



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO - UFRJ
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE - CCS
NÚCLEO DE PESQUISAS DE PRODUTOS NATURAIS – NPPN



Tarcizio José dos Santos Filho

**Estudo de uma Nova Metodologia de
Proteção Múltipla Direta e Seletiva
de Polióis Via Organoestanhos**

Dissertação de Mestrado

Rio de Janeiro
DEZEMBRO / 2 0 0 8

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Tarcizio José dos Santos Filho

**Estudo de uma Nova Metodologia de
Proteção Múltipla Direta e Seletiva
de Polióis Via Organoestanhos**

Dissertação apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em
Química de Produtos Naturais da
Universidade Federal do Rio de Janeiro
como requisito parcial para
obtenção do grau de Mestre em Ciências

Orientador: Prof. Dr. Alessandro Bolis Costa Simas

**Rio de Janeiro
DEZEMBRO / 2 0 0 8**

Dos Santos Filho, Tarcizio José.

Estudo de uma Nova Metodologia de Proteção Múltipla Direta e Seletiva de Polióis Via Organoestanhos/ Tarcizio José dos Santos Filho – 2008.

Dissertação (Mestrado em Química de Produtos Naturais)
Universidade Federal do Rio de Janeiro, Núcleo de Pesquisas de
Produtos Naturais, Rio de Janeiro, 2006.

Orientador: Prof. Dr. Alessandro Bolis Costa Simas

1. Estanilenos. 2. Proteção seletiva em polióis. 3. *myo*-inositol. 4. Catálise. 5. Estanho. – Teses. I. Simas, Alessandro Bolis Costa (orient.).
II. Universidade Federal do Rio de Janeiro. Núcleo de Pesquisas de
Produtos Naturais. III. Título.

"When you stop being you, you let people stick a finger in your face and tell you you're no good, and when things got hard, you started looking for something to blame. Like a big shadow

The world ain't all sunshine and rainbows. It's a very mean and nasty place and it don't care how tough you are, it will beat you to your knees and keep you there permanently if you let it

You, me or nobody is gonna hit as hard as life

But it ain't about how hard you hit, it's about HOW HARD YOU CAN GET HIT AND KEEP MOVING FORWARD, how much you can take and keeping moving forward. That's how winning is done.

If you know what you're worth, get what you're worth but you gotta be willing to take the hits and not pointing fingers, saying you ain't where you wanna be because him or her or anybody!

Cowards do that, and that ain't you!

You're better than that!"

(Rocky Balboa, 2006)

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus, que me deu a vida, a inteligência e tudo o que sou. Agradeço aos meus pais, Tarcizio e Terezinha, e irmãs, Aline e Carolina (Aline, que praticamente me criou, segundo ela própria) por me ajudar a chegar até aqui.

A meu orientador, Professor Alessandro B. C. Simas, pela paciência e por ter me acolhido no grupo. E principalmente, por ter me ensinado a ter mais foco nos meus projetos. Muito obrigado.

Aos meus companheiros de laboratório Samir F. A. Cavalcante e Daniel Lins de Sales, mais que companheiros, verdadeiros irmãos. Sem vocês, a vida no laboratório teria sido impraticável. Ao recente companheiro Angelo T. A. da Silva, com quem compartilho a dureza do trabalho com inositóis e organoestanhos, pela grande ajuda com as reações. À minha querida amiga Karla C. Pais, amiga desde os tempos que ela filava o ar-condicionado do laboratório que eu trabalhava, mais que amiga, pela importância de ter iniciado junto com o Angelo este trabalho com inositóis. Ao nosso querido Lucio A. M. de Barros, cuja presença tanto nos faz falta.

A uma pessoa especial, que me deu muito apoio pra fazer o mestrado, Silvana Daflon Castricini, e meu amigo capixaba de Rondônia, André Bittencourt, pela amizade e por estar sempre atento às necessidades dos amigos. Vocês são dois anjos.

À minha namorada, Fernanda S. Cavalcante, que é outro anjo. Pela compreensão, carinho, e por ser sempre companheira de discussões químicas, mesmo sendo Microbiologista. Depois da defesa, começaremos a viver.

Aos amigos do LASESB: meu querido amigo, que me acompanha e me chama de “Cabeça” desde meu primeiro estágio, Daniel P. P. Vieira; o grande sábio do RMN, Cleber B. Barreto; e Leandro L. de Carvalho. Obrigado pelos esclarecimentos químicos e pela amizade. Ao meu amigo Raphael Salles, meu primeiro mestre. Obrigado pelos conselhos e pela amizade.

Aos professores David Baker e Barry Potter, pela simpatia e gentileza de ter me enviado algumas referências.

Ao meu amigo Eliezer Menezes Pereira, pela amizade e preocupação.

À Prof^a Dr^a Luzineide Wanderley Tinoco, pela assistência espectroscópica.

Por último, agradeço à banca por ter aceitado meu convite. Obrigado, à Prof^a Dr^a Rosangela Sabbatini Capella Lopes, ao Prof. Dr. Marcus Vinícius Nora de Souza e à Prof^a Dr^a Luzineide Wanderley Tinoco. À professora Dr^a Lúcia Cruz de Sequeira Aguiar, agradeço o aceite e desejo uma pronta recuperação. Ao Prof. Dr. Lúcio Cabral, agradeço também por fazer parte da minha banca.

RESUMO

Dos Santos Filho, Tarcizio José. **Estudo de uma Nova Metodologia de Proteção Múltipla Direta e Seletiva de Polióis Via Organoestanhos**. Rio de Janeiro, 2008. Dissertação (Mestrado em Química de Produtos Naturais) – Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2008.

Diversos produtos naturais, e outras substâncias biologicamente relevantes, são polióis. Além disto, estes são importantes materiais de partida quirais. Neste trabalho, investigamos uma nova metodologia de proteção e *O*-alquilação múltipla, direta e seletiva de polióis, via os derivados acetais estanileno correspondentes. Provamos que, em misturas reacionais concentradas, e na presença de DIPEA (base), o grupo Bu_2Sn dos derivados monoestanileno dos substratos pode ativar mais de uma porção diólica em cada molécula.

Assim, o derivado de D-manitol (**76**) e o *O*-metil-D-manosídeo (**75**) reagiram seletivamente com BnBr em tolueno (condições de Veyrières-David modificadas), provendo os derivados di-*O*-benzilados correspondentes **78** (46%) e **79** (88%), em apenas uma etapa. A reação do acetonídeo derivado do *myo*-inositol **77** resultou nos triéteres **80** e **81** (78%). Além disto, mostramos que o *myo*-inositol livre, **2**, pode produzir o triéter **82** (57%) ou os tetraéteres **99** e **100** (48%) como produtos principais.

A partir desses resultados, sugerimos um ciclo catalítico que explicasse a dinâmica das espécies organoestanho envolvidas nas ativações das porções 1,2- e 1,3-diol. Estes bons resultados ensejam o desenvolvimento de um processo catalítico, mediado por quantidades subestequiométricas de Bu_2SnO .

Finalmente, aplicamos a nova metodologia na síntese de um precursor avançado para o 5-desóxi-5,5-difluor-*myo*-inositol.

Palavras-chave: estanileno, poliol, grupo de proteção, catálise, benzila

ABSTRACT

Dos Santos Filho, Tarcizio José. **The Study of a New Methodology for Direct Selective Multiple Protection of Polyols via Organotin Species**. Rio de Janeiro, 2008. Dissertação (Mestrado em Química de Produtos Naturais) – Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2008.

Several natural products and relevant bioactive substances are polyols. Besides, polyols are important chiral starting materials. In this work, we investigated a novel methodology for direct selective multiple *O*-alkylation of polyols through their corresponding stannylene acetals. We have demonstrated that, in concentrated reaction mixtures and in the presence of DIPEA (base), the Bu₂Sn group in the substrates monostannylene derivatives may activate more than diol moiety per molecule.

Thus, D-manitol derivative (**76**) and *O*-methyl-D-manoside (**75**) reacted selectively with BnBr in toluene (modified Veyrières-David conditions) to produce di-*O*-benzyl derivatives **78** (46%) and **79** (88%) in a single step. The reaction of *myo*-inositol-derived acetonide **77** resulted in triethers **80** and **81** (78%). Furthermore, we have shown that free *myo*-inositol, **2**, could produce either triether **82** (57%) or tetraethers **99** and **100** (48%) as major products.

Based upon these results, we have proposed a catalytic cycle to explain the dynamics of organotin species involved in 1,2- and 1,3-diol moieties. Such good results inspire the development of a catalytic process mediated by substoichiometric Bu₂SnO.

Finally, we applied the new methodology to the synthesis of an advanced precursor of 5-deoxy-5,5-difluor-*myo*-inositol.

Key-words: stannylene, polyol, protecting group, catalysis, benzyl

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

Ac	Grupo acila
All	Grupo alila
Bn	Grupo benzila
BnBr	Brometo de Benzila
Bz	Grupo benzoíla
CCF	Cromatografia em Camada Fina
d	Dupleto
dd	Duplo dupleto
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
DMSO	Dimetilsulfóxido
Et	Etila
<i>i</i> - Pr	Grupo isopropila
Ins	<i>D-myo</i> -inositol
IV	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento
m	Multiplete
Ph	Fenila
ppm	Parte por milhão
PTSA	Ácido <i>p</i> -tolueno sulfônico
q	Quadruplete
R	Grupo alquila
RMN- ¹³ C	Ressonância magnética nuclear de carbono 13
RMN- ¹ H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
s	Simpleto
t	Triplete
t.a.	Temperatura Ambiente
TBAB	Brometo de tetrabutilamônio
TMS	Tetrametilsilano
Ts	Grupo tosila
UV	Ultravioleta
δ	Deslocamento químico

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	V
RESUMO	VI
ABSTRACT	VII
LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS	VIII
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Problemas de proteção regiosseletiva em polióis	1
1.1.1. <i>myo</i> -inositol	1
1.1.2. Nomenclatura	3
1.1.3. A Importância do <i>myo</i> -inositol	3
1.1.4. Principais Metodologias de Síntese para Fosfatos de Inositol	8
1.2. Uso de estanilenos na funcionalização seletiva em polióis	12
1.2.1. Estanilenos	12
1.2.2. Nomenclatura	13
1.2.3. Preparação dos Intermediários contendo Estanho	13
1.2.4. Estrutura dos Estanilenos	14
1.2.5. Reatividade e Regiosseletividade	18
1.2.6. A dinâmica dos estanilenos nas reações de acilação	25
2. OBJETIVO	33
3. JUSTIFICATIVA DO TRABALHO	34
4. ESTRATÉGIA E METODOLOGIA	35
4.1. Reações do D-manosídeo 75 e do derivado do D-manitol 76	36
4.2. Polibenzilação do acetonídeo do <i>myo</i>-inositol	36
4.3. Polibenzilação do <i>myo</i>-inositol livre	37

4.4. Síntese do 5-desóxi-5,5-difluoro-<i>myo</i>-inositol 74 (5,5-dFlns)	37
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	38
5.1. Síntese do manosídeo 75	38
5.2. Síntese do diéter derivado do D-manitol 87	38
5.3. Síntese do acetonídeo 77 derivado do <i>myo</i>-inositol, 2	39
5.4. Estudo das O-benzilações múltiplas seletivas mediadas por intermediários estanilenos	40
5.4.1. A reação do O-metil-D-manosídeo 75	40
5.4.2. A reação do manitol tetrabenzilado 79	42
5.4.3. A reação de tri-O-benzilação direta do acetonídeo 77	43
5.4.4. Poliativação do <i>myo</i> -Inositol livre	46
5.4.5. Síntese do 5-desóxi-5,5-difluor- <i>myo</i> -inositol, 74	53
6. CONCLUSÃO	57
7. PARTE EXPERIMENTAL	58
7.1. Materiais e Métodos	58
7.2. Procedimentos experimentais	59
7.2.1. Síntese do D-manosídeo 75	59
7.2.2. Síntese do diéter 87.....	59
7.2.3. Síntese do tetrol 76.....	60
7.2.4. Síntese do acetal 77	60
7.2.5. Síntese do diéter 78.....	61
7.2.6. Síntese do tetraéter 79	61
7.2.7. Procedimento representativo de ativação múltipla de polióis via regeneração de acetais estanilenos: síntese dos triéteres 80 e 81	62
7.2.8. Proteção múltipla do <i>myo</i> -inositol (Reação original)	63
7.2.9. Síntese do diéter 98 (Metodologia tradicional)	65
7.2.10. Síntese dos triéteres 80 e 81 (Metodologia tradicional)	65
7.2.11. Síntese da cetona 114.....	66
7.2.12. Síntese do difluoreto 84.....	66

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	68
ANEXOS	74
ANEXO 1: SUBSTÂNCIAS SINTETIZADAS	75
ANEXO 2: ESPECTROS	76
Espectro 1 – RMN-¹H (200 MHz, DMSO-D₆) do produto 75	77
Espectro 2 – RMN-¹³C (50.29 MHz, DMSO-D₆) do produto 75	78
Espectro 3 – RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) do produto 87	79
Espectro 4 – RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) do produto 76	80
Espectro 5 – RMN-¹H (400 MHz, D₂O) do produto 77	81
Espectro 6 - RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto 78	82
Espectro 7 - RMN-¹³C (100.61 MHz, CDCl₃) do produto 78	83
Espectro 8 – IV (KBr) do produto 78	84
Espectro 9 – RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) do produto 79	85
Espectro 11 – IV (KBr) do produto 79	87
Espectro 12 – RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) do produto 80	88
Espectro 13 – RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto 81	89
Espectro 14 – RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do produto 81	90
Espectro 15 – IV (KBr) do produto 81	91
Espectro 16 – RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) do produto 82	92
Espectro 17 – RMN-¹³C (75.00 MHz, CDCl₃) do produto 82	93
Espectro 18 – RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) do produto 101	94
Espectro 19 – RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) do produto 99	95
Espectro 20 – RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) do produto 99	96
Espectro 21 – IV (KBr) do produto 99	97
Espectro 22 – RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃ / D₂O) do produto 100	98
Espectro 23 – RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto 98	99
Espectro 24 – RMN-¹³C (50.30 MHz, CDCl₃) do produto 98	100
Espectro 25 – IV (KBr) do produto 98	101
Espectro 26 – RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) do produto 114	102
Espectro 27 – IV (KBr) do produto 114	103
Espectro 28 – RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) do produto 84	104
Espectro 29 – IV (KBr) do produto 84	105

1. INTRODUÇÃO

A introdução desta dissertação foi dividida em duas partes. A primeira parte discutirá sobre os problemas relativos às reações de proteção regioseletiva em polióis, tendo como foco principal o *myo*-inositol. Já a segunda parte tratará dos estanilenos, seus aspectos estruturais e aplicações sintéticas à química dos polióis.

1.1. Problemas de proteção regioseletiva em polióis

Existem na natureza várias substâncias de grande importância biológica que possuem duas hidroxilas ou mais em suas estruturas. Essas substâncias atuam como fontes de energia (como os carboidratos), desempenham funções na regulação da sinalização celular (tais como o *myo*-inositol na forma do *myo*-inositol-1,4,5-trifosfato **1**) (Figura 1.1), dentre outras. Assim, a obtenção de derivados de moléculas com essa característica é bastante justificada, visto que podem ser utilizadas como sondas para estudos de interferência em sinalização celular, e outras promissoras atividades biológicas. E, para tanto, a manipulação seletiva dos grupos hidroxila torna-se indispensável para a obtenção de moléculas modificadas em sítios específicos. De modo a ilustrar as questões inerentes à manipulação seletiva de hidroxilas em substâncias polioidroxiladas, ou polióis, abordaremos aspectos relativos à proteção na química do *myo*-inositol.

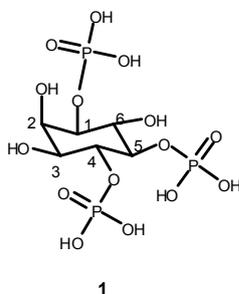


Figura 1.1 - D-*myo*-inositol-1,4,5-trifosfato (IP₃)

1.1.1. *myo*-inositol

Inositóis são ciclitóis, ou cicloexanoexóis e, portanto, moléculas com esqueleto cicloexânico, onde cada carbono encontra-se ligado a um grupo hidroxila. A orientação espacial das hidroxilas gera alguns isômeros, sendo nove os isômeros conhecidos. Os isômeros *myo*, *neo*, *D-chiro*, *L-chiro*, e *scyllo*-inositol são de ocorrência natural, enquanto *cis*, *epi*, *allo* e *muco* inositol são isômeros sintéticos não-naturais (BOUVEAULT, 1894). O *myo*-inositol **2** (Figura 1.2) é encontrado na natureza abundantemente, nas formas livre e

combinada (principalmente como inosítois fosfato). Embora possua configuração meso, seus derivados normalmente apresentam atividade óptica.

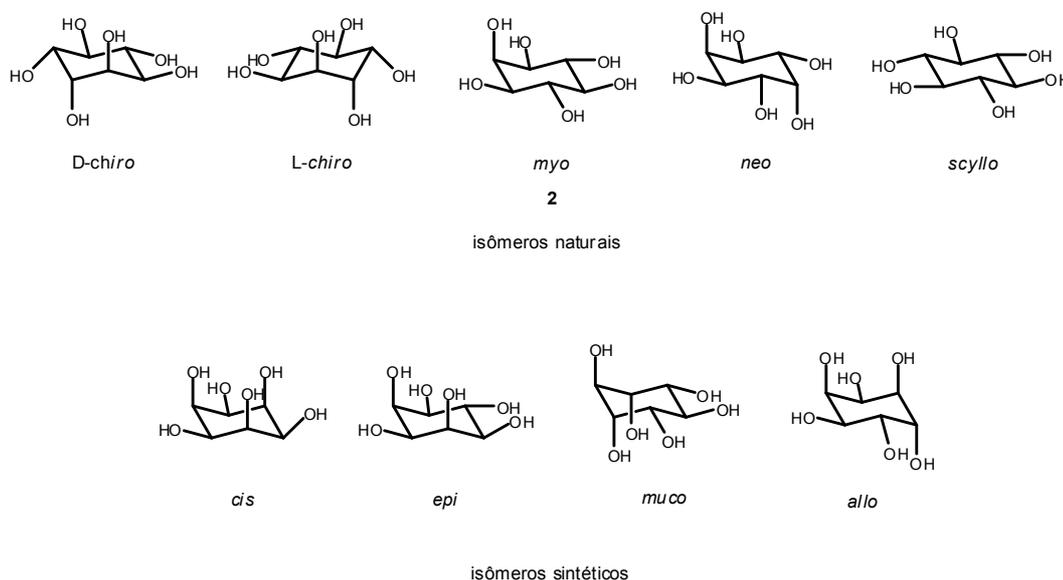


Figura 1.2 - Inositol: isômeros naturais e sintéticos

O *myo*-inositol possui somente uma hidroxila na posição axial em C₂ e um plano de simetria passando por C₂ e C₅. A incorporação de um substituinte em C₂ ou C₅ resulta em um composto opticamente inativo (retenção do plano de simetria), enquanto que substituições em C₁ (enantiotópico para C₃) e/ou C₄ (enantiotópico para C₆) levam a um par de enantiômeros (perda do plano de simetria). Assim, os inosítois 2-fosfato **3**, 5-fosfato **4**, e 1,3-bisfosfato **5** são aquirais, enquanto que os inosítois 1-fosfato **6**, 4-fosfato **7** e 1,4-bisfosfato **8** existem como pares de enantiômeros (Figura 1.3).

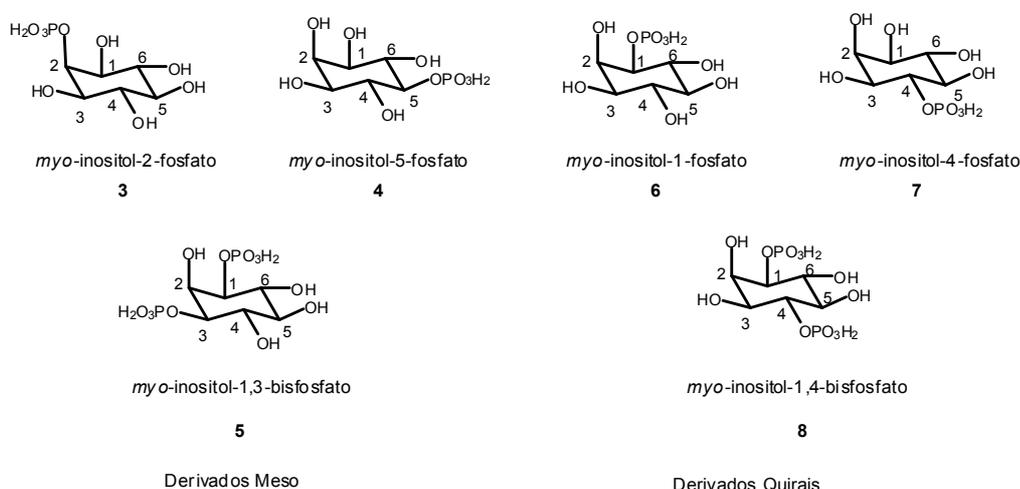


Figura 1.3 - Derivados quirais e meso do *myo*-inositol

1.1.2. Nomenclatura

A numeração dos carbonos do anel no *myo*-inositol é dada contando-se, a partir da posição vizinha ao átomo de carbono ligado ao grupo hidroxila axial (Figura 1.3). Caso a numeração se dê no sentido anti-horário, o enantiômero obtido é o D-*myo*-inositol, sendo L-*myo*-inositol aquele obtido pela numeração no sentido horário. O símbolo **Ins** é utilizado para o *myo*-inositol com configuração D (ALMEIDA *et al*, 2003). Caso seja de configuração L, esta deve ser previamente mencionada, como em **9** (Figura 1.4). A terminação *P_x* em itálico indica o número de fosforilações presentes no inositol.

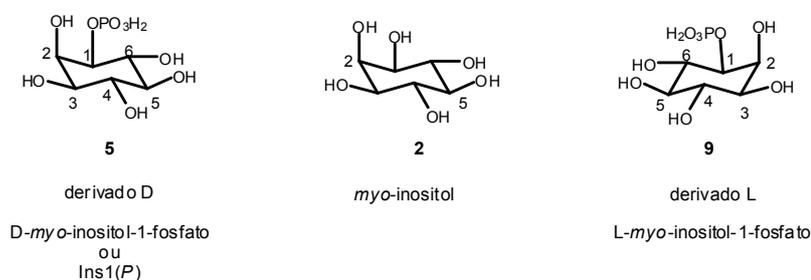


Figura 1.4 - *myo*-inositol e derivados de configuração D e L.

1.1.3. A Importância do *myo*-inositol

1.1.3.1 Participação nos Processos de Sinalização Transmembrana

As células nos organismos multicelulares, a fim de trabalharem harmonicamente, precisam estabelecer uma comunicação eficaz. Para tanto, estabeleceram como forma de comunicação uma série de sinais químicos, baseados em hormônios e neurotransmissores. Hormônios lipofílicos, como esteróides, por exemplo, podem passar através da camada lipídica das membranas celulares e se ligar aos seus receptores alvo dentro da célula. Porém, muitos mensageiros químicos são hidrofílicos demais para atravessar membranas. A fim de transferir seus sinais, eles se ligam a receptores específicos localizados na face externa da membrana celular e ativam mecanismos que transmitam o sinal para dentro da célula, o que caracteriza um processo conhecido como *sinalização transmembrana* ou *transdução de sinal*. Muitas classes diferentes de receptores estão envolvidas na transdução de sinal. Se o receptor está ligado a um canal iônico, a abertura desse canal pode desencadear o influxo ou o efluxo de íons para dentro ou para fora da célula. Uma mudança

na concentração de íons no citossol irá então ativar enzimas celulares e, por conseguinte, produzir uma resposta final ao estímulo efetuado pelo ligante na superfície celular.

Outra classe de receptores é a do receptor de tirosina quinase, que é intrinsecamente uma enzima. Ele está incrustado na membrana celular e possui sítios de ligação capazes de reconhecer agonistas na face exterior, e um sítio ativo na superfície interna da membrana. A ligação de agonistas ativa a enzima e leva à fosforilação dos resíduos de tirosina nas proteínas-alvo dentro da célula. Esse mecanismo de transdução de sinal é usado por muitos fatores de crescimento e hormônios, inclusive a insulina (TAKEMOTO & CUNNICK, 1990).

Muitos hormônios hidrossolúveis também fazem uso do sistema de transdução de sinal, porém o receptor é acoplado à produção de uma molécula sinalizadora interna, ou seja, a um *segundo mensageiro*, via um efetor intracelular. Depois que o hormônio se liga ao seu receptor (proteína) na superfície da célula, uma proteína apta a se ligar a GTP que está ligada à membrana (proteína G) (NEER & CLAPHAM, 1988; GILMAN, 1987; STRYER & BOURNE, 1986) e associada ao receptor é ativada.

As proteínas G são compostas de três subunidades, chamadas α , β e γ (*alfa*, *beta* e *gama*) em ordem decrescente de massa. Na ativação, a guanosina difosfato (GDP), que se encontra ligada à subunidade α , é substituída pela guanosina trifosfato (GTP), causando a dissociação de α das subunidades β e γ . A subunidade α então é ativada por GTP (complexo α -GTP). As subunidades livres podem então estimular ou inibir outras enzimas ligadas à membrana, agindo como amplificadores [ex. canais de K^+ , canais de Ca^{2+} , adenilato ciclase (AC), guanilato ciclase (GC), fosfolipase-C específica para PtdIns (4,5) P_2], que por sua vez vão gerar os assim chamados *segundos mensageiros* no lado citossólico da membrana celular.

Tão logo a produção do segundo mensageiro é alcançada, a atividade intrínseca de GTPase da subunidade α então hidrolisa o GTP a GDP. A subunidade α -GDP logo se recombina com as subunidades β e γ , e a proteína G retorna ao seu estado basal, aguardando novo estímulo externo (Figura 1.5).

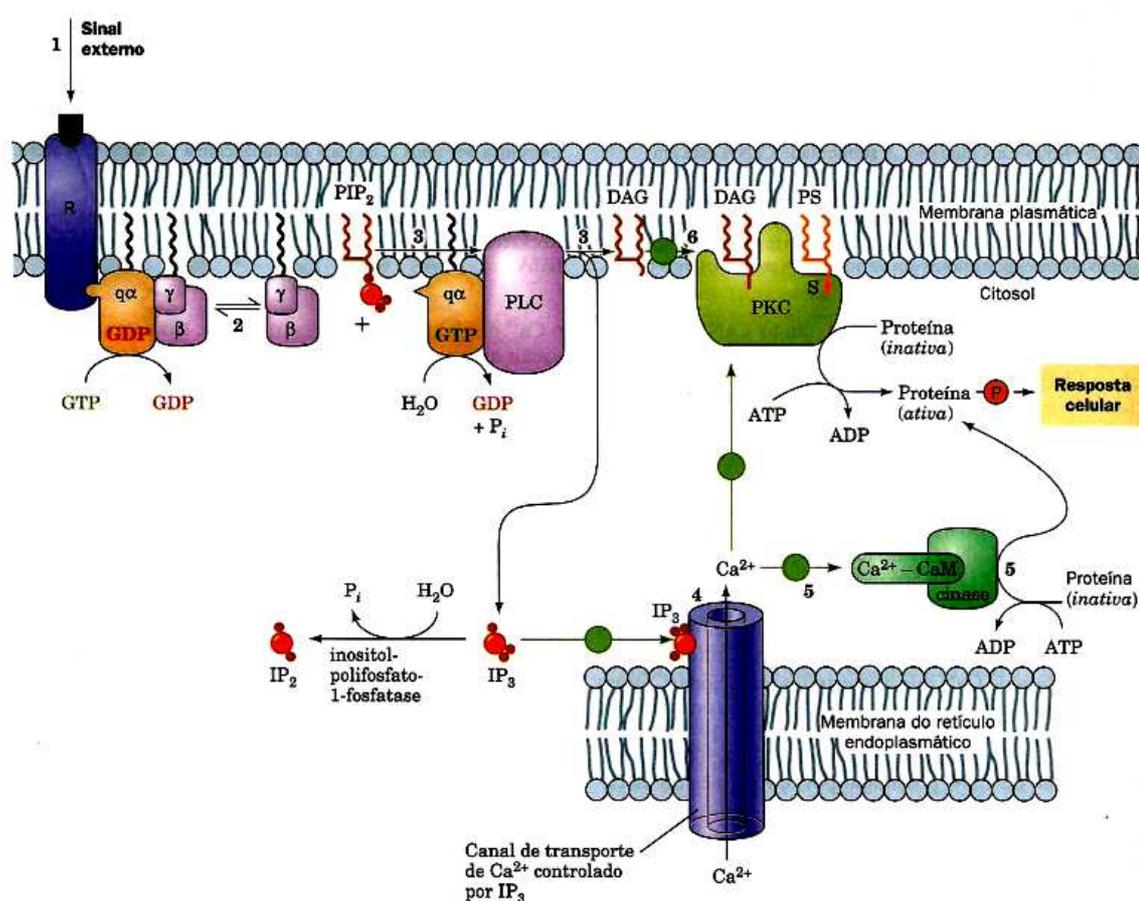


Figura 1.5 - Ciclo do Fosfatidilinositol (VOET, 2006)

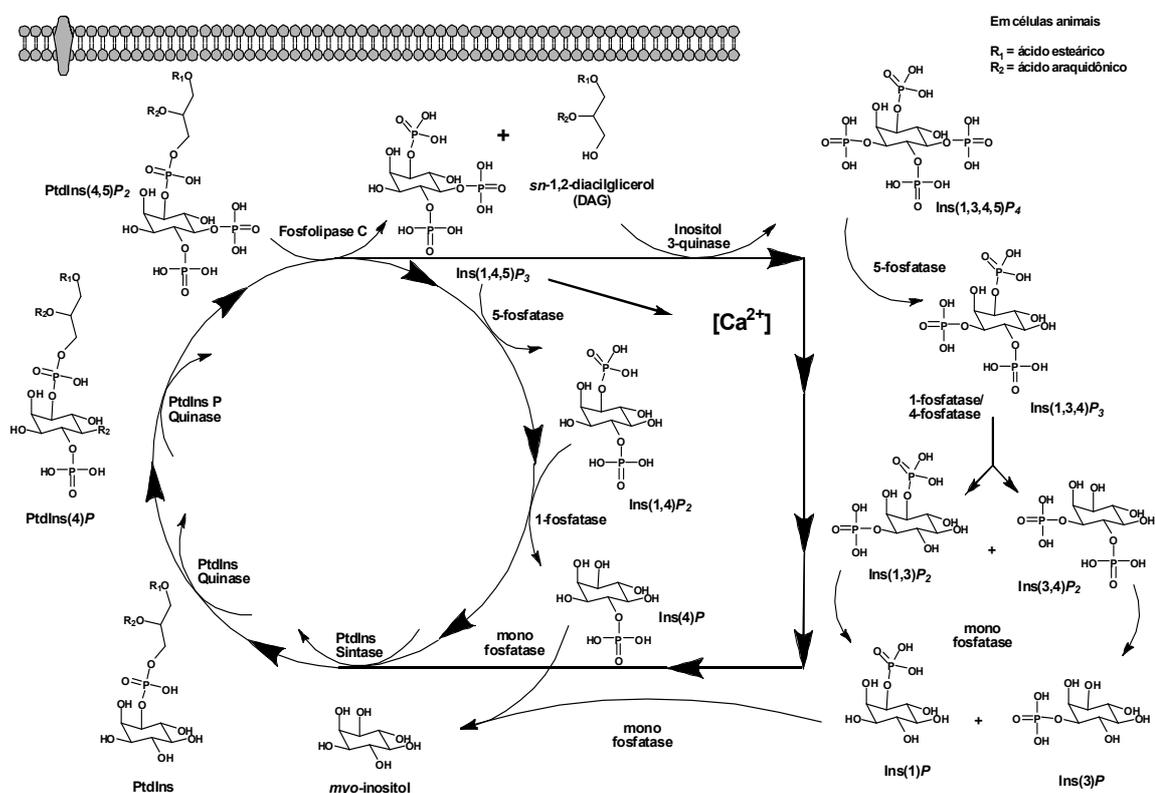
1.1.3.2. O Papel do Ca^{2+} na Transdução do Sinal

A primeira indicação de que os íons cálcio desempenham um papel na regulação dos eventos celulares foi uma observação feita por RINGER (1883). Ao examinar o tecido muscular, ele descobriu que a contração não acontecia quando se substituiu a água da torneira do meio por água destilada. O componente que faltava para a realização do processo foi, então, identificado como sendo o íon Ca^{2+} .

Atualmente, sabe-se que vários e diferentes processos celulares são controlados através da fosforilação de proteínas, induzida por mudanças nas concentrações intracelulares de cálcio. A mobilização do cálcio foi identificada como sendo função primária de muitos agonistas. A concentração citossólica de cálcio pode ser regulada, ou por uma mudança na diferença de potencial da membrana, que leva à abertura dos canais de cálcio sensíveis à voltagem, ou por mobilização intracelular via segundos mensageiros.

1.1.3.3. Inositóis Fosfatos como Segundos Mensageiros

Em 1975, MICHELL levantou a hipótese de que a hidrólise de fosfolipídios de inositol controlada pelo receptor poderia estar diretamente ligada a mudanças na concentração de cálcio intracelular. Hoje, se sabe que essa hidrólise do fosfolipídio fosfatidilinositol 4,5-bifosfato (PIP_2), estimulada por receptor, ocorre através da ação de uma enzima, a fosfolipase C (PLC), que é controlada por uma proteína G. Sua ação libera dois segundos mensageiros: o diacilglicerol (DAG) e o D-*myo*-inositol 1,4,5-trifosfato [$1,4,5\text{-IP}_3$ ou $\text{Ins}(1,4,5)\text{P}_3$] (Osbourne *et al*, 1988; ALTMAN, 1988; MARX, 1987; TAYLOR, 1987, DRUMMOND, 1987). O diacilglicerol atua como segundo mensageiro por ligar-se à proteína quinase C e ativá-la, além de também servir como precursor dos metabólitos da cascata do ácido araquidônico.



Esquema 1.1 - Ciclo do Fosfatidilinositol (adaptado de ALMEIDA *et al*, 2003).

O D-*myo*-inositol 1,4,5-trifosfato se liga a receptores específicos no retículo endoplasmático e estimula a liberação do cálcio armazenado intracelularmente. O complexo ciclo metabólico que converte $\text{Ins}(1,4,5)\text{P}_3$ em inositol livre, que é usado para a ressíntese de fosfatidilinositol bifosfato (PIP_2), é uma área de grande interesse bioquímico, e tem sido bastante estudada desde os anos de 1960. Atualmente, sabe-se que existem duas vias para o metabolismo do $\text{Ins}(1,4,5)\text{P}_3$. A primeira via se inicia com uma desfosforilação específica,

resultando em inositol 1,4-bifosfato. Este bifosfato é subsequente e seqüencialmente desfosforilado, principalmente via inositol 4-fosfato até inositol livre. Essa via provavelmente serve somente para finalizar o sinal do $\text{Ins}(1,4,5)P_3$. A segunda via começa com uma fosforilação específica do D-*myo*-inositol 1,4,5-trifosfato, gerando o inositol 1,3,4,5-tetraquisfosfato. Algumas pesquisas sugerem que esse inositol 1,3,4,5-tetraquisfosfato pode ter uma função própria como segundo mensageiro, afetando o influxo de cálcio na célula do meio extracelular. O tetraquisfosfato, então, é metabolizado a um segundo trifosfato, o inositol 1,3,4-trifosfato, e dois posteriores bifosfatos, os inositóis 1,3- e 3,4-bifosfatos, que são degradados a inositóis monofosfatos. Esses monofosfatos, então, são convertidos em inositol livre, como no início do ciclo (Esquema 1.1) (POTTER & LAMPE, 1995; ALMEIDA *et al*, 2003).

1.1.3.4. Considerações Sobre a Cascata de Fosfoinositídeos

Apesar de numerosos estudos já realizados sobre os papéis do $\text{Ins}(1,3,4)P_3$ e do *sn*-1,2-diacilglicerol como segundos mensageiros no processo de sinalização transmembrana, observados na cascata dos fosfoinositídeos, nenhum mecanismo de ação ou uma relação estrutura-atividade pode ser proposto sem ambigüidade.

Sabe-se que o $\text{Ins}(1,4,5)P_3$ é um mediador na liberação de Ca^{2+} intracelular, do retículo endoplasmático (RE) para o citoplasma. Ele ativa um receptor situado na membrana externa do RE e ligado a um canal de cálcio. Esta ativação provoca a abertura deste último e, assim, a liberação de Ca^{2+} no citoplasma. Sabemos também que a capacidade dos inositóis fosfatos de provocar a liberação do cálcio depende do número e da posição destes grupos fosfatos na molécula. A presença de grupo fosfato na posição C_1 é indispensável para fazer a ligação com o receptor. Estudos feitos sobre a relação estrutura-atividade indicam que a presença de grupos fosfatos vicinais nas posições C_4 e C_5 do *myo*-inositol se mostra essencial para a liberação de Ca^{2+} (IRVINE, 1984). Tem-se igualmente evidenciado que a posição C_2 no *myo*-inositol (hidroxila axial) tem um papel particular, pois esta posição é importante para o *reconhecimento dos inositóis fosfatos por diferentes enzimas* (BAKER *et al*, 1989). Não se sabe qual é a importância fisiológica da transformação do $\text{Ins}(1,4,5)P_3$ em diversos compostos fosforilados. Especula-se que eles tanto podem ser apenas metabólitos intermediários, quanto também possuir atividade biológica própria (ALMEIDA *et al*, 2003)

1.1.4. Principais Metodologias de Síntese para Fosfatos de Inositol

A participação em processos celulares por parte de derivados do *myo*-inositol, efetivamente como segundos mensageiros, despertou grande interesse no sentido de se obter sinteticamente essas moléculas e estudar a fundo formas de obtenção das mesmas. Desse modo, na década de 1980 começam a surgir os primeiros relatos de síntese de fosfatos de inositol (OZAKI *et al*, 1986).

A síntese de fosfatos de inositol envolve três questões principais:

1. A síntese de um derivado de inositol adequada e seletivamente protegido para a(s) etapa(s) de fosforilação(ões), no estágio final da síntese;
2. Fosforilação de modo eficiente com um reagente fosforilante com o grupo fosfato protegido, de modo a evitar formação de fosfato cíclico, especialmente válido para dióis vicinais, onde esse fenômeno ocorre frequentemente;
3. Desproteção sem migração de substituintes fosfatos às hidroxilas livres adjacentes.

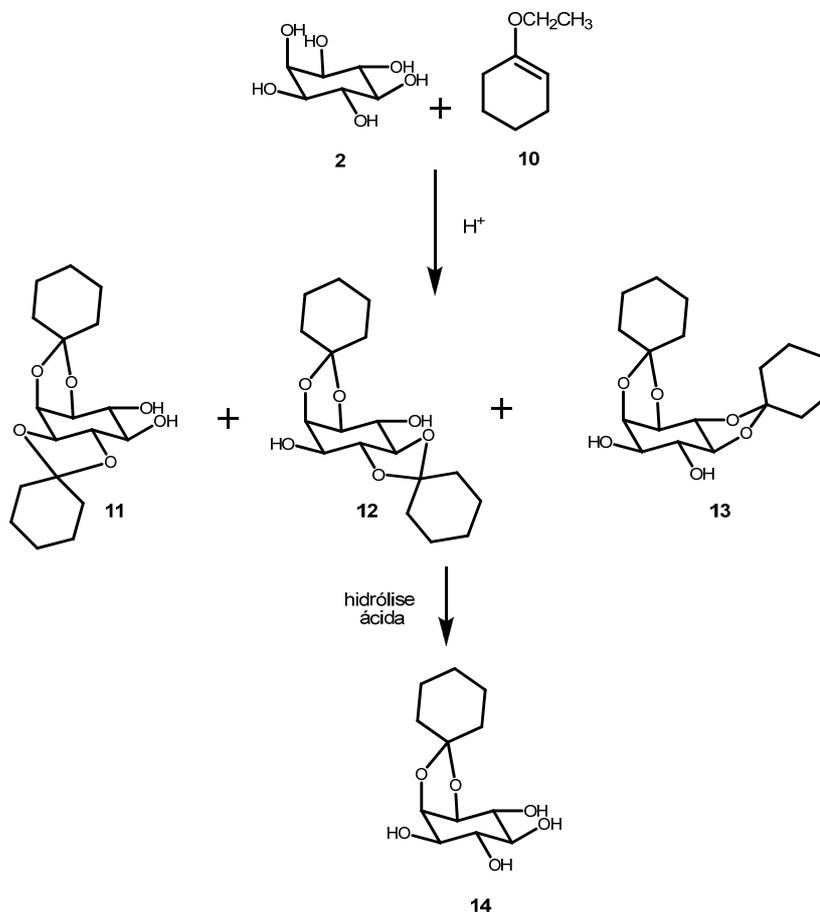
Além disto, é necessário se obter o controle da configuração absoluta no caso de fosfatos quirais, o que pode implicar na utilização de sínteses enantiosseletivas, não muito exploradas em geral, ou de processos de resolução óptica (BILLINGTON, 1989).

A etapa de proteção seletiva do substrato inositol é etapa comum à síntese de diversos derivados deste ciclitol. Abordaremos, então, algumas metodologias utilizadas na proteção seletiva dos grupos hidroxila do *myo*-inositol.

1.1.4.1. Síntese de Inositóis Protegidos

Devido à pronta disponibilidade do *myo*-inositol **2** puro, a maioria das sínteses se inicia a partir deste ciclitol original. A reação do *myo*-inositol com a cicloexanona, ou mais eficientemente com uma forma ativada desta substância, como o 1-etoxicicloexeno **10**, (GIGG & WARREN, 1969; KIELY *et al*, 1974) sob catálise ácida resulta numa mistura de três diacetais **11**, **12** e **13**, os quais podem ser separados por cristalização e/ou cromatografia (Esquema 1.2). Cada um desses diacetais fornece o monoacetal **14** por hidrólise branda do acetal *trans* menos estável (GIGG & WARREN, 1969; KIELY *et al*, 1974). Devido à barreira conformacional imposta pelos grupos diacetais ao anel inositol, cada uma das hidroxilas livres em **11**, **12** e **13** pode ser manipulada seletivamente sob as condições corretas, (GAREGG *et al*, 1984) proporcionando o acesso a uma série de derivados de inositóis contendo cinco grupos hidroxila protegidos diferencialmente. A hidrólise seletiva do acetal *trans*, aliada à possibilidade de reações seletivas em grupos

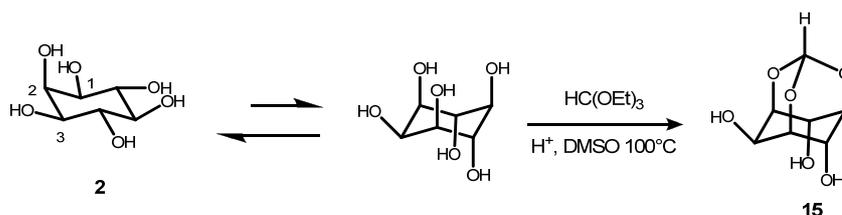
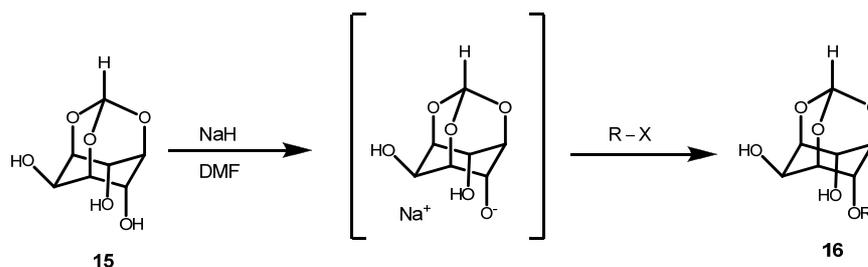
hidroxilas em **11**, **12** e **13** (GAREGG *et al*, 1984) antes da hidrólise do acetal menos estável levou à difusão do uso de **11**, **12** e **13** nas sínteses.



Esquema 1.2 - Síntese de derivados cicloexilidênicos do *myo*-inositol

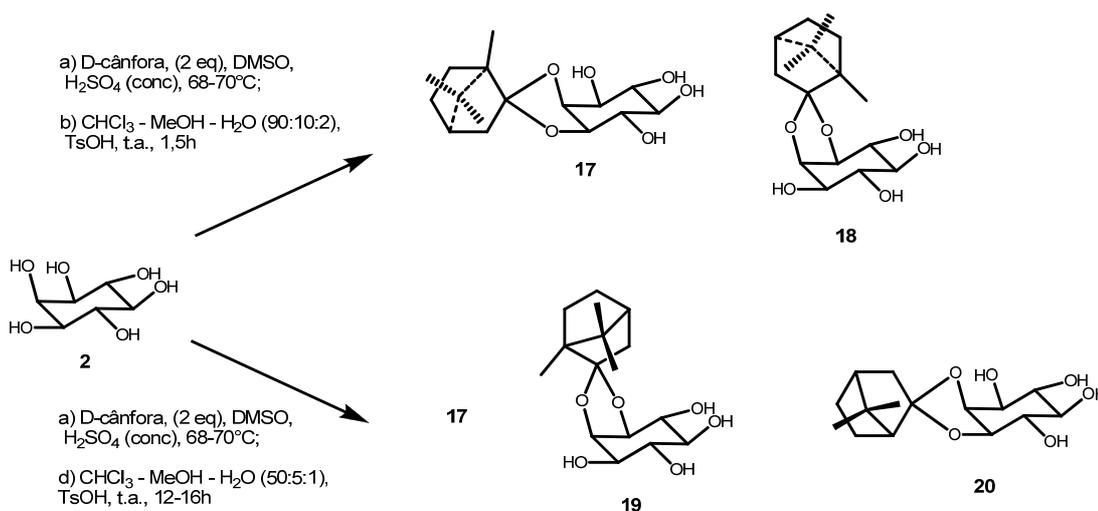
Também são utilizados como precursores de fosfatos de *myo*-inositol outros monoacetais, além de **14**, tais como os monoderivados isopropilideno e ciclopentilideno (GIGG *et al*, 1985).

Em 1985, o monoortoformiato do *myo*-inositol **15** (Esquema 1.3) foi isolado e caracterizado (LEE & KISHI, 1985). Nas condições mostradas, uma conformação menos estável de **2** é congelada (Esquema 1.3). A justaposição espacial das hidroxilas axiais em **15** permite alta seletividade nas alquilações a serem efetuadas nessas posições (Esquema 1.4) (BILLINGTON & BAKER, 1987).

Esquema 1.3 - Proteção do *myo*-inositol via ortoformiato

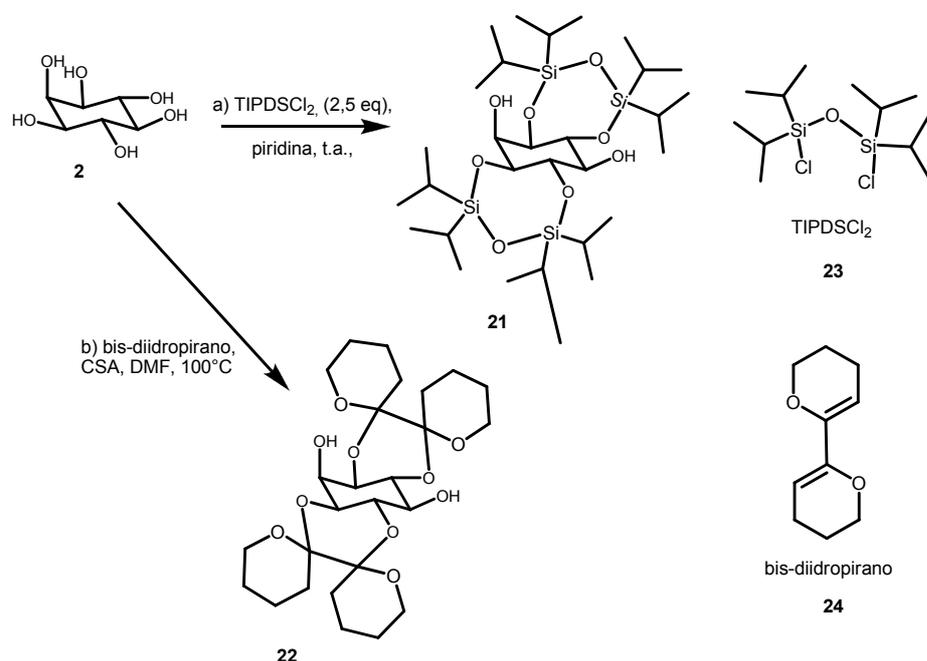
Esquema 1.4 - Alquilação seletiva de 15

BRUZIK e colaboradores (1989) sintetizaram acetais de cânfora diastereoisoméricos **17**, **18**, **19** e **20** (Esquema 1.5), e os separaram na forma de seus éteres tetrabenzílicos. Inicialmente, *myo*-inositol foi tratado com dois equivalentes de D-cânfora em presença de ácido sulfúrico, e a mistura de produtos, então obtida, foi hidrolisada seletivamente para a obtenção da mistura dos monoacetais diastereoisômeros, os quais foram benzilados e separados na forma de éteres tetrabenzílicos (Esquema 1.5). Posteriormente, o mesmo grupo modificou o procedimento, utilizando o acetal dimetilico da D-cânfora, ao invés da D-cânfora, em presença de TMS triflato. Foram então separados os quatro tetróis com rendimentos melhores (BRUZIK & TSAI, 1992).

Esquema 1.5 - Proteção do *myo*-inositol via reação com D-cânfora

SALAMONCZYK e PIETRUSIEWICZ (1991) prepararam o diastereoisômero **17** (Esquema 1.5) por hidrólise ácida de uma mistura de acetais obtidas a partir da reação do *myo*-inositol **2** com a D-cânfora. Este procedimento levou à formação de um único produto, **17** (65-70%), devido ao equilíbrio direcionado à precipitação.

Utilizando estratégia e reagentes distintos, LEY e colaboradores (1995) descreveram um modo de produção altamente regioseletivo do acetal **22** ao se tratar *myo*-inositol **2** com bis-diidropirano **24** (Esquema 1.6). De modo semelhante, alcançou-se também o derivado **21** (Esquema 1.6), com introdução altamente regioseletiva do grupo tetraisopropildisiloxano-1,3-diila (TIPDS). Derivados do *myo*-inositol protegidos por TIPDS foram usados na síntese de fosfatos de inositol. Vale ressaltar que os reagentes bis-diidropirano, disiloxano e butanodiona não geram derivados 1,2 (ou 2,3)-*cis*, diferentemente das formações de acetais, onde os acetais *cis*- são os produtos preferidos. Conseqüentemente, estes três reagentes fornecem derivados de *myo*-inositol, nos quais a hidroxila em C₂ encontra-se livre. Assim, o uso de TIPDSCl₂ **23** representa uma alternativa estratégica à proteção padrão de inositol via acetal, a qual nos possibilita obter inosítois protegidos e com a hidroxila axial livre.



Esquema 1.6 - Proteção do *myo*-inositol via reação com reagentes disiloxano e bis-diisopirano

Os primeiros estudos sobre o uso de TPDSCl₂ **23** (Esquema 1.6) na proteção de dióis (MARKIEWICZ *et al*, 1980) revelaram que este reagente, inicialmente, se liga ao grupo hidroxila mais acessível do diol, e então ocorre a ciclização para formar o anel de sete ou

oito membros. Sabe-se que as hidroxilas equatoriais vicinais à hidroxila axial, do *myo*- e do *chiro*-inositol, são *as mais reativas frente a alquilações e acilações*. Analisando a situação, pode-se sugerir que impedimento estérico imposto à hidroxila axial em C₂ na formação dos derivados dioxânicos ou disiloxânicos pode contribuir para a não-formação de derivados *cis*. Embora reações de inositóis, cujas porções diólicas *trans* estejam protegidas, sejam seletivas, elas geralmente resultam em produtos com rendimentos de baixos a moderados. Assim, sendo volumoso o grupo de proteção, ele pode oferecer um alto impedimento estérico, possibilitando futuras derivatizações dos grupos hidroxila restantes.

Metodologias bastante funcionais são baseadas na reação de dióis ou polióis com reagentes contendo estanho. Os reagentes e os processos relativos às sínteses utilizando estas espécies serão abordados no próximo capítulo, sobre estanilenos.

1.2. Uso de estanilenos na funcionalização seletiva em polióis

1.2.1. Estanilenos

Os dialcóxidos de dialquilestanho, dialquilestanilenos, ou simplesmente estanilenos, como os derivados **25** e **26** (Figura 1.6), são substâncias que, desde sua descoberta em 1974 (WAGNER *et al*, 1974; DAVID, 1974), têm sido largamente utilizadas como intermediários na síntese de derivados de carboidratos. Sua extensa utilização se dá, principalmente, por proporcionar métodos confiáveis, com altos rendimentos e regioseletividade, para a obtenção de derivados monossustituídos de dióis ou polióis. Além disso, as reações se dão em condições consideravelmente mais brandas (meio essencialmente neutro), com velocidades adequadas, em relação às reações diretamente com os alcoóis de origem.

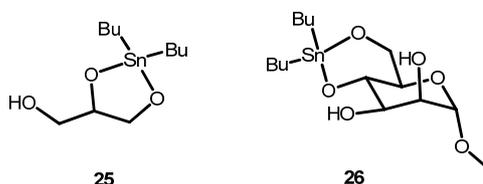


Figura 1.6 - Acetais estanilenos

1.2.2. Nomenclatura

Um dialcóxido de dialquilestanho é chamado dialquilestanileno acetal quando suas porções dialcóxidos estão ligadas de modo a formar um anel. De acordo com o número de membros do anel, ele pode ser chamado 2,2-dialquil-1,3,2-dioxaestanolano (se o anel possui cinco membros) (Ex.: **27**, Figura 1.7), 2,2-dialquil-1,3,2-dioxaestanano (se o anel possui seis membros) (Ex.: **28**, Figura 1.7) e 2,2-dialquil-1,3,2-dioxaestanepano (se o anel é de sete membros) (Ex.: **29**, Figura 1.7). Os alcóxidos de trialquilestanho são comumente chamados éteres de trialquilestanho ou trialquilestaniléteres.

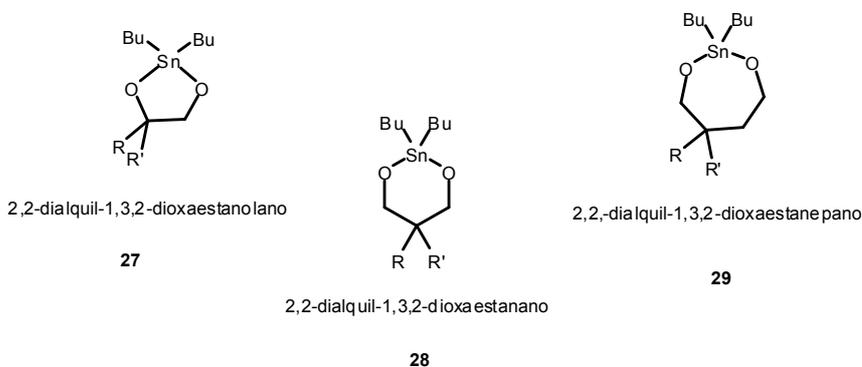
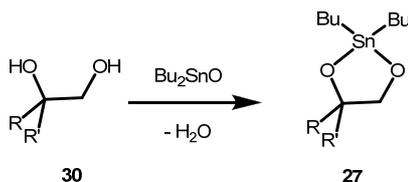


Figura 1.7 - Diferentes dialquilestanilenos

1.2.3. Preparação dos Intermediários contendo Estanho

Os intermediários, contendo estanho, mais amplamente utilizados são os tributilestaniléteres e os acetais dibutilestanilenos, sendo estes últimos as espécies cujos aspectos sintéticos serão abordados no presente trabalho. Os acetais dibutilestanilenos geralmente são preparados por reação dos dióis com óxido de dibutilestanho (Bu_2SnO) em metanol com aquecimento, ou em benzeno ou tolueno com remoção azeotrópica da água, usando um aparelho de Dean-Stark (Esquema 1.7). A reação costuma se prolongar por 1-2 h em refluxo, embora possa usualmente ser deixada por 4-24 h para total conversão. Há relatos do uso de extrator de Soxhlet contendo peneiras moleculares no fim da reação com o objetivo de garantir a completa remoção da água. A reação em metanol, onde o dibutildimetóxiestanho atua como um intermediário na reação, é mais rápida, e geralmente concluída em 1 h. Apesar disso, foi observado (KJOLBERG & NEUMANN, 1993) que os rendimentos foram menores, e que o material de partida permanecia após o isolamento, quando o acetal dibutilestanileno foi formado por este método. Foram conduzidas reações de formação de acetais estanolano em outros solventes, como tolueno (KOVAC & EDGAR,

1992), com rendimentos bem maiores que os obtidos em metanol. Apesar disso, a maioria dos métodos de produção de acetais dibutilestanileno em metanol fornece bons rendimentos. Acredita-se que os rendimentos diferenciados estejam diretamente relacionados ao grau de pureza do metanol, devendo este ser adequadamente seco, e a sua remoção ser total ao fim da reação, a fim de garantir a completa conversão ao acetal dibutilestanileno.



Esquema 1.7 - Formação de um acetal dibutilestanileno.

SIMAS e colaboradores (2003) concluíram que para a formação dos intermediários estanilenos não era necessária a remoção de água, dispensando, assim, o uso do aparelho de Dean-Stark. Ao invés disso, demonstraram que o simples refluxo dos reagentes em metanol/tolueno, seguido de uma cuidadosa evaporação dos voláteis bastaria para o bom êxito da formação dos acetais estanilenos e sua reação, tanto para os substratos cíclicos (em dióis *cis* ou *trans*) quanto dos acíclicos. Este aspecto se mostra de grande importância, uma vez que, sem o uso desnecessário do aparelho de Dean-Stark, as temperaturas de banho caem sensivelmente, a níveis bem abaixo das requeridas para o refluxo (140-150 °C, com tolueno como solvente).

1.2.4. Estrutura dos Estanilenos

Dibutilestanhos acíclicos, ou dialcóxidos de dibutilestanho como **31** (Figura 1.8), são dímeros em solução, a não ser que os grupos alcóxi sejam demasiado volumosos, como é o caso do grupo *t*-butóxi em **32** (Figura 1.8), onde os reagentes se apresentam como monômeros (SMITH *et al*, 1972; KENNEDY, 1977). Estanilenos contendo grupos de tamanho intermediário, como é o caso do diisopropóxido de dibutilestanho puro **33** (Figura 1.8), por exemplo, se apresentam como monômeros e dímeros. Estes últimos, quando submetidos a diluição ou aquecimento, são desmembrados em monômeros (SMITH *et al*, 1972; KENNEDY, 1977).

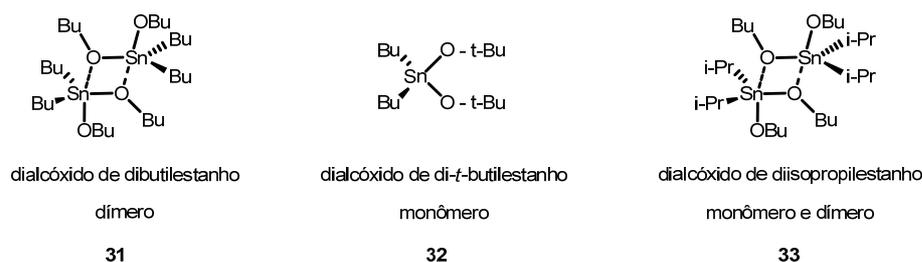


Figura 1.8 - Estruturas de dialcóxidos de dialquilestanhos acíclicos

O 2,2-dibutil-1,3,2-dioxaestanolano **34** (Figura 1.9), (DAVIES *et al*, 1986) o seu derivado (4*R*,5*R*)-4,5-dimetílico (GRINDLEY *et al*, 1992a) e o 2,2-dibutil-1,3,2-dioxaestanano **35** (Figura 1.9) (GRINDLEY *et al*, 1992b) existem como polímeros quando em estado sólido, com os átomos de estanho em hexacoordenação octaédrica distorcida (Figura 1.10). Compostos com substituintes mais volumosos estão menos agregados quando sólidos. Como exemplos, temos o 2,2,-diisopropil-1,3,2-dioxaestanolano **36** (Figura 1.9) (BATES *et al*, 1989) e o derivado metil-4,6-*O*-benzilideno-2,3-*O*-dibutilestanileno- α -D-glucopiranosídeo **37** (Figura 1.9) (GRINDLEY *et al*, 1992a) que são dímeros (**36a**, Figura 1.11 e **37a** Figura 1.12, respectivamente). Já o metil-4,6-*O*-benzilideno-2,3-*O*-dibutilestanileno- α -D-manopiranosídeo **38** (Figura 1.9) (HOLZAPFEL *et al*, 1982) é um pentâmero.

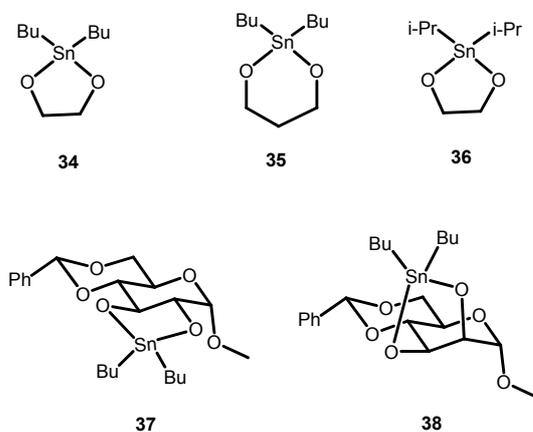


Figura 1.9 - Alguns dialcóxidos de dibutilestanho

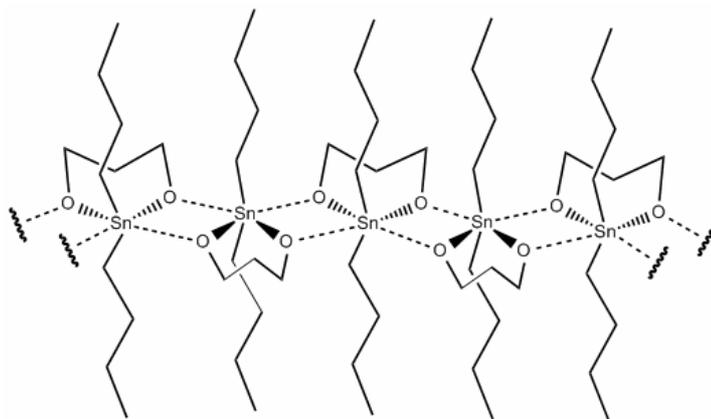
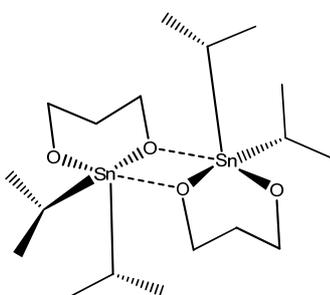


Figura 1.10 - Um segmento da estrutura polimérica do 2,2-dibutil-1,3,2-dioxaestano **35** (adaptado de GRINDLEY, 1998).

Algumas particularidades destas estruturas podem ser usadas para explicar a química dos acetais estanileno. Em polímeros ou oligômeros extensos, com átomos de estanho octaédricos, todos os anéis de quatro membros de Sn_2O_2 estão no mesmo plano (Figura 1.10). Os anéis dos acetais estanileno, formados por dois oxigênios ligados ao mesmo átomo de estanho, encontram-se mais ou menos no mesmo plano. Estes anéis assumem uma conformação a fim de minimizar possíveis contatos com os grupos butila ligados ao estanho. Assim, se direcionam para fora e alternadamente em direções opostas. Substituintes volumosos, coexistindo no mesmo plano dos anéis de acetais estanileno, impedem a formação de oligômeros maiores que um dímero.

Quando os átomos de oxigênio envolvidos na formação do acetal estanileno estão ambos em orientações equatoriais, como em piranoses, os anéis formam um substituinte volumoso, que impede a formação de oligômeros maiores. Porém, quando os dois átomos de oxigênio que compõem o acetal estanileno estão na orientação equatorial e axial, como em um acetal estanileno obtido de um diol *cis*, o anel da piranose e seus substituintes ficam projetados ortogonalmente ao plano definido por O_2Sn_2 (HOLZAPFEL *et al*, 1982).



36a

Figura 1.11 - Estrutura dimérica do 2,2,-diisopropil-1,3,2-dioxaestanolano

Outro importante fator para a regioselectividade é que, em porções monoméricas não terminais, os grupos butila ligados ao estanho se situam aproximadamente perpendiculares ao plano definido pelo anel O_2Sn_2 . Na estrutura **37** (Figura 1.12), os grupos butila no estanho são bastante móveis, mesmo como cristais a $-70\text{ }^\circ\text{C}$ (GRINDLEY *et al*, 1992c). A formação do dímero requer que um oxigênio se torne tricoordenado, enquanto os outros permaneçam dicoordenados. Os oxigênios tricoordenados estão ligados a dois átomos de estanho, com estes portando grupos butila altamente móveis. Estes últimos obstruem a aproximação de eletrófilos, com redução da nucleofilicidade destes átomos de oxigênio, em especial. A ramificação dos grupos alquila, ligados ao estanho, reduz a reatividade, de modo geral (KONG & GRINDLEY, 1994).

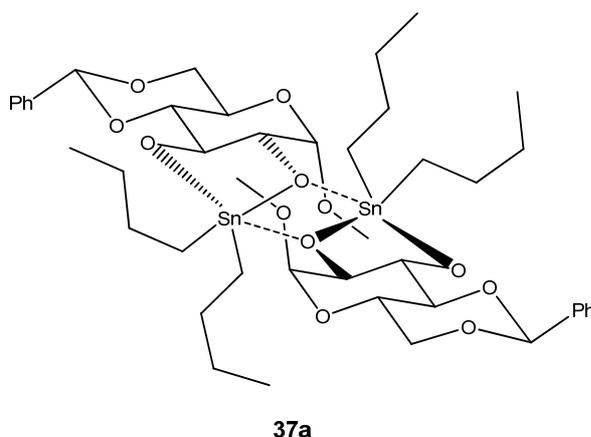


Figura 1.12 – Estrutura do metil-4,6-O-benzilideno-2,3-O-dibutilestanileno- α -D-glucopiranosídeo

Um importante aspecto dessas estruturas é em relação às geometrias dos dímeros ou unidades terminais dos oligômeros dos acetais estanileno (BATES *et al*, 1989; DAVID *et al*, 1979; CAMERON *et al*, 1992). Os átomos de estanho adotam uma geometria trigonal bipiramidal distorcida, com os grupos alquila nas orientações equatoriais. Os oxigênios tricoordenados estão equatoriais a um estanho, porém apicais a outro. Os oxigênios dicoordenados estão apicais (Figura 1.13), e isso pode contribuir para a sua reatividade (DAVID & HANESSIAN, 1985).

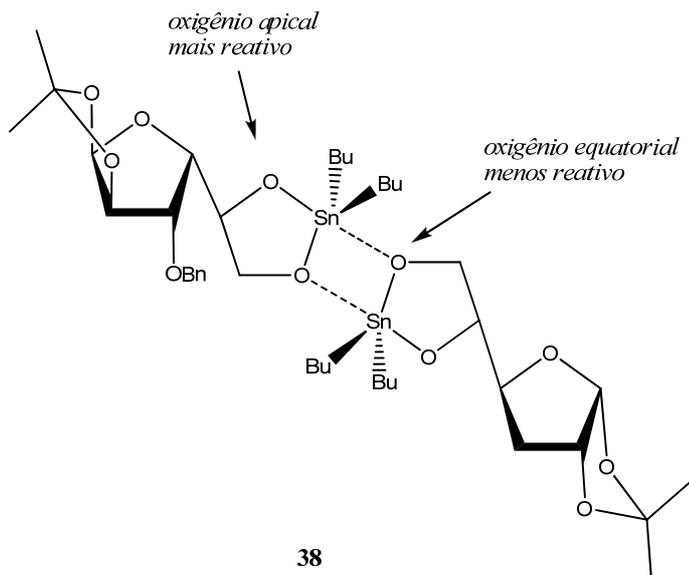


Figura 1.13 - Dímero de 3-O-benzil-5,6-O-dibutilestanileno-1,2-O-isopropilieno- α -D-glucofuranose (adaptado de KONG & GRINDLEY, 1994)

Em solução, naturalmente o meio onde as reações de acetais estanilenos ocorrem, as espécies dominantes parecem ser dímeros destas espécies. Então, nas transformações efetivamente envolvendo dímeros, os aspectos estruturais discutidos até aqui aplicáveis a estas espécies quando em solução, podem ser relevantes na racionalização das seletividades químicas observadas.

1.2.5. Reatividade e Regiosseletividade

Acetais dibutilestanilenos reagem com uma grande variedade de eletrófilos, como haletos de acila, alquila e outros (Figura 1.14). As vias normais de reação incluem a formação de uma ligação simples oxigênio-eletrófilo por unidade de organoestanho. Diferentes solventes são usados, variando de solventes polares, como metanol, *N,N*-dimetiltriformamida (DMF) e acetonitrila, até solventes apolares, como benzeno, tolueno e brometo de benzila (em alquilações com excesso de BnBr).

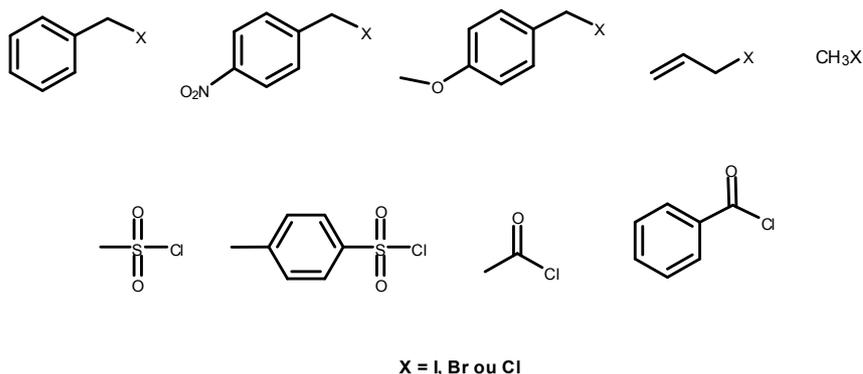
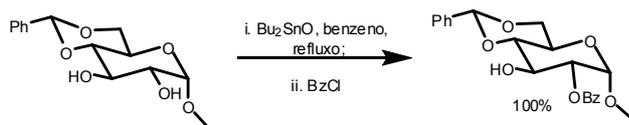


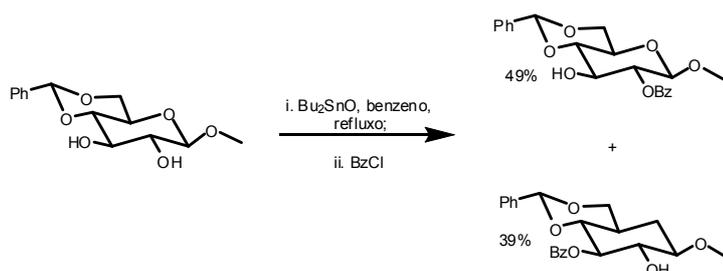
Figura 1.14 - Eletrófilos comumente utilizados nas reações com derivados organoestanhos.

A utilização de aditivos nucleofílicos em soluções de acetais estanilenos em solventes não-polares aumenta significativamente os rendimentos em reações com eletrófilos (DAVID *et al*, 1981). O iodeto de tetrabutilamônio (TBAI), Bu_4NI , foi o primeiro aditivo nucleofílico usado, e outros foram utilizados posteriormente, tais como outros haletos de tetrabutilamônio, *N*-metilimidazol e fluoreto de céσιο (NAGASHIMA & OHNO, 1987). É provável que certos solventes, de nucleofilicidade semelhante, como a *N,N*-dimetilformamida (DMF) e éteres possam agir como aditivos nucleofílicos. Em alguns casos, o papel dos aditivos nucleofílicos não se mostra apenas no âmbito do aumento do rendimento da reação, mas também podem atuar revertendo a regioseletividade, como observado em alguns solventes apolares (HOLZAPFEL *et al*, 1984).

Em solventes apolares, sem aditivos nucleofílicos, os acetais dibutilestanilenos de dióis *cis* em anéis de piranose reagem muito mais rapidamente que os dióis *trans*, e geram misturas de produtos, os quais são preferencialmente dominados pela substituição no oxigênio equatorial (HOLZAPFEL *et al*, 1984; NASHED & ANDERSON, 1976). Em presença de aditivos nucleofílicos, a preferência pela substituição equatorial é substancialmente aumentada. Acetais dibutilestanilenos de dióis *trans* diequatoriais, ladeados por um substituinte axial, reagem no átomo de oxigênio adjacente ao substituinte axial (Esquema 1.8), porém fornecem misturas, se os substituintes adjacentes são ambos equatoriais ou axiais (Esquema 1.9) (GRINDLEY & THANGARASA, 1990).

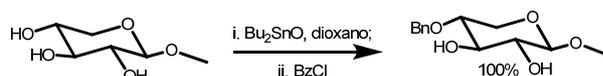


Esquema 1.8 - Benzoilação de um glucopiranosídeo (estanileno de diol-*trans* ladeado por substituinte axial).



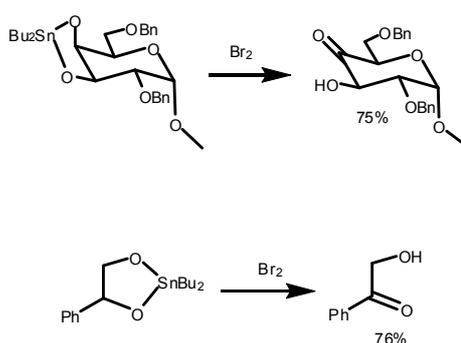
Esquema 1.9 - Benzoilação de um glucopiranosídeo (estanileno de diol-*trans* ladeado por substituinte equatorial).

Se há a presença de centros desóxi-, as reações adjacentes a estes centros são favorecidas (MARTIN *et al*, 1983). Acetais dibutilestanilenos em dióis terminais normalmente reagem preferencialmente no átomo de oxigênio primário (Esquema 1.10).



Esquema 1.10 - Benzoilação de Xilopiranosídeo

Em contrapartida, reações de oxidação usando bromo ou *N*-bromo-succimida usualmente geram o produto da reação no oxigênio evidentemente menos reativo (Esquema 1.11). Assim, para estas reações, acetais dibutilestanilenos de dióis *cis* em anéis de piranose reagem no átomo de oxigênio axial (DAVID & THIÉFFRY, 1979; DEN DRIJVER *et al*, 1986), e os situados em dióis 1,2-terminais reagem no oxigênio secundário.



Esquema 1.11 - Oxidação regioseletiva com Br₂

As razões para a regioseletividade dessas reações são difíceis de explicar, visto que os grupos acila e silila podem sofrer rearranjos sob estas condições.

A fim de simplificar esta abordagem, serão analisadas as reações de tosilacão (que não utilizam nucleófilos aditivos), pois os produtos desse tipo de reação não sofrem rearranjo (KONG & GRINDLEY, 1994).

As reações de tosilacão de acetais dialquilestanileno de dióis 1,2-terminais têm como produtos principais os resultantes de reação no oxigênio primário, quando o estanho tem como grupos alquila duas butilas. Porém, a regiosseletividade é inversa se estes grupos alquila são substituídos por um grupo hexametileno cíclico (KONG & GRINDLEY, 1994). O uso de grupos alquila mais volumosos ou impedidos que o grupo butila torna a reação mais lenta, além de aumentar os rendimentos de produtos da reação no oxigênio secundário. A regiosseletividade, nessas condições, está relacionada com a estrutura e reatividade das espécies diméricas dos acetais dialquilestanileno, que são as predominantes na solução. Dentre os dímeros existentes, somente **39** (Figura 1.15, referente à reação modelo de 1,2-propanodiol) se encontra em quantidades detectáveis no meio, o qual possui ambos os oxigênios primários tricoordenados, pois este dímero mantém os substituintes do átomo de carbono secundário afastados dos grupos alquila do estanho. Os oxigênios tricoordenados são *menos reativos* que os oxigênios dicoordenados, e *menos impedidos*, visto que os dicoordenados estão nas posições apicais mais reativas da bipirâmide trigonal do estanho, e mais impedidos pelos grupos butila ligados ao estanho. Apesar disso, o produto principal da reação de tosilacão neste substrato se dá no oxigênio dito supostamente menos reativo (o tricoordenado). Ao aumentarmos o volume do substituinte no estanho, ou quando ele se torna menos capaz de evitar interações estéricas com o substituinte secundário, são reduzidas as proporções dos dímeros menos populosos, já que a interação entre os grupos alquila mais volumosos do estanho com o substituinte do carbono secundário seria um adicional de instabilidade para estas espécies. A existência de um único dímero, cuja reação gerasse tanto o produto principal quanto o produto secundário, em proporções equilibradas, levaria ao aumento das quantidades dos produtos secundários (Esquema 1.12).

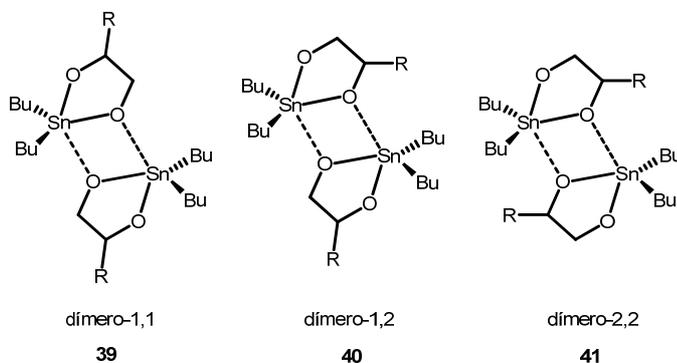
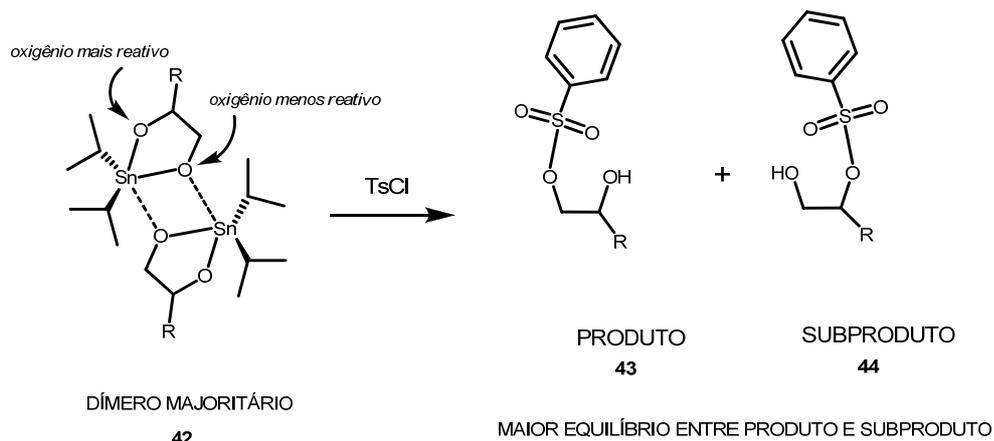
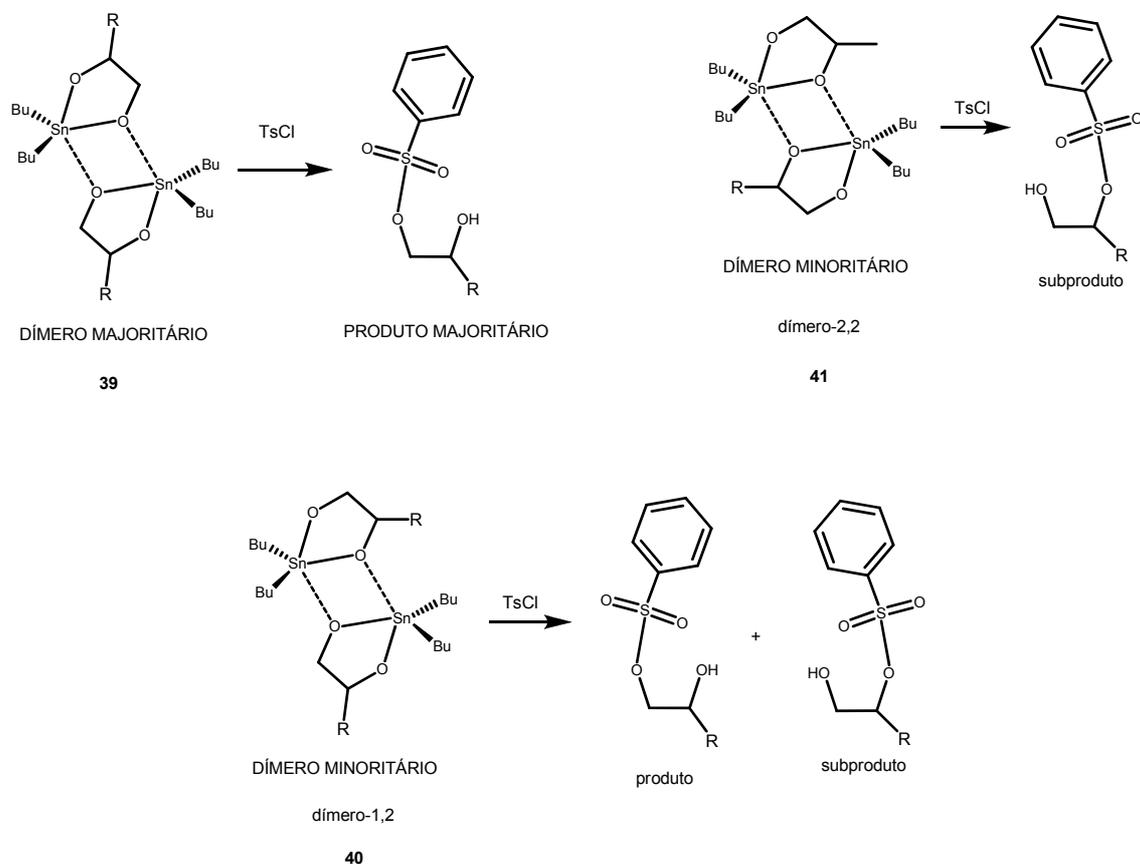


Figura 1.15 - Dímeros do acetal dialquilestanileno do 1,2-propanodiol.



Esquema 1.12 - Efeito do aumento do volume dos grupos alquila na regioselectividade

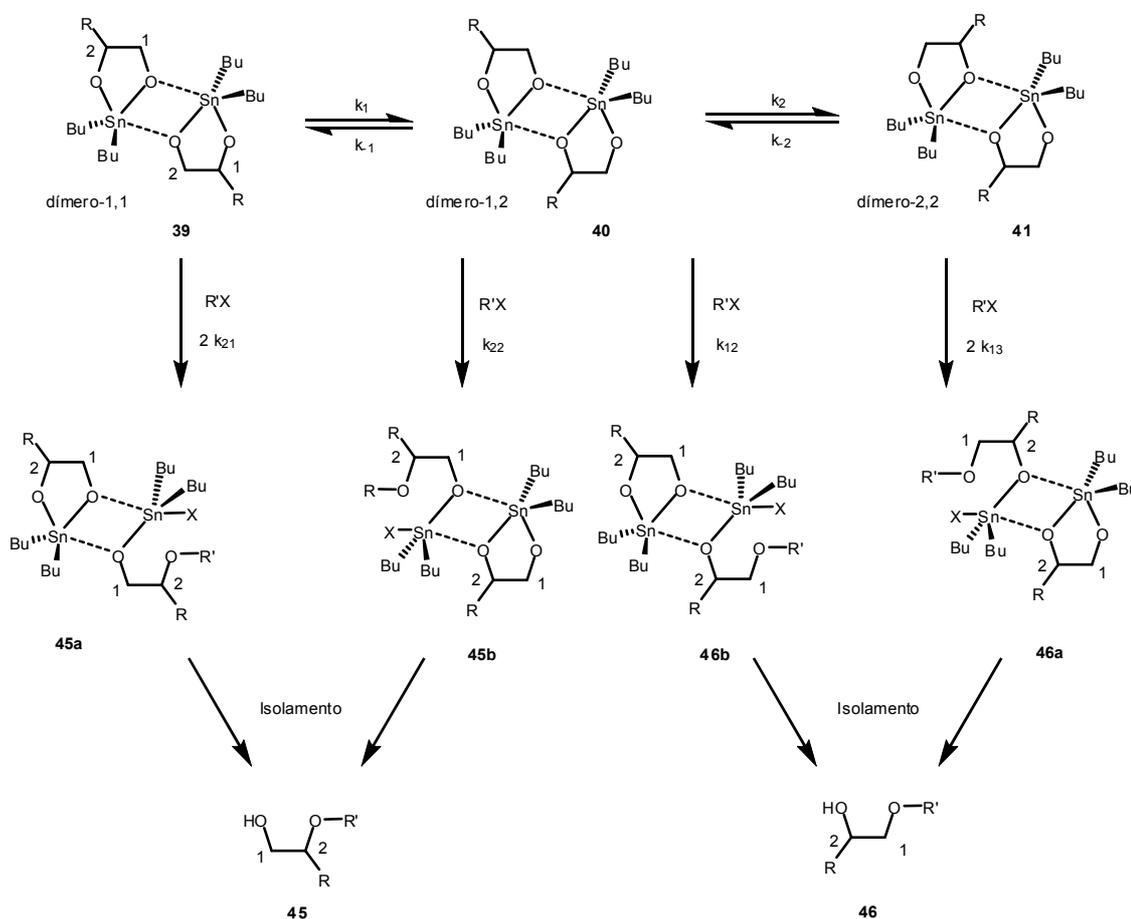


Esquema 1.13 - Reatividade dos dímeros do acetal dialquilestanileno do 1,2-propanodiol

A presença de monômeros como intermediários é pouco conhecida nestas reações, em parte porque estão menos presentes que os dímeros, e porque não se espera que os átomos de oxigênio nestas espécies sejam mais reativos que nos dímeros. Qualquer ganho em reatividade ocasionado pela diminuição do impedimento espacial para a aproximação do eletrófilo seria acompanhado do aumento da densidade eletrônica no estanho, que pode ser um efeito imediatamente anterior à formação do dímero.

Resultados obtidos para dióis *trans* de anéis de piranose não convergem com esta conclusão. Se somente um dímero simétrico está presente em solução, como determinado por espectroscopia de RMN- ^{119}Sn , reações de acilação regioseletiva são obtidas onde o ataque ocorre no oxigênio dicoordenado do dímero. Quando há a presença de dímeros, observam-se misturas de produtos (GRINDLEY & THANGARASA, 1990).

Os resultados dessas reatividades podem ser explicados por um esquema cinético (Esquema 1.14) (GRINDLEY, 1998; KONG & GRINDLEY, 1994; BREDENKAMP & SPIES, 2000). Esse esquema se aplica quando um dos dímeros simétricos de simetria C_2 **39** é consideravelmente mais populoso do que o outro dímero simétrico C_2 **41**, com o dímero assimétrico **40** sendo de concentração intermediária.



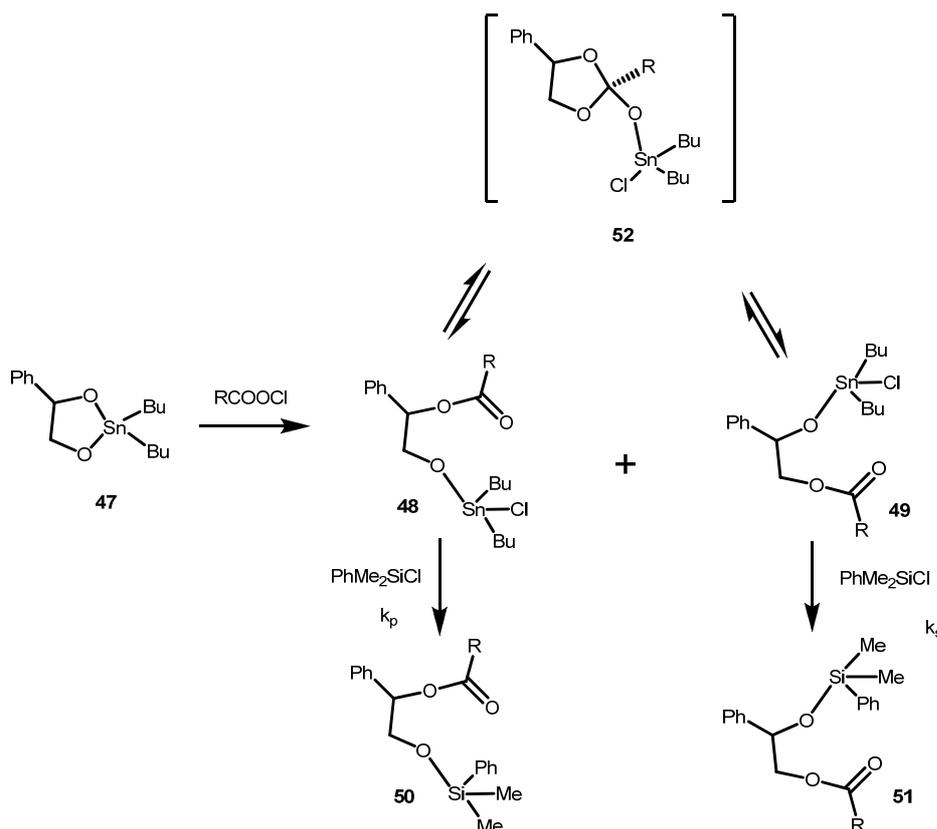
Esquema 1.14 – Reações dos dímeros de dibutilestanileno nos quais todas as reações ocorrem através de átomos de oxigênio dicoordenado e nos quais os produtos iniciais, **45a**, **45b**, **46a**, e **46b**, não rearranjam (adaptado de GRINDLEY, 1998).

A partir desse esquema, duas situações podem surgir:

1. A equilibração dos dímeros ser muito mais rápida que a reação (provavelmente tosilação ou alquilação). Logo, a regioselectividade dependerá da competição entre as velocidades de reação dos dois tipos de oxigênio, modificada pela razão das populações dos dois dímeros **39** e **40** (Esquema 14); ou

2. A reação ser muito mais rápida do que a equilibração dos dímeros (provavelmente oxidação por bromo). Assim, haverá dependência da concentração do eletrófilo (R'X)(Esquema 1.14).

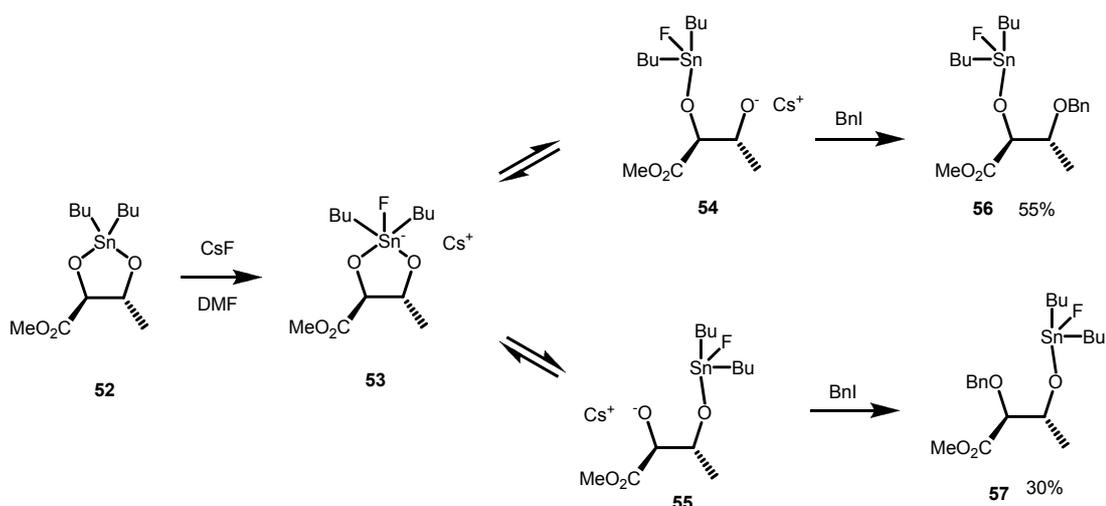
Em reações de acilação, podem ocorrer rearranjos nos produtos iniciais **48** e **49** (ROELENS, 1996) (Esquema 1.15). Estudos de RMN-¹H mostraram que a equilibração destas espécies ocorre rapidamente e que a posição de equilíbrio é altamente dependente da temperatura, favorecendo a espécie **48** em baixas temperaturas (-44°C). Porém, gradualmente se aproxima da mistura 1:1 às temperaturas mais altas, como 57°C, que foi a mais alta dentre as estudadas.



Esquema 1.15 – Formação e equilibração de intermediários estaniados O-acilados (adaptado de GRINDLEY, 1998).

Sugeriu-se que os monômeros, coordenados com o cátion do aditivo nucleofílico, poderiam se dissociar e formar um oxianion estabilizado por este cátion (geralmente brometo ou iodeto de tetrabutilamônio, CsF ou KF) (ALAIS & VEYRIÈRES, 1987;

NAGASHIMA & OHNO, 1991). Esta sugestão é ilustrada no esquema 1.16, através do exemplo da mistura de produtos obtidos do metil-(2*S*, 3*R*)-2,3-diidróxibutanoato. Nesse composto, a reação (via outro processo não estanileno) no átomo de oxigênio da hidroxila ligeiramente menos ácida é favorecida. O fluoreto ataca o átomo de estanho de **52** para formar um intermediário pentacoordenado **53**, o qual entra em equilíbrio com os ânions alcóxidos altamente reativos (**54** e **55**). Assim, o ânion mais reativo (mais distante do grupo carboxila no exemplo mostrado) reagirá em maior extensão.



Esquema 1.16 – Mecanismo proposto para o efeito do fluoreto de céσιο nas reações dos acetais de dibutilestanho (adaptado de GRINDLEY, 1998).

No caso dos haletos de tetrabutílamônio, talvez tanto os monômeros coordenados quanto os intermediários aniônicos sejam extremamente instáveis e reativos. Assim, haveria a possibilidade da reatividade não estar diretamente relacionada aos dois ânions, podendo a etapa final de benzilação ser antecipada, ocorrendo no próprio monômero coordenado e de maneira muito mais reativa (GRINDLEY, 1998).

1.2.6. A dinâmica dos estanilenos nas reações de acilação

1.2.6.1 Migração intermolecular dos estanilenos

Nas reações de substituição eletrofílica regioseletiva os estanilenos atuam principalmente como dímeros, podendo também se apresentar como oligômeros. Nos dímeros, um oxigênio do diol encontra-se na posição apical, e o outro na posição equatorial do poliedro de coordenação de um dos átomos de estanho. O oxigênio apical mostra-se

como o mais reativo, e o outro átomo de oxigênio tem sua densidade eletrônica diminuída, em virtude da tricoordenação com o outro átomo de estanho, da outra metade do dímero.

A regioesletividade também se manifesta em reações com derivados dibutilestanhos de trióis, tetróis e outros polióis. Em muitos casos, como visto em mono- e dissacarídeos parcialmente protegidos (DAVID *et al*, 1981; ALAIS *et al*, 1983), somente uma hidroxila é substituída em detrimento das demais. Assim, a diferenciação não se dá somente entre os dois grupos hidroxila de um diol, mas também pode ocorrer a seleção de um par de hidroxilas dentre as várias combinações possíveis num poliol. Porém, o sítio reativo nem sempre é aquele que se espera.

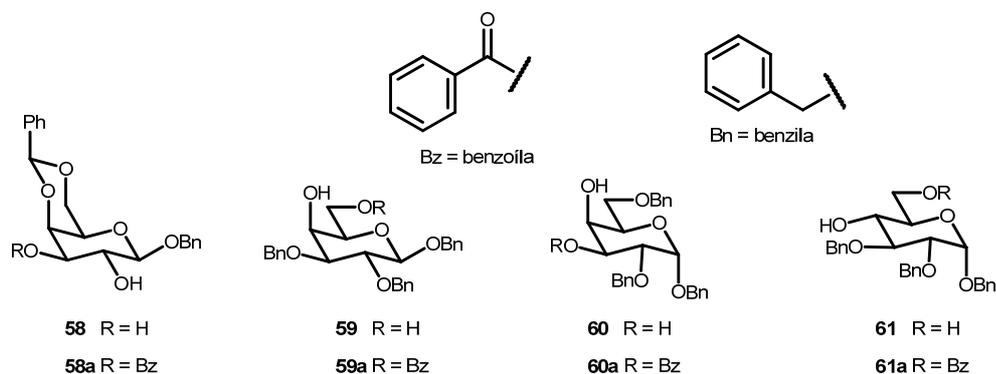
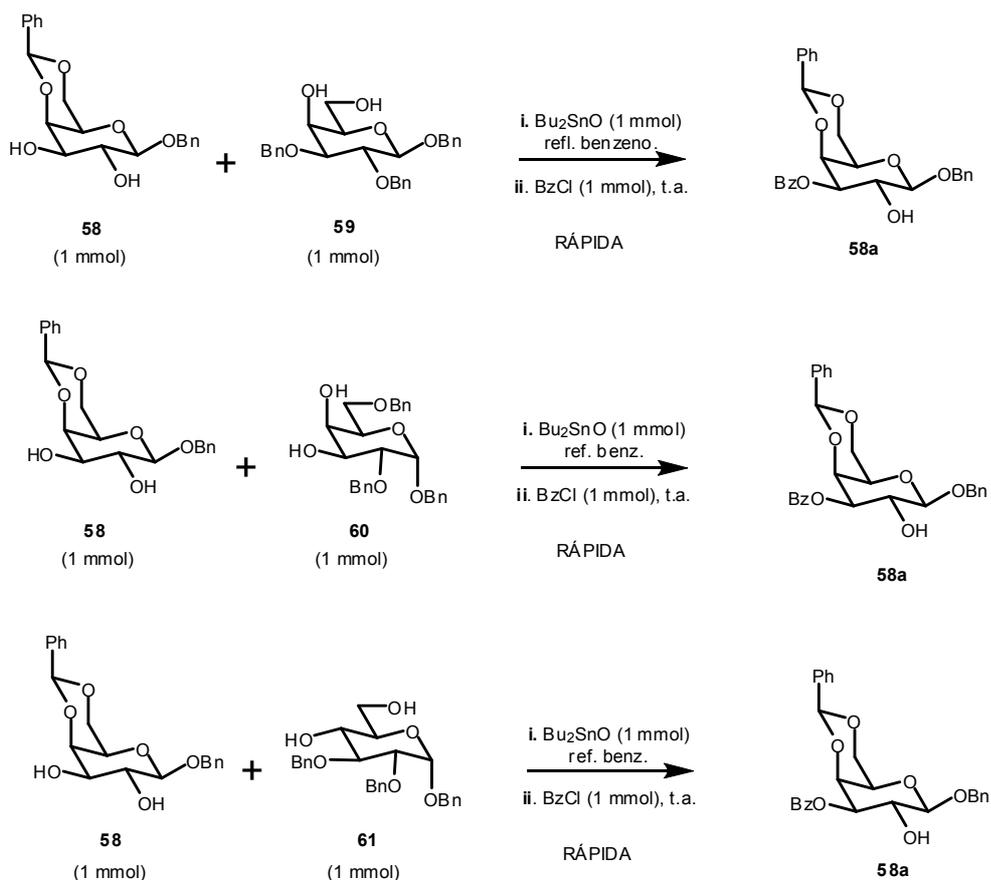


Figura 1.16 – Glicosídeos protegidos

Para ajudar a dirimir as dúvidas existentes sobre a regioespecificidade nas substituições via estanilenos, DAVID e MALLERON (2000) elaboraram 4 experimentos competitivos, com pares de derivados de dióis protegidos dos glicosídeos **58**, **59**, **60** e **61** (Figura 1.16).

Quando são tratados os derivados estanilenos de **58**, **59**, e **61** com cloreto de benzoíla à t.a., são obtidos os benzoatos **58a**, **59a**, e **61a** (Figura 1.16) numa reação de menos de 5 minutos. A benzoilação do estanileno de **60** é uma reação muito lenta, necessitando de 24 h à t.a., nas mesmas condições anteriores. O produto **60a** é obtido regioespecificamente com rendimento de 74%. Experimentos competitivos foram conduzidos primeiramente entre os pares de derivados (**58** e **59**), (**58** e **60**), (**58** e **61**) e (**59** e **60**). Em cada experimento, a mistura de 1 mmol de cada um dos componentes foi tratada com 1 mmol de óxido de dibutilestanho e aquecido ao refluxo do benzeno. O cloreto de benzoíla (1 mmol) foi adicionado à solução após esta ser resfriada à t.a. Nos 3 primeiros experimentos, a reação foi rápida como se esperava, e forneceu o benzoato **58a** do diol-*trans* praticamente como produto único (Esquema 1.17).

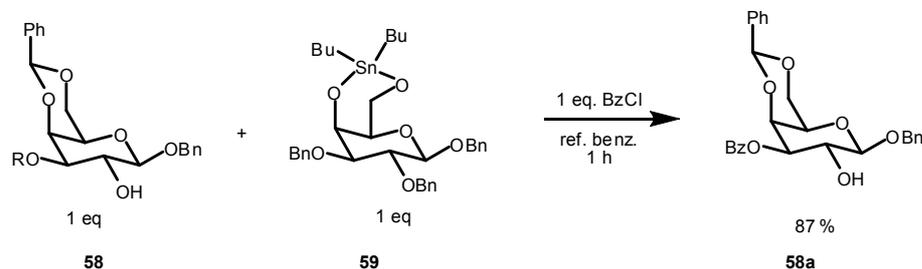


Esquema 1.17 – Reações competitivas com diferentes glicosídeos

Por outro lado, a benzoilação no experimento **59** versus **60** foi lenta e necessitou de 24 h para se completar, tendo como produto principal o benzoato primário **59a**. Curiosamente, o estanileno de **59**, por ser altamente reativo, praticamente não esteve presente no meio sem estar envolvido no ataque da benzoilação, visto que esta reação ocorre em menos de 5 minutos nessas condições. Portanto, durante 24 h à t.a., o grupo dibutilestanho migrou de **60** para **59**. O equilíbrio entre os estanilenos de **59** e **60**, o qual se mostrou em favor de **60**, foi deslocado pela remoção do estanileno de **59** em virtude da benzoilação rápida.

De modo geral, esta observação é semelhante à feita por Leigh e colaboradores (LEIGH *et al*, 1994), que concluíram que uma reação lenta num sítio favorece a substituição em outro. Porém, segundo o experimento descrito, a migração do grupo Bu_2Sn acontece indubitavelmente através de uma reação intermolecular. A realidade dessa migração poderia ser demonstrada diretamente: um equivalente do estanileno gerado em **59** foi refluxado por 1 h em benzeno com 1 equivalente do galactosídeo **58**, e a composição da mistura foi determinada como no protocolo de benzoilação descrito acima. Pelas intensidades dos

sinais dos hidrogênios geminais dos grupos benzoato no espectro de RMN-¹H da mistura dos benzoatos, pôde-se calcular que ela continha 87% do benzoato de **58** (Esquema 1.18).



Esquema 1.18 – Experimento competitivo de benzoilação de galactosídeos

Contudo, descobriu-se que a migração dos grupos Bu_2Sn se dá rapidamente à t.a. sob as condições de benzoilação: para uma solução do estanileno de **59** em benzeno à t.a., foi adicionado primeiro 1 equivalente do diol-*trans* **58** em solução de oxolano, e, após 10 minutos, 2 equivalentes de cloreto de benzoíla. A análise da mistura reacional por cromatografia em camada fina indicou a presença do produto **58a** após 10 minutos, e completa benzoilação após 15 minutos, sem traços visíveis de **59a**.

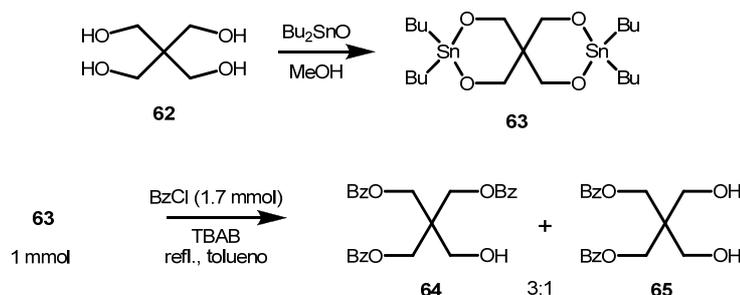
Esses experimentos indicam a existência de um equilíbrio intermolecular entre derivados estanilenos, nas condições para a formação e utilização destes. Dessa forma, pode-se crer numa generalidade para esta reação intermolecular, ou seja, a migração do estanileno de um par de átomos de oxigênio para outro em um poliol puro é intermolecular. Assim, a reação intermolecular permite a migração do átomo de estanho para qualquer posição, ainda que distante, por exemplo, da glicose para o resíduo de galactose no lactosídeo. Essas migrações intermoleculares favorecem o sítio onde a substituição é mais rápida por deslocamento do equilíbrio, e parece ser a causa principal da regioselectividade em substituições via estanilenos.

1.2.6.2. Tripla ativação

De maneira surpreendente, DAVID (2001) descreve um fenômeno que revela um comportamento até então não observado para reações envolvendo organoestanhos. Ao refluxar uma mistura de pentaeritritol **62** com dois equivalentes de óxido de dibutilestanho em metanol, seguido de cuidadosa evaporação, gerou o acetal bis(dibutilestanileno) do pentaeritritol **63** (Esquema 1.19). Como esperado, ao ser tratado com brometo de benzila em presença de TBAB em refluxo com tolueno, a reação produziu 70% do éter dibenzílico, tal como já se havia obtido por outra rota. Acredita-se que o modo de preparação acima

descrito seja o modo de acesso mais conveniente a este éter, visto que outros processos, passando pelo derivado benzilidênico, se dão em 3 etapas (WEBER, 1982) .

Por analogia, acreditava-se que a benzoilação do mesmo acetal bis(dibutilestanileno) **63** à t.a. produziria um dibenzoato de maneira também eficiente. Com efeito, a reação de 1.7 mmol de cloreto de benzoíla com 1 mmol do estanileno deu uma mistura de 3:1 do tribenzoato **64** (como produto principal), com o dibenzoato **65** como produto secundário (Esquema 1.19). Praticamente todo o cloreto de benzoíla foi consumido, enquanto 43% do material de partida não reagiu. Este fato sugere que a *terceira benzoilação* de **65** para produzir **64** se dá de maneira mais rápida que as duas primeiras benzoilações do intermediário **63**. O mesmo experimento com 3.4 mmol ou 6.9 mmol de cloreto de benzila resultou somente no tribenzoato, o qual rendeu 70% sem nenhum di- ou tetrabenzoato (ORTHNER & FREYSS, 1930).



Esquema 1.19 – Benzoilação do pentaeritritol.

1.2.6.3. Versões catalíticas

O caráter dinâmico dos acetais estanilenos e a possibilidade de reuso destas espécies nas reações de polióis evocaram mais recentemente o desenvolvimento de versões catalíticas, mais especificamente em reações mais rápidas: tosilações, acilações, etc.. Essas possibilidades foram investigadas em diversos trabalhos, os quais confirmaram e descreveram resultados bastante promissores do ponto de vista sintético.

Os efeitos catalíticos do óxido dibutilestanho foram exemplificados na reação de tosilação, onde um estudo comparativo foi realizado (MARTINELLI *et al*, 1999). Em experimentos separados, 1-fenil-1,2-etanodiol **66** foi tratado com TsCl (1,05 equivalente) e Et_3N (1 equivalente) em CD_2Cl_2 , em presença e ausência de Bu_2SnO catalítico (Esquema 1.20). A conversão ao derivado monotosilato **67** do diol foi seguida por RMN^{-1}H em função do tempo (Figura 1.17). A partir deste estudo, fica evidente que a reação catalisada pelo Bu_2SnO é visivelmente mais rápida que a versão não-catalisada.

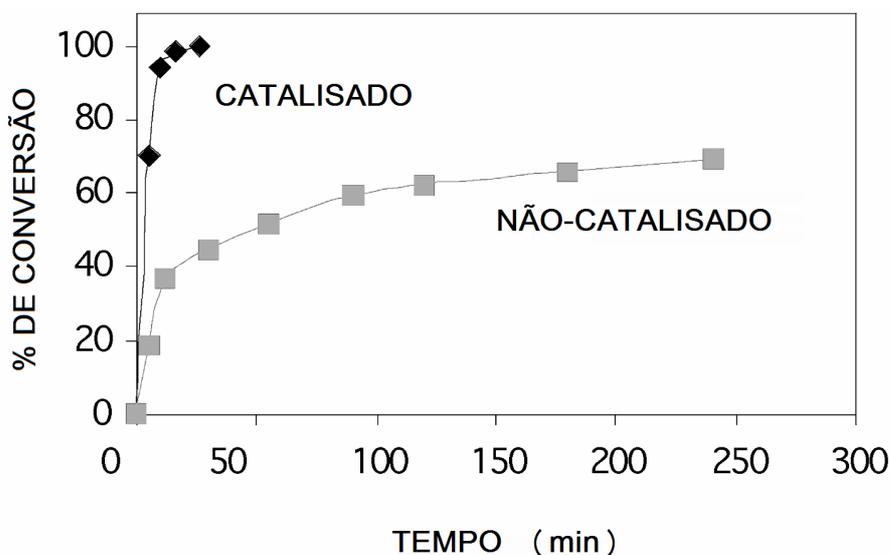
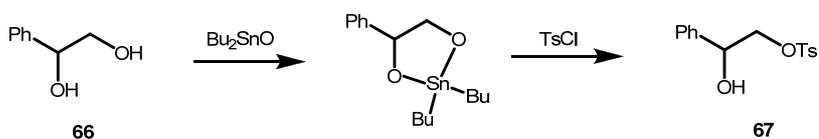


Figura 1.17 – Demonstração da eficiência catalítica do emprego do reagente organoestanho na reação de tosilização do 1-fenil-1,2-etanodiol **66** (adaptado de MARTINELLI *et al*, 1999)



Esquema 1.20 – Tosilação de **66** catalisada por Bu_2SnO

Outro exemplo, utilizando quantidades catalíticas do reagente organoestanho, foi mostrado para a reação de obtenção de derivados monobenzoilados de 1,2-dióis (IWASAKI *et al*, 2000). A reação se deu entre o 1,2-diol e menos de 0,01 equivalente molar do óxido de dibutilestanho em condições brandas. Recentemente, o mesmo grupo (DEMIZU *et al*, 2008) demonstrou pela primeira vez um processo catalítico (5%) de proteção de hidroxilas em açúcares totalmente desprotegidos. Foi utilizado dicloreto de dimetilestanho (Me_2SnCl_2), ao invés do óxido, promovendo a funcionalização regioseletiva dos substratos.

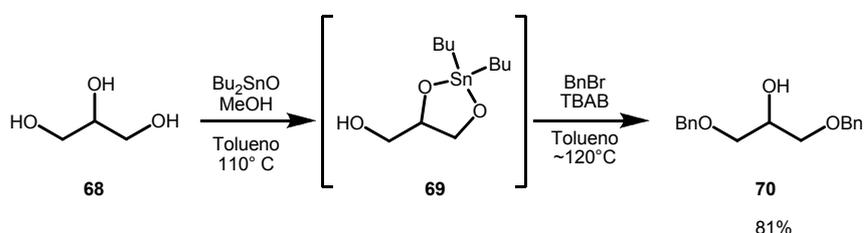
A maioria das reações de acilação e alquilação com óxido de dibutilestanho, descrita pela literatura, emprega os reagentes em quantidades mais que estequiométricas. Porém, quando a reação se dá em microondas, quantidades catalíticas de Bu_2SnO são utilizadas (MORCUENDE *et al*, 1994; HERRADON *et al*, 1995, MORCUENDE *et al*, 1996). Isto indica claramente que uma quantidade estequiométrica do reagente não é necessária. Corroborando com esta suspeita, foi conduzido um estudo (MACINDOE *et al*, 1996) onde quantidades catalíticas de uma resina, suportando o reagente estanileno, foram usadas na

funcionalização seletiva de carboidratos. Também foi descrito o uso de dicloreto de dimetilestanho (Me_2SnCl_2) como um catalisador eficiente de monofuncionalização de um substrato diólico (MAKI *et al.*, 1998, IWASAKI *et al.*, 1999; IWASAKI *et al.*, 2000). A possibilidade de se realizar experimentos com quantidades não-estequiométricas dos reagentes é algo desejável, particularmente quando lidamos com compostos altamente tóxicos e de difícil remoção do meio reacional, como reagentes alquilestanhos lipofílicos (BUCHER & CURRAN, 2000).

1.2.6.4. Estabelecimento das Reações de Alquilação por Ativação Múltipla Direta

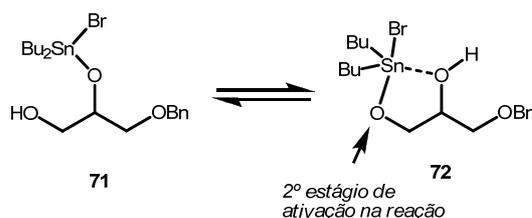
Há alguns anos atrás (DA SILVA, 2002), nosso grupo identificou um processo de diproteção direta de polióis via seus derivados monoestânicos, no qual as espécies organoestanho envolvidas eram reutilizadas no meio.

Durante estes experimentos preliminares, observamos que o derivado monoestânico do glicerol **69** (Esquema 1.21) reagiu com BnBr a 120°C , através de um protocolo otimizado da metodologia de VEYRIÈRES-DAVID (AUGÉ *et al.*, 1976; DAVID *et al.*, 1981; SIMAS *et al.*, 2003), gerando o derivado 1,3-di-O-protégido **70** eficientemente em uma única etapa.



Esquema 1.21 - Di-O-benzilação de glicerol usando Bu_2SnO equimolar

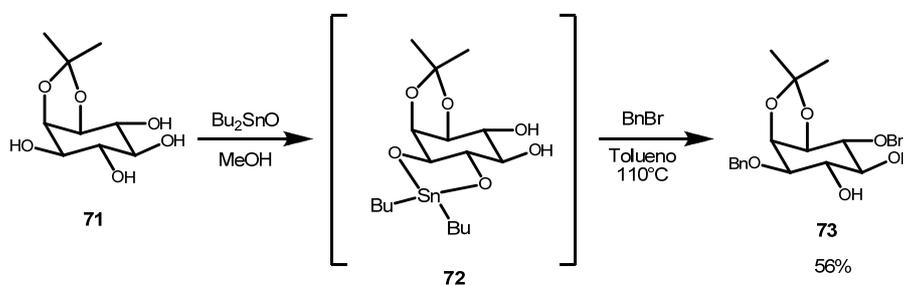
Estes resultados indicam que haloestâniléteres, como **71** (Esquema 1.22) formados durante o processo, apresentam uma nucleofilicidade significativa sob condições adequadas. O organoestanho **72**, efetivamente responsável pelo segundo estágio de alquilação, é formado depois de rearranjo rápido na espécie **71**.



Esquema 1.22 – O-alquilação adicional via bromoestânilétere

A formação do produto **70** foi concorrente à do produto monoalquilado, mesmo quando a reação se deu a 80°C e sob a mesma concentração (~0,3M).

Então, a fim de determinar se esse processo de ativação repetida dos grupos hidroxila poderia se estender a substratos mais complexos, procedeu-se a reação do derivado monoestânico do *myo*-inositol **72** (possivelmente acompanhado de um ou dois organoestanhos regioisoméricos) (Esquema 1.22). Com efeito, o diéter **73** foi formado seletivamente, com rendimento moderado (56%), juntamente com uma mistura de produtos mono-*O*-alquilados (em C₃ ou C₆) inseparáveis. O mesmo produto havia sido obtido anteriormente, através de reação utilizando 2,0 equivalentes de estanho (Gigg *et al*, 1994; Simas *et al*, 2003), apesar de espécies químicas diferentes estarem envolvidas no segundo estágio de *O*-proteção.



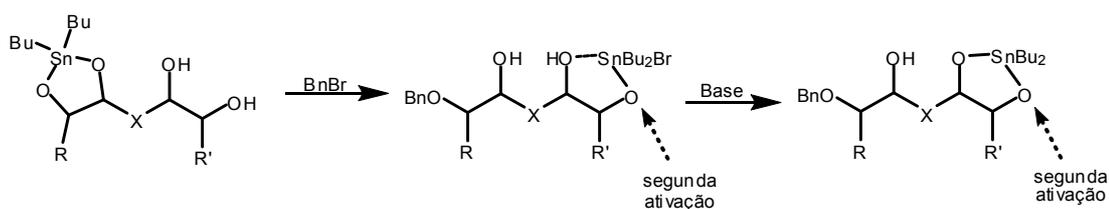
Esquema 1.22 - Di-*O*-Benzilação seletiva do tetrol **71** usando Bu₂SnO equimolar.

Esse modo de reatividade somente seria eficiente, e, portanto observável, em transformações conduzidas em meios concentrados (~0,3 M), como foi estabelecido por um estudo paralelo à presente dissertação (DA SILVA, 2008).

Mais recentemente, AL-MUGHAID & GRINDLEY (2004) mostraram dois casos de ativação múltipla de monoestânicos derivados de substratos mais simples, onde o problema da regioseletividade não está presente (trióis primários). Também observaram que, na presença de DIPEA, uma amina terciária, era possível forçar a reação a consumir todo o material na conversão aos produtos de poliproteção. Justificou-se o efeito da base como uma consequência da regeneração de acetais estanílicos a partir de bromoestaniléteres formados após cada etapa de mono-*O*-alquilação.

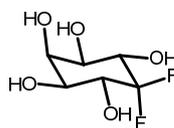
2. OBJETIVO

Estudar uma nova metodologia para reações de proteção múltipla e seletiva em polióis via ativação repetitiva de grupos hidroxila, através de processos de regeneração de intermediários do tipo acetal estanileno (Esquema 2.1), segundo dados preliminares obtidos pelo grupo. Esperávamos obter produtos com alto grau de quimio- e regioseletividade. Desse modo, focamos nosso interesse em estabelecer a exequibilidade de di-, tri- e tetra-O-proteções seletivas em polióis mostrando diferentes padrões estruturais.



Esquema 2.1 – Dupla ativação de polióis via reagente organoestanho.

Os resultados desta investigação permitiriam o encurtamento e otimização da rota sintética para obtenção do produto 5-desoxi-5,5-difluor-*myo*-inositol **74** (Figura 2.1), com promissor potencial biológico, como observado para outros ciclitóis fluoretados (SCHEDLER & BAKER, 2004).



74

Figura 2.1 - 5-desoxi-5,5-difluor-*myo*-inositol

3. JUSTIFICATIVA DO TRABALHO

O estabelecimento de novas formas de emprego eficiente de polióis como materiais de partida na construção de moléculas de interesse (p. ex. oligossacarídeos, derivados do *myo*-inositol) permanece como um objetivo relevante para a área de Síntese Orgânica. Um dos problemas destes processos é a necessidade de diferenciação dos vários grupos hidroxila que estas estruturas carregam, o que tende a exigir várias etapas de síntese. Reagentes organoestanho, principalmente os acetais estanileno, são amplamente empregados com este intuito, mas apresentam a desvantagem de exigirem quantidade estequiométrica do reagente precursor (Bu_2SnO) por porção diol a reagir. A metodologia sob estudo neste trabalho é relevante, principalmente por preconizar a utilização de Bu_2SnO em proporções menores (~1.0 eq. mol.) dos que as observadas na literatura. Tal ferramenta sintética dá mais um passo na expansão da Química Verde por diminuir a produção de rejeitos, e também por minimizar o número de etapas de proteção.

A aplicação da metodologia proposta à obtenção do derivado difluoretado do *myo*-inositol (5-desóxi-5,5-difluoro-*myo*-inositol) é interessante porque põe à prova as possibilidades desta metodologia, e permite demonstrar os reflexos desta sobre a economia sintética.

4. ESTRATÉGIA E METODOLOGIA

A escolha dos materiais de partida mostrou-se fundamental para o estudo sobre a seletividade nos polióis, a fim de garantir que a metodologia pudesse ser ensaiada nas reações envolvendo moléculas de padrões estruturais variados (Figura 4.1).

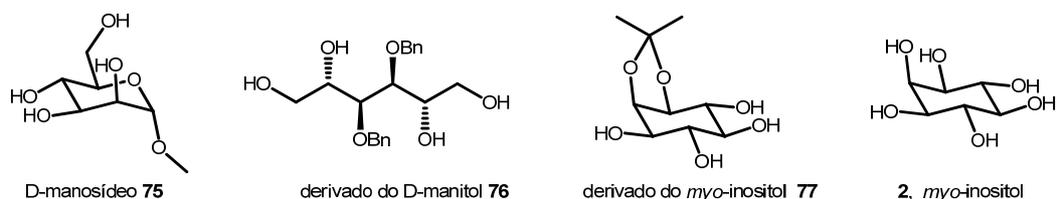
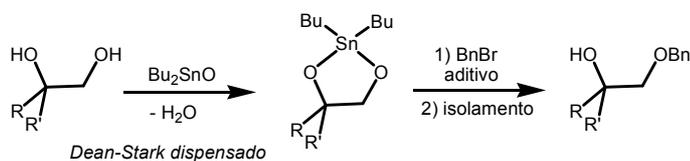


Figura 4.1 – Materiais de partida utilizados.

Na preparação dos derivados monoestânicos destes substratos, seguiu-se o protocolo otimizado (síntese simplificada e condições efetivamente necessárias para reações destas espécies organometálicas com BnBr) desenvolvido anteriormente pelo grupo (SIMAS *et al*, 2003). Conforme mencionado anteriormente, investigações prévias em nosso laboratório (DA SILVA, 2002) haviam determinado que, na reação de determinados substratos sob essas condições, a reutilização da espécie organoestanho durante o processo, viabilizando a ativação múltipla de grupos hidroxila ocorre naturalmente. Contudo, os rendimentos alcançados foram moderados para substratos mais resistentes, e o desenvolvimento de um protocolo de ampla aplicabilidade mostrou-se necessário. Assim, foi planejado o uso de base (DIPEA), que poderia mediar a reforma no meio reacional de acetais estânicos a partir dos haloestâniléteres formados após a primeira etapa de ativação (vide introdução) (AL-MUGHAIID & GRINDLEY, 2004).



Esquema 4.1 – Obtenção de derivado diol monobenzilado

Como o grupo estabeleceu recentemente (DA SILVA, 2008) que a ativação múltipla via organoestânicos (com ou sem base) somente ocorre produtivamente em misturas reacionais concentradas (~0,3M), tal variável foi considerada neste estudo.

4.1. Reações do D-manosídeo **75** e do derivado do D-manitol **76**

O uso do manosídeo **75** como arcabouço polioliol nos possibilitaria observar as particularidades da metodologia em um carboidrato cíclico mais sensível a reações em condições menos brandas. Neste caso, os grupos 1,2- e 1,3-diol são contíguos, enquanto no derivado do D-manitol **76** há porções 1,2-diólicas separadas. Nossa expectativa então era da formação regioseletiva dos produtos di-O-protegidos **78** e **79** (Esquemas 4.2 e 4.3) por intermédio de uma segunda ativação das hidroxilas via espécies organoestanho.



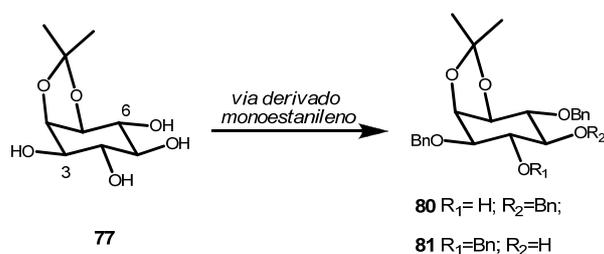
Esquema 4.2 – Síntese do manosídeo **78**



Esquema 4.3 – Síntese do derivado manitol **79**

4.2. Polibenzilação do acetonídeo do *myo*-inositol

A fim de obtermos respostas sobre a capacidade do método de ativar um terceiro grupo hidroxila de um polioliol, resolvemos avaliar a reação de triproteção direta do acetonídeo derivado do *myo*-inositol **77** (Esquema 4.4) nas condições planejadas. A obtenção dos derivados tri-benzilados **80** e **81** (mistura de regioisômeros referentes a mono-O-benzilação da posição 1,2-diol em C₄,C₅) já havia sido relatada (GIGG *et al*, 1994; SIMAS *et al*, 2003), e acreditou-se ser possível alcançar esses resultados, porém com economia sintética, uma vez que, nas condições adequadas, as espécies haloestaniéteres reformadas poderiam participar de ativações posteriores, levando aos produtos esperados.



Esquema 4.4 – Reação do acetonídeo **77**

Como já mencionado, a di-*O*-benzilação seletiva direta de **77** (grupos hidroxila em C₃ e C₆) já havia sido estabelecida. Assim, era necessário modular as condições experimentais de modo a forçar a conversão de **77** aos triéteres **80** e **81**.

4.3. Polibenzilação do *myo*-inositol livre

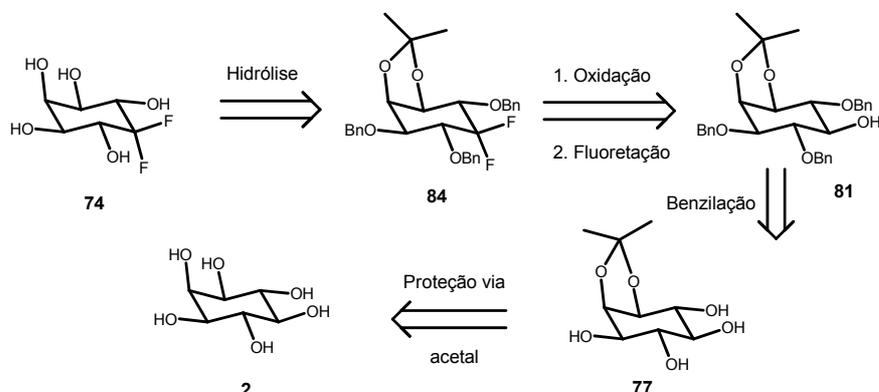
Em tese, seria possível efetuar a tri-*O*-benzilação direta do próprio *myo*-inositol, **2**, um poliol completamente desprotegido (Esquema 4.5). A expectativa era de que a metodologia asseguraria a ativação seletiva inicial dos grupos hidroxila em C₁ e C₃, livres neste caso, devido à formação de acetal estanileno de cinco membros *cis*, reconhecidamente mais reativo. A idéia era obter um dos dois triéteres, **82** ou **83**, em uma única etapa, a partir de **2**, com elevado grau de seletividade.



Esquema 4.5 – Polibenzilação direta do *myo*-inositol, **2**.

4.4. Síntese do 5-desóxi-5,5-difluoro-*myo*-inositol **74** (5,5-dFIns)

O 5,5-dFIns teria como precursor a substância completamente protegida **84**. A função difluoreto geminal de **74** seria originada a partir do álcool **80** (Esquema 4.6). Este intermediário poderia ser obtido, em uma única etapa, através da *metodologia de ativação (e O-alquilação) múltipla direta e seletiva de polióis* aplicada ao acetonídeo **77**. Isto garantiria o bloqueio seletivo dos grupos hidroxila nas posições C₃, C₄ e C₆. A substância **77** seria obtida por monoacetalização seletiva (C₁, C₂) do *myo*-inositol livre, **2**.

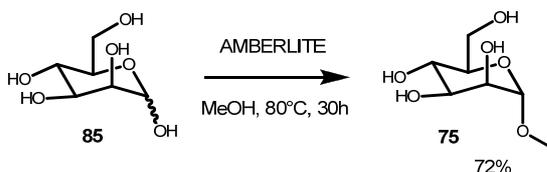


Esquema 4.6 – Análise retrossintética da obtenção de **74**.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Síntese do manosídeo **75**

A D-manose **85** foi submetida a uma acetalização por reação com MeOH, catalisada pela resina AMBERLITE IR 120 H, produzindo o manosídeo **75** (Esquema 5.1). O uso de uma resina ácida como catalisador possui certas vantagens para o isolamento, uma vez que o catalisador pode ser removido por filtração simples (BORNAGHI & POULSEN, 2005). Dessa forma, não há a necessidade de neutralização, com conseqüente formação de um sal ao fim da reação. A reação foi alcançada com bom rendimento.



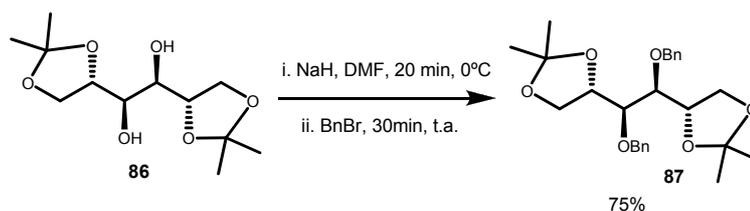
Esquema 5.1 – Síntese do manosídeo **75**

A confirmação da reação foi feita pela técnica de RMN-¹H (Espectro 1), que mostrou um simpleto em 3.23 ppm, caracterizando os hidrogênios metílicos, que se mostra como sinal característico do êxito da reação, além de um duplete em 4.69 ppm ($J = 4.13$ Hz) referente ao hidrogênio ligado ao carbono anomérico. O espectro de RMN-¹³C (Espectro 2) mostrou também sinais em 53.99 ppm (carbono metílico), 61.32 ppm (carbono metilênico), 101.01 ppm (carbono anomérico), contribuindo significativamente para a caracterização da estrutura.

Com a formação do glicosídeo **75**, a função hemiacetalica foi protegida, deixando os demais grupos hidroxila livres para os ensaios da metodologia a ser estudada.

5.2. Síntese do diéter derivado do D-manitol **87**

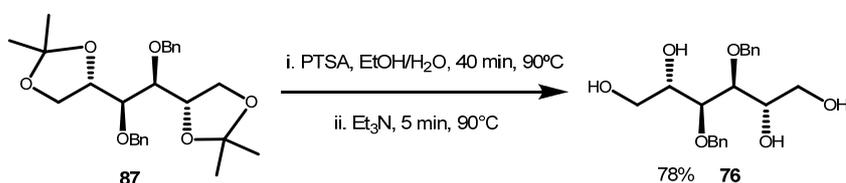
Inicialmente, o diacetônídeo do D-manitol **86** (Esquema 5.2) (CHITTENDEN, 1980) foi protegido por benzilação dos grupos hidroxila em C₃, C₄ via o dialcóxido, que resultou no produto dibenzilado **87** (Esquema 5.2), com rendimento satisfatório.



Esquema 5.2 – Síntese do diéter **87**

O espectro de RMN-¹H (Espectro **3**) apresentou um simpleto em 7.33 ppm, relativo à presença dos grupos fenila e outro em 4.70 ppm (grupos metileno benzílicos), evidenciando a incorporação dos grupos benzila. Também exibiu sinais em 1.34 e 1.42 ppm (metilas do acetal) e três grupos de sinais entre 3.78 e 4.26 ppm, (relativos aos CH do poliol não modificados). O espectro apresenta uma simplicidade visível, devido à simetria C₂ (Eixo) do produto obtido.

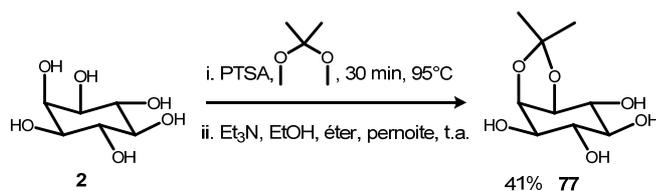
Posteriormente, o produto **87** sofreu hidrólise ácida dos acetais levando ao produto **76** (Esquema 5.3). Para esta etapa, foi empregado um procedimento de hidrólise mais simplificado desenvolvido pelo grupo, envolvendo quantidade controlada de H₂O. Esta modificação simples visa facilitar o isolamento de derivados de carboidratos mais polares, por evitar isolamento aquoso. A reação foi confirmada pelo espectro de RMN-¹H do produto (Espectro **4**), onde observam-se dois sinais largos em 1.70 e 2.27 ppm, característicos das hidroxilas, ora liberadas pela hidrólise. Há ainda a presença de sinais em 7.34 ppm (CH fenílicos), 4.62 ppm (CH₂ benzílicos) e, novamente, três grupos de sinais entre 3.53 e 3.96 ppm, confirmando o êxito da hidrólise com manutenção da estrutura original. Por comparação com o espectro do material de partida (Espectro **3**), fica evidente o desaparecimento dos sinais outrora exibidos em 1.34 e 1.42 ppm, confirmando a perda dos grupos metila do acetal.



Esquema 5.3 – Síntese do derivado tetrol **76**

5.3. Síntese do acetonídeo **77** derivado do *myo*-inositol, **2**

O *myo*-inositol **2** foi tratado com 2,2-dimetóxi-propano na presença de ácido, produzindo o acetonídeo **77** (Esquema 5.4) (GIGG *et al.*, 1985; DESAI *et al.*; 1994).



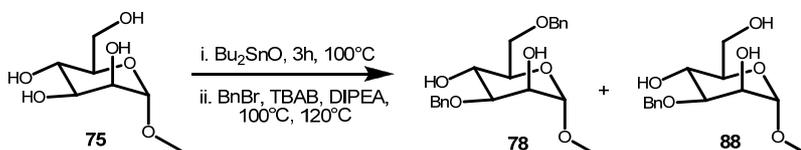
Esquema 5.4 – Síntese do acetonídeo **77**

A obtenção do acetonídeo **77** foi confirmada por seu espectro de RMN-¹H (Espectro **5**), com os simples em 1.45 e 1.59 ppm, condizentes com a presença dos grupos metila do acetal. Foram também observados os sinais referentes aos hidrogênios do arcabouço carbocíclico, com picos em 3.31 ppm (triplete, $J = 9.98$ Hz, duplo acoplamento axial-axial do hidrogênio em C₅), 4.54 ppm (triplete, $J = 4.70$ Hz, duplo acoplamento axial-equatorial em C₂), 3.66 ppm (quinteto, CH em C₄ e C₆) e os dois duplos dupletos, em 3.88-3.92 ppm (CH em C₃) e 4.10-4.14 ppm (CH em C₁).

5.4. Estudo das O-benzilações múltiplas seletivas mediadas por intermediários estanilenos

5.4.1. A reação do O-metil-D-manosídeo **75**

O manosídeo **75** reagiu com óxido de dibutilestanho (SIMAS *et al*, 2003), resultando no intermediário monoestanileno, possivelmente mais de uma espécie. Esta espécie reagiu com BnBr, levando a uma mistura, em bom rendimento global, do monoéter **88** (principal) e do produto **78**, resultante da di-O-alkilação seletiva dos grupos hidroxila em C₃ e C₆ (Esquema 5.5; tabela 5.1, entrada 1) (QUIN & GRINDLEY, 1994).



Esquema 5.5 – Reação do O-metil-D-manosídeo **75**

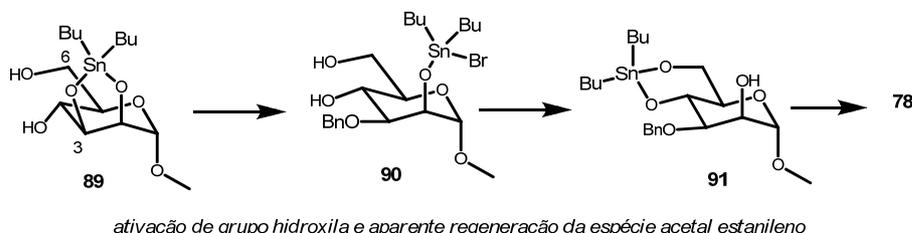
Entrada	Temperatura (tempo) (etapa ii) ¹	Produto 78 (%)	Produto 88 (%)
1	100°C (6h) 120°C (1h)	27	47
2	100°C (11h) 120°C (1h)	46	36

¹ Substrato reagiu a uma concentração de ~0,3M.

Tabela 5.1 – Diferentes condições da reação visando a diproteção direta do manosídeo **75**

A alteração no tempo de aquecimento a 100°C na etapa de O-alkilação de 6h (Entrada 1) para 11h (Entrada 2) provocou um aumento substancial no rendimento parcial do produto di-O-benzilado **78**, em detrimento do mono-O-benzilado **88** (Esquema 5.5).

A regioseletividade observada na reação de formação do diéter **78** já era esperada dado o padrão conhecido em reações de monoproteção via acetais estanilenos (vide seção 1.2.5.), nas quais há distinção de grupos hidroxila de porções 1,2- e 1,3-diólicas favorecendo grupos equatoriais (1,2-diol *cis* em sistemas de 6 membros) e primários (QUIN & GRINDLEY, 1994; HAQUE *et al.*; 1985).



Esquema 5.6 – Evolução plausível da reação de proteção dupla do manósídeo **75**

O manósídeo **75**, ao reagir com Bu_2SnO formou uma espécie acetal estanileno **89**, a qual em etapa posterior de O-alkilação produziu um derivado monobenzilado **88** em C_3 (Esquema 5.5). Acredita-se então que o acetal estanileno pode ser regenerado, nas condições empregadas, formando o novo acetal estanileno **91**. Este reagiu com o eletrófilo presente no meio ativando a hidroxila primária, por ser esta a mais reativa (DAVID & DE SENNYEY, 1979).

O detalhamento dos processos que permitem o deslocamento do grupo Bu_2Sn entre as posições a serem ativadas será realizado mais adiante em uma discussão conjunta.

A transformação química sofrida pelo material de partida ficou nítida ao se observar o espectro de RMN- ^1H (Espectro 6), onde se pôde notar um multiplete em 7.28-7.40 ppm, caracterizando os hidrogênios fenílicos (10H) e outro multiplete em 4.59-4.74 ppm, relativo aos metilenos da benzila (4H).

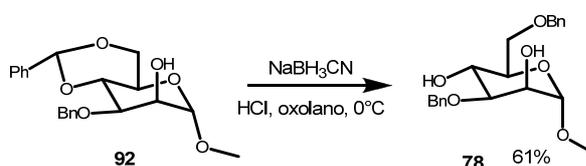
O Espectro de RMN- ^{13}C (Espectro 7) também colaborou com a caracterização do produto, ao exibir sinais em 127.73-128.66 ppm (fenilas), 100.54 ppm (carbono anomérico), 79.54 ppm (CH), 73.66 (metileno benzílico), 71.95 ppm (CH), 70.41 ppm (metileno benzílico), 70.31 ppm (CH), 67.79 ppm (CH) e 55.00 ppm (metila). Os dados aqui citados são consistentes com os da literatura (QUIN & GRINDLEY, 1994) para a mesma substância.

A presença dos dois grupos benzila no produto foi também atestada pelas absorções com frequências de 683 a 804 cm^{-1} (deformação angular fora do plano C-H), além das frequências de combinação (harmônicas) do anel aromático, entre 1800-2000 cm^{-1} (Espectro 8).

A literatura (QUIN & GRINDLEY, 1994), assim como investigações do grupo (DA SILVA, 2008), mostrou que o manósídeo **75** é um substrato delicado frente a esta classe de

reações. Assim, a obtenção de um rendimento moderado do produto de diproteção direta seletiva de **75** mostra que o uso de DIPEA realmente aumenta a eficiência destas reações, como ficará evidenciado nos resultados a seguir. Isto sugere que a base medeia a reforma de intermediários acetais estanileno (Esquema 5.7; vide discussão mecanística detalhada mais adiante), os quais são mais reativos que haloestaniléteres formados *in situ* após a primeira etapa de O-proteção.

O mesmo produto dibenzilado **78** foi obtido utilizando outra estratégia sintética (NOUMI *et al*, 1984), a partir do manosídeo monobenzilado **92**, necessitando, claramente, de mais de uma etapa para chegar ao mesmo produto (Esquema 5.7).

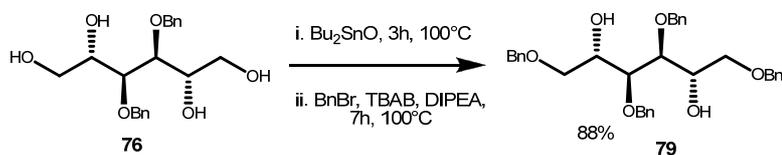


Esquema 5.7 – Síntese alternativa do manosídeo **78**

Os resultados obtidos na síntese do manosídeo diprotegido **78** (rendimento moderado de **78**, e bom rendimento global da mistura de produtos foram obtidos) sugerem que será possível, através de otimização, aumentar o rendimento químico desta substância.

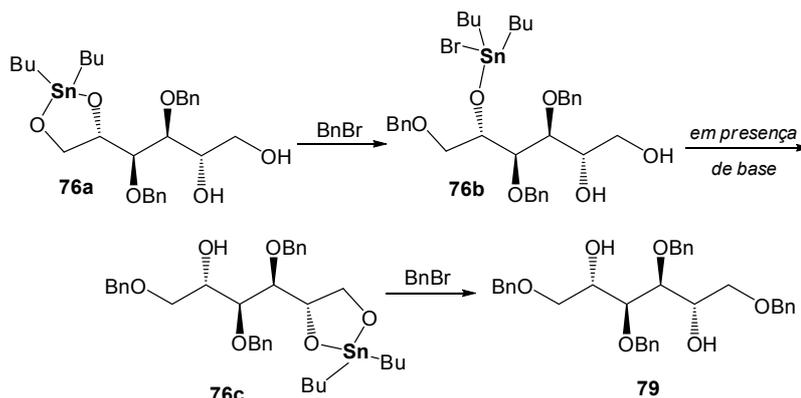
5.4.2. A reação do manitol tetrabenzilado **79**

O derivado diéter do D-manitol **76** foi convertido ao acetal monoestanileno correspondente (SIMAS *et al*, 2003) e, então, reagido com BnBr para formar o produto tetrabenzilado **79** (Esquema 5.8), como projetado.



Substrato reagiu a uma concentração de ~0,3M.

Esquema 5.8 – Síntese do manitol tetrabenzilado **79**



Esquema 5.9 – Evolução plausível da reação de formação de **79**

O derivado do D-manitol **76**, ao reagir com Bu_2SnO formou uma espécie acetal estanileno **76a**, a qual em etapa posterior de *O*-alquilação produziu um derivado tribenzilado **76b** (Esquema 5.9). Acredita-se então que o acetal estanileno pode ser regenerado, nas condições empregadas, formando o novo acetal estanileno **76c**. Este reagiu com o eletrófilo presente no meio, ocasionando **79** (Discussão mais aprofundada sobre a dinâmica das espécies organoestanho vem mais adiante).

A obtenção do manitol tetrabenzilado **79** foi confirmada por seu espectro de RMN- ^1H (Espectro 9), onde os sinais em 7.07-7.41 ppm (20H, hidrogênios fenílicos) e 4.37-4.68 ppm (8H, metilenos benzílicos) confirmam a presença dos 4 grupos benzila.

O espectro de RMN- ^{13}C (Espectro 10) colaborou na confirmação da estrutura, ao tornar evidente a simetria da molécula. Sinais em 138.07 ppm e 137.93 ppm (carbonos quaternários fenílicos), 128.46-127.77 ppm (carbonos terciários das fenilas), 73.88 ppm (par de metilenos benzílicos) e 73.43 ppm (par de metilenos benzílicos) comprovam a presença dos grupos benzila, adicionados através da reação. Os sinais em 78.22 ppm (carbonos 3 e 4 do esqueleto manitol), 71.26 ppm (carbonos 1 e 6), 69.92 ppm (carbonos 2 e 5) confirmam a simetria do produto.

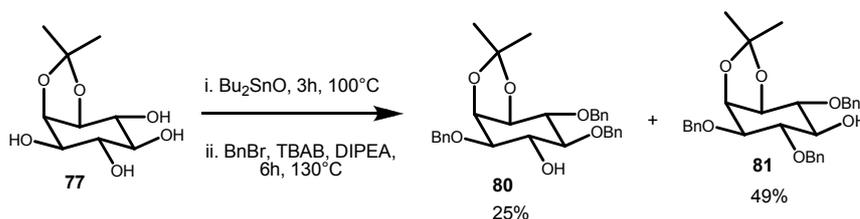
O espectro de IV (Espectro 11) também atestou a inserção dos grupos benzila no material de partida, pois exhibe a banda de absorção entre 904 e 698 cm^{-1} e as harmônicas entre 1586 e 2000 cm^{-1} , características da presença dos grupos benzila.

Os dados físicos reunidos para o produto **79** são consistentes com aqueles da literatura (NESS *et al.*, 1970) para a mesma substância.

5.4.3. A reação de tri-*O*-benzilação direta do acetonídeo **77**

O derivado acetonídeo do *myo*-inositol **77** foi tratado com Bu_2SnO (SIMAS *et al.*, 2003), gerando o intermediário monoestanileno, que reagindo com BnBr resultou nos

produtos regioisômeros tribenzilados **80** e **81** com bons rendimentos (Esquema 5.10). A reação se dá com seletividade elevada para as duas primeiras O-alkilações (nos grupos hidroxila em C₃ e C₆).



Substrato reagiu a uma concentração de ~0,3M.

Esquema 5.10 – Síntese dos produtos tri-O-benzilados **80** e **81**

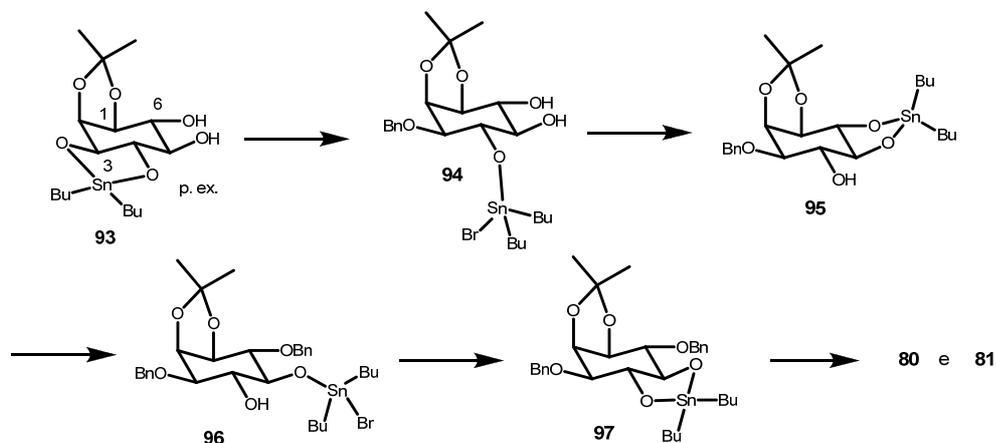
A confirmação dos produtos tribenzilados foi feita pela observação dos espectros de RMN-¹H destas substâncias. O espectro do regioisômero **80** (Espectro 12) apresentou sinais em 7.31-7.42 ppm (hidrogênios fenílicos) e 4.69-4.93 ppm (metilenos benzílicos), mostrando a presença dos grupos benzila. Também estão presentes os sinais em 2.64 ppm (sinal largo, 1 OH), 3.30 ppm (CH), 3.57 ppm (CH), 3.71 ppm (CH), multiplete em 4.01-4.17 ppm (2CH), 4.33 ppm (CH), relativos aos hidrogênios do anel inositol e os simpletos em 1.50 ppm e 1.35 ppm, referentes às metilas presentes no acetal.

No espectro de **81** (Espectro 13), em 7.31-7.42 ppm (CH do anel aromático), 4.93 ppm (2H) e 4.74-4.88 ppm (4H, metilenos das benzilas) encontramos os sinais que caracterizam o produto esperado da reação. Outros sinais colaboram com esta constatação, sendo estes situados em 4.34 ppm (CH), 4.14 ppm (CH), 3.85 ppm (CH), 3.71-3.76 ppm (CH, 2H), 3.56 ppm (CH) e 2.70 ppm (1OH), referindo-se aos hidrogênios ligados no anel do ciclitol, além dos simpletos em 1.55 ppm e 1.40 ppm (CH₃).

No RMN-¹³C de **81** (Espectro 14) figuram sinais em 138.52, 138.33 e 138.10 ppm (carbonos 4^{ários} das fenilas), 128.45, 128.02, 127.87, 127.78 e 127.72 ppm (CH aromáticos), 73.53 e 73.31 ppm (grupos metileno benzílicos), que confirmam a existência dos grupos benzila na molécula. Há também os sinais em 109.89 ppm (carbono 4^{ário} do acetal), 81.66 ppm (CH), 80.68 ppm (CH), 78.90 ppm (CH), 74.76 ppm (CH), 74.61 ppm (CH) e 73.10 ppm (CH), que descrevem os carbonos do anel cicloexânico.

Analisando o espectro de IV de **81** (Espectro 15), correlacionamos as bandas em 3512 cm⁻¹ (OH), 699-708 cm⁻¹ (deformação angular fora do plano C–H) e na região de 1603-1800 cm⁻¹ (harmônicas do anel aromático) com os grupos funcionais existentes no produto, confirmando suas presenças no mesmo.

Os dados físicos reunidos para os triéteres **80** e **81** são consistentes com aqueles da literatura (GIGG *et al*, 1996), para a mesma substância.



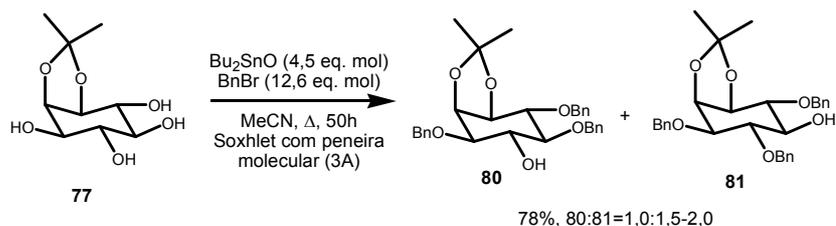
Esquema 5.11 – Evolução plausível da reação de proteção tripla do acetônio **77**

O monoestânico **93** reagiu com BnBr, produzindo o intermediário seletivamente monobenzilado (C_3) **94** (Esquema 5.11). Esta espécie deu origem a um novo acetal estanileno **95**, que gerou o intermediário dibenzilado **96** seletivamente em C_6 . O grupo BrBu_2Sn em **96** já encontra-se posicionado para, por reação com o grupo hidroxila vizinho (C_5), produzir o terceiro acetal estanileno, **97**. Infelizmente, por ser flanqueado por substituintes de tamanho semelhantes e ambos equatoriais, esta espécie reage com BnBr de forma não regiosseletiva (Discussão mais aprofundada sobre a dinâmica das espécies organoestanho vem mais adiante).

Um estudo paralelo em nosso laboratório demonstrou que é possível parar o processo antes do terceiro estágio de ativação, ou seja, após a formação de **96** (DA SILVA, 2008).

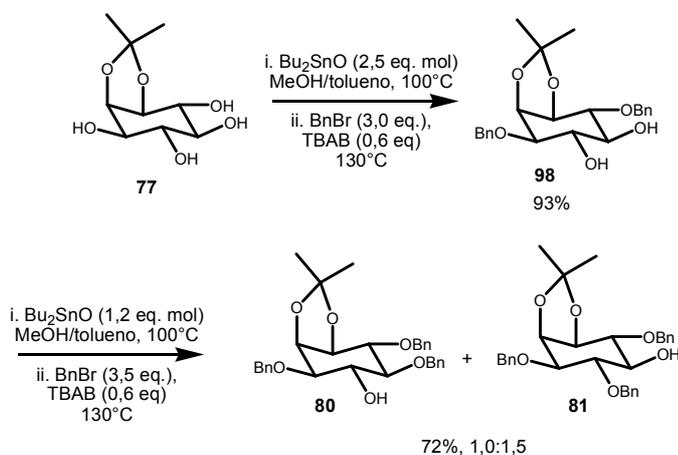
Cabe ressaltar que, na síntese direta de **81** a partir do acetônio, desenvolvida neste estudo, a queda de seletividade no terceiro estágio de ativação refere-se apenas à regiosseletividade, já que alta quimiosseletividade (apenas mono-O-alkilação na porção diólica C_4, C_5) foi alcançada nesta etapa.

Numa abordagem mais ou menos semelhante, os produtos tetra-O-protetidos **80** e **81** foram alcançados com êxito (DESAI *et al*, 1996), porém com a desvantagem do uso maciço de reagentes, e reação muito longa (Esquema 5.12).



Esquema 5.12 – Estratégia de síntese de **80** e **81** com uso maciço de Bu_2SnO

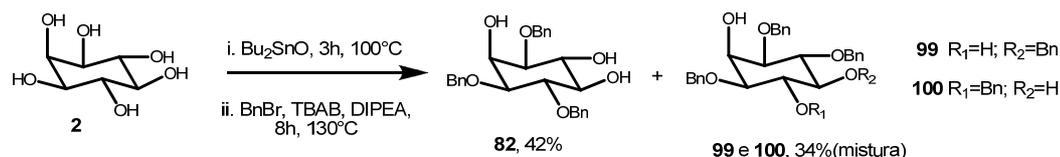
O procedimento desenvolvido nesta dissertação mostra-se vantajoso mesmo quando comparado com aquele desenvolvido anteriormente no grupo (SIMAS *et al*, 2003). Naquele trabalho, um protocolo otimizado foi aplicado na síntese da mistura de triéteres via uma seqüência de duas etapas (Esquema 5.13).



Esquema 5.13 – Síntese dos triéteres **80** e **81** passando pelo diéter **98**.

5.4.4. Poliativação do *myo*-Inositol livre

O bom resultado obtido para os substratos ciclitóis protegidos por acetal nos levou a crer que poliativações diretas mediadas por organoestanho se dariam de maneira igualmente efetiva, mesmo num substrato totalmente desprotegido. Assim, *myo*-inositol, **2**, foi tratado diretamente com Bu_2SnO (SIMAS *et al*, 2003), formando desse modo um intermediário estanileno (pouco solúvel em tolueno). Projetamos que a reação desta espécie com BnBr forneceria um produto triprotegido principal, com alta seletividade nas primeiras duas proteções em C_1 e C_3 . De fato, o produto principal foi o triéter **82** (assimétrico) (Esquema 5.14). Para nossa surpresa, porém, observamos que os tetraéteres **99** e **100** eram subprodutos importantes desta reação.



Esquema 5.14 – Reação exploratória de poliativação do *myo*-inositol livre

Identificamos também o triéter simétrico **101** como um subproduto desta reação, o qual foi formado em rendimento inferior a 17% (Figura 5.1).

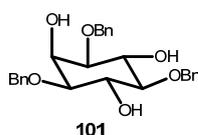


Figura 5.1 - Subproduto da reação de proteção direta do *myo*-inositol livre

Entrada	Temperatura(tempo) (etapa ii)	Produto 82 (%)	Produtos 99 e 100 (%)
1	110°C (13h)	> 35	10
2	120°C (12h)	57	n.d.
3	130°C (11h)	n.d.	48 ²

¹Substratos reagiram a uma concentração de 0,2-0,3M. ² Razão 1.25:1 = **100/99**

Tabela 5.2 – Otimização da síntese do triéter **82** e tetraéteres **99** e **100** diretamente, a partir do *myo*-inositol (vide esquema 5.14)¹

Trabalhamos, então, na otimização dos rendimentos químicos dos produtos principais de reação. Havendo observado que a reação evolui rapidamente para um quarto estágio de O-monoproteção, resolvemos usar uma estequiometria justa em relação a BnBr (3,5 eq. mol.), e abaixar a temperatura de reação (Tabela 5.2, entrada 1). Esta condição conseguiu aumentar a quantidade relativa do produto **82** na mistura de produtos (Esquema 5.14). Mantendo as mesmas condições (inclusive a estequiometria), mas usando uma temperatura de reação mais elevada (Entrada 2), conseguimos levar a um aumento significativo do rendimento do triéter **82**. Em ambas as reações, observamos a formação do triéter simétrico **101** e da mistura de tetraéteres **99** e **100**. Este bom rendimento foi certamente obtido em detrimento da formação dos subprodutos (tetraéteres **99** e **100**, p. ex.). Este resultado mostra a relevância do controle da temperatura para as reações deste tipo, com vistas ao aumento da seletividade química, e confirmam resultados de outros estudos do grupo (PAIS, 2008; DOS ANJOS JR., 2008).

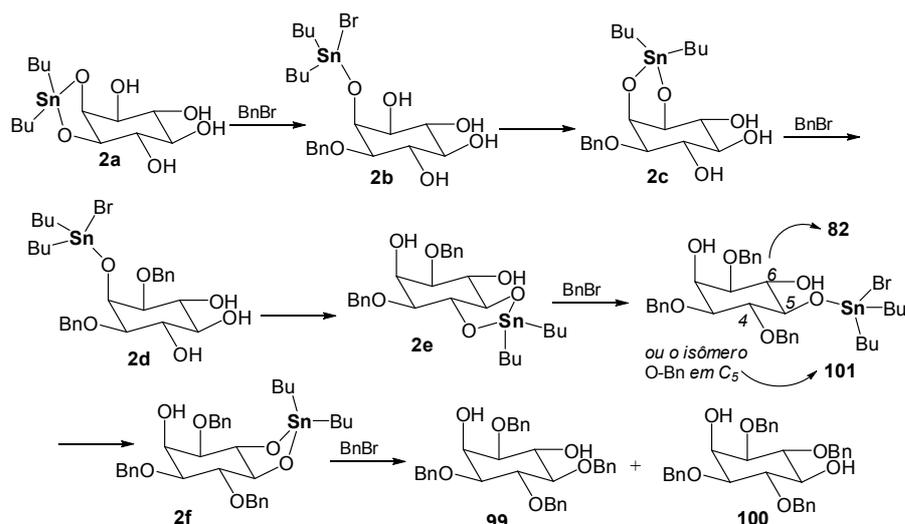
A reação original (Esquema 5.14) havia mostrado o potencial de síntese direta da mistura de tetraéteres **99** e **100**. Assim, realizamos a reação com um excesso de BnBr (6,0 eq. mol.) e a uma temperatura mais elevada. Alcançamos, assim, um aumento significativo do rendimento dos produtos **99** e **100**. Observamos a presença na mistura de produtos (CCF) uma quantidade ainda significativa do triéter **82**, precursor dos tetraéteres **99** e **100**. Isto sugere que otimizações adicionais possam ser executadas. As substâncias **99** e **100** puderam ser separadas e caracterizadas.

A confirmação das estruturas de **82** e **100** se deu através dos seus espectros de RMN-¹H. O espectro de **82** (Espectro 16) mostra sinais em 7.25-7.35 ppm (15H, hidrogênios fenílicos) e 4.63-4.98 ppm (6H, metilenos benzílicos), que confirmam a presença dos grupos benzila. Também são notáveis os sinais referentes aos hidrogênios do *myo*-inositol, quais sejam em 4.24 ppm (CH em C₂), 3.96 ppm (CH em C₅), 3.82 ppm (CH em C₃), 3.38-3.43 ppm (2H, em C₄ e C₆) e 3.23 ppm (CH em C₁, $J = 2.67$ Hz, acoplamento do tipo axial-equatorial com H em C₂; $J = 9.52$ Hz, acoplamento axial-axial com H em C₆).

A existência de grupos benzila no produto foi também demonstrada pelos sinais no espectro de RMN-¹³C (Espectro 17) em 138.58, 137.71 e 137.63 ppm (carbonos quaternários dos anéis aromáticos), 128.58-127.80 ppm (CH fenílicos), 72.45, 72.23 e 71.84 ppm (metilenos benzílicos). Outros sinais em 80.37 ppm (C₁), 79.75 ppm (C₃), 79.00 ppm (C₄), 75.50 ppm (C₅) e 74.12 ppm (C₆) foram relacionados aos carbonos do anel ciclitol.

O produto tetrabenzilado simétrico **100** foi descrito por seu espectro de RMN-¹H (Espectro 22), onde notam-se os multipletos em 7.33 ppm (15H, hidrogênios do anel aromático) e 4.80 ppm (6H, metilenos das benzilas), mostrando o êxito da *O*-alquilação. Os outros sinais evidenciam claramente a natureza simétrica deste produto, com os sinais em 4.23 ppm (H em C₂, $J = 2.57$ Hz, relativo aos acoplamentos axial-equatorial com os hidrogênios vizinhos, em C₁ e C₃), 3.89 ppm (hidrogênios em C₄ e C₆), 3.40 ppm (CH em C₅, $J = 8.79$ Hz, acoplamentos axial-axial com os hidrogênios em C₄ e C₆) e 3.30 ppm (2H, em C₁ e C₃, $J = 2.57$ Hz, confirmando os acoplamentos com o hidrogênio em C₂).

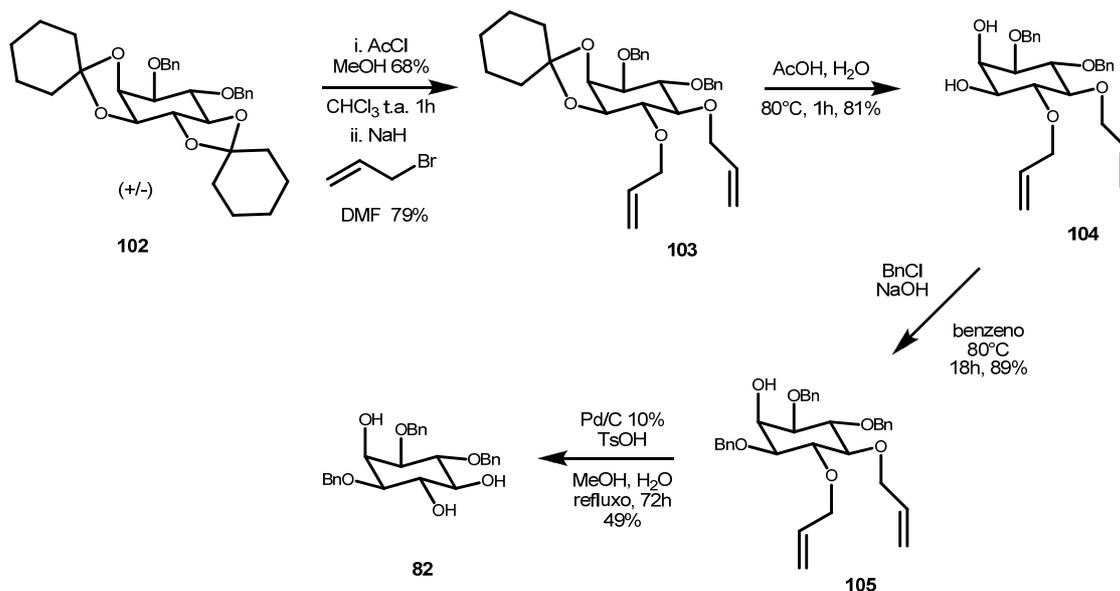
Os dados físicos reunidos para os triéteres **82** e **101** (ZAPATA *et al.*, 1991) assim como os tetraéteres **99** e **100** (OFFER *et al.*, 1992) são consistentes com aqueles da literatura, para a mesma substância.



Esquema 5.15 – Evolução plausível da reação de poliproteção direta de **2**.

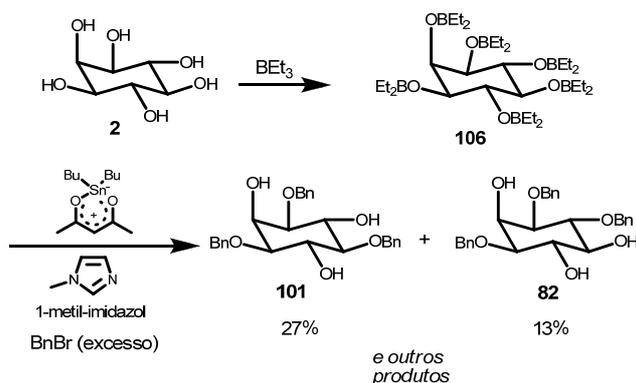
O processo de proteção múltipla direta de **2** deve se passar pela ativação inicial seletiva do grupo hidroxila em C₃ (ou C₁) (via o monoestânileno **2a**) (Esquema 5.15). A partir do intermediário bromostaniléter formado, **2b**, uma série de eventos de regeneração de acetais estanileno (**2c**, **2e**, **2f**) seguida de O-ativação é iniciada. Há perda de regioseletividade nas etapas de mono-O-proteção via os acetais estanileno **2e** e **2f**, os quais são flanqueados apenas por substituintes equatoriais (Discussão mais aprofundada sobre a dinâmica das espécies organoestanho vem mais adiante).

A síntese dos produtos tri-O-benzilado **82** e da mistura **99** + **100** mostra-se bastante competitiva em relação às alternativas da literatura, devido à praticidade destes processos. VACCA e colaboradores (1989) sintetizaram o 1,3,4-tri-O-benzil éter **82** através de um processo de múltiplas etapas. Esta rota parte do *myo*-inositol totalmente protegido **102**, obtido em duas etapas (acetalização dupla e dibenzilação de um dos componentes da mistura de acetais) a partir do *myo*-inositol livre. Essa substância sofreu hidrólise ácida do acetal *trans* menos estável, com posterior alilação das hidroxilas livres resultantes da hidrólise, gerando **103**. Nova hidrólise ácida de acetal levou ao diol **104**, que foi reagido com cloreto de benzila, fornecendo o intermediário tri-O-benzilado **82**, após clivagem dos grupos alila de **105** (Esquema 5.16).



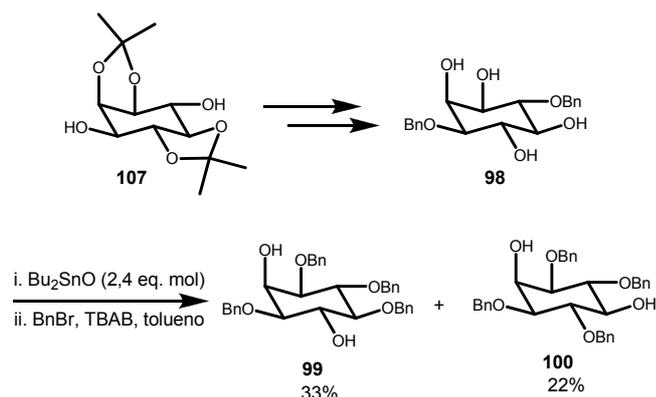
Esquema 5.16 – Síntese alternativa do derivado (±)-1,3,4-tri-O-benzil-*myo*-inositol **80**.

MARTIN-LOMAS e colaboradores (ZAPATA *et al*, 1991) chegaram aos produtos tri-O-benzilados, também de forma direta, mas com rendimentos inferiores (Esquema 5.17).



Esquema 5.17 – Síntese dos tri-O-benziléteres **101** e **82**.

METCALFE e colaboradores (OFFER *et al*, 1992) desenvolveram uma rota alternativa para a síntese da mistura dos tetraéteres **99** e **100**, que porém se mostra mais longa e com rendimentos menores (Esquema 5.18).



Esquema 5.18 – Síntese alternativa para os tetra-O-benziléteres **99** e **100**

5.4.4.1. Racionalização Mecanística do Processo de Ativação Múltipla (e poliproteção) Direta via Acetais Estanilenos

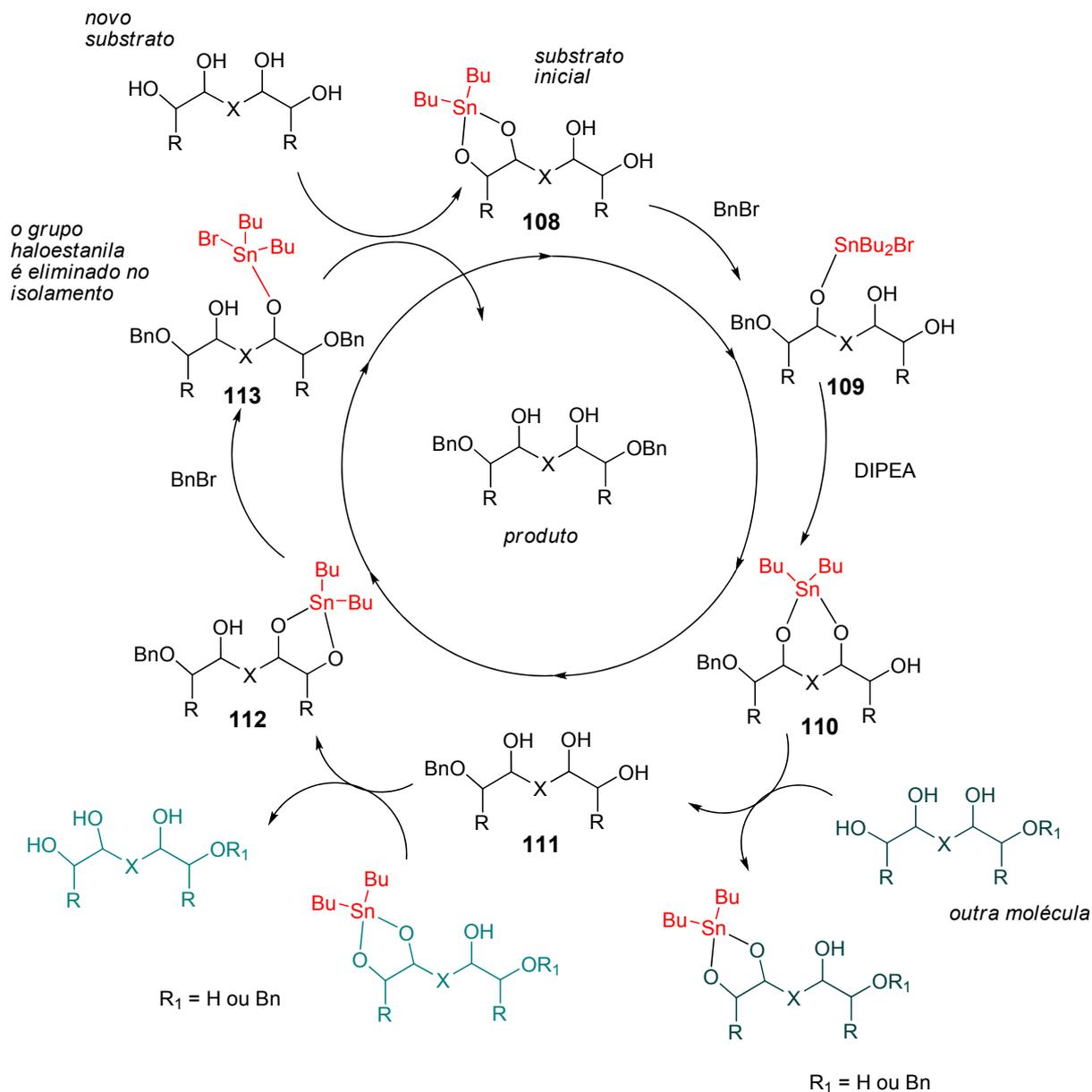
Analisando os dados obtidos discutidos até aqui, e amparados pelos estudos prévios sobre os fenômenos de migração dos estanilenos (DAVID *et al*, 2000) e tripla ativação (DAVID, 2001) em reações rápidas, podemos discutir a dinâmica da poliativação das hidroxilas via estanilenos.

1. O primeiro estágio de reação do monoestaneleno produz haloestaniéteres **109**, logo após a O-alkilação de **108** (Esquema 5.19).

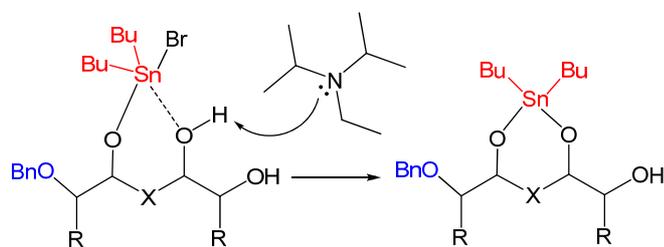
2. No caso de haver um grupo hidroxila vizinho, o acetal estaneleno **110** poderia ser formado sob a ação da base. Na ausência deste grupo, ou no caso de fatores geométricos impedirem a formação de espécies como **110**, o grupo Bu_2SnBr poderia ser transferido para uma outra molécula.

3. A fim de que o grupo Bu_2Sn possa ativar uma porção diólica mais reativa, ela precisaria ser transferida até esta posição. Uma outra molécula, através de uma porção diólica livre, mediará este processo, composto de duas etapas. A remoção do grupo Bu_2Sn ocasionaria **111**, que poderia então receber de um doador o grupo ativador, o que permitiria a ativação de uma região diólica mais reativa. Isto fomentaria o segundo estágio de O-proteção, como na transformação 5→6.

4. O grupo Bu_2SnBr poderia ser usado para novas ativações de porções diólicas.



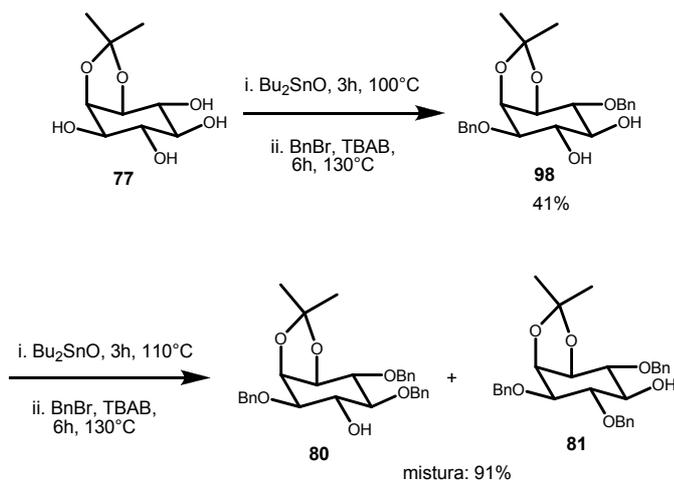
Esquema 5.19 – Mecanismo plausível para a Dinâmica das Espécies Organoestanho



Esquema 5.20 – Papel da base na regeneração dos acetais estanilénos

5.4.5. Síntese do 5-desóxi-5,5-difluor-*myo*-inositol, **74**

O desenvolvimento da reação de proteção múltipla direta e seletiva de polióis nos instigou a aplicá-la na síntese deste derivado do *myo*-inositol a partir do acetonídeo **77**. Há o interesse no grupo de submeter este tipo de substância a ensaios biológicos. Em uma fase anterior do nosso trabalho, sintetizamos o triéter **81** em duas etapas: conversão do acetonídeo **77** ao diéter **98**, via o derivado diestânico, e deste chegando ao triéter **81** (Esquema 5.21) (DESAI *et al*, 1994; SIMAS *et al*, 2003).



Esquema 5.21 – Metodologia tradicional de síntese dos triéteres **80** e **81**

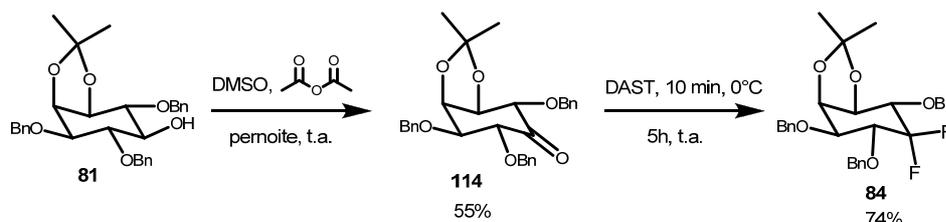
A obtenção do produto dibenzilado **98** teve rendimento baixo por ter sido realizada durante a fase de treinamento, sendo seu rendimento potencial de 93% (SIMAS *et al*, 2003).

A obtenção do diéter **98** foi confirmada por seu espectro de RMN-¹H (Espectro 23), cujos sinais em 7.28 ppm (hidrogênios fenílicos) e 4.69-4.97 ppm (HH, metilenos benzílicos) denunciaram a presença das duas benzilas esperadas na substância obtida. Há ainda sinais em 4.33 ppm (H em C₂, *J* = 4.11 Hz, acoplamento axial-equatorial), 4.10-4.13 ppm (H em C₁, *J* = 5.20 Hz, acoplamento axial-equatorial; *J* = 6.90 Hz, acoplamento axial-axial), 3.97 ppm (H em C₄, *J* = 9.98 Hz, acoplamento axial-axial), 3.54-3.59 ppm (H em C₅ e C₃), 3.40 ppm (H em C₆, *J* = 9.98 Hz, acoplamento axial-axial), que estão relacionados aos hidrogênios do anel inositol.

A técnica de RMN-¹³C colaborou com a constatação do produto (Espectro 24), com sinais em 137.98 e 137.71 ppm (C quaternários), 127.61-128.35 ppm (CH fenílicos) e 71.42 ppm (CH₂ benzílicos). Os sinais referentes à estrutura prévia à *O*-alquilação estão em 107.79 ppm (C quaternário do acetal), 73.90 ppm (C₁ e C₂), 79.07 ppm (C₄ e C₅), 81.82 ppm (C₃ e C₆), 27.87 e 25.79 ppm (metilas do acetal).

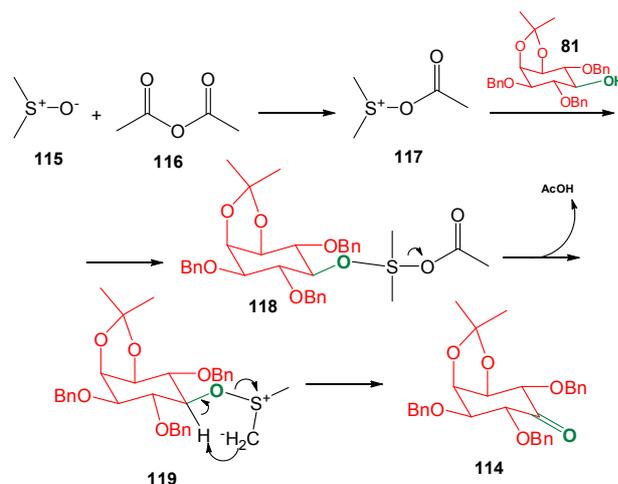
No IV (Espectro 25) observam-se bandas em 3411 cm^{-1} (banda larga, OH), as harmônicas aromáticas em $1605\text{-}2000\text{ cm}^{-1}$ e em $695\text{-}736\text{ cm}^{-1}$ (deformação angular fora do plano da ligação C-H), o que corrobora com os dados supramencionados.

O triéter **81** sofreu oxidação para gerar a cetona **114**, através do *protocolo de Moffatt* (MOFFATT & PFITZNER, 1963), utilizando anidrido acético, no lugar de dicioexilcarbodiimida (DCC) como agente de ativação do DMSO.



Esquema 5.22 – Síntese do intermediário difluoretado **84** a partir da cetona **114**

A literatura apresenta uma proposição para o mecanismo dessa reação, utilizando anidrido acético (Esquema 5.23) (ALBRIGHT & GOLDMAN, 1967).



Esquema 5.23 – Proposição mecanística da oxidação de Moffatt com anidrido acético (adaptado de ALBRIGHT & GOLDMAN, 1967).

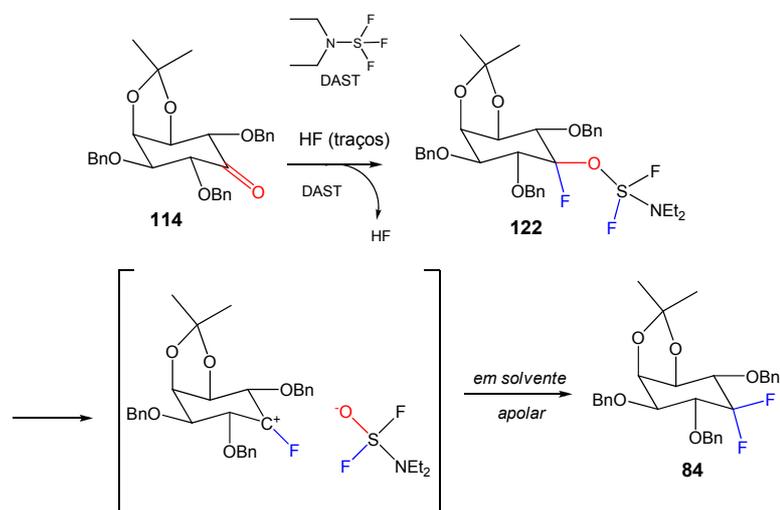
A confirmação da estrutura da cetona **114** foi estabelecida por RMN- ^1H , onde foram observados sinais em 7.30 ppm (15H, CH fenílicos), 4.80-4.95 ppm (6H, CH_2 benzílicos), 4.71 ppm (H em C_2 , $J = 3.66\text{ Hz}$, acoplamento axial-equatorial), 4.49 ppm (H em C_1), 4.30 ppm (H em C_4 , $J = 4.74\text{ Hz}$), 4.18 ppm (H em C_3 , $J = 3.66\text{ Hz}$, acoplamento axial-equatorial), 3.99 ppm (H em C_6 , $J = 4.40\text{ Hz}$) e as metilas do acetal em 1.37 ppm e 1.33 ppm.

O espectro de IV também foi útil na elucidação de **114**, apresentando absorção em 1733 cm^{-1} , (estiramento da ligação C=O), confirmando o aparecimento da função carbonila.

Para chegar ao produto difluoretado **74**, a cetona **114** foi submetida a uma reação com DAST, para produzir o composto **84**, como desejado (Esquema 5.20).

O processo de preparação de compostos fluoretados geralmente envolve reações de substituição nucleofílica, com concomitante inversão de configuração (via $\text{S}_{\text{N}}2$). Porém, os íons fluoreto e reagentes fluoretados apresentam baixo caráter nucleofílico, e a basicidade do íon fluoreto pode catalisar reações de eliminação, caso a molécula possua átomos de hidrogênio em posição antiperiplanar em relação ao grupo abandonador. Um caminho alternativo consiste em usar reagentes que, inicialmente, transformem o grupo abandonador em uma espécie ativada, com elevada nucleofugicidade, o qual será substituído pelo íon fluoreto em uma etapa seguinte. Um reagente de fluoretação de grande importância e uso em reações com nucleosídeos, carboidratos e outros compostos orgânicos, e que se vale desse expediente é o DAST (trifluoreto de dietilaminoxofre) (BAPTISTA *et al*, 2006).

O processo de fluoretação via DAST já é bem conhecido, e existem relatos de sua aplicação na síntese de derivados de *myo*-inositol (JIANG *et al*, 1987;BAKER *et al*, 1990). Aqui, descrevemos um mecanismo possível para a reação de fluoretação da cetona **114** via DAST (adaptado de MIDDLETON, 1975) (Esquema 5.24).



Esquema 5.24 – Um mecanismo possível para a reação de difluoretação via DAST (adaptado de MIDDLETON, 1975)

A caracterização do produto difluoretado **84** se deu pela análise do espectro de RMN- ^1H (Espectro 28) que exibiu sinais em 7.33 ppm (CH das fenilas), 4.83 (CH₂

benzílicos), 4.23 ppm (CH), 4.08 ppm (CH), 3.97 ppm (CH), 3.86 ppm (CH), 3.67 ppm (CH), 1.35 e 1.33 ppm (CH₃).

Para a conclusão da síntese de **74**, bastaria a etapa de hidrólise ácida do acetal, seguida de hidrogenólise dos grupos benzila. Estas operações já foram executadas (Barroso, 2008) e a substância **74**, submetida a ensaios biológicos.

Este trabalho tornou a síntese de **84** mais prática do que a da literatura (JIANG *et al*, 1990). Além disto, incorpora mudanças importantes como a dispensa do uso de oxidante de cromo para a preparação da cetona **114**.

6. CONCLUSÃO

A partir deste trabalho, pudemos estabelecer, de fato, uma nova metodologia para múltipla ativação e proteção de grupos hidroxila em polióis, exemplificada pelas reações de poli-O-benzilação direta (SIMAS *et al.*, 2009).

A metodologia se mostrou aplicável a substratos com diferentes arcabouços polióis: ciclitóis, açúcares e polióis alifáticos. A partir dessas observações, sugerimos a existência de um ciclo catalítico, onde o acetal estanileno, após reagir com o eletrófilo (BnBr), poderia estar novamente ativo, na própria molécula original do acetal estanileno ou em outra, via migração intermolecular. Demonstramos o papel fundamental da base, utilizada com a finalidade de aumentar a reatividade do sistema, possivelmente por conversão *in situ* de haloestaniléteres em acetais estanilenos, que são mais reativos que aqueles. Mostramos, pela primeira vez, a ocorrência destas poliativações em contextos onde há a necessidade de regiocontrole. Dados do grupo mostraram que este efeito somente pode ser explorado eficientemente com misturas reacionais concentradas. A eficiência mostrada pelas reações deste estudo sugere a possibilidade de realizá-las com o uso de quantidades subestequiométricas de Bu_2SnO .

A metodologia foi capaz de proporcionar uma economia de reagentes e de tempo em relação a outras estratégias de obtenção de um mesmo composto, como é o caso dos tri-O-benziléteres do *myo*-inositol **80** e **81** (GIGG *et al.*, 1996; SIMAS *et al.*, 2003). Este fato representa um menor impacto ambiental de nosso método, visto que a possibilidade de se realizar experimentos com quantidades menores dos reagentes é algo desejável, particularmente quando lidamos com compostos altamente tóxicos e de difícil remoção do meio reacional, como os reagentes alquilestanhos, que são bastante lipofílicos (BUCHER & CURRAN, 2000).

Fomos capazes, também, de demonstrar a possibilidade de poliativação do *myo*-inositol livre, sem a necessidade de proteção prévia via acetal. Através de manipulação da temperatura, e estequiometria justa, mostramos a viabilidade de seleção do 1,3,4-tri-O-benziléter **82** ou da mistura de tetraéteres **99** (assimétrico) e **100** (simétrico). A possibilidade de selecionar o número de grupos hidroxilas ativados aumenta a flexibilidade e, assim, o escopo destas reações.

7. PARTE EXPERIMENTAL

7.1. Materiais e Métodos

Sempre que necessário, a vidraria utilizada nas reações foi flambada (pistola de alta temperatura) sob alto vácuo para retirar traços de água. Todas as reações foram realizadas sob atmosfera de argônio.

Tolueno foi seco por destilação sobre Na⁰/benzofenona em atmosfera inerte. DIPEA foi seco sobre CaH₂ e destilado em atmosfera de gás inerte. BnBr foi tratado com CaH₂, decantado, transferido para um equipamento de destilação a seco e destilado sobre vácuo. O Ac₂O foi tratado com P₂O₅ sob aquecimento a 50-60°C por 1h, decantado, transferido para aparelhagem de destilação seca e, posteriormente, destilado. Acetato de etila foi destilado também com pressão reduzida. A H₂O utilizada foi destilada.

As reações foram realizadas sob agitação magnética através do uso de barras magnéticas revestidas de Teflon.

Sempre que necessário, a temperatura do meio reacional foi mantida através de banho de óleo mineral (ou de silicone) ou mistura gelo-H₂O.

O acompanhamento das reações foi realizado através de CCF, em cromatofolhas com gel de sílica 60 F₂₅₄ suportada em placa de alumínio (*Merck*). A revelação foi realizada por UV e/ou tratamento com solução básica de KMnO₄ com posterior aquecimento.

As purificações cromatográficas em coluna sob baixa pressão (Cromatografia Flash) utilizaram como fase estacionária Sílica Gel (60, tamanho da partícula 0.040-0.063 mm).

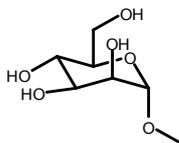
Quando necessária, a concentração de amostras por evaporação de voláteis deu-se através do uso de vácuo em evaporadores rotatórios. O solvente residual foi removido sob alto vácuo.

Os Espectros de ressonância magnética nuclear foram obtidos nos seguintes aparelhos: Bruker DRX-400 e Varian Gemini 200 (200 MHz para o ¹H e 50 MHz para ¹³C). Os deslocamentos químicos (δ) foram referenciados pelo sinal do tetrametilsilano (0 ppm) no espectro de RMN-¹H e pelo sinal do clorofórmio (77 ppm) no espectro de RMN-¹³C, usando CDCl₃ como solvente.

Espectros de IV foram obtidos através de um espectrofotômetro Nicolet FT-IR Magna 760 em pastilha de KBr (para amostras sólidas) ou em filme (para amostras líquidas), na faixa compreendida entre 4000-600 cm⁻¹. As análises elementares foram executadas em uma unidade Perkin-Elmer CHN2400. As rotações específicas obtidas através de análise em um polarímetro Jasco DIP-370.

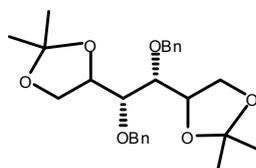
7.2. Procedimentos experimentais

7.2.1. Síntese do D-manosídeo **75**



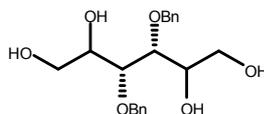
Amberlite IR-120H foi adicionada a uma suspensão de D-manose (2,0 g; 11,04 mmol) em metanol (20,0 mL). A mistura sob agitação foi aquecida a 80°C por 30 h. Após resfriamento à t.a., esta mistura foi filtrada, evaporada a vácuo. O resíduo sólido obtido foi recristalizado com mistura isopropanol:metanol 2:1 o que resultou no produto **75** (1,55g; 72%). **RMN-¹H** (200 MHz, DMSO-D₆), δ 2.49 (1OH), 3.23 (s, 3H), 3.36 (t, *J* = 5.39 Hz, 2H), 3.45 (t, *J* = 5.72 Hz, 2H), 4.45 (d, *J* = 5.72 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 5.39 Hz, 1H), 4.69 (d, *J* = 4.13 Hz, 1H); **RMN-¹³C** (50.29 MHz, DMSO-D₆), δ 53.99 (CH₃), 61.32 (CH₂), 67.05 (CH), 70.26 (CH), 71.07 (CH), 73.91 (CH), 100.99 (CH).

7.2.2. Síntese do diéter **87**



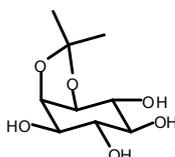
O diol **86** em DMF anidro (5 mL) foi transferido por gotejamento sobre uma suspensão de NaH (0,15g; 6,10 mmol) em DMF anidro (5 mL) a 0°C sob agitação e atmosfera inerte. Após 20 min, deixou-se esta mistura aquecer até a t.a. Após 10min, esta foi novamente resfriada a 0°C, e à mistura BnBr (0,54 mL; 4,57 mmol) foi adicionado por gotejamento. A mistura foi agitada por 30min à t.a., e então, adicionou-se H₂O (20 mL) por gotejamento ao meio reacional resfriado a 0°C, sendo a mistura obtida extraída com AcOEt (80 mL). A fase orgânica foi lavada com H₂O destilada (40 mL), seca sob Na₂SO₄ e filtrada. Finalmente, a evaporação dos voláteis produziu um resíduo, que foi purificado por cromatografia em coluna (eluição com misturas acetato de etila/hexano 5:95, 10:90, 40:60) para fornecer **87** (0,68g; 74%). **RMN-¹H** (200 MHz, CDCl₃), δ 1.34 (s, 6H), 1.42 (s, 6H), 3.83 (dd, *J* = 6.95 Hz, *J* = 5.86 Hz, 4H), 4.01 (t, *J* = 8.06 Hz, *J* = 6.23 Hz, 2H), 4.23 (t, *J* = 6.22 Hz, 2H), 4.70 (s, 4H), 7.33 (s, 10H).

7.2.3. Síntese do tetrol 76



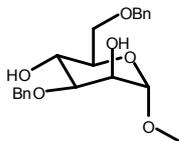
A uma solução de **87** (0,40g; 0,66 mmol) em EtOH (10,0mL) foram adicionados PTSA (0,064 g; 0,034 mmol) e H₂O destilada (0,1 mL) sendo a mistura agitada a 90°C por 40 min. Então, adicionou-se Et₃N (0,027 mL; 0,27 mmol), e o aquecimento foi mantido por mais 5min. Finalmente, a evaporação dos voláteis a vácuo, seguida de nova adição de EtOH (4,0 mL) e evaporação, produziu um resíduo, que foi purificado por cromatografia em coluna (eluição com misturas acetato de etila/hexano 90:10, 95:5 e MeOH/AcOEt 5:95, 20:80) para fornecer **76** (0,225g; 78%). **RMN-¹H** (200 MHz, CDCl₃), δ 1.70 (s, 2OH), 2.27 (s, 2OH), 3.53 (s, 2H), 3.77 (m, 4H), 3.96 (s, 2H), 4.62 (s, 4H), 7.34 (m, 10H).

7.2.4. Síntese do acetal 77



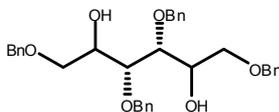
2,2-dimetóxi-propano (17,06 mL; 138,77 mmol) foi adicionado a uma solução contendo *myo*-inositol **2** (10,00 gramas; 35,51 mmol), PTSA (0,1056g; 0,55 mmol) em DMSO (32 mL) seco a 95°C sob refluxo e atmosfera inerte. A mistura reacional foi agitada por 30min sob as mesmas condições e, após esse período, a mistura foi resfriada à t.a., e a esta adicionou-se Et₃N (1,00 ml; 7,22 mmol). Então, a mistura resultante foi transferida para balão de 500 mL com auxílio de EtOH (40 mL) sendo acrescentado Et₂O anidro (200 mL), A nova mistura foi mantida sob agitação à t.a. em pernoite. Cessou-se a agitação e, após 20-30 min, o precipitado foi filtrado a vácuo (funil de Büchner) fornecendo o produto **77** (12,22 g; 41 %). **RMN-¹H** (400 MHz, D₂O), δ 1.45 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 3.31 (t, *J* = 10,18 Hz, 1H), 3.66 (m, *J* = 9,79 Hz, 2H), 3.88-3.92 (dd, *J* = 3,91 Hz, *J* = 9,78 Hz, 2H), 4.10-4.14 (dd, *J* = 5,08 Hz, 2H), 4.54 (t, *J* = 4,30 Hz, 1H), 4.80 (s, 4OH).

7.2.5. Síntese do diéter 78



Bu_2SnO (0,13 g; 0,51 mmol); produto **75** (0,10 g; 0,51 mmol) em tolueno/metanol 1:1 (2,0 mL); 100°C , 3h; BnBr (0,12 mL +[depois de 1,5h] 0,088 mL; 1,02 + 0,51 mmoles); TBAB (0,10 g; 0,31 mmol) em solução de tolueno (1,0 mL), 100°C , 1,5h; DIPEA (0,10 mL [depois de 1,5h]; 0,77 mmol), foram tratados conforme procedimento representativo (Procedimento 7.2.7) (100°C , 3h para a formação do acetal estanileno; 100°C , 12h; 120° , 1h para a etapa de O-benzilação), produzindo um resíduo, que foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila: hexano 5:95, 20:80, 40:60, 50:50, acetato de etila, MeOH: AcOEt 2:98, 10:90) para fornecer **78** (0,088 g; 46 %). $[\alpha]_D^{25} = +34.1^\circ$ (c 7.4, CHCl_3) (lit.⁸ +29.4); **IV** ν_{max} cm^{-1} 3439 (b), 3109, 3088, 3031, 2914, 2873, 2835, 1720, 1664, 1627; 1497, 1454, 1365, 1327, 1267, 1199, 1135, 1109, 1056, 1028, 970, 847, 804, 737, 699, 683, 605; **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl_3), δ 2.66 (s, 1OH), 2.75 (s, 1OH), 3.39 (s, 3H), 3.69 (dd, 1H, $J = 3.32$ 9.19 Hz), 3.72-3.79 (m, 3H), 3.94 (t, 1H, $J = 9.09$), 4.01 (s, 1H), 4.59-4.74 (m, 4H), 4.79 (d, 1H, $J = 1.34$ Hz), 7.28-7.40 (m, 10H); **RMN-¹³C** (100.61 MHz, CDCl_3), δ 55.00, 67.79, 70.31, 70.41, 71.95, 73.66, 79.54, 100.54, 127.73, 127.95, 128.10, 128.42, 128.66, 137.89, 137.97. **EM-ESI**: $m/z = 373.2$ [M-H]⁻. **Rotação específica para o derivado di-O- acetilado**: $[\alpha]_D^{25} = +7.7$ (c 5.5, CDCl_3) (SZURMAI *et al*, 1994 = +8.0).

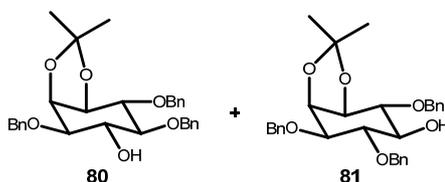
7.2.6. Síntese do tetraéter 79



Bu_2SnO (0,062 g; 0,25 mmol); produto **76** (0,10 g; 0,23 mmol) em tolueno/metanol 1:1 (2,0 mL); BnBr (0,078 mL +[depois de 1h] 0,04 mL; 0,45 + 0,23 mmol); TBAB (0,044 g; 0,14 mmol) em solução de tolueno (1,0 mL); DIPEA (0,044 mL [depois de 1h]; 0,34 mmol), foram tratados conforme procedimento representativo (Procedimento 7.2.7) (100°C , 3h para a formação do acetal estanileno; 100°C , 7h para a etapa de O-benzilação), produzindo um resíduo, que foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila:

hexano 5:95, 25:75, 30:70) para fornecer **79** (0,13g; 88%). $[\alpha]_D = +23.9^\circ$ (*c* 9.9, CHCl₃) (NESS *et al*, 1970 = +31.2); **RMN-¹H** (200 MHz, CDCl₃), δ 2.76 (s, 1OH), 3.55-3.70 (m, 4H), 3.85-3.88 (m, 2H), 4.03 (br, 1OH), 4.37-4.68 (m, 8H), 7.07-7.47 (m, 20H); **RMN-¹³C** (100.62 MHz, CDCl₃), δ 69.92 (CH₂), 71.26 (CH), 73.43 (CH₂), 73.88 (CH₂), 78.22 (CH), 127.77 (CH), 127.83 (CH), 127.94 (CH), 128.27 (CH), 128.36 (CH), 128.46 (CH), 137.93 (C), 138.07 (C); **IV (KBr)** ν_{\max} cm⁻¹ 3456 (l), 3087, 3063, 3030, 2918, 2864, 1605, 1496, 1454, 1398, 1361, 1254, 1209, 1093, 1071, 1028, 904, 820, 736, 698, 607; **Análise Elementar calculada para C₃₄H₃₈O₆**: C, 75.25; H, 7.06. Obtida: C, 74.86; H, 6.93

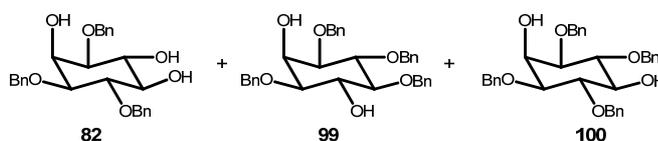
7.2.7. Procedimento representativo de ativação múltipla de polióis via regeneração de acetais estanilenos: síntese dos triéteres **80** e **81**



Bu₂SnO (0,186 g; 0.79 mmol) foi adicionado a uma solução contendo o tetrol **77** (0,150 g; 0,681 mmol) em tolueno/metanol 1:1 (4 mL) e a mistura sob agitação foi aquecida por 3h a 110 °C. Após esse período, os voláteis foram evaporados a vácuo, tolueno anidro (2 mL) foi adicionado ao resíduo e depois removido a vácuo, sendo o resíduo obtido deixado sob alto vácuo por 40 minutos. Então, foram adicionados seqüencialmente TBAB (0,132g; 0,409 mmol), BnBr (0,24 mL; 2,04 mmol) e tolueno (2,5 mL), e esta mistura foi aquecida sob agitação por 1h a 130°C. Em seguida, adicionou-se DIPEA (0,36 mL; 2,04 mmol) e BnBr adicional (0,32 mL; 2,72 mmol). Após 5h sob as mesmas condições, os voláteis foram evaporados a vácuo e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna (eluição com misturas acetato de etila/hexano: 2:98, 10:90, 25:75, 30:70, 60:40, 70:30) para fornecer os triéteres **80** e **81** (0,279 g; 78%; 1,0:1,5-2,0, respect.). **PARA 80: RMN ¹H** (200 MHz, CDCl₃), δ 1.35 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 2.64 (s, OH), 3.30 (t, 1H, *J* = 8.98 Hz), 3.57 (dd, 1H, *J* = 3.84 9.89 Hz), 3.71 (dd, 1H, *J* = 6.59 8.97 Hz), 4.01-4.17 (m, 2H), 4.33 (dd, 1H, *J* = 3.94 Hz, *J* = 5.22 Hz), 4.69-4.93 (m, 6H), 7.28-7.46 (m, 15H). **PARA 81: RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃), δ 1.40 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 2.70 (br, 1H), 3.56 (t, 1H, *J* = 8.93 Hz), 3.71-3.76 (m, 2H), 3.85 (t, 1H, *J* = 8.19 Hz), 4.14 (t, 1H, *J* = 5.87 Hz), 4.34 (dd, 1H, *J* = 3.85 5.69 Hz), 4.74-4.84 (m, 4H), 4.93 (dd, 2H, *J* = 9.17 11.13 Hz), 7.31-7.42 (m, 15H); **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃), δ 25.72(CH₃), 27.69 (CH₃), 73.10 (CH₂), 73.31 (CH₂), 73.53 (CH₂), 74.61 (CH), 74.76 (CH),

76.75 (CH), 78.90 (CH), 80.68 (CH), 81.66 (CH), 109.89 (C), 127.72 (CH), 127.78 (CH), 127.87 (CH), 127.96 (CH), 128.02 (CH), 128.40 (CH), 128.45 (CH), 128.48 (CH), 138.10 (C), 138.33 (C), 138.52 (C); **IV (KBr)** ν_{\max} cm^{-1} 3512 (b), 3086, 3063, 3030, 2987, 2945, 2933, 2912, 2863, 1603, 1496, 1454, 1380, 1368, 1353, 1337, 1286, 1242, 1218, 1155, 1127, 1090, 1065, 1025, 954, 907, 869, 794, 748, 715, 699, 606, 569, 513, 469, 423; **Análise Elementar calculada para $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{O}_6$** : C, 73.45; H, 6.99. Obtida: C, 73.40; H, 6.78.

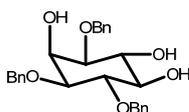
7.2.8. Proteção múltipla do *myo*-inositol (Reação original)



Bu_2SnO (0,30 g; 1,22 mmol); *myo*-inositol **2** (0,20 g; 1,11 mmol) em tolueno/metanol 1:1 (3,5 mL); BnBr (0,26 mL +[depois de 1,5h] 0,13 mL; 2,22+1,11 mmol); TBAB (0,21 g; 0,67 mmol); DIPEA (0,29 mL [depois de 1,5h]; 1,66 mmoles); tolueno (2,0 mL) foram tratados de acordo com o procedimento representativo (Procedimento 7.2.7) (100°C , 3h para a formação do acetal estanileno; 120°C , 11h para a etapa de *O*-benzilação). O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila: hexano 5:95, 20:80, 30:70, 50:50, 65:35, 70:30, 80:20) para fornecer **82** (0,20 g; 41%) e a mistura dos derivados tetra *O*-benzilados **99** e **100** (0,21 g; 36%). **PARA 82 (triéter assimétrico): RMN- ^1H** (300 MHz, CDCl_3), δ 2.47 (s, 1OH), 2.61 (s, 2OH), 3.23 (dd, 1H, $J = 2.67$ Hz; 9.52 Hz), 3.38-3.43 (m, 2H), 3.82 (t, 1H, $J = 9.52$ Hz), 3.96 (t, 1H, $J = 9.28$ Hz), 4.24 (s, 1H), 4.63-4.98 (m, 6H), 7.25-7.35 (m, 15H); **RMN- ^{13}C** (75.00 MHz, CDCl_3), δ 66.87, 71.84, 72.23, 72.45, 74.12, 75.50, 79.00, 79.75, 80.37, 127.80, 127.87, 127.92, 128.07, 128.50, 128.58, 137.63, 137.71, 138.58; **EM-ESI**: $m/z = 449.2$ [M-H] $^-$. Foi formado também (<0,086 g, **17%**) **do triéter 101 (triéter simétrico): RMN ^1H** (200 MHz, CDCl_3), δ 2.57 (l, 1OH), 2.84 (br, 2OH), 3.30 (ddd, 2H, $J = 2.57$ Hz), 3.40 (t, 1H, $J = 8.79$ Hz), 3.89 (dt, 2H, $J = 8.79$ Hz; 9.52 Hz), 4.23 (t, 1H, $J = 2.57$ Hz), 4.80 (m, 6H), 7.33 (m, 15H); **PARA 99 (tetraéter assimétrico): RMN ^1H** (200 MHz, CDCl_3), δ 2.51 (br, 1OH), 3.22 (dd, 1H, $J = 9.61$ Hz, $J = 2.65$ Hz), 3.33-3.43 (m, 2H), 3.92 (t, 1H, $J = 9.43$ Hz), 4.07 (t, 1H, $J = 9.43$ Hz), 4.22 (t, 1H, $J = 2.47$ Hz), 4.62-4.94 (m, 8H), 7.23-7.34 (m, 15H); **RMN ^{13}C** (50 MHz, CDCl_3), δ 67.57 (CH), 72.83 (CH_2), 72.96 (CH), 73.20 (CH_2), 75.97 (CH_2), 76.37 (CH_2), 79.60 (CH), 80.48 (CH), 81.41 (CH), 83.40 (CH), 128.12 (CH), 128.22 (CH), 128.42 (CH), 128.52 (CH), 128.88 (CH), 129.00 (CH), 129.09 (CH), 130.37 (CH), 138.38 (C), 138.41 (C), 139.21 (C). **IV (KBr)** ν_{\max}

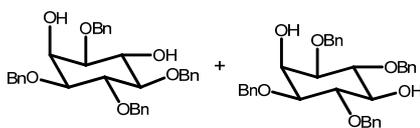
cm^{-1} 3442 (l), 3108, 3087, 3062, 3030, 2921, 2872, 1724, 1604, 1496, 1454, 1362, 1209, 1150, 1086, 1067, 1028, 734, 697, 606; PARA **100** (tetraéter simétrico): RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3 / D_2O), δ 3.38 (dd, 2H, $J = 2.20$; 7.14 Hz), 3.45 (t, 1H, $J = 6.96$), 3.89 (t, 2H, $J = 6.96$ Hz), 4.24 (s, 1H), 4.70 (s, 4H), 4.83 (dd, 4H, $J = 5.31$ 10.63 Hz), 7.20-7.42 (m, 20H). MS-ESI: $m/z = 539.4$ [M-H] $^-$.

7.2.8.1. Síntese do triéter **82** a partir do *myo*-inositol (Procedimento otimizado)



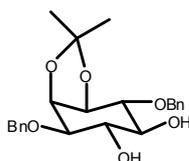
Bu_2SnO (0,145 g; 0,583 mmol); *myo*-inositol (0,1 g; 0,555 mmol) em metanol (4,0 mL); BnBr (0,23 mL ; 1.94 mmol); TBAB (0,107 g; 0,33 mmol); DIPEA (0,24 mL +[depois de 5h] 0,097 mL; 1,387+0,555 mmol); tolueno (2,0 mL) foram tratados de acordo com o procedimento representativo (Procedimento 7.2.7) (100°C, 3h para a formação do acetal estanileno; 120°C, 12h para a etapa de *O*-benzilação). O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila: hexano 5:95, 25:75, 40:60, 80:20) para fornecer **82** (0,25 g; 57 %).

7.2.8.2. Síntese dos tetraéteres **99** e **100** a partir do *myo*-inositol (Procedimento otimizado)



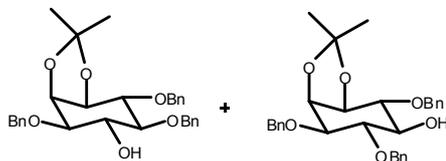
Bu_2SnO (0,143 g; 0,583 mmol); *myo*-inositol (0,1 g; 0,555 mmol) em metanol (4,0 mL); BnBr (0,397 mL ; 3,33 mmol); TBAB (0,107 g; 0,33 mmoles); DIPEA (0,435 mL ; 2,497 mmol); tolueno (3,0 mL) foram tratados de acordo com o procedimento representativo (Procedimento 7.2.7) (100°C, 3h para a formação do acetal estanileno; 130°C, 11h para a etapa de *O*-benzilação). O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila: hexano 5:95, 25:75, 30:70, 80:20) para fornecer **99** e **100** (0,144 g; 48 %).

7.2.9. Síntese do diéter **98** (Metodologia tradicional)



Bu_2SnO (11,31 g; 45,45 mmol) foi adicionado a uma solução contendo o tetrol **77** (4,05 g; 18,18 mmol) em tolueno/metanol 1:1 (40 mL), e a mistura, sob agitação, foi aquecida a 100 °C por 3h. Após esse período, os voláteis foram removidos a vácuo, tolueno anidro (20 mL) foi adicionado ao resíduo e depois removido a vácuo, sendo o resíduo obtido deixado sob alto vácuo por 40min. Então, foram adicionados BnBr (6,20 mL; 54,54 mmol) e TBAB (3,52 g; 10,91 mmol), seguidos de tolueno (36 mL), e a mistura sob agitação obtida foi aquecida por 6 h a 130°C. Finalmente, a evaporação dos voláteis produziu um resíduo, que foi purificado por cromatografia em coluna (eluição com misturas acetato de etila/hexano 5:95, 20:80, 70:30, 80:20) para fornecer **98** (2,96g; 40%). **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl_3), δ 1.37 (s, 3H), 1.52 (s,3H), 2.70 (s, OH), 3.40 (t, 1H, $J = 9.48$ Hz), 3.54-3.59 (m, 2H), 3.97 (t, 1H, $J = 9.48$ Hz), 4.10-4.13 (dd, 1H, $J = 5.20$ Hz, 6.90 Hz), 4.33 (t, 1H, $J = 4.11$ Hz), 4.69-4.97 (m, 4H), 7.28-7.44 (m, 10H); **RMN-¹³C** (50.30 MHz, CDCl_3), δ 25.79(CH_3), 27.87 (CH_3), 71.42 (CH), 72.51 (CH_2), 72.87 (CH), 73.20 (CH_2), 73.90 (CH), 76.87 (CH), 79.07 (CH), 81.82 (CH), 109.79 (C), 127.61 (CH), 127.64 (CH), 127.90 (CH), 127.97 (CH), 127.98 (CH), 128.03 (CH), 128.06 (CH), 128.22 (CH), 128.26 (CH), 128.35 (CH), 137.71 (C), 137.98 (C); **IV (KBr)** ν_{max} cm^{-1} 3411 (b), 3087, 3064, 3028, 2985, 2921, 2868, 1605, 1497, 1454, 1369, 1383, 1308, 1245, 1224, 1161, 1126, 1107, 1085, 1065, 1053, 1025, 1018, 901, 871, 796, 736, 695, 623, 565, 516, 465.; **EM-ESI**: $m/z = 399.2$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

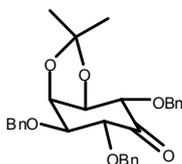
7.2.10. Síntese dos triéteres **80** e **81** (Metodologia tradicional)



Bu_2SnO (0,15 g; 0,60 mmol); produto **77** (0,20 g; 0,50 mmol) em tolueno/metanol 1:1 (3mL); BnBr (0,21 mL; 1,75 mmol); TBAB (0,10 g; 0,30 mmol) em tolueno (3mL) foram tratados de acordo com o mesmo procedimento (tradicional) empregado na síntese de **98** (110°C, 3h para a formação do acetal estanileno; 130°C, 6h para a etapa de *O*-benzilação), resultando num resíduo, que foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica

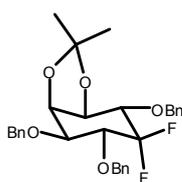
(acetato de etila: hexano 2:98, 20:80, 25:75, 30:70) para fornecer **80** (0,11g; 45%) e **81** (0,11g; 46%).

7.2.11. Síntese da cetona **114**



Ac_2O (0,53 mL; 5,58 mmol) foi adicionado por gotejamento a DMSO anidro (1,5 mL) sob agitação à t.a. por 30 min. Então, transferiu-se a esta mistura uma solução do álcool **81** em DMSO anidro (2,0 mL). A mistura reacional foi agitada à t.a. em pernoite. Então, esta foi vertida sobre uma solução saturada de NaHCO_3 (20 mL) agitada a 0°C . Após 10 min, o produto foi extraído com acetato de etila e, após este período, foi lavada com H_2O destilada (2 x 20 mL), seca com Na_2SO_4 e filtrada. Finalmente, a evaporação dos voláteis produziu um resíduo, que foi purificado por cromatografia em coluna (eluição com misturas acetato de etila/hexano: 15:85, 20:80) para fornecer **114** (0,06g; 55%). **RMN ^1H** (200 MHz, CDCl_3), δ 1.33 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 3.99 (d, $J = 4.40$ Hz, 1 H), 4.18 (d, $J = 3.66$ Hz, 1H), 4.30 (t, $J = 4.76$ Hz, 1 H), 4.49 (m, 1H), 4.71 (q, $J = 3.66$ Hz), 4.80 (s, 2 H), 4.89 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 7.30 (m, 15H); **IV (KBr)** ν_{max} cm^{-1} 3807, 3063, 3031, 2986, 2932, 2872, 1733, 1607, 1495, 1455, 1378, 1311, 1249, 1214, 1142, 1092, 1070, 1032, 911, 865, 800, 740, 699, 609, 512.

7.2.12. Síntese do difluoreto **84**



DAST (0,14 mL; 1,03 mmol) foi adicionado por gotejamento a uma solução da cetona **114** (0,13 g; 0,26 mmol) em CH_2Cl_2 anidro (2,0 mL) a 0°C sob agitação. Após 10min a esta temperatura, deixou-se a mistura à t.a. por 5h. Então, ao meio racional resfriado a 0°C foi adicionada solução saturada de NaHCO_3 (20 mL) e a mistura foi agitada até alcançar a t.a.. A mistura foi extraída com AcOEt (50 mL), sendo fase orgânica, lavada com H_2O (40 mL), seca sob Na_2SO_4 e filtrada. Finalmente, a evaporação dos voláteis a vácuo produziu um resíduo, que foi purificado por cromatografia em coluna (eluição com misturas acetato de etila/hexano: 0,5:99,5, 1:99, 2:98, 3:97, 5:95, 10:90, 20:80, 40:60) para fornecer **84** (0,097 g;

74 %). **RMN ¹H** (200 MHz, CDCl₃), δ 1.33 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 3.67 (ddd, *J* = 3.30 Hz, 1H), 3.86 (ddd, *J* = 3.30 Hz, 1H), 3.97 (t, *J* = 3.66 Hz, 1H), 4.08 (t, *J* = 3.66 Hz, 1H), 4.23 (t, *J* = 4.40 Hz, 1H), 4.83 (m, 6H), 7.33 (m, 15 H). **IV (KBr)** ν_{\max} cm⁻¹ 3089, 3064, 3032, 2987, 2935, 2914, 2880, 1606, 1587, 1497, 1455, 1382, 1371, 1358, 1312, 1272, 1240, 1219, 1151, 1125, 1084, 1071, 1029, 965, 908, 869, 789, 739, 698, 606, 513, 469;

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alais, J.; Maranduba, A.; Veyrières, A., *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 2383-2386
- Alais, J.; Veyrières, A.; *J. Chem. Soc, Perkin Trans. I*, **1987**, 377-381
- Albright, J. D.; Goldman, L.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 2416-2423
- Almeida, M. V.; da Silva, A.D.; de Souza, M.V.N.; Benicio, A.A.A.; *Quim. Nova*, **2003**, 26, 105-111
- Al-Mughaid, H.; Grindley, T. B.; *Carbohydr. Res.* **2004**, 339, 2607.
- Altman, J.; *Nature*, **1988**, 331, 119
- Angyal, S. J.; MacDonald, C G.; *J. Chem. Soc.*, **1952**, 686
- Arrick, R. E.; Baker, D. C.; Horton, D.; *Carbohydr. Res.*, **1973**, 26, 4447.
- Augé, C.; David, S.; Veyrières, A.; *J. Chem. Soc. Chem. Comm*, **1976**, 375
- Baker, R.; Kulagowski, J.K.; Billington, D.C.; Leeson, P.D.; Lennox, J.C.; Liverton, N. J.; *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1989**, 1383.
- Baptista, L.; Bauerfeldt, G.F.; Arbilla, G.; Silva, E.C.; *J. Mol. Structure: THEOCHEM*, **2006**, 761, 73-81
- Barroso, P.T.W.; **2008**, *Trabalho de Iniciação Científica*, NPPN-UFRJ
- Bates, P.A.; Hursthouse, M.B.; Davies, A.G.; Slater, S.D.; *J. Organomet. Chem.*, **1989**, 363, 45-60
- Billington, D.C.; *Chem. Soc. Rev.*, **1989**, 18, 83-122
- Billington, D.C.; Baker, R.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 1011
- Bornaghi, L. F.; Poulsen, S.-A.; *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 3485-3488
- Bouveault, L; *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1894**, 11, 144
- Bruzik, K.S.; Salamonczyk, G.M.; *Carbohydr. Res.*, **1989**, 195, 67
- Bruzik, K.S.; Tsai, M.-D.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 6361
- Bucher, B.; Curran, D. P.; *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 9617-9621

- Cameron, T.S.; Bakshi, P. K.; Thangarasa, R.; Grindley, T. B.; *Can. J. Chem.*, **1992**, *70*, 1623-1630
- Chittenden, G.; *Carbohydr. Res.* **1980**, *84*, 350
- Da Silva, A.A.T.; **2008**, *Dissertação de Mestrado*, NPPN-UFRJ, em andamento.
- Da Silva, A.A.T.; **2002**, *Trabalho de Iniciação Científica*, NPPN-UFRJ
- David, S.; *C.R. Acad. Sci., Ser. C* **1974**, *278*, 1051-1053
- David, S.; Hanessian, S.; *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 643-663
- David, S.; Malleron, A.; *Carbohydr. Res.*, **2000**, *329*, 215-218
- David, S.; de Sennyey, G.; *Carbohydr. Res.*, **1979**, *77*, 79-97
- David, S.; Thiéffry, A.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1979**, 1568-1573
- David, S.; Thieffry, A.; Veyrières, A.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1981**, 1796-1801
- David, S.; *Carbohydr. Res.*, **2001**, *331*, 327-329
- David, S.; Pascard, C.; Cesario, M.; *Nouv. J. Chim.*, **1979**, *3*, 63-68
- Davies, A.G.; Price, A. J.; *J. Organomet. Chem.*, **1987**, *52*, 4444-4449
- Davies, A.G.; Price, A.J.; Dawes, H.M.; Hursthouse, M.B.; *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1986**, 297-302
- Demizu, Y.; Kubo, Y.; Miyoshi, H.; Maki, T.; Matsumura, Y.; Moriyama, N.; Onomura, O. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5075-5077.
- Den Drijver, L.; Holzapfel, C. W.; Koekemoer, J. M.; Kruger, G. J.; van Dyk, M. S.; *Carbohydr. Res.*, **1986**, *155*, 141-150.
- Desai, T.; Gigg, J.; Gigg, R.; Martín-Zamora, E.; *Carbohydr. Res.*, **1996**, *296*, 97-133
- Desai, T.; Gigg, J.; Gigg, R.; Martín-Zamora, E.; Schnetz, N.; *Carbohydr., Res.*, **1994**, *258*, 235
- Dos Anjos Jr, M.M.; **2008**, *Trabalho de Iniciação Científica*, NPPN-UFRJ
- Downhan, R.; Edwards, P. J.; Entwistle, D.A.; Hughes, A.B.; Kim, K.S.; Ley, S. V.; *Tetrahedron Asym.*, **1995**, *6*, 2403
- Drummond, A. H.; *Trends Pharmacol. Sci.* , **1987**, *8*, 129

- Fasoli, E.; Caligiuri, A.; Servi, S.; Tessaro, D.; *J. Mol. Cat. A: Chem.*, **2006**, *244*, 41-45
- Garegg P. J.; Samuelsson, B.; *Carbohydr. Res.*, **1978**, *67*, 267-270.
- Garegg, P. J.; Iversen, T.; Johansson, R.; Lindberg, B.; *Carbohydr. Res.*, **1984**, *130*, 322
- Gigg, J.; Gigg, R.; Payne, S.; Conant, R.; *Carbohydr. Res.*, **1985**, *142*, *ibid.*, **1985**, *1940*, c1-c3
- Gigg, R.; Gigg, J.; Payne, S.; Conant, R.; *Carbohydr. Res.*, **1985**, *142*, 132
- Gigg, R.; Warren, C.D.; *J. Chem. Soc. (C)*, **1969**, 2367
- Gilman, A.G.; *Annu. Ver. Biochem*, **1987**, *56*, 615-649
- Glen, D.A.; Leigh, R. P.; Martin, J.P.; Smart, A. M.; *Carbohydr. Res.*, **1993**, *248*, 365-369
- Grindley, T. B.; *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1998**, *53*, 17-142.
- Grindley, T. B.; Kong, X.; *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 5231-5234
- Grindley, T. B.; Thangarasa, R.; *Can. J. Chem.*, **1990**, *68*, 1007, 1019
- Grindley, T. B.; Wasylishen, R. E.; Thangarasa, R.; Power, W. P.; Curtis, R.E.; *Can. J. Chem.*, **1992**, *70*, 205-217
- Grindley, T.B.; Thangarasa, R.; Bakshi, P. K.; Cameron, T.S.; *Can. J. Chem.*, **1992**, *70*, 197-204
- Haque, M. E.; Kikuchi, T.; Yoshimoto, K. ; Tsuda, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 2243.
- Herradon, B.; Morcuende, A.; Valverde, S.; *Synlett*, **1995**, 455-458
- Hodosi, G.; Kovac, P.; *J. Carbohydr. Chem.*, **1998**, *17*, 557-565
- Holzapel, C. W.; Huyser, J. J.; van der Merwe, T.L.; van Heerden, F.R.; *Heterocycles*, **1991**, *32*, 1445-1450
- Holzapel, C. W.; Koekemoer, J. M.; Marais, C. F.; Kruger, G. J.; Pretorius, J. A.; *S. Afr. J. Chem.*, **1982**, *35*, 80-88
- Holzapel, C. W.; Koekemoer, M.; Marais, C. F.; *S. Afr. J. Chem.*, **1984**, *37*, 19-26
- Irvine, R.F.; Brown, K.D.; Berridge, M.J.; *Biochem. J.* **1984**, *222*, 269
- Iwasaki, F.; Maki, T.; Nakashima, W.; Onomura, O.; Matsumura, Y.; *Org. Lett.*, **1999**, *1*, 969-972

- Iwasaki, F.; Maki, T.; Onomura, O.; Nakashima, W.; Matsumura, Y.; *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 996-1002
- Jiang, C.; Schedler, D. J. A.; Morris Jr., P. E.; Zayed, A.-H.A.; Baker, D.; *Carbohydr. Res.*, **1990**, *207*, 277-285
- Kennedy, J.D.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II*, **1977**, 242-248
- Kiely, D. E.; Abruscato, G. J.; Barburao, V.; *Carbohydr. Res.*, **1974**, *34*, 307
- Kjolberg, O.; Neumann, K.; *Acta Chem. Scand.*, **1993**, *47*, 721-727.
- Kong, X.; Grindley, T. B.; *Can. J. Chem.*, **1994**, *72*, 2396-2404
- Kong, X.; Grindley, T. B.; *Can. J. Chem.* **1994**, *72*, 2405-2414.
- Koumi, K.; Kitagawa, S.; Kondo, Y.; Hirano, S.; *Carbohydr. Res.*, **1984**, *134*, 172-176
- Kovac, P.; Edgar, K.J.; *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 2455-2467
- Lee, H.W.; Kishi, Y.; *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 4402
- Leigh, D.A.; Martin, R.P.; Smart, J.P.; Truscello, A. M.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1994**, 1373-1374
- Lin, W.; Long, L.; Peng, D.; Guo, C. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 1619-1622.
- Macindoe, W. M.; Williams, A.; Khan, R.; *Carbohydr. Res.*, **1996**, *283*, 17-25
- Maki, T.; Iwasaki, F.; Matsumura, Y.; *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 5601-5604
- Markiewicz, W.T.; Padyukova, N.S.; Samek, S.; Smart, J.; *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1980**, *45*, 1860
- Martin, M.; Païs, C.; *Carbohydr. Res.*, **1983**, *113*, 21-29
- Martinelli, M. J.; Nayyar, N. K.; Moher, E. D.; Dhokte, U. P.; Pawlak, J. M.; Valdyanathan, R. *Org. Lett.* **1999**, *1*(3), 447-450.
- Marx, J.L.; *Science*, **1987**, *235*, 974
- Michell, R.H.; *Biochim, Biophys. Acta*, **1975**, *415*, 81
- Middleton, W.J.; *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 574-578
- Morcuende, A.; Ors, M.; Valverde, S.; Herradon, B.; *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 5264-5270
- Morcuende, A.; Valverde, S.; Herradon, B.; *Synlett*, **1994**, 89-91

- Nagashima, N.; Ohno, M.; *Chem. Lett.*, **1987**, 141-144
- Nashed, M.A.; Anderson, L.; *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 39, 3505-3506
- Neer, E. J.; Clapham, D.; *Nature (London)*, **1988**, 333, 129-134
- Ness, R. K.; Diehl, H. W.; Fletcher Jr., H. W.; *Carbohydr. Res.* **1970**, 13, 23.
- Noumi, K.; Kitagawa, S.; Kondo, Y.; Hirano, S.; *Carbohydr. Res.*, **1984**, 134, 172-176
- Offer, J.L.; Voorheis, H.P.; Metcalfe, J.C.; Smith, G.A.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1992**, 953-960
- Orthner, L.; Freyss, G.; *Liebigs Ann.*, **1930**, 484, 131-138
- Osbourne, N.N.; Tobin, A. B.; Ghazi, H.; *Neurochem. Res*, **1988**, 13, 177
- Ozaki, S.; Watanabe, Y; Ogasawara, T; Kondo, Y; Shiotani, N; Nishii, H; Matsuki, T, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 3157-3160
- Pais, K.C.; **2008**, *Tese de Doutorado*, NPPN-UFRJ, em andamento.
- Pfitzner, K.E.; Moffatt, J.P.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 3027
- Potter, B.V.L; Lampe, D.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, 34, 1993-1972
- Qin, H.; Grindley, T.B.; *Carbohydr. Res.*, **1994**, 13, 475
- Ringer, S.; *J. Physiol. (London)*, **1883**, 4, 29-42
- Roelens, S.; *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 5257-5263.
- Salamonczyk, G.M.; Pietruszewicz, M.; *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 4031
- Schedler, D.J.A.; Baker, D.; *Carbohydr. Res.*, **2004**, 339, 1585-1595
- Simas, A. B. C.; da Silva, A. A. T.; Filho, T. J. S.; Barroso, P. T. W. *Direct Selective and Controlled Protection of Multiple Hydroxyl Groups in Polyols via Iterative Regeneration of Stannylene Acetals*, *J. Org. Chem.*, **2009**. *Parcialmente aprovado após primeira análise por pares.*
- Simas, A.B.C.; Pais, K.C.; da Silva, A.A.T.; *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 5426-5428.
- Smith, P.J.; White, R.F.M.; Smith, L.; *J. Organomet. Chem.*, **1972**, 40, 341-353
- Stryer, L.; Bourne, H.R.; *Annu. Ver. Biochem, Cell. Biol*, **1986**, 2, 391-419
- Szurmai, Z.; Balatoni, L.; Lipták, A. *Carbohydr. Res.* **1994**, 254, 301

Takemoto, D. J.; Cunnick, J. M.; *Cell Signalling*, **1990**, 2, 99-104

Taylor, C.W.; *Trends Pharmacol. Sci*, **1987**, 8, 79

Vacca, J.P.; de Solms, S.J.; Huff, J.R.; Billington, D.C.; Baker, R.; Kulagowski, J.J.; Mawer, I.M.; *Tetrahedron*, **1989**, 45, 5679-5702

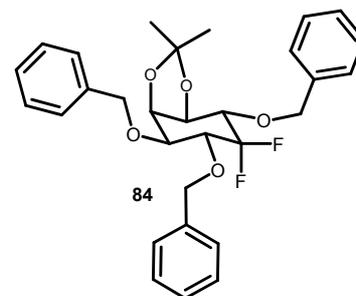
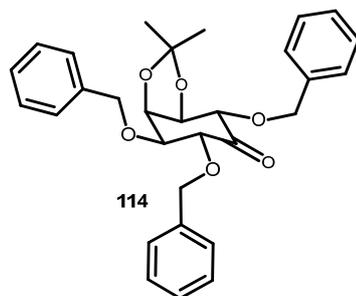
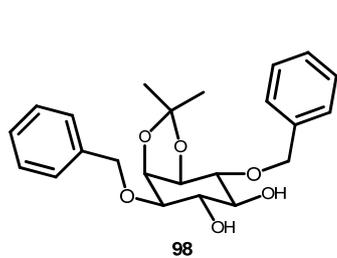
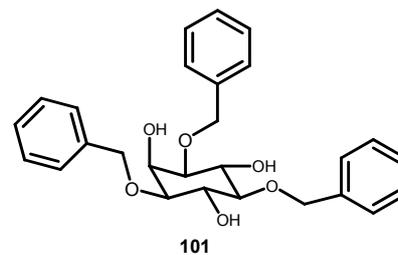
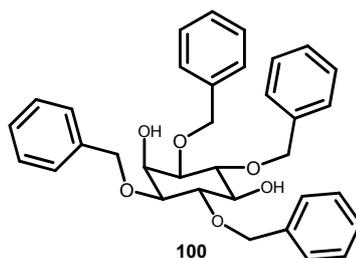
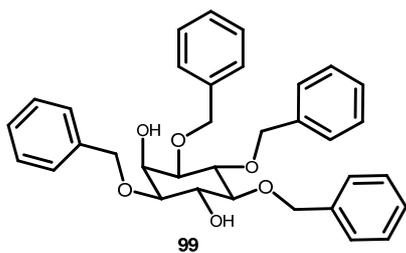
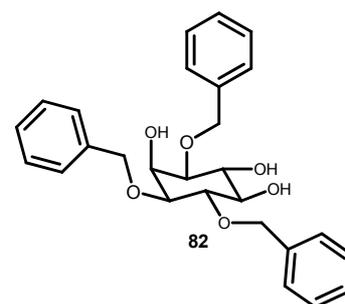
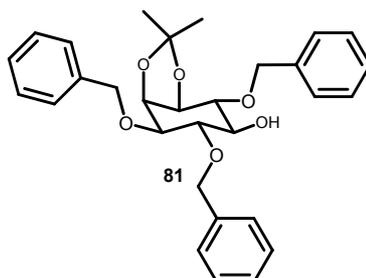
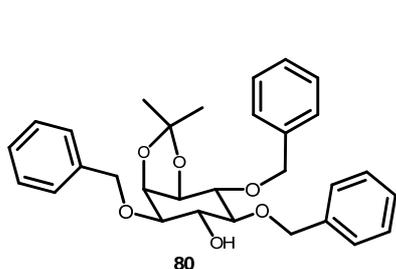
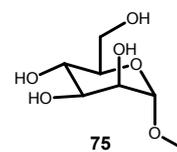
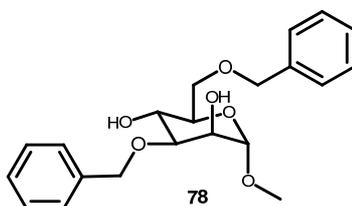
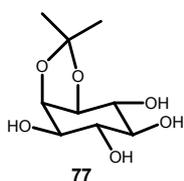
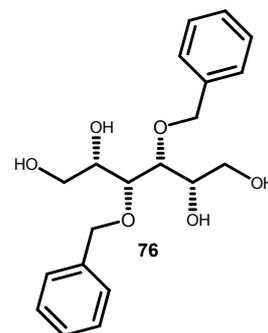
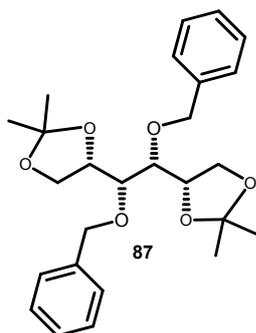
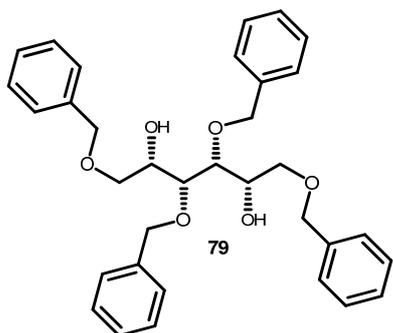
Wagner, D.; Verheyden, J. P.H.; Moffatt, J. G.; *J. Org. Chem.*, **1974**, 39, 24-30

Weber, E.; *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 3478-3486

Zapata, A.; de la Pradilla, R. F.; Martin-Lomas, M.; Penadés, S.; *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 444.

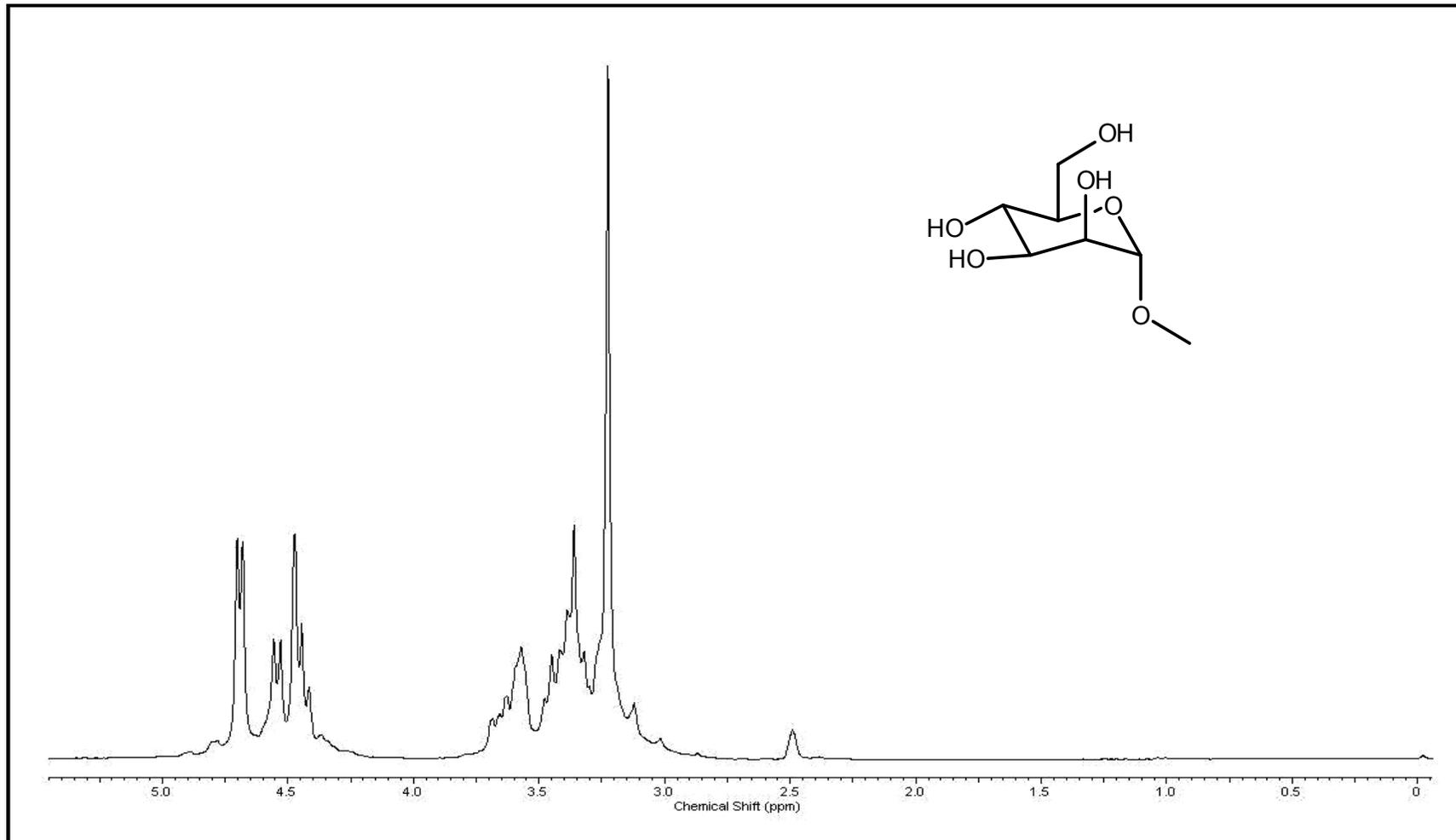
ANEXOS

Anexo 1: Substâncias sintetizadas

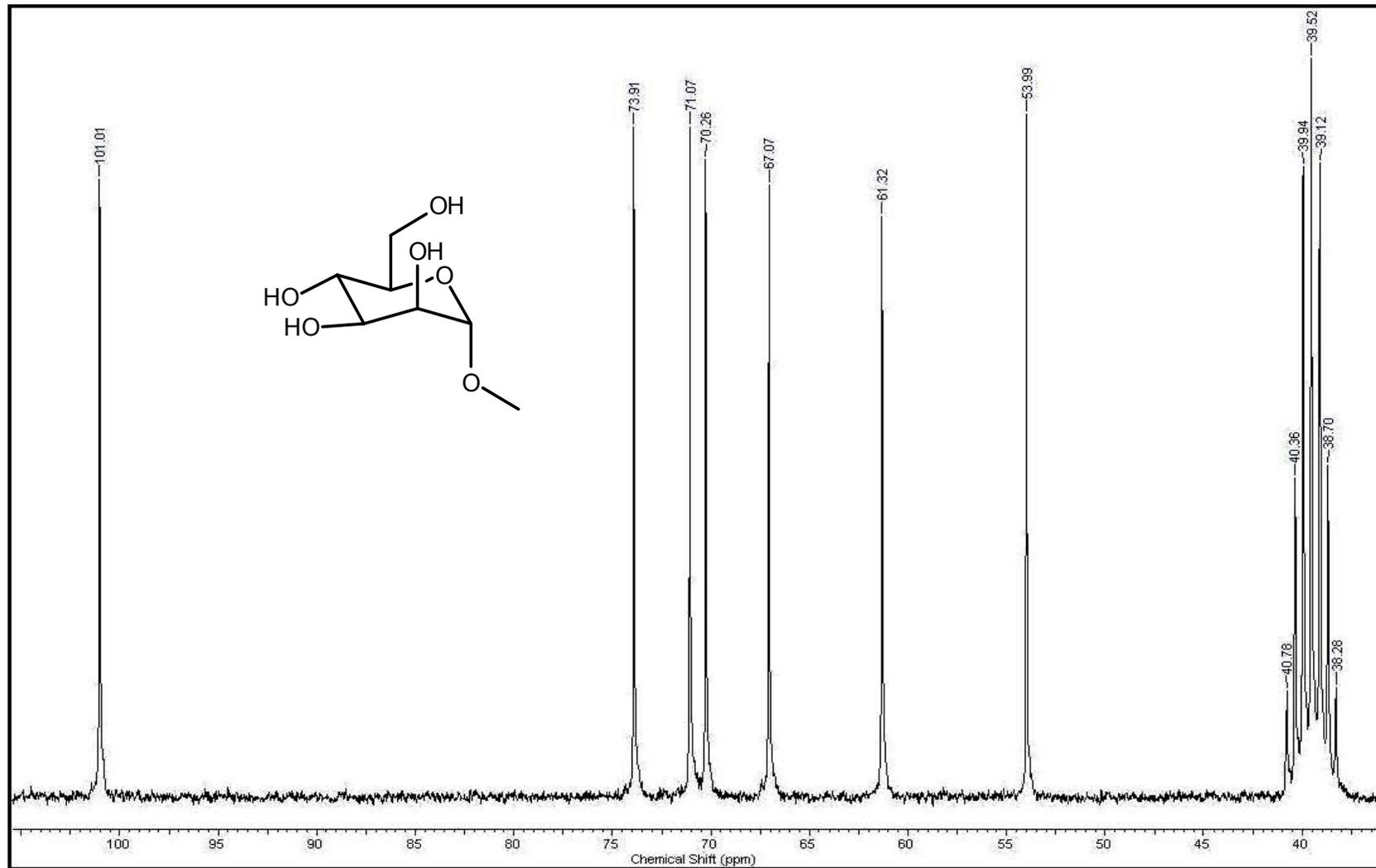


Anexo 2:

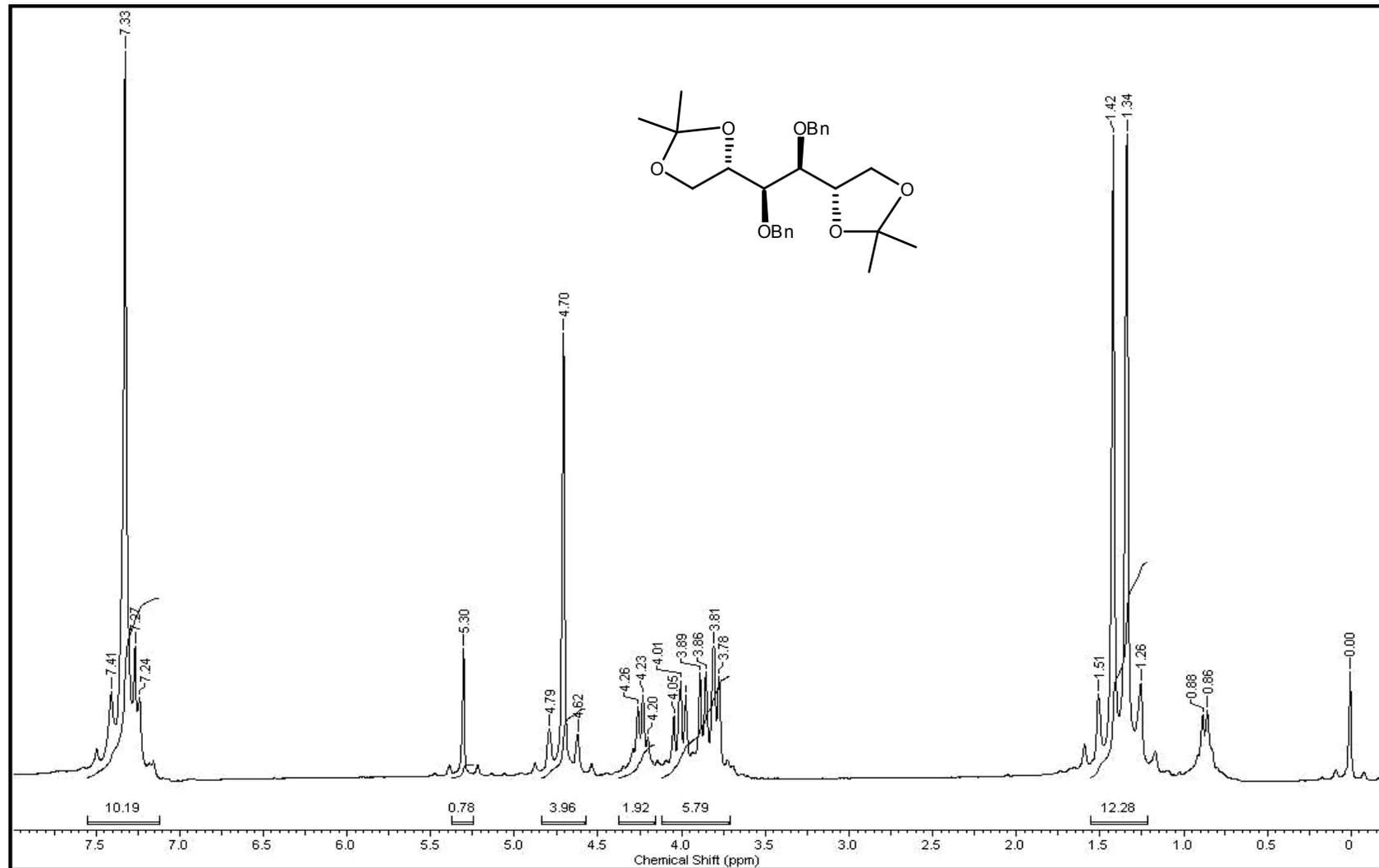
ESPECTROS

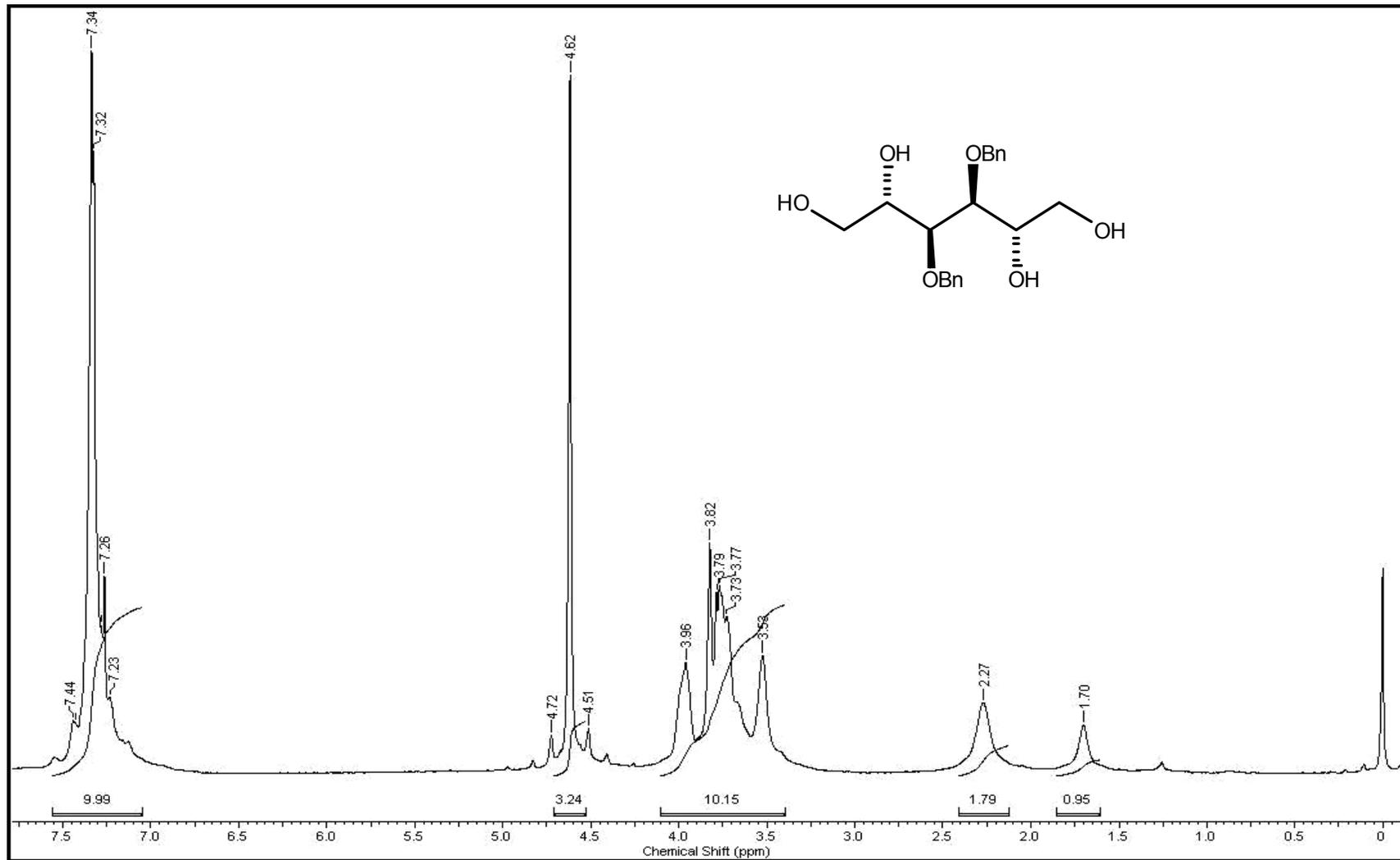


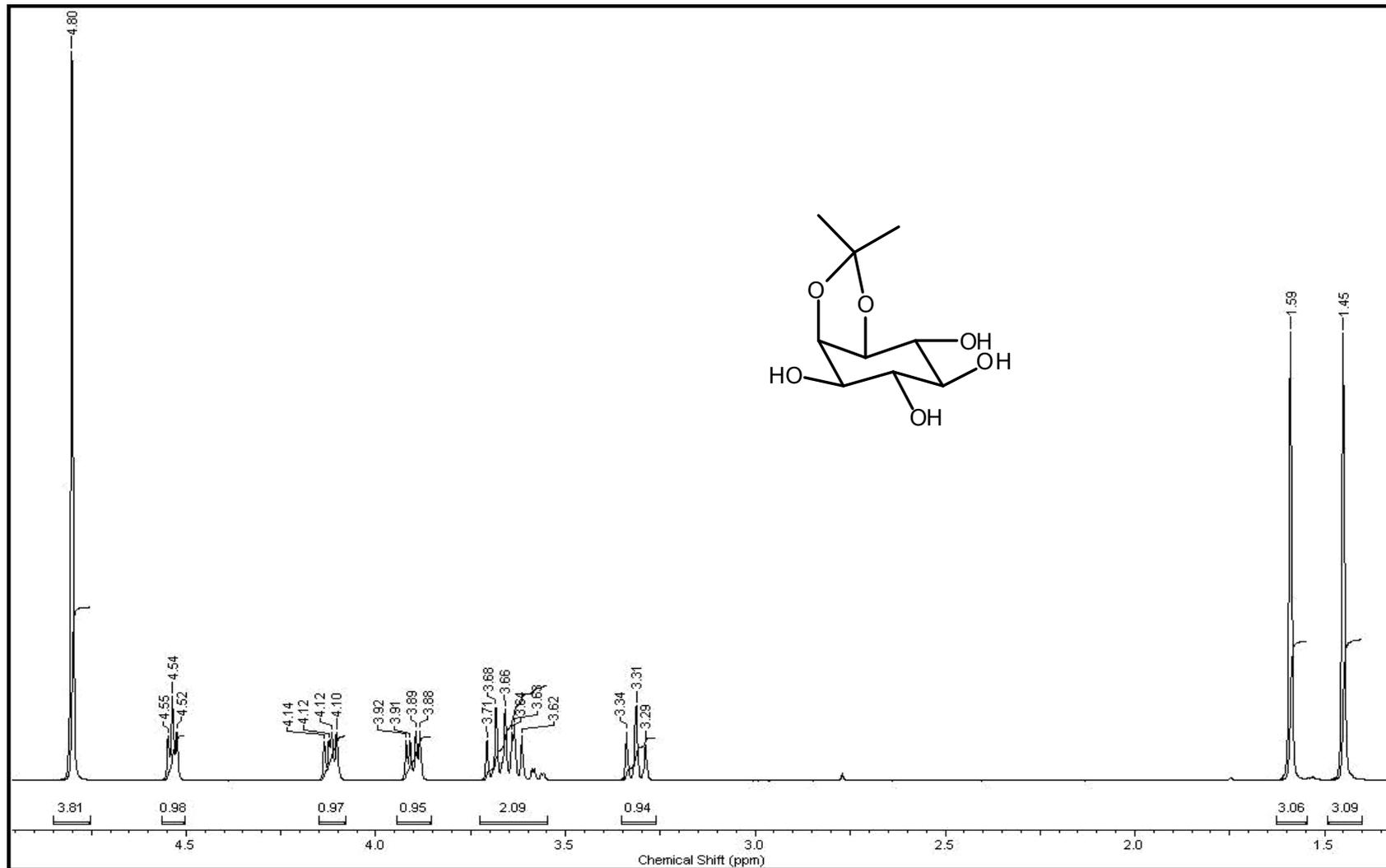
Espectro 1 – RMN-¹H (200 MHz, DMSO-D₆) do produto 75

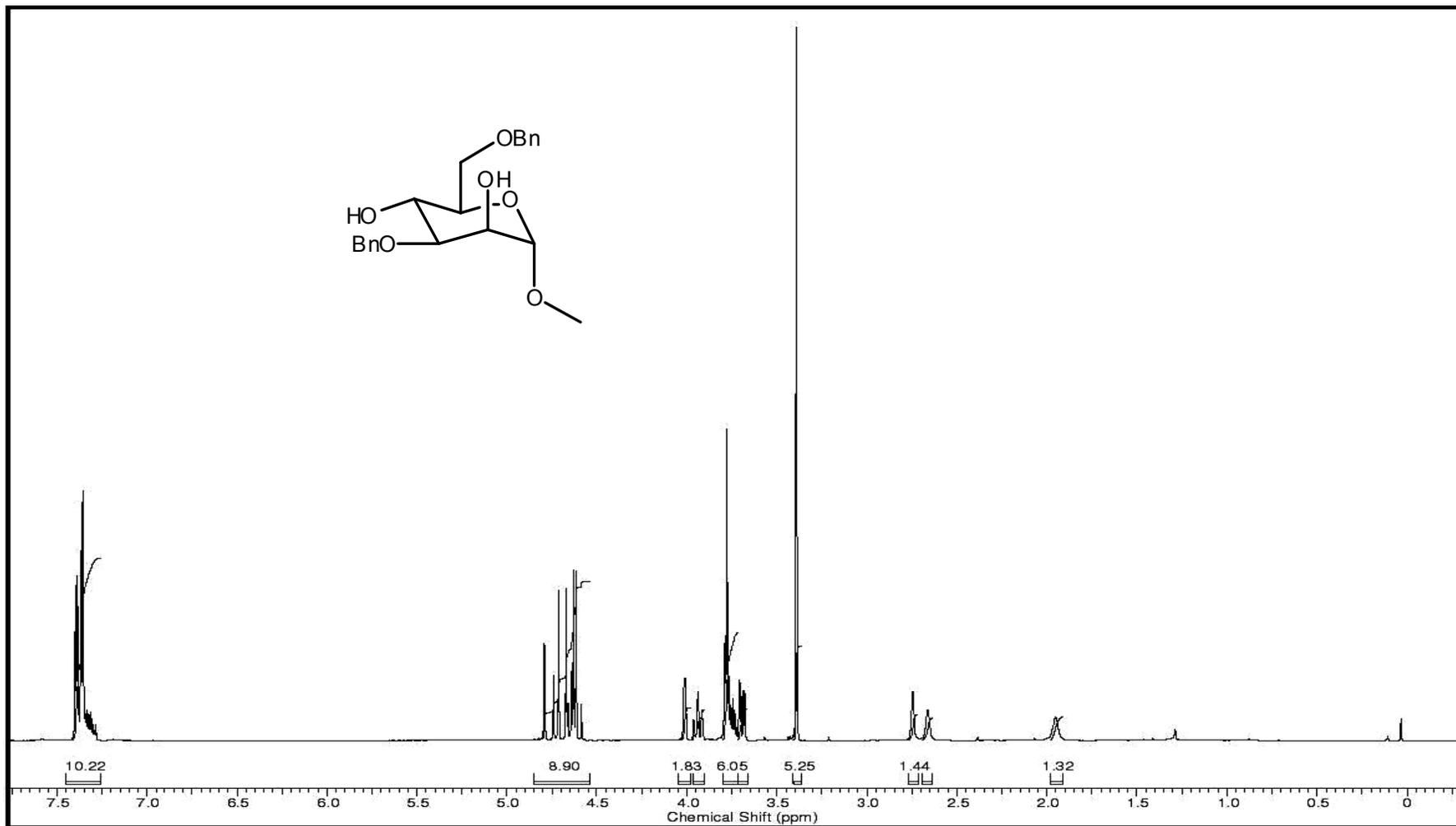


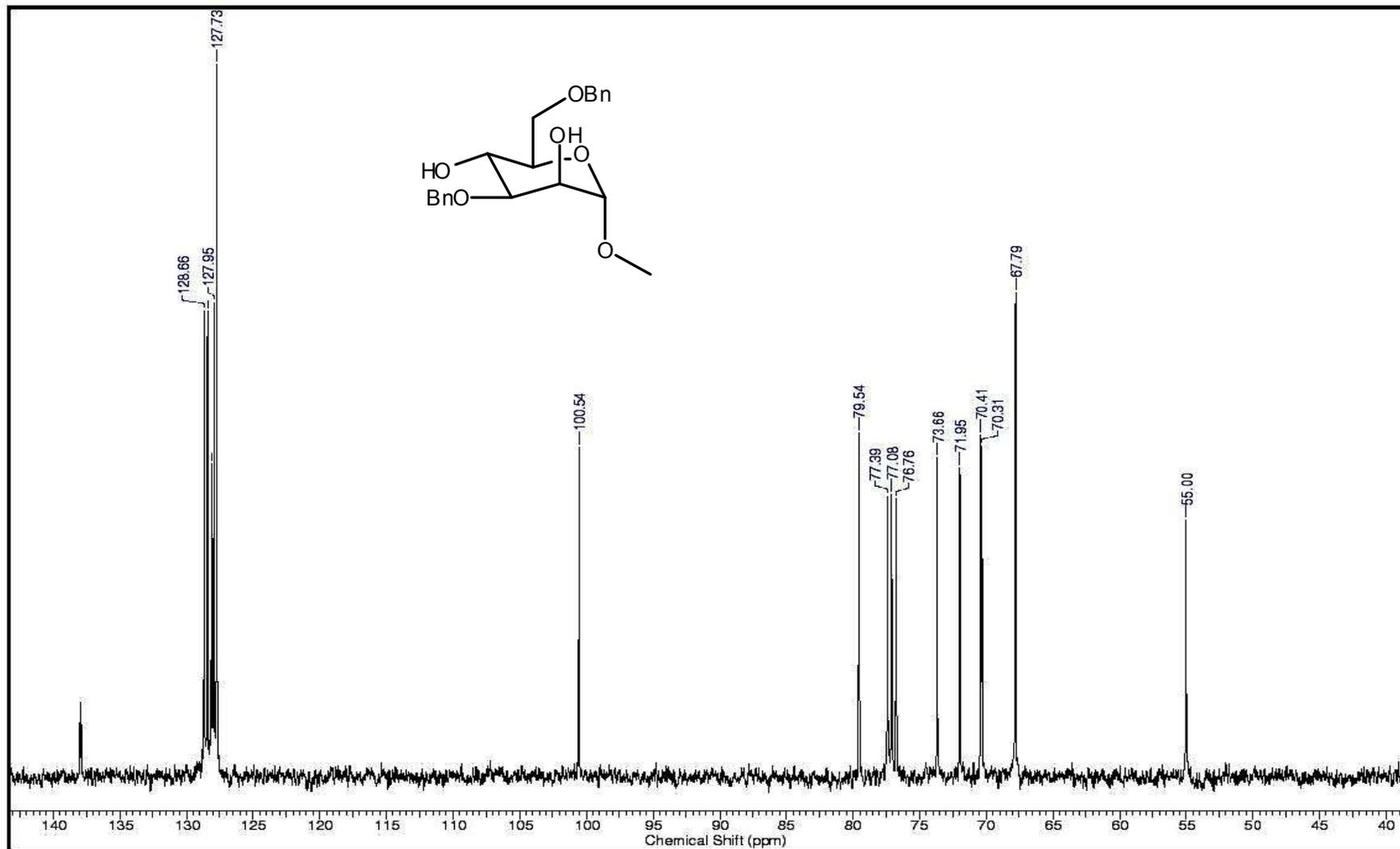
Espectro 2 – RMN-¹³C (50.29 MHz, DMSO-D₆) do produto 75

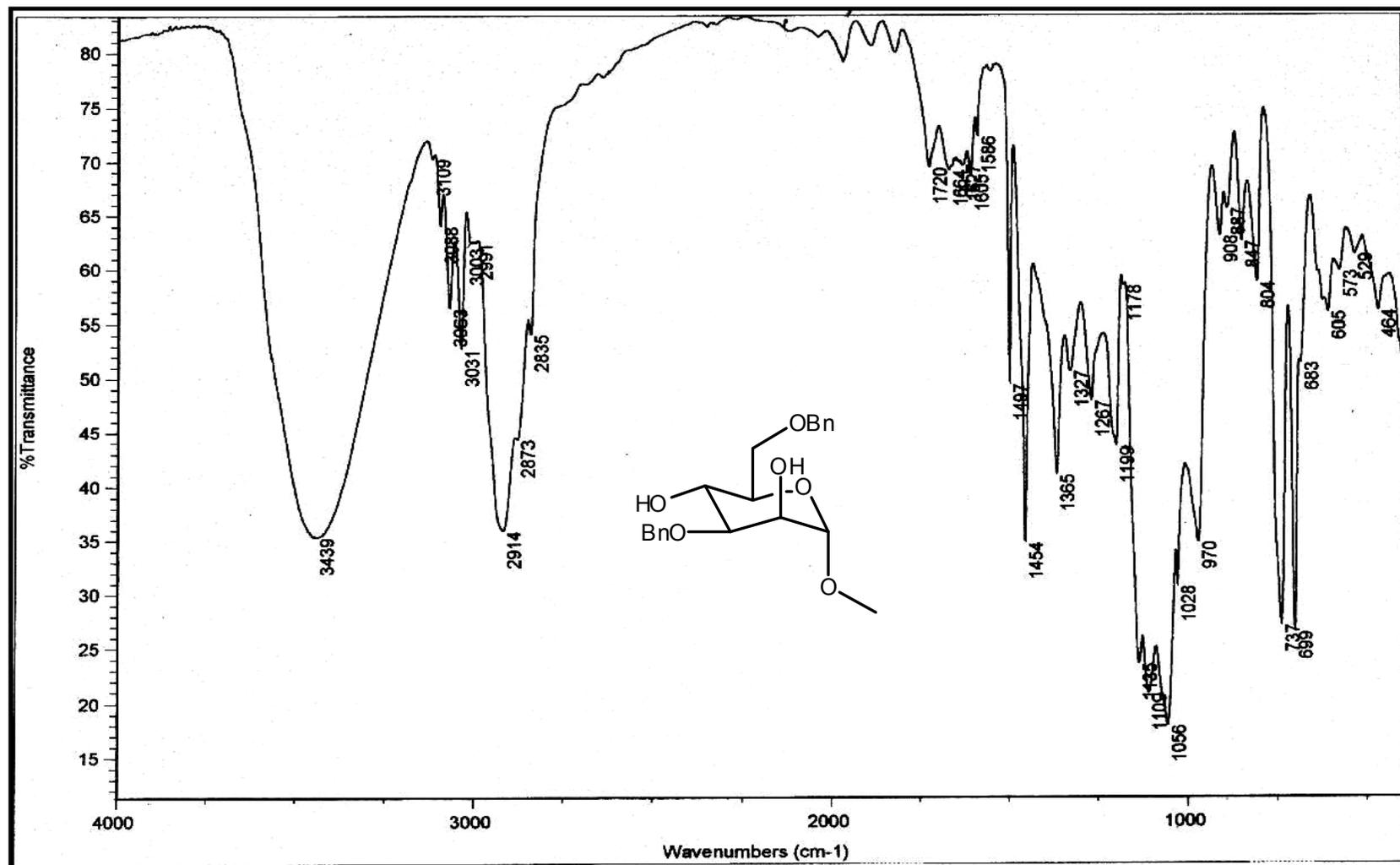
Espectro 3 – RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) do produto 87

Espectro 4 – RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) do produto 76

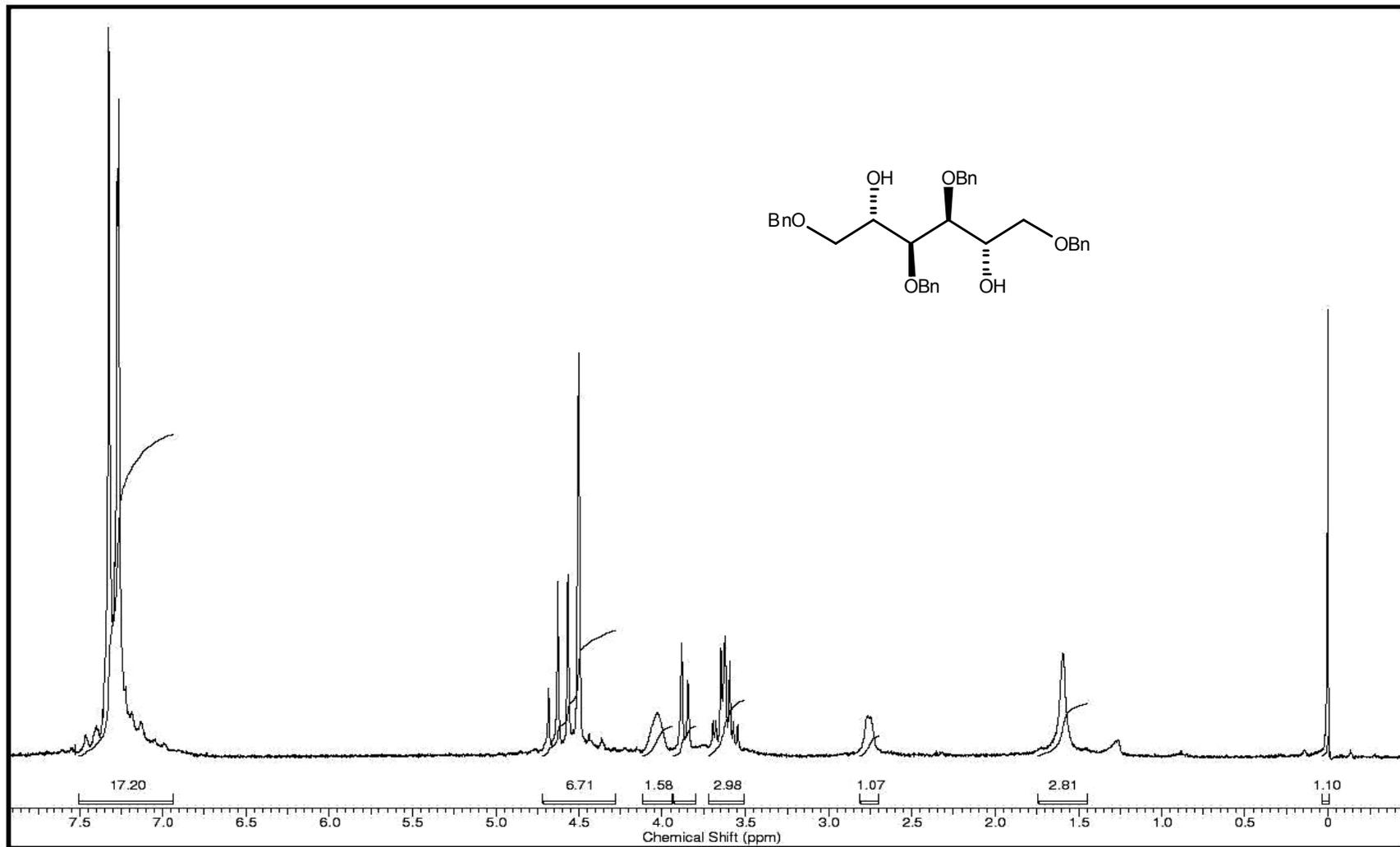
Espectro 5 – $\text{RMN-}^1\text{H}$ (400 MHz, D_2O) do produto 77

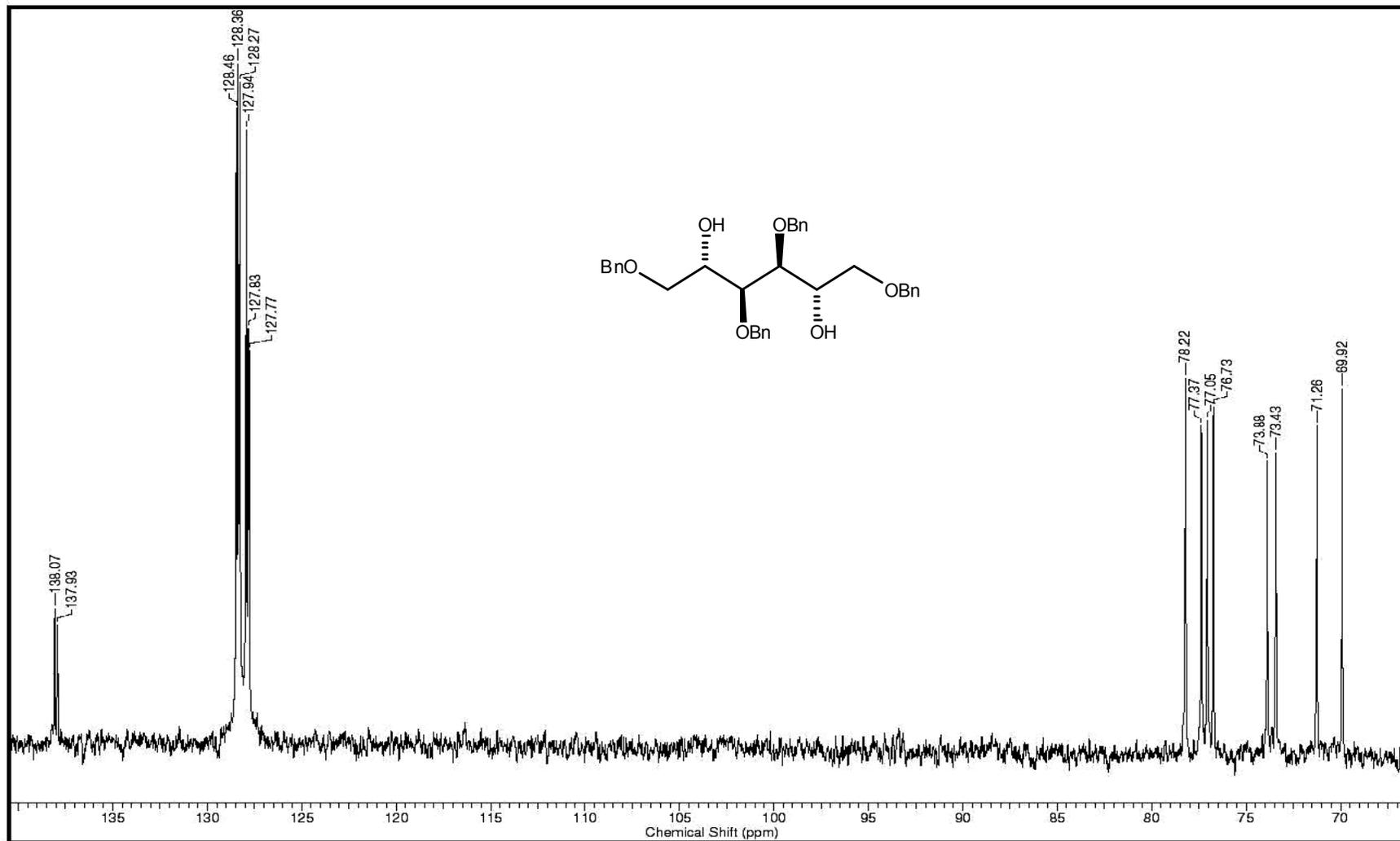
Espectro 6 - RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto 78

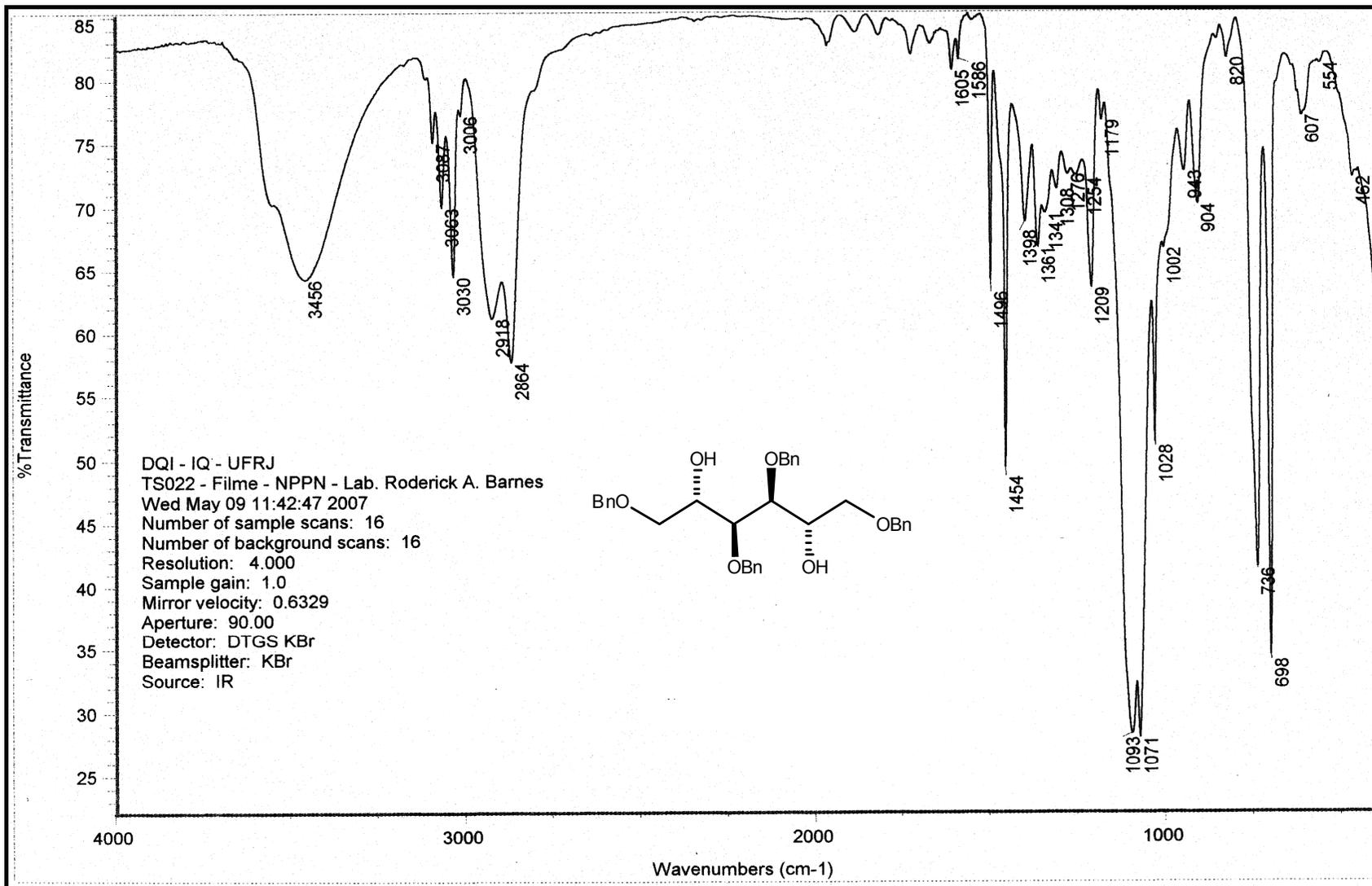
Espectro 7 - RMN-¹³C (100.61 MHz, CDCl₃) do produto 78



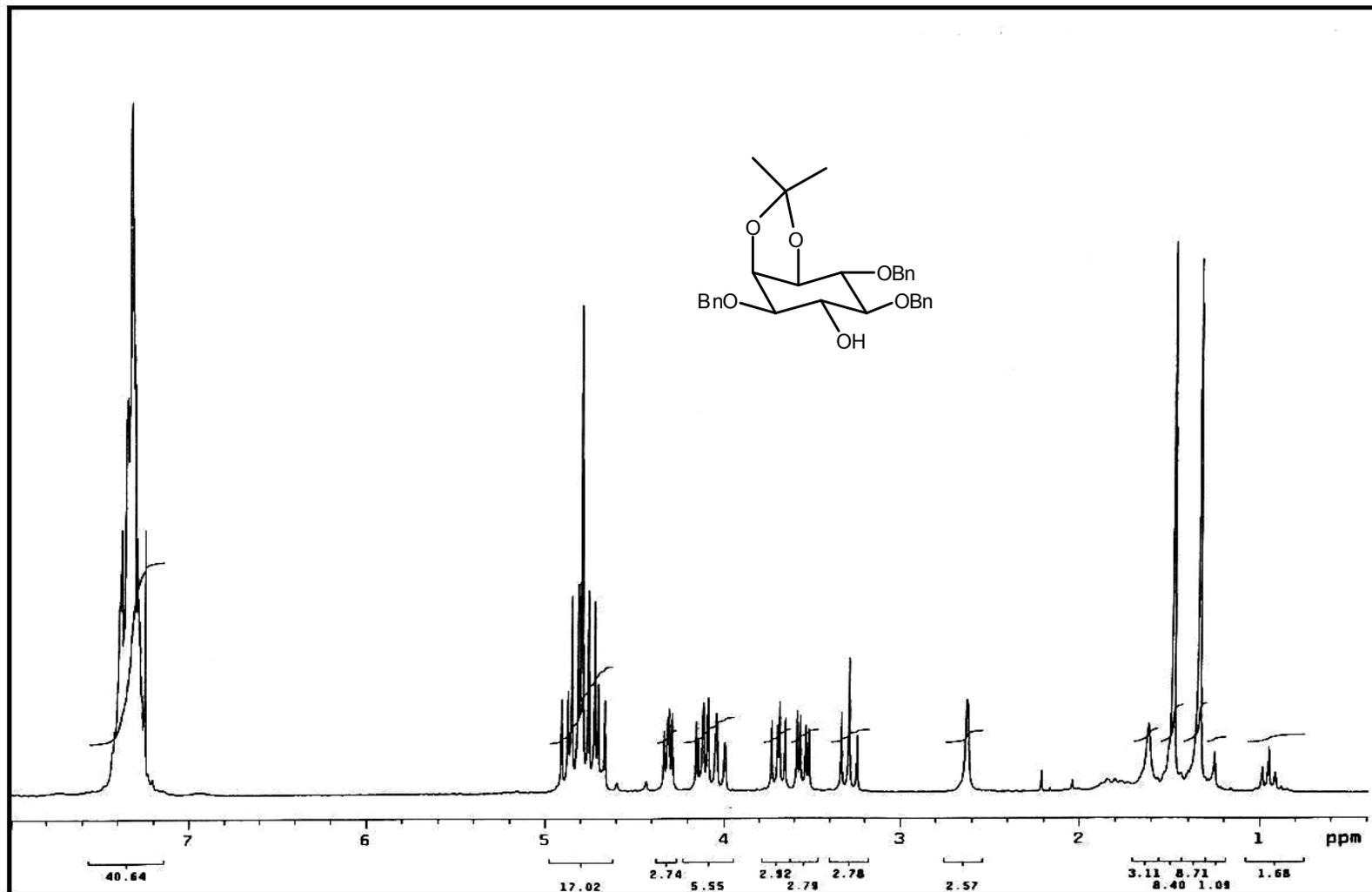
Espectro 8 – IV (KBr) do produto 78

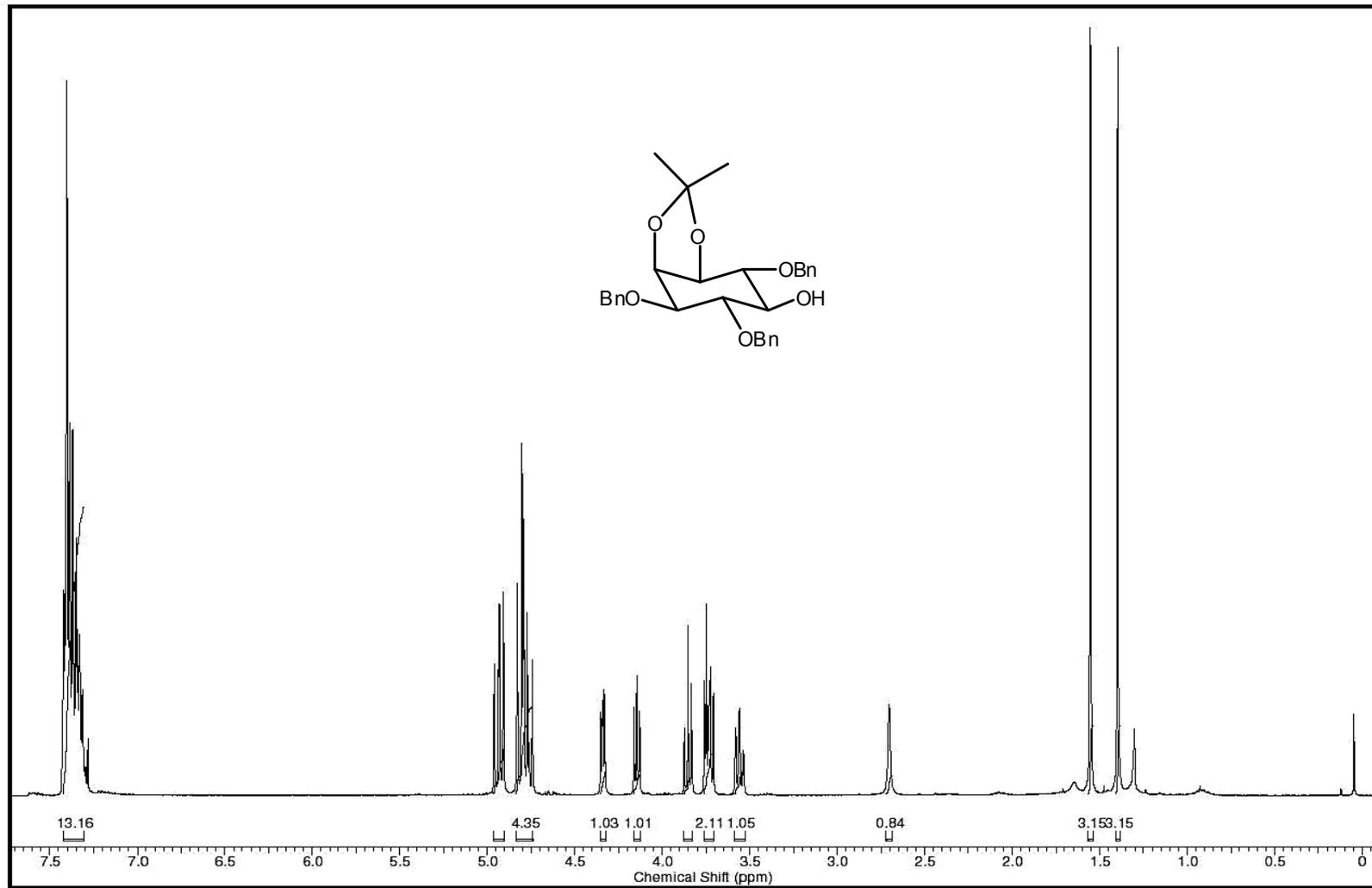
Espectro 9 – RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) do produto 79

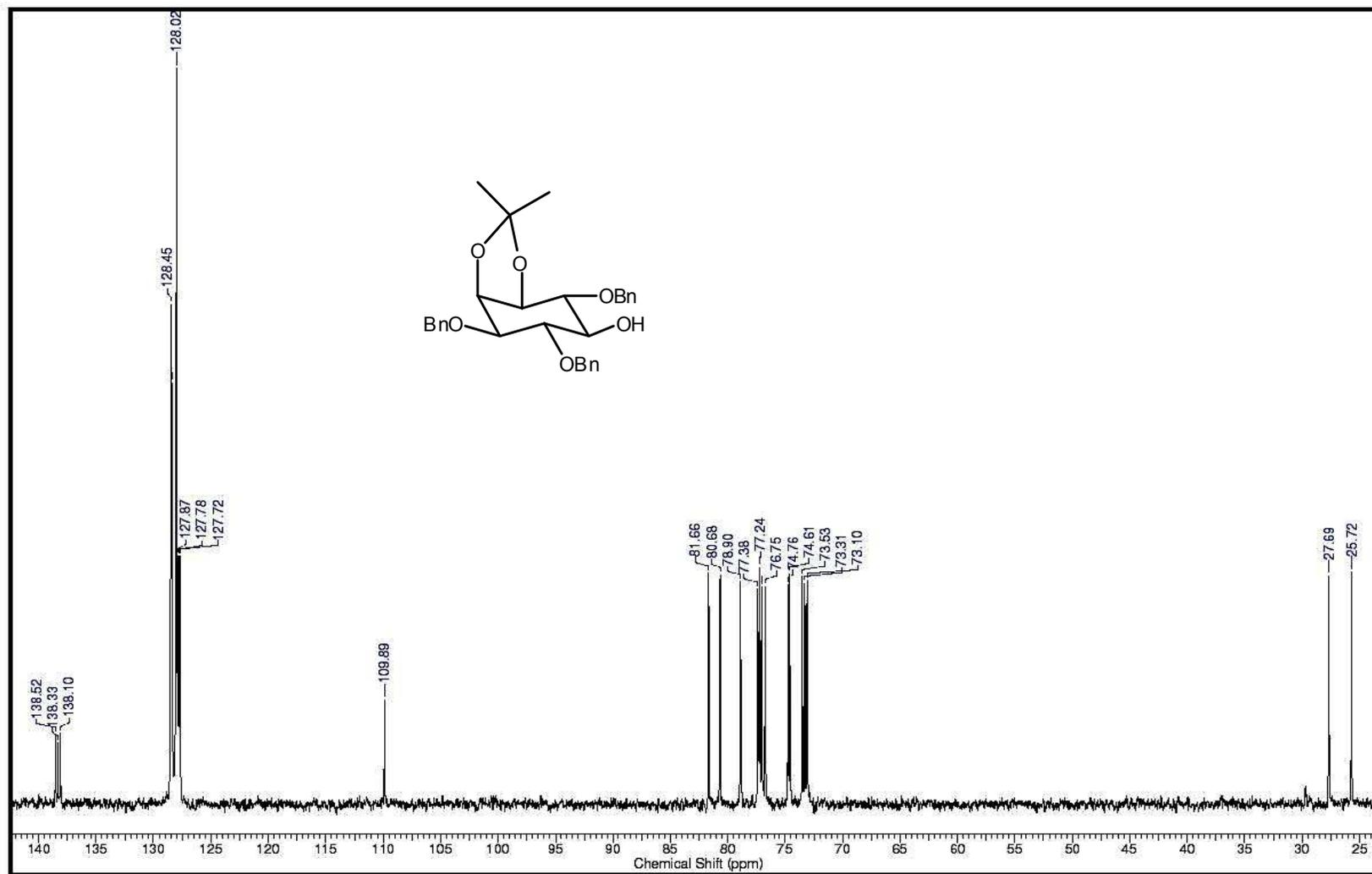
Espectro 10 – RMN-¹³C (100.62 MHz, CDCl₃) do produto 79

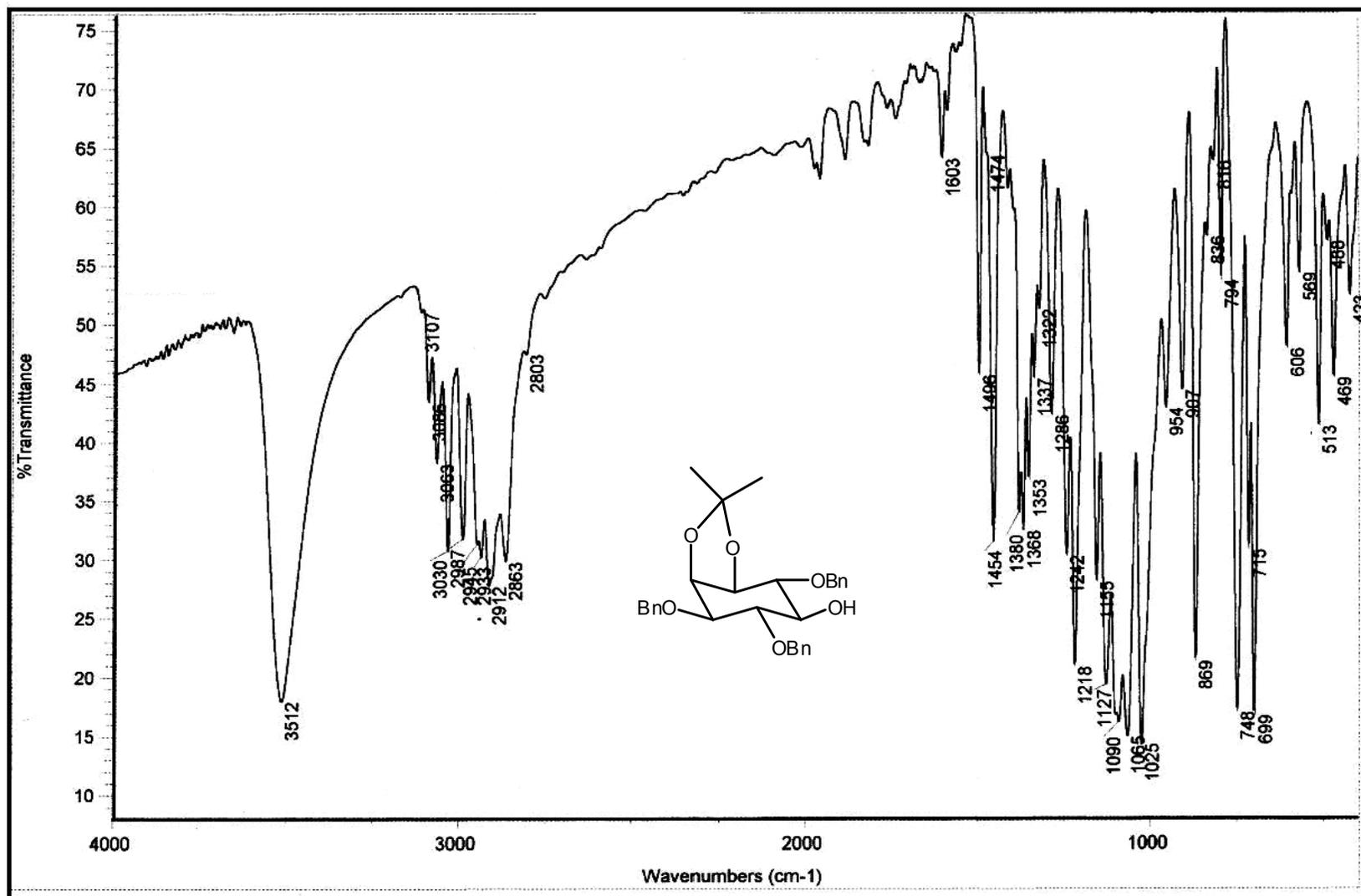


Espectro 11 – IV (KBr) do produto 79

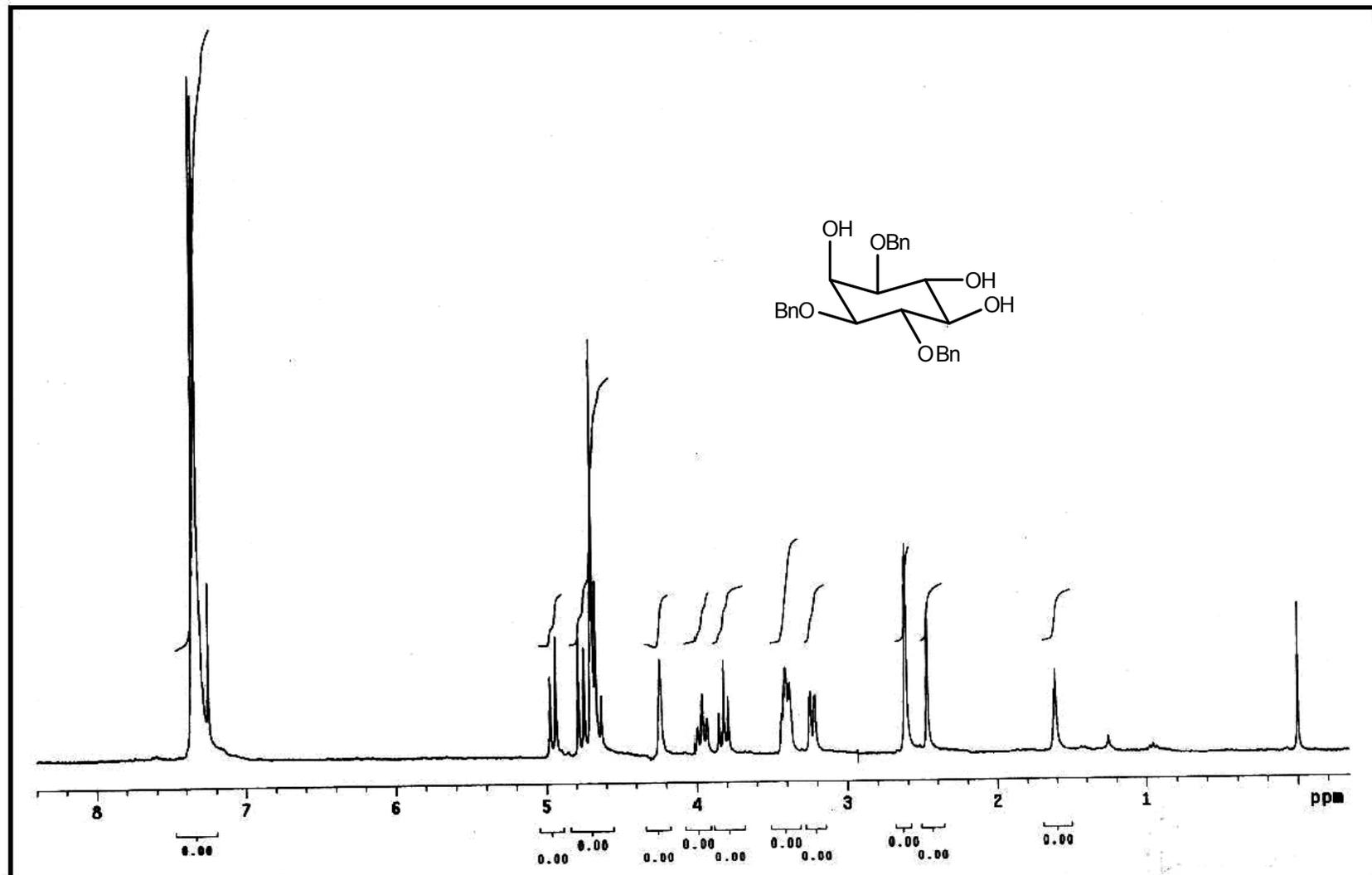
Espectro 12 – RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) do produto 80

Espectro 13 – RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto 81

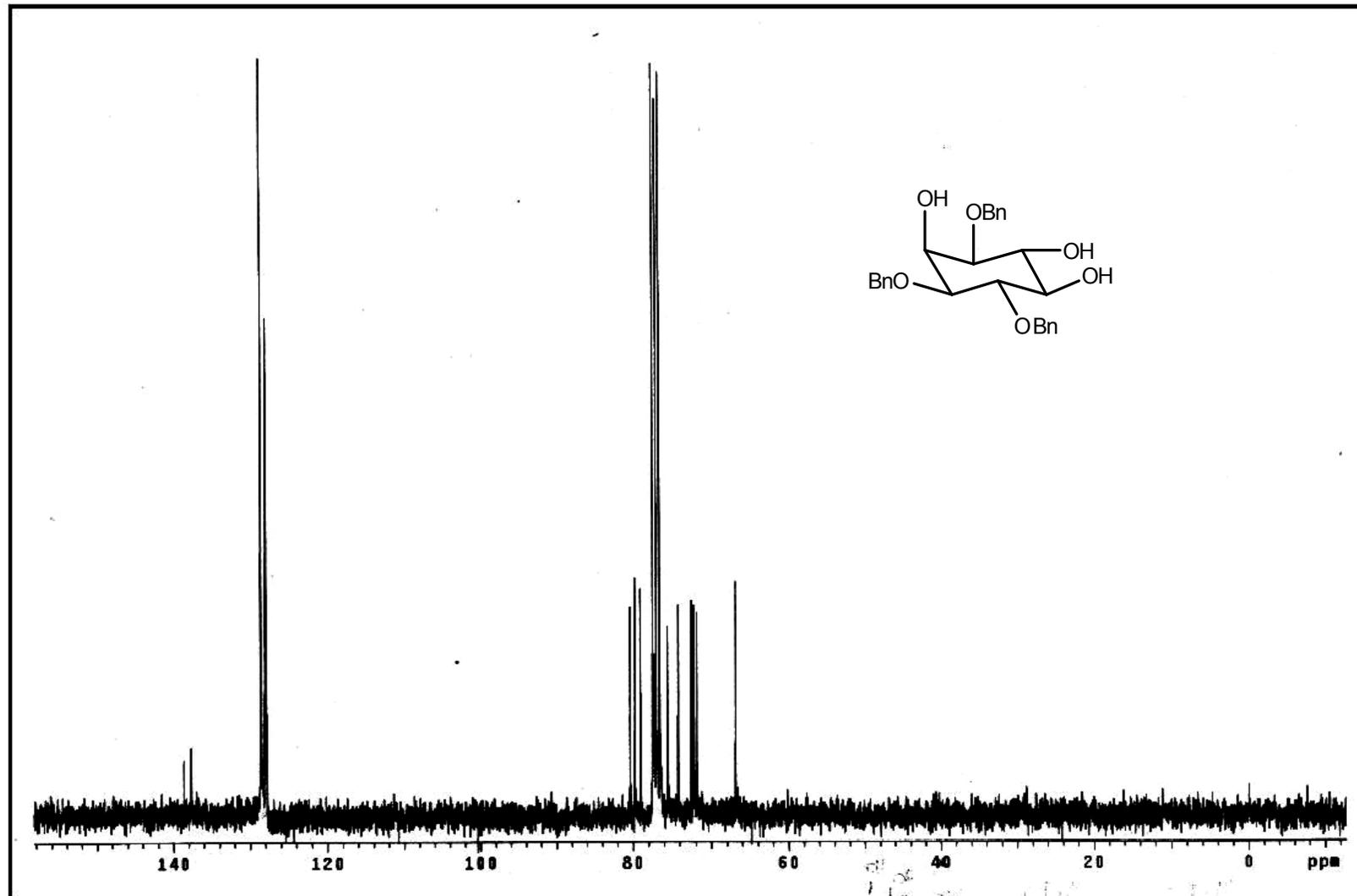
Espectro 14 – RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do produto 81



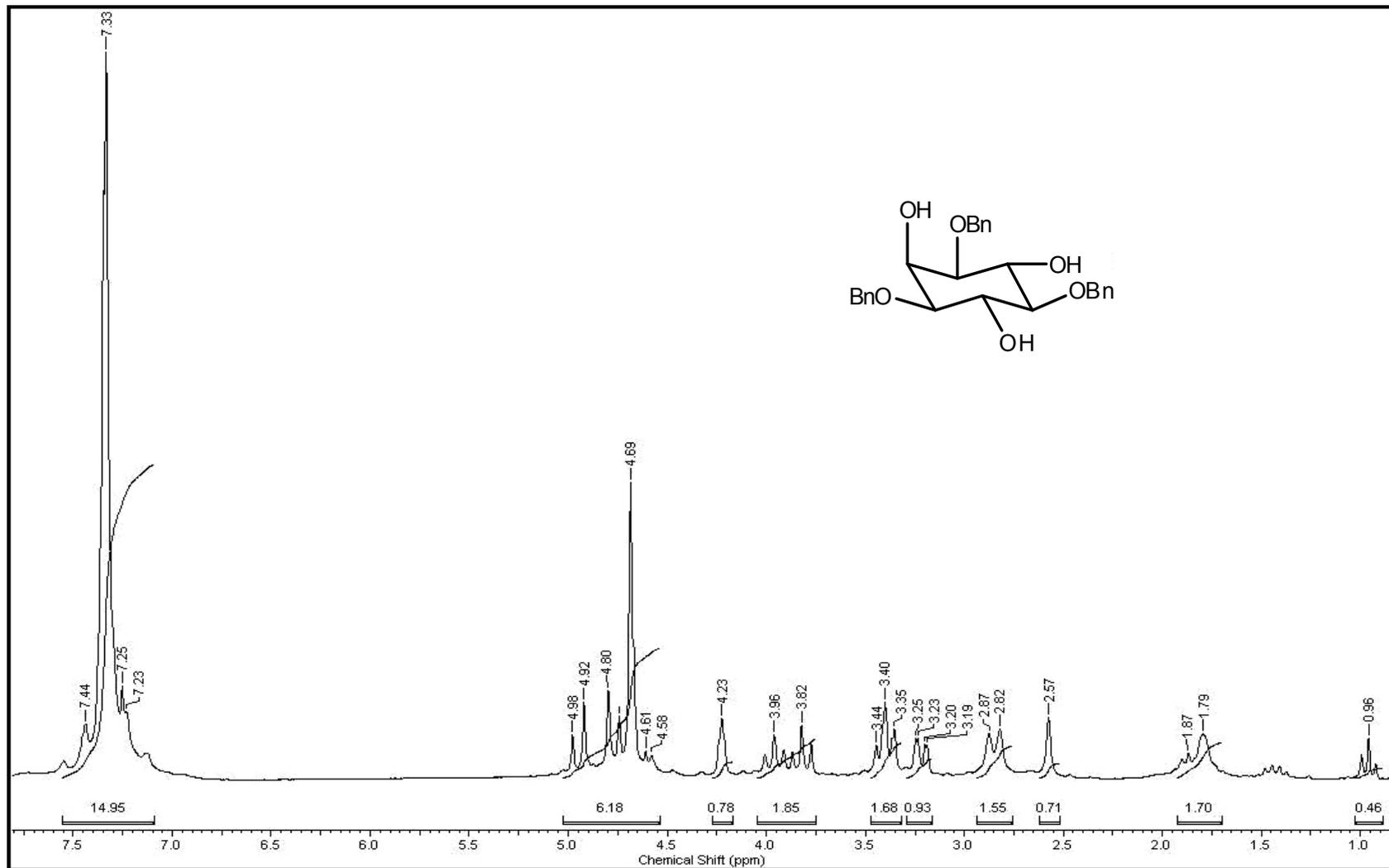
Espectro 15 – IV (KBr) do produto 81

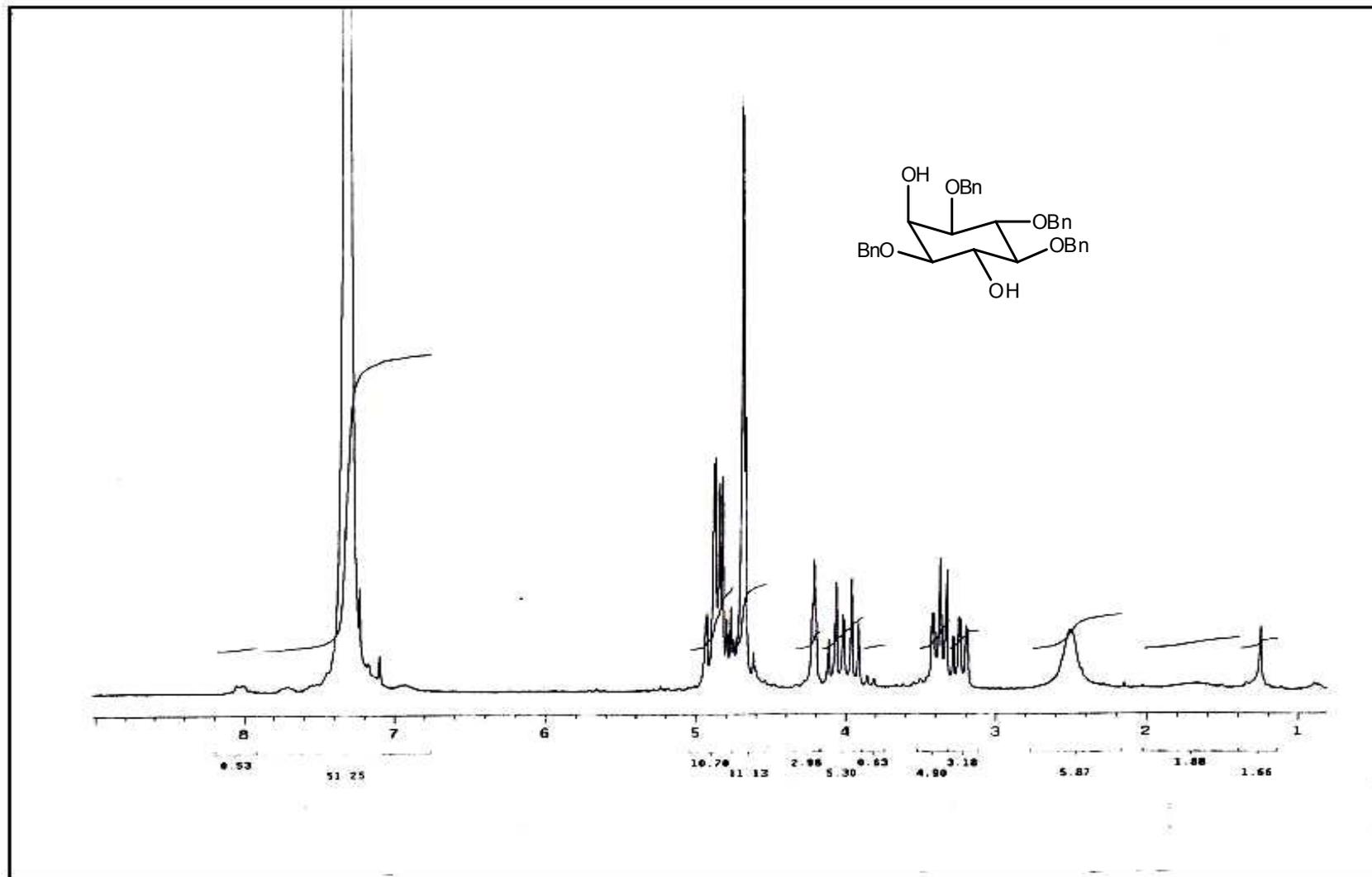


Espectro 16 – RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) do produto 82

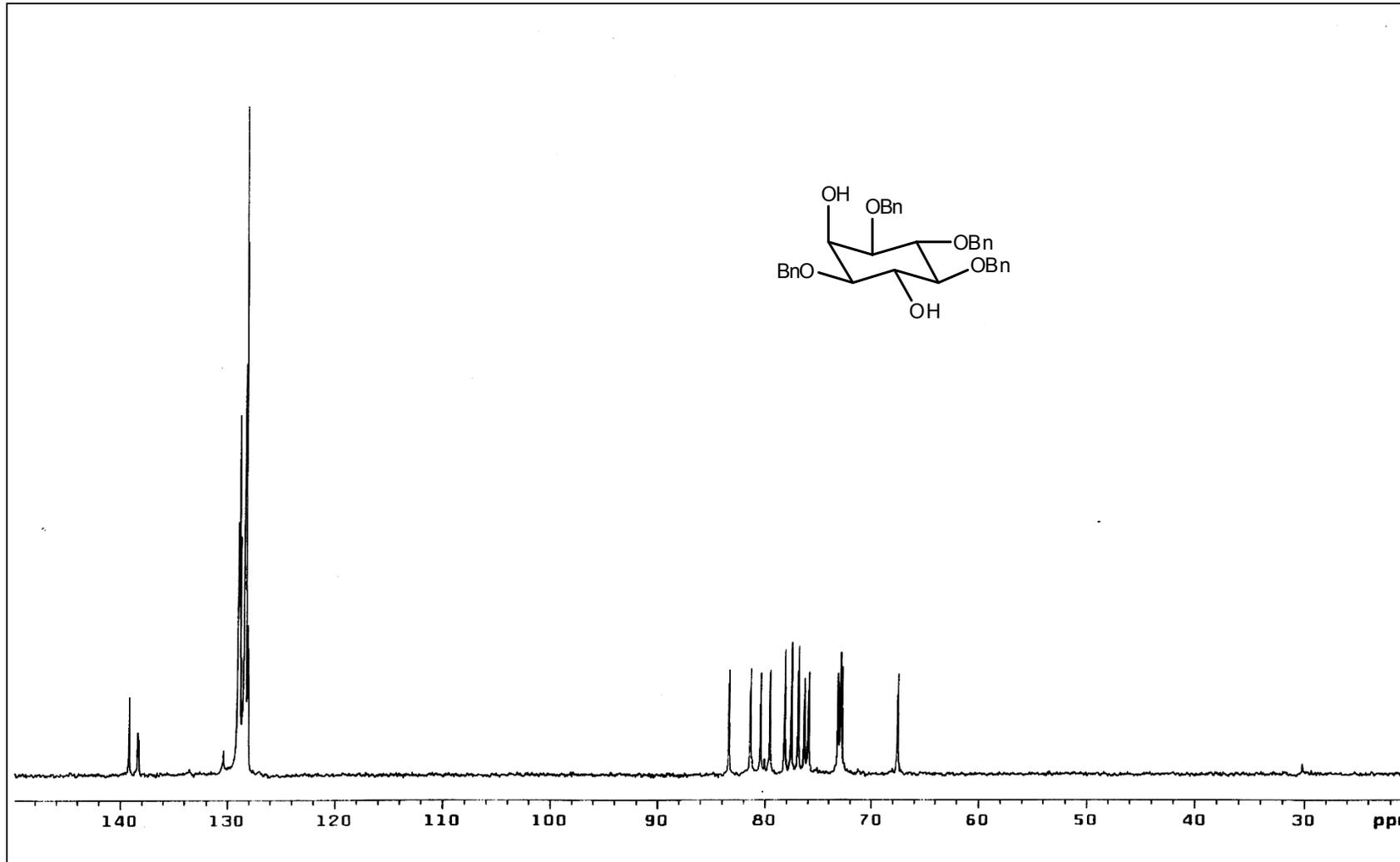


Espectro 17 – RMN-¹³C (75.00 MHz, CDCl₃) do produto 82

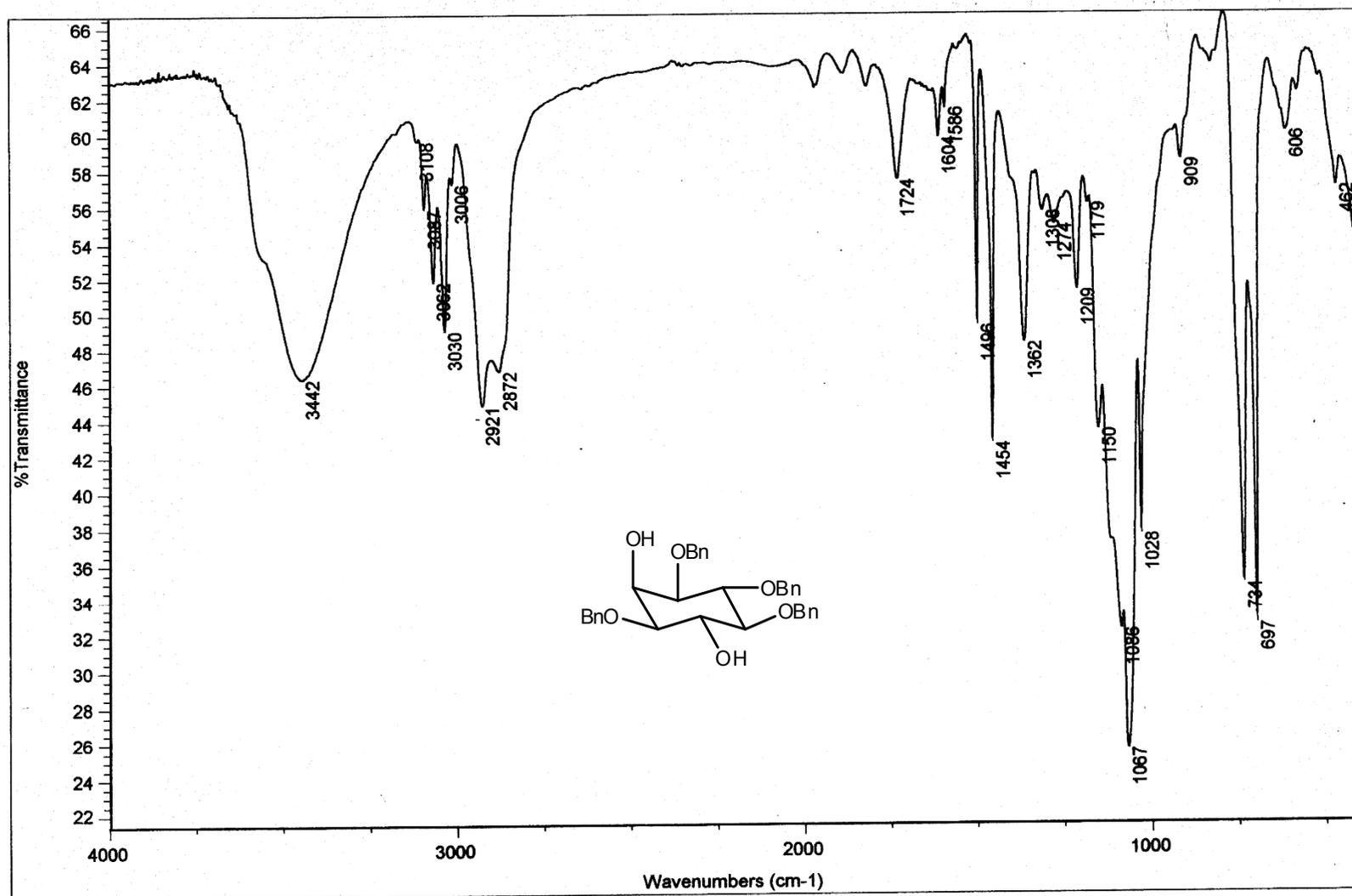
Espectro 18 – RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) do produto **101**



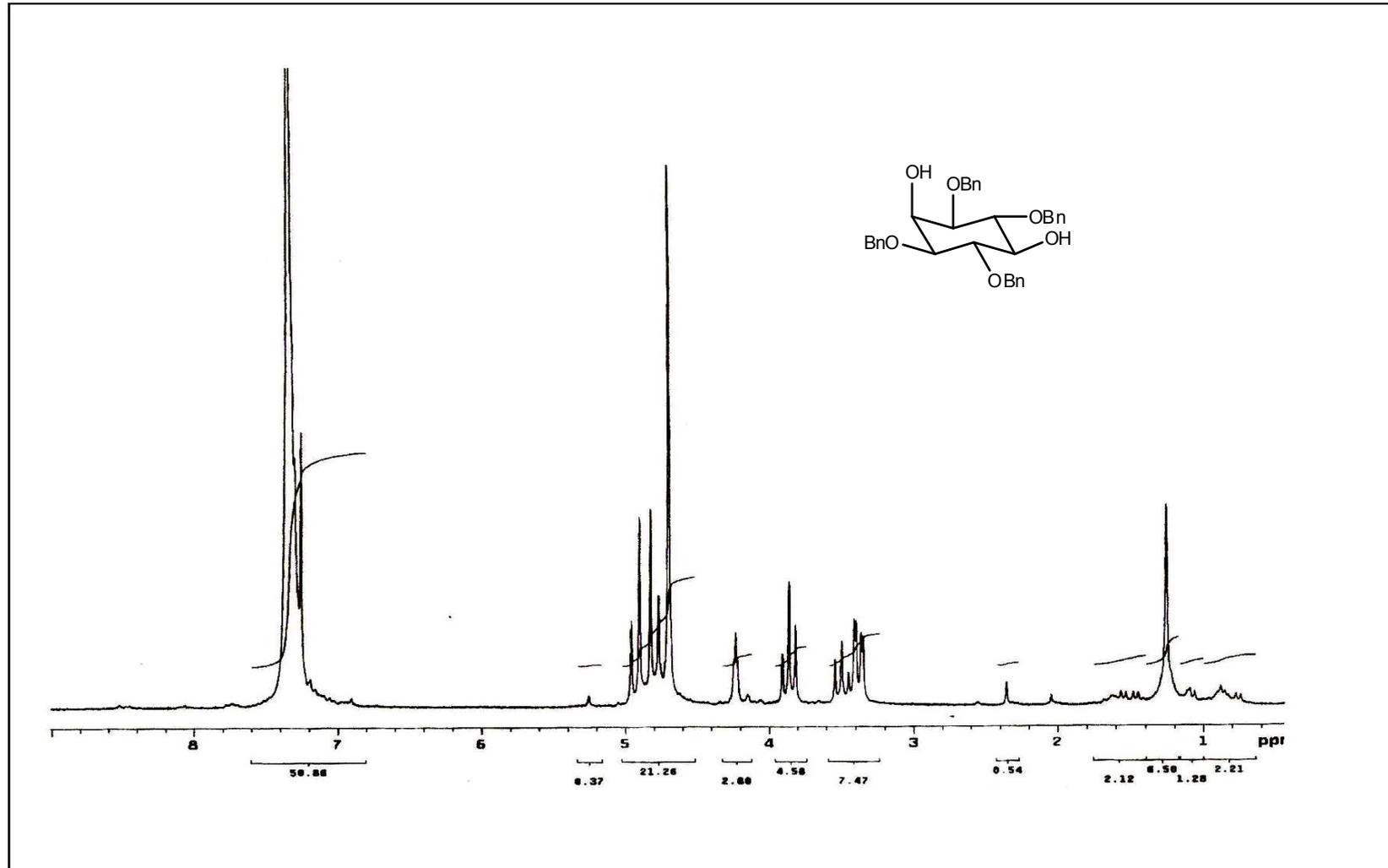
Espectro 19 – RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) do produto 99

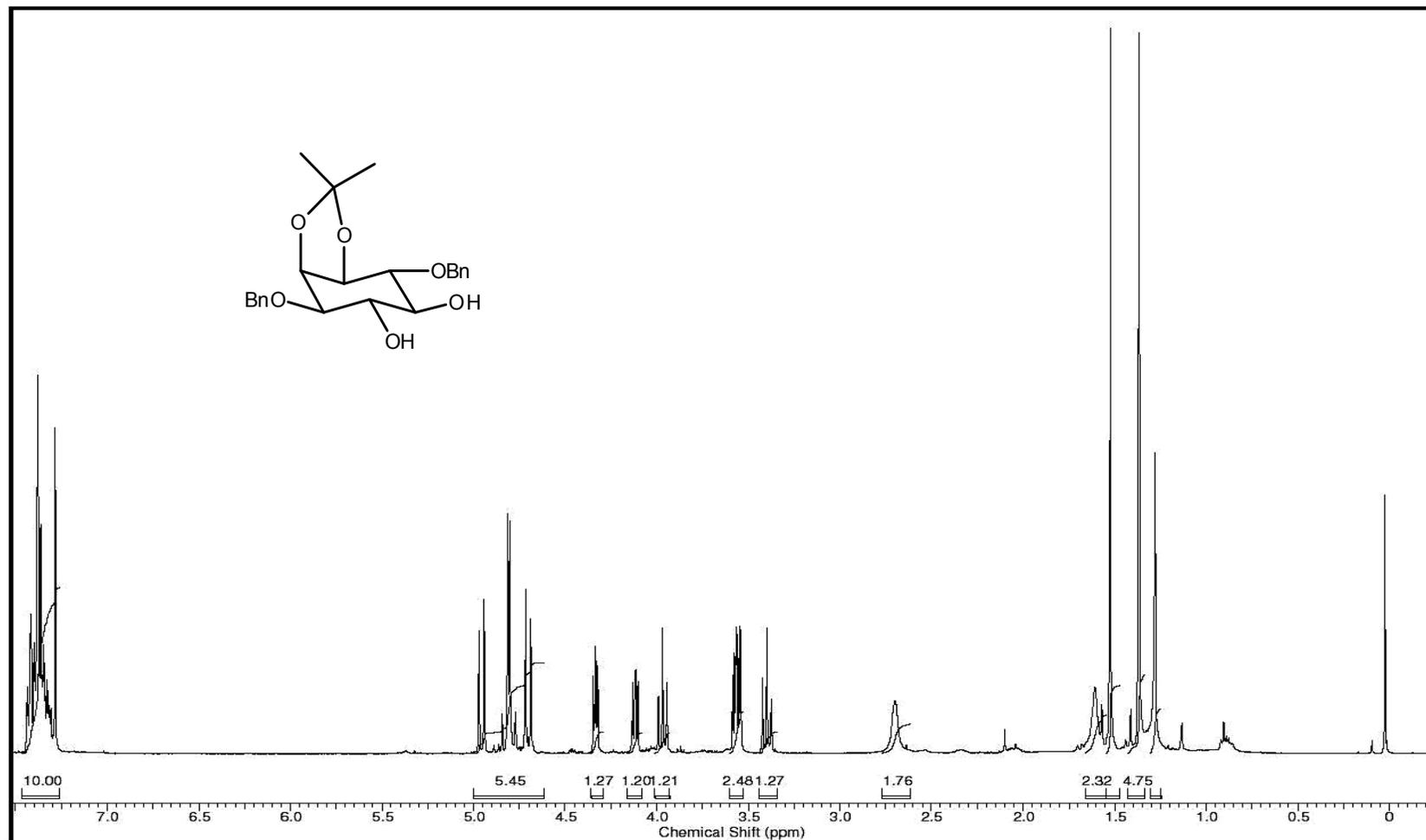


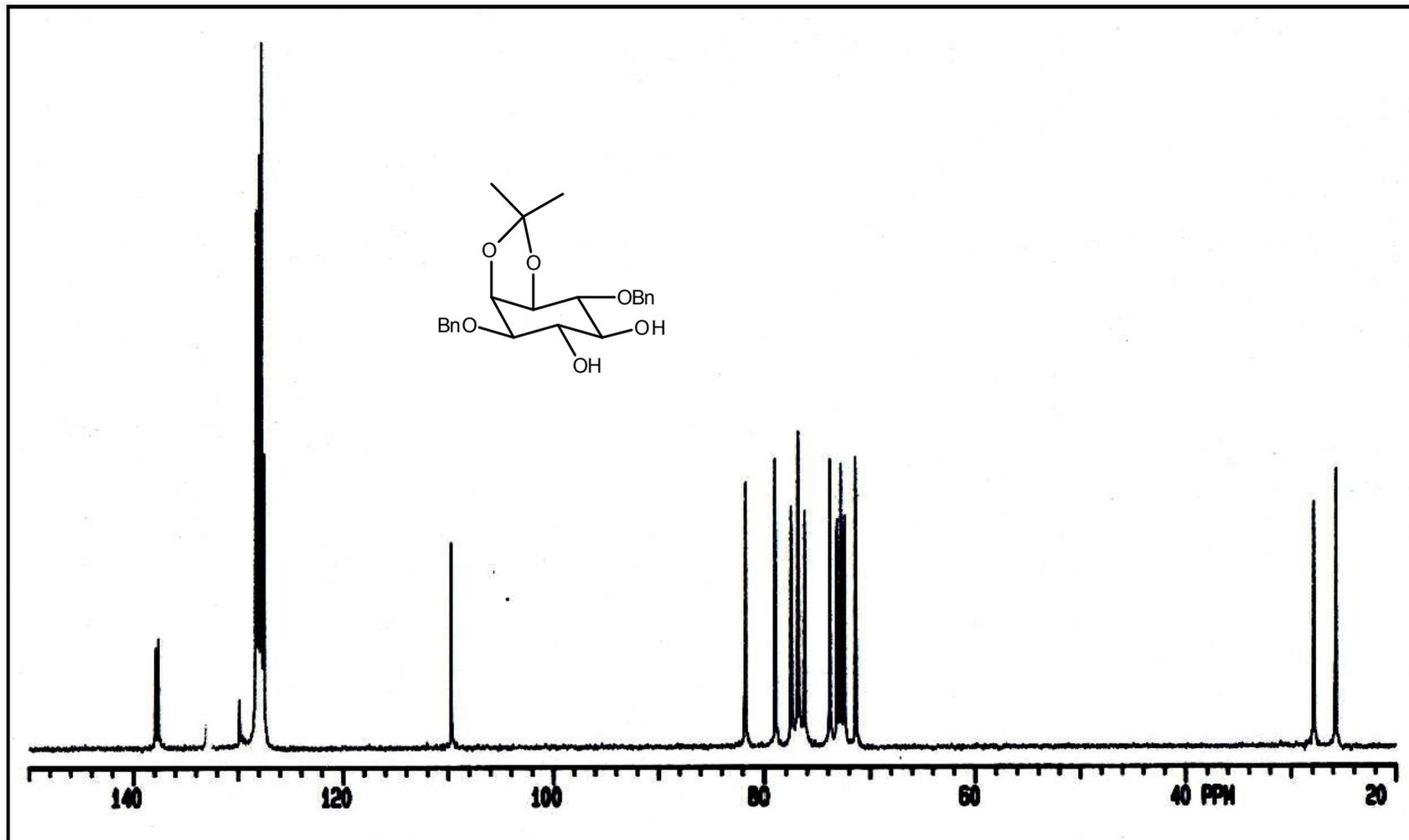
Espectro 20 – RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) do produto 99



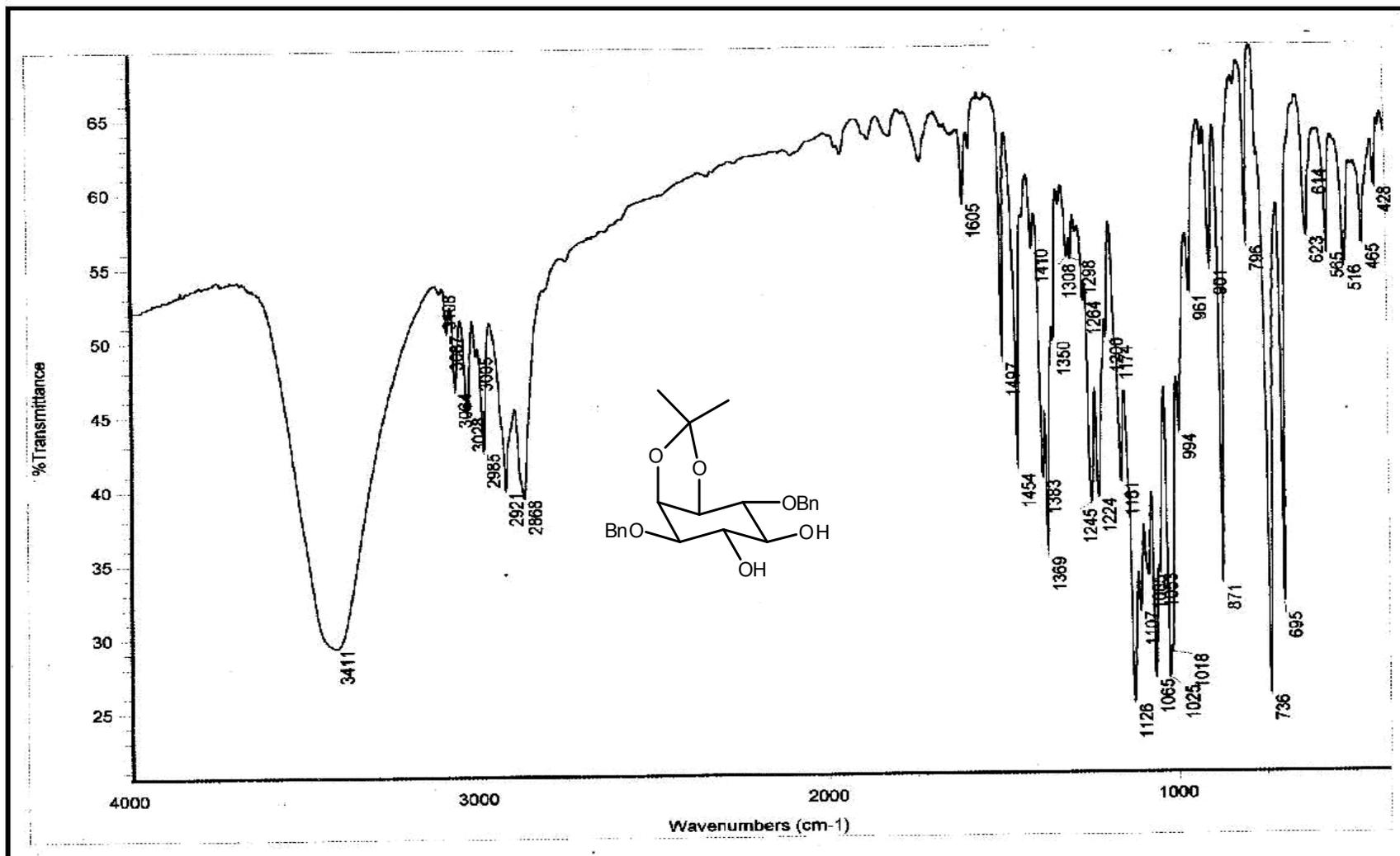
Espectro 21 – IV (KBr) do produto 99

Espectro 22 – RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃ / D₂O) do produto 100

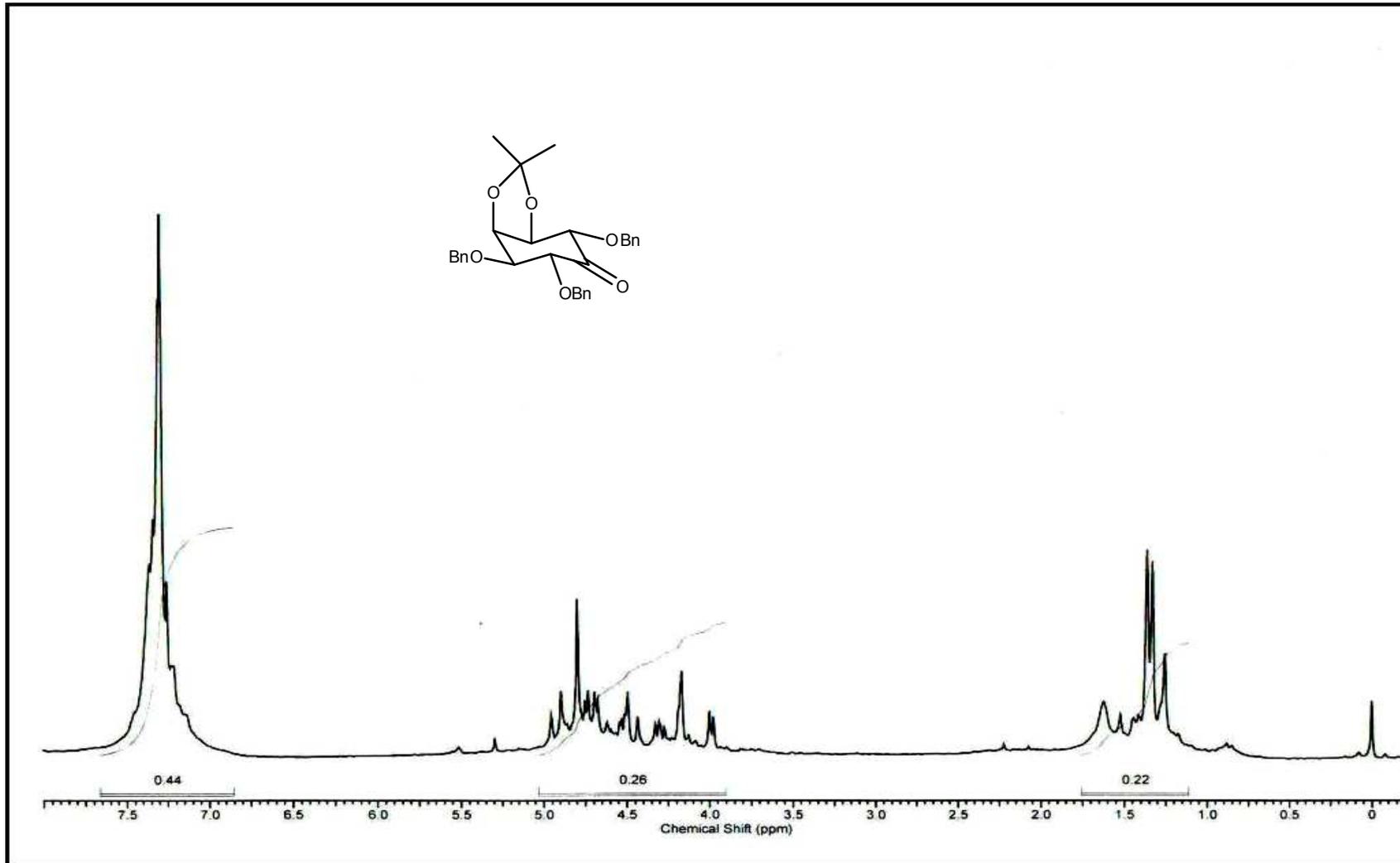
Espectro 23 – RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto 98



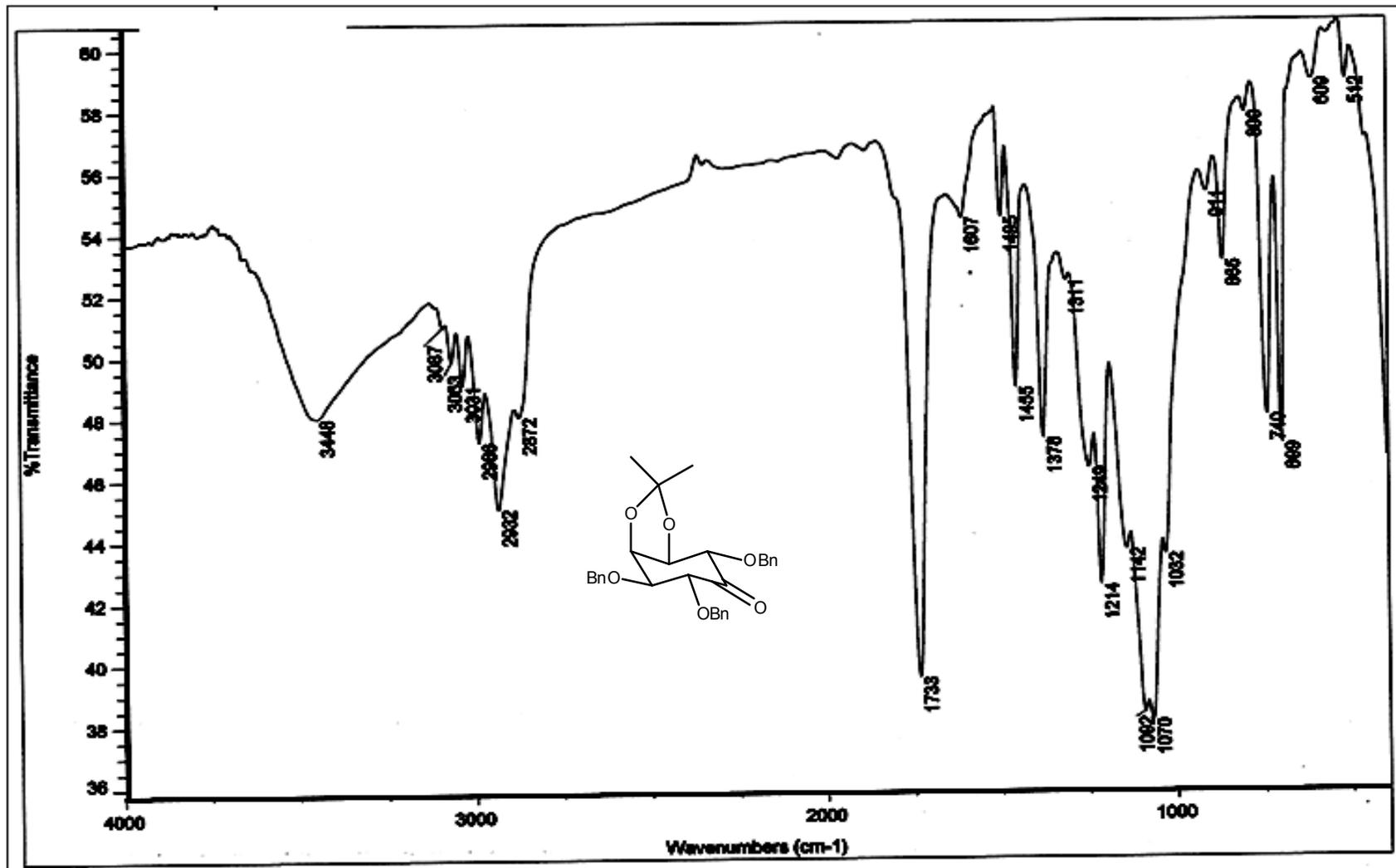
Espectro 24 – RMN-¹³C (50.30 MHz, CDCl₃) do produto 98



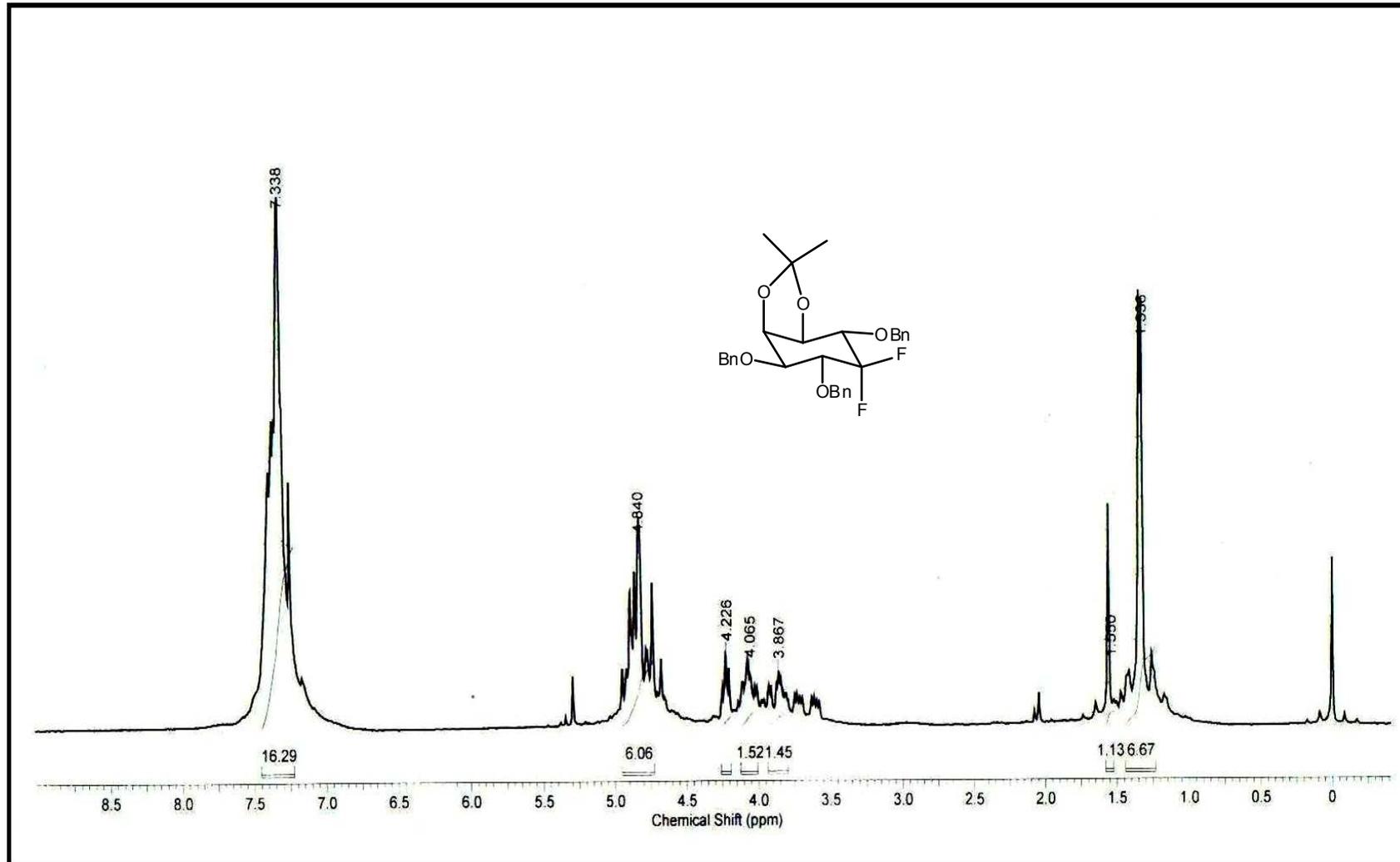
Espectro 25 – IV (KBr) do produto 98



Espectro 26 – RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) do produto 114



Espectro 27 – IV (KBr) do produto 114

Espectro 28 – RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) do produto 84

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)