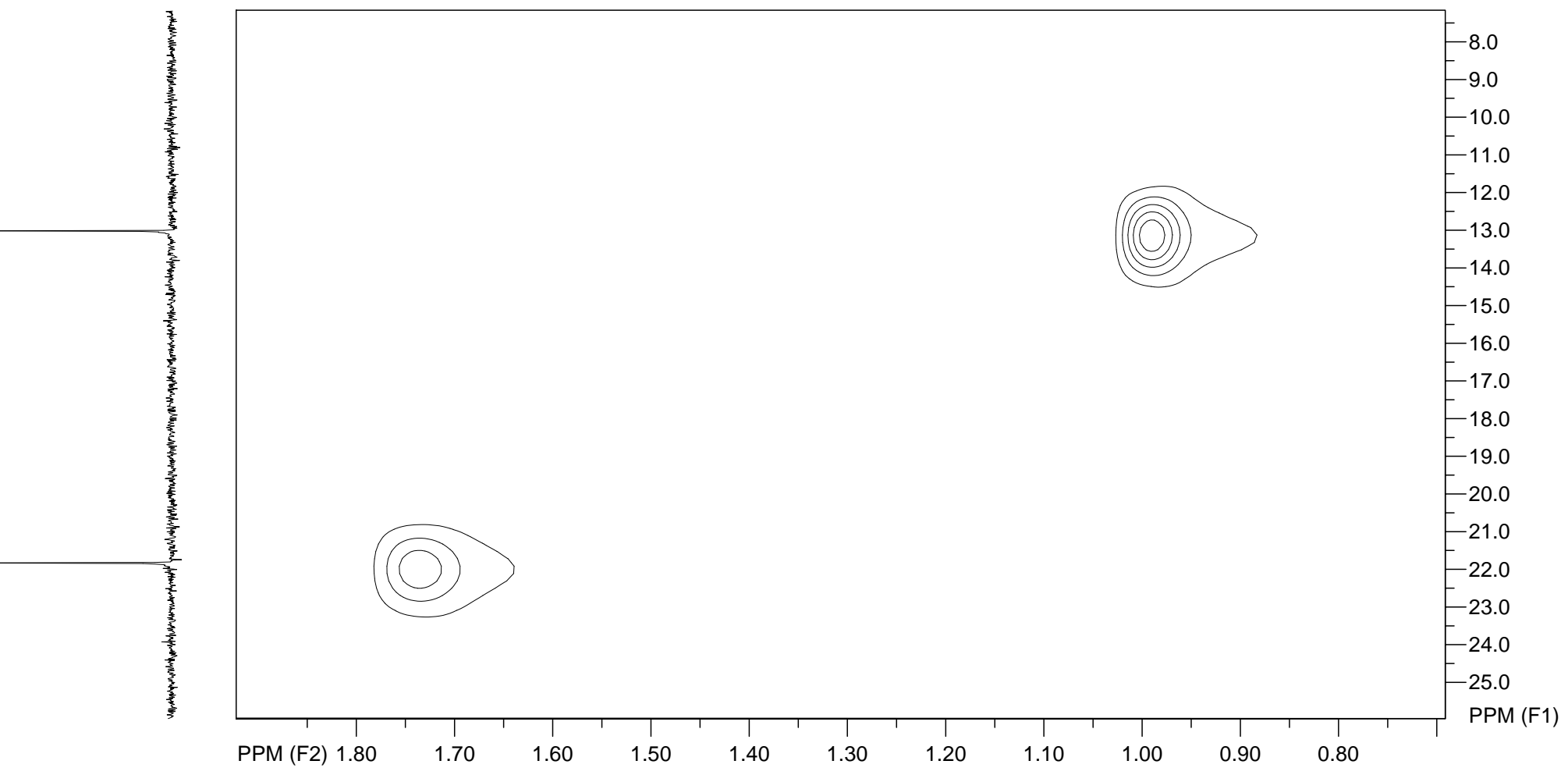
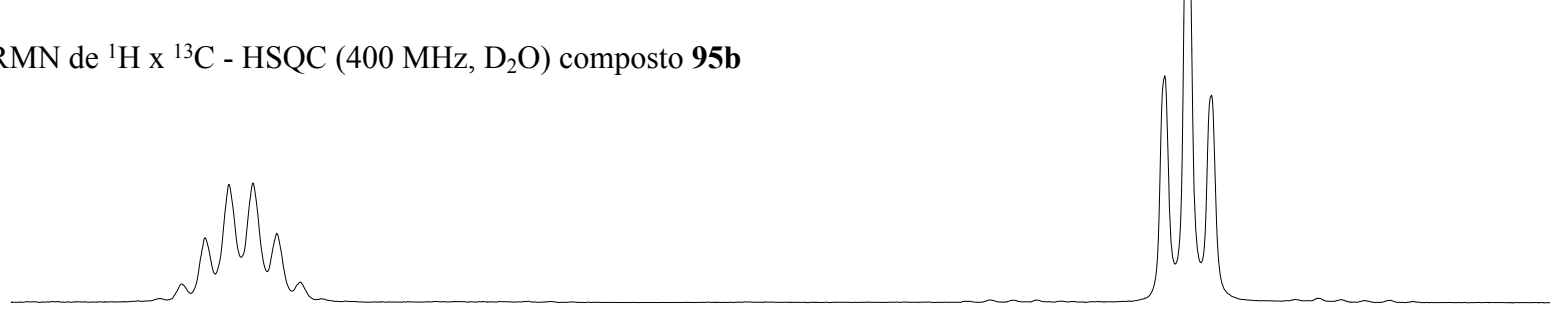
Espectro de RMN de ^1H x ^1H - COSY (400 MHz, D_2O) composto **95b**



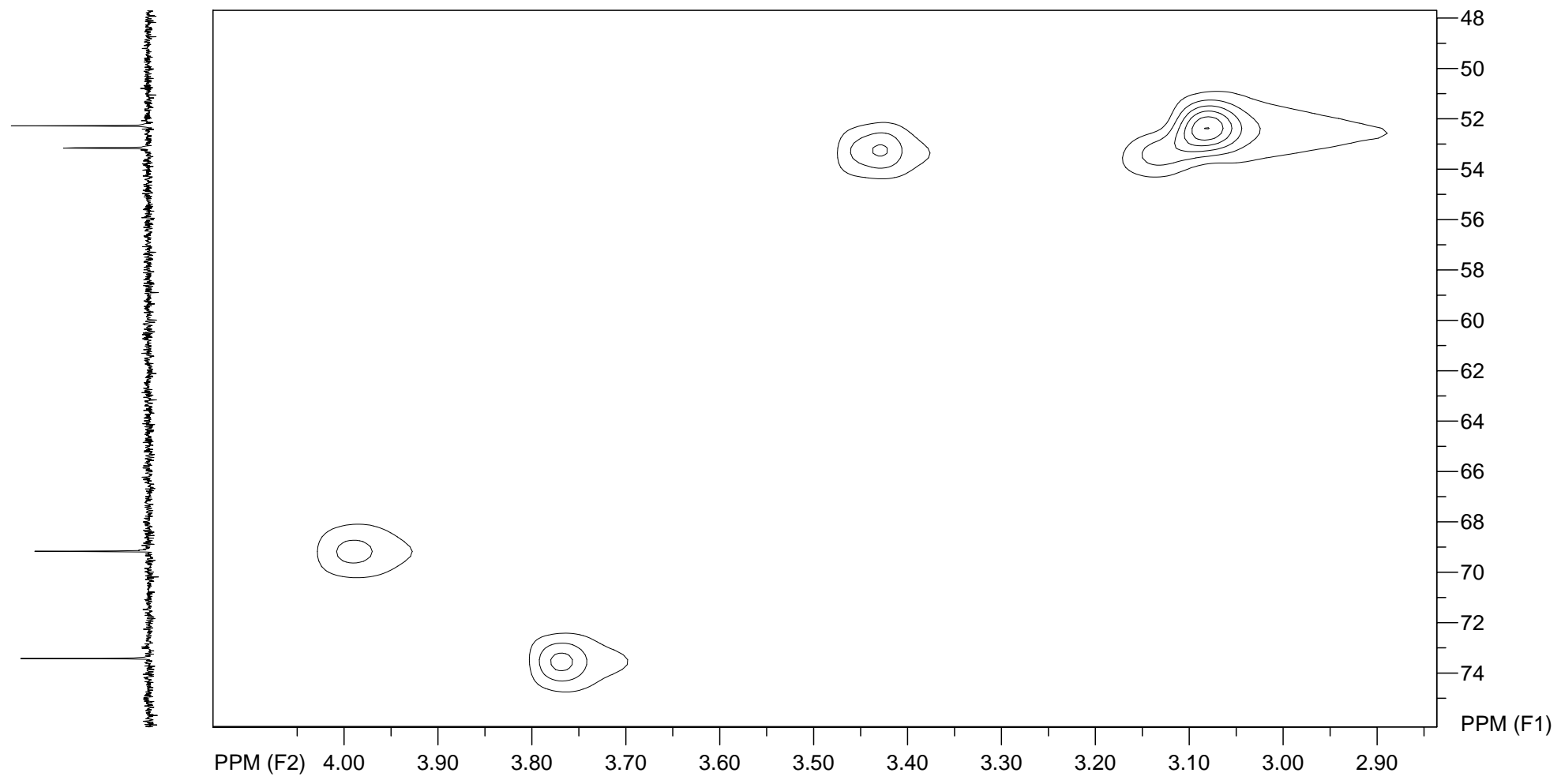
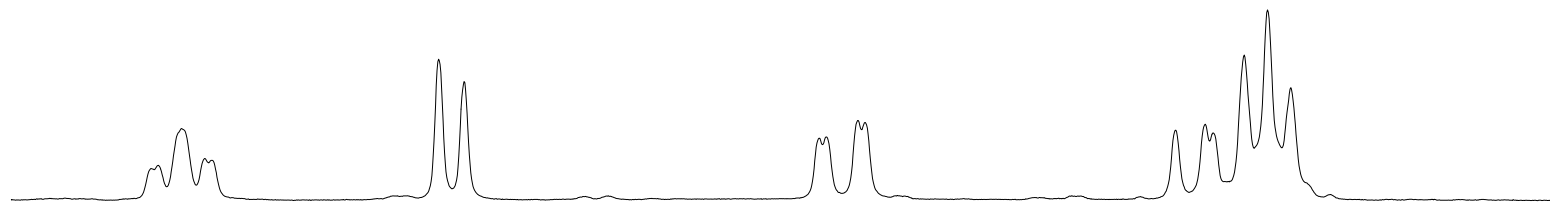
Espectro de RMN de ^1H x ^{13}C - HSQC (400 MHz, D_2O) composto **95b**



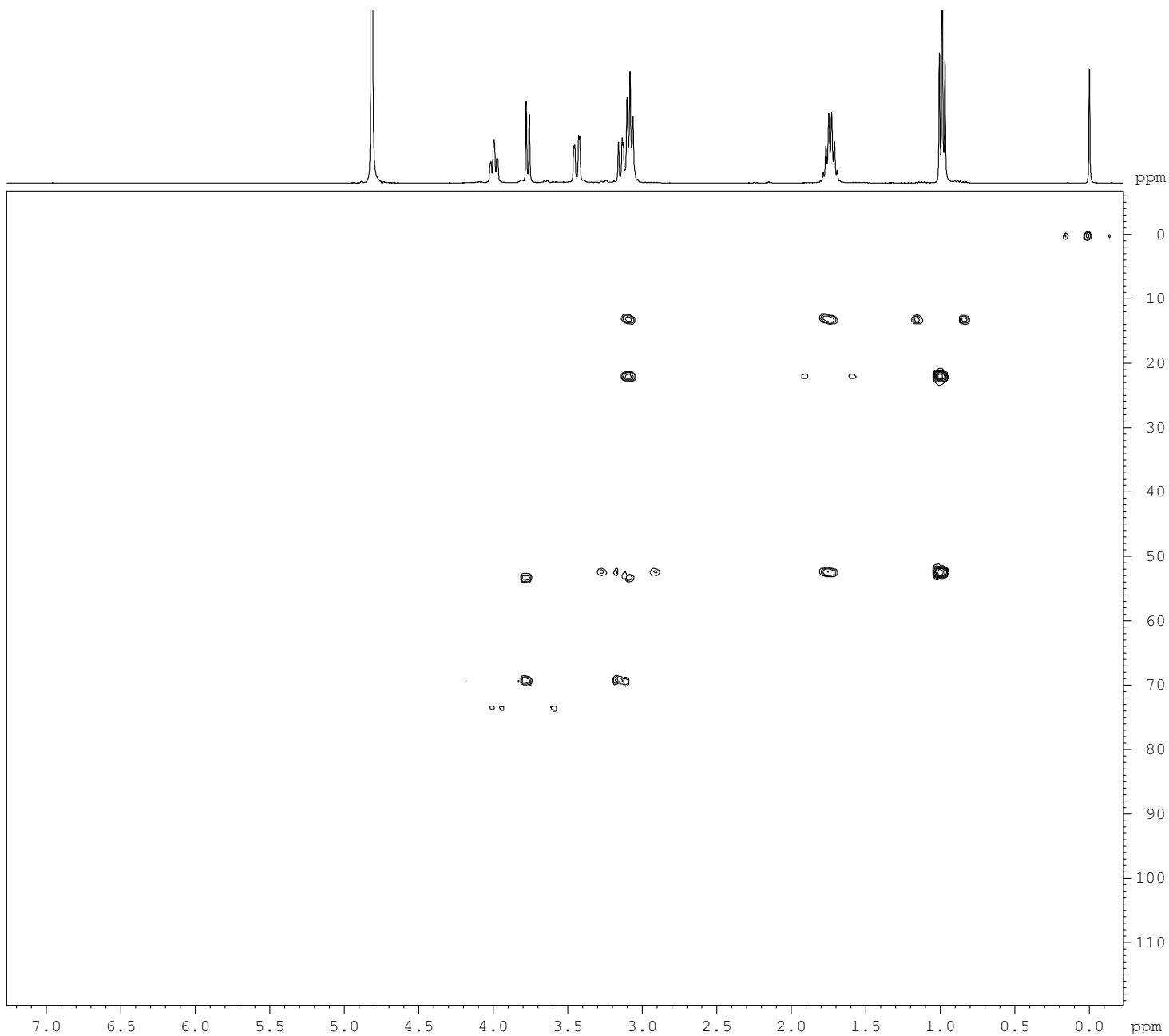
Espectro de RMN de ^1H x ^{13}C - HSQC (400 MHz, D_2O) composto **95b**



Espectro de RMN de ^1H x ^{13}C - HSQC (400 MHz, D_2O) composto **95b**



Espectro de RMN de ^1H x ^{13}C - HMBC (400 MHz, D_2O) composto **95b**



Current Data Parameters
 NAME spp1271265
 EXPNO 14
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20071209
 Time 8.55
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm QNP 1H/13
 PULPROG hmbcgp1pndg
 TD 4096
 SOLVENT D2O
 NS 128
 DS 16
 SWH 5995.204 Hz
 FIDRES 1.463673 Hz
 AQ 0.3416564 sec
 RG 4096
 DW 83.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 0.0 K
 CNST2 145.0000000
 CNST13 8.0000000
 d0 0.0000300 sec
 d1 1.5000000 sec
 d2 0.00344828 sec
 d6 0.06250000 sec
 D16 0.00010000 sec
 IN0 0.00002070 sec
 MCREST 0.00000000 sec
 MCWRK 1.50000000 sec

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 8.00 usec
 p2 16.00 usec
 PL1 -3.00 dB
 SFO1 400.1528811 MHz

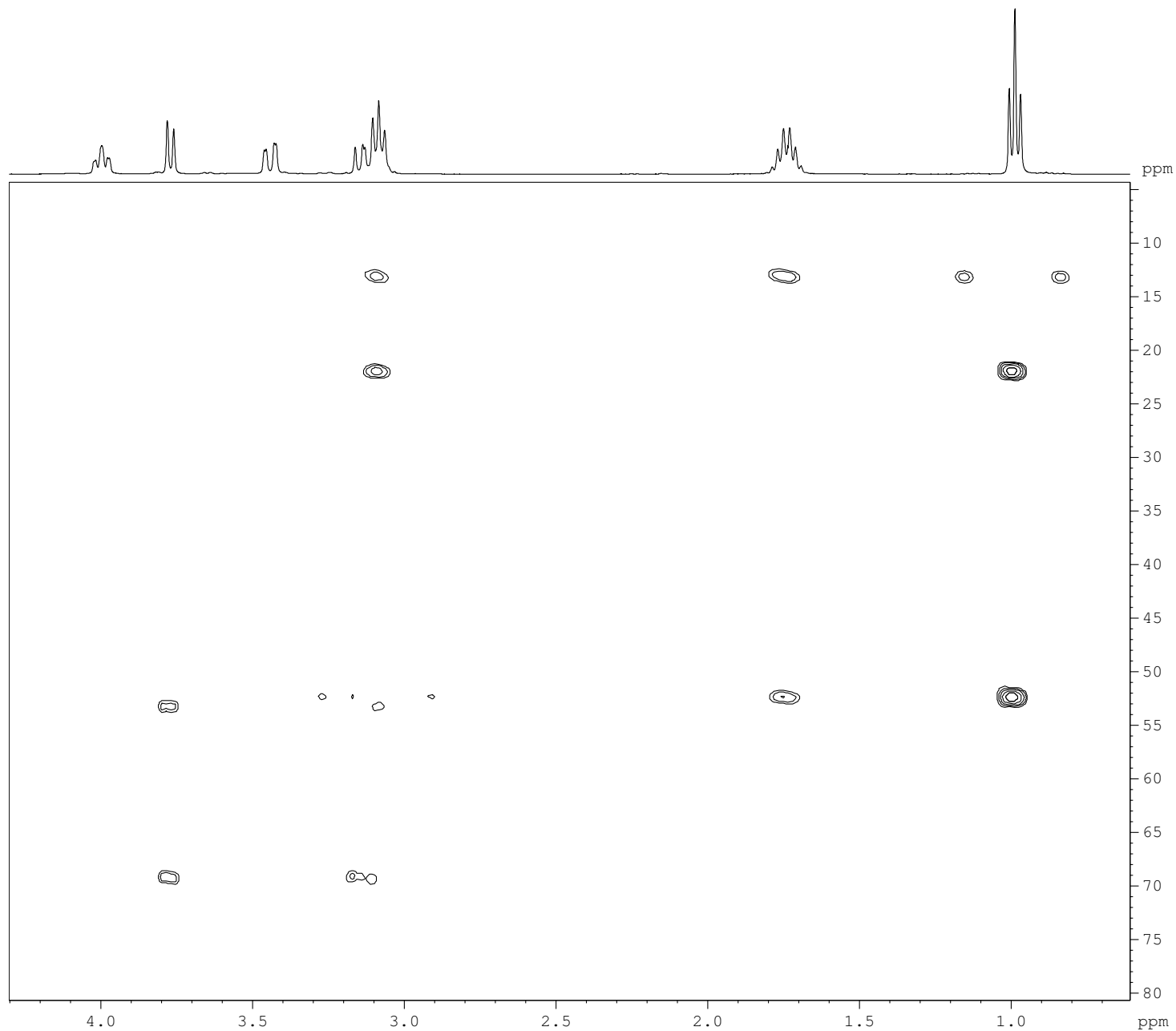
===== CHANNEL f2 =====
 NUC2 13C
 P3 7.00 usec
 PL2 1.00 dB
 SFO2 100.6288660 MHz

===== GRADIENT CHANNEL =====
 GPNAM1 SINE.100
 GPNAM2 SINE.100
 GPNAM3 SINE.100
 GPX1 0.00 %
 GPX2 0.00 %
 GPX3 0.00 %
 GPY1 0.00 %
 GPY2 0.00 %
 GPY3 0.00 %
 GPZ1 50.00 %
 GPZ2 30.00 %
 GPZ3 40.10 %
 P16 1000.00 usec

F1 - Acquisition parameters
 ND0 2
 TD 256
 SFO1 100.6289 MHz
 FIDRES 94.353867 Hz
 SW 240.036 ppm
 FmMODE QF

F2 - Processing parameters
 SI 1024
 SF 400.1499508 MHz
 WDW QSINE
 SSE 0
 LB 0.00 Hz
 GB 0

Espectro de RMN de ^1H x ^{13}C - HMBC (400 MHz, D_2O)
 composto **95b**



Current Data Parameters
 NAME spp1271265
 EXPNO 14
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20071209
 Time 8.55
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm QNP 1H/13
 PULPROG hmbcgp1pndgf
 TD 4096
 SOLVENT D2O
 NS 128
 DS 16
 SWH 5995.204 Hz
 FIDRES 1.463673 Hz
 AQ 0.3416564 sec
 RG 4096
 DW 83.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 0.0 K
 CNST2 145.0000000
 CNST13 8.0000000
 d0 0.000003000 sec
 d1 1.500000000 sec
 d2 0.00344828 sec
 d6 0.062500000 sec
 D16 0.000100000 sec
 IN0 0.00002070 sec
 MCREST 0.000000000 sec
 MCWRK 1.500000000 sec

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 8.00 usec
 p2 16.00 usec
 PL1 -3.00 dB
 SFO1 400.1528811 MHz

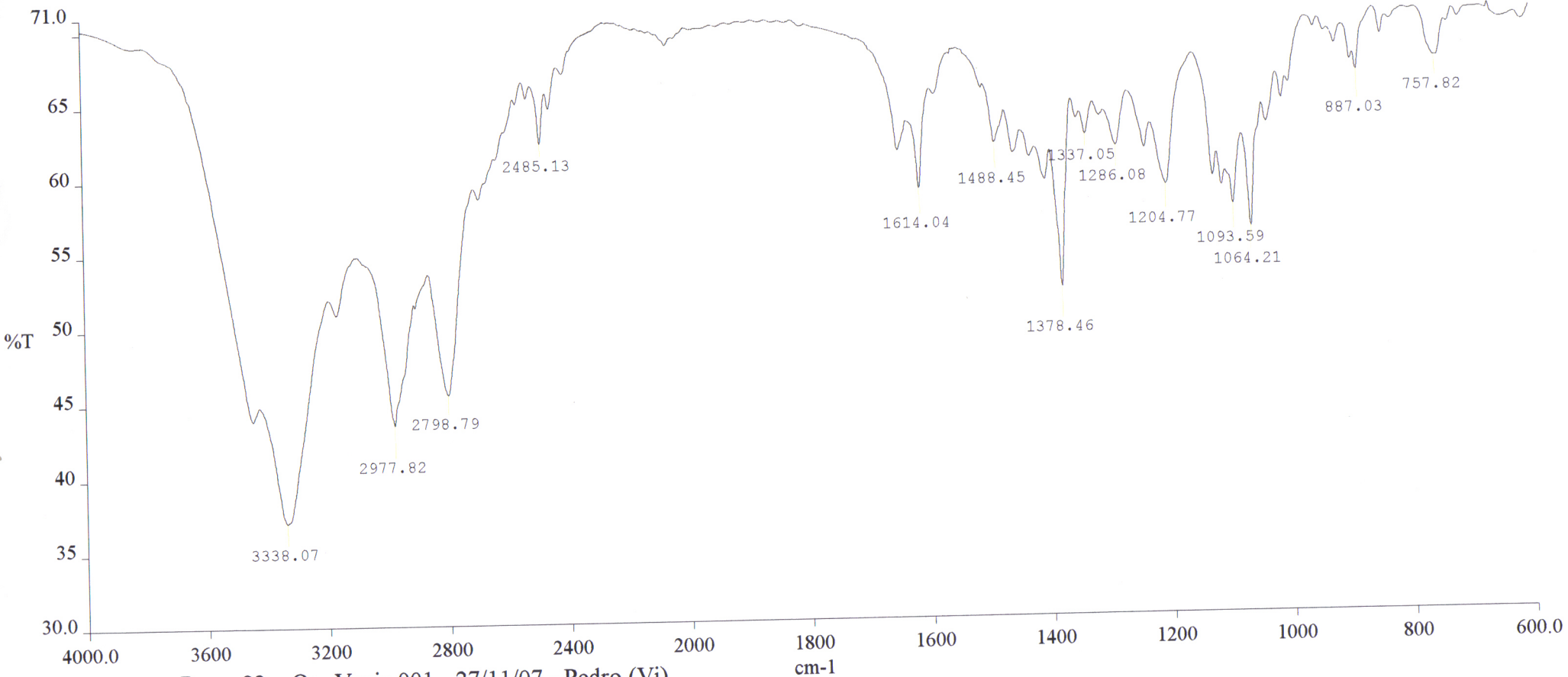
===== CHANNEL f2 =====
 NUC2 13C
 P3 7.00 usec
 PL2 1.00 dB
 SFO2 100.6288660 MHz

===== GRADIENT CHANNEL =====
 GPNAM1 SINE.100
 GPNAM2 SINE.100
 GPNAM3 SINE.100
 GPX1 0.00 %
 GPX2 0.00 %
 GPX3 0.00 %
 GPY1 0.00 %
 GPY2 0.00 %
 GPY3 0.00 %
 GPZ1 50.00 %
 GPZ2 30.00 %
 GPZ3 40.10 %
 P16 1000.00 usec

F1 - Acquisition parameters
 ND0 2
 TD 256
 SFO1 100.6289 MHz
 FIDRES 94.353867 Hz
 SW 240.036 ppm
 FmMODE QF

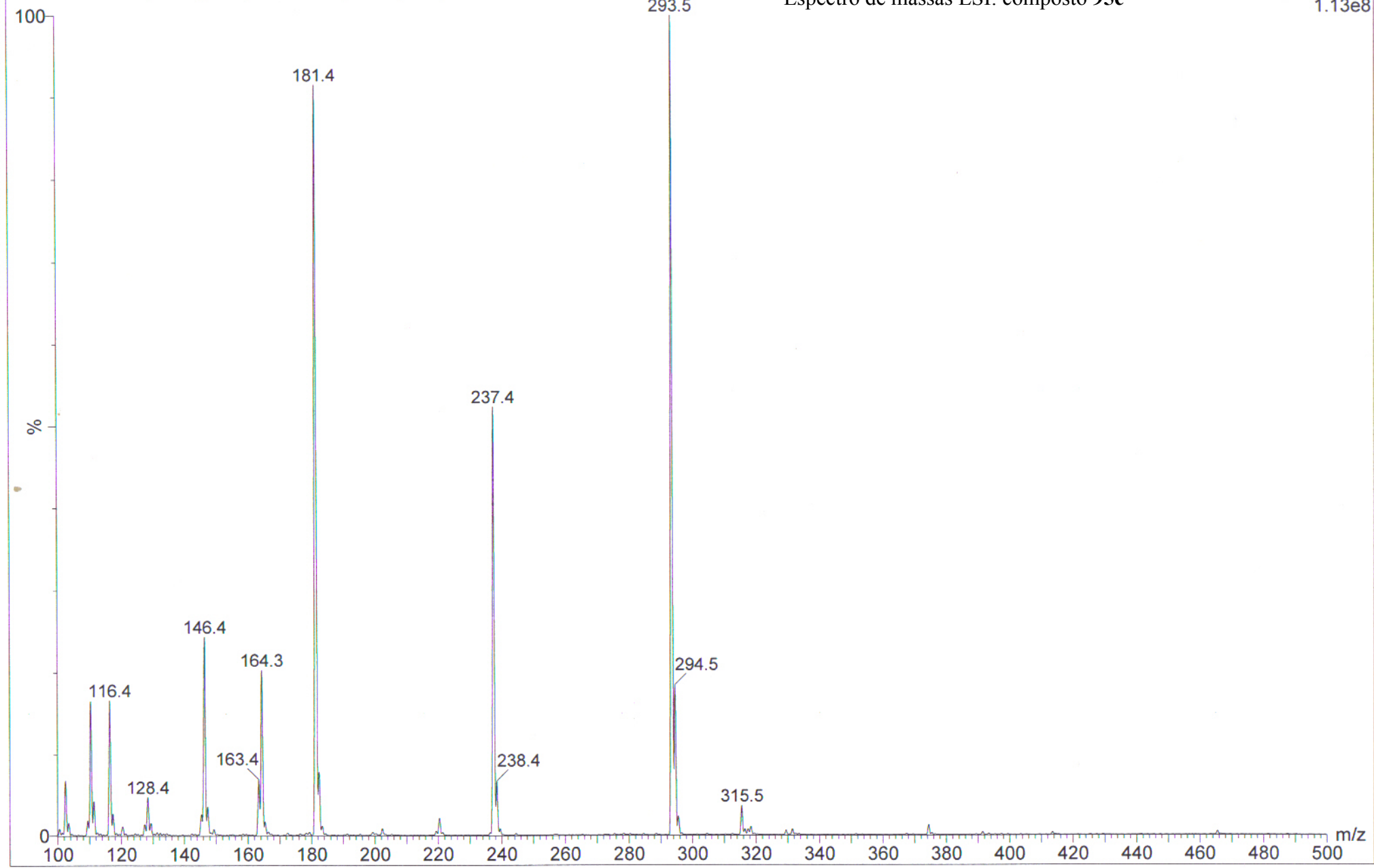
F2 - Processing parameters
 SI 1024
 SF 400.1499508 MHz
 WDW QSINE
 SSB 0
 LB 0.00 Hz
 GB 0

Espectro de IV (pastilha KBr) composto **95c**

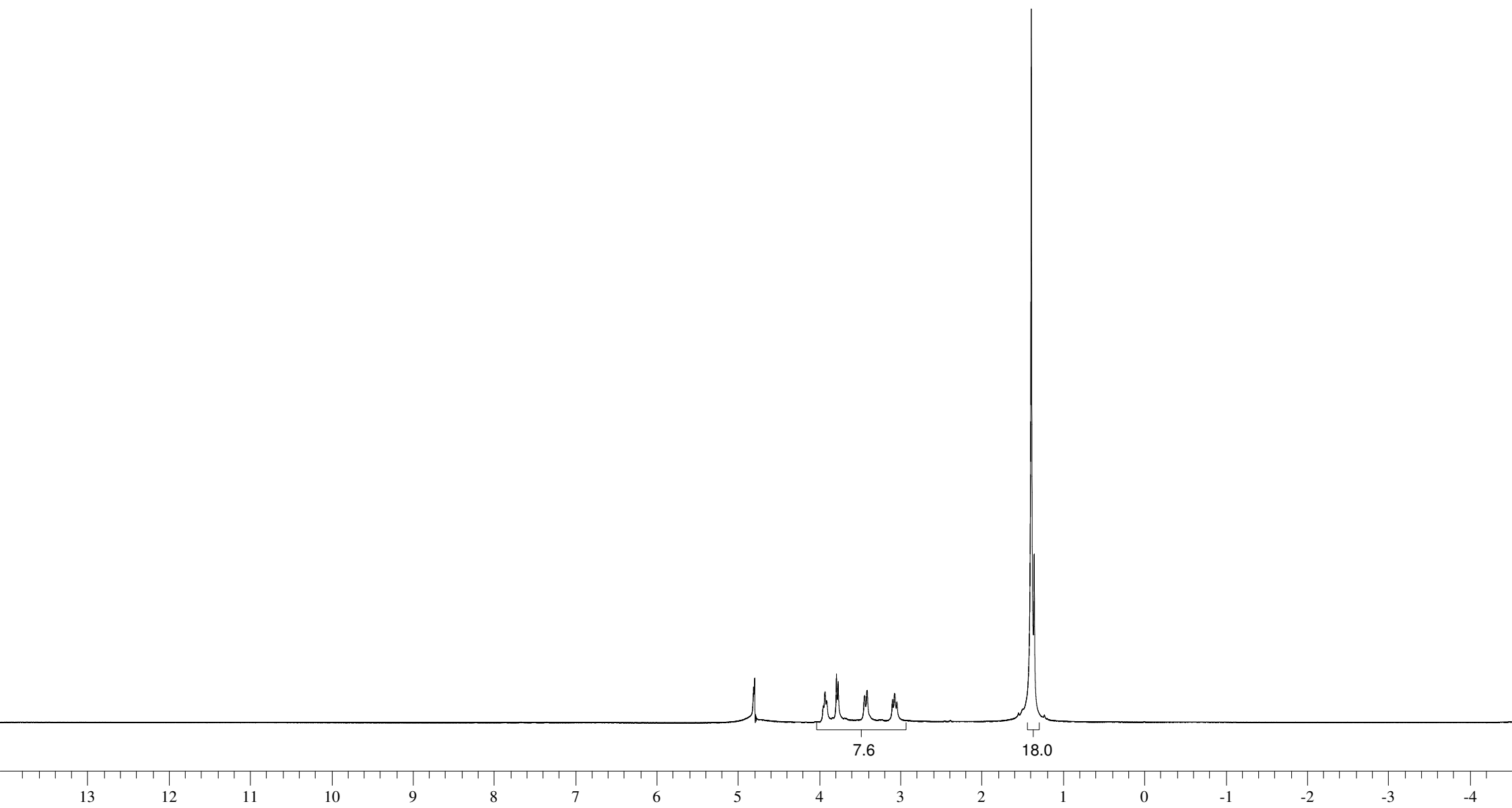


— Pman 92 Op. Vania.001 - 27/11/07 - Pedro (Vi)

Comments:



Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) composto **95c**

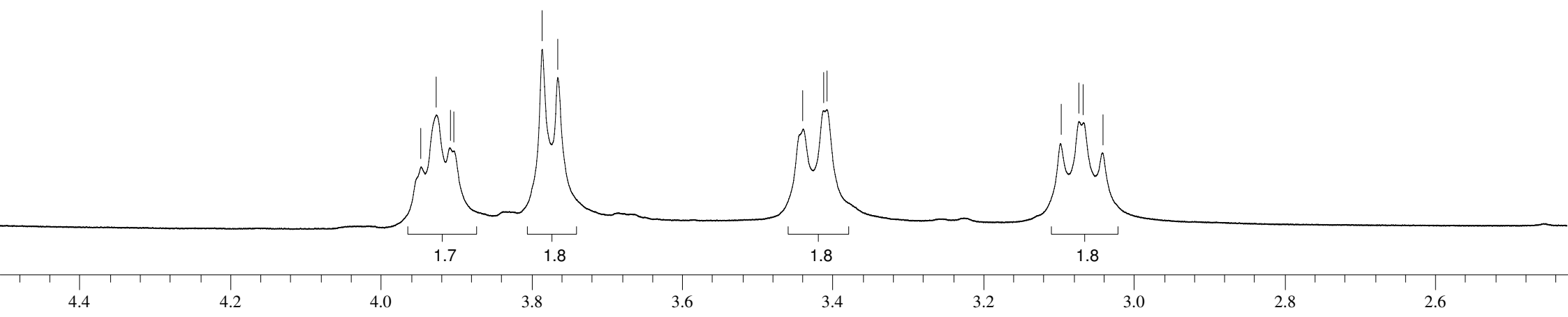


Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, D_2O)
composto **95c**

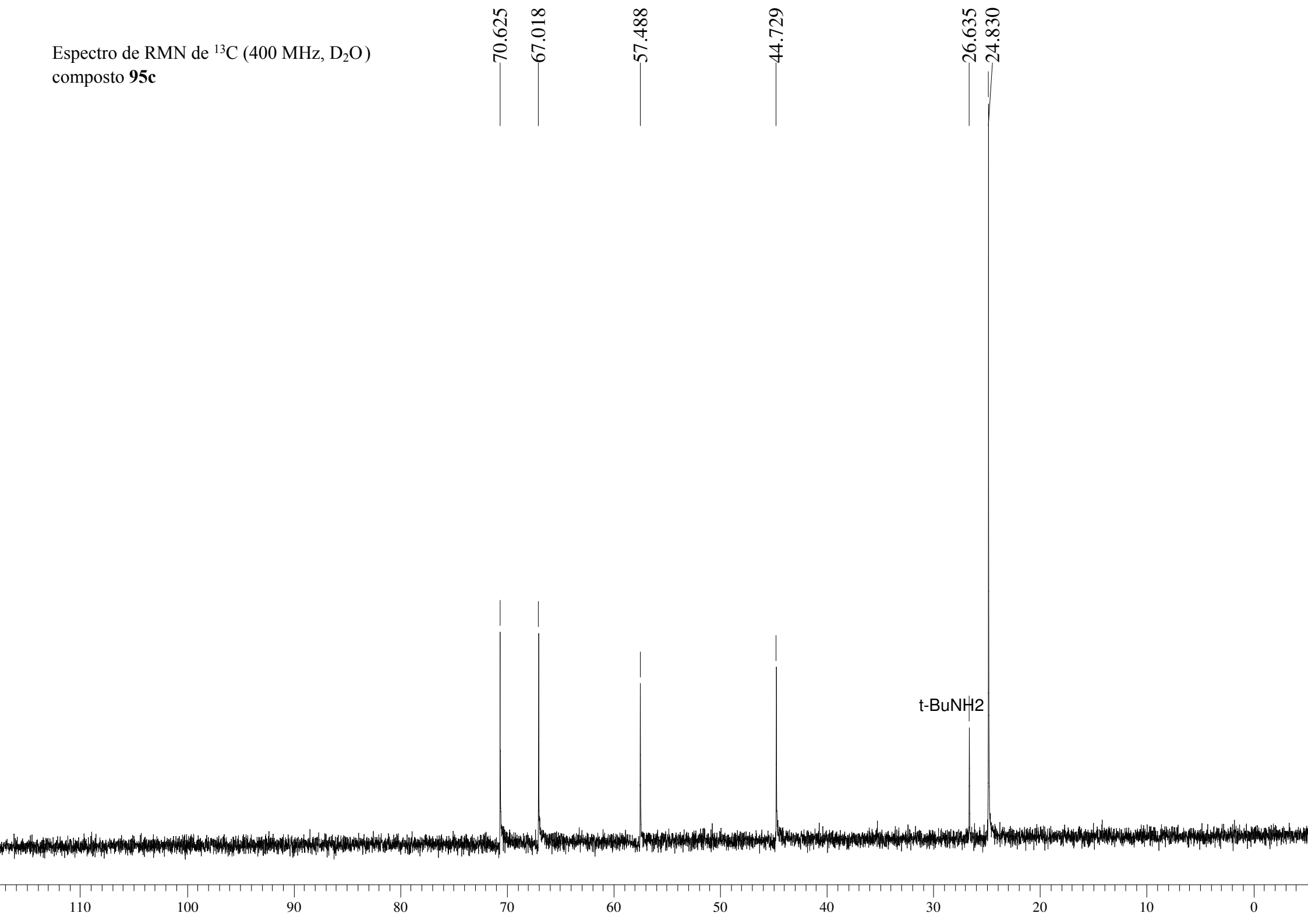
3.946
3.926
3.908
3.903
3.785
3.765

3.439
3.411
3.407

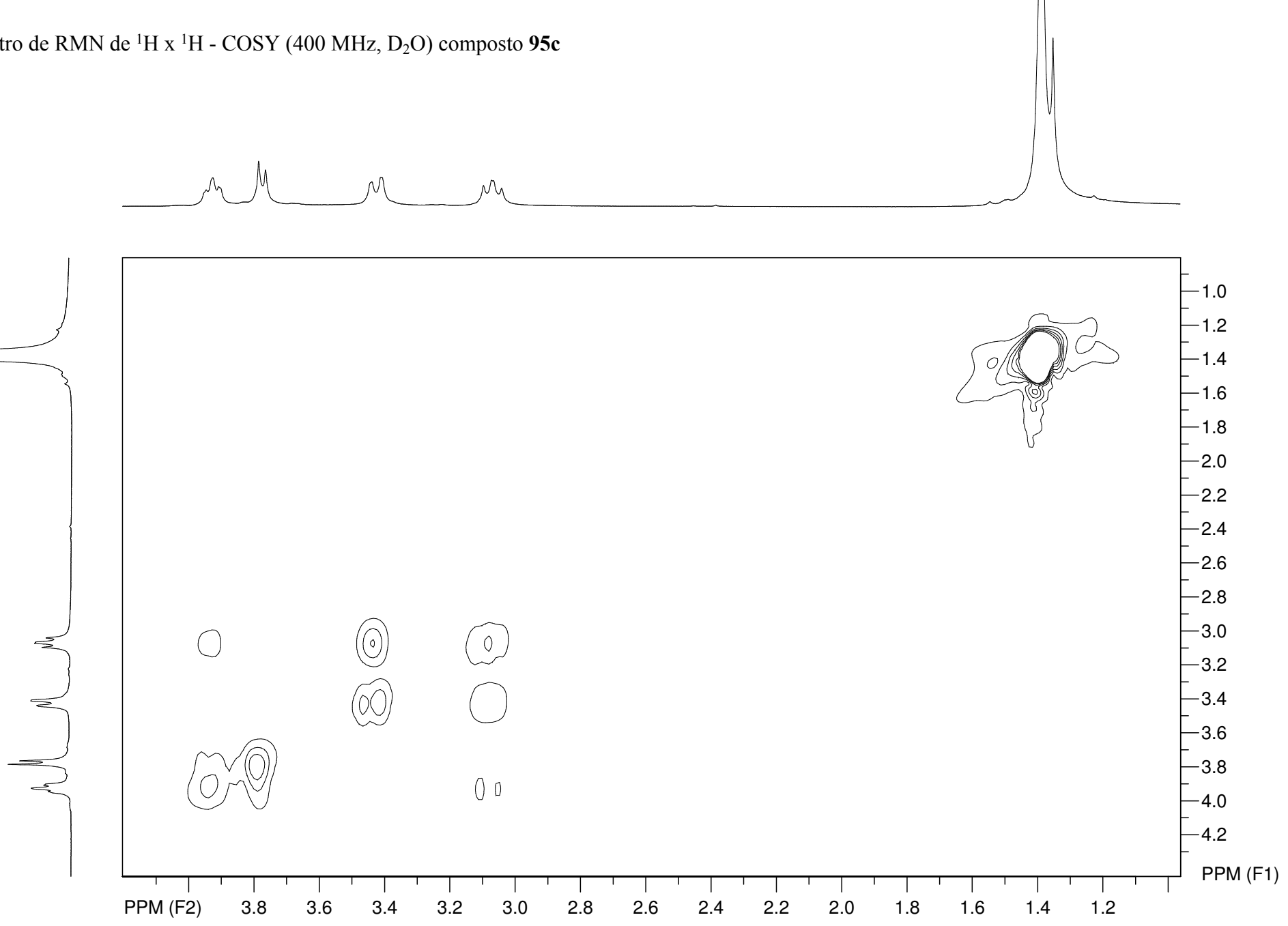
3.097
3.073
3.067
3.041



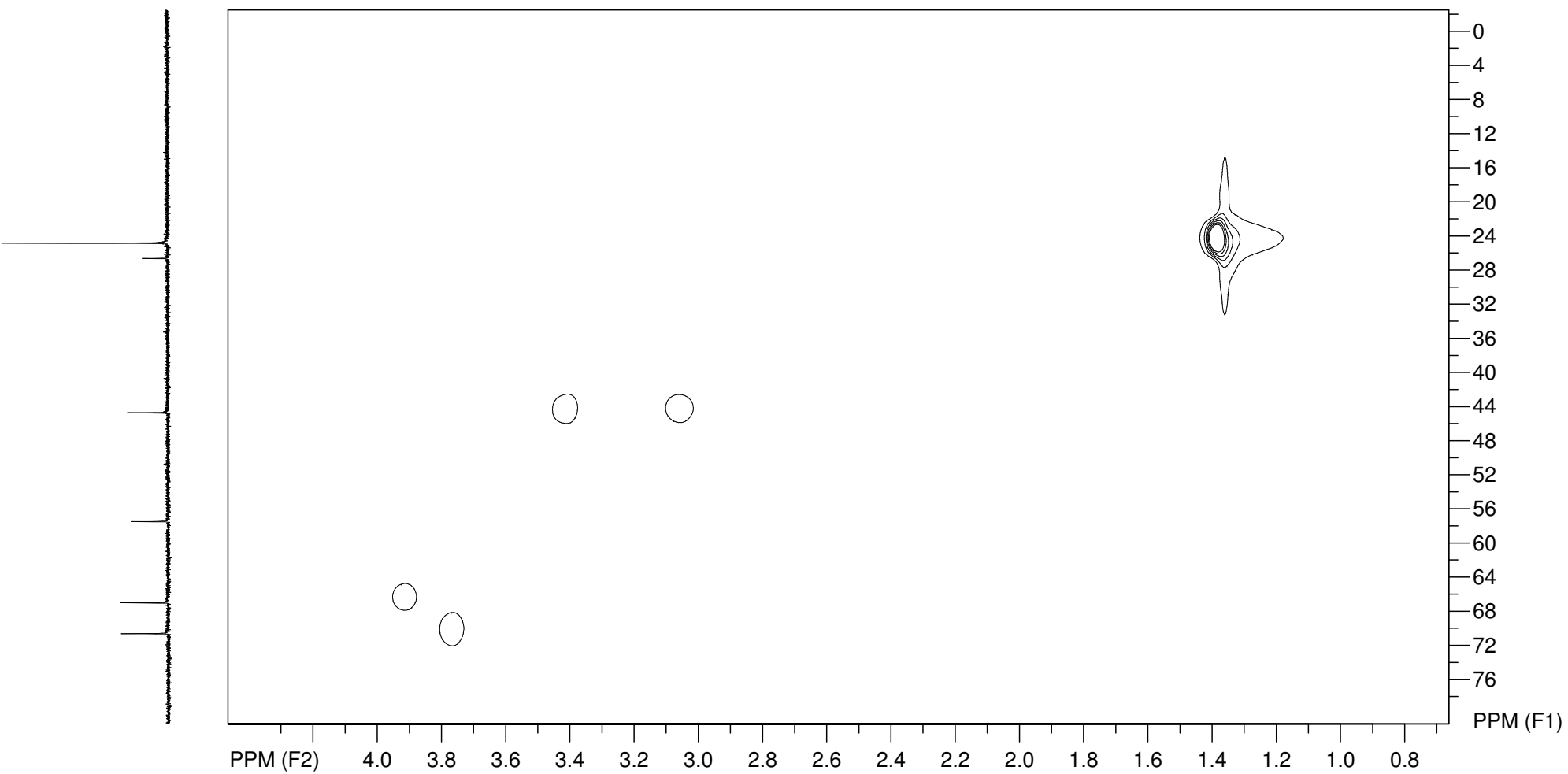
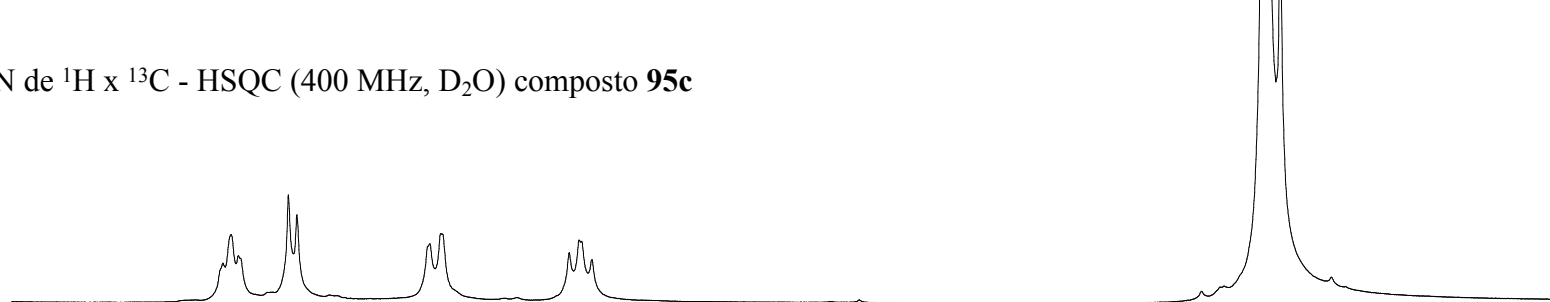
Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz, D_2O)
composto **95c**



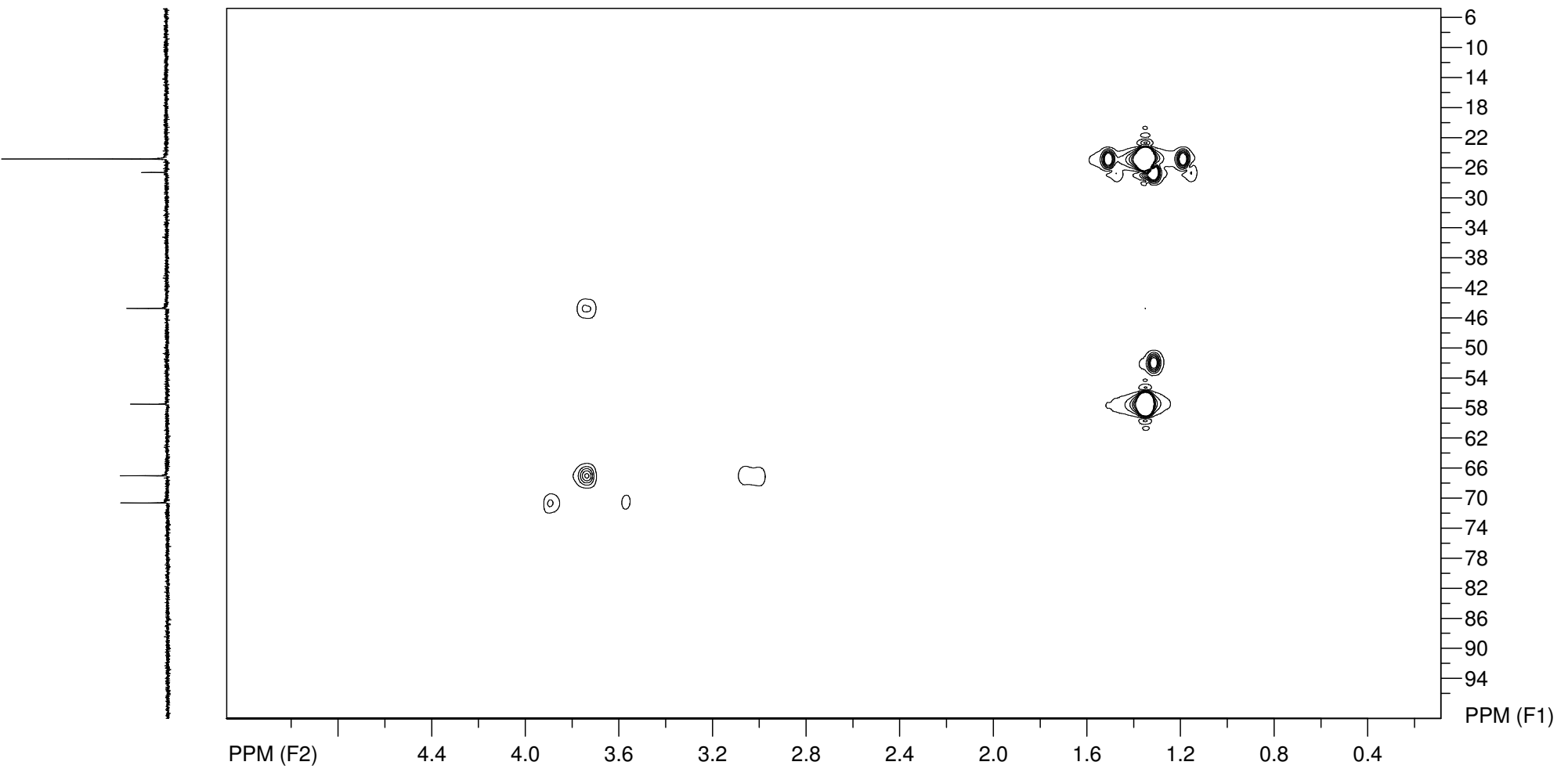
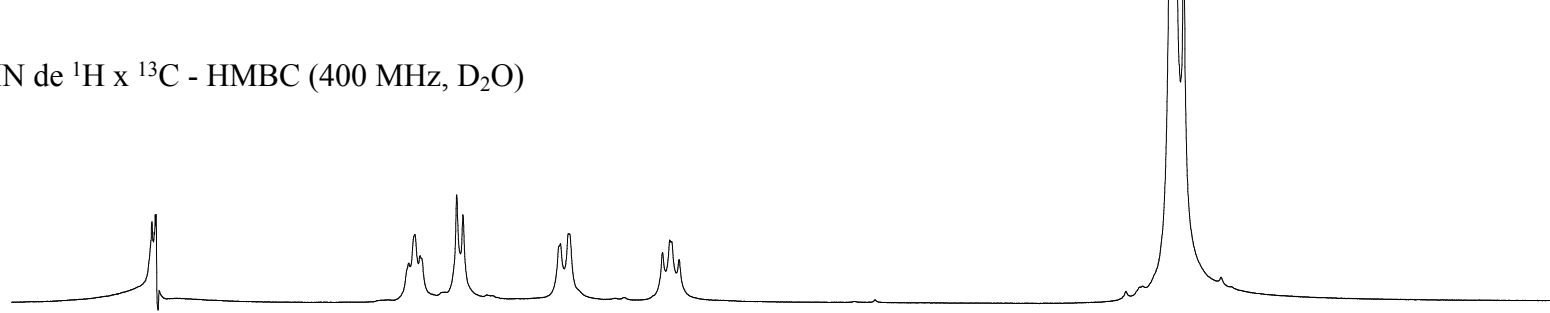
Espectro de RMN de $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ - COSY (400 MHz, D_2O) composto **95c**



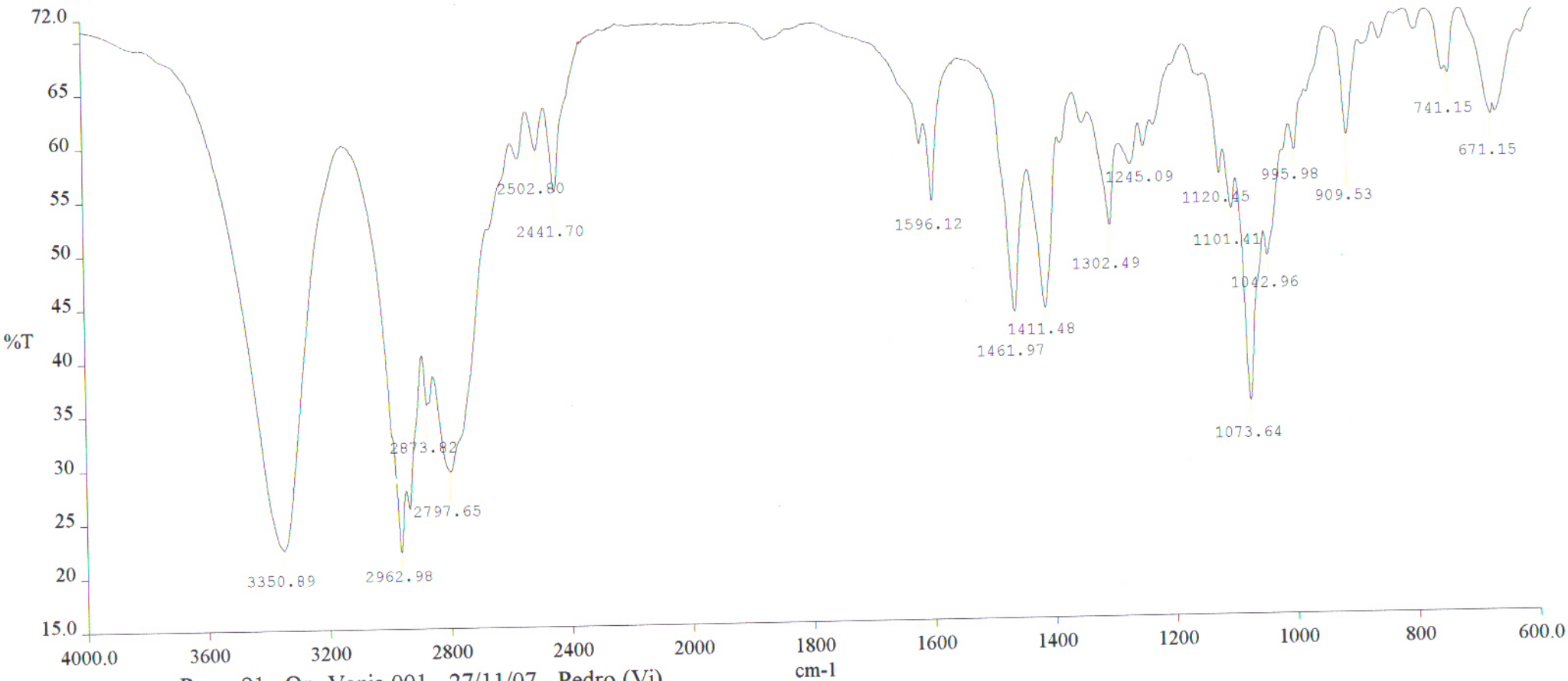
Espectro de RMN de ^1H x ^{13}C - HSQC (400 MHz, D_2O) composto **95c**



Espectro de RMN de ^1H x ^{13}C - HMBC (400 MHz, D_2O)
composto **95c**

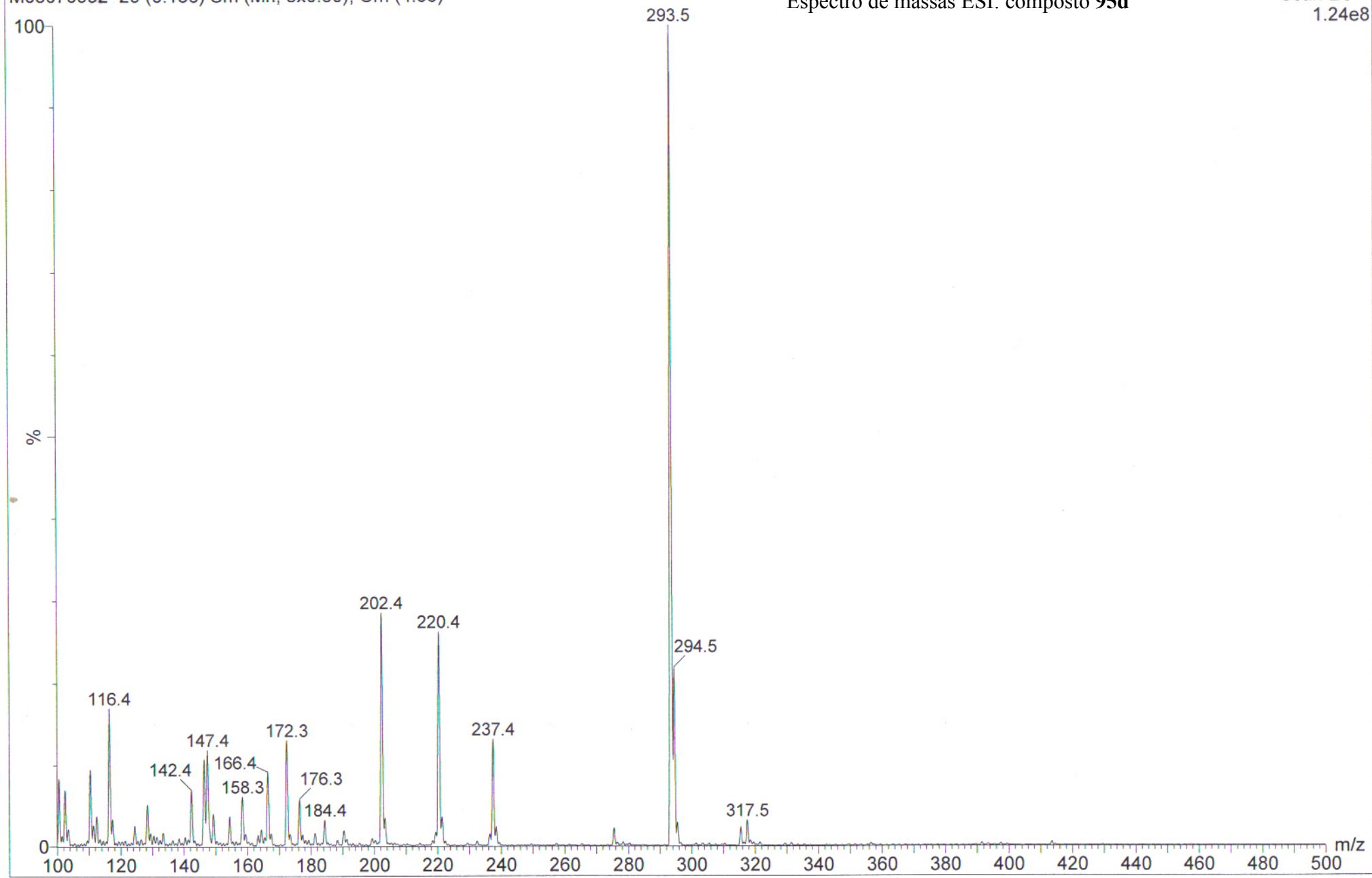


Espectro de IV (pastilha KBr) composto **95d**

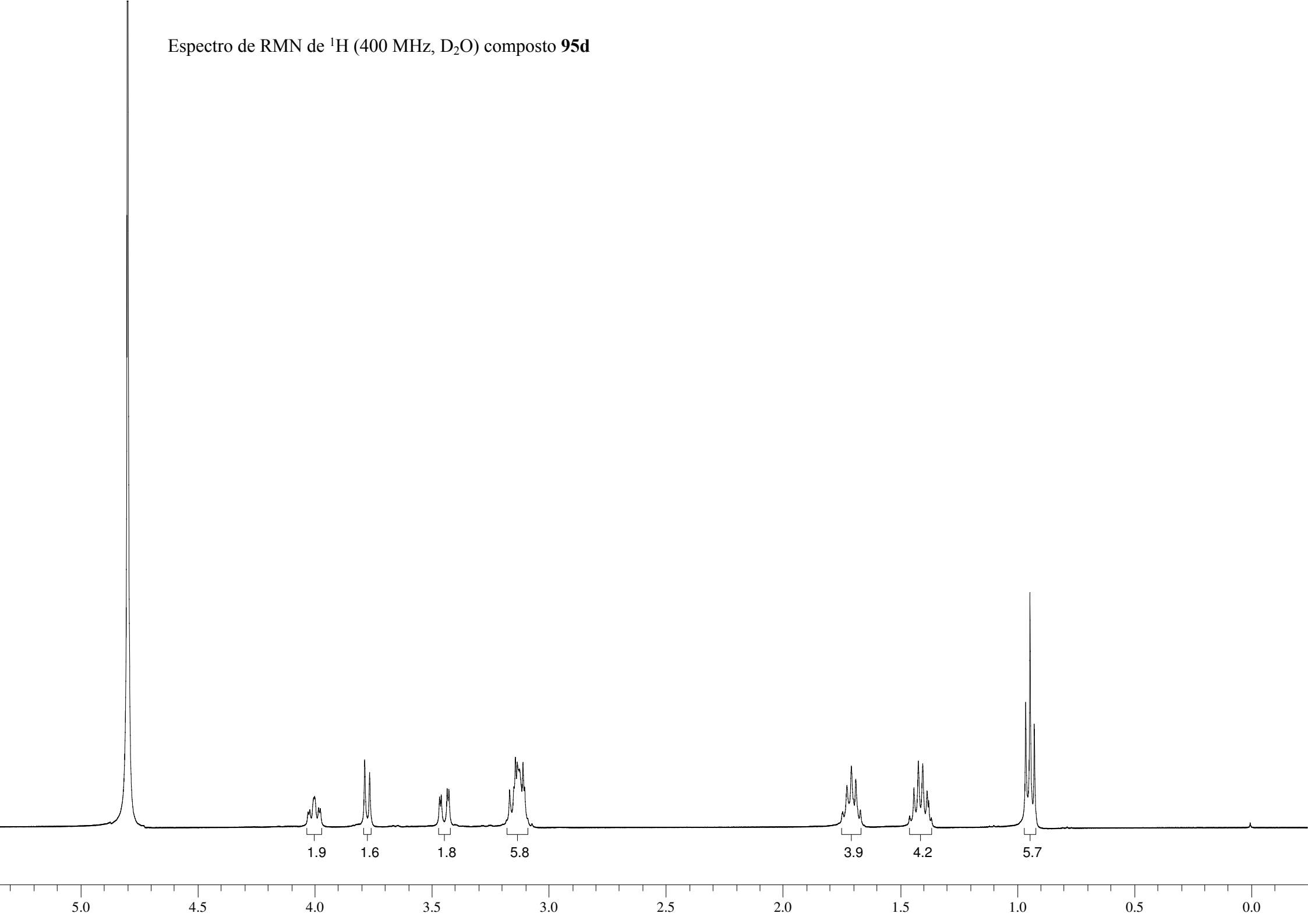


— Pman 91 Op. Vania.001 - 27/11/07 - Pedro (Vi)

Comments:



Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) composto **95d**

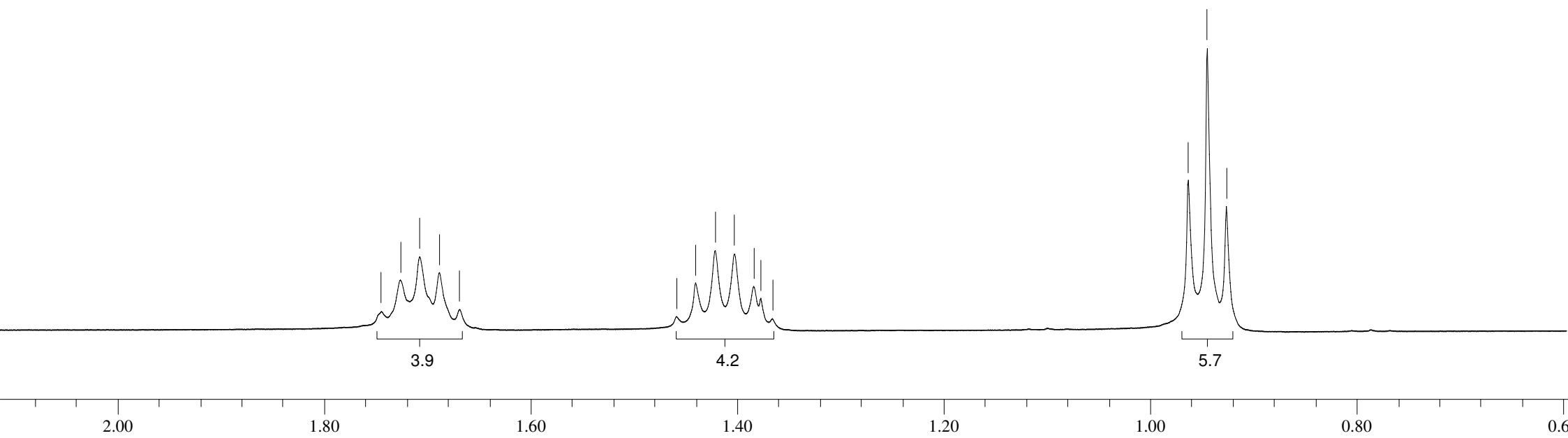


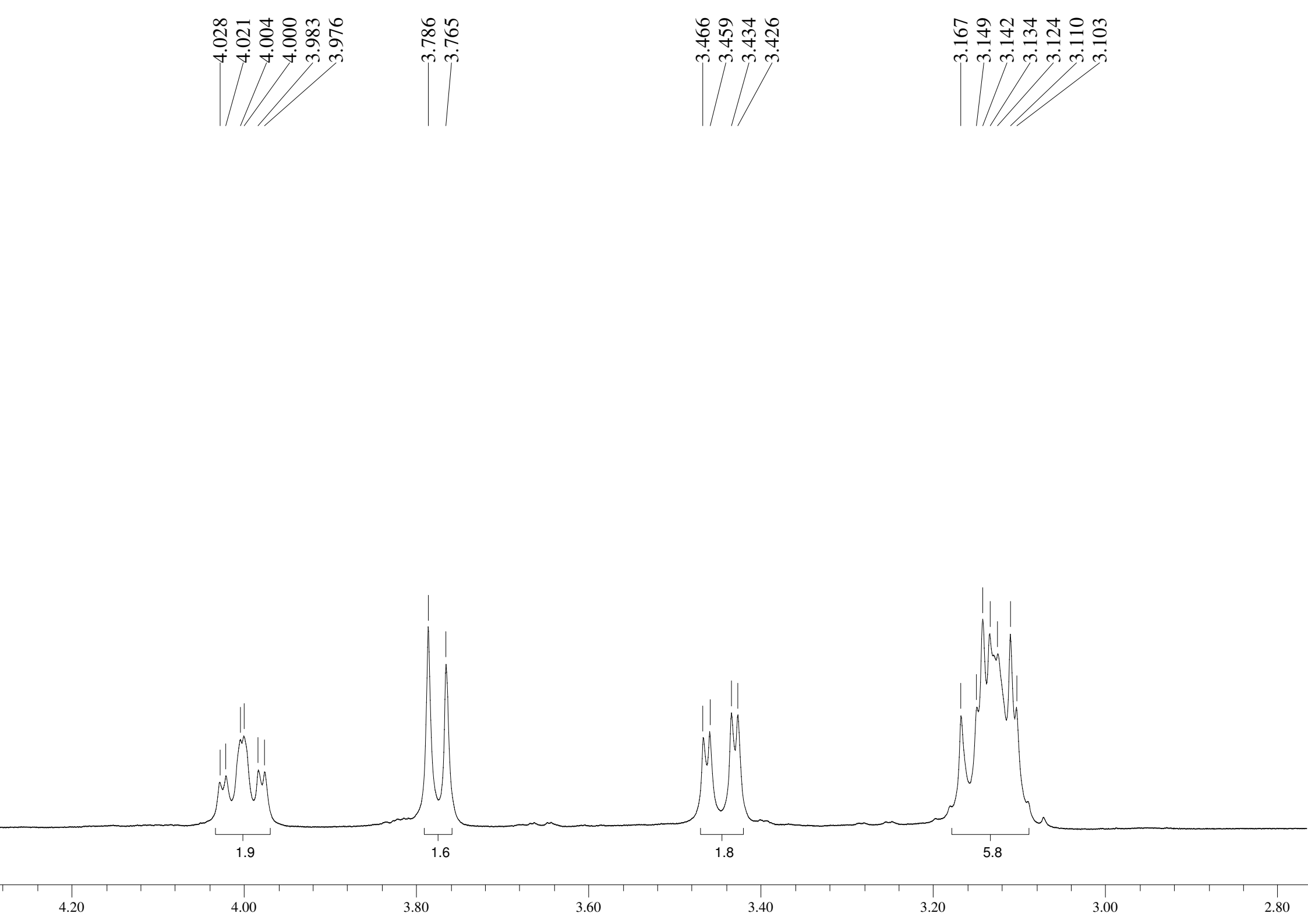
Espectro de RMN de ^1H
(400 MHz, D_2O)
composto **95d**

1.744
1.726
1.707
1.688
1.669

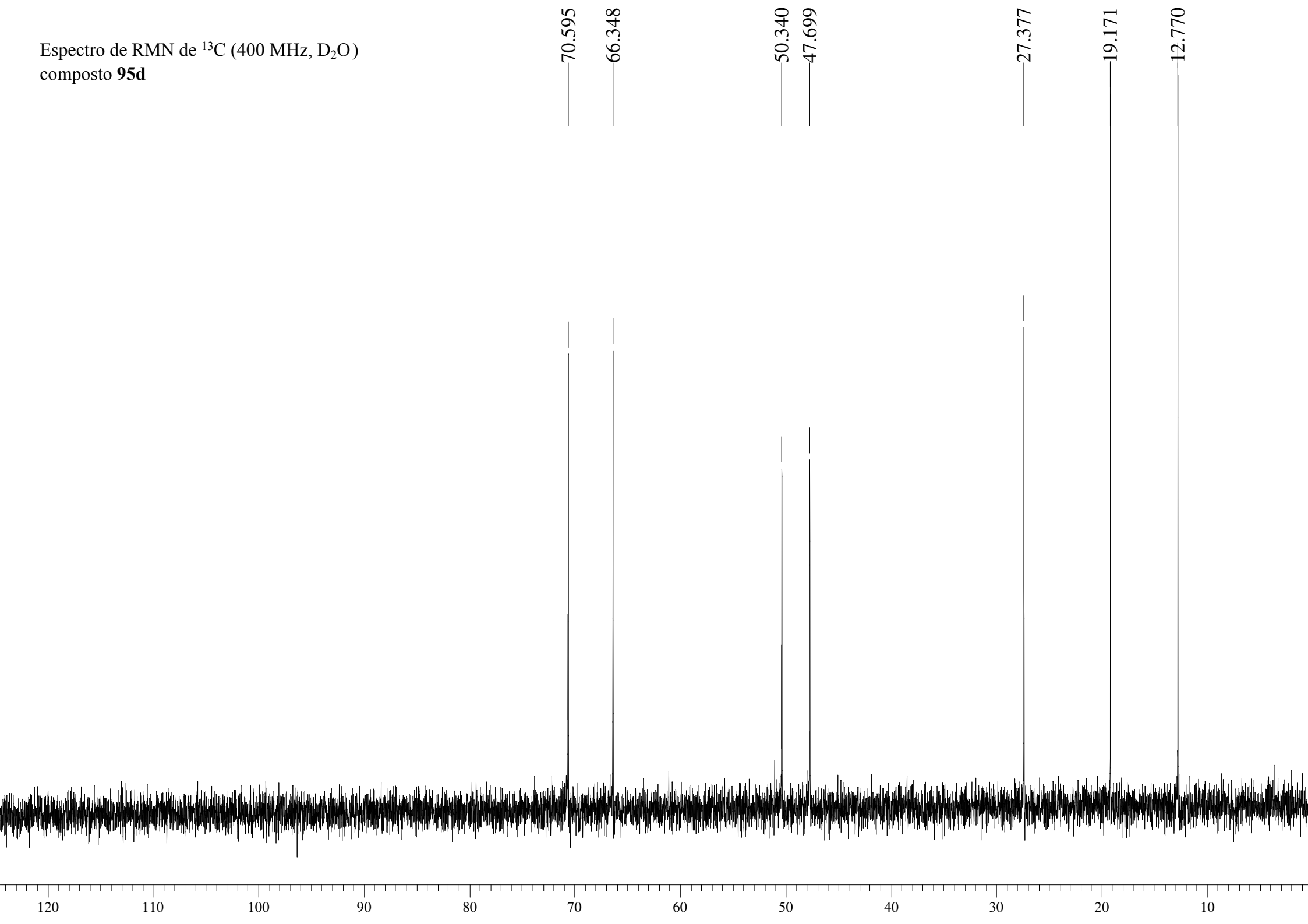
1.458
1.440
1.421
1.402
1.384
1.377
1.365

0.963
0.944
0.926

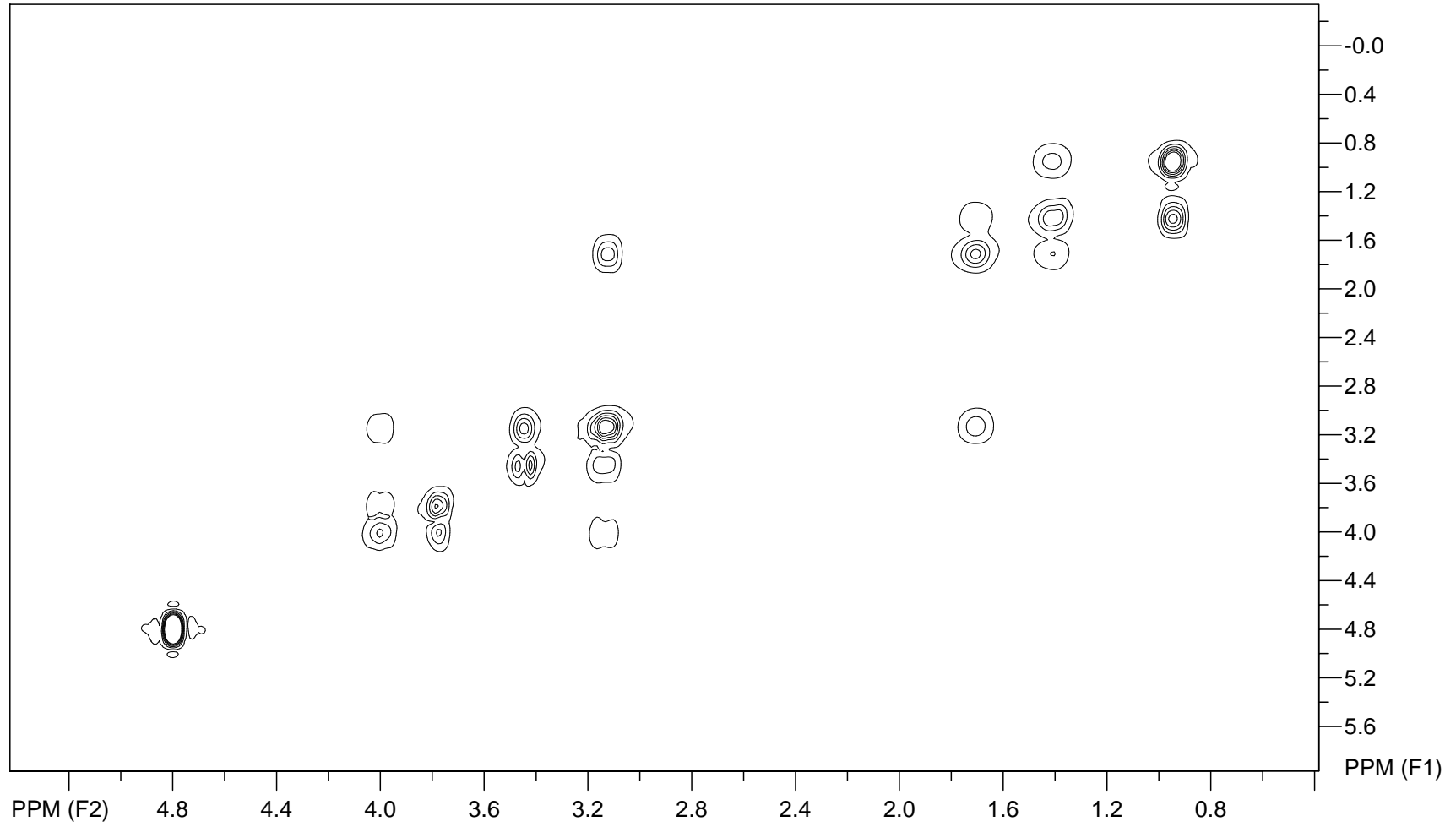
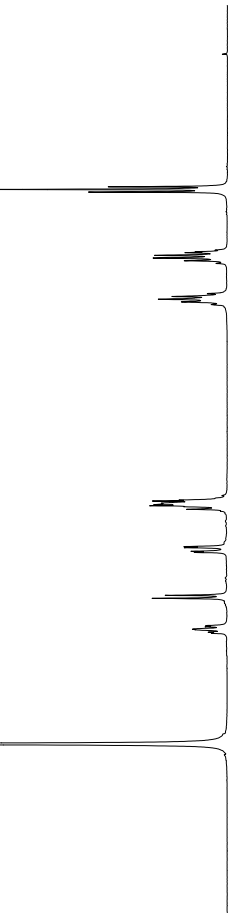
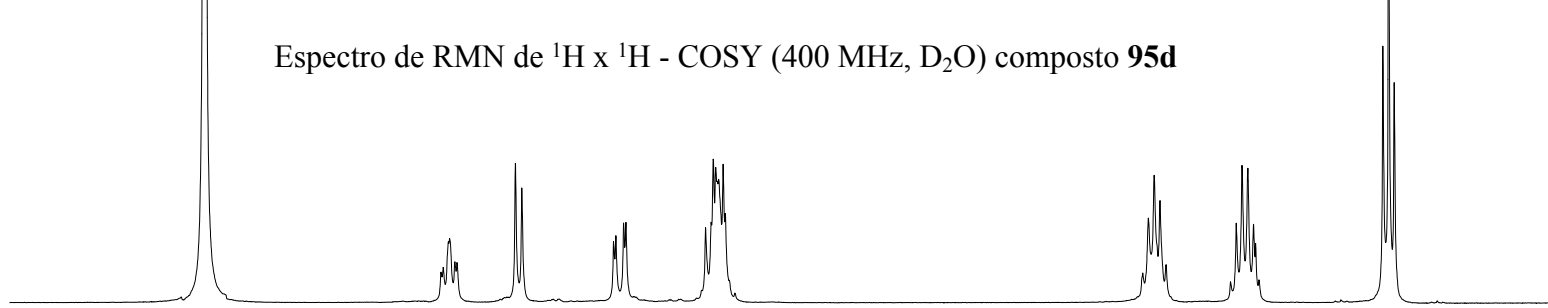




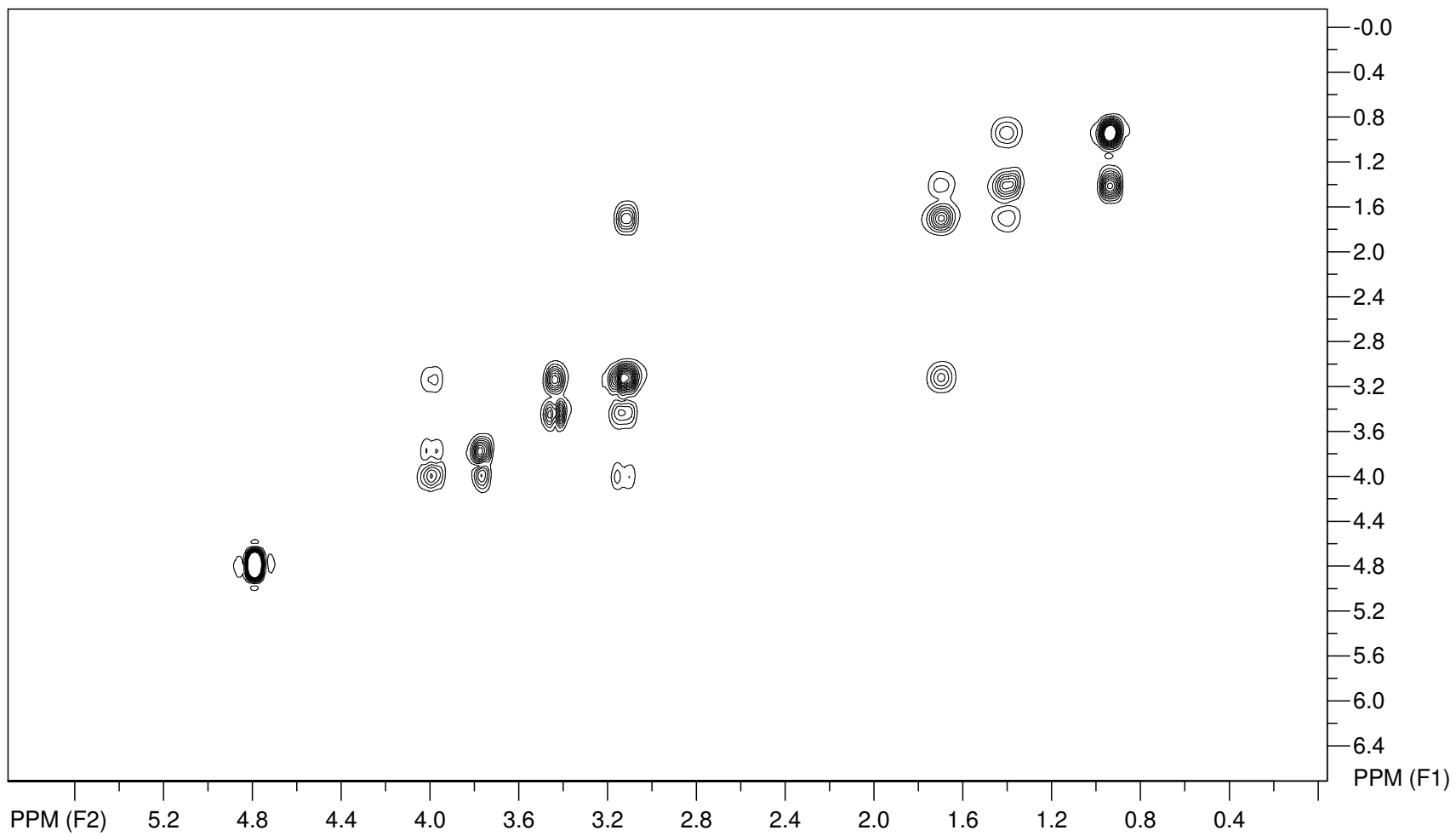
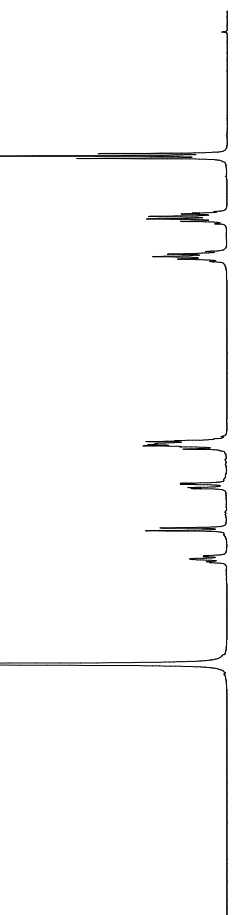
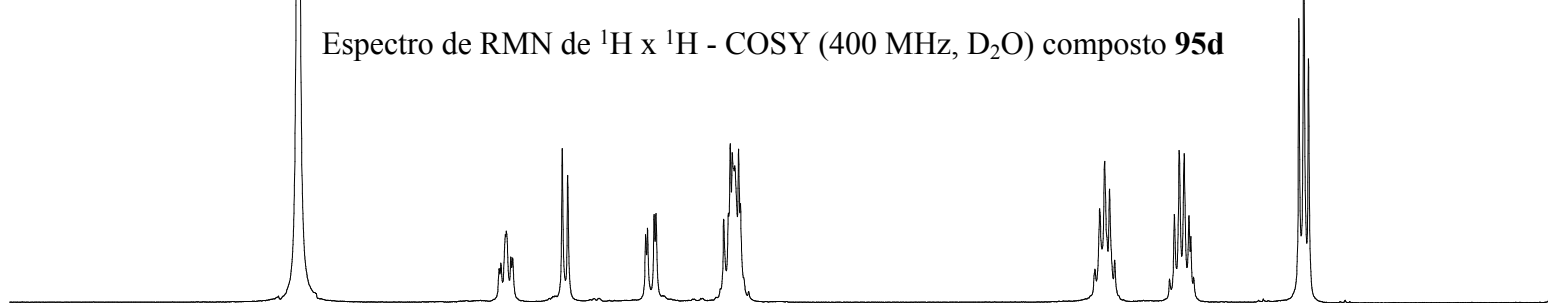
Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz, D_2O)
composto **95d**



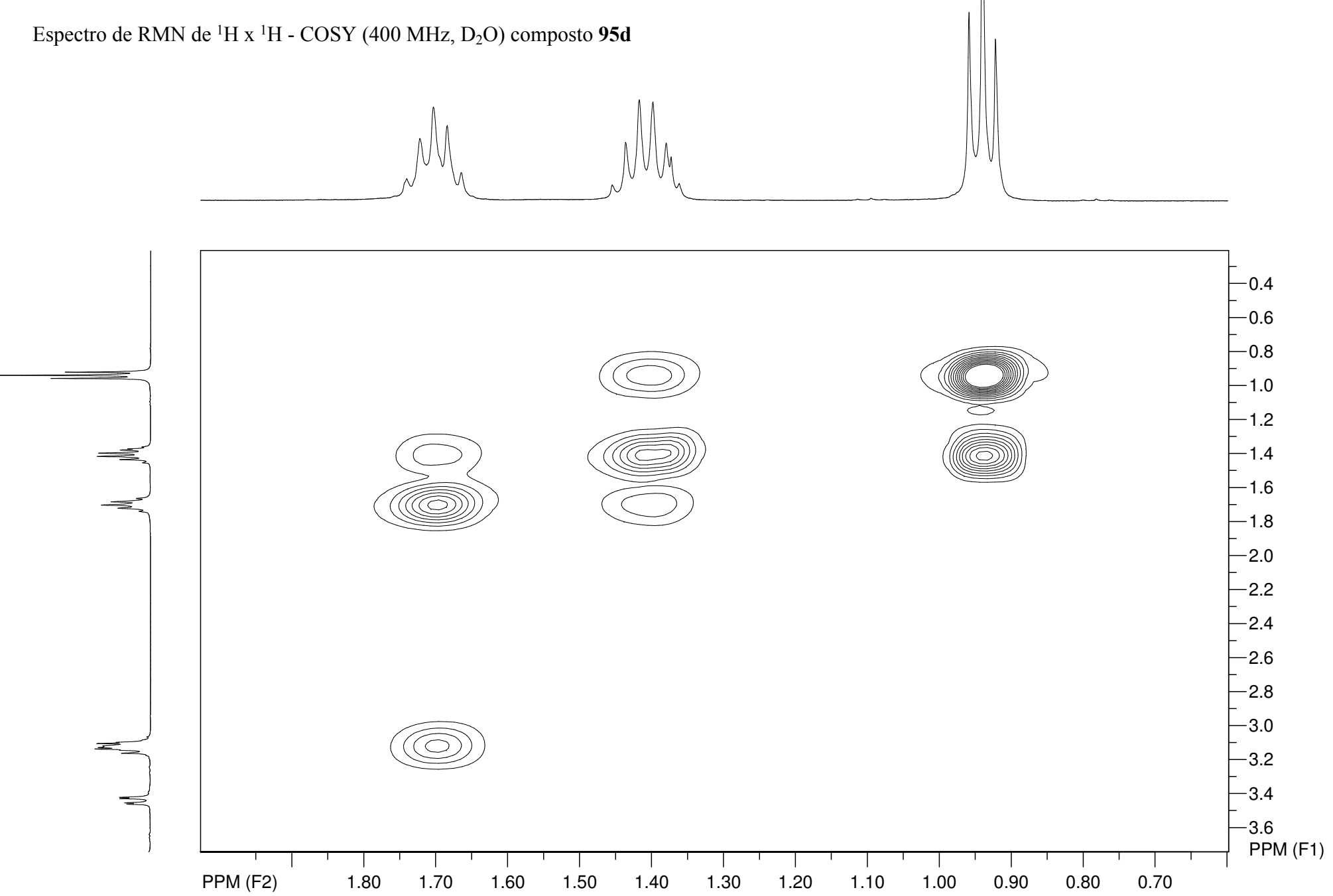
Espectro de RMN de ^1H x ^1H - COSY (400 MHz, D_2O) composto **95d**



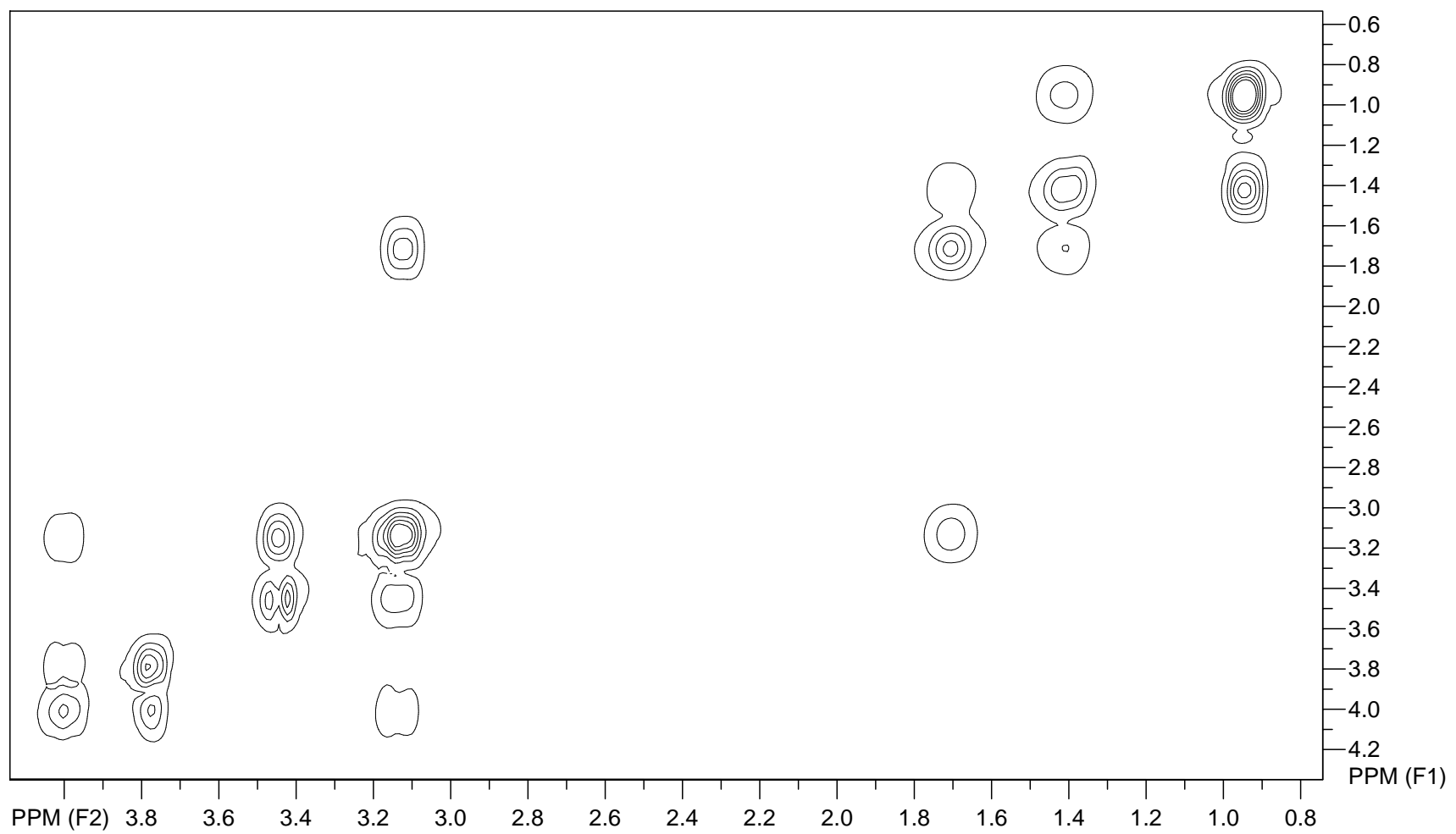
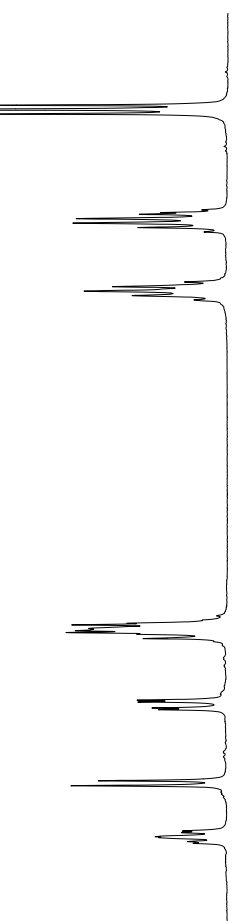
Espectro de RMN de ^1H x ^1H - COSY (400 MHz, D_2O) composto **95d**



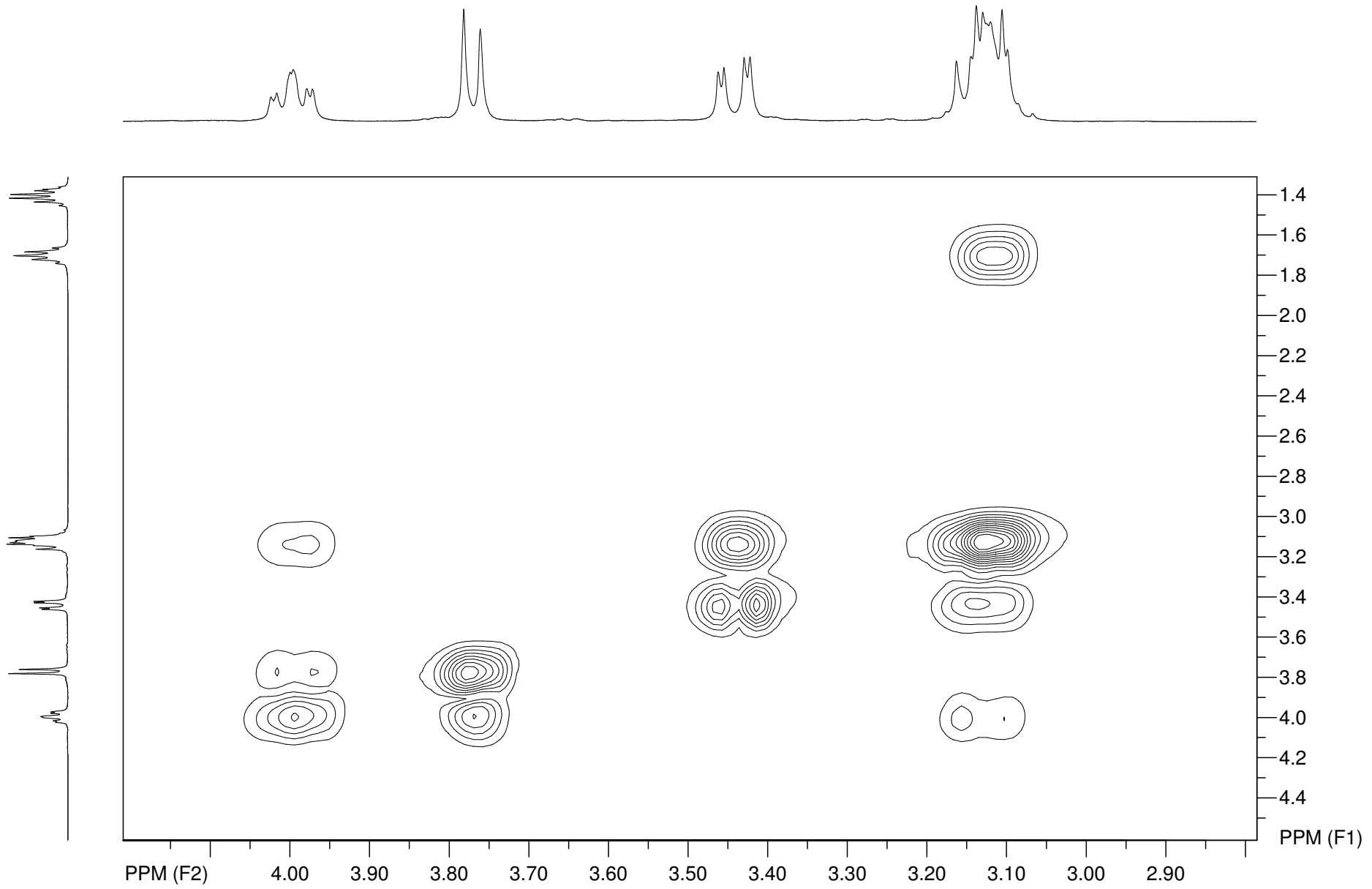
Espectro de RMN de ^1H x ^1H - COSY (400 MHz, D_2O) composto **95d**



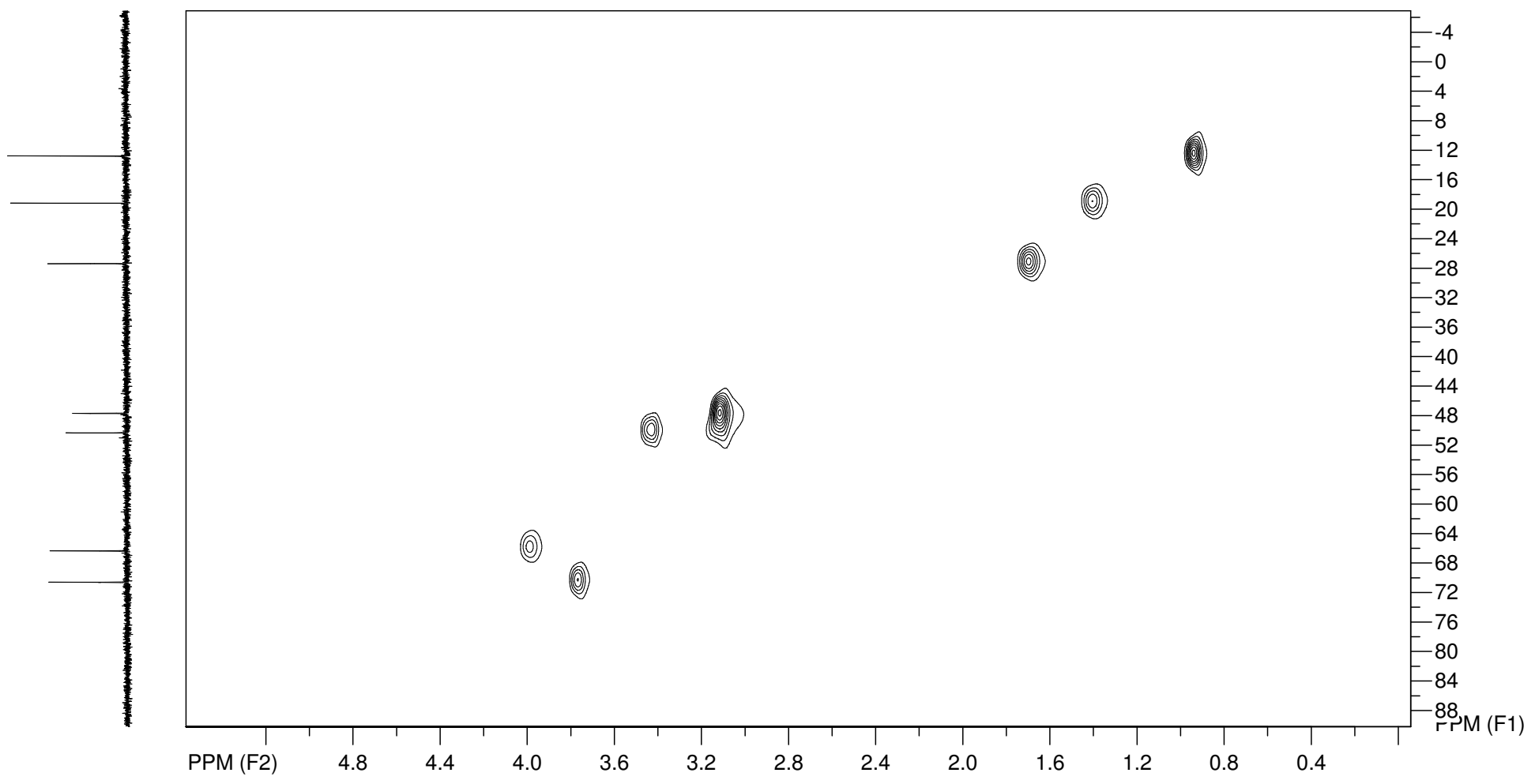
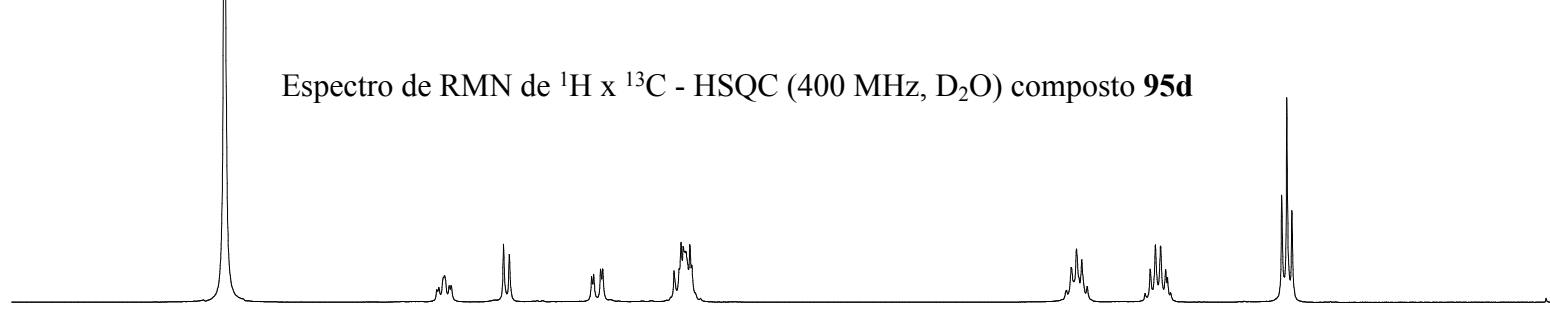
Espectro de RMN de $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ - COSY (400 MHz, D_2O) composto **95d**



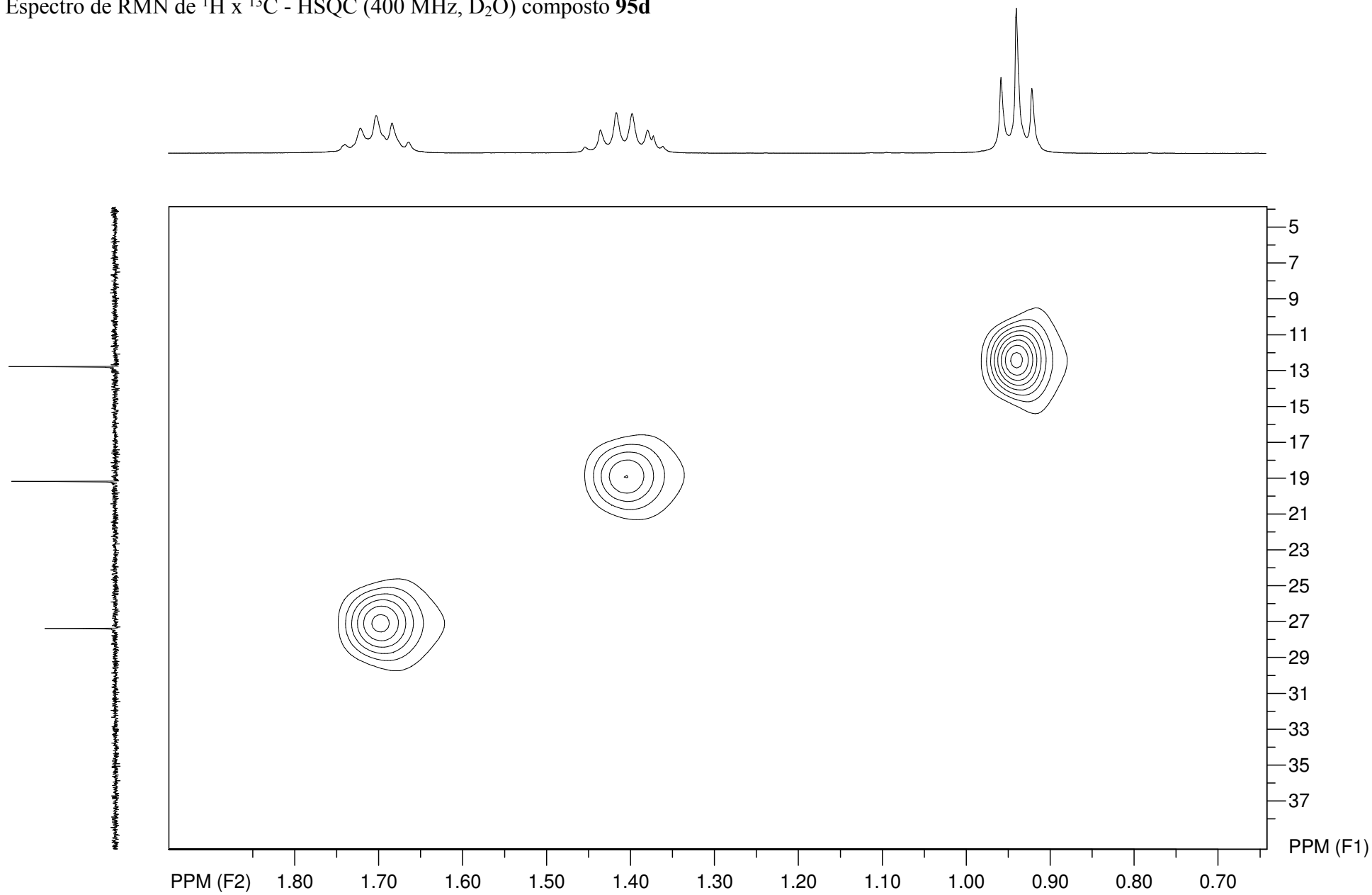
Espectro de RMN de $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ - COSY (400 MHz, D_2O) composto **95d**



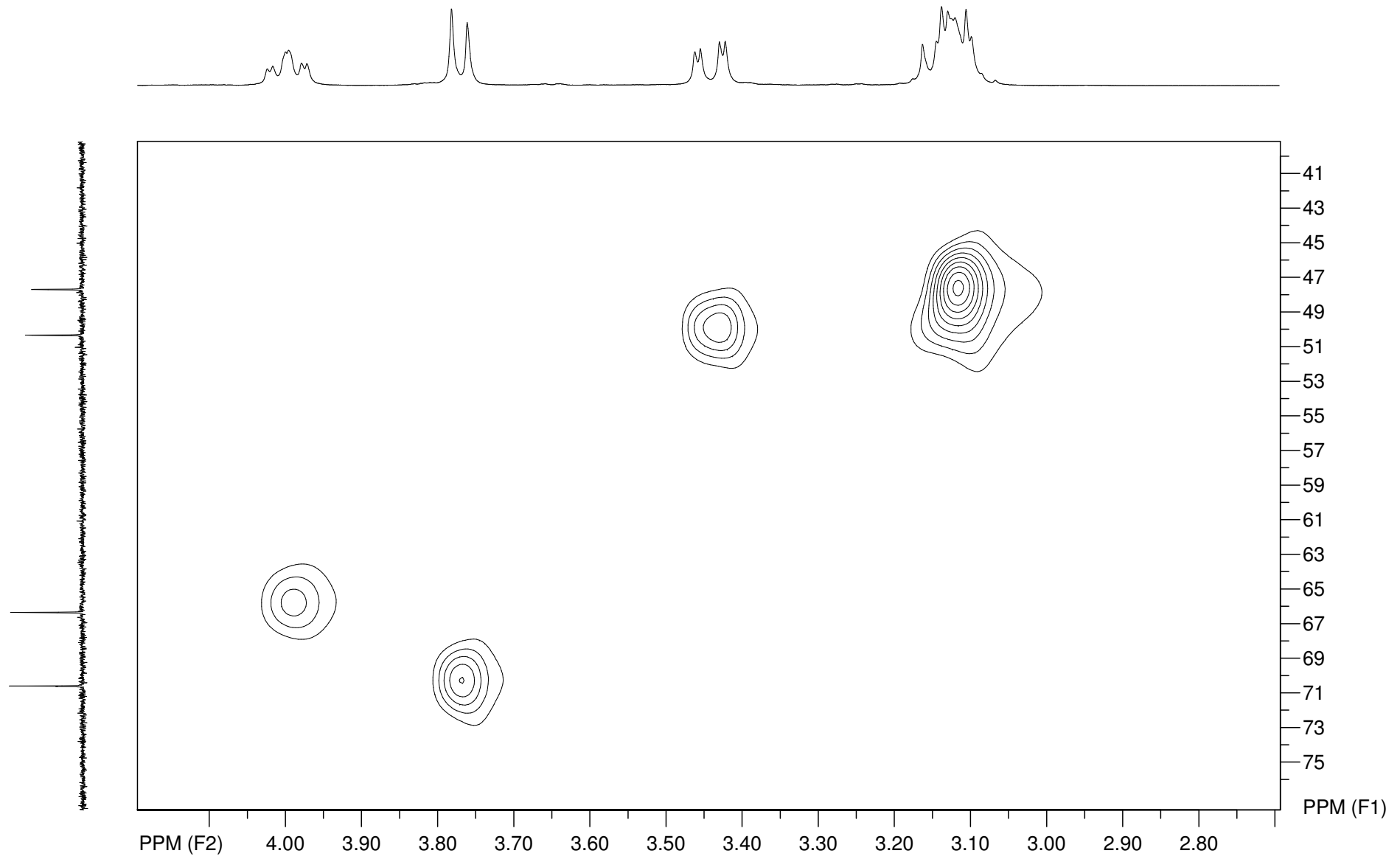
Espectro de RMN de ^1H x ^{13}C - HSQC (400 MHz, D_2O) composto **95d**



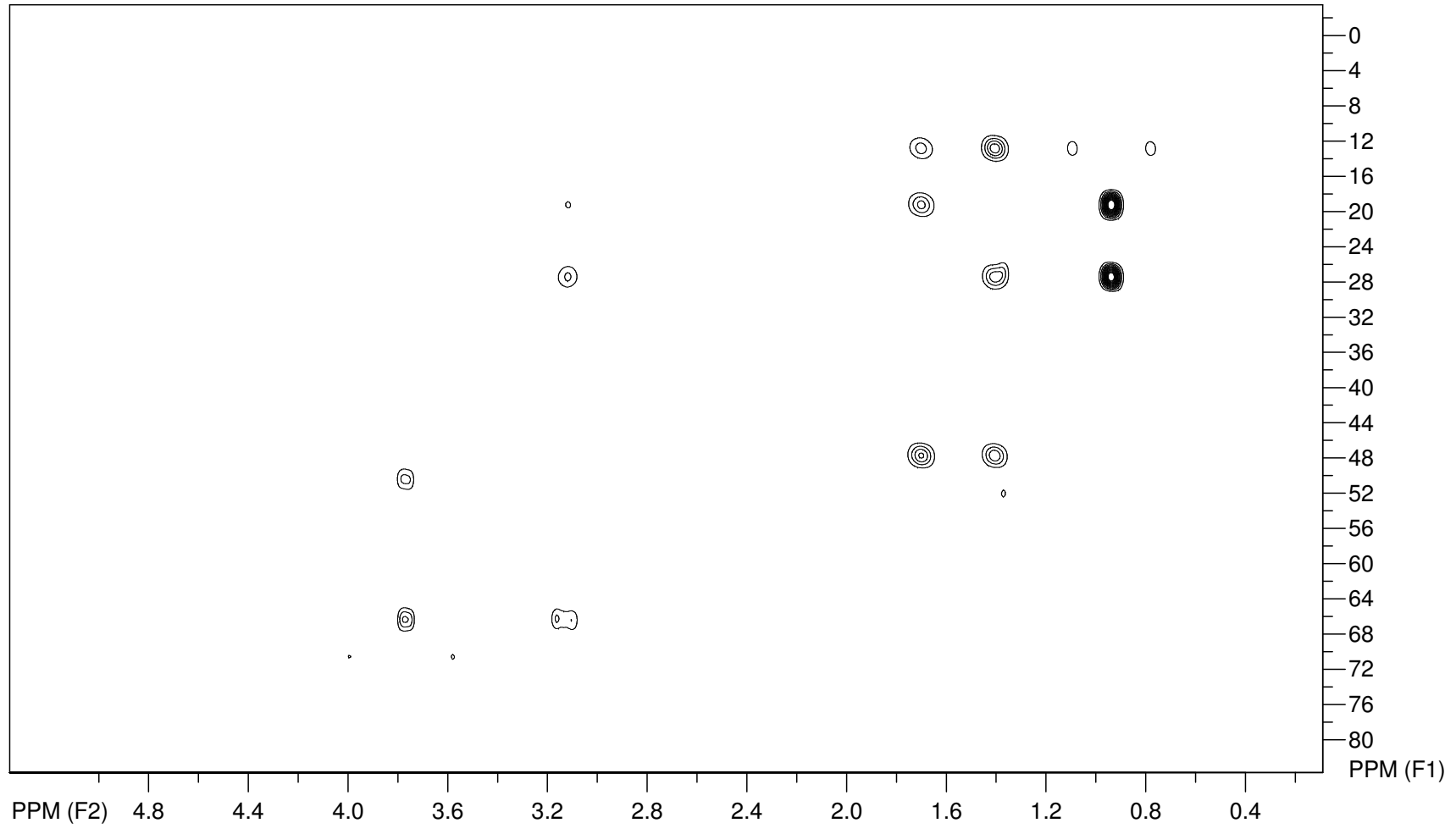
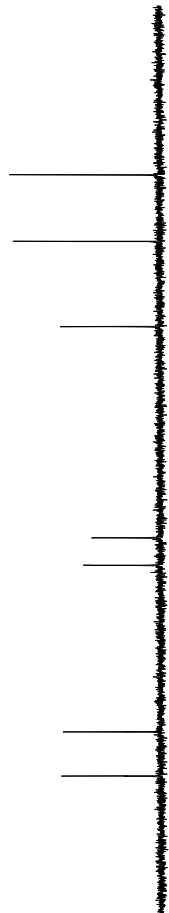
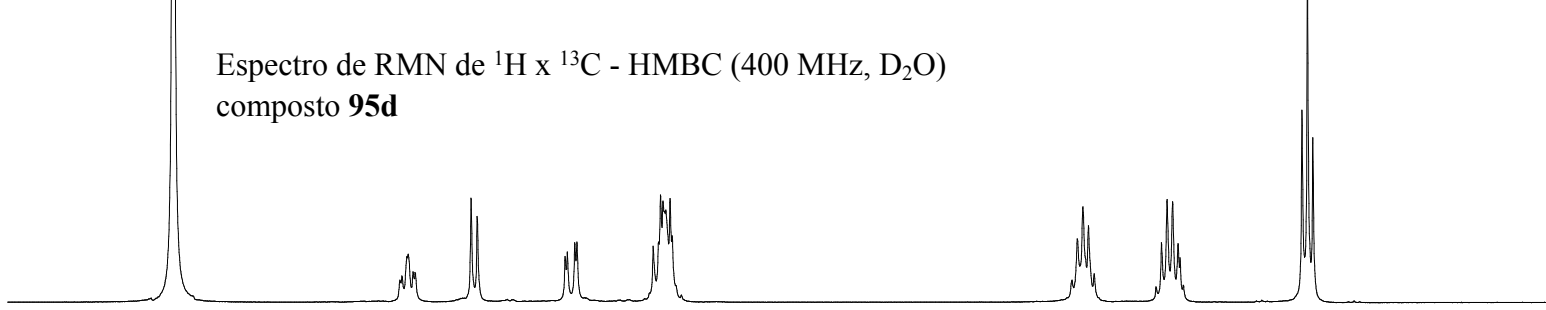
Espectro de RMN de ^1H x ^{13}C - HSQC (400 MHz, D_2O) composto **95d**



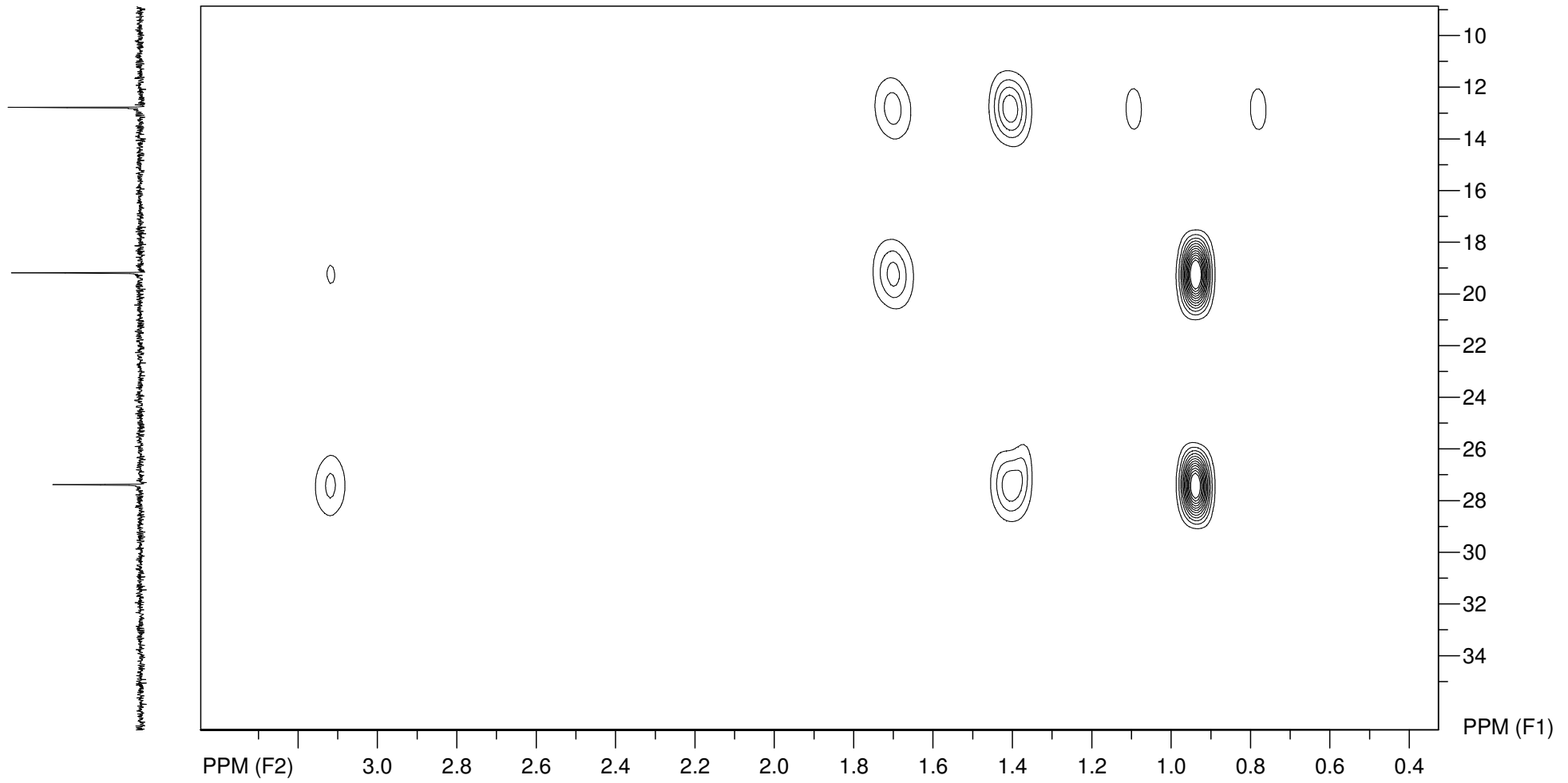
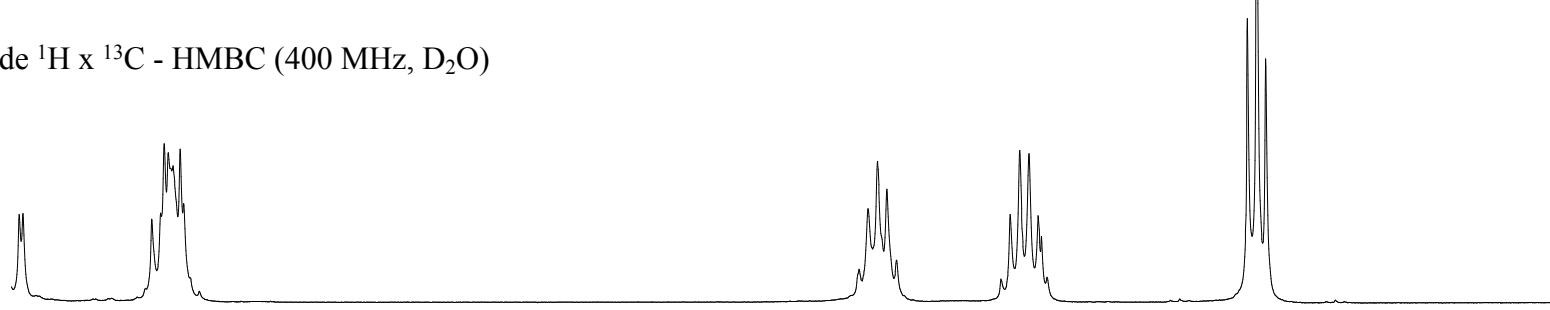
Espectro de RMN de ^1H x ^{13}C - HSQC (400 MHz, D_2O) composto **95d**



Espectro de RMN de ^1H x ^{13}C - HMBC (400 MHz, D_2O)
composto **95d**

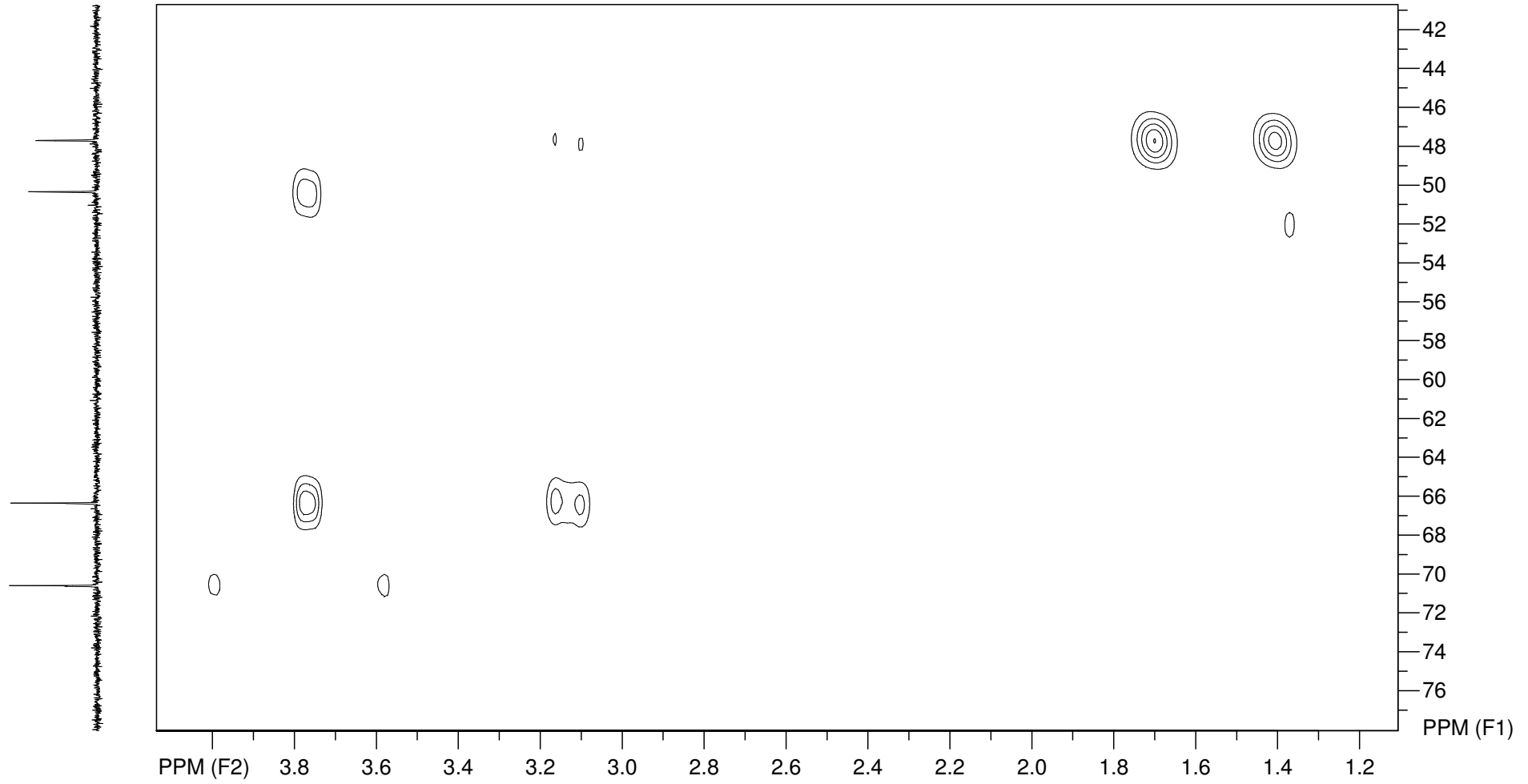
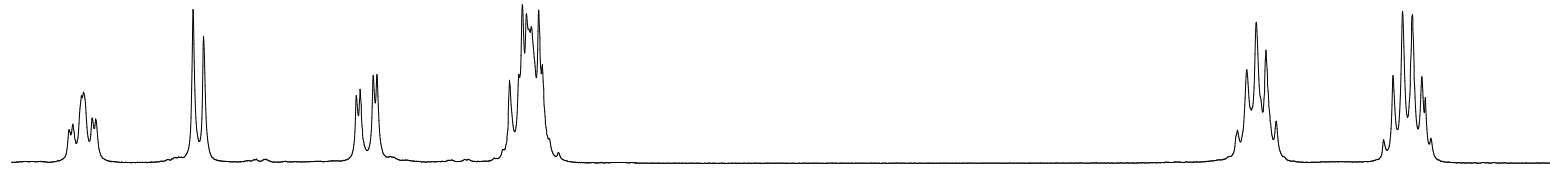


Espectro de RMN de ^1H x ^{13}C - HMBC (400 MHz, D_2O)
composto **95d**



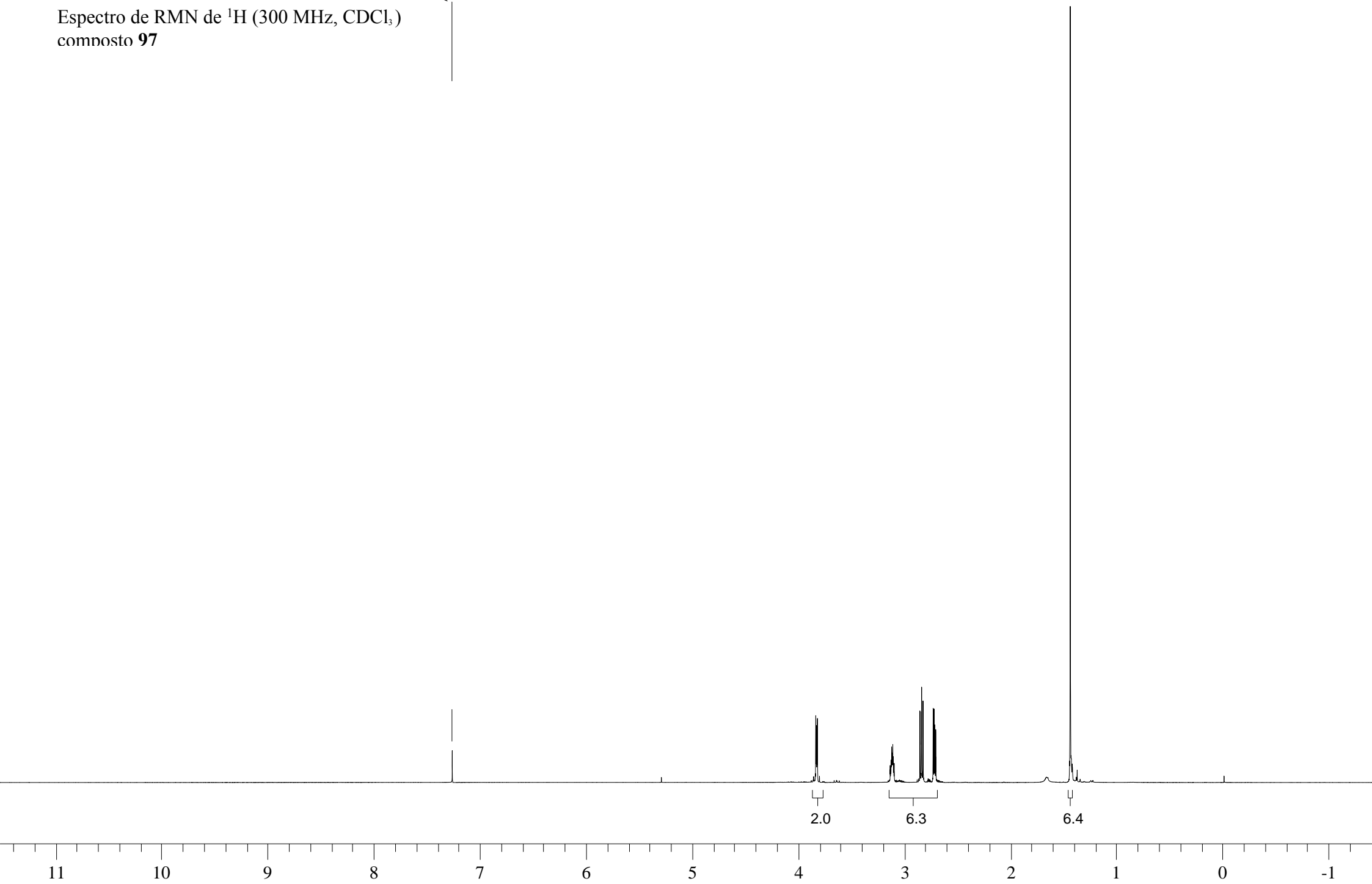
Espectro de RMN de $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HMBC (400 MHz, D_2O)

composto **95d**

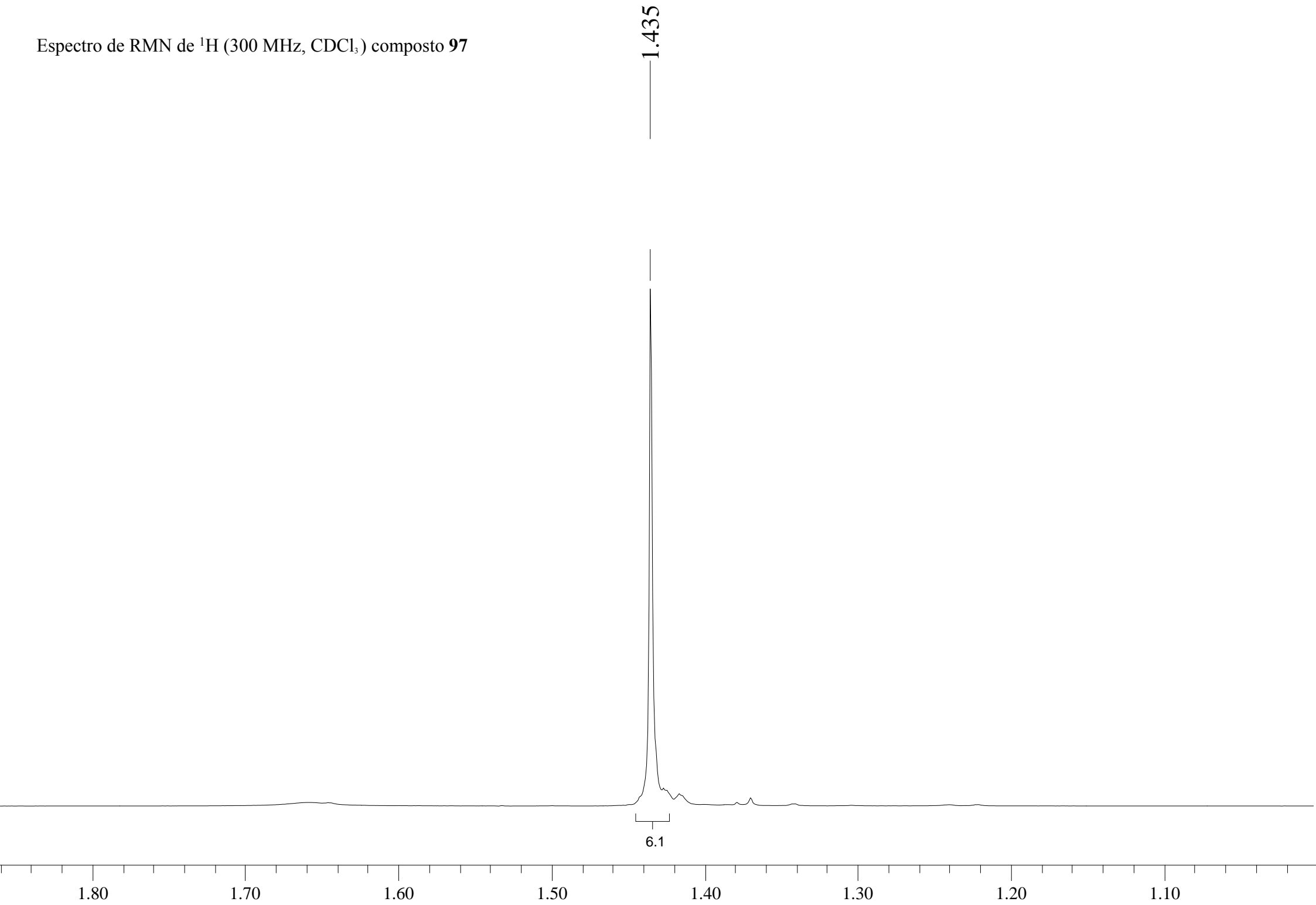


Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3)
compuesto **97**

7.259



Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) composto **97**



Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3)
compuesto **97**

2.852

2.836

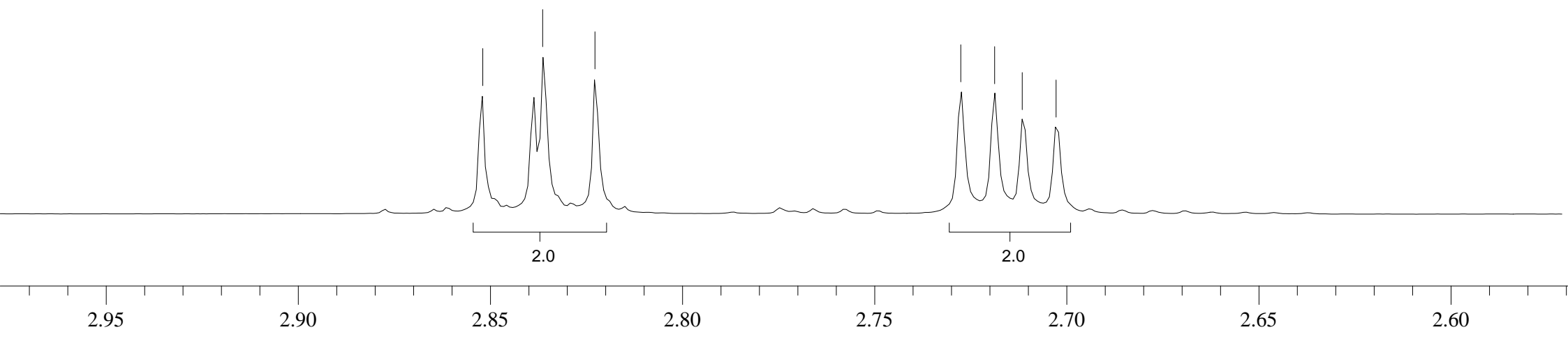
2.823

2.727

2.719

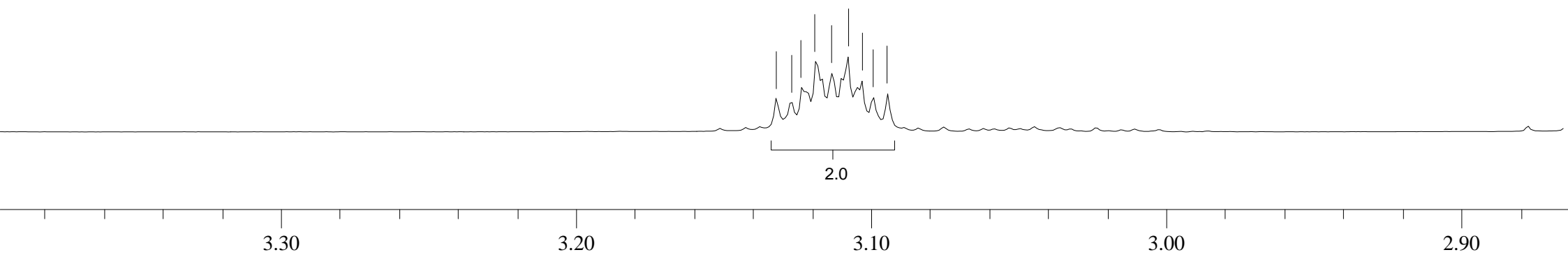
2.711

2.703



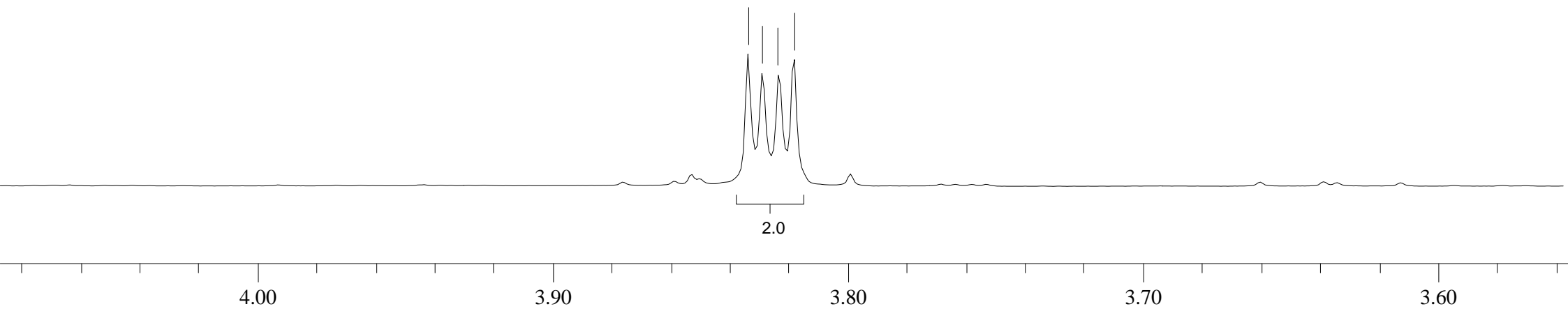
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) composto **97**

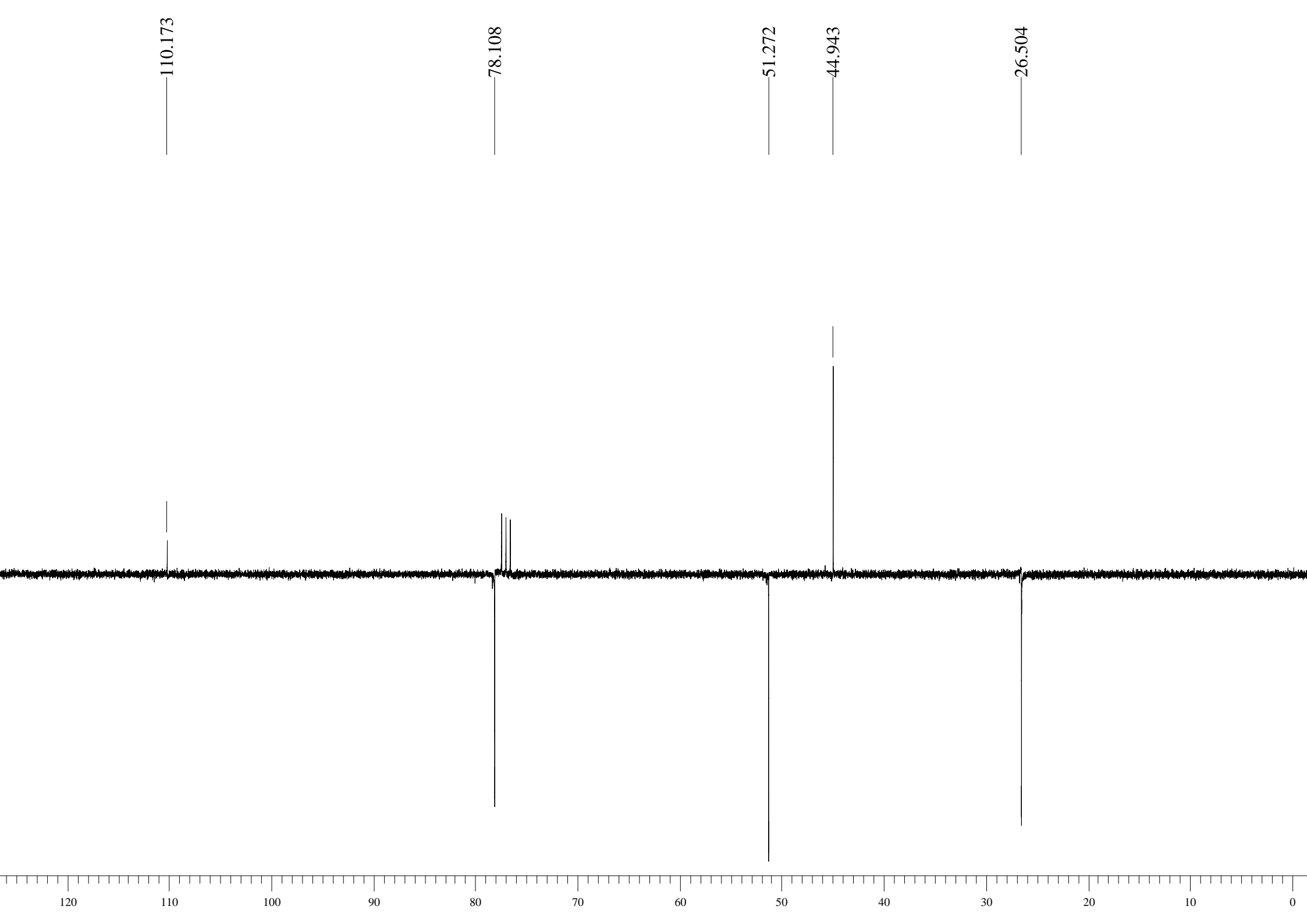
3.132
3.126
3.123
3.118
3.113
3.108
3.103
3.099
3.094

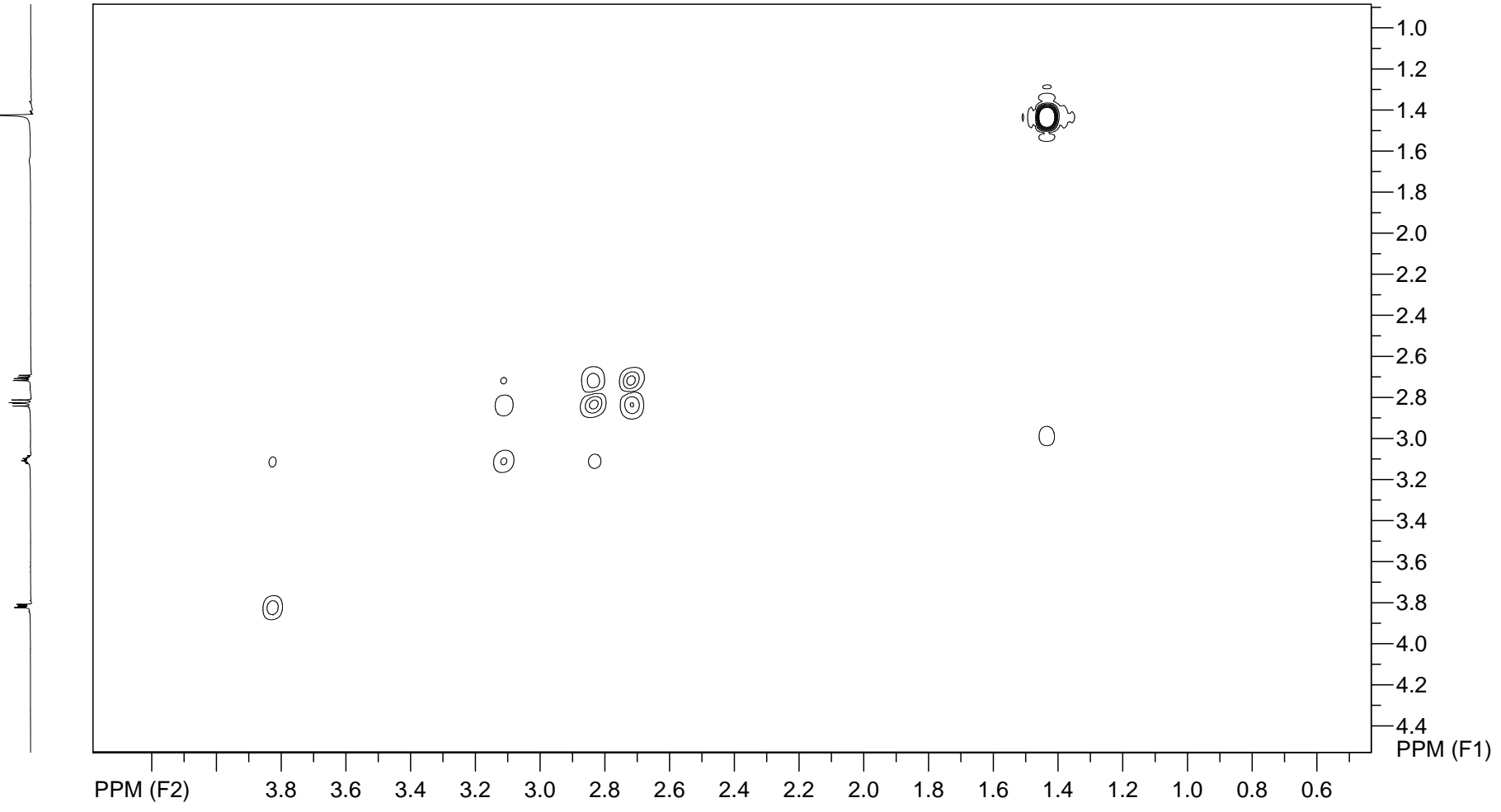
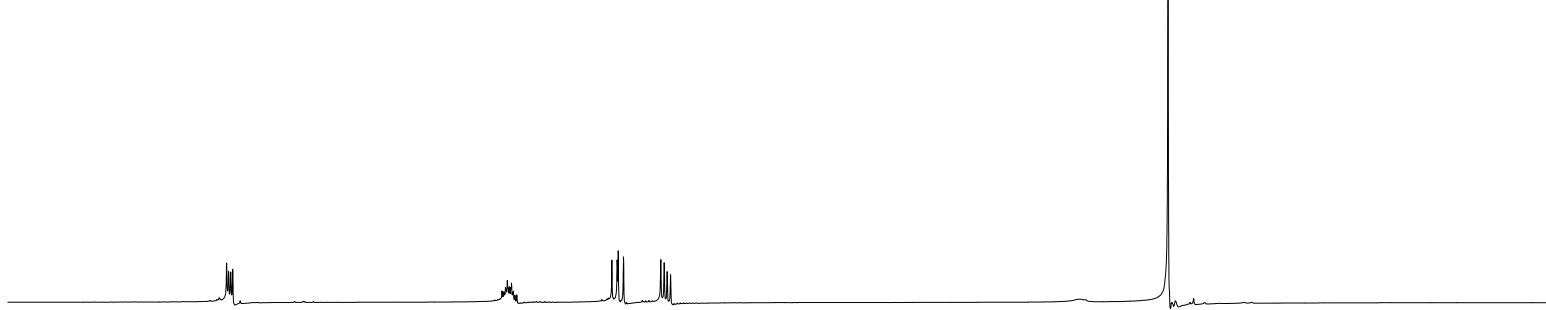


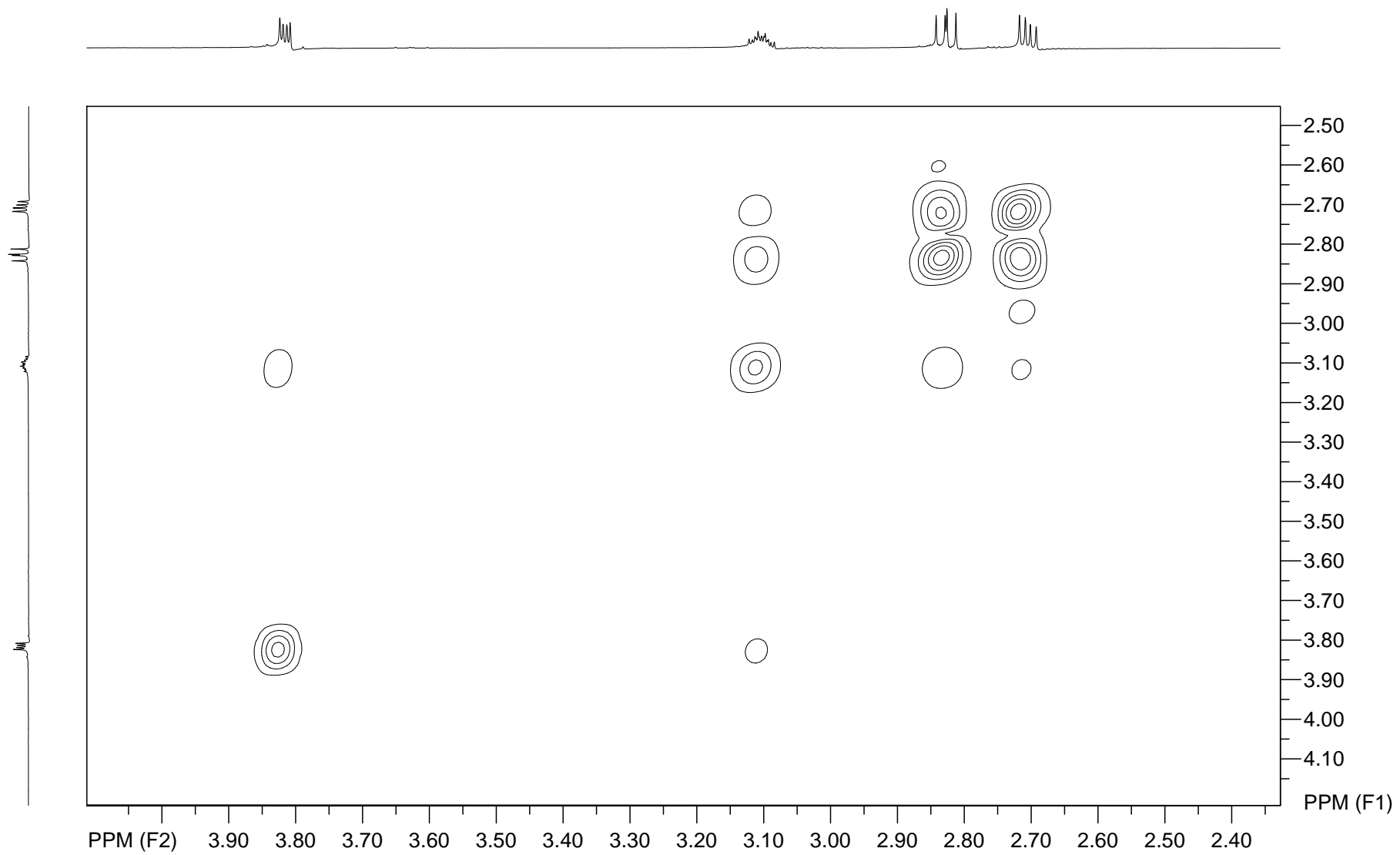
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) composto **97**

3.834
3.829
3.823
3.818

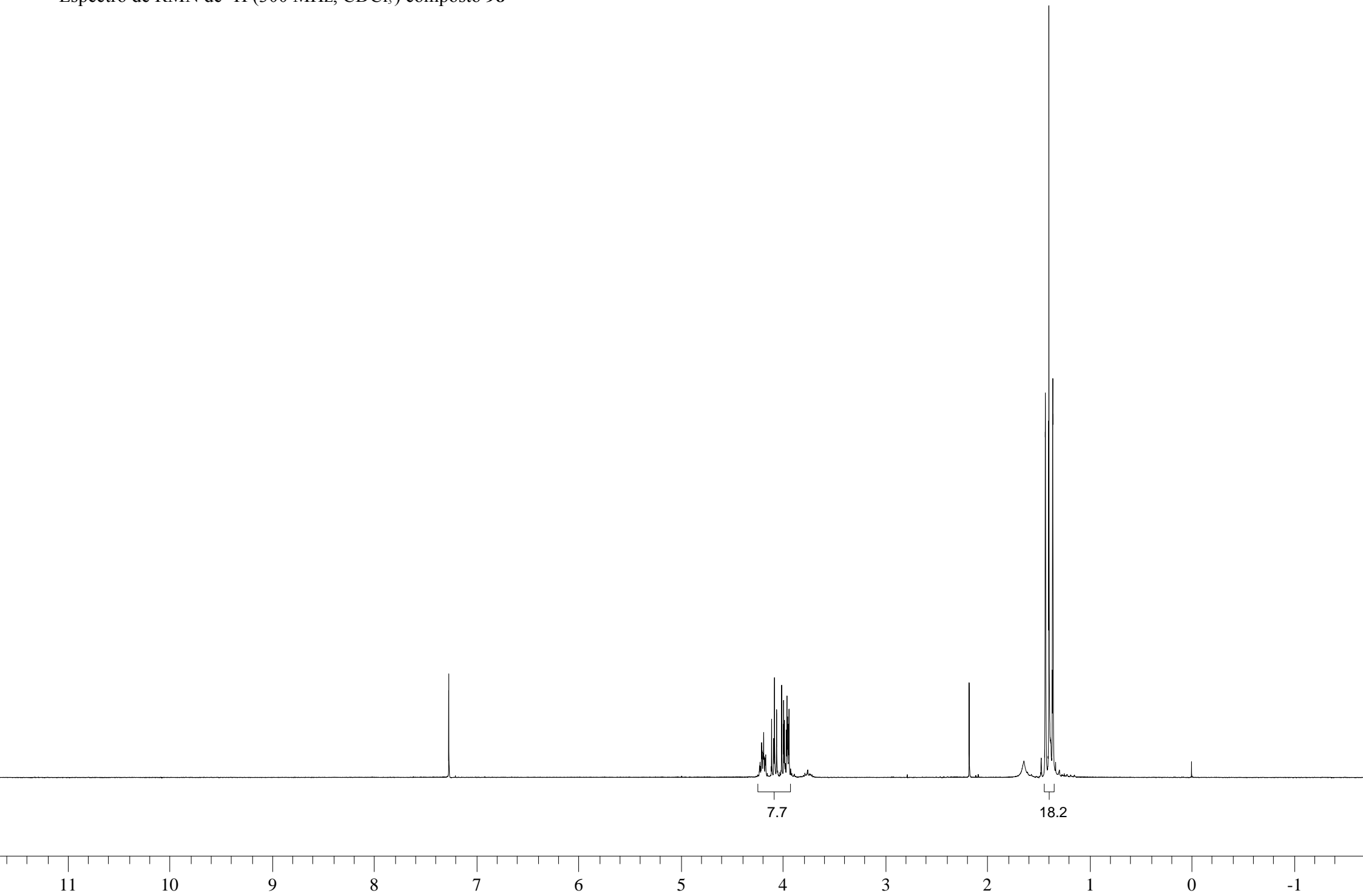




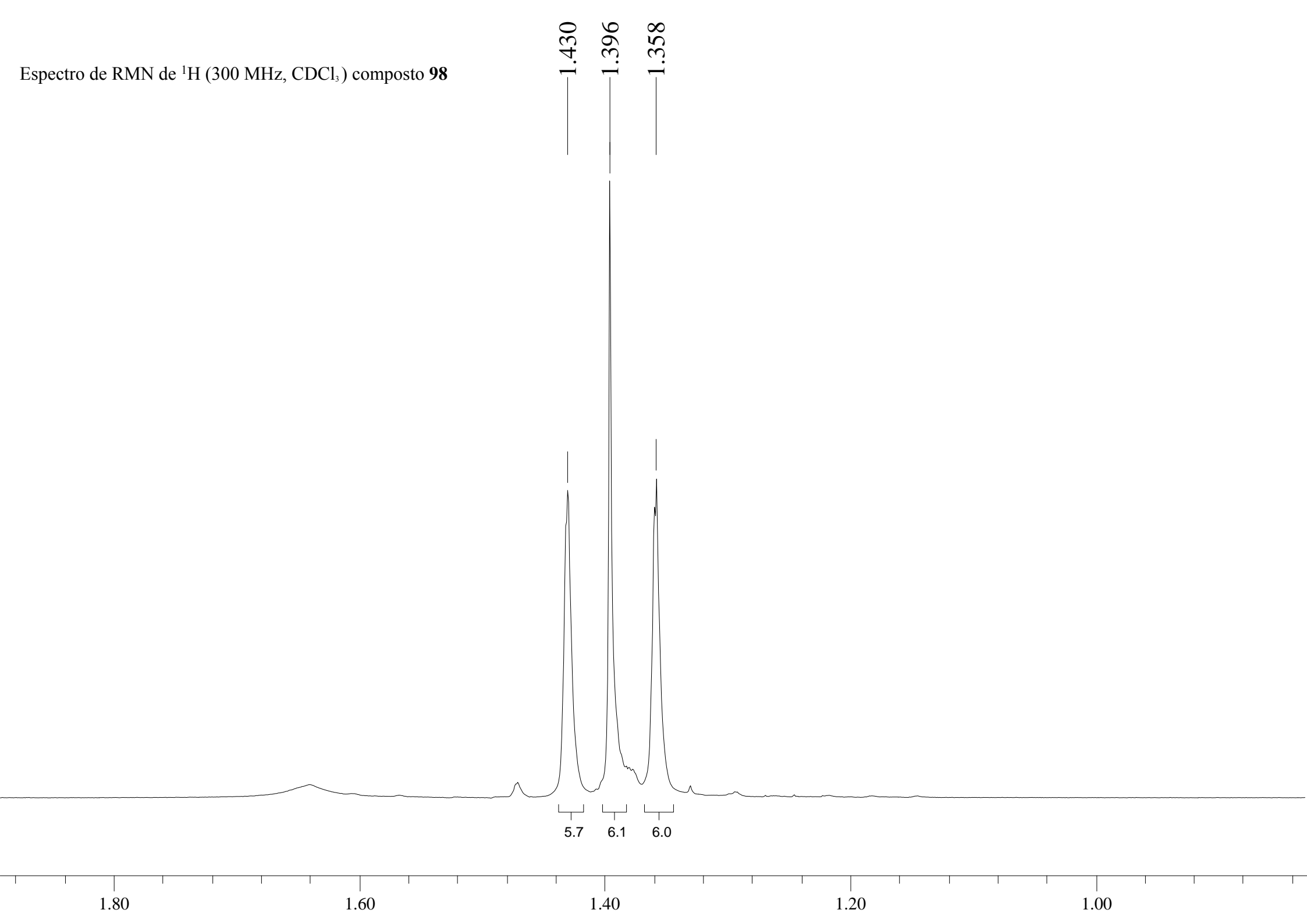




Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) composto **98**

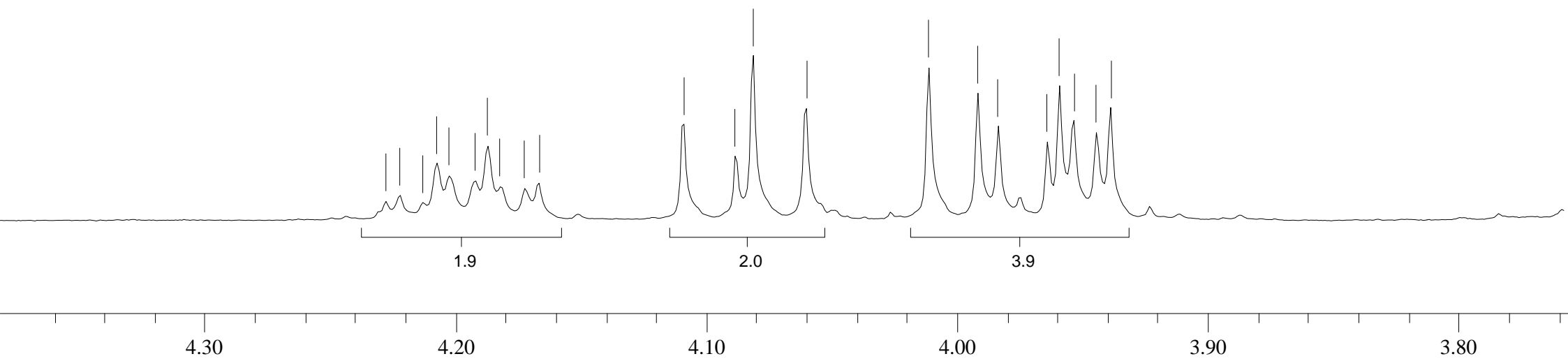


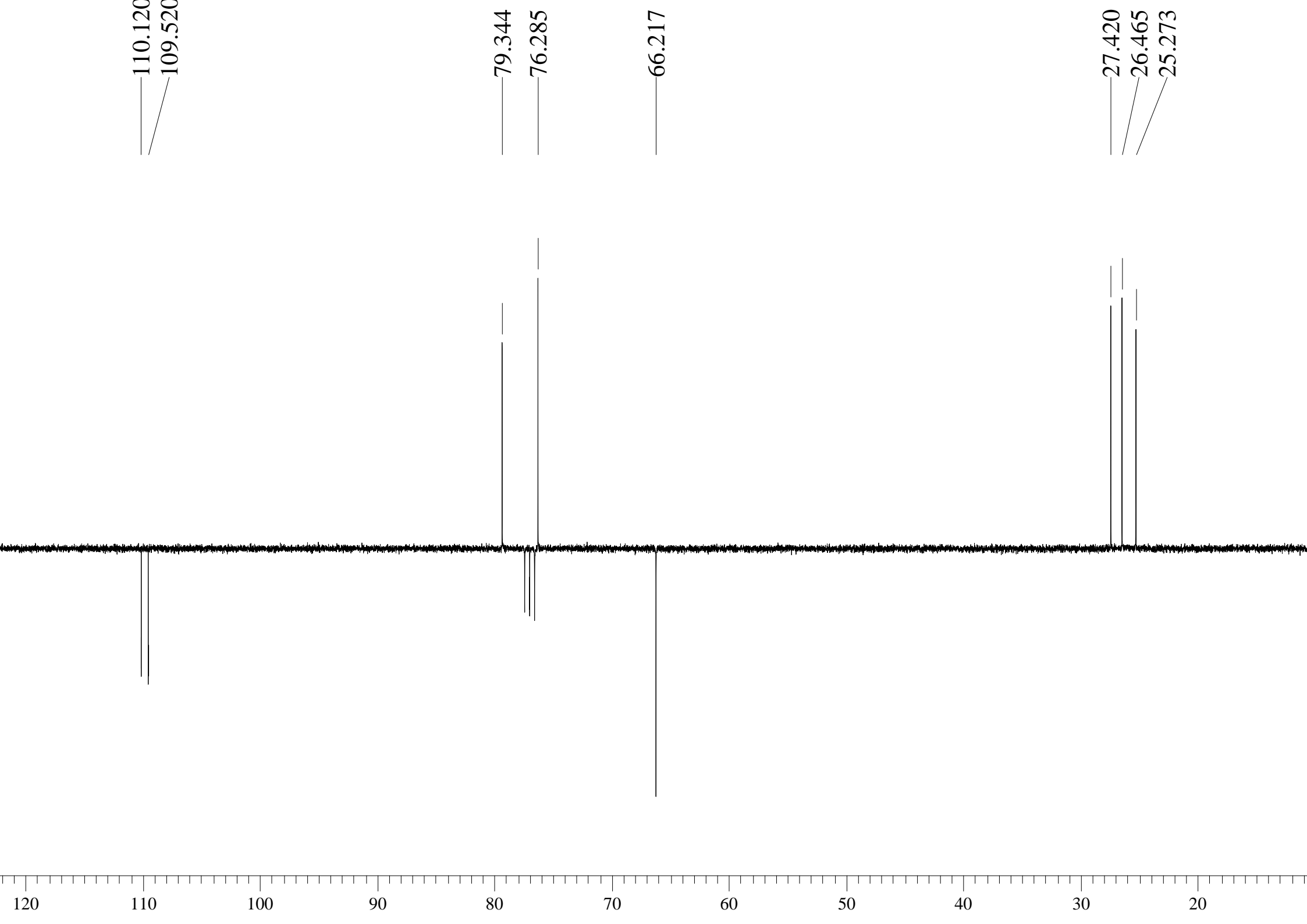
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) composto **98**



Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) composto **98**

4.228 4.222 4.213 4.207 4.202 4.192 4.187 4.182 4.172 4.166 4.108 4.088 4.081 4.060 4.011 3.992 3.983 3.964 3.959 3.953 3.944 3.939





Cromatograma dos produtos **A** e **B** e respectivos espectros de massas EI

