

Angelo Amaro Theodoro da Silva

**PROTEÇÃO MÚLTIPLA DIRETA E SELETIVA DE POLIÓIS VIA
UM PROCESSO DINÂMICO DE ATIVAÇÃO DE GRUPOS
HIDROXILA. RESOLUÇÃO CINÉTICA DE INOSITÓIS
RACÊMICOS VIA LIPASES**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química de Produtos Naturais, Núcleo de Pesquisas 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

Mai / 2 0 0 9

Livros Grátis

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

Milhares de livros grátis para download.

Da Silva, Angelo Amaro Theodoro.

Proteção Múltipla Direta e Seletiva de Polióis Via um Processo Dinâmico de Ativação de Grupos Hidroxila. Resolução Cinética de Inositóis Racêmicos Via Lipases / Angelo Amaro Theodoro da Silva – 2009.

Dissertação (Mestrado em Química de Produtos Naturais)
Universidade Federal do Rio de Janeiro, Núcleo de Pesquisas de
Produtos Naturais, Rio de Janeiro, 2009.

Orientador: Prof. Dr. Alessandro Bolis Costa Simas

1. Estanileno. 2. Poliól. 3. Grupo de proteção. 4. Resolução cinética. 5. Lipase. 6. *myo*-Inositol – Teses. I. Simas, Alessandro Bolis Costa (orient.). II. Universidade Federal do Rio de Janeiro. Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais. III. Título.



NÚCLEO DE PESQUISAS DE PRODUTOS NATURAIS

Bloco H, CCS, 21941-590, Ilha do Fundão, Rio de Janeiro, RJ
Tel./Fax (021) 2562-6791 / 2562-6512 e-mail: posgrad@nppn.ufrj.br



“Proteção Múltipla Direta e Seletiva de Polióis Via um Processo Dinâmico de Ativação de Grupos Hidroxila. Resolução Cinética de Inositóis Racêmicos Via Lipases”

ANGELO AMARO THEODORO DA SILVA

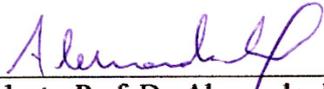
(Autor)

Alessandro Bolis Costa Simas

(Orientador)

Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós Graduação em Química de Produtos Naturais, do Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais, da Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Ciências.

Aprovada por:



Presidente, Prof. Dr. Alessandro Bolis Costa Simas



Prof. Dr. Sergio Pinheiro



Prof. Dr. Simon John Garden



Prof.ª Dr.ª Vera Lúcia Patrocínio Pereira

Rio de Janeiro

“Não sabes, não ouviste que o eterno Deus, o Senhor, o
Criador dos confins da terra, não se cansa nem se fatiga?
E inescrutável o seu entendimento.
Ele dá força ao cansado, e aumenta as forças ao que não
tem nenhum vigor.
Os jovens se cansarão e se fatigarão, e os mancebos cairão,
mas os que esperam no Senhor renovarão as suas forças;
subirão com asas como águias; correrão, e não se cansarão;
andarão, e não se fatigarão.”

(Isaías 40.28-31)

AGRADECIMENTOS

A Deus toda Glória, Honra e Louvor. Sem Ele não chegaria até aqui. Obrigado. Agradeço aos meus pais, Sérgio e Célia, que se sacrificaram para me proporcionar o melhor na minha vida estudantil. Minha esposa Taís, por ter me suportado durante essa fase, e por ser minha adjutora nesses momentos complicados. Meu irmão Diego, pelo empréstimo da sua Internet móvel para entrar no Portal Capes, meu irmão Sérgio apoio nos telefonemas.

Ao meu Professor e Orientador Alessandro B. C. Simas, por me aceitar em seu laboratório e ter me instruído para esse momento. Também a sua esposa Prof^a Naomi pelo apoio no estágio docente.

À Prof^a Dr^a Denise Freire (IQ/UFRJ) e a doutoranda Aline Cunha (IQ/UFRJ) pelos ensaios e pela parceria nos trabalhos com lipases.

À Prof^a Dr^a Luzineide Wanderley Tinoco, pela assistência espectroscópica. Ao Prof. Dr. Antônio Jorge pela ajuda na CLAE. À FAPERJ, CNPq, CNRMN/IBM-UFRJ, Central Analítica/NPPN. Ao Laboratório de Química Orgânica Ambiental/IQ pelas análises polarimétricas.

Agradeço à banca por ter aceitado meu convite. Obrigado, à Prof^a Dr^a Vera Lúcia Patrocínio Pereira, ao Prof. Dr. Sergio Pinheiro, ao Prof. Dr. Simon John Garden e à Prof^a Dr^a Monica Costa Padilha. Ao professor Dr. Ronaldo Aloise Pilli, agradeço o aceite.

Aos meus companheiros de laboratório Roderick A. Barnes: Samir F. A. Cavalcante (o Tuíta) e Daniel Lins de Sales (o Baiano), sempre com dicas importantes de formatação. A Tarcisio José pelo trabalho em conjunto realizado com inositóis e estanilenos, e pelas capelas musicais. A Karla C. Pais e Ana Paula Caroline, meninas que sempre deixam o laboratório arrumado. Aos outros amigos de laboratório que participaram conosco desse projeto: Pedro e Marcos.

À equipe do LASESB: Daniel P. P. Vieira; Cleber B Barreto (valeu pela assistência no RMN!), Leandro L. de Carvalho, Bruno e Eliz Regina. Obrigado pelos esclarecimentos químicos e pela amizade.

Aos demais amigos e alunos do departamento.

Aos docentes desse país, muitos dos quais realizam seu trabalho com grande lida.

Às Escolas Municipais Alziro Zarur e Levy Miranda, e à Escola Técnica Estadual Juscelino Kubitschek, as quais participaram da minha formação e da minha vida.

Aos professores e funcionários do NPPN que direta ou indiretamente contribuíram para essa realização.

RESUMO

Da Silva, Angelo Amaro Theodoro da Silva. **Proteção Múltipla Direta e Seletiva de Polióis Via um Processo Dinâmico de Ativação de Grupos Hidroxila. Resolução Cinética de Inositóis Racêmicos Via Lipases.** Rio de Janeiro, 2009. Dissertação (Mestrado em Química de Produtos Naturais) – Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2009.

Existem na natureza várias substâncias de grande importância biológica e química que possuem duas ou mais hidroxilas em suas estruturas. A manipulação química dessas substâncias requer metodologias eficientes para sua funcionalização seletiva.

Neste sentido, os derivados organoestanho têm sido amplamente empregados por providenciar métodos consistentes e de alto rendimento na obtenção de derivado de dióis ou polióis parcialmente protegidos, freqüentemente com alta regioseletividade. Classicamente, preconiza-se o uso de 1,0 eq. mol. do reagente Bu_2SnO para cada porção 1,2- e 1,3-diólica a ser mono-*O*-alquilada (protegida). Demonstramos que o uso da base DIPEA e meios concentrados viabilizam o reuso *in situ* do grupo ativador Bu_2Sn . Por meio de um protocolo otimizado, os monoestânicos (1,05 eq. mol. de Bu_2SnO) do glicerol **19**, do acetonídeo do *myo*-inositol **75**, dos derivados do D-manitol parcialmente protegidos **81** e **82** e dos glicopiranosídeos (**66** e **80**) reagiram seletivamente com $BnBr$ em tolueno (condições de Veyrières-David modificadas). Produtos oriundos de dupla e tripla ativações em apenas uma etapa resultaram em bons rendimentos.

Além disso, uma versão catalítica (16 mol % de Bu_2SnO) dessa reação foi desenvolvida e aplicada na reação do D-manitol di-*O*-benzilado **82**, que forneceu o produto de di-*O*-alquilação direta em uma etapa. A partir desses resultados, uma racionalização da dinâmica das espécies organoestanho nessas reações foi proposta, com ênfase no papel da base (DIPEA) nesse processo.

As descobertas acerca da importância do $Ins(1,4,5)P_3$ na sinalização celular estimulou a síntese de análogos de *myo*-inositol enantiopuros. Apesar da extensa aplicação de lipases na resolução de álcoois racêmicos, há pouca utilização destas enzimas na síntese de derivados de *myo*-inositóis enantiopuros. Com estes fatos em mente, identificamos o derivado (\pm)-**77** como um bom substrato para a resolução cinética enzimática via lipases. A resolução do racemato (\pm)-**77** pela enzima CalB

produziu L-(–)-**189a** (41%) em elevada pureza óptica ($ee = 98\%$), determinada via seu derivado diacetilado. Com a síntese regioseletiva do material racêmico correspondente ao produto de acilação biocatalisada, também desenvolvemos um protocolo de determinação direta do ee do produto (–)-**189a**. O desenvolvimento desta rota também possibilitou a identificação do regioisômero específico produzido na reação de transesterificação via lipase, através de estudos de RMN comparativos e de CLAE com uma coluna quiral.

Palavras-chave: estanileno, polioliol, grupo de proteção, resolução cinética, lipase, *myo*-inositol.

ABSTRACT

Da Silva, Angelo Amaro Theodoro da Silva. **Direct and Selective Multiple Protection of Polyols Via a Dynamic Process of Hydroxyl Group Activation. Kinetic Resolution of Racemic Inositols Via Lipases.** Dissertation (Master Degree on Chemistry of Natural Products) – Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2009.

Numerous substances of great biological and chemical importance bear two or more hydroxyl groups in their structure. The chemical manipulation of these substances demands efficient methodologies for selective functionalization.

In this context, organotin derivatives have found widespread application as they provide consistent and high-yielding methods for obtaining substituted diols and polyols, usually in high regioselectivities. Classically, 1.0 mol. eq. of Bu_2SnO reagent is prescribed for each 1,2- or 1,3-diol moiety to be mono-*O*-alkylated (protected). We have demonstrated that the use of DIPEA base and concentrated medium enable a turnover of the Bu_2Sn group. By means of an optimized protocol, monostannylene derivatives (1.05 mol. eq. of Bu_2SnO) of glycerol **19**, *myo*-inositol acetone **75**, partially protected D-mannitol derivatives **81** and **82** and pyranosides **66** and **80** reacted selectively with BnBr in toluene (modified Veyrières-David conditions). Products of double or triple activation in a single step resulted in good yields.

Beyond that, a catalytic version (16 mol % of Bu_2SnO) of this reaction was devised and applied to the reaction of di-*O*-benzylated derivative of mannitol **82** which afforded the product of direct di-*O*-alkylation in a single step. Based upon these results, a rationalization on the dynamic of organotin species in these reactions was proposed emphasizing the role of base (DIPEA) in this process.

The discovery of the relevance of $\text{Ins}(1,4,5)\text{P}_3$ for signal transduction pathways has stimulated syntheses of enantiopure *myo*-inositols. Despite the extensive application of lipases in resolution of racemic alcohols, these enzymes have been scarcely employed in the synthesis of enantiopure *myo*-inositols. With these facts in mind, we have identified *myo*-inositol derivative (\pm)-**77** as a good substrate of lipase-catalyzed kinetic resolution.

The resolution of (\pm)-**77** by CalB enzyme produced L-(–)-**189a** (41%) in high optical purity (98%*ee*), determined via its diacetylated derivative. With the regioselective synthesis of the racemate of the product of enzymatic acylation, a protocol for direct determination of *ee* of product (–)-**189a** has been made available.

This route has also enabled the identification of the specific regioisomer produced in the transesterification reaction via lipase by means of comparative NMR studies and HPLC with a chiral column.

Keywords: stannylene, polyol, protecting group, kinetic resolution, lipase, *myo*-inositol.

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

Ac	Grupo acila
All	Grupo alila
APT	Teste do próton ligado (do inglês <i>Attached Proton Test</i>)
Bn	Grupo benzila
BnBr	Brometo de benzila
Bz	Grupo benzoíla
CAN	Nitrato Cérico Amoniacal
CCF	Cromatografia em Camada Fina
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
CG	Cromatografia Gasosa
Cq	Carbono quaternário
d	Dupleto
dd	Duplo dupleto
DCC	Dicicloexilcarbodiimida
DDQ	2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
DMAP	Dimetilaminopiridina
DMSO	Dimetilsulfóxido
eq. mol.	Equivalente molar
Et	Grupo etila
F	Forte
HMBC	Correlação heteronuclear através de muitas ligações (do inglês <i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>)
HSQC	Coerência heteronuclear simples-quântica (do inglês <i>Heteronuclear Single Quantum Coherence</i>)
<i>i</i> - Pr	Grupo isopropila
Ins	D- <i>myo</i> -inositol
IV	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento
l	Largo
mult	Multiplicidade
m	Multiplete
NOESY	Espectroscopia com o efeito Overhauser nuclear (do inglês <i>Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy</i>)

Ph	Grupo fenila
PMB	Grupo <i>p</i> -metoxibenzila
PMBBr	Brometo de <i>p</i> -metoxibenzila
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-1
s	Simpleto
sol. aq. sat.	Solução aquosa saturada
t	Triplete
t.a.	Temperatura ambiente
td	Triplo duplete
TBAB	Brometo de tetrabutilamônio
TBAI	Iodeto de tetrabutilamônio
TMS	Tetrametilsilano
Ts	Grupo tosila
UV	Ultravioleta
δ	Deslocamento químico

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	V
RESUMO.....	VI
ABSTRACT	VIII
LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS	X
PARTE A.....	1
1 INTRODUÇÃO.....	2
1.1 Importância da manipulação regioseletiva de polióis.....	2
1.2 Uso de estanilenos na funcionalização seletiva em polióis	3
1.2.1 Estanilenos	3
1.2.2 Nomenclatura	3
1.2.3 Preparação dos intermediários contendo estanho	4
1.2.4 Estrutura dos estanilenos.....	5
1.2.5 Reatividade e regioseletividade	7
1.2.6 A dinâmica dos estanilenos nas reações de acilação	16
2 OBJETIVOS	25
3 JUSTIFICATIVA DO TRABALHO	26
4 ESTRATÉGIA E METODOLOGIA.....	27
4.1 Dibenzilação do glicerol (19).....	28
4.2 Dibenzilação do acetonídeo do <i>myo</i> -inositol 75.....	28
4.3 Reações do D-glucopiranosídeo 66	29
4.4 Reações do D-manopiranosídeo 80	29
4.5 Reações do derivado de D-manitol 81	30
4.6 Reação catalítica do derivado do D-manitol 82.....	30
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	31
5.1 Preparo dos substratos não comerciais utilizados nas reações.....	31
5.2 A reação do glicerol (19).....	32
5.3 A reação do acetonídeo do <i>myo</i> -inositol 75.....	34
5.4 A reação do metil- α -D-glucopiranosídeo 66.....	37
5.5 A reação do metil- α -D-manopiranosídeo 80.....	40

5.6	As reações do D-manitol mono- <i>O</i> -benzilado	81	43
5.7	Reação catalítica para a proteção dupla direta e seletiva do derivado do D-manitol	82	48
5.8	Racionalização Mecanística do Processo de Ativação Múltipla (e poliproteção) Direta via Acetais Estanilenos		50
6	CONCLUSÃO		53
7	PARTE EXPERIMENTAL		54
7.1	Materiais e métodos		54
7.2	Procedimentos experimentais		55
7.2.1	Procedimento representativo para as reações de proteção múltipla direta mediada por espécies dialquilestanho: Síntese do diéter 77		55
7.2.2	Síntese do diéter 70		56
7.2.3	Síntese do triéter 85		56
7.2.4	Síntese do diéter 83		57
7.2.5	Síntese do diéter 84		58
7.2.6	Síntese dos tetraéteres 86 e 87		59
7.2.7	Procedimento catalítico para as reações de proteção múltipla direta mediada por espécies dialquilestanho: Síntese do tetraéter 86		60
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS		61
	PARTE B		65
1	INTRODUÇÃO		66
1.1	Importância da síntese de derivados enantiopuros na química de inositóis		66
1.1.1	Aspectos estruturais do <i>myo</i> -inositol		66
1.1.2	Inositóis fosfatos como segundos mensageiros		67
1.2	A resolução de álcoois racêmicos		69
1.2.1	Cristalização preferencial		70
1.2.2	Cristalização diastereomérica		70
1.2.3	Métodos cromatográficos		70
1.2.4	Resolução cinética catalítica		70
1.3	Síntese enantiosseletiva de derivados de <i>myo</i> -inositol		71
1.3.1	Resolução com uso de auxiliar de quiralidade		75
1.3.2	Resolução cinética química		79
1.3.3	Resolução cinética enzimática		80
2	OBJETIVOS		89
3	JUSTIFICATIVA DO TRABALHO		90
4	ESTRATÉGIA E METODOLOGIA		91
4.1	Síntese dos substratos selecionados para os ensaios de resolução por lipases		91
4.2	Análise dos ensaios de resolução cinética de (±)-77 e (±)-188		92

4.3 Síntese dos padrões racêmicos dos acetatos regioisoméricos	93
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	94
5.1 Síntese dos substratos selecionados para os ensaios de resolução por lipases 94	
5.1.1 Preparo do material de partida tri- <i>O</i> -benzilado 95	94
5.1.2 Síntese do derivado acetilado 188	94
5.1.3 Síntese do derivado diéter do <i>myo</i> -inositol (\pm)-77	95
5.2 Análise dos ensaios de resolução cinética dos substratos selecionados	96
5.2.1 Análise do ensaio de resolução cinética de (\pm)-188	96
5.2.2 Análise do ensaio de resolução cinética de (\pm)-77	96
6 CONCLUSÃO	107
7 PARTE EXPERIMENTAL	108
7.1 Materiais e métodos	108
7.2 Procedimentos experimentais	108
7.2.1 Procedimento de acetilação: Síntese do triéter acetilado (\pm)-188	108
7.2.2 Peracetilação de (\pm)-77: Síntese de (\pm)-190	109
7.2.3 Análise do produto de resolução cinética biocatalisada de (\pm)-77	109
7.2.4 Síntese dos triéteres (\pm)-191 e (\pm)-192	110
7.2.5 Síntese de (\pm)-192 acetilado ((\pm)-194)	111
7.2.6 Síntese de (\pm)-189b (Procedimento de clivagem oxidativa do grupo PMB) ..	112
7.2.7 Síntese de (\pm)-191 acetilado ((\pm)-193)	112
7.2.8 Síntese de 189a	113
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	114
ANEXOS	119
ANEXO 1: SUBSTÂNCIAS SINTETIZADAS.....	120
ANEXO 2: ESPECTROS.....	122
Espectro 1 – RMN- ¹ H (200 MHz, CDCl ₃) do produto 70	123
Espectro 2 – RMN- ¹³ C (50 MHz, CDCl ₃) do produto 70	124
Espectro 3 – RMN- ¹³ C/APT (50 MHz, CDCl ₃) do produto 70	125
Espectro 4 – IV (KBr) do produto 70	126
Espectro 5 – ESI(+)-EM do produto 70	127
Espectro 6 – RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do produto 77	128
Espectro 7 – RMN- ¹³ C (50 MHz, CDCl ₃) do produto 77	129
Espectro 8 – RMN- ¹³ C/APT (50 MHz, CDCl ₃) do produto 77	130
Espectro 9 – IV (KBr) do produto 77	131
Espectro 10 – ESI(-)-EM do produto 77	132
Espectro 11 – RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do produto 83	133
Espectro 12 – RMN- ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do produto 83	134
Espectro 13 – RMN- ¹³ C/APT (100 MHz, CDCl ₃) do produto 83	135
Espectro 14 – IV (KBr) do produto 83	136
Espectro 15 – ESI(-)-EM do produto 83	137
Espectro 16 – RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do produto 84	138
Espectro 17 – RMN- ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do produto 84	139
Espectro 18 – IV (KBr) do produto 84	140
Espectro 19 – ESI(+)-EM do produto 84	141
Espectro 20 – RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do produto 85	142

Espectro 21 – RMN-¹³C (100 MHz, CDCl ₃) do produto 85	143
Espectro 22 – RMN-¹³C/APT (100 MHz, CDCl ₃) do produto 85	144
Espectro 23 – IV (KBr) do produto 85	145
Espectro 24 – ESI(+)-EM do produto 85	146
Espectro 25 – RMN-¹H (200 MHz, CDCl ₃) do produto 86	147
Espectro 26 – RMN-¹³C (100 MHz, CDCl ₃) do produto 86	148
Espectro 27 – HSQC (400 e 100 MHz, CDCl ₃) do produto 86	149
Espectro 28 – HMBC (400 e 100 MHz, CDCl ₃) do produto 86	150
Espectro 29 – NOESY (400 MHz, MeOD, 800 ms) do produto 86	151
Espectro 30 – IV (KBr) do produto 86	152
Espectro 31 – ESI(+)-EM do produto 86	153
Espectro 32 – RMN ¹H (200 MHz, CDCl ₃) do produto 87	154
Espectro 33 – IV (KBr) do produto 87	155
Espectro 34 – RMN ¹H (200 MHz, CDCl ₃) do produto 188	156
Espectro 35 – IV (KBr) do produto 188	157
Espectro 36 – RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) do produto (–)- 189a	158
Espectro 37 – ESI(+)-EM do produto (–)- 189a	159
Espectro 38 – RMN ¹H (200 MHz, CDCl ₃) do produto (–)- 190	160
Espectro 39 – IV (KBr) do produto (–)- 190	161
Espectro 40 – UV do produto 190 (10% 2-propanol/hexano)	162
Espectro 41 – RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) do produto 191	163
Espectro 42 – IV (KBr) do produto 191	164
Espectro 43 – RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) do produto 192	165
Espectro 44 – IV (KBr) do produto (±)- 192	166
Espectro 45 – RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) do produto (±)- 193	167
Espectro 46 – IV (KBr) do produto (±)- 193	168
Espectro 47 – RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) do produto (±)- 189a	169
Espectro 48 – RMN ¹³C (100 MHz, CDCl ₃) do produto (±)- 189a	170
Espectro 49 – IV (KBr) do produto (±)- 189a	171
Espectro 50 – RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) do produto (±)- 194	172
Espectro 51 – RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) do produto (±)- 189b	173

ANEXO 3: CROMATOGRAMAS	174
Cromatograma 1 – CG/EM de (±)- 77	175
Cromatograma 2 – CLAE de (±)- 190	176
Cromatograma 3 – CLAE de (–)- 190	177
Cromatograma 4 – CLAE de 190 enriquecido com (+)- 190	178
Cromatograma 5 – CLAE de (±)- 189a	179

PARTE A

Proteção Múltipla Direta e Seletiva de Polióis via um Processo Dinâmico de Ativação de Grupos Hidroxila

1 INTRODUÇÃO

1.1 Importância da manipulação regioseletiva de polióis

Existem na natureza várias substâncias de grande importância biológica que possuem duas hidroxilas ou mais em suas estruturas (Fig. 1.1). A necessidade da funcionalização seletiva e manipulação química dessas substâncias são de suma importância na química orgânica sintética atual. Isso se deve a necessidade de proteção temporária de grupos OH durante uma seqüência sintética e de modificações químicas seletivas, tais como oxidação, redução, desidratação etc (JAROWICKI & KOCIENSKI, 2001; SURESHAN *et al.*, 2003).

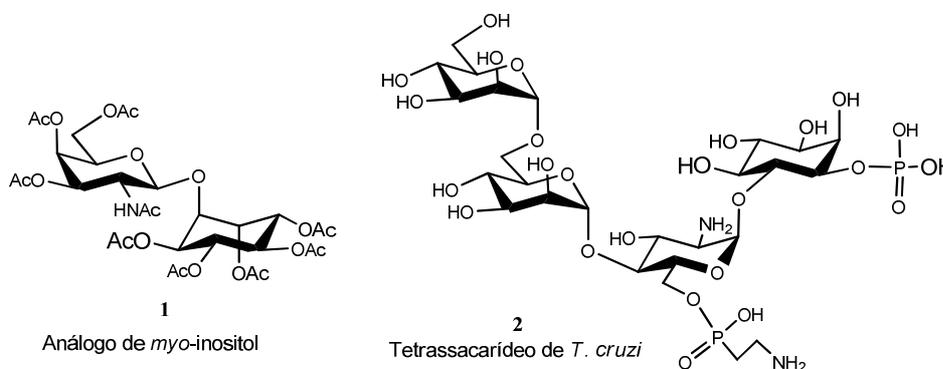


Figura 1.1 – Substâncias poli-hidroxiladas (adaptado de HEDEROS & KONRADSSON, 2005 e MARNERA & D'ALARCAO, 2006).

Apesar do grande número de opções disponíveis para tratar grupos hidroxilas, começam a surgir dificuldades quando o processo envolve moléculas poli-hidroxiladas e em sínteses multietapas (JAROWICKI & KOCIENSKI, 2001; SURESHAN *et al.*, 2003). Pode-se citar, como exemplo, a pequena diferença de reatividade de grupo OH vicinais.

Já existem critérios cinéticos e termodinâmicos para prever a reatividade de um grupamento hidroxila. Dentre esses, há a preferencial acilação de um grupo OH equatorial na presença de um axial secundário em um anel de seis membros, ou a maior reatividade de grupos OH primários em relação a secundários na proteção seletiva por acilação ou esterificação, além de processos oxidativos. Entretanto, esses recursos podem não ser eficientes, já que podem envolver várias etapas antes da transformação desejada. Tendo em vista esses fatos, os derivados organoestanho têm sido amplamente empregados por providenciar métodos seguros e de alto rendimento na obtenção de produtos substituídos de dióis ou polióis, freqüentemente com alta regioseletividade (DAVID & HANESSIAN, 1985; GRINDLEY, 1998; BREDEKAMP, 1999). Além disso, as reações costumam ocorrer em

condições brandas ou a velocidades que são maiores do que àquelas realizadas diretamente sobre o álcool ativado. Como resultado, esses derivados se tornaram parte do arsenal sintético dos químicos orgânicos.

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 **3** e **4** (Figura 1.2), são substâncias que, desde sua descoberta em 1974 (WAGNER *et al.*, 1974; DAVID *et al.*, 1974), têm sido amplamente utilizadas como intermediários na síntese de derivados de carboidratos. O uso desses reagentes organoestanho para a obtenção de derivados substituídos de dióis ou polióis proporciona, na maioria dos casos, rendimentos e regioseletividades elevados. Além disso, as reações se dão em condições consideravelmente mais brandas (meio essencialmente neutro), com velocidades adequadas, em relação às reações diretamente sobre os álcoois de origem.

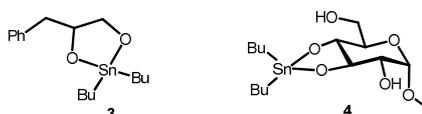


Figura 1.2 – Acetais de estanileno.

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-dioxaestanólano (se o anel possui cinco membros) (Ex.: **5**, Figura 1.3), 2,2-dialquil-1,3,2-dioxaestanano (se o anel possui seis membros) (Ex.: **6**, Figura 1.3) e 2,2,-dialquil-1,3,2-dioxaestanepano (se o anel é de sete membros) (Ex.: **7**, Figura 1.3) (DAVID & HANESSIAN, 1985; GRINDLEY, 1998).

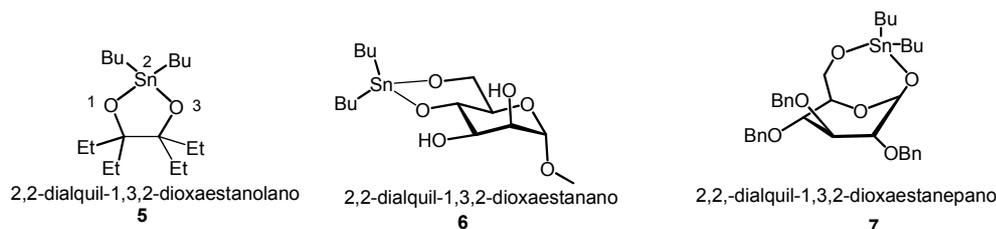
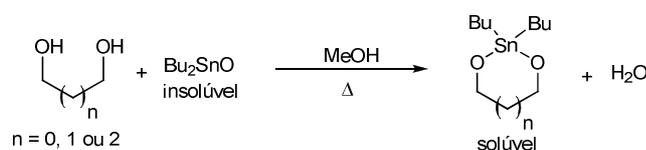


Figura 1.3 - Diferentes dialquilestanilenos.

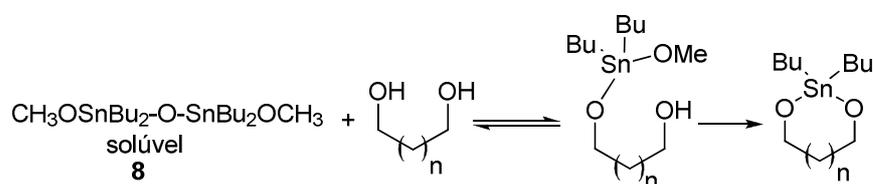
1.2.3 Preparação dos intermediários contendo estanho

Os acetais dibutilestanilenos geralmente são preparados por reação dos dióis com óxido de dibutilestanho (Bu_2SnO) em álcool, normalmente metanol, com aquecimento ou em benzeno ou tolueno com remoção azeotrópica da água, usando um aparelho de Dean-Stark (Esquema 1.1). 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 formas do dibutildimetoxiestanho, como p. ex. **8** (Esquema 1.2), é um intermediário na reação, é mais rápida, e geralmente conclusa em 1 h. 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 (HAQUE *et al.*, 1985; DAVID & HANESSIAN, 1985; GRINDLEY, 1998).



Esquema 1.1 - Formação de um acetal dibutilestanileno.

No entanto, a formação não é direta (Esquema 1.2). Um equilíbrio existe entre o grupo metoxiestanila e o diol (WAGNER *et al.*, 1974).



Esquema 1.2 – Equilíbrio antes da 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 de 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 com 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 do banho, com tolueno como solvente).

1.2.4 Estrutura dos estanilenos

Dibutilestanhos acíclicos, ou dialcóxiidos de dibutilestanho existem como dímeros em solução, a não ser que os grupos alcóxiidos sejam volumosos, como por exemplo, grupos *t*-butoxi, apresentando-se, assim, como monômeros.

O 2,2-dibutil-1,3,2-dioxaestano **9** (Figura 1.4) (GRINDLEY *et al*, 1992a e b) existe como polímero quando em estado sólido, com os átomos de estanho em hexacoordenação octaédrica distorcida. Compostos com substituintes mais volumosos estão menos agregados quando sólidos. Como exemplos, temos o derivado metil-4,6-*O*-benzilideno-2,3-*O*-dibutilestanileno- α -D-glucopiranosídeo **10** (Figura 1.4) (GRINDLEY *et al*, 1992a e b) que é dímero (Figura 1.5). Já o metil-4,6-*O*-benzilideno-2,3-*O*-dibutilestanileno- α -D-manopiranosídeo **11** (Figura 1.4) (HOLZAPFEL *et al*, 1982; GRINDLEY *et al*, 1992a e b) é um pentâmero (Figura 1.6) (DOS SANTOS FILHO, 2008)

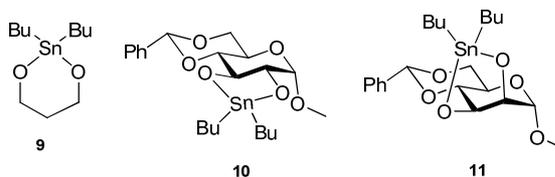


Figura 1.4 - Alguns dialcóxiidos de dibutilestanho.

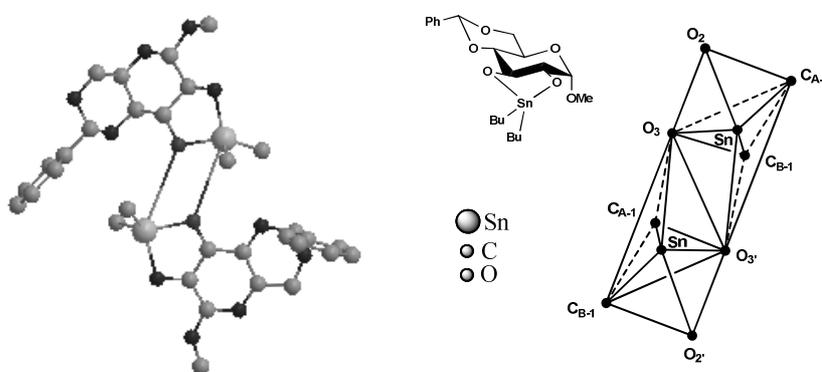


Figura 1.5 - Dímero de metil 4,6-*O*-benzilideno- α -D-glucopiranosídeo **10** (adaptado de David & Hanessian., 1985).

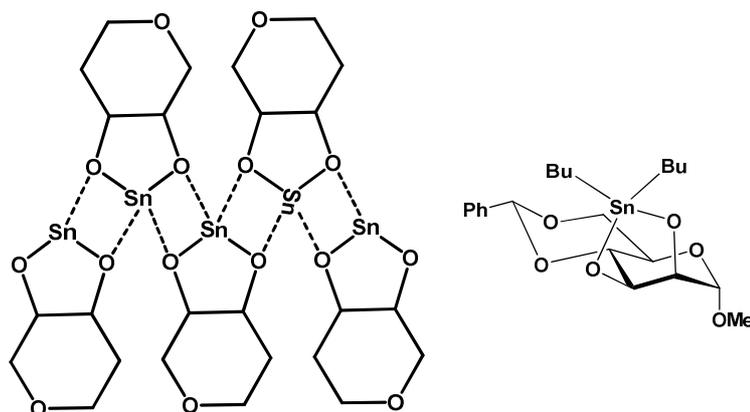


Figura 1.6 - Dímero de metil 4,6-O-benzilideno- α -D-manopiranosídeo **11** (adaptado de David & Hanessian., 1985).

Algumas particularidades destas estruturas podem ser usadas para explicar a química dos acetais de estânio. Em polímeros ou oligômeros extensos, com átomos de estanho octaédricos, todos os anéis de quatro membros de Sn_2O_2 estão no mesmo plano. Os anéis dos acetais de estânicos, 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, no mesmo plano dos anéis de acetais de estânicos, impedem a formação de oligômeros maiores que um dímero (Figura 1.7).

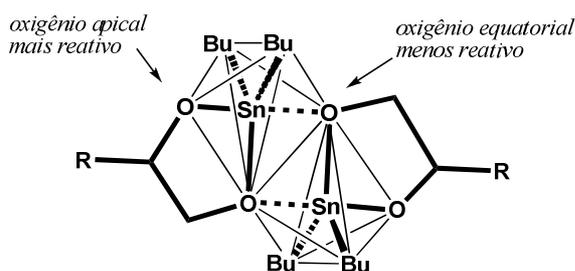


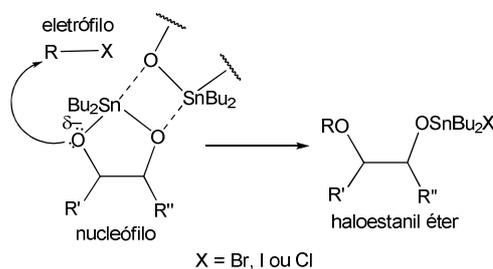
Figura 1.7 - Dímero com estrutura bipiramidal trigonal aproximada apresentando átomos de estanho pentacoordenado (adaptado de BREDENKAMP, 1999).

Quando os átomos de oxigênio envolvidos na formação do acetal de estânio estão ambos em orientações equatoriais, como em piranoses (Figuras 1.5 e 1.6), os anéis formam um substituinte volumoso, que impede a formação de oligômeros maiores. Porém, quando os dois átomos de oxigênio que compõem o acetal de estânio estão na orientação equatorial e axial, como em um acetal de estânio 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).

Outro importante fator para a regioselectividade é que, em dímeros não terminais, os grupos butila ligados ao estanho se situam aproximadamente perpendiculares ao plano definido pelo anel O_2Sn_2 (Figura 1.5). 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).

Um terceiro aspecto importante dessas estruturas refere-se às geometrias dos dímeros ou unidades terminais dos oligômeros dos acetais de 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 1.7 e Esquema 1.3), e isso pode contribuir para a sua reatividade (DAVID & HANESSIAN, 1985).



Esquema 1.3 - Aumento do caráter nucleofílico do oxigênio menos coordenado.

Em solução, naturalmente o meio onde as reações de acetais de estanilenos ocorrem, as espécies dominantes parecem ser dímeros destas espécies. Então, nas transformações efetivamente envolvendo dímeros, os aspectos estruturais discutidos constituem fator importante na racionalização das seletividades químicas observadas (DOS SANTOS FILHO, 2008).

1.2.5 Reatividade e regioselectividade

Acetais dibutilestanilenos reagem com uma grande variedade de eletrófilos, como haletos de acila, alquila e outros (Figura 1.8). Podem também reagir com Br_2 para formar

hidroxicetonas e hidroxialdeídos. Diferentes solventes são usados, variando de solventes polares, como metanol, *N,N*-dimetilformamida (DMF) e acetonitrila, até solventes apolares, como benzeno e tolueno; mas brometo de benzila também pode ser usado (em reações com excesso de BnBr) (HAQUE *et al.*, 1985; GRINDLEY, 1998; DAVID & HANESSIAN, 1985; NAGASHIMA & OHNO, 1987).

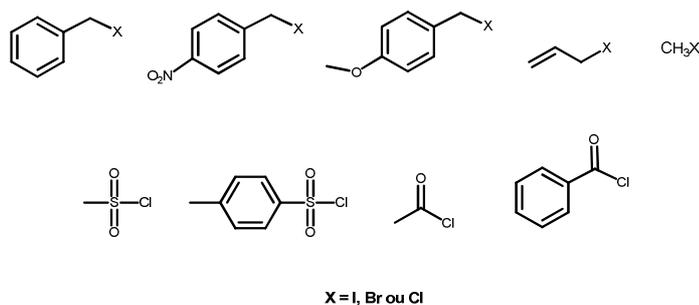


Figura 1.8 - Eletrófilos comumente utilizados nas reações com derivados organoestanhos.

A utilização de aditivos nucleofílicos em soluções de acetais de 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, catalisadores nucleofílicos semelhantes, como a *N,N*-dimetilformamida (DMF) e éteres possam agir como aditivos nucleofílicos (Figura 1.9). 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).

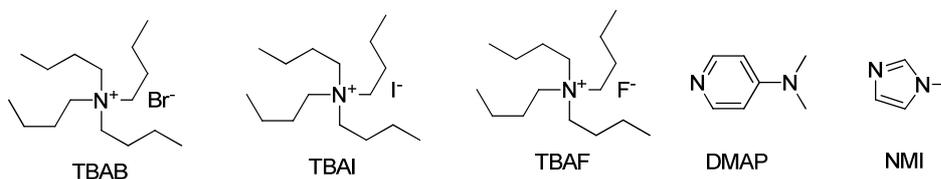
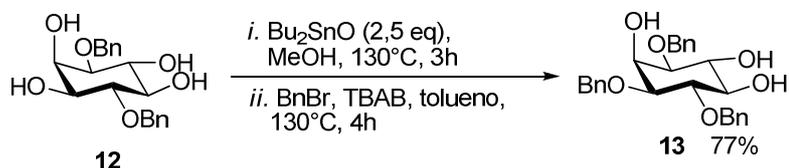


Figura 1.9 – Catalisadores nucleofílicos comumente utilizados nas reações com derivados organoestanhos.

Reações de sulfonilação, acilação, sulfatação e sililação ocorrem normalmente à temperatura ambiente ou abaixo. Já a alquilação requer condições mais vigorosas, com temperaturas variando de 45 a 100 °C ou mais (GRINDLEY, 1998). Protocolos diferenciados para *O*-benzilações de polióis de diferentes níveis de resistência a estas reações já foram

desenvolvidos (SIMAS *et al.*, 2003). Estes permitiram conciliar altos rendimentos com economia sintética (Esquema 1.4).

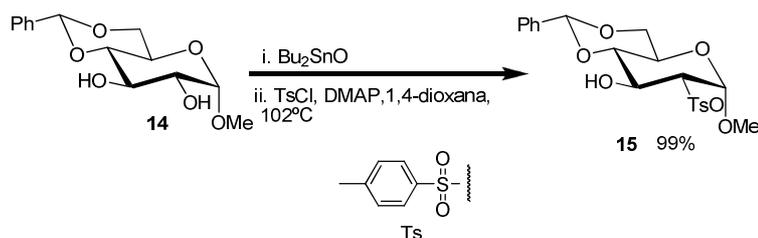


Esquema 1.4 - Mono-*O*-Benzilação seletiva do tetrol **12** (SIMAS *et al.*, 2003).

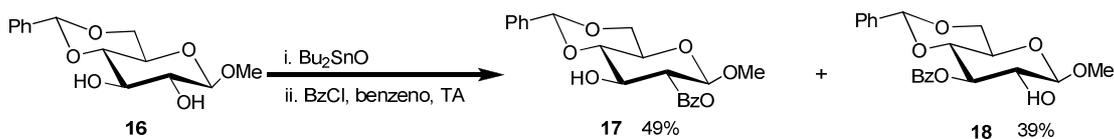
Com relação a regioseletividade (Tabela 1.1), em solventes apolares e sem aditivos nucleofílicos, os acetais dibutilestanílenos de dióis *cis* em anéis de piranose reagem muito mais rapidamente que os dióis *trans*, e geram misturas de produtos, os quais são preferencialmente dominados pela substituição no oxigênio equatorial (HOLZAPFEL *et al.*, 1984; NASHED & ANDERSON, 1976). Em presença de aditivos nucleofílicos, a preferência pela substituição equatorial é substancialmente aumentada. Acetais dibutilestanílenos de dióis *trans* diequatoriais, ladeados por um substituinte axial, reagem no átomo de oxigênio adjacente ao substituinte axial (Esquema 1.5), porém fornecem misturas, se os substituintes adjacentes são ambos equatoriais ou axiais (Esquema 1.6) (GRINDLEY & THANGARASA, 1990).

Situação	Preferência
Dióis <i>cis</i> e <i>trans</i>	Diol <i>cis</i>
Grupo equatorial e axial	Grupo OH equatorial
Dióis <i>trans</i> diequatoriais	Grupo OH ladeado por grupo axial
Presença de centro desoxi ou ligação dupla	Grupo OH ladeado por este
Diol terminal	Grupo OH em posição primária

Tabela 1.1 – Preferência da reatividade nas reações com acetal de estanílenos.

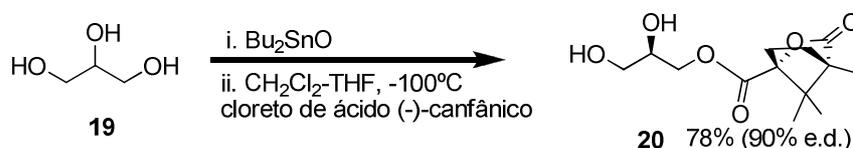


Esquema 1.5 -Tosilação de um glucopiranosídeo **14** (TSUDA *et al.*, 1991).



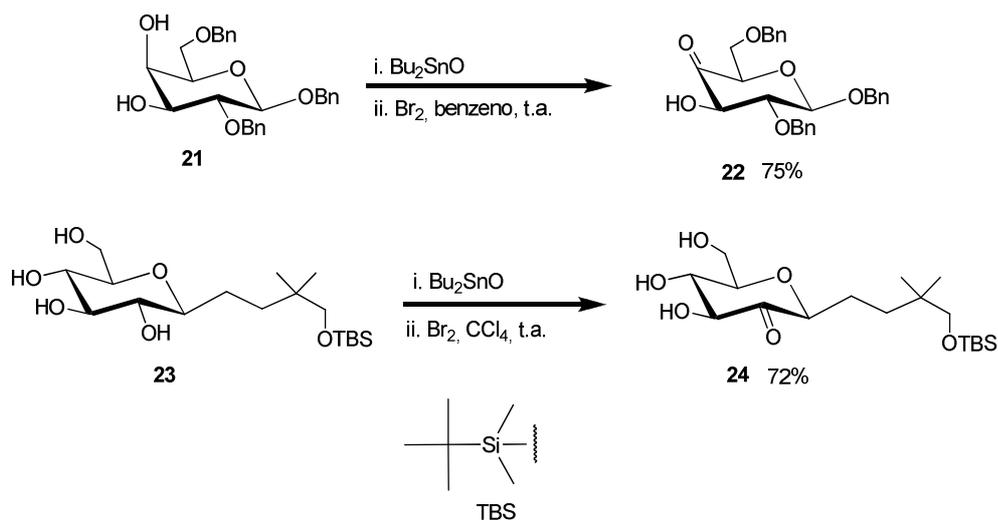
Esquema 1.6 - Benzoilação de um glucopiranosídeo **16** (TAKEO & SHIBATA, 1984).

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 1.7).



Esquema 1.7 – Dessimetrização de glicerol com ácido (-)-canfânico (MUKAIYAMA *et al.*, 1984).

Em contrapartida, reações de oxidação usando Br_2 ou *N*-bromo-succimida usualmente geram o produto da reação no oxigênio esperado na alquilação (Esquema 1.8). 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 1.8 - Oxidação regioseletiva com Br_2 (DAVID & THIÉFFRY, 1979; TSANG & FRASER-REID, 1992).

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 tosilação (que não utilizam nucleófilos aditivos), pois os produtos desse tipo de reação não sofrem rearranjo (KONG & GRINDLEY, 1994).

As reações de tosilação 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 regioseletividade é invertida 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 regioseletividade, 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 **25** (Figura 1.10) 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.

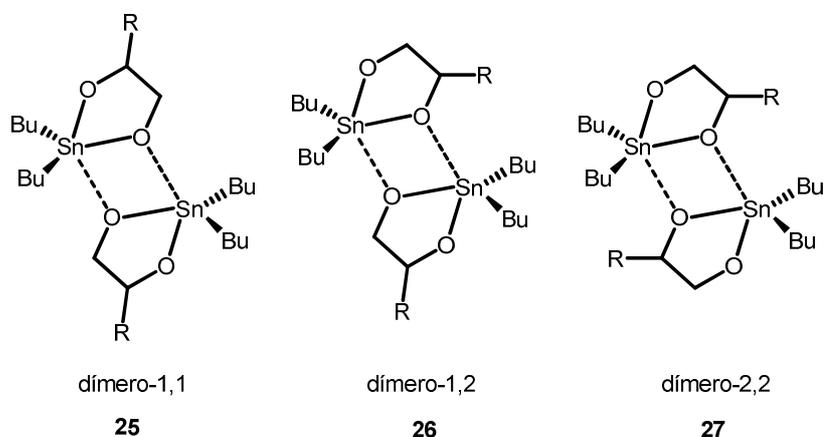
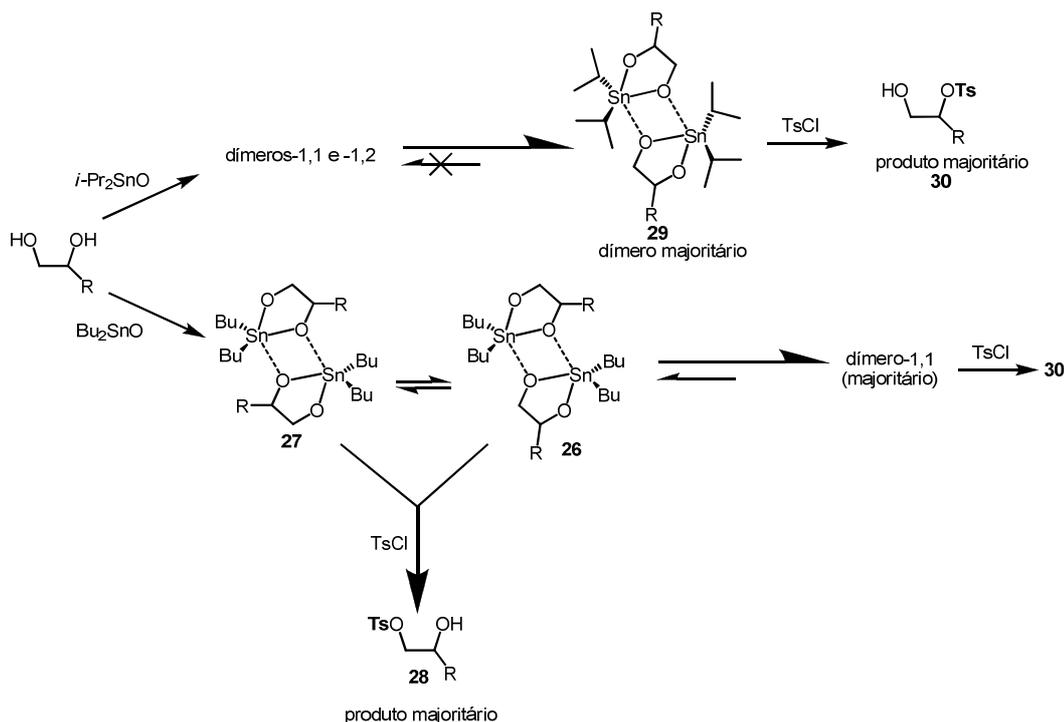


Figura 1.10 - Dímeros do acetal dialquilestanileno 1,2-diol terminal.

Os oxigênios tricoordenados são *menos reativos* do que os menos impedidos oxigênios dicoordenados, os quais estão também nas posições apicais mais reativas da bipirâmide trigonal do estanho (*vide* Figura 1.7). No entanto, os dímeros menos populosos **26** e **27** seriam mais reativos do que **25**, determinando a preferência inicial pela substituição no oxigênio primário. Ao aumentarmos o volume do substituinte no estanho, ou quando ele se torna menos capaz de evitar interações estéricas com o substituinte

secundário (representado por R na figura), há inibição da formação dos dímeros **26** e **27** (menos populosos, mais reativos e com oxigênios secundários tricoordenados). Essa interação entre os grupos alquila mais volumosos do estanho com o substituinte do carbono secundário seria um adicional de instabilidade para estas espécies. Logo, a reação seria forçada a passar pelo dímero-1,1, como p. ex. em **29**, levando a um aumento da quantidade de produtos com substituição secundária **30** (Esquema 1.9).



Esquema 1.9 - Efeito do aumento do volume dos grupos alquila na regioselectividade.

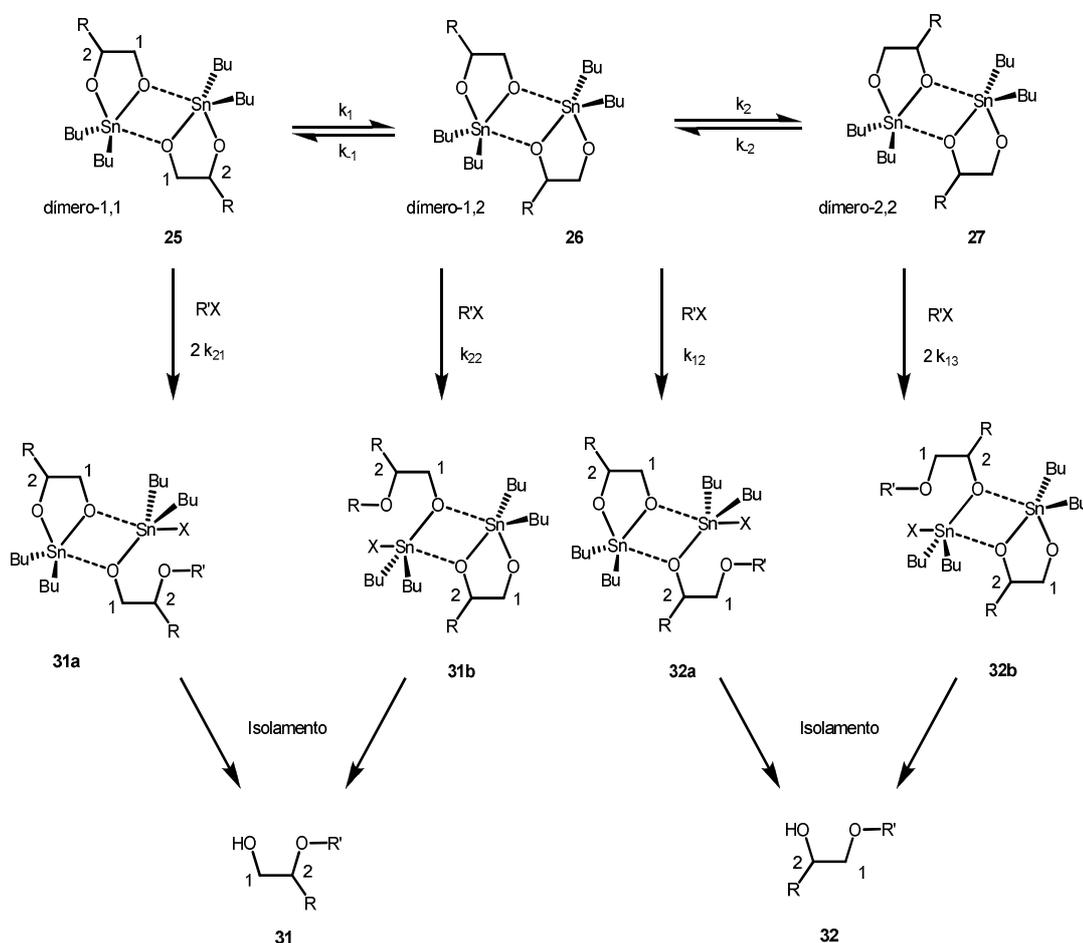
A presença de monômeros como intermediários é pouco conhecida nestas reações, em parte porque estão menos presentes que os dímeros, e porque não se espera que os átomos de oxigênio nestas espécies sejam mais reativos que nos dímeros. Qualquer ganho em reatividade ocasionado pela diminuição do impedimento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

Os resultados dessas reatividades podem ser explicados por um esquema cinético parecido com o mostrado anteriormente (Esquema 1.10) (GRINDLEY, 1998; KONG & GRINDLEY, 1994; BREDEKAMP *et al.*, 2000). Esse esquema se aplica quando um dos dímeros simétricos de simetria C_2 **25** é consideravelmente mais populoso do que o outro dímero simétrico C_2 **27**, com o dímero assimétrico **26** sendo de concentração intermediária.

A partir desse esquema, duas situações podem surgir:

1. A equilibração dos dímeros ser muito mais rápida que a reação (provavelmente tosilção 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 **25** e **26** (Esquema 1.10); ou

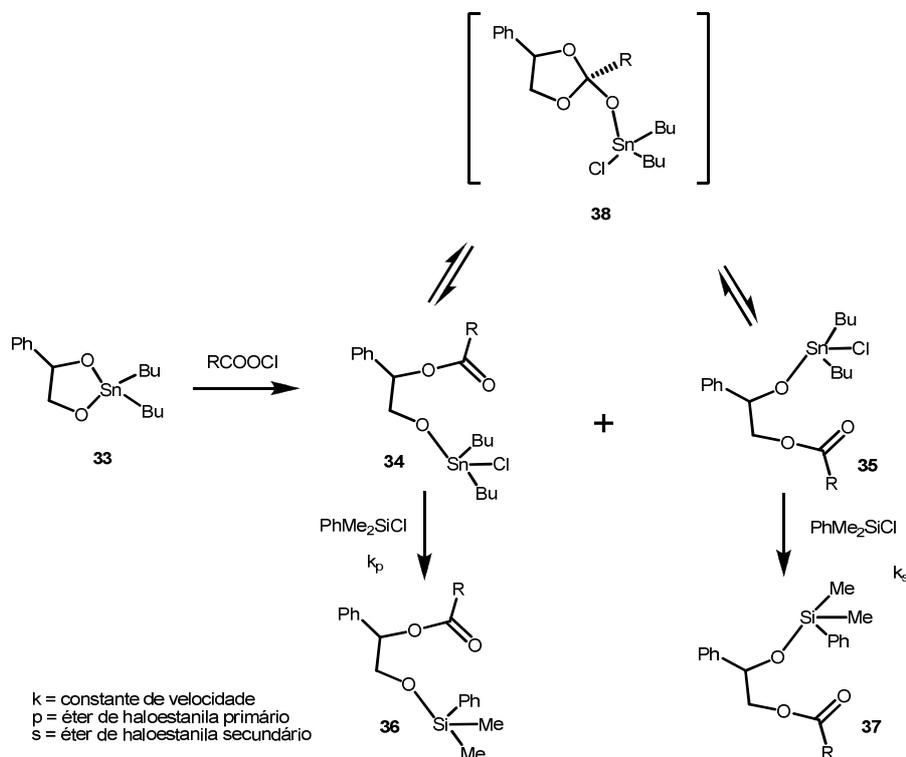
2. A reação ser muito mais rápida do que a equilibração dos dímeros (provavelmente oxidação por bromo). Assim, haverá dependência da concentração do eletrófilo (R'X) (Esquema 1.10). Ou seja, se a concentração desse for baixa, a etapa de acilação/alquilação será retardada a ponto de se permitir um possível equilíbrio entre os dímeros. Caso contrário (concentrações altas), o equilíbrio será prejudicado.



Esquema 1.10 – Reações dos dímeros de dibutilestânico onde os produtos iniciais, **31a**, **31b**, **32a**, e **32b**, não rearranjam (adaptado de GRINDLEY, 1998).

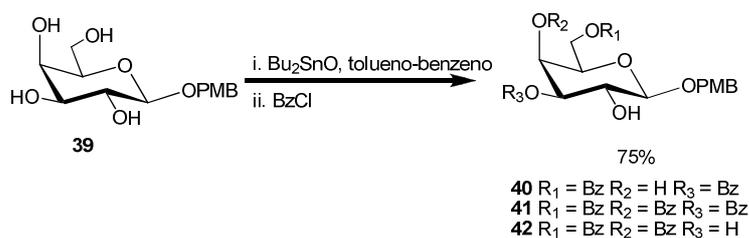
Em reações de acilação e siliação, podem ocorrer rearranjos nos produtos iniciais **34** e **35** (ROELENS, 1996; BREDEKAMP *et al.*, 2000) (Esquema 1.11). Estudos de RMN-¹H mostraram que a equilibração destas espécies ocorre rapidamente e que a posição de equilíbrio é altamente dependente da temperatura, favorecendo a espécie **34** 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 1.11 – Formação e equilibração de intermediários estanilados *O*-acilados (adaptado de GRINDLEY, 1998).

Outros estudos com relação a essa migração foram realizados. Zhang & Wong (2002) verificaram que a regioseletividade poderia ser alterada pela mudança de temperatura (Esquema 1.12 e Tabela 1.2).

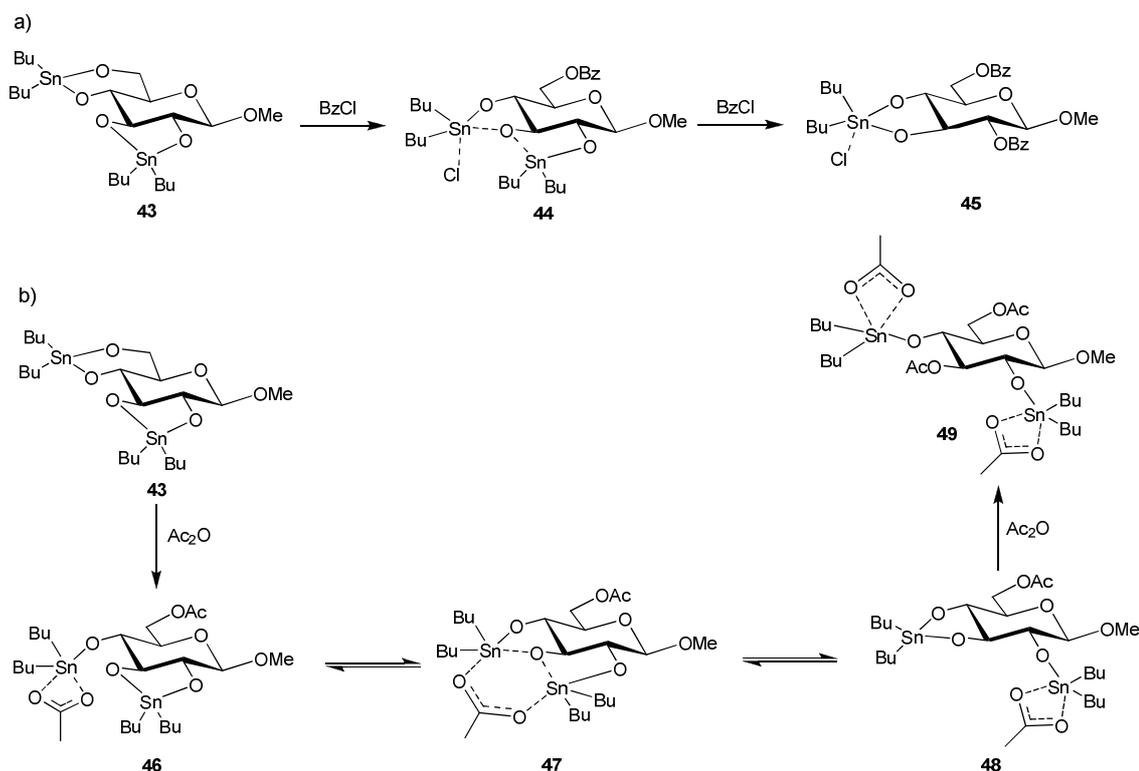


Esquema 1.12 – Benzoilação com mudança de temperatura (adaptado de ZHANG & WONG, 2002).

BzCl	Temperatura (°C)	Tempo de reação	Produto (Rendimento)
3.3	22	5	40 (93%)
2.2	22, então 100	2h, então 30 min	42 (75%), 41 (20%)

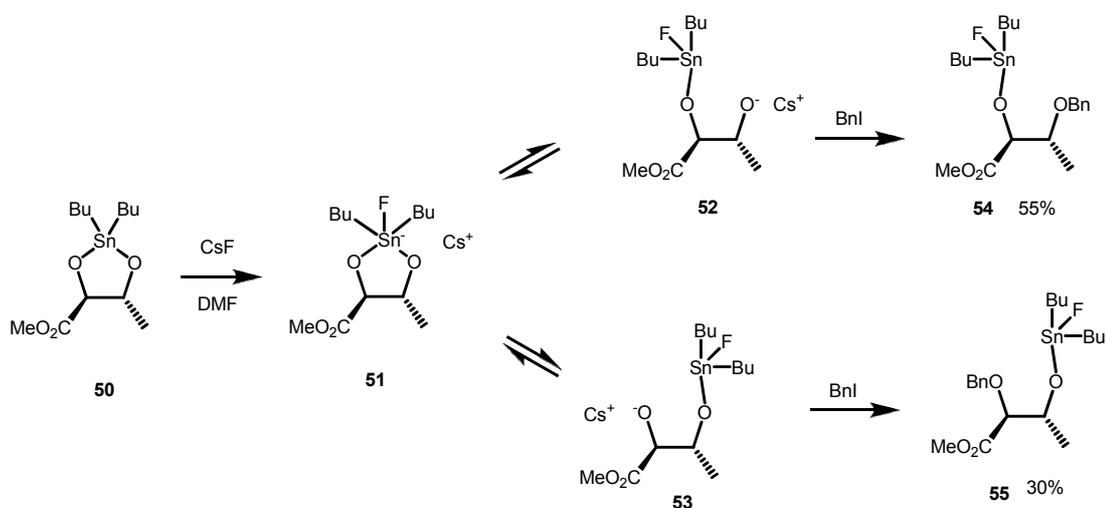
Tabela 1.2 – Dados da reação do Esquema 1.12 (adaptado de ZHANG & WONG, 2002).

Além disso, Dong *et al.* (2007), verificaram que o agente acilante (AcCl, BzCl, Ac₂O) e a polaridade do solvente poderiam controlar a regioseletividade das esterificações múltiplas mediada por bis-estânilenos. Quando cloreto de acetila é usado, as reações ocorrem sob controle termodinâmico, já que o produto final é o oriundo da migração do grupo acetila à t.a.. Quando anidrido acético é empregado, há controle cinético, já que com este agente acilante não há migração à t.a, e o produto final origina-se da reatividade inicial do substrato. Além disso, propuseram um mecanismo de acilação controlada por assistência dinâmica (Esquema 1.13) não dependente dessa migração à t.a., mas sim do impedimento estérico do grupamento acila e da coordenação diferenciada dos ânions cloreto e acetato sobre o estanho. Na acilação com BzCl, o grupo dibutilestanila volumoso em **44** obstrui a aproximação do grupo benzoíla, tornando a acessibilidade na posição 3 desfavorável. Como resultado, alta seletividade é obtida na posição 2 (**45** no Esquema 1.13a). Já com Ac₂O, o grupo acetato gerado pode estender-se sobre os dois centros de estanho, induzindo a migração do estânileno da posição 2,3 (**46**) para a 3,4 (**48**). Isso acaba resultando na acilação da posição 3 (**49** no Esquema 1.13b).



Esquema 1.13 – Acilação controlada por assistência dinâmica: (a) acilação com BzCl preferencialmente ocorrendo na posição 2; (b) migração do estânileno assistida por acetato resultando na acetilação na posição 3 (adaptado de DONG *et al.*, 2006).

Sugeriu-se que os monômeros, com o estanho hipervalente coordenado com ânion do aditivo nucleofílico (geralmente brometo ou iodeto de tetrabutilamônio, CsF ou KF), poderiam se dissociar e formar um oxianion estabilizado pelo contra-cátion desse aditivo (ALAIS & VEYRIÈRES, 1987; NAGASHIMA & OHNO, 1991). No exemplo específico da reação do estanileno **50** (Esquema 1.14), fluoreto ataca o átomo de estanho desta espécie para formar um intermediário pentacoordenado **51**, o qual entra em equilíbrio com os ânions alcóxidos altamente reativos (**52** e **53**). Assim, o ânion mais reativo (mais distante do grupo carboxila no exemplo mostrado) será mais reativo.



Esquema 1.14 – Mecanismo proposto para o efeito do fluoreto de cério nas reações dos acetais de dibutilestanho (adaptado de GRINDLEY, 1998).

Observou-se que reações utilizando CsF e TBAB (ou TBAI) podem apresentar regioquímicas diferentes (JENKINS & POTTER, 1994).

1.2.6 A dinâmica dos estanilenos nas reações de acilação

1.2.6.1 Migração intermolecular dos estanilenos

A regiosseletividade 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.

Para ajudar a dirimir as dúvidas existentes sobre a regioespecificidade nas substituições via estanilenos, David & Malleron (2000) elaboraram 4 experimentos competitivos, com pares de derivados de dióis protegidos dos glicosídeos **56**, **57**, **21** e **58** (Figura 1.11).

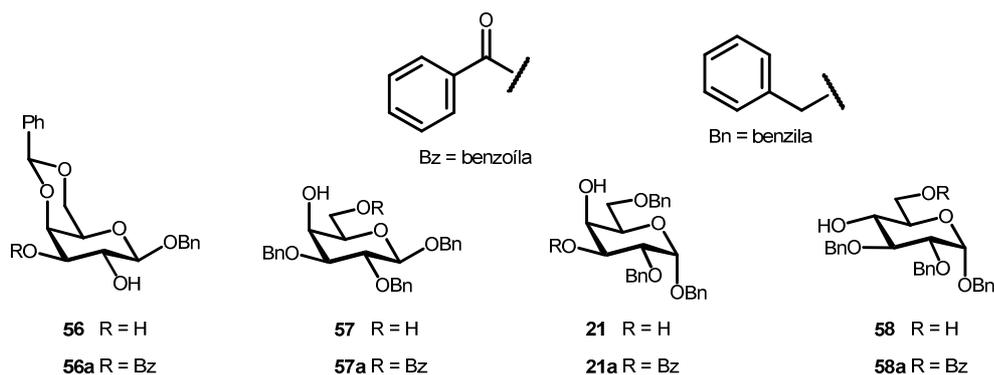
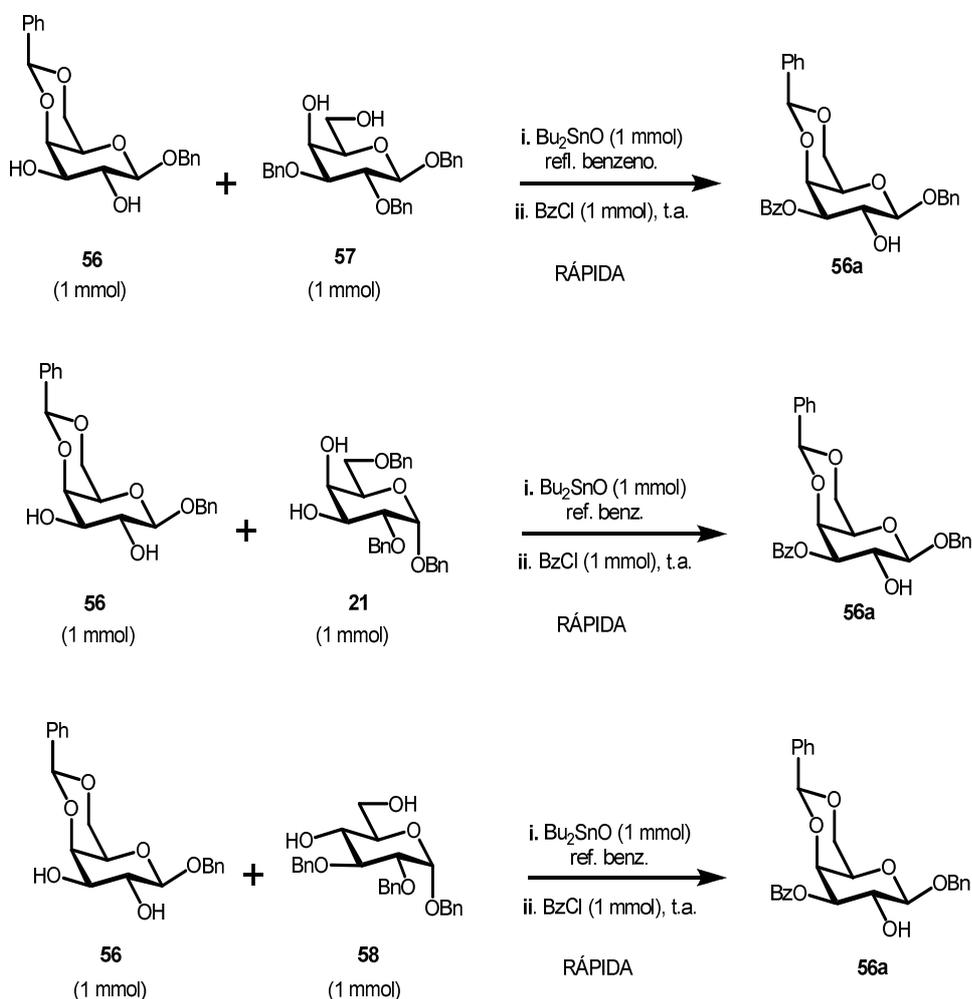


Figura 1.11 – Glicosídeos protegidos.

Quando são tratados os derivados estanilenos de **56**, **57** e **58** com cloreto de benzoíla à t.a., são obtidos os benzoatos **56a**, **57a**, e **58a** (Figura 1.11) numa reação de menos de 5 minutos. A benzoilação do estanileno de **21** é uma reação muito lenta, necessitando de 24 h à t.a., nas mesmas condições anteriores. O produto **21a** é obtido regioespecificamente com rendimento de 74%. Experimentos competitivos foram conduzidos primeiramente entre os pares de derivados (**56** e **57**), (**56** e **21**), (**56** e **58**) e (**57** e **21**). 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 **56a** do diol-*trans* praticamente como produto único (Esquema 1.15).

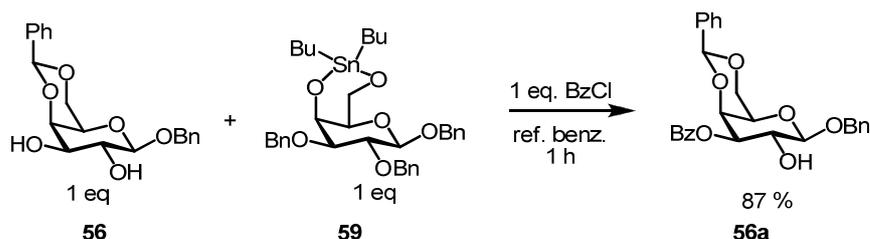
Por outro lado, a benzoilação no experimento **57** versus **21** foi lenta e necessitou de 24 h para se completar, tendo como produto principal o benzoato primário **57a**. Curiosamente, o estanileno de **57**, por ser altamente reativo, praticamente não esteve presente no meio sem estar envolvido no 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 **21** para **57**. O equilíbrio entre os estanilenos de **57** e **21**, o qual se

mostrou em favor de **21**, foi deslocado pela remoção do estânio de **57** em virtude da benzoilação rápida.



Esquema 1.15 – Reações competitivas com diferentes glicosídeos.

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 dibutilestanho acontece indubitavelmente através de uma reação intermolecular. A realidade dessa migração poderia ser demonstrada diretamente: um equivalente do estânio gerado em **57** foi refluxado por 1 h em benzeno com 1 equivalente do galactosídeo **56**, 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 **56** (Esquema 1.16).



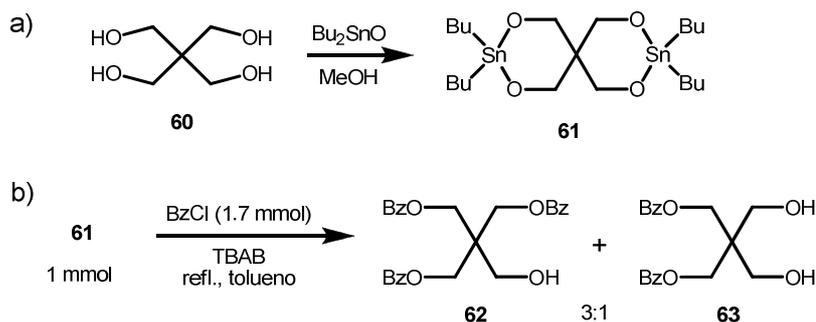
Esquema 1.16 – Experimento competitivo de benzoilação de galactosídeos.

Contudo, descobriu-se que a migração dos grupos dibutilestanho se dá rapidamente à t.a. sob as condições de benzoilação: para uma solução do estanileno de **57** em benzeno à t.a., foi adicionado primeiro 1 equivalente do diol-*trans* **56** 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 **56a** após 10 minutos, e completa benzoilação após 15 minutos, sem traços visíveis de **57a**.

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 regiosseletividade 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 **60** com dois equivalentes de óxido de dibutilestanho em metanol, seguido de cuidadosa evaporação, gerou o acetal bis(dibutilestanileno) do pentaeritritol **61** (Esquema 1.17a). 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).



Esquema 1.17 – Benzoilação do pentaeritritol.

Por analogia, acreditava-se que a benzoilação do mesmo acetal bis(dibutilestanileno) **61** 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 **62** (como produto principal), com o dibenzoato **63** como produto secundário (Esquema 1.17b). Praticamente todo o cloreto de benzoíla foi consumido, enquanto 43% do material de partida não reagiu. Este fato sugere que a *terceira benzoilação* de **63** para produzir **62** se dá de maneira mais rápida que as duas primeiras benzoilações do intermediário **61**. 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).

1.2.6.3 Versões catalíticas

O caráter dinâmico dos acetais de 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.

A capacidade catalítica do óxido de dibutilestanho foi exemplificada na reação de tosilação, onde um estudo comparativo foi realizado (MARTINELLI *et al*, 1999). Em experimentos separados, 1-fenil-1,2-etanodiol **64** (Esquema 1.18) foi tratado com TsCl (1,05 equivalente) e Et₃N (1 equivalente) em CD₂Cl₂, em presença e ausência de Bu₂SnO catalítico (2%) (Esquema 1.18). A conversão ao derivado monotosilato **65** do diol foi seguida por RMN-¹H em função do tempo (Figura 1.12). A partir deste estudo, fica evidente que a reação catalisada pelo Bu₂SnO é visivelmente mais rápida que a versão não-catalisada.

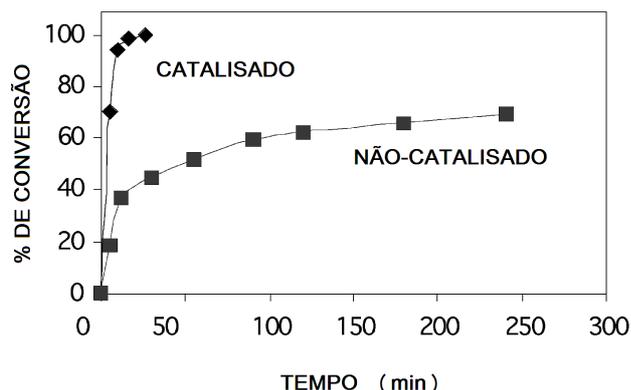
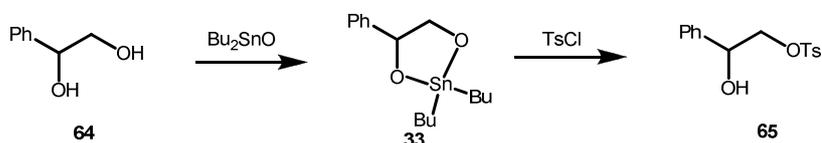


Figura 1.12 – Demonstração da eficiência catalítica do emprego do reagente organoestanho na reação de tosililação do 1-fenil-1,2-etanodiol **64** (adaptado de MARTINELLI *et al*, 1999).

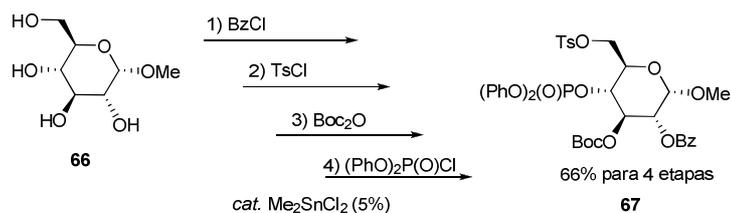


Esquema 1.18 – Tosilação de **64** catalisada por Bu_2SnO .

A maioria das reações de acilação com óxido de dibutilestanho, descrita pela literatura, emprega os reagentes em quantidades estequiométricas ou superiores. 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 estânico, 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). Evitando microondas e derivados de estanho clorados, FASOLI *et al*. (2006) utilizaram quantidades catalíticas (2%) de acetal de estânico de 1-fenil-1,2-etilenoglicol em reações de benzoilação do próprio material de partida, e compararam com outros catalisadores oriundos de outros álcoois. 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).

Outro exemplo, utilizando quantidades catalíticas do reagente organoestanho, foi mostrado para a reação de obtenção de derivados monobenzoilados de 1,2-dióis (IWASAKI

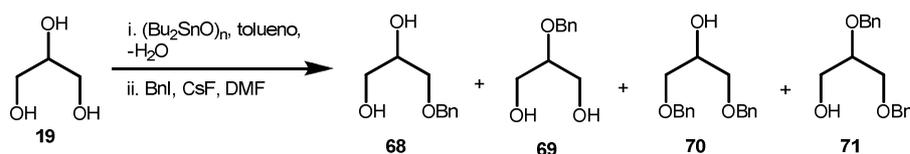
et al, 2000). A reação se deu entre o 1,2-diol e menos de 0,01 equivalente molar do óxido de dibutilestanho em condições brandas. Recentemente, o mesmo grupo (DEMIZU *et al*, 2008) demonstrou pela primeira vez um processo catalítico (5%) de proteção de hidroxilas em açúcares totalmente desprotegidos (p. ex. **66**). Foi utilizado dicloreto de dimetilestanho (Me_2SnCl_2), ao invés do óxido, promovendo a funcionalização regioseletiva dos substratos (Esquema 1.19).



Esquema 1.19 – Proteção regioseletiva de **66** catalisada por Me_2SnCl_2 (adaptado de DEMIZU *et al.*, 2008).

1.2.6.4 Estabelecimento das Reações de O-Alquilação Múltipla Direta via Estanilenos

O grupo de Ohno (NAGASHIMA & OHNO, 1991) estudou reações de mono-O-alquilação de dióis utilizando CsF como ativador do derivado estanileno. Perceberam que, no exemplo único de uso de poliol (glicerol, **19**) como substrato, quando se aumentava a quantidade desse ativador, aumentava-se a proporção de produtos di-O-benzilados (Esquema 1.20 e Tabela 1.3).



Esquema 1.20 – Reação de O-alquilação realizado por NAGASHIMA & OHNO (1991).

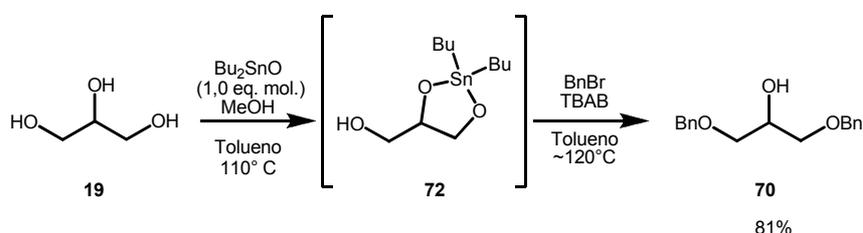
Entrada	Equiv. BnI	Equiv. CsF	Temp. (°C)	Tempo (h)	Rendimento (%)		Razão	
					68,69	70,71	68:69	70:71
1	1.45	1.90	0-3	24	21	50	86:14	81:19
2	1.06	1.00	0-3	24	33	24.5	91:9	86:14
3	2.48	2.12	0-3	41	Traços	71	-	90:10
4	2.01(BnBr)	Sem sal	100	2	27	14	91:9	79:21

Tabela 1.3 – Benzilação do glicerol (traduzido e adaptado de NAGASHIMA & OHNO, 1991).

Este procedimento, muito provavelmente, envolve espécies hipervalente de estanho, possivelmente em equilíbrio com alcóxidos. Dada a natureza da reação, o número de ativações de grupos hidroxila está restrita a duas e, além disto, este procedimento não é supostamente aplicável a polióis mais complexos (*vide* Esquema 1.14)

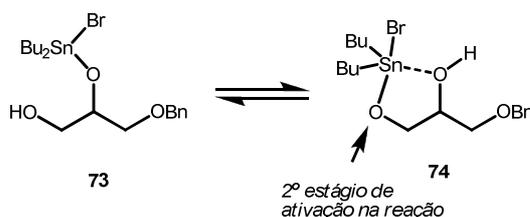
Há alguns anos atrás (DA SILVA, 2002), nosso grupo identificou um processo de diproteção direta de polióis via seus derivados monoestanileno, no qual as espécies organoestanho envolvidas eram reutilizadas no meio.

Durante estes experimentos preliminares, observamos que o derivado monoestanileno do glicerol **19** (Esquema 1.21) reagiu com BnBr a 120°C, através de um protocolo otimizado da metodologia de Veyrières-David (AUGÉ *et al.*, 1976; SIMAS *et al.*, 2003), gerando o derivado 1,3-di-*O*-protegido **70** eficientemente em uma única etapa.



Esquema 1.21 - Di-*O*-benzilação de glicerol usando Bu_2SnO equimolar (DA SILVA, 2002).

Estes resultados indicam que haloestaniléteres, como **73** (Esquema 1.22) formados durante o processo, apresentam uma nucleofilicidade significativa sob condições adequadas. O organoestanho **74**, efetivamente responsável pelo segundo estágio de alquilação, é formado depois de rearranjo rápido na espécie **73**.

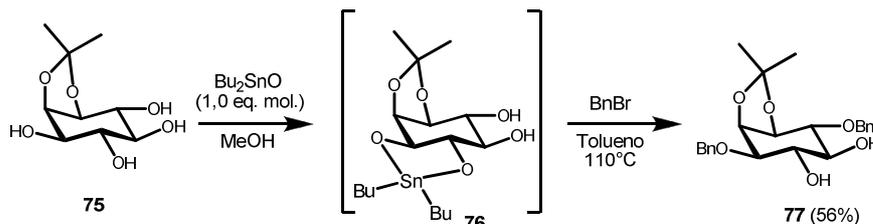


Esquema 1.22 – *O*-alquilação adicional via bromoestaniléter.

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).

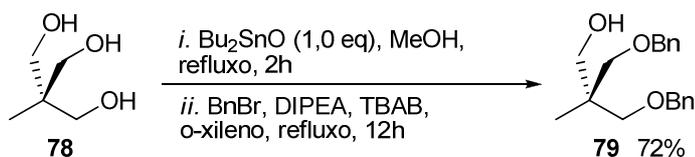
Então, a fim de determinar se esse processo de ativação repetida dos grupos hidroxila poderia se estender a substratos mais complexos, procedeu-se a reação do monoestanileno **76** do derivado do *myo*-inositol (possivelmente acompanhado de um ou dois

organoestanhos regioisoméricos) (Esquema 1.23). Com efeito, o diéter **77** 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 1,0 equivalente de estanho (DA SILVA, 2002; DESAI *et al*, 1994; Simas *et al*, 2003), apesar de espécies químicas diferentes estarem envolvidas no segundo estágio de *O*-proteção.



Esquema 1.23 - Di-*O*-Benzilação seletiva do tetrol **75** usando Bu₂SnO equimolar (DA SILVA, 2002).

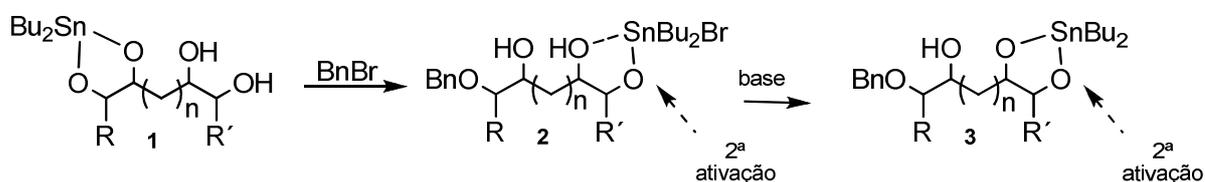
Mais recentemente, Al-Mughaid & Grindley (2004) mostraram dois casos de ativação múltipla de monoestânilenos derivados de substratos mais simples, onde o problema da regioseletividade não está presente (triois primários) (Esquema 1.24). Também observaram que, na presença de DIPEA, uma amina terciária, era possível forçar a reação a consumir todo o material na conversão de modo a que todas as porções 1,3-diólicas fossem mono-*O*-alquiladas resultando em produtos de poliproteção direta. Justificou-se o efeito da base como uma consequência da regeneração de acetais de estânilenos a partir de bromoestâniléteres formados após cada etapa de mono-*O*-alquilação.



Esquema 1.24 - Di-*O*-Benzilação do triol primário **78** (adaptado de AL-MUGHAID & GRINDLEY, 2004).

2 OBJETIVOS

Estudar uma nova reação de proteção múltipla direta e seletiva de grupamentos hidroxilas em estruturas poliônicas, principalmente carboidratos, via derivados dibutilestanílenos através do uso de quantidades apenas equimolares (1,05 eq. mol) de Bu_2SnO . Como modelo de reação, escolheu-se as reações de O-benzilação. Esse processo se daria por meio de ativação iterativa de grupos hidroxilas de porções diólicas-1,2 ou -1,3 via regeneração de intermediários acetal de dibutilestanho (Esquema 2.1). Com isso, esperávamos obter polióis di- e tri-O-alkilados, mostrando diferentes padrões estruturais, com alto grau de quimio- e regioseletividade.



Esquema 2.1 – Dupla ativação direta de polióis via reagente organoestanho.

Dado o rumo tomado por nosso estudo, empreendemos o estudo preliminar para o desenvolvimento de um processo catalítico mais eficiente, baseado no uso de quantidades catalíticas do reagente dialquilestanho.

3 JUSTIFICATIVA DO TRABALHO

A necessidade da funcionalização seletiva e manipulação química de grupamentos hidroxilas em polióis, e mais especificamente carboidratos, é de suma importância na química orgânica sintética atual. O arcabouço funcionalizado destas substâncias, contendo estereocentros de configuração controlada, pode ser aproveitado na síntese de produtos de interesse. Estes trabalhos exigem a proteção temporária de certos grupos OH ao longo da seqüência sintética a fim de viabilizar modificações químicas seletivas desejadas. No entanto, a pequena diferença de reatividade dos grupos hidroxilas presentes na estrutura de polióis acabam por exigir o emprego de etapas preparatórias, o que acarreta um custo sintético excessivo. Assim, faz-se necessário o uso de protocolos que explorem efeitos outros que simples efeitos estéricos. Com esse intuito, os derivados estanileno têm sido amplamente empregados por providenciarem a obtenção de derivados de dióis ou polióis parcialmente *O*-protegidos, freqüentemente com altos rendimento e regioseletividade. Apesar dessas vantagens, esta metodologia exige tradicionalmente o uso de, pelo menos, 1,0 eq. mol. do reagente de estanho comumente utilizado (Bu_2SnO) para cada porção diólica ativada na proteção. Isto contraria os preceitos da chamada Química Verde. A proposta do nosso estudo vem, desta forma, preencher esta lacuna, já que prevê o uso reiterado *in situ* do grupo ativador Bu_2Sn .

Considerando esses fatos, o desenvolvimento de um processo catalítico eficiente é muito desejável. Reações de *O*-alquilação mediadas por quantidades catalíticas de reagentes dialquilestanho não eram anteriormente conhecidas.

4 ESTRATÉGIA E METODOLOGIA

Selecionamos materiais de partida (polióis) com diferentes arcabouços hidrocarbônicos a fim de por à prova a nova metodologia quanto ao seu escopo (Figura 4.1). Estas substâncias reagiriam com BnBr por intermédio de seus derivados monoestanilenos.

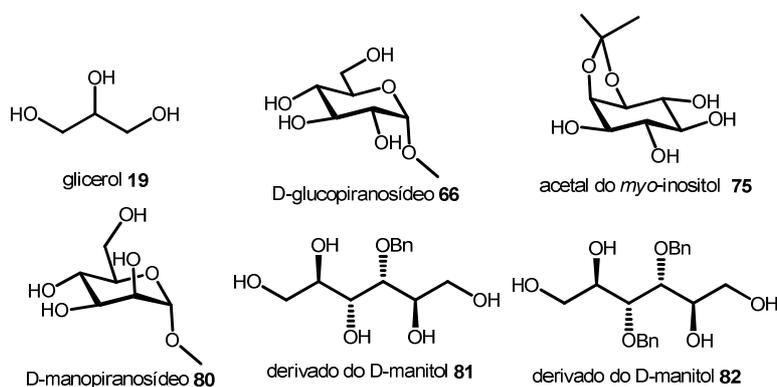
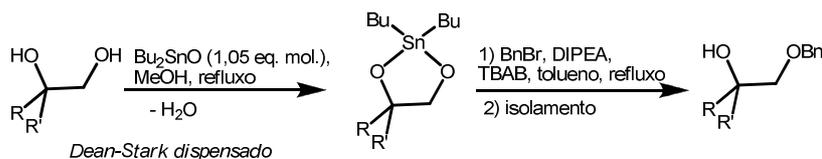


Figura 4.1 – Materiais de partida utilizados.

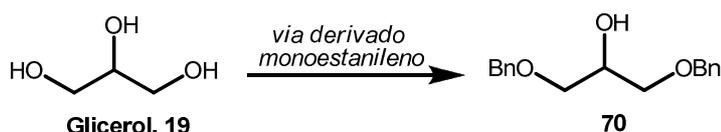
A síntese dos derivados monoestanilenos desses substratos e a reação destas substâncias organometálicas com BnBr seguiram basicamente o protocolo otimizado desenvolvido anteriormente pelo grupo (SIMAS *et al.*, 2003) (Esquema 4.1). O grupo já havia estabelecido anteriormente que a reação de certos polióis, nas nossas condições otimizadas, permitia o reuso da espécie organoestanho durante o processo, possibilitando a ativação múltipla de grupos hidroxila (seção 1.2.6.4). No entanto, os rendimentos foram moderados para estruturas mais resistentes à reação, motivo pelo qual a busca de uma metodologia mais eficiente tornou-se necessária. Como solução para esse obstáculo, decidiu-se pela utilização de base (DIPEA) na tentativa de viabilizar a regeneração de acetais de estanileno (reativação) no meio reacional a partir de haloestaniléteres formados após a primeira etapa de ativação (AL-MUGHAIID & GRINDLEY, 2004). O DIPEA, devido ao seu impedimento estérico, evita reações secundárias com BnBr (formação de sal de amônio), além de impedir interferências outras com os intermediários estanilenos.



Esquema 4.1 – Produção e reação de monoestanilenos derivados de dióis.

4.1 Dibenzilação do glicerol (19)

Para se verificar a dinâmica da reação via estanileno em sistemas alifáticos, optou-se por começar com uma estrutura simples. Assim, sob o protocolo escolhido (Esquema 4.1), o glicerol foi o sistema alifático inicial de escolha. Com essa reação, se esperaria uma *O*-benzilação dupla nas posições primárias, preferencialmente (Esquema 4.2) (NAGASHIMA & OHNO, 1991).



Esquema 4.2 – *D-O*-benzilação direta do glicerol, **19**.

Esse padrão de *O*-alquilação ocorre devido à proporção maior de acetais de estanileno intermediários contendo oxigênio primário, e porque esses são mais acessíveis ao eletrófilo do que os oxigênios secundários (mais internos no acetal) (*vide* seção 1.2.5).

4.2 Dibenzilação do acetonídeo do *myo*-inositol **75**

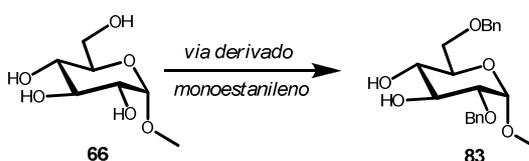
A transformação regioseletiva do acetonídeo derivado do *myo*-inositol, **75**, (Esquema 4.3) no diéter **77**, via o derivado bis-estanileno (2,5 eq. mol. de Bu_2SnO), já era conhecida (DESAI *et al.*, 1994; SIMAS *et al.*, 2003). Em uma investigação prévia (DA SILVA, 2002), também havíamos estabelecido que o monoestanileno de **75** (1,05 eq. mol. de Bu_2SnO) reage com BnBr resultando em **77** em rendimentos moderados (seção 1.2.6.4). Pretendíamos investigar se, nas novas condições (com DIPEA), esta reação se tornaria mais eficiente.



Esquema 4.3 – Reação do acetonídeo **75**.

4.3 Reações do D-glucopiranosídeo 66

O uso desse piranosídeo como substrato poliólico nos possibilitaria observar as particularidades da metodologia em um carboidrato cíclico mais potencialmente mais sensível à reação sob estudo. Neste caso, há grupos 1,2- e 1,3-diol contíguos. Nossa expectativa então era da formação direta regioseletiva do produto di-*O*-protegido **83** (Esquema 4.4) por intermédio de uma segunda ativação das hidroxilas via espécies organoestanho.

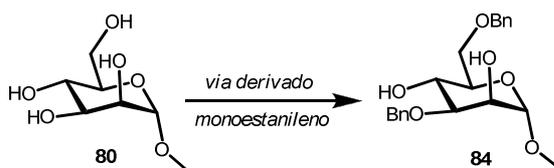


Esquema 4.4 – Síntese do glucosídeo **83**.

Um fator a se considerar é que no produto **83**, como também no produto **77** (seção 4.2), uma porção 1,2-diol restante torna um controle das *O*-alquilações necessário, para evitar uma terceira ativação.

4.4 Reações do D-manopiranosídeo 80

O manopiranosídeo **80** mostraria um padrão de reatividade semelhante ao glucopiranosídeo **66**, já que possui porções diol-1,2 e 1,3 vicinais em sua estrutura. No entanto, o grupo hidroxila axial em C₂ altera o padrão de *O*-alquilação verificado no glucosídeo **66**. Assim, se esperaria a síntese do derivado 3,6-di-*O*-protegido **84** (Esquema 4.5). Diferentemente do que pode ocorrer nos produtos anteriores (**77** e **83**), o controle da reação nesse caso não seria tão necessário, visto que não haveria uma porção diólica-1,2 remanescente em **84**, tornando uma terceira ativação improvável.



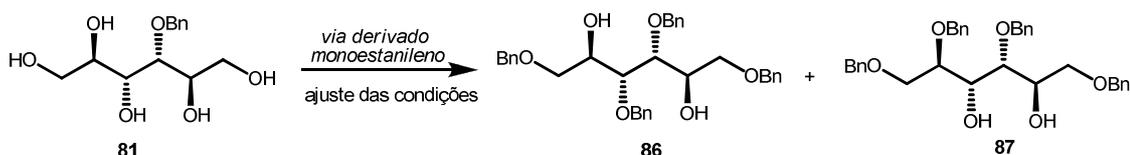
Esquema 4.5 – Síntese do manosídeo **84**.

4.5 Reações do derivado de D-manitol **81**

A utilização de substratos conformacionalmente mais flexíveis, como o derivado de D-manitol **81**, constitui um problema diferente para a aplicação da reação sob estudo. Com isso, a manipulação das condições reacionais (temperatura, estequiometria, tempo de reação) será realizada visando o controle do número de ativações / proteções efetuados. A reação de **81** de forma controlada resultaria em **85** (Esquema 4.6). No entanto, com a modulação nas condições de reação, uma terceira benzilação seria possível, levando aos produtos **86** e **87** (Esquema 4.7).



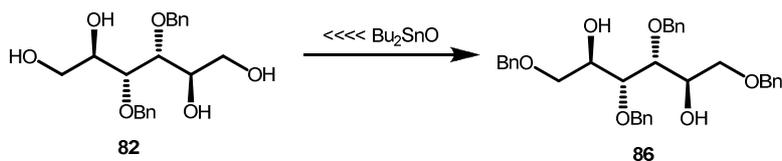
Esquema 4.6 – Síntese do derivado triéter do D-manitol **85**.



Esquema 4.7 – Síntese dos derivados tetraéter do D-manitol **86** e **87**.

4.6 Reação catalítica do derivado do D-manitol **82**

Dados obtidos ao longo deste trabalho confirmariam a ocorrência de um processo de reuso (*turnover*) do grupo dibutilestânico. Com a finalidade de se verificar, de uma maneira mais evidente, a regeneração e a capacidade migratória intermolecular do grupo estânico, um ensaio de proteção dupla direta de **82** empregando quantidades catalíticas de Bu_2SnO (0,16 eq. mol.) foi planejado (Esquema 4.8).

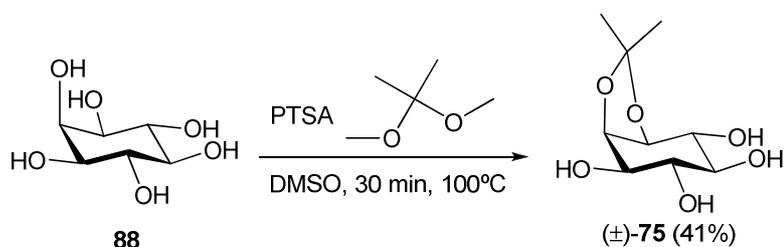


Esquema 4.8 – Síntese de **86** com uso de procedimento catalítico.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

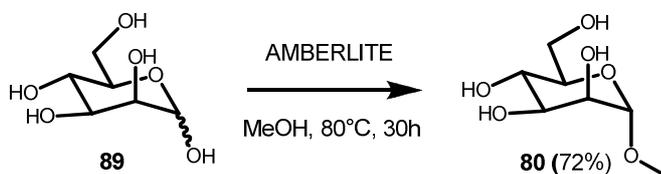
5.1 Preparo dos substratos não comerciais utilizados nas reações

O acetonídeo **75** foi obtido pelo grupo tratando-se *myo*-inositol **88** com 2,2-dimetóxi-propano na presença de ácido (Esquema 5.1) (DESAI *et al.*, 1994).



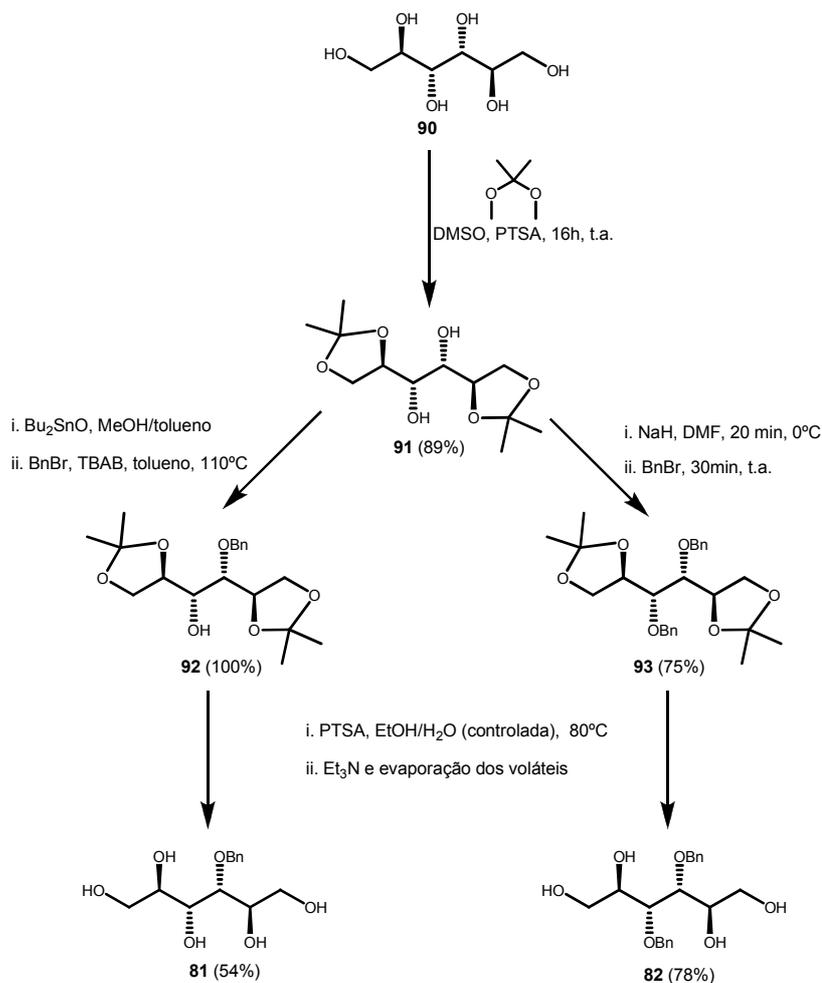
Esquema 5.1 – Síntese do acetonídeo **75**.

O D-manosídeo **80** foi sintetizado através de uma acetalização por reação com MeOH, catalisada pela resina AMBERLITE IR 120 H, a partir do manosídeo **89** (Esquema 5.2) (DOS SANTOS FILHO, 2008).



Esquema 5.2 – Síntese do manosídeo **80**

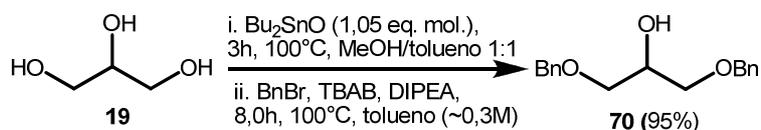
Os manitóis mono-*O*-benzilado **81** e di-*O*-benzilado **82** foram sintetizados a partir do manitol comercial **90**, o qual sofreu, primeiramente, uma dupla acetalização das porções diólicas terminais, formando **91** (DA SILVA, 2002). Em seguida, uma mono-*O*-benzilação via estanilenos ou uma di-*O*-benzilação via alcóxidos de sódio foram realizadas nas hidroxilas livres, gerando **92** (DA SILVA, 2002) e **93** (DOS SANTOS FILHO, 2008), respectivamente. Após hidrólise ácida dos acetais, foram obtidos **81** (CORREA, 2005) e **82** (DOS SANTOS FILHO, 2008) (Esquema 5.3).



Esquema 5.3 – Síntese dos derivados do D-manitol **81** e **82**.

5.2 A reação do glicerol (**19**)

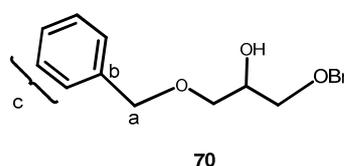
O glicerol (**19**) reagiu com Bu_2SnO , resultando no intermediário monoestânico, possivelmente mais de uma espécie. Esta espécie reagiu com BnBr , na presença de DIPEA, levando ao diéter **70** em ótimo rendimento (NAGASHIMA & OHNO, 1991). A di-*O*-alquilação ocorre quase que exclusivamente nas posições primárias (Esquema 5.4), como evidenciado pela análise da amostra pré-purificada contendo **70** por CG-EM, onde se pôde verificar apenas traços de um subproduto (Cromatograma 1 –anexo).



Esquema 5.4 – Reação do glicerol **19**

Os dados físicos obtidos de **70** são consistentes com os apresentados por Nagashima & Ohno (1991). Analisando o espectro de RMN-¹H do produto (Espectro 1) verifica-se a ocorrência da dupla alquilação pela observação de sinais de hidrogênios relativos às benzilas na estrutura, e também pela integração coerente com a ligação de duas benzilas (Tabela 5.1). Também foi identificado no espectro de RMN-¹³C/APT (Espectros 2 e 3) sinais dos carbonos 2^{ários}, 3^{ários} e 4^{ários} das fenilas. Em todos os casos há uma simplificação do espectro, o que demonstra de forma contundente a simetria do produto formado, concordando com a reatividade apresentada anteriormente.

posição	δ_H (J, Hz)*	δ_C (mult)*
a	4.56, s	69.44 (CH ₂)
b	-	137.82 (Cq)
c	7.08-7.53, m	127.58, 128.27 (CH)

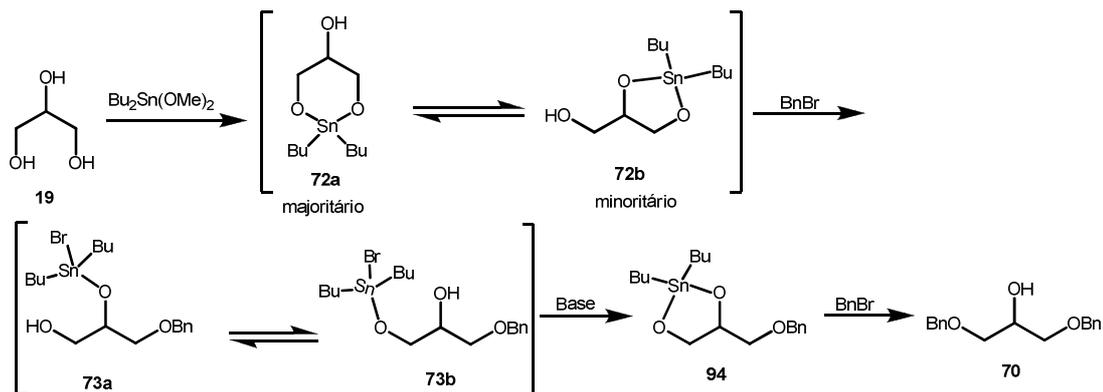


*Sinais de a, b e c referentes às duas benzilas.

Tabela 5.1 – Dados de RMN-¹H e ¹³C (em ppm) do produto di-O-benzilado **70**.

Apesar do espectro de IV de **70** (Espectro 4) ter sido prejudicado por contaminação de solvente, notamos, principalmente, as bandas em 3428 cm⁻¹ (OH), 3083-3031 cm⁻¹ (deformação axial C-H do aromático), 1619, 1452 cm⁻¹ (deformação axial de C=C do anel aromático) e na região 914-699 cm⁻¹ (deformação angular fora do plano C-H) referentes às benzilas.

Um mecanismo plausível para formação de **70** é discutido. Após a primeira etapa, onde **19** reage com o intermediário dimetóxidibutilestanho (vide seção 1.2.3), há formação de acetais estanileno regioisoméricos **72a** e **72b**, sendo o que possui anel de cinco membros minoritário, mas mais reativo (Esquema 5.5). Como já citado anteriormente (seção 1.2.5), os grupos hidroxila primários são mais reativos (NAGASHIMA & OHNO, 1991; GRINDLEY, 1998) nesse tipo de estrutura, onde a porção 1,2-diol é constituída de hidroxilas primária e secundária. Assim, a primeira benzilação ocorre e, em seguida, a espécie éter de haloestânica é convertida no acetal **94** pela atuação da base. Uma nova benzilação ocorre na posição primária, gerando **70**.



Esquema 5.5 – Evolução da formação de 70.

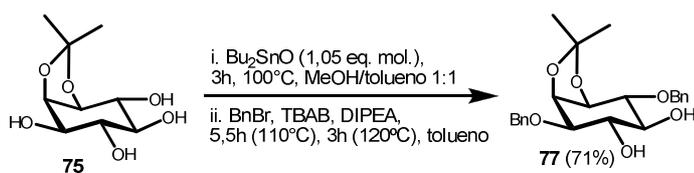
O uso de DIPEA claramente aumentou a eficiência do processo de proteção dupla direta já que, comparado ao resultado preliminar do grupo (seção 1.2.6.4; DA SILVA, 2002). Aqui, a síntese de 70 pode ser executada em maior rendimento químico, mesmo à temperatura de reação inferior. O efeito da base observado sugere o seu papel na regeneração in situ de acetal de estânileno 94, após a primeira *O*-alquilação. Esta espécie é mais reativa que o bromoestâniléter precursor 73.

O grupo de Ohno preparou 70 também via estânileno em processo de etapa única (NAGASHIMA & OHNO, 1991). O procedimento usado, porém, é menos prático que o aqui exposto e é menos regioseletivo (seção 1.2.6.4).

O glicerol mostrou-se um substrato inicial útil para se verificar a dinâmica das reações via estânilenos, já que possui estrutura simples e flexível.

5.3 A reação do acetonídeo do *myo*-inositol 75

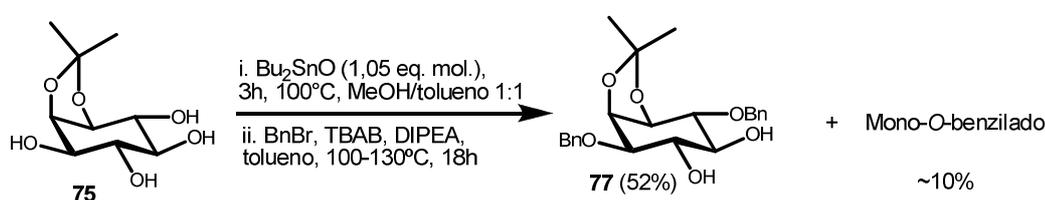
O derivado acetonídeo do *myo*-inositol 75 foi tratado com Bu_2SnO (SIMAS *et al.*, 2003), gerando o intermediário monoestânileno, que reagindo com BnBr resultou no produto dibenzilado 77 (Esquema 5.6). A reação realiza seletivamente as duas *O*-alquilações nos grupos hidroxila em C_3 e C_6 .



Substrato reagiu a uma concentração de $\sim 0,3\text{M}$.

Esquema 5.6 – Síntese do produto di-*O*-benzilado 77.

Essa reação também foi realizada em um meio mais diluído na segunda etapa (Esquema 5.7). Com 5 h de reação, o produto mono-*O*-benzilado era predominante, e mesmo após 18 h à 100-130°C, o rendimento de **77** foi inferior ao mostrado anteriormente. Isso mostra que as proteções múltiplas são altamente dependentes da concentração do meio. As reações apenas tiveram eficiência em meios concentrados (aproximadamente 0,3M), fator este também observado na reação bem sucedida do glicerol e nas demais reações discutidas aqui. Este último resultado demonstra que é a combinação de base e diluição adequada do meio que torna eficiente a ativação múltipla de grupos hidroxila mediada por estânilenos.



Substrato reagiu a uma concentração de ~0,09M.

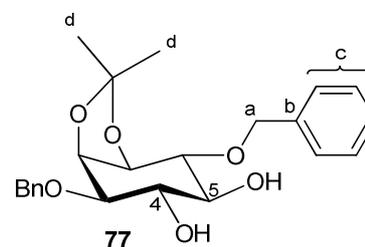
Esquema 5.7 – Síntese do produto di-*O*-benzilado **77** sob condições não otimizadas.

Os dados físicos obtidos de **77** são consistentes com aqueles da literatura (DESAI *et al.*, 1994). No espectro de RMN-¹H do produto (Espectro 6) pôde-se confirmar a ocorrência da dupla alquilação pela observação de sinais de hidrogênios fenílicos e metilênicos da benzila na estrutura, e também pela integração coerente com a ligação de apenas duas benzilas (Tabela 5.2). Também estão presentes no espectro de RMN-¹³C/APT (Espectros 7 e 8) os sinais dos carbonos das fenilas.

posição	δ_{H} (J em Hz)*	δ_{C} (mult)*
4	3.97, t (9.48)	-
5	3.40, t (9.48)	-
a	4.65-4.97, m	72.51, 72.87 (CH ₂)
b	-	137.71, 137.98 (Cq)
c	7.25-7.45, m	127.98, 128.03, 128.06, 128.22, 128.26, 128.35 (CH)
d	1.37, 1.52, s	1.37, 1.52 (CH ₃)

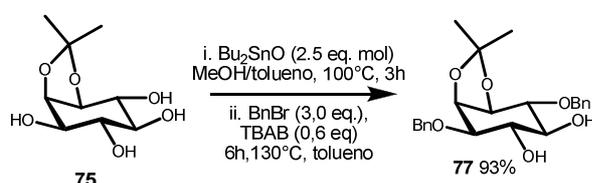
*Sinais de a, b e c referentes às duas benzilas.

Tabela 5.2 – Dados de RMN-¹H e ¹³C em ppm do produto di-*O*-benzilado **77**.



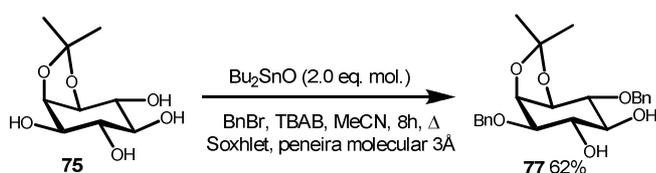
O espectro de IV de **77** (Espectro 9) mostrou as bandas em 3411 cm^{-1} (OH), $3087\text{-}3028\text{ cm}^{-1}$ (deformação axial C-H do aromático), $2000\text{-}1667\text{ cm}^{-1}$ (harmônicas de combinação), $1605\text{-}1497\text{ cm}^{-1}$ (deformação axial de C=C do anel aromático) e na região $901\text{-}695\text{ cm}^{-1}$ (deformação angular fora do plano C-H) referentes às benzilas.

Nosso grupo (SIMAS *et al.*, 2003) obteve anteriormente um rendimento de **77** superior a este através de um protocolo otimizado, sem a necessidade de um aparato especial para remoção de água e com uma quantidade menor do sal de amônio e BnBr. No entanto, uma quantidade maior de estanho foi utilizada a temperatura mais alta (Esquema 5.8).



Esquema 5.8 – Síntese de via um protocolo otimizado **77** (SIMAS *et al.*, 2003).

Gigg *et al.* (1993), e depois Desai *et al.* (1994), mostraram que o bis-estânileno formado do acetal **75** poderia ser regioseletivamente dibenzilado nos grupos hidroxilas em C-3 e C-6. No entanto, fez-se o uso de quase o dobro da quantidade de Bu_2SnO utilizada aqui, além de alcançar um rendimento menor (Esquema 5.9).

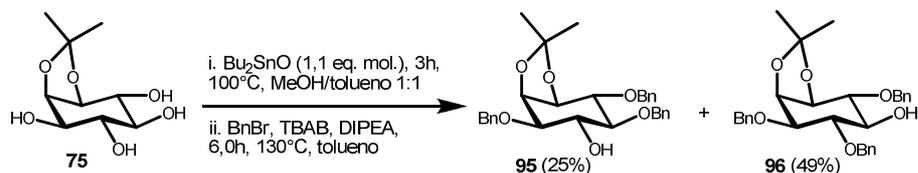


Esquema 5.9 – Síntese de **77** por Desai *et al.* (1994).

Quando se compara o resultados da literatura com os aqui apresentados, percebe-se, mais uma vez, a importância da presença da base (DIPEA) na regeneração dos acetais a partir dos intermediários haloestânilas. Isto resulta em aumento na velocidade das *O*-alquilações seguintes.

Recentemente, nosso grupo (DOS SANTOS FILHO, 2008) conseguiu realizar uma tripla ativação do acetal **75** utilizando o protocolo aqui apresentado, obtendo, no entanto, uma mistura de regioisômeros (Esquema 5.10). Este resultado, somado aos apresentados nesta dissertação (Esquemas 5.6 e 5.7), mostram que é possível controlar o número de *O*-

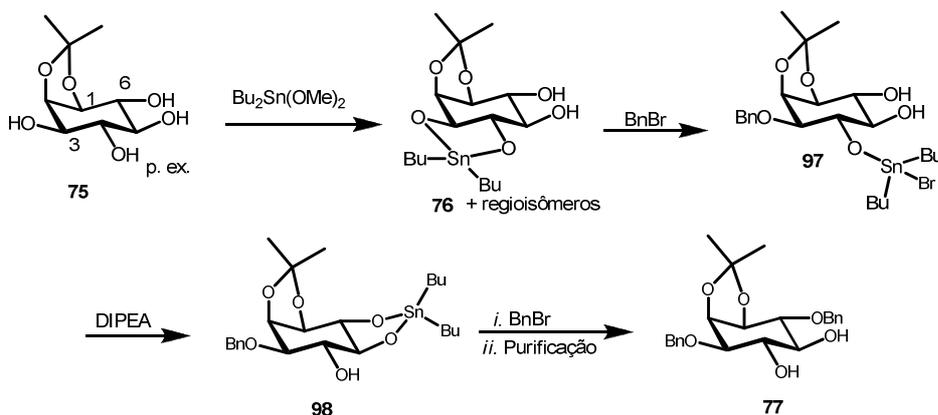
ativações e, por conseguinte, o de grupos de proteção introduzidos no poliol apenas com o controle da temperatura e da estequiometria.



Substrato reagiu a uma concentração de $\sim 0,3M$.

Esquema 5.10 – Síntese dos produtos tri-*O*-benzilados **95** e **96**.

Um possível mecanismo para a reatividade apresentada é o que se segue. O monoestanileno **76** reagiu com BnBr, produzindo o intermediário seletivamente monobenzilado (C_3) **97** (Esquema 5.11). Através de regeneração de estanileno mediada por DIPEA e rearranjo (Discussão detalhada na seção 5.8), esta espécie deu origem a um novo acetal estanileno **98**, o qual sofre mais uma reação com BnBr em C_6 . Então, o grupo $BrBu_2Sn$ é removido por meio da purificação em coluna de sílica, originando **77**.



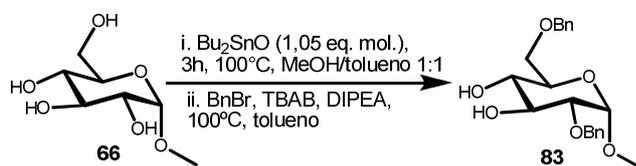
Esquema 5.11 – Evolução plausível da reação de proteção dupla do acetônio **75**.

O procedimento desenvolvido nesta dissertação de síntese de **77** mostra-se vantajoso com relação ao realizado por Gigg *et al.* (1993), Desai *et al.* (1994) e por Simas *et al.* (2003), pois devido ao processo de reuso do grupo ativador Bu_2Sn viabilizado nesse trabalho, uma quantidade significativamente inferior de Bu_2SnO pode ser empregada.

5.4 A reação do metil- α -D-glucopiranosídeo **66**

O glucosídeo **66** reagiu com Bu_2SnO (SIMAS *et al.*, 2003), resultando no intermediário monoestanileno, provavelmente como mais de uma espécie em equilíbrio.

Esta espécie reagiu com BnBr, levando a uma mistura, em bom rendimento do produto **83**, resultante da di-*O*-alquilação seletiva dos grupos hidroxila em C₂ e C₆ (Esquema 5.12) (QUIN & GRINDLEY, 1994).



Esquema 5.12 – Reação do *O*-metil-D-glucosídeo **83**.

O glucopiranosídeo **66** se mostrou mais resistente a di-*O*-benzilação via estanilenos quando comparado aos substratos anteriores. Prova disso é o tempo de reação maior para a obtenção do produto (Tabela 5.3). Nota-se que, novamente, a concentração do meio reacional foi importante para a dupla ativação, o que torna possível o controle do número de proteções também nesse substrato. Além disso, o ajuste da estequiometria dos reagentes foi também necessário para o maior rendimento do produto di-*O*-protegido.

Entrada	Tempo (h)	Concentração (M)	DIPEA (eq. mol.)	BnBr (eq. mol.)	Rendimento (%) de 83
1	21	~0,1	2	3	24*
2	44	0,3	3	6	89

Obs.: Reações realizadas a mesma temperatura

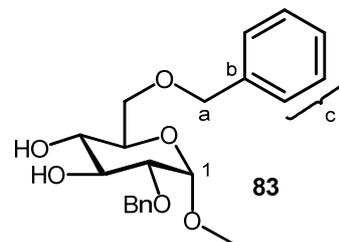
*56% do mono-*O*-benzilado

Tabela 5.3 – Comparação de tempos de reação na síntese de **83**.

A regioseletividade observada na reação de formação do diéter **83** já era esperada dado o padrão conhecido em reações de diproteção via acetais estanilenos (vide seção 1.2.5.), onde as posições primárias e, no caso de dióis trans cíclicos (6 membros), as posições equatoriais ladeadas por grupos axiais são favorecidas (HAQUE *et al.*; 1985; QUIN & GRINDLEY, 1994; GRINDLEY, 1998; BREDENKAMP, 1999).

Os dados de RMN-¹H (Espectro 11) e de RMN-¹³C/APT (Espectros 12 e 13) confirmaram a identidade do diéter **83**, onde se constatou que o produto é di-*O*-benzilado nas posições C₂ e C₆ (Tabela 5.4). Estes são consistentes com os dados da literatura (QUIN & GRINDLEY, 1994).

posição	δ_H (J, Hz)*	δ_C (mult)*
1	-	97.60 (CH)
a	4.54-4.72, m	73.18, 73.57 (CH ₂)
b		138.16 (Cq)
c	7.26-7.36, m	127.66, 128.02, 128.18, 128.40, 129.75, 129.75 (CH)
OH	2.73, l	
OCH ₃	3.34, s	55.21

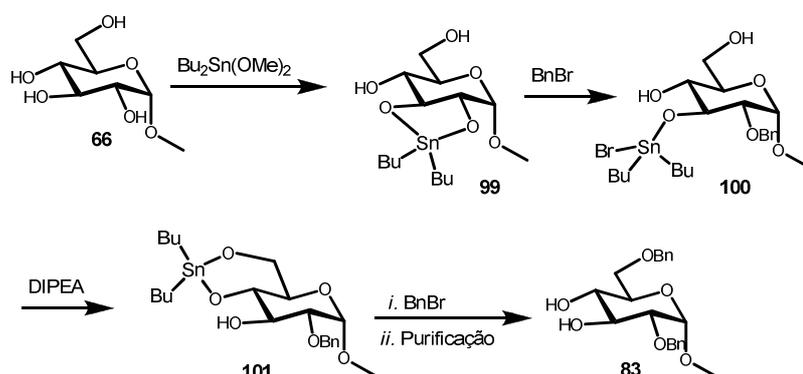


*Sinais de a, b e c referentes às duas benzilas.

Tabela 5.4 – Dados de RMN-¹H e ¹³C (em ppm) do produto di-O-benzilado **83**

O espectro de IV (Espectro 14) de **83** apresentou bandas em 3397 cm⁻¹ (larga, estiramento O-H), 3032-3014 (deformação axial de C-H de aromáticos), 900-699 (deformação angular fora do plano da ligações C-H do anel) e harmônicas (não assinaladas no espectro).

A possível evolução da formação de **83** é a que segue (Esquema 5.13). O glicosídeo **66**, ao reagir com o intermediário Bu₂Sn(OMe)₂, origina o acetal estanileno de cinco membros **99**, componente minoritário no equilíbrio entre espécies estanilenos (QIN & GRINDLEY, 1994). Seguindo a reatividade anteriormente explicitada, **99** é O-benzilado de maneira a formar o monoéter **100** (HAQUE *et al.*, 1985). Na presença de base (DIPEA), um derivado estanileno é formado *in situ*. A dinâmica envolvendo estas espécies se estabelece, sendo a espécie de 6 membros, **101**, a mais reativa comparada à do estanileno alternativo de 5 membros (C₃-C₄) (vide seção 1.2.5). E uma nova alquilação gera **83**.

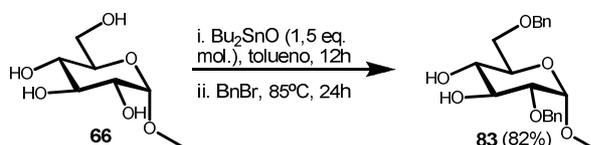


Esquema 5.13 – Evolução plausível da reação de proteção dupla do glicosídeo **83**.

Um controle significativo sobre a reação foi também observado aqui como fora para a síntese de **77** (seção 5.3). Em ambos os casos, restou uma porção 1,2-diol intocada, o que poderia levar ao prosseguimento da reação para uma terceira *O*-alquilação.

O detalhamento dos processos que respondem pela dinâmica do grupo Bu_2Sn entre as posições a serem ativadas será realizado mais adiante em uma discussão conjunta.

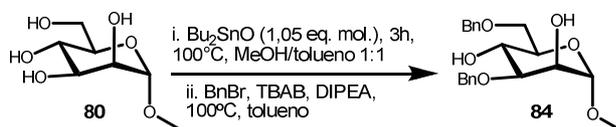
Quin & Grindley (1994) obtiveram o diéter **83** utilizando uma quantidade um pouco maior do reagente de estanho. Todavia, na etapa de *O*-alquilação, o BnBr foi utilizado como solvente, procedimento desvantajoso em se tratando de um reagente tóxico, irritante e relativamente oneroso. Mesmo assim, um rendimento um pouco menor foi obtido (Esquema 5.14).



Esquema 5.14 – Reação do *O*-metil-D-glucosídeo **83** por Quin & Grindley (1994) (adaptado).

5.5 A reação do metil- α -D-manopiranosídeo **80**

Após o resultado da reação alcançado com o glucosídeo, passamos a estudar a reação de um substrato com uma estrutura com padrão diferente de disposição dos grupamentos hidroxilas, manosídeo **80**. Esta substância reagiu com Bu_2SnO (SIMAS *et al*, 2003), resultando no intermediário monoestânico, provavelmente como mais de uma espécie em equilíbrio. Esta espécie reagiu com BnBr , originando **84** em rendimento moderado, resultante da di-*O*-alquilação seletiva dos grupos hidroxila em C_3 e C_6 (Esquema 5.15) (QUIN & GRINDLEY, 1994).



Substrato reagiu a uma concentração de $\sim 0,3\text{M}$.

Esquema 5.15 – Reação do *O*-metil-D-manosídeo **84**.

Assim como ocorreu com o glucosídeo **66**, o tempo de reação também influenciou no rendimento final de **84** (Tabela 5.5).

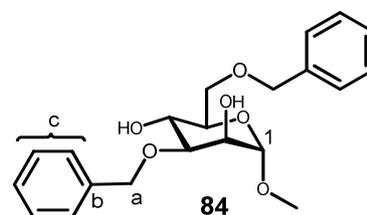
Entrada	Tempo (h)	Rendimento (%) de 84
1	32	40
2	44	55

Tabela 5.5 – Comparação de tempos de reação na síntese de **84**.

Diferentemente do ocorrido com o glucosídeo **66**, a posição axial em C₂ faz com que a benzilação ocorra na posição equatorial C₃ (QIN & GRINDLEY, 1994), embora em acilações haja inversão dessa seletividade (vide seção 1.2.5). Além disso, o prosseguimento da reação para um produto tri-*O*-benzilado, como poderia ocorrer com **77** (seção 5.3) e **83** (seção 5.4), não é possível visto que não resta outra porção 1,2 ou 1,3-diol para uma nova ativação.

Os dados do produto **84** e do seu derivado peracetilado foram coerentes com os da literatura (SZURMAI *et al.*, 1994; QIN & GRINDLEY, 1994). Verificou-se a dupla benzilação de **80** através dos espectros de RMN-¹H (Espectro 16) e de RMN-¹³C (Espectros 17), os quais apresentaram sinais referentes aos metilenos e hidrogênios aromáticos das benzilas (Tabela 5.6).

posição	δ_H (J in Hz)*	δ_C (mult)*
1	4.79	100,5
a	4.59-4.74, m	70.41, 73.66 (CH ₂)
b		137.89, 137.97 (Cq)
c	7.28-7.40, m	127.73, 127.95, 128.10, 128.42, 128.66, (CH)
OH	2.66, 2.75, l	
OCH ₃	3.39, s	55.00



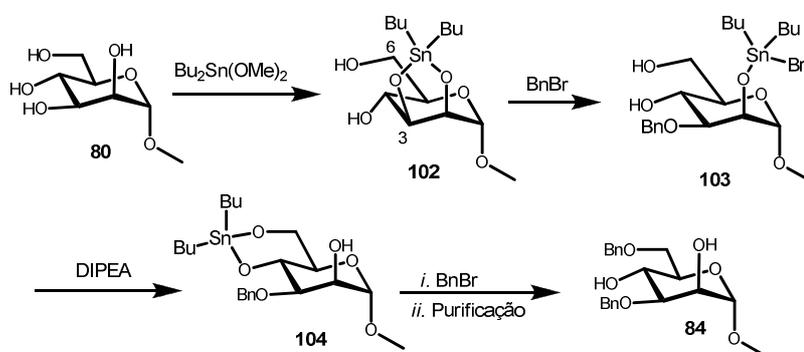
*Sinais de a, b e c referentes às duas benzilas.

Tabela 5.6 – Dados de RMN-¹H e ¹³C (em ppm) do produto di-*O*-benzilado **84**.

No espectro de IV (Espectro 18) houve a presença de bandas em 3439 larga (estiramento O-H), 3109-3031 (deformação axial de C-H de aromáticos), 847-699 (deformação angular fora do plano da ligações C-H do anel) e harmônicas (não assinaladas no espectro).

O manosídeo **80**, ao reagir com Bu₂SnO formou o acetal estanileno **102**, a qual em etapa posterior de *O*-alquilação produziu um derivado monobenzilado **103** em C₃ (Esquema 5.16). Acredita-se então que o acetal estanileno pode ser regenerado, nas condições

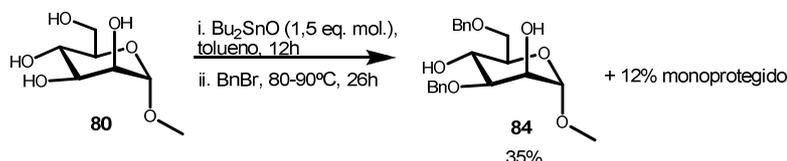
empregadas, formando o novo acetal estanileno **104**. Este reagiu com o eletrófilo presente no meio ativando a hidroxila primária, visto ser esta a mais reativa (DAVID & DE SENNYEY, 1979), originando **84**.



ativação de grupo hidroxila e aparente regeneração da espécie acetal estanileno

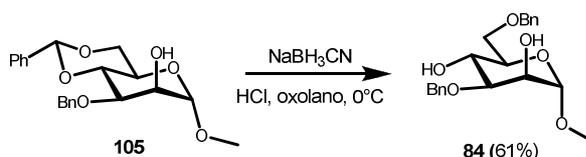
Esquema 5.16 – Evolução plausível da reação de proteção dupla do manosídeo **80**.

Qin & Grindley (1994) também haviam obtido **84** com um rendimento menor através do mesmo procedimento (Esquema 5.14) que o mesmo grupo havia utilizado para o glucosídeo **66**, onde o BnBr foi reagente e solvente (Esquema 5.17). Apesar das condições forçadas, esta síntese deu-se de maneira menos eficiente que a que desenvolvemos.

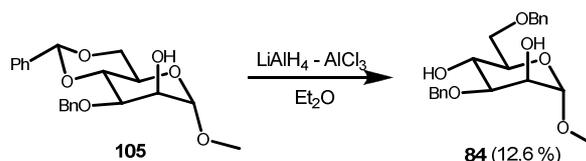


Esquema 5.17 – Reação do O-metil-D-manosídeo **84** por Qin & Grindley (1994) (adaptado).

A literatura reporta também a síntese de **84** por meio da reação de abertura redutiva de anel de acetal benzilideno, o que claramente mostra o uso de rotas mais longas para a mesma síntese. Assim, Noumi *et al.* (1984) e Szurmai *et al.* (1994) sintetizaram **84** a partir do manosídeo monobenzilado **105** utilizando procedimentos redutivos diferentes (Esquemas 5.18 e 5.19).

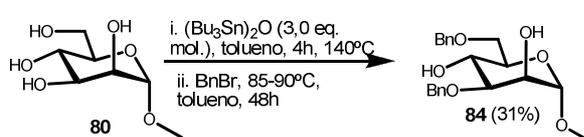


Esquema 5.18 – Síntese alternativa do manosídeo **84** por Noumi *et al.* (1984).



Esquema 5.19 – Síntese alternativa do manosídeo **84** por Szurmai *et al.* (1994).

Ogawa & Matsui (1978), utilizando excesso de $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2\text{O}$ e condições mais drásticas, conseguiram chegar a **84** com um rendimento menor, além de algum produto mono-*O*-benzilado (Esquema 5.20).



Esquema 5.20 – Síntese alternativa do manosídeo **84** por Ogawa & Matsui (1978).

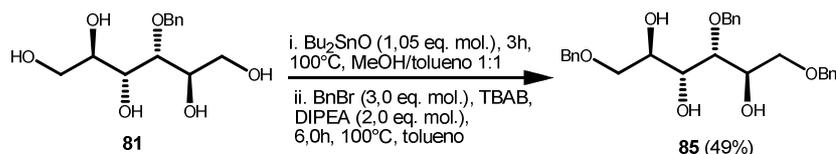
Assim, na presente dissertação se utilizou uma quantidade de reagente de estanho por porção diólica ativada menor que a preconizada pela literatura.

Verifica-se, também, que o manosídeo **84** se mostrou um substrato mais delicado frente a esta classe de reações. Neste contexto, a obtenção de um rendimento moderado do produto de diproteção direta seletiva de **84** mostra que o uso de DIPEA realmente aumenta a eficiência destas reações. Isto sugere que a base medeia a reforma de intermediários acetais estanilenos (Esquema 5.16; vide discussão mecanística detalhada mais adiante), os quais são mais reativos que haloestaniléteres formados *in situ* após a primeira etapa de *O*-proteção.

É obscura a origem da sensibilidade do manosídeo **84** frente a esta reação.

5.6 As reações do D-manitol mono-*O*-benzilado **81**

O derivado monoéter do D-manitol **81** (CORREA, 2005) foi convertido ao acetal monoestanileno correspondente (SIMAS *et al.*, 2003) e, então, reagido com BnBr para formar o produto tribenzilado **85** (Esquema 5.21), como projetado.



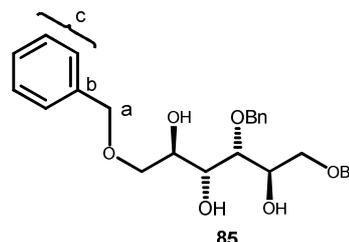
Substrato reagiu a uma concentração de ~0,3M.

Esquema 5.21 – Síntese do derivado do D-manitol **85**.

Seguindo o mesmo padrão de reatividade do glicerol (seção 5.2), as hidroxilas nas posições C₁ e C₆ foram preferenciais para a *O*-benzilação, mesmo com um número maior de hidroxilas livres em outras posições na estrutura.

A obtenção do manitol tribenzilado **85** foi confirmada por seu espectro de RMN-¹H (Espectro 20), onde são observados os sinais dos hidrogênios fenílicos e metilenos benzílicos condizentes com 3 grupos benzila. O espectro de RMN-¹³C/APT (Espectros 21 e 22) mostra sinais relativos aos carbonos metilênicos, metínicos e quaternários das benzilas (Tabela 5.7).

posição	δ_H (J in Hz)*	δ_C (mult)*
a	4.49-4.58, 4.64, m	70.94, 71.88, 73.47, 73.51, 73.85 (CH ₂) ^a
b		137.74, 137.87 (Cq)
c	7.25-7.36, m	127.83, 127.86, 127.90, 127.95, 128.11, 128.47 (CH)



*Sinais de a, b e c referentes às três benzilas; a) Todos os grupos CH₂ da estrutura

Tabela 5.7 – RMN-¹H e ¹³C parciais em ppm do produto tri-*O*-benzilado **85**.

Além da integração do espectro de RMN-¹H, a análise elementar e o dado de EM-ESI do produto confirmaram a presença de três benzilas na molécula.

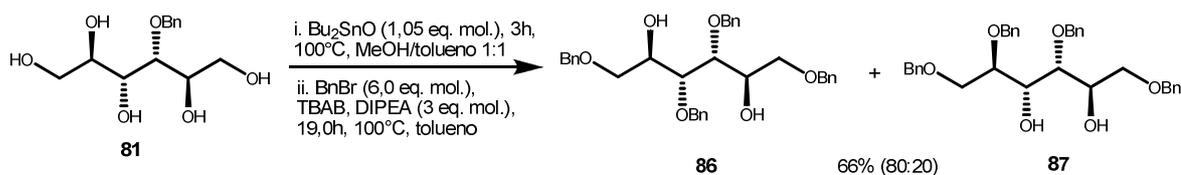
O espectro de IV (Espectro 23) apresenta uma banda larga em 3424 cm⁻¹ (estiramento da ligação O-H), 3087-3030 cm⁻¹ (deformação axial C-H do aromático), 2000-1667 cm⁻¹ (harmônicas de combinação, 1605-1496 cm⁻¹ (deformação axial de C=C do anel aromático) e na região 906-698 cm⁻¹ (deformação angular fora do plano C-H) referentes às benzilas.

A substância **85** é inédita.

O controle do tempo de reação e a escolha da temperatura reacional da segunda etapa da reação foram necessários para evitar que uma terceira *O*-alquilação ocorresse de

forma preponderante. O rendimento moderado da formação de **85** deve-se principalmente à formação de produtos de tri-*O*-proteção direta (CCF; não quantificados) (vide infra). Os experimentos mostraram ser mais difícil controlar a reação de **85** que à dos polióis cíclicos, possivelmente devido à maior liberdade conformacional deste derivado do D-manitol. Isto acarreta em menor barreira energética entre diferentes etapas. Na tentativa de contornar esse problema, uma reação a uma temperatura mais baixa (80-85 °C, 11h) foi realizada, contudo, um rendimento menor de **85** foi obtido (41%), sugerindo que é mais vantajoso manter a temperatura alta e ajustar a estequiometria.

Quando há um aumento do tempo de reação e na estequiometria dos aditivos (BnBr e DIPEA), verifica-se a ocorrência de uma *O*-benzilação adicional, ocasionada pela presença de porções 1,2 e 1,3-diol remanescentes. Prova disso é a formação de produtos tetra-*O*-benzilados a partir do derivado monoéter do D-manitol **81** aplicando o mesmo protocolo (Esquema 5.22).



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

Esquema 5.22 – Síntese dos derivados do D-manitol **86** e **87**.

Os espectros de RMN-¹H e RMN-¹³C (Espectros 25 e 26) confirmam a formação de produtos tetra-*O*-benzilados (Tabela 5.8 e Tabela 5.9). Também foram realizados experimentos de HSQC (Espectro 27), HMBC (Espectro 28) e NOESY (Espectro 29) do produto principal **86**. O produto majoritário **86** apresentou uma simplicidade nos espectros condizente com a estrutura simétrica apresentada (Figura 5.1).

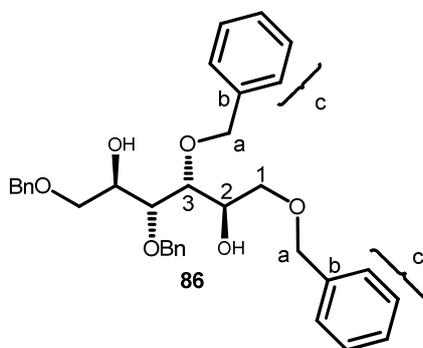


Figura 5.1 – Estrutura de **86**.

posição	δ_H (J in Hz)*	δ_C (mult)*	HMBC*
1	3.61-3.71, m	71.26 (CH ₂)	a, OH
2	4.08, l	69.92 (CH)	1, 3, OH, a
3	3.90-3.92, m	78.22 (CH)	1, 2, OH, a
a	4.50-4.70, m	73.43, 73.88 (CH ₂)	1,3, c
b		137.93, 138.07 (Cq)	a, c
c	7.28-7.40, m	127.77, 127.83, 127.94, 128.27, 128.36, 128.46 (CH)	c (vizinhos), a

*Sinais de a, b e c referentes às quatro benzilas

Tabela 5.8 – Dados espectroscópicos do produto tetra-*O*-benzilado **86**.

Os dados de **86** foram consistentes com os da literatura (NESS *et al.*, 1970). O regioisômero secundário **87** apresentou uma maior complexidade no espectro de RMN-¹H (Espectro 26; Tabela 5.9). Considerando as informações acumuladas sobre a reatividade de derivados estanilenos, podemos supor ter este a estrutura apresentada (Figura 5.2).

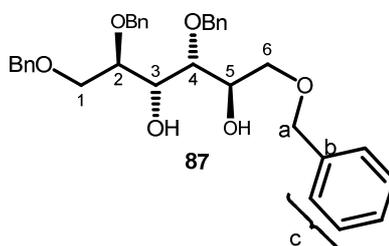


Figura 5.2 – Estrutura de **87**.

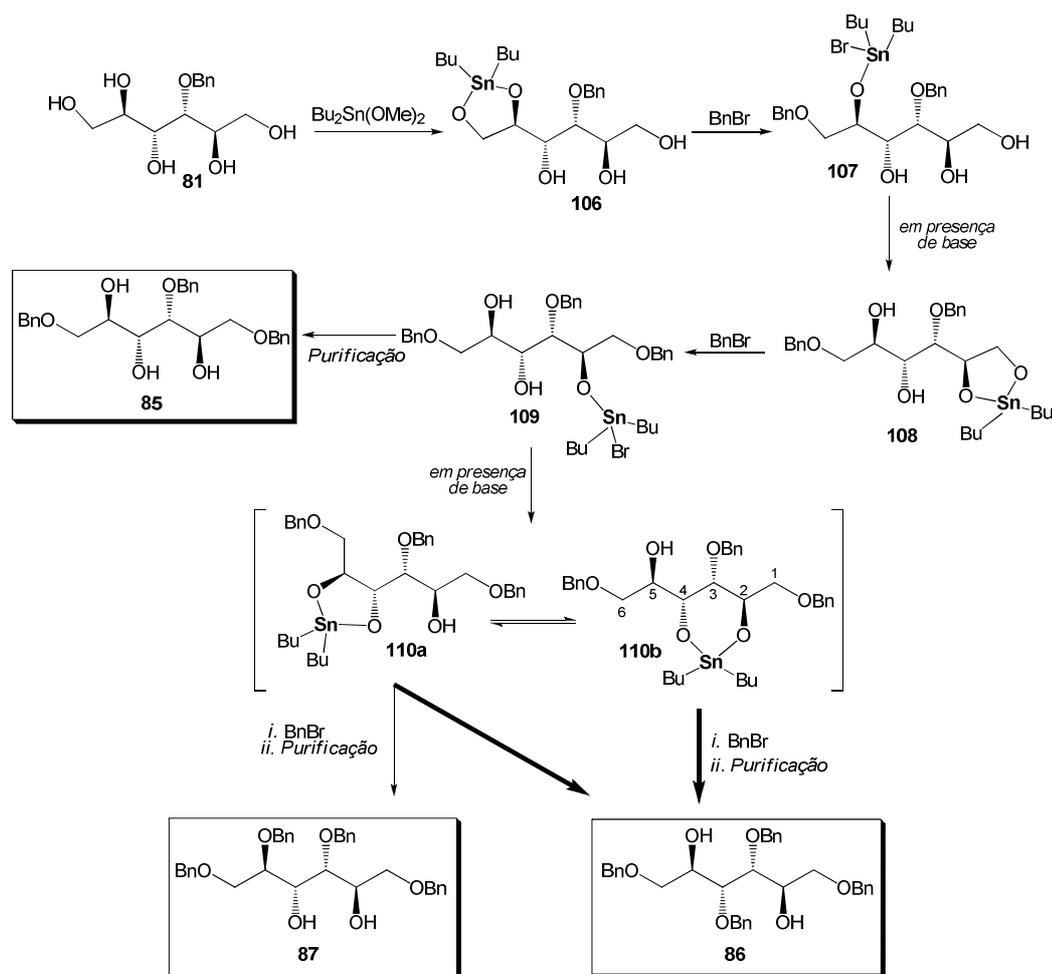
posição	δ_H (J in Hz)*
1-6	3.60-4.09, múltiplos sinais
a	4.35-4.76, m
c	7.14-7.41, m

*Sinais de a, b e c referentes às quatro benzilas

Tabela 5.9 – RMN-¹H em ppm do produto tetra-*O*-benzilado **87**.

Os espectros de IV (Espectros 30 e 33) de ambos os produtos mostraram bandas características de grupos benzila na estrutura, no entanto, o espectro não foi conclusivo visto que o material de partida já possuía esse tipo de grupo.

O derivado do D-manitol **81** ao reagir com Bu_2SnO forma acetal de estânico, dentre eles **106**, o qual sofre a primeira *O*-alquilação obedecendo à reatividade apresentada na seção anterior. O éter de haloestânica **107** formado, após migração (vide introdução) ou outros processos de troca de grupo alcóxido, na presença da base, regenera novos acetal de estânico, dentre eles **108**. Este por sua vez, sofrendo novamente a alquilação gera **85** (Esquema 5.23). No entanto, a reação pode prosseguir ocasionando uma terceira *O*-benzilação, via os acetais regenerados **110a** e **110b**, os quais estão em equilíbrio, gerando os regioisômeros **86** e **87**. Provavelmente, um fator importante no direcionamento da regioquímica obtida é o equilíbrio entre **110a** e **110b**. Apesar do acetal de estânico de 5 membros (**110a**) ser mais reativo do que o de 6 membros (**110b**), o oxigênio da posição 4 participa das duas formas de acetais formadas, o que aumenta a sua probabilidade de ser ativado e, conseqüentemente, benzilado. Além disso, em **110b**, a posição O_2 possui um impedimento estérico das benzilas vizinhas de ambos os lados, fazendo com que nessa estrutura de equilíbrio, O_4 seja mais acessível à reação.

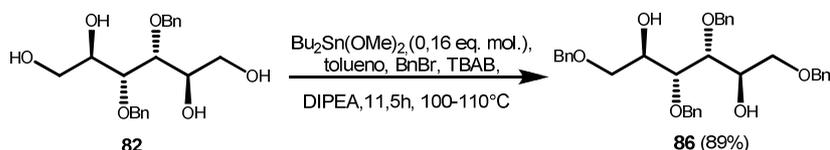


Esquema 5.23 – Evolução das espécies contendo estanho na síntese de **85**, **86** e **87**.

Os resultados das reações do manitol **81** mostram que é possível realizar um controle das do número de *O*-alquilações essencialmente por intermédio da estequiometria. Assim, por meio de um mesmo protocolo básico, é possível selecionar a formação dos produtos específicos de *O*-alquilação de um poliol alifático apenas por esse ajuste estequiométrico, dispensando a necessidade de proteções adicionais na manipulação regioseletiva dessas substâncias. Do mesmo modo, chegou-se a uma tripla ativação com apenas 1 eq. mol. do reagente de estanho, diferentemente do preconizado pela literatura (DAVID & HANESSIAN, 1985; GRINDLEY, 1998; DURÉAULT *et al.*, 1991).

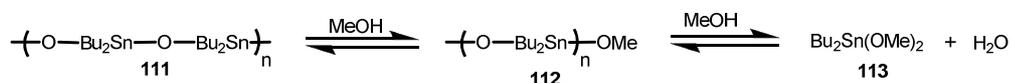
5.7 Reação catalítica para a proteção dupla direta e seletiva do derivado do D-manitol **82**

Com a compreensão de que havia um processo iterativo de reuso *in situ* do grupo Bu_2Sn nas reações apresentadas até aqui, decidimos testar um procedimento catalítico subestequiométrico (Esquema 5.24). Numa primeira etapa, Bu_2SnO (0,16 eq. mol.) em metanol foi aquecido para a obtenção de $\text{Bu}_2\text{Sn}(\text{OMe})_2$, já que este é mais solúvel que o reagente precursor (Esquema 5.25). Em seguida, **82** (DOS SANTOS FILHO, 2008) reagiu com BnBr na presença deste reagente de estanho pré-formado, o qual atuou como catalisador. O produto de *O*-benzilação dupla desejado, **86**, foi formado eficientemente.



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

Esquema 5.24 – Procedimento catalítico na síntese do D-manitol tetrabenzilado **86**.



Esquema 5.25 – Pré-formação do precursor de acetal de estanileno $\text{Bu}_2\text{Sn}(\text{OMe})_2$ (**113**).

O uso de aparato especial para remoção azeotrópica de água na reação de formação de $\text{Bu}_2\text{Sn}(\text{OMe})_2$ também se mostrou desnecessário (SIMAS *et al.*, 2003).

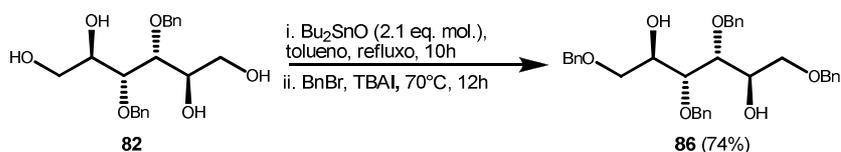
Empregamos o reagente de estanho solúvel como uma forma de minimizar o problema da baixa solubilidade do poliol **82**. Percebe-se a formação de duas fases líquidas

no início da reação que, conforme o material de partida e, possivelmente, o intermediário triéter são consumidos, se transformam em apenas uma fase.

Esta é a primeira ocorrência de O-alkilação catalisada por organoestanhos.

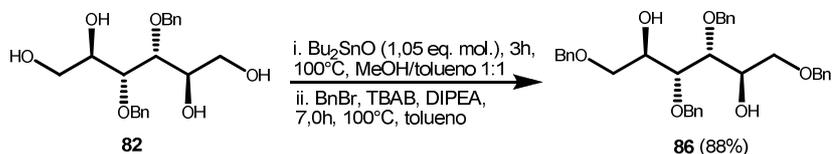
Os dados físicos do produto confirmaram se tratar do derivado simétrico tetra-O-benzil-D-manitol **86**.

Na literatura, há um caso de reação semelhante realizada (DURÉAULT *et al.*, 1991) na síntese de **86** (Esquema 5.26). No entanto, no caso citado, o reagente de estanho foi usado na forma clássica, ou seja, em quantidade equivalente ao número de porções diólicas a serem ativadas.



Esquema 5.26 – Síntese do derivado do D-manitol **86** por DURÉAULT *et al.* (1991).

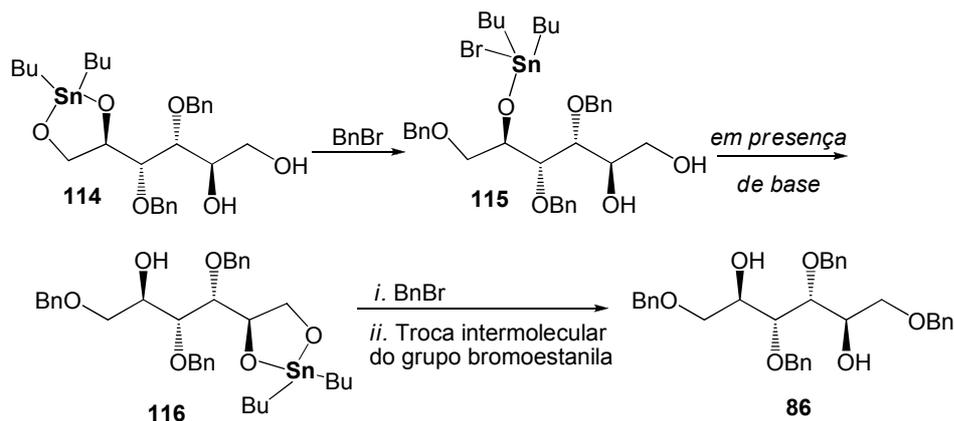
Recentemente, em uma investigação paralela de nosso grupo (DOS SANTOS FILHO, 2008) essa reação foi executada via o uso de 1,05 eq. mol. de Bu_2SnO para produzir o mesmo rendimento apresentado nesse trabalho (Esquema 5.27).



Substrato reagiu a uma concentração de $\sim 0,3\text{M}$.

Esquema 5.27 – Síntese do manitol tetrabenzilado **86**.

A evolução dessa reação se assemelha com a apresentada anteriormente (seção 5.6 Esquema 5.23). É fortemente dependente dos processos dinâmicos de migração intra- e intermolecular do grupo ativador (Bu_2Sn) (vide seção 1.2.6.1). Verificou-se que esse último é favorecido em misturas concentradas como a utilizada nesse trabalho. Assim, o derivado do D-manitol **82** forma o acetal estanileno **114** ao reagir com $\text{Bu}_2\text{Sn}(\text{OMe})_2$. Esse acetal produz um derivado tribenzilado **115** em etapa posterior de O-alkilação (Esquema 5.28). Acredita-se então que o acetal estanileno pode ser regenerado, nas condições empregadas, formando o novo acetal estanileno **116**. Este reagiu com o eletrófilo presente no meio, ocasionando **86**. Muito provavelmente, o grupo bromoestanila de **115** é transferido à outra molécula e vice-versa, acarretando na formação de **116**.



Esquema 5.28 – Evolução das espécies contendo estanho na síntese de **86**.

5.8 Racionalização Mecânica 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 & MALLERON, 2000; ZHANG & WONG, 2002) e tripla ativação (DAVID, 2001) em reações rápidas (acilações, etc.), podemos discutir a dinâmica da poliativação das hidroxilas via estanilenos:

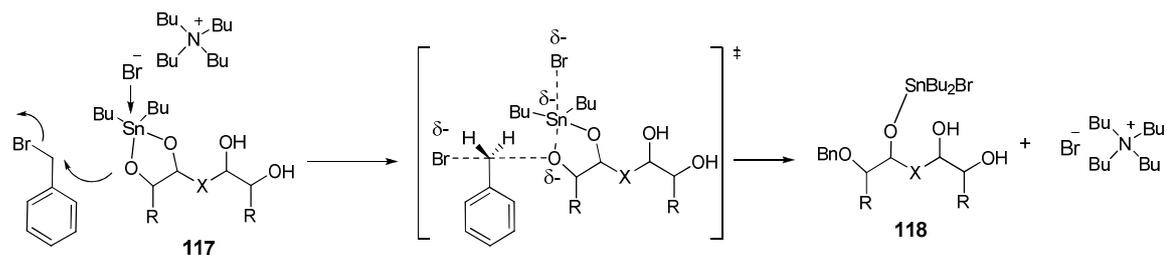
1. O primeiro estágio de reação do monoestanileno produz haloestaniléteres **118**, logo após a *O*-alquilação de **117** (Esquema 5.29) (DOS SANTOS FILHO, 2008).

2. No caso de haver um grupo hidroxila vizinho, o acetal estanileno **119** poderia ser formado sob a ação da base. Na ausência deste grupo, ou no caso de fatores geométricos impedirem a formação de espécies como **119**, 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 **120**, 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.

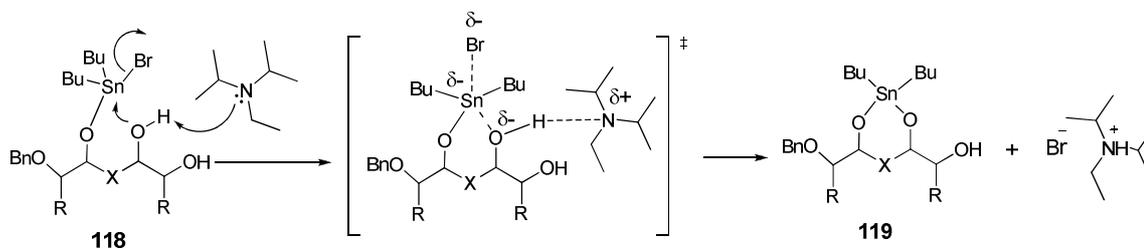
4. O grupo Bu_2SnBr poderia ser usado para novas ativações de porções diólicas.

5. Imediatamente após cada etapa de *O*-alquilação ou ciclo de reação, o grupo Bu_2SnBr permanece ligado à estrutura do produto e, sendo necessário, é transferido para outra molécula. Isto é favorecido em meios mais concentrados, como evidenciado experimentalmente por esta dissertação.



Esquema 5.30 – Mecanismo proposto para a *O*-benzilação com auxílio de nucleófilo.

Supomos que o DIPEA, a base escolhida por seu impedimento estérico (não nucleofílica) para a execução das reações, desprotona um grupo hidroxila adjacente, o que resulta em regeneração de acetal de estanileno, ao mesmo tempo em que o brometo é trapeado pelo cátion amônio formado ou pelo TBAB (Esquema 5.31).



Esquema 5.31 – Mecanismo proposto para a regeneração dos acetais estanileno pela base.

6 CONCLUSÃO

Com os resultados obtidos, evidenciou-se a importância da base (DIPEA) para a dinâmica das reações de *O*-benzilação múltipla direta mediada por organoestanhos. Provavelmente, a base viabiliza a regeneração de acetal de estanileno, espécies mais reativas que os bromoestanoléteres intermediários. A nova dinâmica estabelecida para os acetais de estanileno aumenta a economia atômica das reações mediadas por estas espécies organometálicas. A concentração do meio mostrou-se crucial nesse processo iterativo, evidenciando a importância das transferências (intermoleculares) do grupo Bu_2Sn . Estabelecemos que este fator reforça o efeito de aceleração da base. Além disso, o controle do número de proteções, através da modulação da reação, mostrou-se mais dependente da combinação de temperatura adequada e estequiometria justa. Com uma versão estequiométrica e catalítica, esse protocolo apresentou flexibilidade significativa na medida em que tornou possível a sua aplicação em reações de polióis diversos com graus de dificuldade diferenciados. O estabelecimento desse método catalítico pode ser considerado uma prova adicional da regeneração de acetais de estanilenos no meio reacional. Em suma, uma nova metodologia de proteção múltipla direta e seletiva de polióis mediada por acetais de estanileno foi estabelecida (SIMAS *et al.*, 2009). Por sua praticidade e eficiência, esta promete facilitar o trabalho sintético baseado no uso de polióis como materiais de partida.

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 sob Ar. *i*Pr₂NEt (DIPEA) foi seco sobre CaH₂ e destilado sob Ar. BnBr foi tratado com CaH₂, decantado, transferido para um equipamento de destilação a seco e destilado sobre vácuo. Ac₂O foi tratado com P₂O₅ sob aquecimento a 50-60°C por 1h, decantado, transferido para aparelhagem de destilação seca e, posteriormente, destilado sob Ar. A H₂O utilizada foi destilada.

Quando não mencionado, os materiais de partida utilizados estavam disponíveis comercialmente.

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.

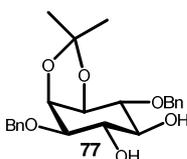
Espectros de IV foram obtidos através de um espectrofotômetro Nicolet FT-IR Magna 760 em pastilha de KBr (para amostras sólidas) ou em filme (para amostras líquidas), na faixa compreendida entre 4000-600 cm⁻¹. As análises elementares foram executadas em uma unidade Perkin-Elmer CHN2400. As rotações específicas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

Nos ensaios enzimáticos bem sucedidos, foram utilizada lipase imobilizada comercial Novozym® 435 (lipase B de *Candida Antarctica*) fornecida pela Novo Nordisk (Dinamarca) e o suporte Accurel® MP 1000 da Membrana GmbH (Alemanha). Os experimentos foram realizados em frascos fechados, termostatizados e agitados magneticamente. Os ensaios foram acompanhados por CCF (CUNHA, 2008). Filtração simples e uma evaporação cuidadosa do solvente foram realizadas antes das purificações.

As análises cromatográficas para cálculo do excesso enantiomérico foram realizadas por cromatógrafo Shimadzu 10A VP, bomba LC-10 AD, Detector de Rede de Diodos (DAD) M10A VP, munido de coluna de fase estacionária quiral Chiralcel OD-H (4 x 250mm). O programa computacional para a manipulação dos dados foi o Class-VP (Shimadzu). Todas as amostras utilizadas nas análises foram filtradas com filtro de PTFE (0,45 µm) Target.

7.2 Procedimentos experimentais

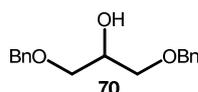
7.2.1 Procedimento representativo para as reações de proteção múltipla direta mediada por espécies dialquilestanho: Síntese do diéter **77**



A mistura de Bu_2SnO (0,236 g; 0,95 mmol) e o acetal **75** (0,200 g; 0,91 mmol) em uma mistura de tolueno/metanol 1:1 (7,0 mL; 0,13M) foi aquecida a 100°C por 3h sob agitação, e em atmosfera de argônio. Depois do resfriamento a temperatura ambiente, os voláteis foram removidos a vácuo, tolueno anidro (5-10 mL) foi adicionado ao resíduo e depois removido a vácuo, sendo o resíduo obtido deixado sob alto vácuo por 40min. Então, a este foram adicionados seqüencialmente: TBAB (0,177 g; 0,55 mmol), tolueno (3,0 mL; 0,30M), BnBr (0,33 mL; 2,73 mmol) e DIPEA (0,24 mL; 1,36 mmol). Essa mistura obtida sob agitação foi aquecida a 110°C (5,5h) e a 120°C (3h), sob atmosfera de argônio. A reação foi monitorada por CCF-2D. Finalmente, a evaporação dos voláteis produziu um resíduo, que foi purificado por cromatografia em coluna (eluição com misturas acetato de etila/hexano 5:95, 60:40, 70:30; metanol:acetato de etila 2:98) para fornecer **77** (0,2580g; 71%). **IV (KBr)** $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$ 3411 (l), 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; **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl_3), δ 1.37 (s, 3H), 1.52 (s,3H), 2.70 (s, OH), 3.40 (t, 1H, $J = 9.48 \text{ Hz}$), 3.54-3.59 (m, 2H), 3.97 (t, 1H, $J = 9.48 \text{ Hz}$), 4.12 (dd, 1H, $J = 5.20 \text{ Hz}$, 6.90

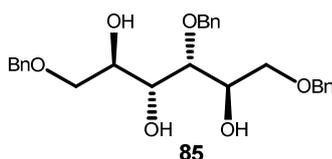
Hz), 4.33 (t, 1H, $J = 4.11$ Hz), 4.69-4.97 (m, 4H), 7.28-7.44 (m, 10H); **RMN-¹³C** (50.30 MHz, CDCl₃), δ 25.79(CH₃), 27.87 (CH₃), 71.42 (CH), 72.51 (CH₂), 72.87 (CH), 73.20 (CH₂), 73.90 (CH), 76.87 (CH), 79.07 (CH), 81.82 (CH), 109.79 (C), 127.61 (CH), 127.64 (CH), 127.90 (CH), 127.97 (CH), 127.98 (CH), 128.03 (CH), 128.06 (CH), 128.22 (CH), 128.26 (CH), 128.35 (CH), 137.71 (C), 137.98 (C); **EM-ESI**: $m/z = 399.2$ [M-H].

7.2.2 Síntese do diéter 70



Bu₂SnO (0,290 g; 1,16 mmoles); glicerol comercial (**19**) (0,102 g; 1,11 mmol) em tolueno/metanol 1:1 (8,6 mL; 0,13M) (Formação do derivado acetal de estanileno); TBAB (0,215 g; 0,66 mmol); tolueno (3,6 mL; 0,30M); BnBr (0,40 mL; 3,33 mmoles); DIPEA (0,39 mL; 2,22 mmoles) (Etapa de *O*-alquilação), foram tratados conforme procedimento representativo (seção 7.2.1) (100 °C, 3h para a formação do acetal de estanileno; 100 °C, 8h 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, 35:65) para fornecer **70** (0,2867 g; 95 %). **IV (KBr)** ν_{\max} cm⁻¹ 3428 (l), 2962, 2929, 2856, 2532, 1712, 1671, 1619, 1452, 1376, 1240, 1221, 1090, 1048, 1029, 914, 753, 734, 699; **RMN-¹H** (200 MHz, CDCl₃), δ 2.50 (d, OH, $J = 4.40$ Hz), 3.53-3.57 (m, 4H), 3.92-4.12 (m, 1H), 4.56 (s, 4H), 7.08-7.53 (m, 10H); **RMN-¹³C / APT** (50.30 Hz, CDCl₃), δ 69.44(CH), 71.20 (CH₂), 73.29 (CH₂), 127.58 (CH), 127.58 (CH), 128.27 (CH), 137.84 (C); **Análise Elementar calculada para C₁₇H₂₀O₃**: C, 74.97; H, 7.40. **Obtida**: C, 74.38; H, 6.99; **EM-ESI**: $m/z = 271.2$ [M-H].

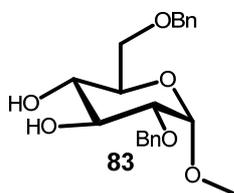
7.2.3. Síntese do triéter 85



Bu₂SnO (0,08 g; 0,31 mmol); **81** (0,077 g; 0,30 mmol) em tolueno/metanol 1:1 (2,3 mL; 0,13M); TBAB (0,057 g; 0,18 mmol) em solução de tolueno (1,0 mL; 0,30M) (Formação

do derivado acetal de estanileno); BnBr (0,11 mL; 0,89 mmol); DIPEA (0,10 mL; 0,59 mmol) (Etapa de *O*-alquilação), foram tratados conforme procedimento representativo (seção 7.2.1) (100°C, 3h para a formação do acetal de estanileno; 100°C, 6h 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, 35:65, 55:45) para fornecer **85** (0,0655 g; 49 %). $[\alpha]_D = +10.4^\circ$ (*c* 1.51, CHCl₃); **IV (KBr)** ν_{\max} cm⁻¹ 3424 (l), 3087, 3063, 3030, 2922, 2865, 1605, 1586, 1496, 1454, 1400, 1364, 1310, 1260, 1208, 1090, 1073, 946, 906, 737, 698, 607; **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃), δ 2.53 (s, 3OH), 3.58-3.67 (m, 3H), 3.75-3.84 (m, 3H), 3.89 (d, 1H, *J* = 6.82 Hz), 4.02-4.06 (m, 1H), 4.49-4.58 (m, 4H), 4.64 (s, 2H), 7.25-7.36 (m, 15H); **RMN-¹³C / APT** (100.62 Hz, CDCl₃), δ 70.37(CH), 70.44 (CH), 70.94 (CH₂), 71.11 (CH), 71.88 (CH₂), 73.47 (CH₂), 73.51 (CH₂), 73.85 (CH₂), 76.87 (CH), 127.83 (CH), 127.86 (CH), 127.90 (CH), 127.95 CH), 128.11 (CH), 128.47 (CH), 137.74 (C), 137.87 (C); **Análise Elementar calculada para C₂₇H₃₂O₆**: C, 71.66; H, 7.13. **Obtida**: C, 71.61; H, 7.09; **EM-ESI**: *m/z* = 475.2 [M+Na]⁺.

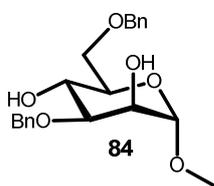
7.2.4. Síntese do diéter **83**



Bu₂SnO (0,135 g; 0,514 mmol); α -metil-glicopiranosídeo comercial **66** (0,100 g; 0,52 mmol) em tolueno/metanol 1:1 (4,0 mL; 0,13M) (Formação do derivado acetal de estanileno); TBAB (0,100 g; 0,31 mmoles) em solução de tolueno (1,8 mL; 0,13M); BnBr (0,19 mL + [depois de 6h] 0,19 mL; 3,11 mmoles); DIPEA (0,18 mL + [depois de 6h] 0,09 mL; 1,55 mmol) (Etapa de *O*-alquilação), foram tratados conforme procedimento representativo (seção 7.2.1) (100°C, 3h para a formação do acetal de estanileno; 100°C, 44h 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, 50:50, 70:30; acetato de etila; acetato de etila:metanol: 2:98) para fornecer **83** (0,1719 g; 89 %). $[\alpha]_D = +63.2^\circ$ (*c* 1.8, CHCl₃) *lit.* +59.8° (QIN & GRINDLEY, 1994); **IV (KBr)** ν_{\max} cm⁻¹ 3397 (l), 3032, 3014, 2923, 2874, 1495, 1454, 1376, 1340, 1196, 1146, 1099, 1112, 1085, 1063, 1044, 1026, 920, 900, 850, 758, 740, 699; **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃), δ 2.73 (s, 1OH), 3.34 (s, 2H), 3.36-3.39 (m,

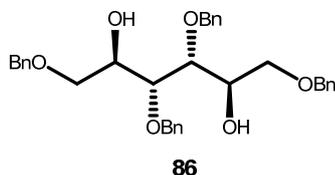
1H), 3.57-3.61 (m, 1H), 3.67-3.73 (1H, s), 7-3.73 (m, 3H), 3.91 (t, 1H, $J = 9.09$ Hz), 4.54-4.72 (m, 5H), 7.26-7.36 (m, 10H); **RMN-¹³C** (100.61 MHz, CDCl₃), δ 55.06 (CH₃), 69.29 (CH₂), 69.74 (CH), 70.71 (CH), 72.85 (CH), 72.91 (CH₂), 73.40 (CH₂), 79.02 (CH), 97.60 (CH), 127.50 (CH), 127.92 (CH), 128.01 (CH), 128.23 (CH), 128.37 (CH), 129.57 (CH), 129.61 (CH), 129.79 (CH), 137.76 (C), 137.80 (C); **Análise Elementar calculada para o derivado 3,4-di-O- acetilado (C₂₁H₂₆O₆):** C, 65.49; H, 6.60. **Obtida:** C, 65.53; H, 6.53; **EM-ESI:** $m/z = 373$ [M-H]⁻.

7.2.5. Síntese do diéter 84



Bu₂SnO (0,135 g; 0,54 mmol); α -metil-manopiranosídeo **80** (0,100 g; 0,52 mmol) em tolueno/metanol 1:1 (4,0 mL; 0,13M) (Formação do derivado acetal de estanileno); TBAB (0,100 g; 0,31 mmoles) em solução de tolueno (1,8 mL; 0,30M); BnBr (0,19 mL + [depois de 16h] 0,19 mL; 3,11 mmoles); DIPEA (0,18 mL + [depois de 16h] 0,09 mL; 1,55 mmol) (Etapas de *O*-alquilação), foram tratados conforme procedimento representativo (seção 7.2.1) (100 °C, 3h para a formação do acetal de estanileno; 100 °C, 44h 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, 30:70, 50:50, 70:30; acetato de etila) para fornecer **84** (0,1065 g; 55 %). $[\alpha]_D = +34.1^\circ$ (c 7.4, CHCl₃) *lit.* $+29.4^\circ$ (SZURMAI *et al.*, 1994); **IV (KBr)** ν_{\max} cm⁻¹ 3439 (l), 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, CDCl₃), 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, CDCl₃), 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; **Rotação específica para o derivado di-O- acetilado** ($[\alpha]_D$) = $+7.7^\circ$ (c 5.5, CDCl₃) *lit.* $+8.0^\circ$ (SZURMAI *et al.*, 1994); **EM-ESI:** $m/z = 373.2$ [M-H]⁻.

7.2.7. Procedimento catalítico para as reações de proteção múltipla direta mediada por espécies dialquilestanho: Síntese do tetraéter **86**



Bu_2SnO (5,5 mg; 0,022 mmol) em metanol (2,2 mL; 0,01M em relação ao Bu_2SnO) foi aquecido a 100°C por 2,5h sob agitação, e em atmosfera de argônio. A mistura apresentou limpidez com 30 min de reação. Depois do resfriamento à temperatura ambiente, os voláteis foram removidos a vácuo, tolueno anidro (5-10 mL) foi adicionado ao resíduo e depois removido a vácuo, sendo o resíduo obtido deixado sob alto vácuo por 40min. Então, adicionou-se seqüencialmente ao resíduo: **82** (0,050 g; 0,138 mmol), TBAB (0,014 g; 0,044 mmol), tolueno (1,5 mL; 0,10M em relação a **82**); BnBr (0,05 mL; 0,439 mmol) e DIPEA (0,05 mL; 0,292 mmol). Essa mistura obtida sob agitação foi aquecida a $100\text{-}110^\circ\text{C}$ (11,5h) sob atmosfera de argônio. Verificado o término da reação, a evaporação dos voláteis produziu um resíduo, que foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila:hexano 5:95, 15:85, 30:70) para fornecer **86** (0,066g; 89%).

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.
- Al-Mughaid, H.; Grindley, T. B. *Carbohydr. Res.* **2004**, *339*, 2607.
- Augé, C.; David, S.; Veyrières, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 375-376.
- Bates, P.A.; Hursthouse, M.B.; Davies, A.G.; Slater, S. D. *J. Organomet. Chem.* **1989**, *363*, 45-60.
- Bredenkamp, M. W. *S.-Afr. Tydskr. Chem.* **1999**, *52*, 56-68.
- Bredenkamp, M.; Spies, H. Van Der Merwe, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 547-550.
- 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.
- Correa, J. P. A. *Comunicação Pessoal – Iniciação Científica*, **2005**.
- Da Silva, A.A.T. *Comunicação Pessoal – Iniciação Científica*, **2002**.
- 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.
- David, S.; Eustache, J.; Lubineau, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1974**, 2274-2278.
- 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.; Schnetz, N. *Carbohydr. Res.* **1994**, *258*, 135-144.
- Dong, H.; Pei, Z.; Byström, S.; Ramström, O. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1499-1502.
- Dos Santos Filho, T. J. **Estudo de uma Nova Metodologia de Proteção Múltipla Direta e Seletiva de Polióis Via Organoestanhos. Dissertação** (Mestrado em Química de Produtos Naturais)—Universidade do Federal do Rio de Janeiro, Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais, Rio de Janeiro, **2008**.
- Duréault, A.; Portal, M.; Depezay, J. C. *Synlett*, **1991**, *4*, 225.
- Fasoli, E.; Caligiuri, A.; Servi, S.; Tessaro, D. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2006**, *244*, 41-45.
- Gigg, J.; Gigg, R.; Martín-Zamora, E. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2827-2830.
- Grindley, T. B. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1998**, *53*, 17-142.
- Grindley, T. B.; Thangarasa, R. *Can. J. Chem.* **1990**, *68*, 1007, 1019.
- Grindley, T.B.; Thangarasa, R.; Bakshi, P. K.; Cameron, T.S. *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 197-204.
- Grindley, T. B.; Wasylshen, R. E.; Thangarasa, R.; Power, W. P.; Curtis, R.E. *Can. J. Chem.*, **1992**, *70*, 205-217.
- Haque, M. E.; Kikuchi, T.; Yoshimoto, K.; Tsuda, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 2243.
- Hederos, M.; Konradsson, P. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7196-7207.
- Herradon, B.; Morcuende, A.; Valverde, S. *Synlett* **1995**, 455-458.
- Holzappel, C. W.; Koekemoer, J. M.; Marais, C. F.; Kruger, G. J.; Pretorius, J. A. *S. Afr. J. Chem.* **1982**, *35*, 80-88.
- Holzappel, C. W.; Koekemoer, M.; Marais, C. F. *S. Afr. J. Chem.* **1984**, *37*, 19-26.
- 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.
- Jarowicki, K.; Kocienski, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* **2001**, 2109-2135.

- Jenkins, D.; Potter, B. *Carbohydrate Research* **1994**, *265*, 145-149.
- Kong, X.; Grindley, T. B. *Can. J. Chem.* **1994**, *72*, 2396-2404.
- Kong, X.; Grindley, T. B. *Can. J. Chem.* **1994**, *72*, 2405-2414.
- Leigh, D.A.; Martin, R.P.; Smart, J.P.; Truscello, A, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1373-1374.
- 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.
- Marnera, G.; d'Alarcao, M. *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 1105-1116.
- 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.
- 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.
- Nagashima, N.; Ohno, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*(8), 1972-1982.
- Nashed, M.A.; Anderson, L. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *39*, 3505-3506.
- 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. Ogawa, T.; Matsui, M. *Carbohydr. Res.* **1978**, *62*(1), C1-C4.
- Orthner, L.; Freyss, G. *Liebigs Ann.* **1930**, *484*, 131-138.
- Qin, H.; Grindley, T.B. *Carbohydr. Res.* **1994**, *13*, 475-490.
- Roelens, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5257-5263.
- Simas, A.B.C.; Pais, K.C.; da Silva, A.A.T. *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 5426-5428.
- Simas, A.B.C.; da Silva, A. A. T.; dos Santos Filho, T. J.; Barroso, P. T. W. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2744-2746.
- Sureshan, K. M.; Shashidhar, M. S.; Praveen, T.; Das, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 4477-5003.
- Szurmai, Z.; Balatoni, L.; Lipták, A. *Carbohydr. Res.* **1994**, *254*, 301.

Takeo, K.; Shibata, K. *Carbohydr. Res.* **1984**, *133*, 147-151.

Tsang, R.; Fraser-Reid, B. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1065-1067.

Tsuda, Y.; Nishimura, M.; Kobayashi, T.; Sato, Y.; Kanemitsu, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 2883-2887.

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.

Zhang, Z.; Wong, C-H. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6513-6519.

PARTE B

Resolução Cinética de Inositóis Racêmicos via Lipases

1 INTRODUÇÃO

1.1 Importância da síntese de derivados enantiopuros na química de inositóis

1.1.1 Aspectos estruturais do *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 diferenciada das hidroxilas gera estereoisômeros, 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 **88** (Figura 1.1) é encontrado abundantemente na natureza, nas formas livre e combinada (principalmente como inositóis fosfato). Embora possua configuração meso, seus derivados normalmente apresentam atividade óptica.

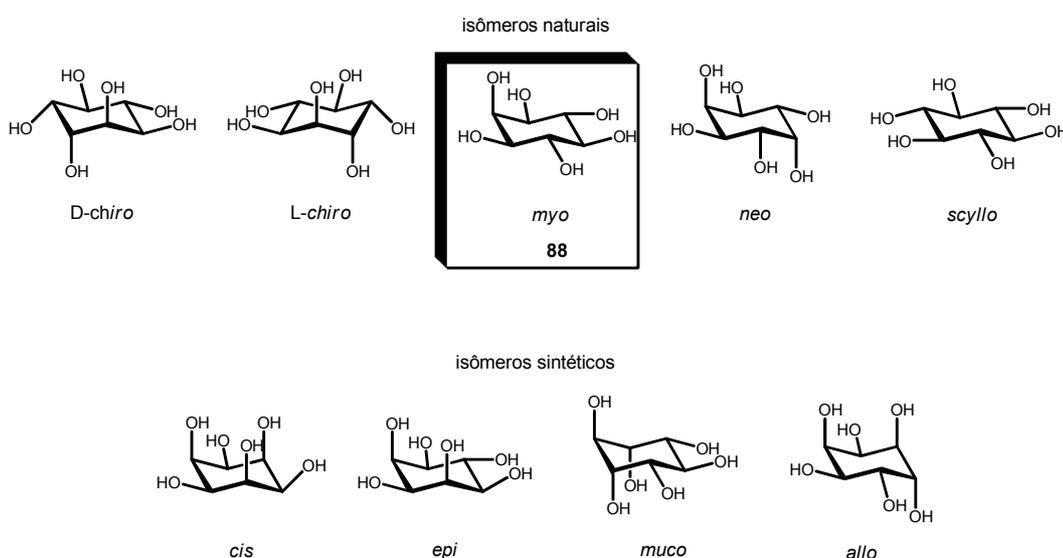


Figura 1.1 - Inositol: isômeros naturais e sintéticos

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) (Figura 1.2a) (POTTER, 1990). A numeração dos carbonos do anel de derivados quirais do *myo*-inositol é dada contando-se, a partir da posição substituída vizinha ao átomo de carbono ligado ao grupo hidroxila axial. Caso a numeração se dê no sentido anti-horário, o enantiômero obtido é o *D-my*o-inositol (p. ex. *D-*

123 (Figura 1.2b), sendo *L*-*myo*-inositol (p. ex. **L-123**) aquele obtido pela numeração no sentido horário (IUPAC-IUB, 1975 e 1989). 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. A terminação P_x em itálico indica o número de fosforilações presentes no inositol.

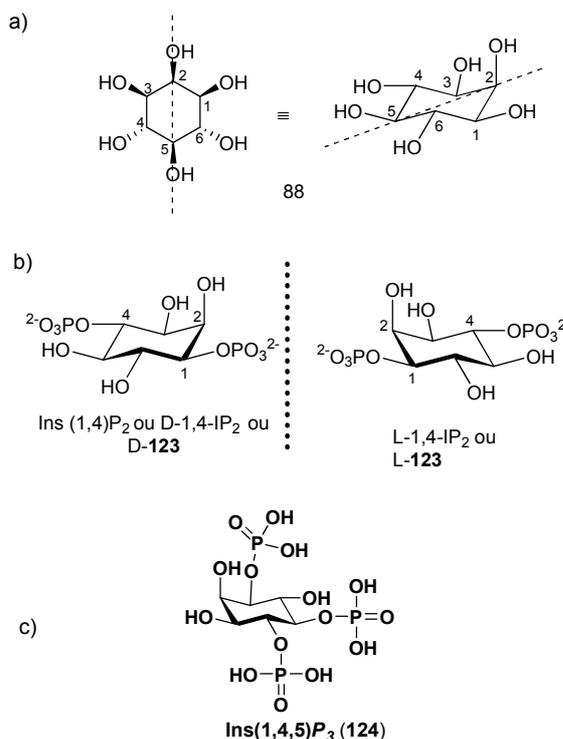
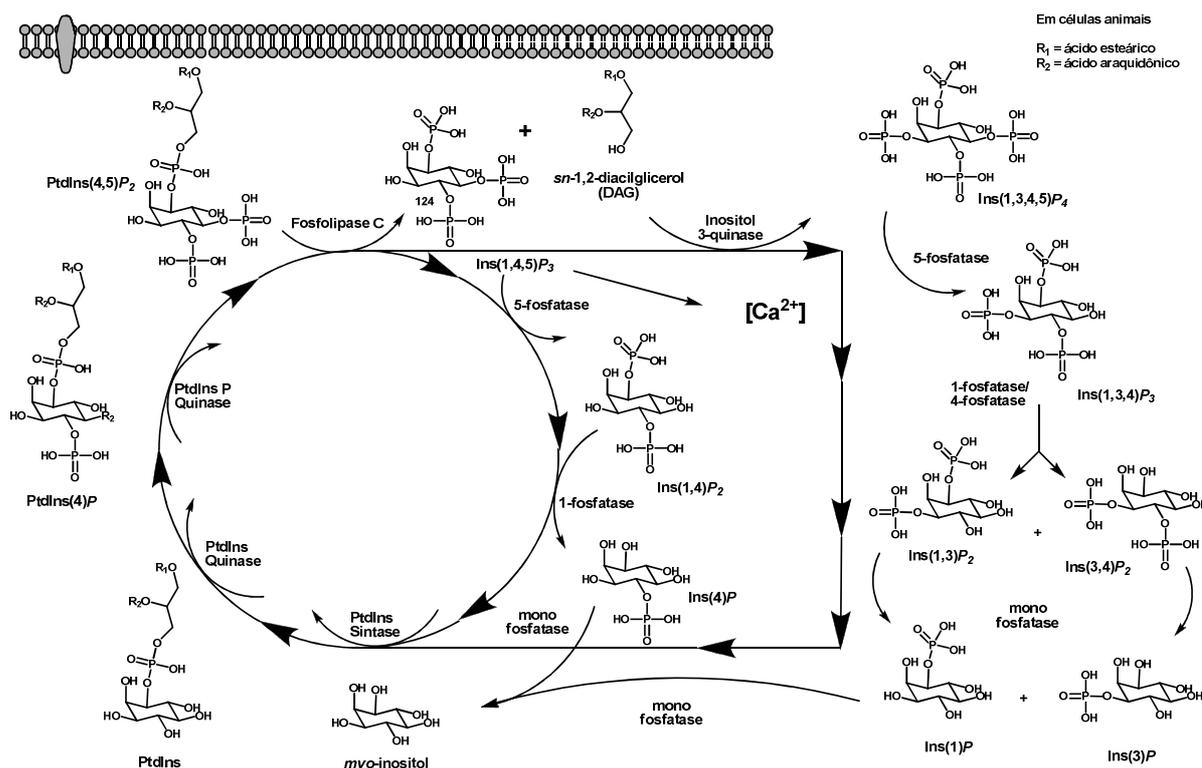


Figura 1.2 – Regras de nomenclatura para *myo*-inositol: a) Plano de simetria da molécula; b) Designação da configuração dos enantiômeros de IP₂; c) Estrutura do D-*myo*-inositol 1,4,5-trifosfato (**124**) (adaptado de POTTER, 1990).

1.1.2 Inositóis fosfatos como segundos mensageiros

Sabe-se que o Ins(1,4,5) P_3 (**124** Figura 1.2c e Esquema 1.1) 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 C₁ 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 C₄ e C₅ 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).



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

Atualmente, sabe-se que existem duas vias para o metabolismo do $\text{Ins}(1,4,5)P_3$. 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-my*o-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; POTTER, 1990; ALMEIDA *et al*, 2003).

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. Todavia, percebe-se que, sendo o enantiômero D o mensageiro natural (Figura 1.3; PRESTWICH, 1996), os derivados de *myo*-inositol sintetizados devem ser eficientemente resolvidos ou obtidos a partir de materiais de partida quirais (POTTER & LAMPE, 1995; POTTER, 1990).

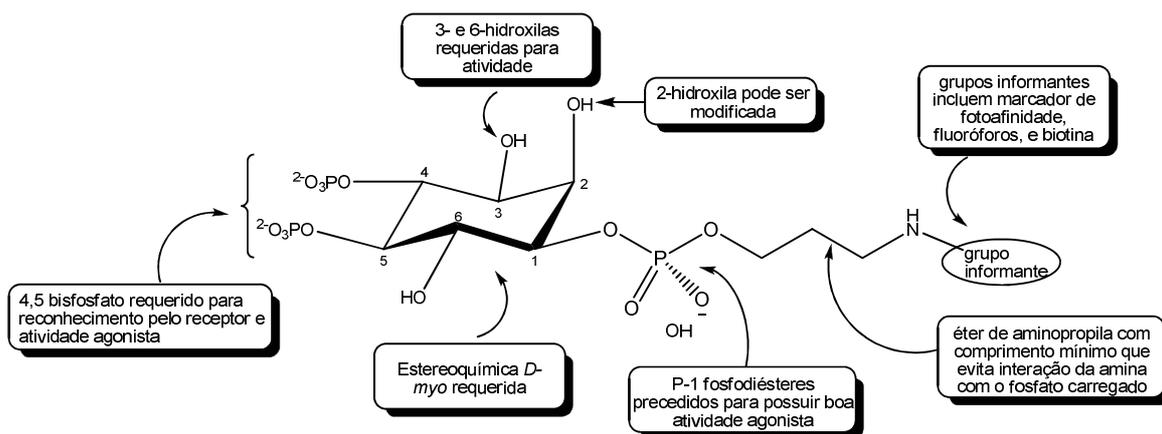


Figura 1.3 – Fatores de design para sondas de receptor do $\text{Ins}(1,4,5)P_3$ (adaptado de PRESTWICH, 1996).

1.2 A resolução de álcoois racêmicos

Os métodos usados para a obtenção de álcoois quirais podem ser divididos em três categorias, dependendo do tipo de material de partida utilizado: racematos, substratos pró-quirais e materiais de partida quirais (Figura 1.4) (GHANEM & ABOUL-ENEIN, 2004).

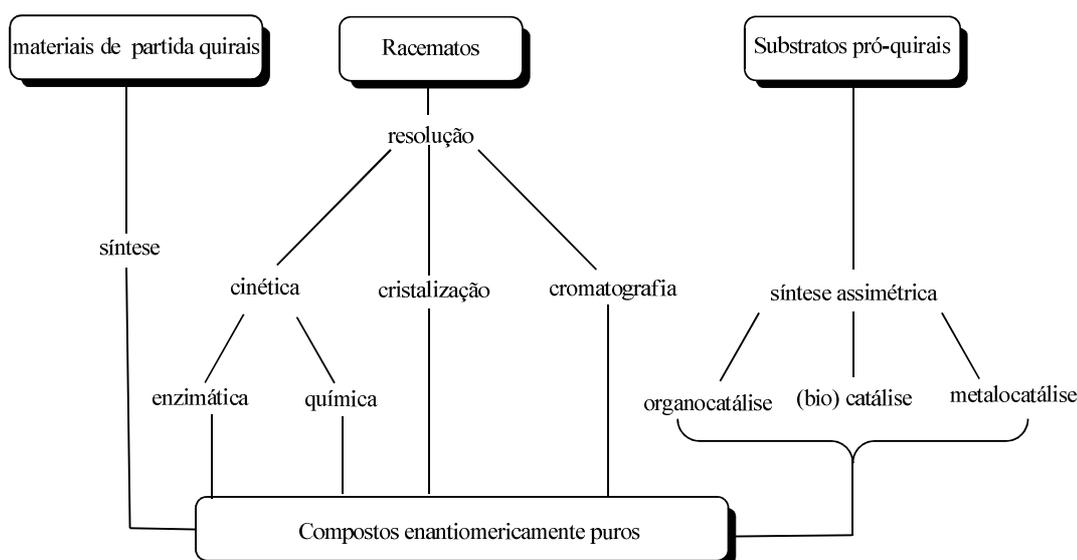


Figura 1.4 – Métodos de obtenção de compostos enantiopuros (adaptado de GHANEM & ABOUL-ENEIN, 2004).

Apesar do progresso na síntese assimétrica, a resolução de racematos permanece amplamente empregada. A resolução de enantiômeros pode ser dividida em quatro categorias: (i) cristalização preferencial direta; (ii) cristalização de sais diastereoisoméricos; (iii) cromatografia; e (iv) resolução cinética.

1.2.1 Cristalização preferencial

Esse processo é tecnicamente possível apenas com racematos que formam conglomerados (que consistem de misturas mecânicas equimolares de cristais dos dois enantiômeros). Infelizmente, menos de 20% de todos os racematos são conglomerados, os restantes compreendem uma mistura racêmica verdadeira que não pode ser separada por esse método. O sucesso desse tipo de cristalização depende da mistura racêmica ser mais solúvel do que cada enantiômero (GHANEM & ABOUL-ENEIN, 2004).

1.2.2. Cristalização diastereomérica

Se o racemato é uma mistura racêmica verdadeira, então não pode ser separada por cristalização preferencial, mas pode ser resolvida usando a cristalização diastereomérica desenvolvida por Pasteur em 1848. Uma solução da mistura racêmica em água ou metanol é reagida com um enantiômero puro (agente de resolução), formando, portanto, uma mistura de diastereoisômeros separáveis por cristalização.

1.2.3. Métodos cromatográficos

A resolução direta utilizando fases estacionárias ou móveis quirais em cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) e cromatografia gasosa (CG) constituem métodos simples e práticos com propósitos analíticos e/ou preparativos. Além disso, na maioria das vezes, não são influenciados pela presença de impurezas na amostra analisada. Apenas uma pequena quantidade de amostra é necessária, logo, as reações podem ser feitas em pequena escala (GHANEM, 2007; OKAMOTO & IKAI, 2008). Em relação ao CG, CLAE possui a vantagem de permitir a análise de substâncias mais polares e não voláteis.

1.2.4. Resolução cinética catalítica

O sucesso desse método se baseia no fato de que os enantiômeros reagem em diferentes velocidades com a entidade quiral. Esta por sua vez deve estar presente em quantidades catalíticas, podendo ser um biocatalisador (enzima ou microorganismo) ou um

quimio-catalisador (base ou ácido quiral ou mesmo um complexo metálico quiral). Resolução cinética de compostos racêmicos é a mais comum transformação sintética realizada por enzimas. Estas discriminam os dois enantiômeros da mistura racêmica, onde um é transformado em produto mais rapidamente do que outro (Figura 1.5) (GHANEM & ABOUL-ENEIN, 2004; GHANEM, 2007).

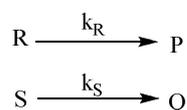


Figura 1.5 – Resolução cinética catalítica (adaptado de GHANEM & ABOUL-ENEIN, 2004).

A resolução cinética ocorre quando $k_R \neq k_S$. Em condições ideais, o enantiômero menos reativo não reagiria (p. ex., $k_S = 0$) (Figura 1.4). Nesse caso, a 50% de conversão da mistura inicial, seria formada uma mistura com 50% do reagente *S* e 50% do produto *P*. Essa rota possui a vantagem principal de possibilitar uma separação fácil de ambos enantiômeros através do simples uso de uma enzima e após reação única.

1.3 Síntese enantiosseletiva de derivados de myo-inositol

Várias estratégias já foram empregadas para a síntese total enantiosseletiva de inositol fosfatos, os alvos sintéticos mais importantes na química de inositóis (BILLINGTON, 1989; POTTER, 1990; POTTER & LAMPE, 1995; ALMEIDA *et al.*, 2003; XU *et al.*, 2006) (Figura 1.6).

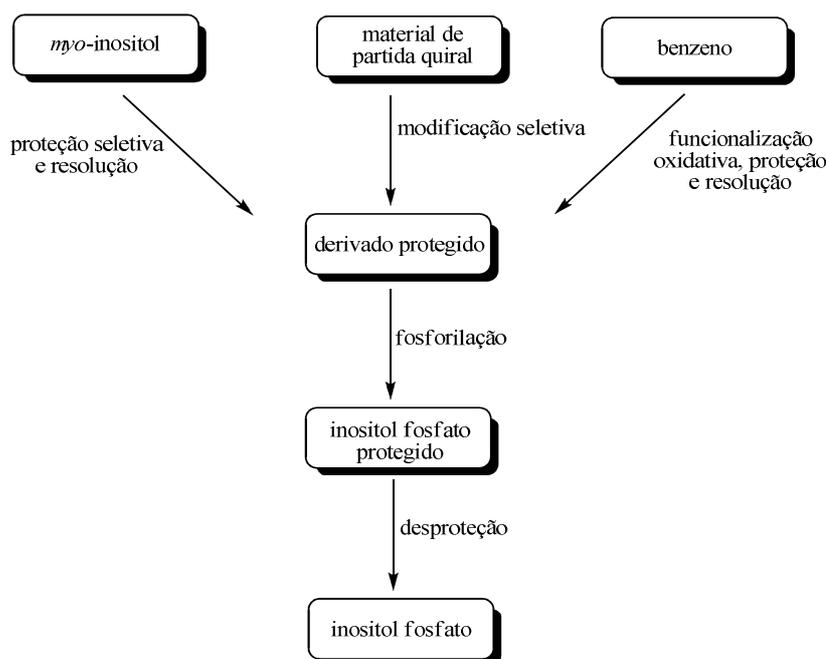


Figura 1.6 – Etapas na síntese de inositol fosfatos (adaptado de POTTER & LAMPE, 1995).

A síntese a partir de materiais de partida quirais de ocorrência natural é uma opção bastante comum para a obtenção desses derivados. Os principais materiais são: 1D-3-*O*-methyl-*chiro*-inositol (**125**), ácido (-)-quínico (**126**), L-quebrachitol (**127**), galactinol (**128**), glicosídeos (p. ex. **129**), conduritol B (**130**), ácido desidrochiquímico (**131**) (Figura 1.7).

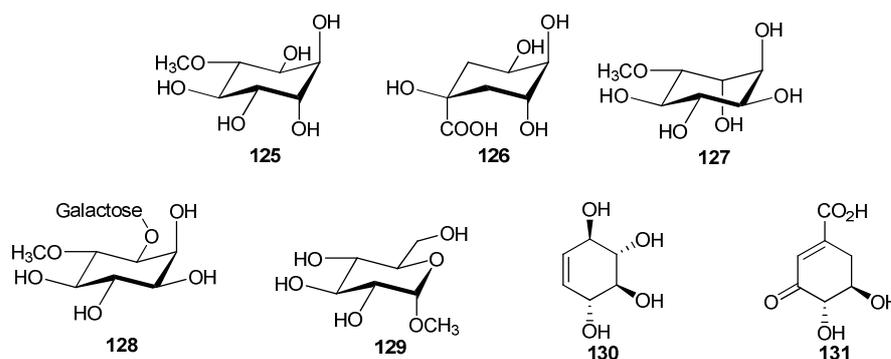
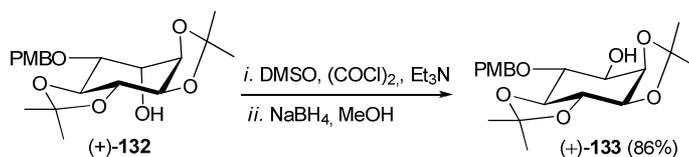


Figura 1.7 – Materiais de partida quirais para a síntese de derivados de inositol (adaptado de POTTER & LAMPE, 1995).

L-quebrachitol (1L-2-*O*-methyl-*chiro*-inositol **127**), um isômero de **77**, é um subproduto da produção de borracha já utilizado na síntese de inositóis fosfatos 3-substituídos (POTTER & LAMPE, 1995). A presença de uma hidroxila axial a mais, quando comparado com o *myo*-inositol, faz com que a etapa chave da sua manipulação seja a inversão desse grupo (QIAO *et al.*, 1999; JOHNSON *et al.*, 1993; MIETHCHEN, 2004). No exemplo abaixo, ocorre uma oxidação com posterior redução é possível ver no exemplo abaixo (Esquema 1.2).

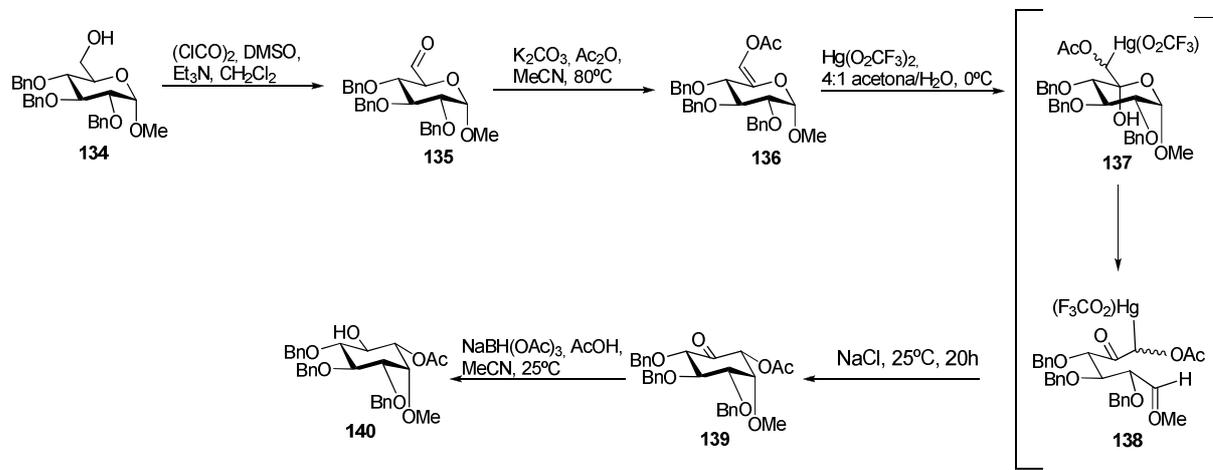


Esquema 1.2 – Inversão do centro quiral em C₃ do derivado do L-quebrachitol (adaptado de QIAO *et al.*, 1999).

O uso de ácidos quínico (**126**) ou desidrochiquímico (**131**) é menos vantajoso, já que mais etapas são necessárias para a obtenção do anel cicloexânico do *myo*-inositol (FALCK & YADAGIRI, 1989; GOU & CHEN, 1994).

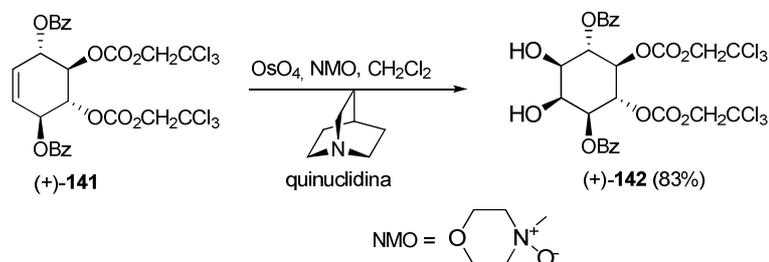
Os glicosídeos (p. ex. **129**) são os materiais de partida quirais mais utilizados na síntese de derivados de *myo*-inositol. São transformados via rearranjo de Ferrier, um elegante método para a conversão de glicopiranosídeos em inositóis fosfatos (FERRIER,

1979; KEDDIE *et al.*, 2009 e referências). Bender & Budhu (1991) foram os primeiros a utilizar essa metodologia na síntese de derivados de *myo*-inosóis (Esquemas 1.3).



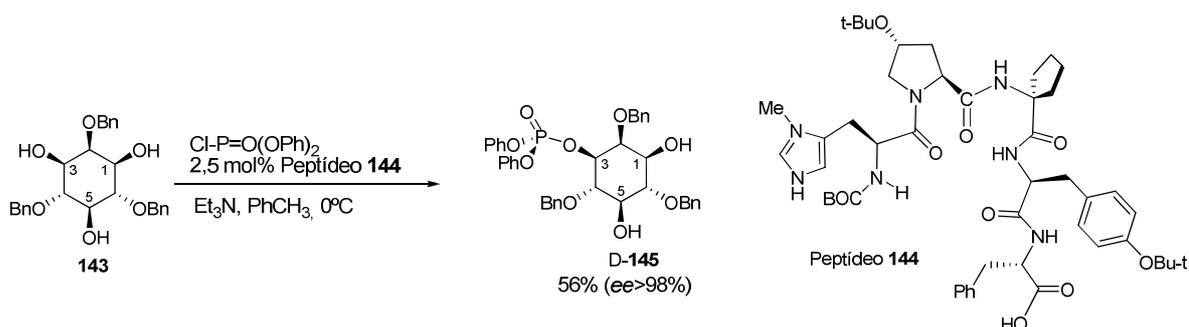
Esquema 1.3 – Síntese via Ferrier do derivado do *myo*-inositol **140** (adaptado de BENDER & BUDHU, 1991).

Conduritol B (**130**) é transformado em *myo*-inositol através da diidroxilação de Sharpless com OsO_4 (Esquema 1.4), para evitar a racemização (TROST *et al.*; 1999). Epoxidação também já foi utilizada (GONZALEZ-BULNES, 2007).



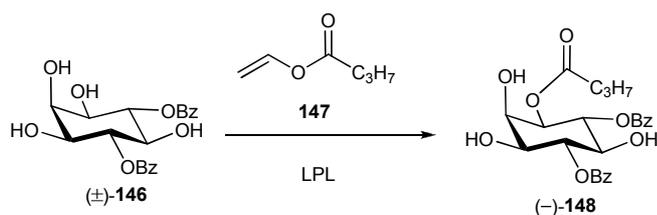
Esquema 1.4 – Síntese de derivado do inositol a partir do conduritol B (adaptado de TROST *et al.*, 1999).

A dessimetração de estereoisômeros meso é uma alternativa atraente em síntese enantiosseletiva. Como exemplo, uma técnica recentemente descoberta na obtenção de derivados de *myo*-inositol enantiopuros consiste da uma fosforilação enantiosseletiva catalítica com peptídeos ligados a grupos alquilimidazólicos (Esquema 1.5) (SCULIMBRENE & MILLER, 2001; SCULIMBRENE *et al.*, 2002 e 2004).



Esquema 1.5 – Síntese enantiosseletiva do inositol fosfato D-**144** (adaptado de SCULIMBRENE *et al.*, 2002).

A catálise enzimática também se presta também à dessimetrização. Andersch & Schneider (1993), p. ex., realizaram a dessimetrização do tetrol **146** por esterificação com lipase lipoproteína de *Pseudomonas sp.* (LPL) e butirato de vinila (**147**) (Esquema 1.6). Poucos casos adicionais de emprego deste tipo técnica são encontrados na literatura (LAUMEN & GHISALBA, 1994).



Esquema 1.6 – Resolução direta de um tetrol (rendimento e *ee* não mencionados) (adaptado de ANDERSCH & SCHNEIDER, 1993).

Se derivados do benzeno ou derivados racêmicos do *myo*-inositol, **88**, parcialmente protegidos são utilizados como materiais de partida na síntese, resolução óptica é requerida para separar os isômeros D e L dos precursores do inositol fosfato (Figura 1.6) (POTTER & LAMPE, 1995). Dada a abundância de **88**, há uma predominância de rotas empregando esta substância. Em grande parte, estes trabalhos apelam para o uso de etapas de resolução.

Os métodos disponíveis para a resolução de derivados de *myo*-inositol são:

- resolução com o uso de auxiliar de quiralidade;
- resolução cinética enzimática por lipases, esterases e proteases;
- resolução cinética química;
- colunas quirais de CLAE.

A utilização de CLAE com colunas quirais também já foi utilizada na separação de enantiômeros de *myo*-inositol (OZAKI *et al.*, 1987), no entanto, o custo das colunas é um empecilho para esse tipo de técnica.

1.3.1 Resolução com uso de auxiliar de quiralidade

Muitas das resoluções ópticas na síntese de inositol fosfatos dependem da conversão de derivados de inositol racêmicos em diastereoisômeros, os quais são separados por cristalização ou cromatografia. Um dos primeiros métodos disponíveis foi o procedimento de Shvets (STEPANOV, 1979), o qual empregava ortoésteres de D-manose (**149** Figura 1.8) na resolução dos derivados. Contudo, surgiram outros agentes de resolução mais vantajosos, tais como: ácido (*S*)-(+)-*O*-acetilmandélico (**150**), dimetil acetal de (*R*)-(+)-*O*-cânfora (**151**) e seu isômero (*S*), cloroformato de L-mentila (**152**), cloreto de L-mentoxiacetila (**153**), cloreto de ácido (*S*)-canfânico (**154**) e seu isômero (*R*)-(+)

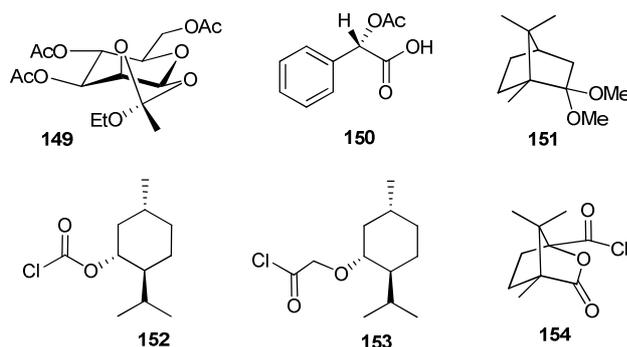
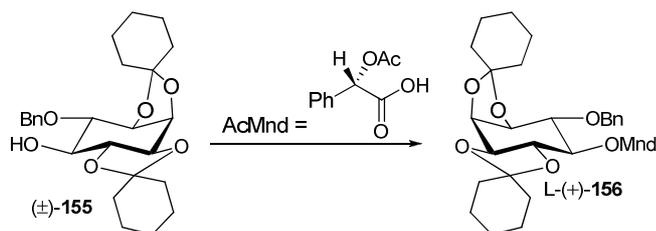


Figura 1.8 – Agentes empregados na resolução de derivados de inositol (adaptado de POTTER & LAMPE, 1995).

No geral, as desvantagens da utilização desses auxiliares são as mesmas: possibilidade de migração do grupo na molécula; hidrólise do grupo na etapa de cristalização; número maior de etapas, com perda do rendimento total; e pouca regioseletividade quando realizada em dióis e polióis (WHITESSELL & REYNOLDS, 1983).

1.3.1.1 Ácido *O*-acetilmandélico e derivados

Um dos primeiros casos de uso desse agente de resolução na síntese de derivados de inositol foi realizado por Garegg (GAREGG *et al.*, 1985), onde se separou os enantiômeros de (\pm)-4-*O*-benzil-*myo*-inositol **155** (Esquema 1.7).

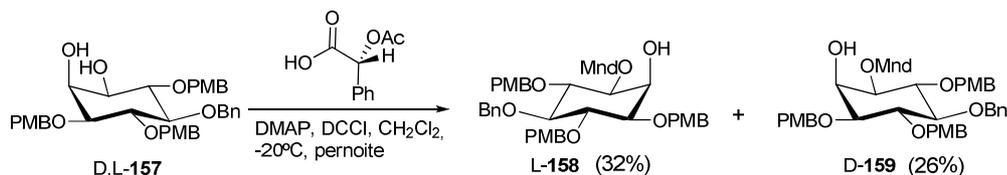


Esquema 1.7 – Resolução com uso de ácido acetilmandélico (adaptado de GAREGG, 1985).

Normalmente, o emprego desse auxiliar de quiralidade funciona bem para derivados de *myo*-inositol, originando ésteres diastereoisoméricos facilmente separados por cromatografia. Uma vantagem adicional desse agente consiste no custo semelhante e na pureza óptica alta de ambos os enantiômeros do ácido *O*-acetilmandélico. A resolução pode, inicialmente, ser realizada em pequena escala, e uma vez que as configurações absolutas dos produtos sejam determinadas, o enantiômero apropriado do ácido pode ser escolhido de maneira a se otimizar o isolamento do produto desejado em larga escala (RILEY, 2001).

Na maioria dos casos de resolução com esse auxiliar, um diastereômero apenas é obtido. Entretanto, através de cristalizações seqüenciais, obteve-se ambos os diastereômeros de derivados de *myo*-inositol isolados sem a necessidade de cromatografia (SURESHAN *et al.*, 2003b). Ambos os enantiômeros podem ser obtidos com bom rendimento em escala multi-grama.

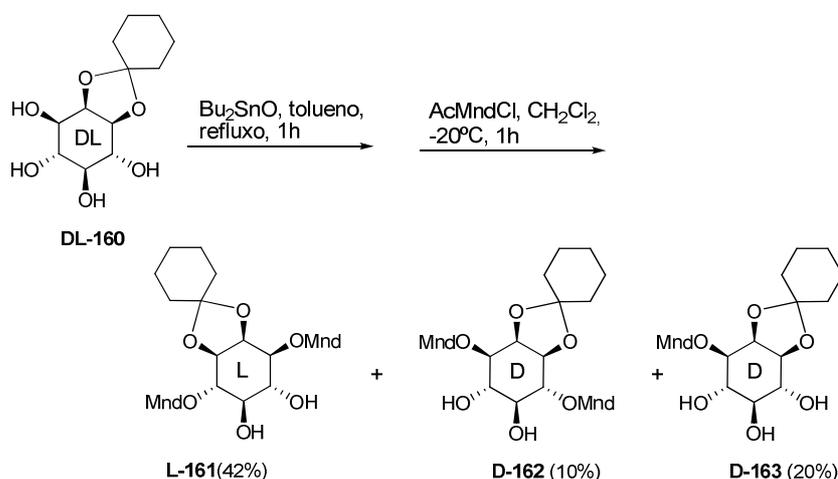
O cloreto de *O*-acetilmandeloíla é um derivado mais utilizado atualmente e que possibilita uma esterificação de maneira mais fácil (SURESHAN & WATANABE, 2004; SURESHAN *et al.*, 2005; WATANABE *et al.*, 2005). A realização da reação com esse reagente é comum ocorrer em mistura piridina/ CH_2Cl_2 e em baixas temperaturas. O aumento da temperatura provoca uma diminuição da razão diastereomérica, devido à conhecida migração de grupo acila. Quando se utiliza a forma ácida, é necessário utilizar um ativador, normalmente DCC (Esquema 1.8).



Esquema 1.8 – Resolução com uso de ácido acetilmandélico (adaptado de MILLS *et al.*, 2003).

Na expectativa de se melhorar a regioseletividade da reação, métodos via estanilenos foram realizados (SURESHAN *et al.*, 2005; WATANABE *et al.*, 2005) (Esquema

1.9). Sureshan e colaboradores (2005), neste mesmo trabalho, desenvolveram também um método para determinação por RMN-¹H da configuração absoluta dos diastereômeros formados.



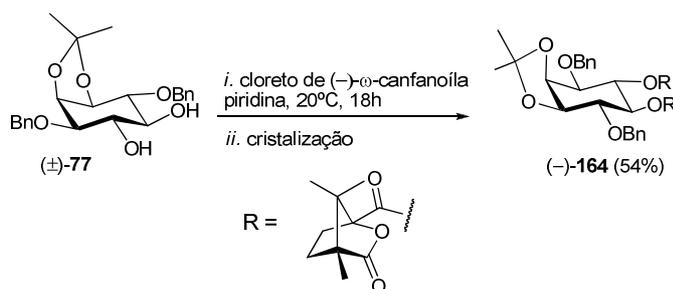
Esquema 1.9 – Resolução óptica de DL-160 via mandeloilação do intermediário estanileno (adaptado de WATANABE *et al.*, 2005).

Em relação aos outros agentes de quiralidade, o ácido *O*-acetilmandélico possui duas vantagens: atividade no UV dos produtos e baixo custo de ambos os enantiômeros.

1.3.1.2 D-cânfora e derivados

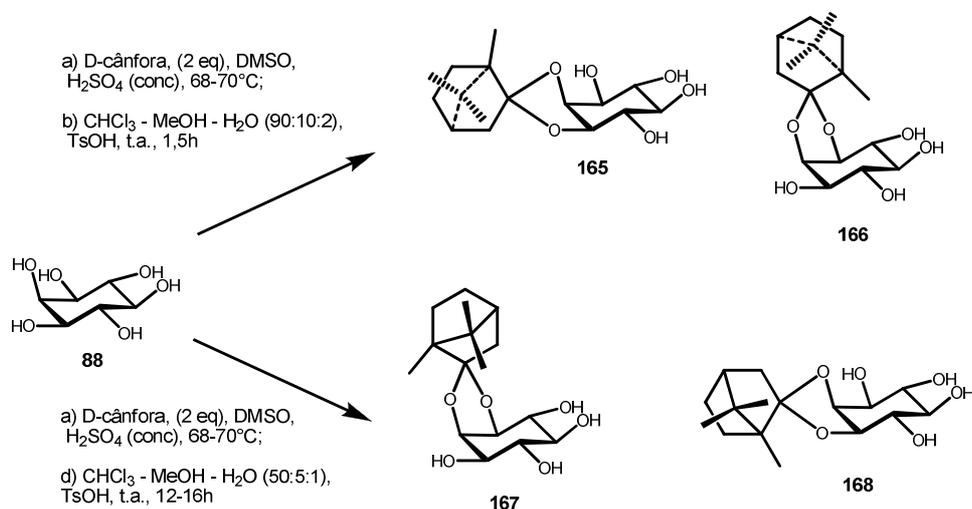
Os canfanatos junto com a D-cânfora são os mais utilizados auxiliares de quiralidade na síntese de derivados enantiopuros de *myo*-inositol (Esquema 1.10). Dentre as suas vantagens estão (BILLINGTON, 1989):

- O cloreto de ácido (-)-canfânico é um reagente cristalino estável e disponível com alta pureza óptica de várias fontes comerciais;
- os ésteres formados são prontamente separados por cromatografia ou recristalização;
- análises de HPLC podem ser usadas para a determinação da pureza diastereomérica dos ésteres intermediários, e assim, a pureza enantiomérica dos produtos finais; e
- os ésteres de canfanatos são de altamente cristalinos e adequados para a análise de raios-X, permitindo a determinação da configuração absoluta.



Esquema 1.10 – Exemplo de uso de canfanato na resolução de derivados de *myo*-inositol (adaptado de DESAI *et al.*, 1994).

Bruzik e Salamonczyk (1989) sintetizaram acetais de cânfora diastereoisoméricos **165**, **166**, **167** e **168** (Esquema 1.11), 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 1.11). Posteriormente, o mesmo grupo modificou o procedimento, utilizando o acetal dimetilíco 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 1.11 - Proteção do *myo*-inositol via reação com D-cânfora (adaptado de BRUZIK & SALAMONCZYK, 1989).

Salamonczyk & Pietrusiewicz (1991) prepararam o diastereoisômero **165** (Esquema 1.11) por tratamento ácido de uma mistura de acetais obtidas a partir da reação do *myo*-inositol **88** com a D-cânfora. Este procedimento levou à formação de um único produto, **165** (65-70%), devido ao equilíbrio direcionado à precipitação.

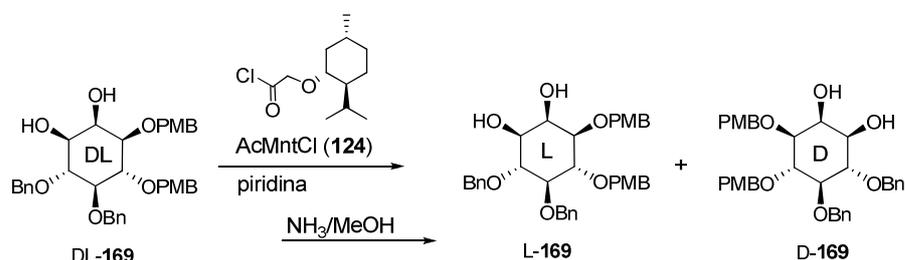
Wewers *et al.* (2005) conseguiram obter, através de duas etapas de cristalização, os dois enantiômeros do derivado tetra-*O*-benzil-*myo*-inositol utilizando apenas o isômero D da cânfora, sem a necessidade de emprego da L-cânfora.

Outras rotas sintéticas de derivados de *myo*-inositol fizeram uso da D-cânfora (KUBIAK & BRUZI, 2003; BELLO *et al.*, 2007; PAINTER *et al.*, 1999) e canfanatos (KOZIKOWSKI *et al.*, 1988; GIGG & GIGG, 1996; LAMPE *et al.*, 1996;; DESAI *et al.*, 1991; VACCA *et al.*, 1987; RILEY *et al.*, 2006; XU *et al.*, 2005; e outros) como auxiliar de quiralidade, no entanto, a desvantagem maior é o excessivo número de etapas para se chegar no enantiômero de interesse.

1.3.1.3 Cloroformato de L-mentila e cloreto de L-mentoxiacetila

O isolamento por cristalização e o baixo custo continuam sendo vantagens nos agentes de quiralidade derivados do L-mentol.

OZAKI *et al.* (1986, 1987) foram os primeiros a sintetizar o derivado D-*myo*-inositol 1,4,5-tris(fosfato) **124** opticamente ativo. E para isso, foi feito uso do cloreto do ácido mentoxiacético **153** na resolução de **169** (Esquema 1.12) (OZAKI *et al.*, 1987).

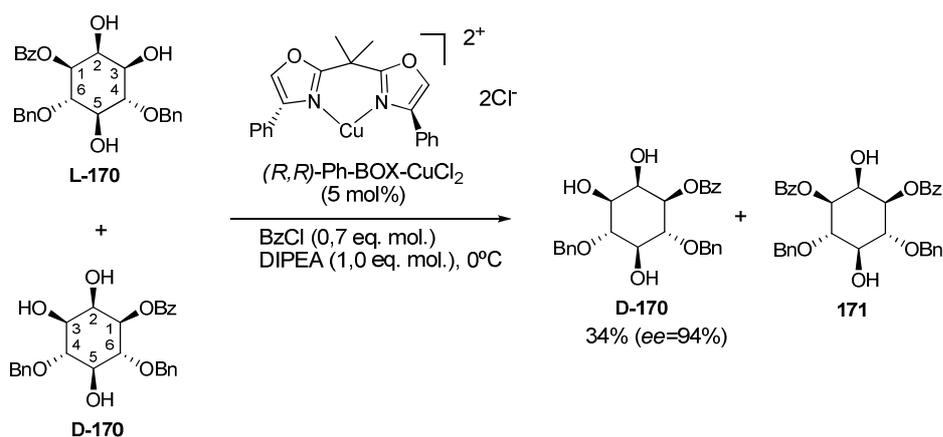


Esquema 1.12 – Resolução óptica com cloreto de L-mentoxiacetila (adaptado de OZAKI *et al.*, 1987).

Outros grupos também realizaram resoluções com esses agentes de quiralidade (LIU & CHEN, 1989), contudo os rendimentos foram baixos.

1.3.2 Resolução cinética química

Um dos poucos casos de resolução cinética catalítica não enzimática é o trabalho de Matsumura *et al.* (2004), no qual se utiliza complexo de Cu(II) (quiral em uma reação de benzoilação (Esquema 1.13)).



Esquema 1.13 – Resolução cinética catalítica de D,L-170 (adaptado de MATSUMURA, 2004).

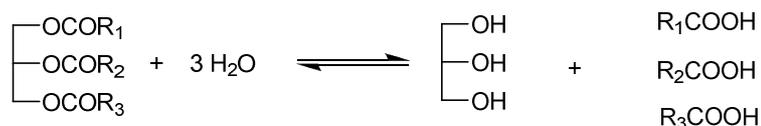
1.3.3 Resolução cinética enzimática

De acordo com a IUPAC, resolução cinética é definida como “a obtenção da resolução parcial ou completa em virtude das velocidades de reação desiguais dos enantiômeros em um racemato com um agente quiral (reagente, catalisador, solvente, etc.)” (MOSS, 1996). Nos casos mais simples, os substratos enantioméricos interagem com um agente quiral ou catalisador para gerar dois estados de transição diastereoméricos. As energias livres de Gibbs desses estados competidores definem as constantes de velocidade (k) para a conversão do enantiômero reagente mais rápido e do mais lento, e a razão $k_{\text{rápido}}/k_{\text{lento}}$ controla a distribuição do produto (GHANEM, 2007). A primeira resolução cinética catalisada por lipases foi realizada por Dakin (1904), que descreveu a hidrólise de mandelato de etila racêmico com Lipase de fígado de porco.

Ainda que outros tipos de enzimas sejam utilizadas na resolução cinética de álcoois, apenas as lipases serão discutidas.

1.3.3.1 Lipases

Lipases (E.C.3.1.1.3) são enzimas da família das serina esterases encontradas amplamente distribuídas na natureza. Como enzimas também pode ser chamadas pelo tipo de reação que catalisam, lipases são às vezes redefinidas como carboxilesterases agindo em acilgliceróis de cadeia longa, e são freqüentemente chamadas de triacilglicerol hidrolases. Como a reação catalisada é reversível, essas enzimas também podem catalisar a formação de acilglicerol a partir de ácidos graxos e glicerol (Esquema 1.14) (JURCEK *et al.*, 2008).



Esquema 1.14 – Processo de hidrólise / formação de triacilglicerol catalisado por lipases (adaptado de JURCEK et al., 2008).

Algumas lipases demonstram a habilidade de controlar o acesso ao seu sítio ativo. Entretanto, muitas delas são enzimas tolerantes a substratos, as quais aceitam uma grande variedade de substratos naturais e sintéticos para biotransformações. Lipases não requerem cofatores, são usadas nas formas imobilizadas e livres, comercialmente disponíveis, relativamente pouco onerosas, apresentam uma boa estabilidade, e agem na interface lipídio-água e, portanto, não requerem substratos hidrossolúveis. Essa função as distingue de outras enzimas hidrolíticas, e sua eficiência em conduzir transformações em solventes orgânicos sobre condições moderadas aumenta sua importância na síntese orgânica (JURCEK et al., 2008).

As principais lipases utilizadas na resolução de álcoois são: lipases de *Candida antarctica* A (CaIA) e B (CaIB), de *Candida rugosa* (Lipase AY), de *Rhizomucor miehei* (RML), de *Pseudomonas cepacia* (PSL), *Pseudomonas rugosa* (PRL), e outras de *Pseudomonas sp.* (Lipase Amano P, PS, e Lipase CES) (LING & OZAKI, 1995).

1.3.3.2 Lipases em solventes orgânicos

A grande desvantagem do uso de enzimas na síntese orgânica é a pobre solubilidade das substâncias orgânicas em água. Além dessa dificuldade, a remoção tediosa e cara, devido ao seu alto ponto de ebulição e calor de evaporação (acarretando em reações indesejadas, como hidrólise, polimerização, racemização), consiste em outro empecilho para o uso desse solvente. Devido a isso, foram desenvolvidos procedimentos em solventes orgânicos. Transformações biocatalíticas em solventes orgânicos oferecem as seguintes vantagens (GOTOR-FERNANDEZ *et al.*, 2006; GHANEM & ABOUL-ENEIN, 2004; GHANEM, 2007; JURCEK *et al.*, 2008; SCHMID *et al.*, 2001):

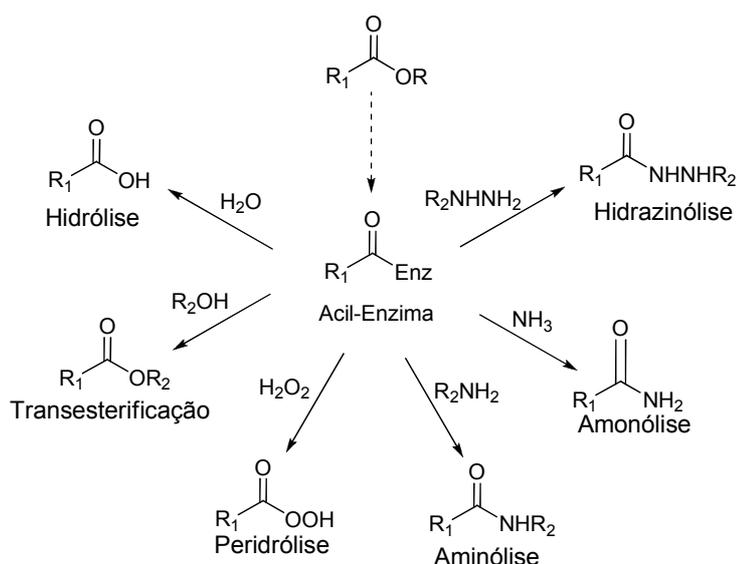
- Melhor rendimento total e a recuperação do produto é facilitada pelo baixo ponto de ebulição dos solventes;
- substratos apolares são convertidos mais rapidamente por causa da sua solubilidade maior;

- contaminação microbiana é negligenciável no caso de uso de células vivas em biotransformações;
- desativação e/ou inibição do substrato ou produto é minimizada;
- reações indesejadas, como hidrólise, são suprimidas;
- imobilização enzimática não é requerida; a enzima é recuperada por simples filtração;
- desnaturação da enzima é minimizada na maioria dos solventes orgânicos; e
- equilíbrios termodinâmicos são deslocados em favor da síntese em detrimento da hidrólise.

Apesar desses fatores positivos, há desvantagens no uso desses solventes (GHANEM, 2007):

- Atividade catalítica diminuída, devido ao sistema heterogêneo;
- Muitas reações enzimáticas estão propensas à inibição pelo produto ou substrato, os quais desativam as enzimas em altas concentrações, levando a uma diminuição da velocidade da reação e da enantiosseletividade.

Biocatálise em solventes orgânicos com lipases é amplamente utilizada na resolução de álcoois, ácidos ou lactonas através de reações de transesterificações. Entretanto, as lipases podem realizar a resolução cinética através de outros tipos de reações (Esquema 1.15) (GOTOR-FERNANDEZ *et al.*, 2006).



Esquema 1.15 – Biotransformações de um éster em solventes orgânicos (adaptado de GOTOR-FERNANDEZ *et al.*, 2006).

Para a resolução de álcoois, os doadores de acila mais apropriados são os ésteres ativados, já que evitam a reversibilidade do processo. Os reagentes conhecidos na resolução de álcoois são os ésteres de haloetila ou halometila (**172**), de oxima (**173**), anidridos (**174**) e, especialmente, ésteres de vinila (**175**) (Figura 1.9). Em alguns casos, tioésteres e 1-etoxivinilésteres também são usados. Acetato de vinila (**176**) é o reagente acilante mais comum para a acilação de álcoois secundários, além de servir também como solvente (GOTOR-FERNANDEZ *et al.*, 2006), entretanto, 2-furoato de 1-etoxivinila (**177**) se mostrou um doador de acila versátil, pois apresentou seletividade enantiotópica e reatividade altas, e produtos estáveis (AKAI *et al.*, 2000).

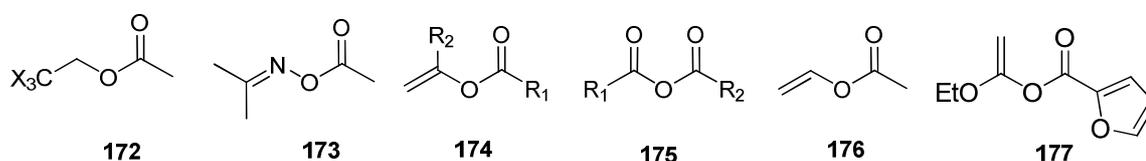
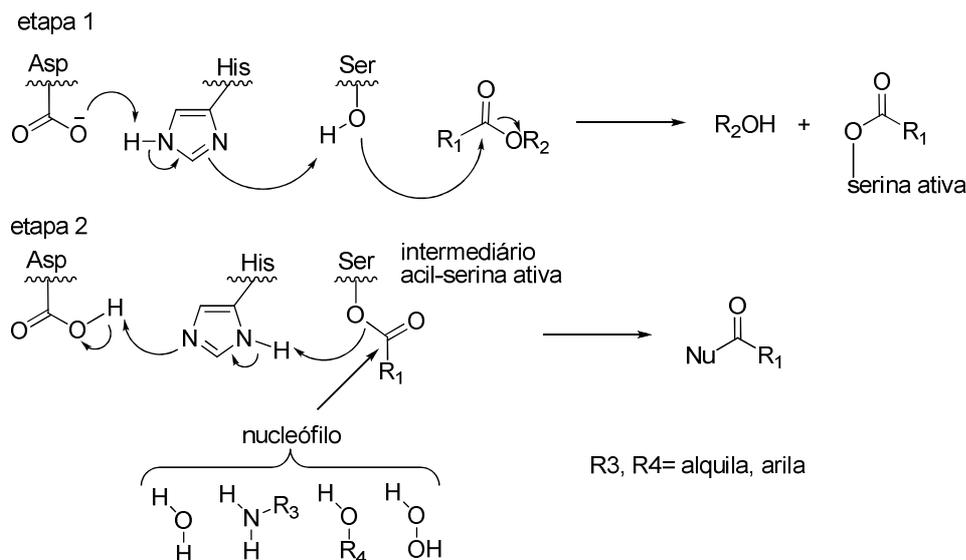


Figura 1.9 – Doadores de acila usados na resolução de álcoois.

1.3.3.3 Mecanismo e enantiosseletividade

Lipases diferem amplamente entre si no número e na seqüência primária de aminoácidos. No entanto, um fator comum a todas as lipases é que o sítio ativo é constituído de três aminoácidos, serina, aspartato ou glutamato e histidina, os quais são referidos como a tríade catalítica. Acredita-se que essa tríade e vários resíduos estabilizadores de oxianions compõem o centro ativo das lipases. O mecanismo a seguir ilustra o operador químico envolvido em uma hidrólise de um éster (Esquema 1.16). O arranjo especial dos três aminoácidos causa uma diminuição no valor do pK do grupo hidroxila da serina, possibilitando, assim, um ataque nucleofílico na carbonila do substrato R_1COOR_2 (etapa 1). Com isso, o grupo acila do substrato se liga à enzima, formando o intermediário acil-enzima e liberando o álcool R_2OH . Na segunda etapa, água (considerada como nucleófilo, Nu) ataca esse intermediário, regenerando a enzima e liberando o ácido carboxílico R_1COOH (etapa 2). Dependendo do meio usado (aquoso ou orgânico), qualquer outro nucleófilo pode competir com água pelo intermediário acil-enzima, levando às diferentes transformações (Esquema 1.16) (GHANEM, 2007; SCHMID *et al.*, 2001).



Esquema 1.16 – Mecanismo serina hidrolase (adaptado de GHANEM, 2007).

Lipases, normalmente, mostram uma enantiosseletividade maior em resolução cinética com álcoois secundários do que com primários ou terciários. A regra de Kazlauskas prediz qual enantiômero reage mais rápido na acilação de álcoois racêmicos secundários, mas não pode prever o grau de enantiosseletividade (KAZLAUSKAS, 1991). Essa regra é explicada assumindo que o enantiômero reagente mais rápido se liga ao sítio ativo na maneira mostrada na Figura 1.10a. Quando o outro enantiômero reage com a lipase, entretanto, o mesmo é forçado a acomodar o seu substituinte maior no espaço menor (Figura 1.10b). Assim, as repulsões estéricas entre o substituinte e o espaço enantiosseletivo atrapalha a tríade catalítica e é responsável pela velocidade de reação menor para esse enantiômero (GHANEM & ABOUL-ENEIN, 2004; GHANEM, 2007; GOTOR-FERNANDEZ *et al.*, 2006). Na Figura 1.11, mostra-se a simetria dos processos de hidrólise / transesterificação de acordo com a regra de Kazlauskas (GOTOR-FERNANDEZ *et al.*, 2006).

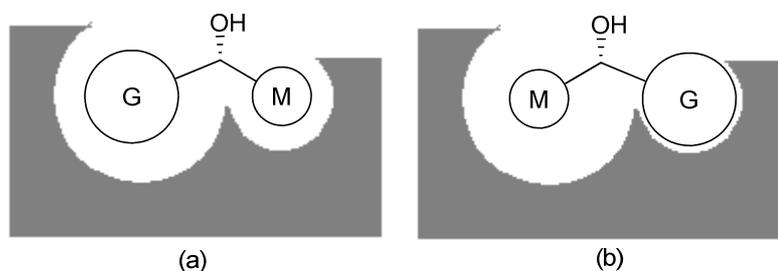


Figura 1.10 – (a) Enantiômero reagente rápido e (b) enantiômero reagente lento no modelo de sítio ativo para lipases derivado da regra de Kazlauskas (adaptado de GHANEM, 2007).

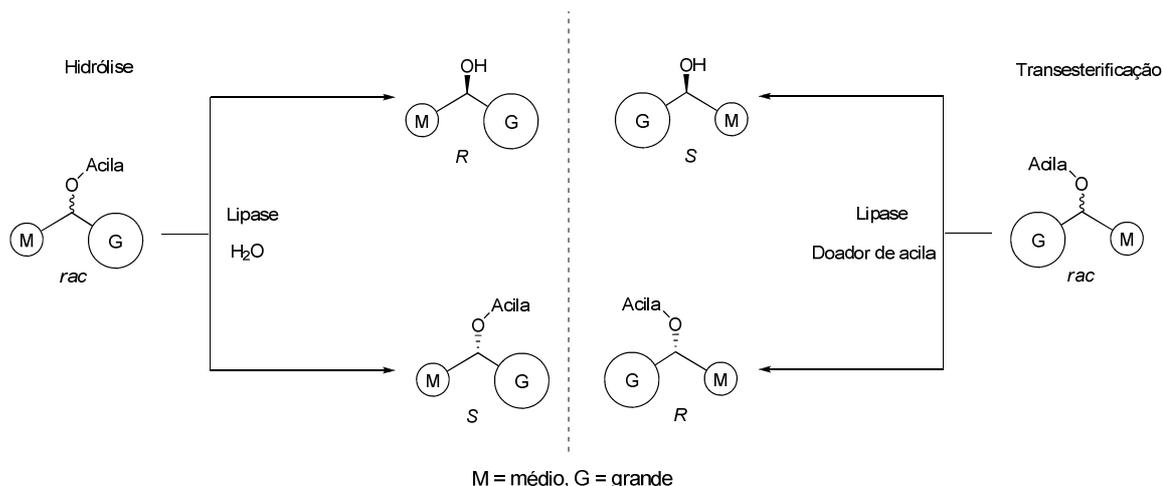
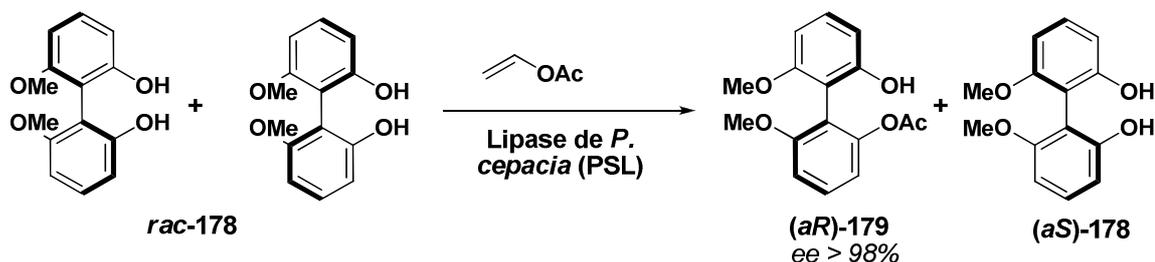


Figura 1.11 – Simetria das reações de hidrólise enzimática e transesterificação de acordo com a regra de Kazlauskas (adaptado de GHANEM, 2007).

Um exemplo dessa seletividade enzimática pode ser visto na resolução por acetilação do derivado bifenilol racêmico **178** (Esquema 1.17).



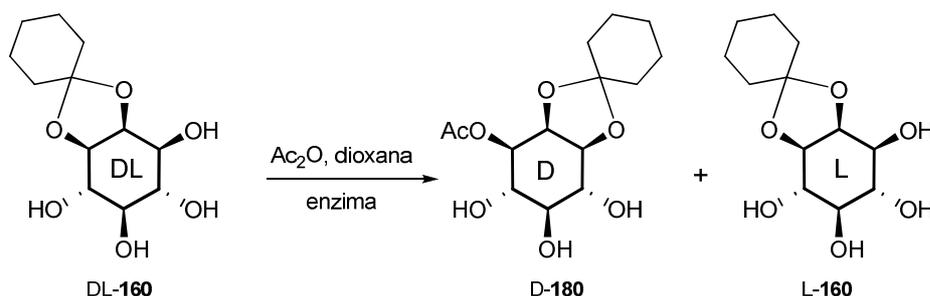
Esquema 1.17 – Resolução cinética catalisada por lipase de *rac*-**178** (adaptado de SANFILIPPO *et al.*, 2003).

O desenvolvimento de métodos precisos para a determinação da pureza enantiomérica tem sido de grande importância na síntese enantiosseletiva. Assim, um pré-requisito na resolução de racematos cinética catalisada por enzima é uma avaliação precisa e confiável do grau de enantiosseletividade (*E*), excesso enantiomérico (*ee*) e conversão (*c*). Entre esses métodos estão: (1) métodos polarimétricos; (2) métodos cromatográficos gasosos e líquidos e espectroscopia de RMN. Os métodos mais convenientes e sensíveis são CG e CLAE quirais (GHANEM, 2007).

Há relato de que fatores como temperatura, agente acilante, solvente e aditivos afetam a estereosseletividade da enzima (REETZ, 2002; CAINELLI, 2000).

1.3.3.4 Resolução cinética de derivados de *myo*-inositol

São poucos os relatos de resolução enzimático de derivados de *myo*-inositol na literatura (LING & OZAKI, 1993 e 1994; CHUNG *et al.*, 1998; ANDERSCH & SCHNEIDER, 1993; WANG & CHEN; 1996; LING *et al.*, 1992; LIU & CHEN, 1989). No entanto, ensaios eficientes de resolução cinética desses derivados já foram realizados. Dentre esses, Ling & Ozaki (1993) relataram a acetilação enantiosseletiva do tetrol DL-**160** (Esquema 1.18 e Tabela 1.1).

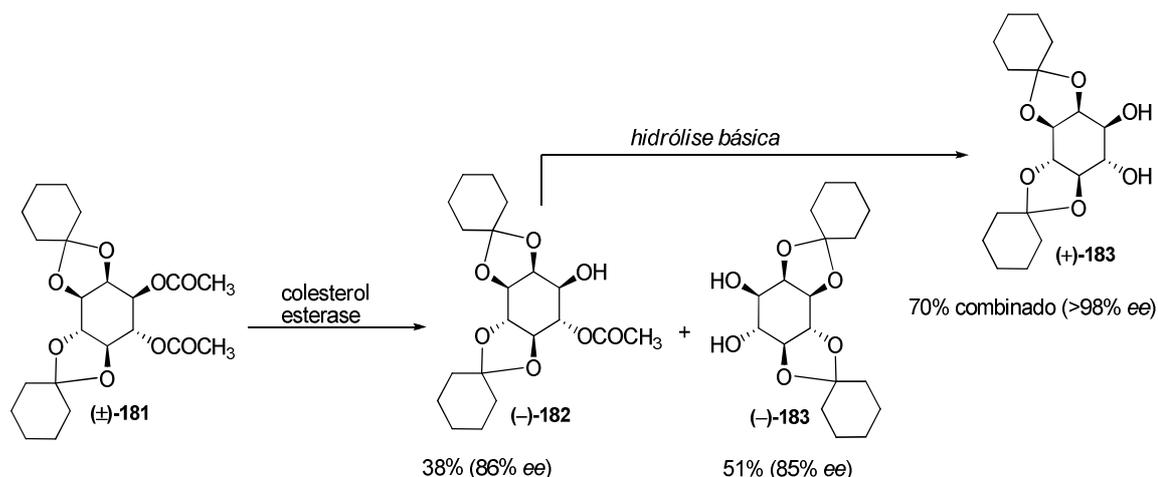


Esquema 1.18 – Resoluções cinéticas realizadas por Ling & Ozaki (1993).

Enzima	Massa equiv.	Ac ₂ O eq.	Tempo de reação (h)	Rendimento (%) (ee %)	
				(D)-180	(L)-160
Lipase P	5	6	13	32 (86)	67 (30)
Lipase P	8	8	22	46 (90)	53 (68)
Lipase P	11	8	46	49 (80)	43 (100)
Lipase AY	10	6	46	49 (98)	49 (100)

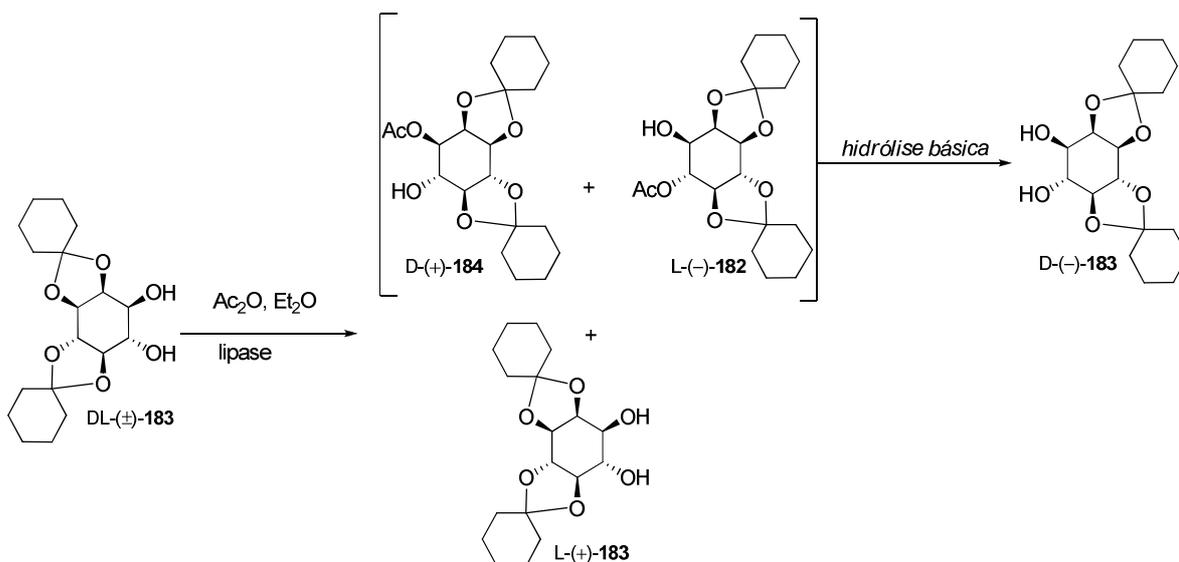
Tabela 1.1 – Resolução enzimática do derivado de *myo*-inositol DL-**160** (adaptado de LING & OZAKI, 1992).

Um dos primeiros empregos de enzimas na resolução óptica de *myo*-inositol foi realizado por Baudin *et al.* (1988), onde se utilizou esterase de fígado de porco na hidrólise de diésteres de *myo*-inositol. Liu & Chen. (1989), de modo semelhante, realizaram hidrólise do diéster (±)-**181** com o uso de colesterol esterase de pâncreas bovino, obtendo o monoacetato (-)-**182**, que por hidrólise básica gera (+)-**183**, e o diol (-)-**183** (Esquema 1.19). Com um substrato semelhante, Watanabe *et al.* (1994) fizeram uso da esterase A de fígado de porco (PLE-A) na hidrólise de um derivado de *myo*-inositol monoacetilado. Mais tarde, Wang & Chen (1996) obtiveram esses mesmos produtos ((+)-**183** (-)-**183**) na hidrólise com PLE-A em um sistema bifásico H₂O/hexano-éter.



Esquema 1.19 – Resolução por hidrólise com colesterol esterase bovina (adaptado de LIU & CHEN et al. 1989).

LING *et al.* (1992) obtiveram (-)-183 e (+)-183 no primeiro caso de resolução por esterificação enzimática de derivados de *myo*-inositol, por meio de lipases de *Pseudomonas ap.* (Esquema 1.20 e Tabela 1.2). Neste trabalho, outras resoluções foram realizadas além das apresentadas. Com um padrão de substrato semelhante, CHUNG *et al.* (1998) realizaram uma acetilação com Lipase de *Cândida rugosa* (CRL), obtendo melhores resultados.



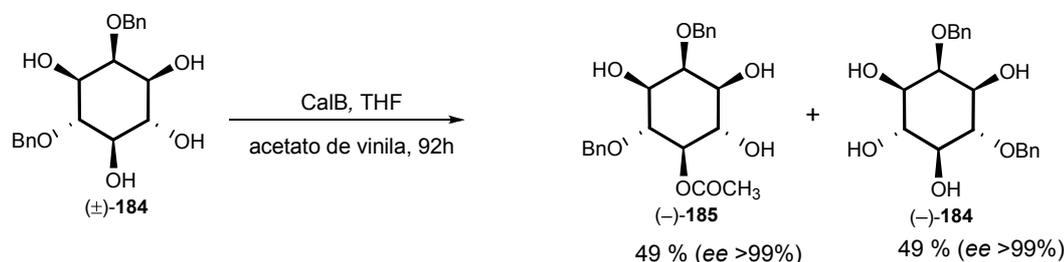
Esquema 1.20 – Resolução por esterificação com Lipases P e AY (adaptado de LING *et al.*, 1992).

Enzima	Tempo de reação	Rendimento (ee)*		
		D-(+)-184	L-(-)-182	D-(-)-183
Lipase P	23 h	25% (100)	73% (34)	traços
Lipase AY	16 h	traços	51% (98)	48% (100)

* (+)-184 e (-)-182 após hidrólise.

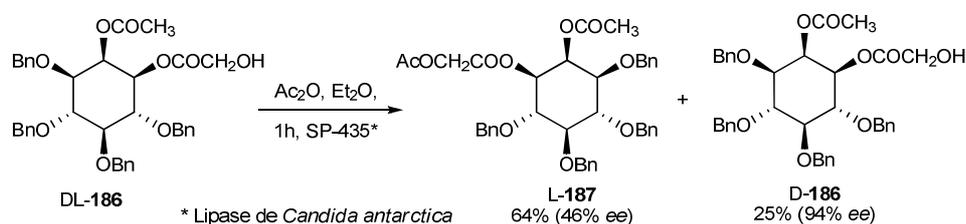
Tabela 1.2 – Condições da esterificação do Esquema 1.20 (adaptado de LING *et al.*, 1992).

O racemato **184** foi resolvido por intermédio de CalB (Lipase B de *Cândida Antarctica*) em ótimo excesso enantiomérico (Esquema 1.21) (LAUMEN & GHISALBA, 1999).



Esquema 1.21 – Resoluções cinéticas realizadas por LAUMEN & GHISALBA (1999).

Derivados de *myo*-inositol portando grupos de proteção volumosos são de difícil resolução devido ao impedimento estérico ocasionado pelos grupos protetores. Atentando a isso, Ling & Ozaki (1995) exploraram a função álcool na cadeia lateral do tetrabenziléter DL-**186** na resolução cinética enzimática desta substância (Esquema 1.22). Variações enzimáticas, de doadores de acila e de substituintes na porção glicólica foram testadas, e verificou-se que o grau de enantiosseletividade (*E*) diminui com o aumento da cadeia do doador de acila e do volume dos substituintes.



Esquema 1.22 – Resolução enzimática em derivados de *myo*-inositol estericamente impedidos (adaptado de LING & OZAKI, 1995).

Outras metodologias de resolução óptica enzimática sem o emprego de lipases também já foram realizadas (HART *et al.*; 2004). No entanto, as apresentadas nesta dissertação são as mais utilizadas e que apresentam melhores resultados.

2 OBJETIVOS

Identificar derivados racêmicos de *myo*-inositol que sejam compatíveis (como substratos) com as reações de resolução cinética catalisadas por lipases. As substâncias enantioenriquecidas obtidas poderão servir como precursores em sínteses enantiosseletivas de análogos bioativos do *myo*-inositol e outros alvos relevantes. Neste contexto, serão determinadas as técnicas para a quantificação do excesso enantiomérico (*ee*) tanto dos produtos gerados nestes ensaios quanto dos substratos não reagidos.

3 JUSTIFICATIVA DO TRABALHO

Os derivados de *myo*-inositol são potencialmente úteis na síntese de fármacos, tais como inibidores enzimáticos, na investigação metabólica, e como blocos de construção quirais. Além disso, os derivados naturais de *myo*-inositol responsáveis pelo papel de segundos mensageiros celulares são quirais (POTTER & LAMPE, 1995), o que tem estimulado a busca por sínteses enantiosseletivas para estas substâncias. Rotas sintéticas quimioenzimáticas são uma alternativa relevante às metodologias tradicionais de resolução de *myo*-inositóis racêmicos como, por exemplo, o uso de auxiliares de quiralidade (ácidos mandélico e canfânico). Naquelas, as etapas de incorporação dos auxiliares quirais e sua remoção posterior são dispensadas, o que tende a torná-las mais eficientes. Mesmo assim, poucos são os artigos que descrevem o uso de lipases na resolução desses derivados (p. ex. ANDERSCH & SCHNEIDER, 1993; LAUMEN & GHISALBA, 1994 e 1999; LING & OZAKI, 1994 e 1995; CHUNG *et al.* 1998).

4 ESTRATÉGIA E METODOLOGIA

Selecionamos como substratos potenciais para as reações de resolução cinética enzimática de derivados de *myo*-inositol por lipases, dois substratos (Figura 4.1) de elevada importância como precursores de análogos bioativos de *myo*-inositol (GIGG, 1996; BALLEREAU, 1999) foram escolhidos para a realização dos ensaios (Esquema 4.1).

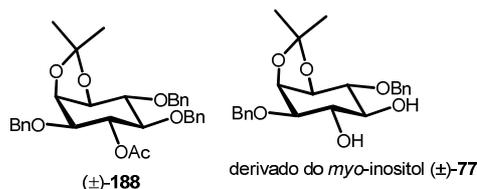
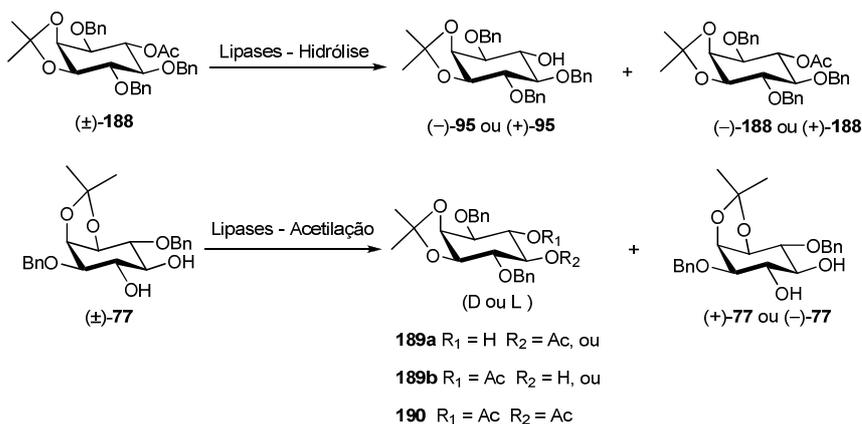


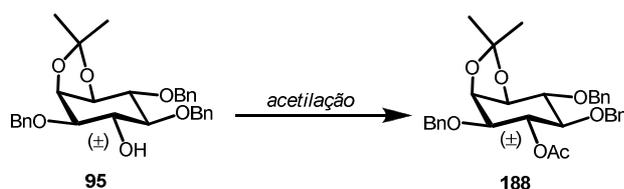
Figura 4.1 – Substratos cedidos para ensaios de catálise enzimática.



Esquema 4.1 – Ensaios de resolução cinética enzimática de (±)-77 e (±)-188.

4.1 Síntese dos substratos selecionados para os ensaios de resolução por lipases

O álcool **95**, uma substância anteriormente sintetizada pelo grupo (DOS SANTOS FILHO, 2008), serviria de material de partida para a síntese de (±)-**188** através de uma simples reação de acetilação (Esquema 4.2).



Esquema 4.2 – Acetilação de (±)-95.

O substrato di-*O*-benzilado (\pm)-**77** seria sintetizado conforme estabelecido na parte A desta dissertação (Esquema 4.3).



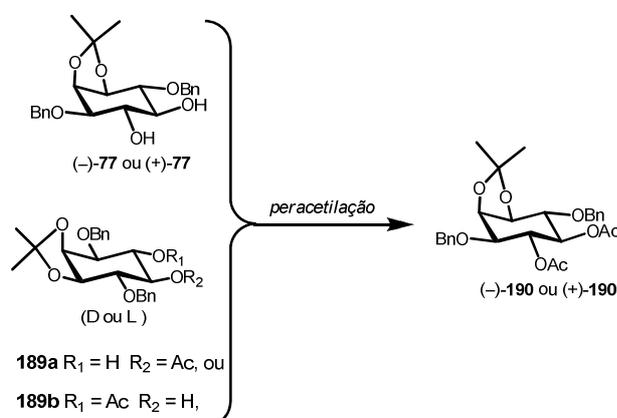
Esquema 4.3 – Síntese do produto di-*O*-benzilado (\pm)-**77**

4.2 Análise dos ensaios de resolução cinética de (\pm)-**77** e (\pm)-**188**

As análises das misturas racêmicas por CCF permitiriam o acompanhamento das reações de resolução e a detecção dos produtos.

Os produtos de hidrólise ou acilação enzimática seriam separados dos substratos intocados por cromatografia Flash (em gel de sílica) e ambos os materiais seriam caracterizados por meio de métodos físicos (RMN- ^1H e ^{13}C). O excesso enantiomérico das substâncias obtidas poderia ser determinado por CLAE (uso de fase estacionária quiral) ou por comparação de suas rotações ópticas específicas ($[\alpha]_D$) com os dados da literatura (DESAI *et al.*, 1994).

No entanto, como a rotação óptica específica dos enantiômeros do álcool (\pm)-**77** era baixa (-4.0° e $+3.0^\circ$), a peracetilação do substrato opticamente ativo não reagido ((+)-**77** ou (-)-**77**) (Esquema 4.4), foi planejada (MULZER *et al.*, 1987). Dados de rotação específica dos diacetatos **190** estavam disponíveis na literatura (DESAI *et al.*, 1994). Como o produto de acilação enzimática de **77**, **189a** ou **189b**, também era desconhecido, a acilação desta substância ao diacetato **190** também seria útil (Esquema 4.4).



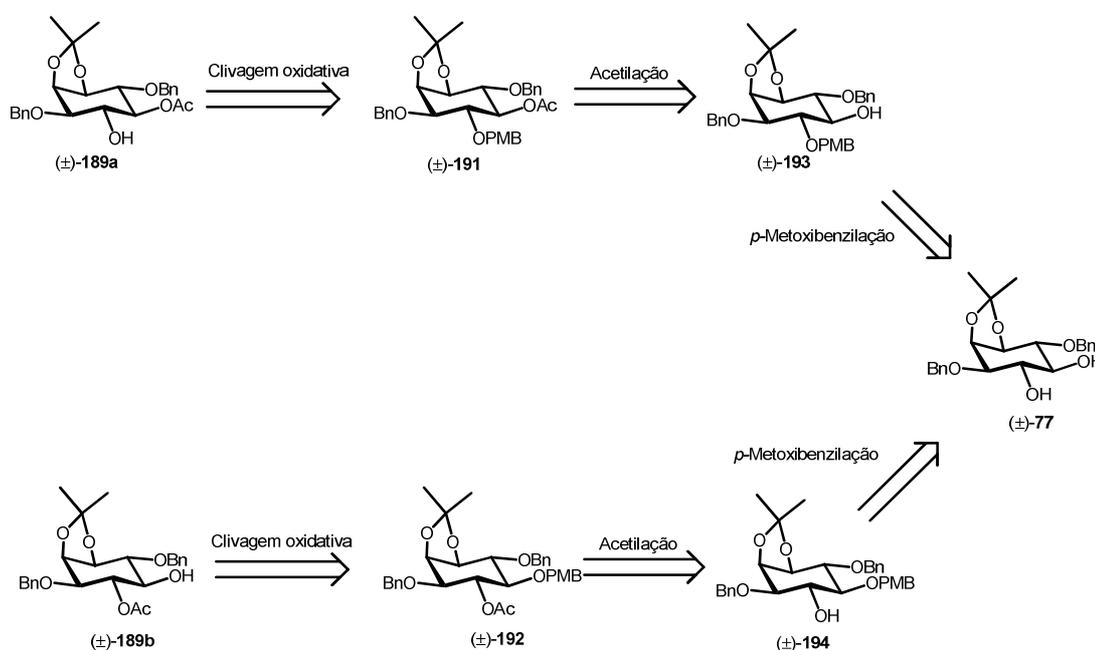
Esquema 4.4 – Peracetilação de (+)-**77** ou (-)-**77**.

Naturalmente, nas análises de CLAE, serão necessários padrões racêmicos adequados (resolvíveis), os quais poderão ser as próprias substâncias envolvidas na reação (substrato e produto) ou derivados.

4.3 Síntese dos padrões racêmicos dos acetatos regioisoméricos

Como os produtos regioisoméricos potenciais ((±)-**189a** ou (±)-**189b**) não eram conhecidos e, para a realização da CLAE, seria necessária a síntese de padrões puros destas substâncias (Esquema 4.5). E para isso, os racematos dos regioisômeros (±)-**189a** e (±)-**189b** seriam obtidos por uma clivagem oxidativa do grupo PMB em presença de grupos benzilas (OIKAWA, 1982) de (±)-**191** e (±)-**192**, respectivamente. Por conseguinte, estes seriam obtidos através da metodologia de acetilação referida anteriormente (seção 4.3) dos seus respectivos materiais de partida, (±)-**193** e (±)-**194**. A mistura de (±)-**193** e (±)-**194** (separáveis) nos remete à reação de mono-*p*-metoxibenzilação de (±)-**77**. A síntese desses padrões resolveria o problema da determinação da regioespecificidade da reação enzimática.

A correlação espectroscópica de (±)-**193** e (±)-**194** com os conhecidos tribenziléteres permitiria a identificação estrutural precisa de **189a** e **189b**.



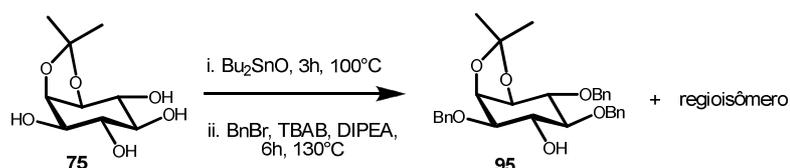
Esquema 4.5 – Rota sintética para obtenção dos padrões regioisoméricos do produto da resolução de (±)-**77**.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Síntese dos substratos selecionados para os ensaios de resolução por lipases

5.1.1 Preparo do material de partida tri-*O*-benzilado **95**

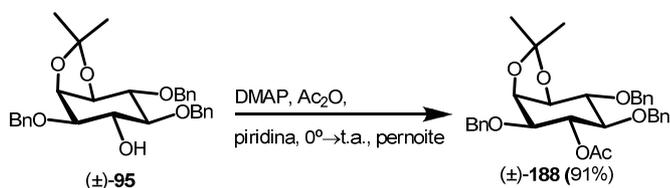
O derivado tri-*O*-benzilado do *myo*-inositol **95** foi preparado anteriormente pelo grupo (DOS SANTOS FILHO, 2008) via o método de proteção múltipla direta de polióis mediada por estanilenos a partir do acetonídeo **75** (Esquema 5.1; *vide* seção 5.3 - Parte A).



Esquema 5.1 – Síntese do substrato tri-*O*-benzilado **95**.

5.1.2 Síntese do derivado acetilado **188**

O álcool **95** foi acetilado com Ac_2O na presença de DMAP como catalisador nucleofílico (MULZER *et al.*, 1987), originando **188** (Esquema 5.2). O uso de Et_3N em CH_2Cl_2 , mesmo na presença de DMAP, não foi capaz de completar a acilação.



Esquema 5.2 – Acetilação de **95**.

Os dados obtidos do produto foram consistentes com os da literatura (DESAI *et al.*, 1996). A formação do produto pôde ser confirmada pelo aparecimento de um terceiro sinal de metila no espectro de RMN^{-1}H (Espectro 34) (Tabela 5.1).

posição	δ_{H} (J em Hz)*
4	5.44, t (8.43)
$\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$	1.95, s
a	4.56-4.87, m
c	7.07-7.49, m
d	1.36, 1.52, s

*Sinais de a, b e c referentes às três benzilas.

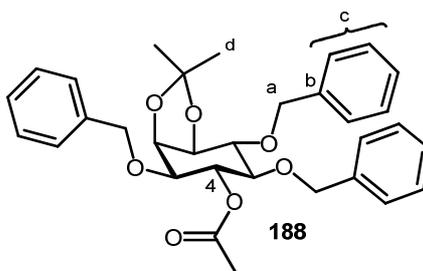
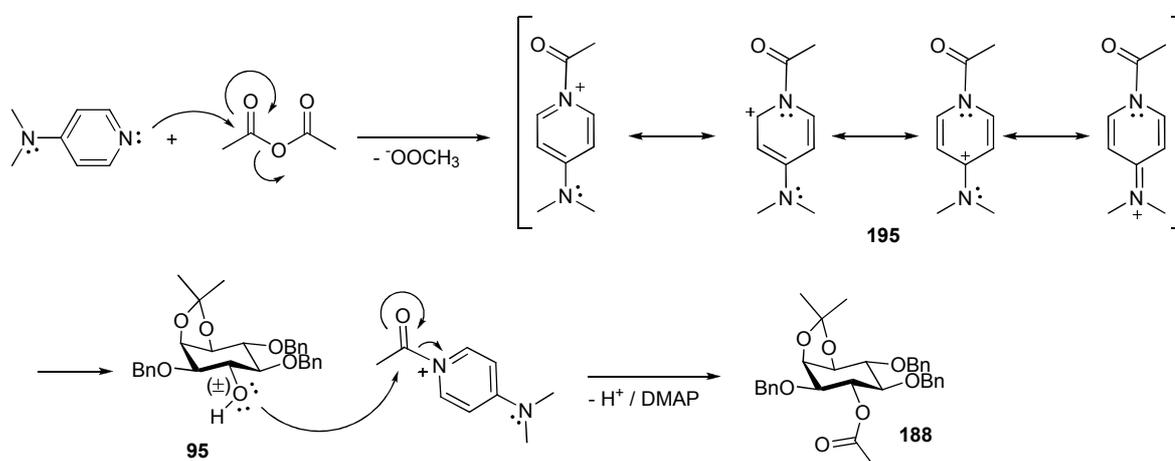


Tabela 5.1 – Dados de RMN^{-1}H (em ppm) do produto acetilado **188**.

O espectro de IV (Espectro 35) também foi decisivo para a confirmação da identidade estrutural de **188** já que há uma banda forte em 1735 cm^{-1} (estiramento da ligação C=O de éster) e bandas em $1241\text{-}1153\text{ cm}^{-1}$ (estiramento de C-C(=O)-O e acoplamento assimétrico de O-C-C). Além disso, bandas em 1454 e 1388 cm^{-1} (vibração tensional simétrica e assimétrica de C-H de metila) se mostraram presentes, apesar de não serem conclusivas para a metila em questão.

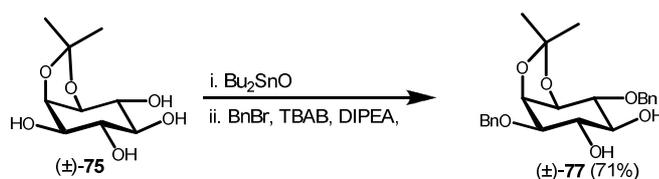
O mecanismo plausível da acetilação apresentada já é conhecido. DMAP, sendo um nucleófilo mais forte do que o álcool, ataca o anidrido acético, formando o intermediário **195**. Este, por sua vez, age como um reagente de transferência de acila, no qual DMAP, estando ionizado, atua como um grupo de saída eficiente. Assim, o álcool **95** reage com agente acilante mais reativo do que o inicial, gerando **188** (Esquema 5.3).



Esquema 5.3 – Mecanismo de acetilação de **95**.

5.1.3 Síntese do derivado diéter do *myo*-inositol (\pm)-**77**

O substrato dibenzilado (\pm)-**77** foi sintetizado aplicando o mesmo procedimento descrito anteriormente (seção 5.3 da Parte A) via derivados de estânio do acetal (\pm)-**75** (Esquema 5.4).

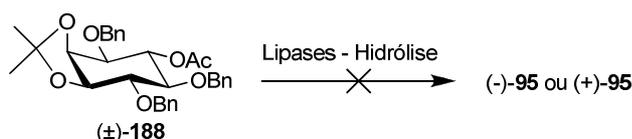


Esquema 5.4 – Síntese do produto di-*O*-benzilado (\pm)-**77**.

5.2 Análise dos ensaios de resolução cinética dos substratos selecionados

5.2.1 Análise do ensaio de resolução cinética de (±)-188

O substrato (±)-**188** foi submetido aos ensaios de resolução cinética através da hidrólise por diferentes lipases (CUNHA, 2008). Contudo, não houve sucesso em nenhuma das condições utilizadas (Esquema 5.5 e Tabela 5.2).



Esquema 5.5 – Tentativa de resolução de (±)-**188** (CUNHA, 2008).

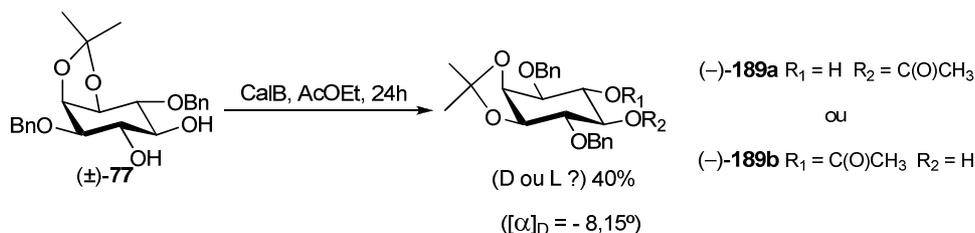
Enzima	Solvente	
	AcOEt	Hexano
Lipozyme RM IM	n/r	n/r
Lipozyme TL IM	n/r	n/r
Novozyme 435	n/r	n/r
PS “Amano”	n/r	n/r
AY “Amano” 30	n/r	n/r

n/r = não reagiu

Tabela 5.2 – Resultados dos ensaios de hidrólise enzimática de (±)-**188** (CUNHA, 2008).

5.2.2 Análise do ensaio de resolução cinética de (±)-77

O substrato (±)-**77** foi submetido a esterificação e obteve-se êxito com Novozyme 435, uma enzima específica (B) imobilizada originária de *Candida antarctica* (CalB) (Esquema 5.6) (CUNHA, 2008).

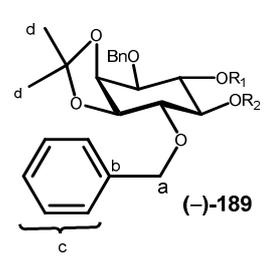


Esquema 5.6 – Resolução cinética biocatalisada de (±)-**77** (CUNHA, 2008).

Depois da purificação (vide seção 7.2.3), um produto foi isolado em bom rendimento. O surgimento de um sinal de metila adicional no espectro de RMN-¹H (Espectro 36) de (-)-**189** (a ou b), quando comparado com o de (±)-**77**, indicou a presença de apenas um grupo acetila (Tabela 5.3). Uma comparação por CCF com padrões racêmicos mono- e di-*O*-acetilados corroborou com esse resultado. Nenhum dos regioisômeros responsáveis pela identidade de (-)-**189** era conhecido.

A medição da rotação específica do produto indicou ser este levógiro. Com esses resultados, pôde-se concluir que o mesmo era (-)-**189**, um derivado monoacetilado de (±)-**77**.

posição	δ_H (J em Hz)*
C(O)CH ₃	2.10, s
a	4.70-4.84, m
c	7.28-7.41, m
d	1.37, 1.53, s

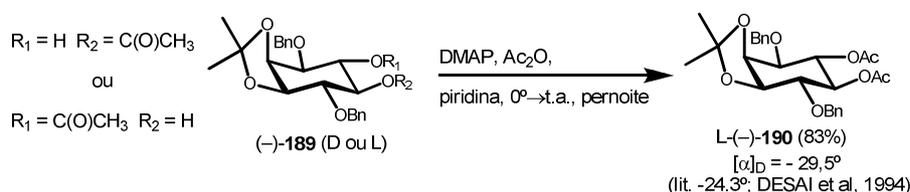


$R_1 = H \quad R_2 = C(O)CH_3$
 ou
 $R_1 = C(O)CH_3 \quad R_2 = H$

*Sinais de a, b e c referentes às duas benzilas.

Tabela 5.3 – Dados de RMN-¹H (em ppm) do produto de resolução de (±)-**77**.

Apesar dos dados obtidos, o produto da lipase era desconhecido, sendo indefinida a configuração absoluta (D ou L) da estrutura. Uma transformação química deveria ser realizada no produto (-)-**189** (a ou b) a fim de se obter um produto conhecido, o qual teria o sua rotação específica comparada com a da literatura. A hidrólise da acetila não seria muito útil, já que o valor do desvio óptico do diol resultante ((-)-**77** ou (+)-**77**) mostrou-se muito baixo (próximo de zero). Assim, decidiu-se realizar uma derivatização, onde a peracetilação foi a reação de escolha (Esquema 5.7), visto que o produto (-)-**190** possuía referência na literatura (DESAI *et al.*, 1994) e um desvio da luz polarizada maior.

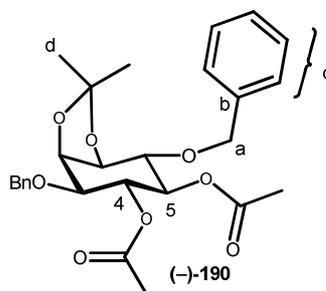


Esquema 5.7 – Peracetilação de (-)-**189**.

O espectro de RMN-¹H (Espectro 38) mostra claramente a presença de um simpleto com integração proporcional a seis hidrogênios em 2.10 ppm. Outro ponto relevante no

espectro é o efeito anisotrópico da carbonila sobre os hidrogênios do anel, os quais são deslocados para frequências maiores do que as dos metilenos benzílicos (Tabela 5.4).

posição	δ_H (J em Hz)*
C(O)CH ₃	2.10, s
a	4.63-4.81, m
c	7.23-7.36, m
d	1.35, 1.53, s
4 e 5	4.99, t (8.42); 5.40, t (8.61)

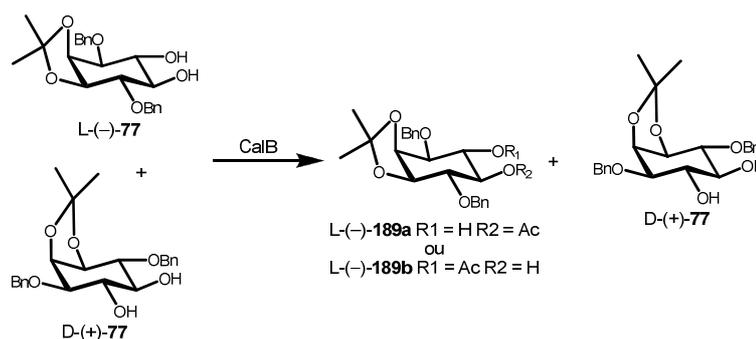


*Sinais de a, b e c referentes às duas benzilas.

Tabela 5.4 – Dados de RMN-¹H (em ppm) do produto diacetilado (-)-190.

O espectro de IV (Espectro 39) não apresentou bandas características de estiramento O-H, indicando que a hidroxila livre foi acetilada, e ainda mostra uma banda forte em 1751 cm⁻¹, o que indica a presença de carbonila na estrutura.

Após comparação de (-)-190 com a literatura (DESAI, 1994), verificou-se que este tratava-se do enantiômero L-(-)-190, oriundo naturalmente de L-(-)-189 (Esquema 5.8). Cabe ressaltar que a rotação obtida para (-)-190 em nosso trabalho foi superior ao dado da literatura (Esquema 5.8). Isto impedia o uso deste dado físico na determinação do ee de L-(-)-190.



Esquema 5.8 – Determinação da configuração de (-)-190.

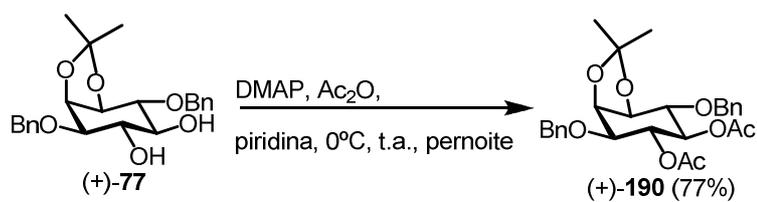
O enantiômero que não sofreu a acetilação enzimática, material de partida, (+)-77, foi analisado por RMN-¹H, apresentando o mesmo espectro de 77 (Espectro 6), e sua rotação específica foi medida ($[\alpha]_D = + 3.6^\circ$). Esses dados foram comparados com os da literatura (DESAI *et al.*, 1994), onde se constatou que a estrutura é a mesma apresentada no Esquema 5.8.

Com o auxílio do UV (Espectro 40; Tabela 5.5) foi possível a diferenciação entre os sinais de impurezas e das substâncias analisadas.

λ_{\max} (nm)	mAbs (nm)
212	400
260	20

Tabela 5.5 – Dados do espectro de UV de (\pm)-**190**.

O substrato (\pm)-**77** enriquecido com (+)-**77**, resultante do ensaio de resolução cinética biocatalisada de (\pm)-**77**, também foi derivatizado para que fosse analisado em cromatografia líquida. A diacetilação produziu (+)-**190** (Esquema 5.10), o qual apresentou os dados de RMN-¹H e IV compatíveis com o do seu enantiômero mostrado anteriormente (Tabela 5.6).



Esquema 5.10 – Síntese de (+)-**190** para análise na CLAE.

O cromatograma de CLAE do substrato (+)-**190**, que estabeleceu $ee= 33\%$ para esta substância, curiosamente apresentou um aumento nos tempos de retenção (Figura 5.2), possivelmente provocado pelo uso de um cromatógrafo diferente nessa ocasião (Cromatograma 4 – anexo).

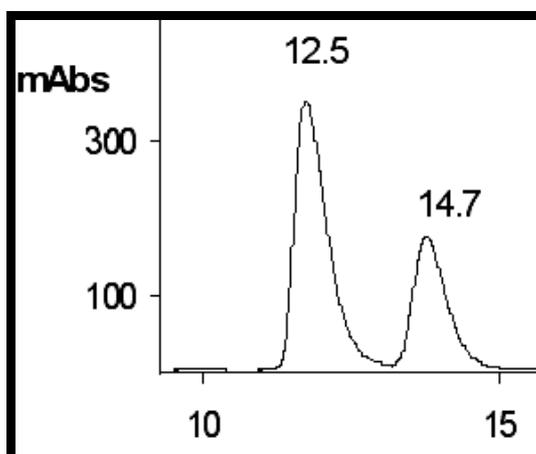
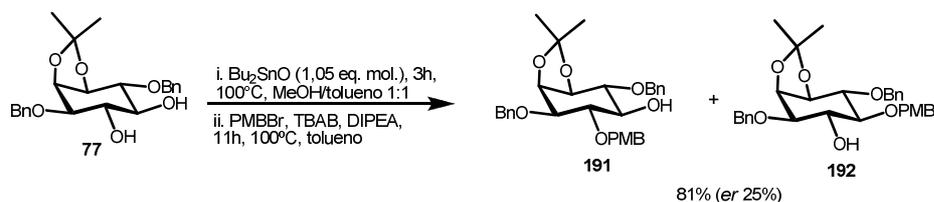


Figura 5.2 – Cromatograma parcial do derivado diacetilado de (+)-**190** (Chiralcel OD-H, n-hexano/2-propanol = 9:1, fluxo de 0,8 ml/min) (vide Figura 5.1 para referências).

5.2.2.2 Síntese regioespecífica de (\pm)-**189a** e (\pm)-**189b**: determinação estrutural do produto ($-$)-**189**

Com a disponibilização de uma amostra de (\pm)-**189** pura, poderíamos ser capazes de determinar diretamente (sem derivatização prévia) o ee do produto L-($-$)-**189** através de CLAE. Devido a isso, decidiu-se por realizar uma rota sintética específica para cada regioisômero de (\pm)-**189** isolados. Estes serviriam de padrões na análise na análise direta de L-($-$)-**189**. A mono-*O*-acetilação direta controlada de (\pm)-**77** pelo protocolo usual (Ac_2O , DMAP, Et_3N , CH_2Cl_2 , -20°C) levou a uma mistura praticamente equimolar de (\pm)-**189a** e (\pm)-**189b**, que se mostraram inseparáveis (CCF). Assim, uma alternativa teve de ser desenvolvida (vide seção 4.3 desta parte B).

A primeira etapa consistiu de uma monoalquilação com um grupo diferente da benzila, no caso o *p*-metoxibenzila, via método de estânileno (Esquema 5.11; vide seção 4.4). Esse grupo foi importante por dois motivos: por ser retirado especificamente na etapa posterior e por possuir um perfil semelhante ao da benzila de deslocamento no espectro de RMN- ^1H . Os éteres-PMB resultantes da reação, **191** e **192**, foram separados por cromatografia em coluna.



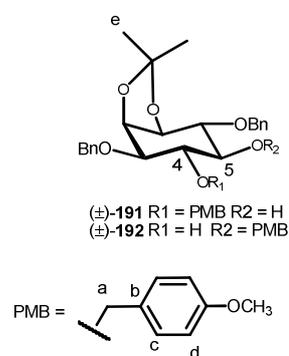
Esquema 5.11 – Síntese dos regioisômeros (\pm)-**191** e (\pm)-**192**.

A presença do grupo PMB foi demonstrada pelos espectros de RMN- ^1H (Espectros 41 e 43) onde se pôde constatar o sinal referente à metoxila e aos hidrogênios arílicos mais próximos da mesma (Tabela 5.6).

posição	δ_{H} (J em Hz)* de (\pm)- 191	δ_{H} (J em Hz)* de (\pm)- 192
OH	2,66, l	2,63, l
OCH_3	3.83, s	3.82, s
a	4.64-4.94, m	4.64-4.94, m
c	7.28-7.39, m	7.28-7.44, m
d	6.89-6.93, m	6.87-6.93, m
e	1.38, 1.53, s	1.36, 1.50, s

*Sinais de a, b e c referentes às duas benzilas e ao PMB.

Tabela 5.6 – Dados de RMN- ^1H (em ppm) dos produtos (\pm)-**191** e (\pm)-**192**.



Os espectros de IV (Espectros 42 e 44) de **191** e **192** apresentaram bandas em 3467 e 3464 cm^{-1} (estiramento da ligação O-H), 1248 e 1246 cm^{-1} (estiramento assimétrico da ligação C-O-C de éter de arila), 1029 e 1035 cm^{-1} (estiramento simétrico da ligação C-O-C de éter de arila), respectivamente.

Uma comparação dos dados de RMN- ^1H de (\pm)-**191** e (\pm)-**192** com aqueles dos triéteres **95** (3,5,6-tri-*O*-benzilado) e **96** (3,4,6-tri-*O*-benzilado), substâncias previamente sintetizadas por nosso grupo (DOS SANTOS FILHO, 2008; *vide* Esquema 5.10 da Parte A) foi efetuada. O padrão similar de substituição nos oxigênios do anel do *myo*-inositol em cada par de regioisômeros análogos faz com que também haja uma considerável semelhança no deslocamento químico dos hidrogênios do anel nestas substâncias (Figuras 5.3 e 5.4).

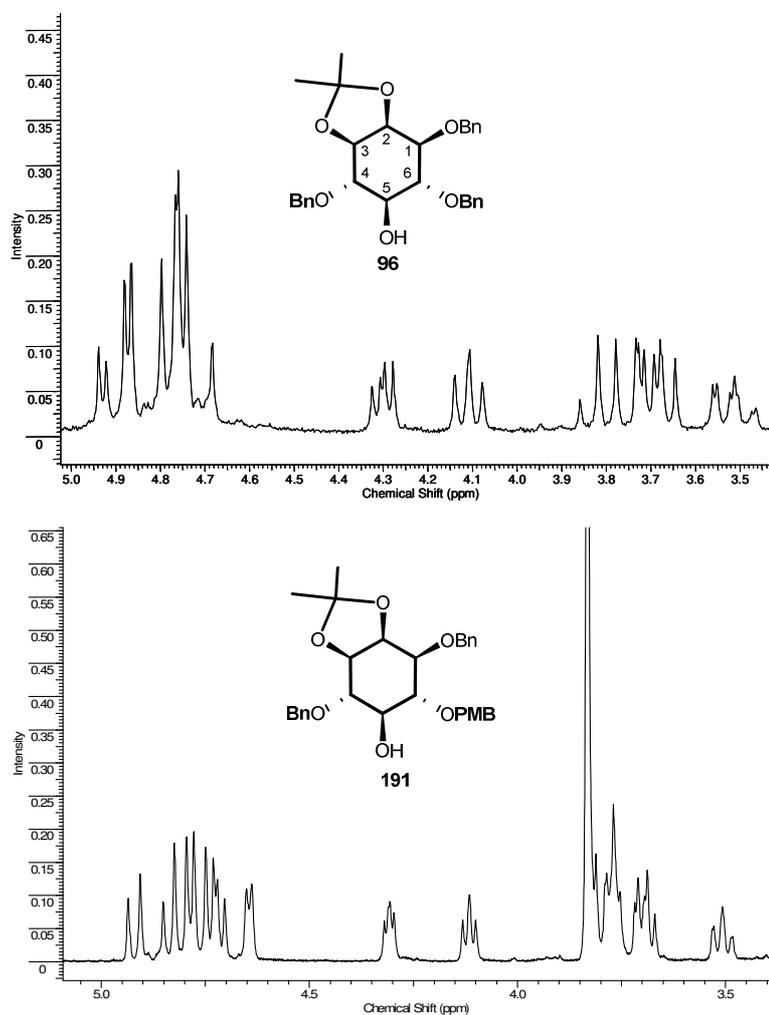


Figura 5.3 – Comparação dos perfis de deslocamento dos espectros parciais de RMN- ^1H de **96** e (\pm)-**191**.

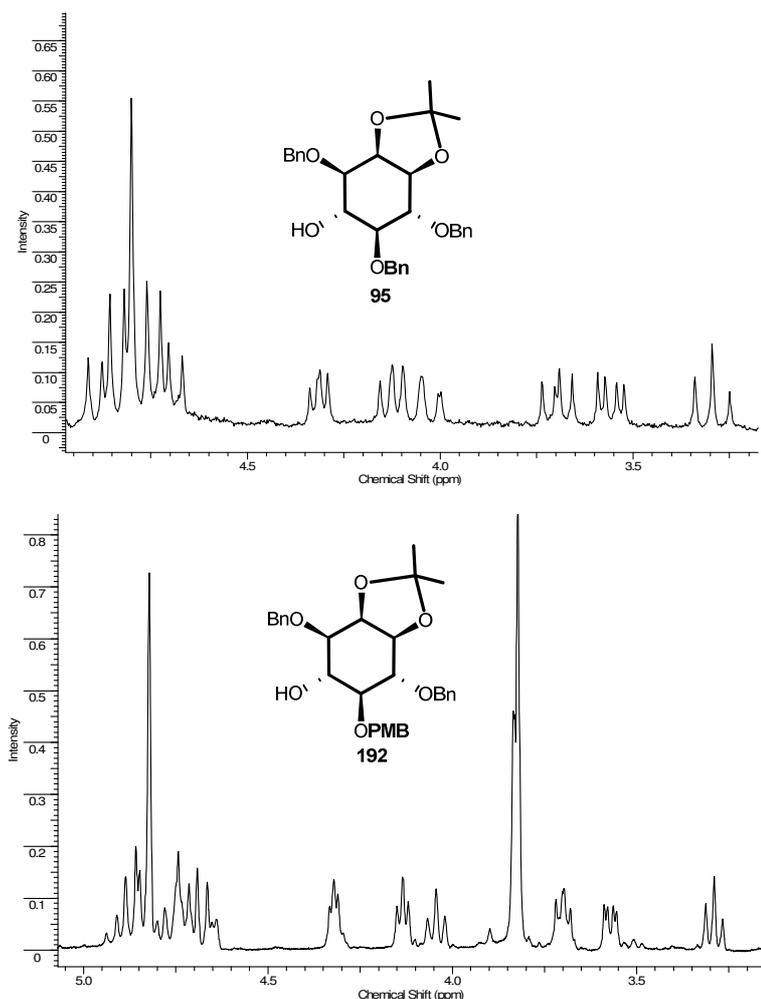
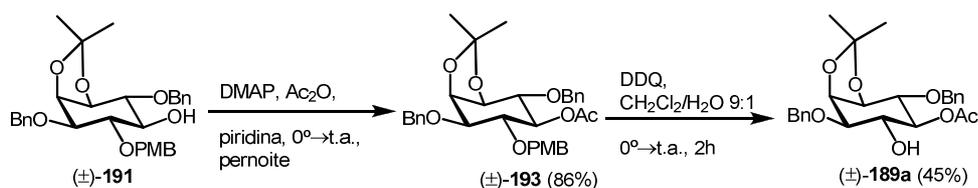


Figura 5.4 – Comparação dos perfis de deslocamento dos espectros parciais de RMN-¹H de **95** e (±)-**192**.

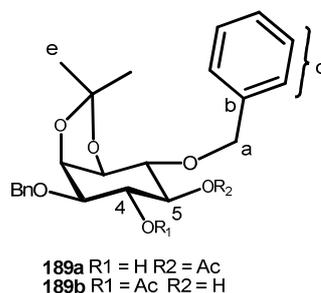
Assim, foi possível correlacionar os éteres-PMB **191** e **192** a **96** e **95**, respectivamente. Em outras palavras, concluímos que (±)-**191** é o produto com o grupo PMB no oxigênio de C4 e (±)-**192** no de C5.

A acetilação da hidroxila livre de (±)-**191**, seguida de clivagem oxidativa do éter-PMB (OIKAWA *et al.*, 1982; HORITA *et al.*, 1986) (Esquema 5.12), rendeu o hidroxiéster (±)-**189a** regioseletivamente. Os espectros de RMN-¹H (Espectros 47) e RMN-¹³C (Espectro 48) mostraram sinais compatíveis com a entrada da acetila na estrutura (Tabela 5.7), e o espectro de IV (Espectro 49) uma forte banda em 1724 cm⁻¹ (estiramento C=O).



Esquema 5.12 – Síntese do regioisômero (±)-**189a**.

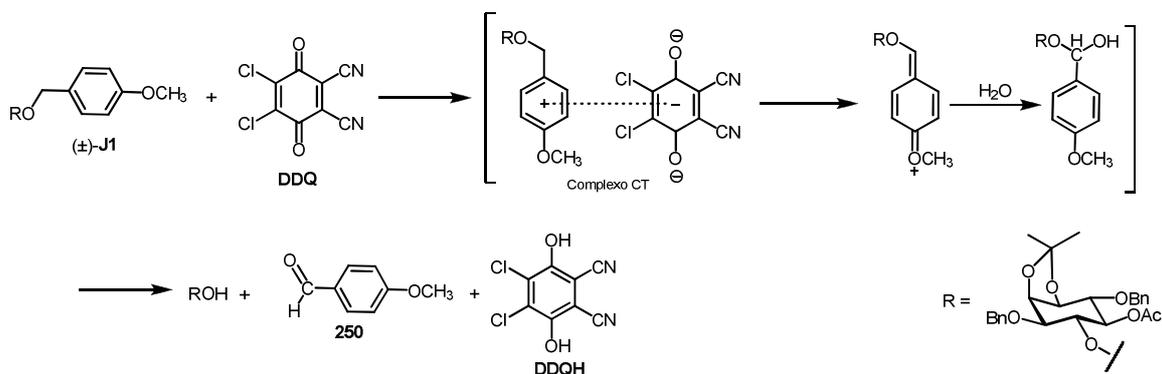
posição	δ_H (J em Hz)* de 189a
C(O)CH ₃	2.10, s
OH	2.81, l
a	4.70-4.83, m
c	7.29-7.41, m
d	1.37, 1.53, s
4	4.04, t (8.68)
5	4.89, t (8.25)



*Sinais de a, b e c referentes às duas benzilas.

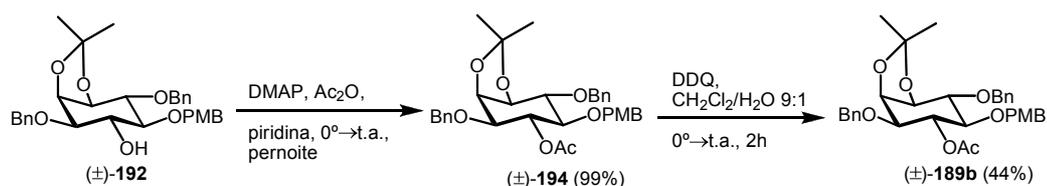
Tabela 5.7 – Dados de RMN-¹H (em ppm) dos produtos (±)-**189a**.

A retirada do grupo PMB ocorre via formação inicial de um complexo transferidor de carga (complexo TC) entre o anel aromático doador de elétrons e o aceitador de elétrons DDQ, seguida pela clivagem oxidativa, liberando (±)-**189a**, anisaldeído (**250**) e DDQH (HORITA *et al.*, 1986; LUKÁČ *et al.*, 2005) (Esquema 5.40).



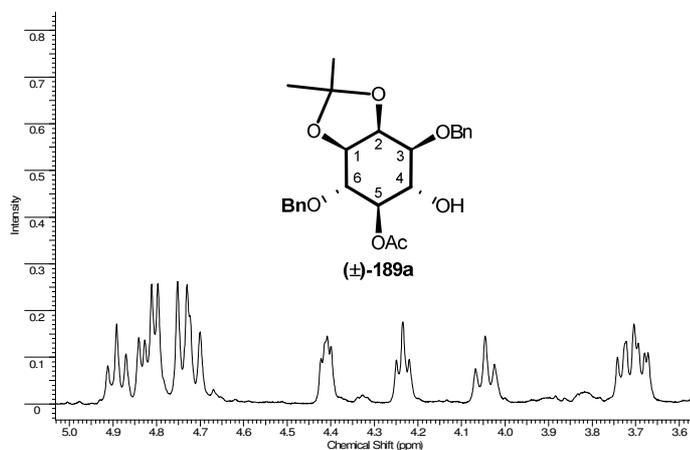
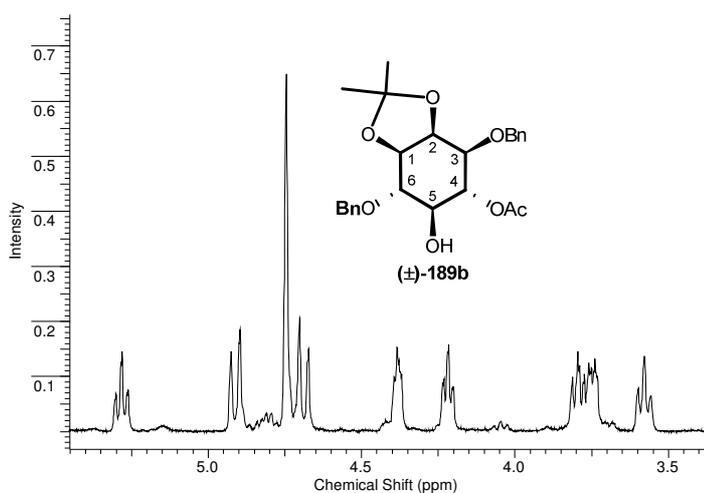
Esquema 5.13 – Clivagem oxidativa do éter-PMB via complexo transferidor de carga (adaptado de HORITA *et al.*, 1986; e LUKÁČ *et al.*, 2005).

A síntese de (±)-**189b** também foi executada da mesma forma que (±)-**189a**, a partir do seu respectivo material de partida (Esquema 5.14).



Esquema 5.14 – Síntese do regioisômero (±)-**189b**.

Os espectros de RMN- ^1H do produto da reação catalisada por lipase, L-(–)-**189** (Espectro 36) com o de (±)-**189a** (Espectro 47) e de (±)-**189b** (Espectro 51) foram comparados (Figura 5.5). Desta maneira, concluímos que, de fato, (±)-**189a** é o padrão racêmico de (–)-**189**. Assim, a síntese de (±)-**189a** também viabilizou a determinação da identidade do regioisômero específico formado na reação biocatalisada (vide Figura 5.4). A acilação dá-se no grupo hidroxila de C-5. Estes dados dispensaram a necessidade de análises de RMN-2D de (–)-L-**189a** para determinação exata da sua estrutura.



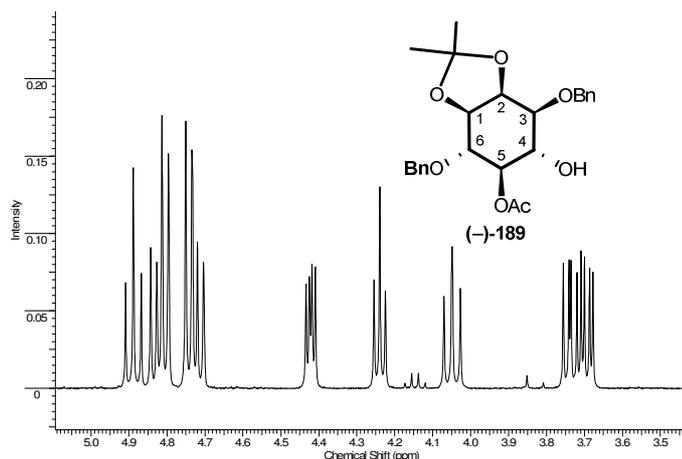


Figura 5.4 – Comparação dos perfis de deslocamento dos espectros parciais de RMN-¹H de (±)-189b, (±)-189a, e (-)-189.

Foram estabelecidas as condições de resolução analítica (CLAE) de (±)-189a, através do emprego desta amostra sintética (Cromatograma 5 – anexo). A análise direta (sem derivatização prévia) do produto de resolução é desejável porque permitirá um maior rigor na determinação dos *ee* efetivamente alcançados nas reações de resolução de (±)-77 além de facilitar os trabalhos de otimização da reação. Trabalhos recentes (CUNHA, 2009) de otimização da reação de resolução de (±)-77 empregaram o protocolo desenvolvido nesta dissertação na determinação dos *ee* dos produtos gerados por biocatálise. Estes se mostraram superiores a 90% (boas taxas de conversão, aproximando-se em alguns casos de 50%).

6 CONCLUSÃO

A resolução cinética enzimática de (\pm)-**77**, um importante derivado do *myo*-inositol, foi realizada em bom rendimento e alto excesso enantiomérico. A lipase empregada (CalB) mostrou-se altamente regioseletiva já que acilou específica do substrato. Nosso estudo mostrou que é possível incorporar derivados de *myo*-inositol mais impedidos espacialmente como substratos de lipases em reações de resolução cinética ou dessimetriação. Além disso, a coluna quiral Chiralcel OD-H mostrou-se eficiente na discriminação de enantiômeros de derivados de *myo*-inositol.

Esses resultados estabelecem uma rota alternativa de síntese enantiosseletiva de análogos de inositol fosfatos bioativos.

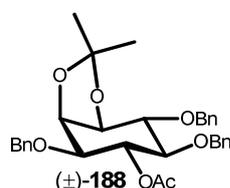
7 PARTE EXPERIMENTAL

7.1 Materiais e métodos

Os materiais e métodos relativos a essa parte dos dados experimentais se encontram na parte A.

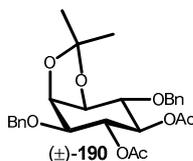
7.2 Procedimentos experimentais

7.2.1 Procedimento de acetilação: Síntese do triéter acetilado (\pm)-188



Ao álcool tribenzilado (\pm)-95 (0,071 g; 0,144 mmol) adicionou-se DMAP (0,004g; 0,029 mmol) em um balão, e em seguida piridina anidra (1,5 mL; 0,95M) sob a atmosfera de argônio e a mistura sob agitação foi resfriada a 0°C. Então, a esta se adicionou por gotejamento Ac₂O (0,07 ml; 0,719 mmol). A reação transcorreu por 15min a 0°C, e depois, pernoitou a temperatura ambiente. Após o término da reação, a mistura reacional foi novamente resfriada a 0°C, e a esta se adicionou sol. aq. sat. de NaHCO₃ (10 mL) em agitação por 5min. A mistura foi colocada à t.a., e transferida com AcOEt (40 mL) para um funil de separação. Após duas lavagens com H₂O destilada (20 ml), a fase orgânica foi seca com 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 10:90, 20:80, 25:75) para fornecer (\pm)-188 (0,0690 g; 91%). **IV (KBr)** ν_{\max} cm⁻¹ 3448, 3089, 3063, 3028, 2982, 2929, 2905, 2872, 1735 (F), 1497, 1454, 1368, 1241, 1212, 1153, 1066, 1029, 968, 864, 803, 746, 699, 607; **RMN-¹H** (200 MHz, CDCl₃), δ 1.36 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 3.41 (t, 1H, J = 8.79 Hz), 3.66 (dd, 1H, J = 4.03 8.79 Hz), 3.88 (dd, 1H, J = 6.60 8.80 Hz), 4.17 (t, 1H, J = 6.23 Hz), 4.33 (dd, 1H, J = 4.03 5.86 Hz), 4.56-4.87 (m, 6H), 5.44 (t, 1H, J = 8.43 Hz), 7.07-7.49 (m, 15H).

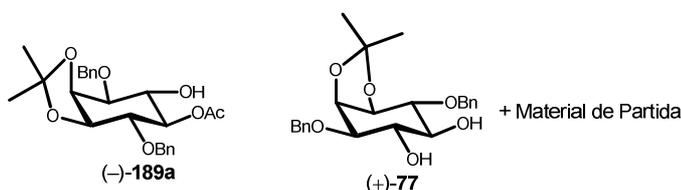
7.2.2 Peracetilação de (±)-77: Síntese de (±)-190



Produto (±)-77 (0,200 g; 0,500 mmol); DMAP (0,011 g; 0,091 mmol) em piridina (3,0 ml; 0,17 M); Ac₂O (0,30 ml; 3,180 mmol) foram tratados conforme procedimento de acetilação (seção 7.2.1) (Adição de anidrido acético a 0°C; agitação por 15 min nessa temperatura, depois pernoite à temperatura ambiente). Após a extração, 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, 35:65) para fornecer (±)-190 (0,2455g; 100%).

IV (KBr) ν_{\max} cm⁻¹ 3089, 3066, 3030, 2987, 2957, 2933, 2862, 1751(F), 1645, 1604, 1498, 1454, 1467, 1381, 1374, 1364, 1240, 1218, 1174, 1157, 1127, 1092, 1077, 1061, 1030, 986, 963, 915, 871, 793, 717, 742, 698, 659, 626; **RMN-¹H** (200 MHz, CDCl₃), δ 1.35 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 2.01 (s, 6H), 3.72-3.81 (m, 2H), 4.21 (t, 1H, $J = 5.86$ Hz), 4.36-4.41 (m, 1H), 4.63-4.81 (m, 4H), 4.99 (t, 1H, $J = 8.42$ Hz), 5.40 (t, 1H, $J = 8.61$ Hz), 7.23-7.36 (m, 10H); **Análise de CLAE:** (+)-190 $t_R = 9.8$ min, (-)-190 $t_R = 12.7$ min (Chiralcel OD-H; 5 μ m; 4,6x250mm; n-hexano/2-propanol = 9:1; fluxo de 0,8 ml/min; 215nm; $t_R = 9.8$ min ((+)-190: secundário), $t_R = 12.7$ min ((-)-190: principal).

7.2.3 Análise do produto de resolução cinética biocatalisada de (±)-77



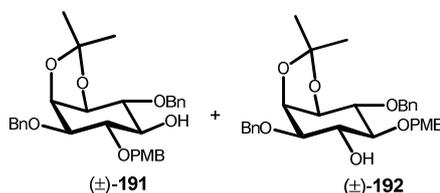
O material oriundo da resolução cinética enzimática de (±)-77 (0,040 g; 0,100 mmol) foi purificado por cromatografia em coluna (eluição com misturas acetato de etila/hexano 20:80, 40:60, 60:40) para fornecer (-)-189a (0,016 g; 41%) e material de partida enriquecido com (+)-I (0,015 g; 0,037 mmol). O dados relativos à (-)-189a foram: **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃), δ 1.37 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 3.68-3.75 (m, 2H), 4.05 (t, 1H, $J = 8.65$ Hz),

4.24 (t, 1H, $J = 6.01$ Hz), 4.42 (dd, 1H, $J = 3.62$ 5.97 Hz), 4.70-4.84 (m, 4H), 4.89 (t, 1H, $J = 8.22$ Hz), 7.28-7.41 (m, 10H). **Rotação específica** ($[\alpha]_D$) = -8.1° (c 0.65, CDCl_3); **EM-ESI**: $m/z = 465.1$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

O produto (–)-**189a** sofreu uma reação de peracetilação. Produto (–)-**189a** (0,023 g; 0,053 mmol); DMAP (0,0013 g; 0,011 mmol) em piridina (1,5 ml; 0,04 M); Ac_2O (0,10 ml; 0,904 mmol) foram tratados conforme procedimento de acetilação (seção 7.2.1) (Adição de anidrido acético a 0°C ; agitação por 15 min nessa temperatura, depois pernoite à temperatura ambiente). Após a extração, 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, 33:67) para fornecer (–)-**190** (0,0223 g; 87%). **Rotação específica para o derivado di-O-acetilado** ($[\alpha]_D$) = -29.5° (c 0.95, CDCl_3) *lit.* -24.3° (DESAI *et al*, 1994). **Análise de CLAE**: $ee = 98\%$, (Chiralcel OD-H; $5\mu\text{m}$; 4,6x250mm; n-hexano/2-propanol = 9:1; fluxo de 0,8 ml/min; 215nm; $t_R = 10.8$ min ((+)-**190**: secundário); $t_R = 12.4$ min ((–)-**190**: principal).

Os dados relativos ao material de partida enriquecido com (+)-**77** foram: **RMN- ^1H** (400 MHz, CDCl_3), δ 1.37 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 2.70 (1OH, l), 3.40 (t, 1H, $J = 9.44$ Hz), 3.54-3.59 (m, 2H), 3.97 (t, 1H, $J = 9.48$ Hz), 4.12 (dd, 1H, $J = 5.18$ 6.84 Hz), 4.33 (t, 1H, $J = 4.50$ Hz), 4.69-4.97 (m, 4H), 7.28-7.44 (m, 10H). **Rotação específica** ($[\alpha]_D$) = $+3.6^\circ$ (c 0.65, CDCl_3) *lit.* $+3.0^\circ$ (DESAI *et al*, 1994); **Análise de CLAE do derivado peracetilado enriquecido com (+)-**190****: $ee = 33\%$, (Chiralcel OD-H; $5\mu\text{m}$; 4,6x250mm; n-hexano/2-propanol = 9:1; fluxo de 0,8 ml/min; 215nm; $t_R = 12.5$ min ((+)-**190**: secundário), $t_R = 14.7$ min ((–)-**190**: principal).

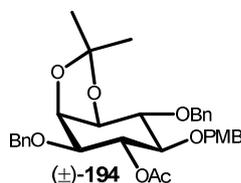
7.2.4 Síntese dos triéteres (±)-**191** e (±)-**192**



Bu_2SnO (0,066 g; 0,26 mmol); (±)-**77** (0,101 g; 0,25 mmol) em tolueno/metanol 1:1 (4,0 mL; 0,06M) (Formação do derivado acetal de estanileno); TBAB (0,048 g; 0,15 mmol) em solução de tolueno (21,0 mL; 0,12 M); PMBBr (0,08 mL; 0,56 mmol) (Etapa de O-alkilação), foram tratados conforme procedimento representativo (seção 7.2.1 da Parte A)

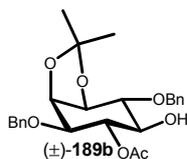
(100°C, 3h para a formação do acetal de estanileno; 120°C, 11h para a etapa de O-alquilação), produzindo um resíduo, que foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila:hexano 5:95, 20:80, 30:70, 35:65) para fornecer (\pm)-**191** e (\pm)-**192** (0,1057 g; 81% total; $ed_{(H1/H2)} = 25\%$). Dados relativos ao produto (\pm)-**191**: **IV (KBr)** ν_{\max} cm^{-1} 3467 (l), 3051, 3031, 2936, 2908, 2877, 2837, 1613, 1586, 1514, 1455, 1381, 1371, 1302, 1248, 1218, 1112, 1083, 1065, 1029, 868, 821, 738, 699; **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl_3), δ 1.38 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 2,66 (l, 1OH), 3,51 (t, 1H, $J = 9,78$ Hz), 3,67-3,72 (m, 2H), 3,75-3,81 (vários sinais, 6H, impureza), 3,83 (s, 3H), 4,12 (t, 1H, $J = 6,23$ Hz), 4,31 (dd, 1H, $J = 4,04$ 5,38 Hz), 6,89-6,93 (m, 2H), 7,28-7,39 (m, 12H). Dados relativos ao produto (\pm)-**192**: **IV (KBr)** ν_{\max} cm^{-1} 3464 (l), 3063, 3031, 2988, 2935, 2908, 2879, 2837, 1613, 1586, 1514, 1497, 1455, 1381, 1371, 1302, 1248, 1219, 1173, 1111, 1084, 1066, 1035, 868, 822, 738, 699; **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl_3), δ 1,36 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 2,63 (l, 1OH), 3,29 (t, 1H, $J = 9,04$ Hz), 3,57 (dd, 1H, $J = 3,55$ 9,66 Hz), 3,70 (dd, 1H, $J = 6,85$ 8,80 Hz), 3,82 (s, 3H), 4,04 (t, 1H, $J = 9,42$ Hz), 4,13 (t, 1H, $J = 6,48$ Hz), 4,32 (t, 1H, $J = 4,40$ Hz), 4,64-4,94 (m, 6H), 6,87-6,93 (m, 2H), 7,28-7,44 (m, 12H).

7.2.5 Síntese de (\pm)-**192** acetilado ((\pm)-**194**)



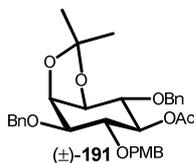
Produto (\pm)-**192** (0,033 g; 0,063 mmol); DMAP (0,014 g; 0,011 mmol) em piridina (1,0 ml; 0,06 M); Ac_2O (0,05 ml; 0,530 mmol), foram tratados conforme procedimento de acetilação (seção 7.2.1) (0°C por 15 min; t.a., pernoite), o que produziu um resíduo, que foi purificado por cromatografia em coluna (elução com misturas acetato de etila/hexano 5:95, 30:70) para fornecer (\pm)-**194** (0,0397g; 99%). **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl_3), δ 1,35 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 3,40 (t, 1H, $J = 8,61$ Hz), 3,66 (dd, 1H, $J = 3,61$ 8,41 Hz), 4,52-4,84 (m, 6H), 5,42 (t, 1H, $J = 8,41$ Hz), 6,82-6,84 (m, 2H), 7,17-7,35 (m, 12H).

7.2.6 Síntese de (±)-189b (Procedimento de clivagem oxidativa do grupo PMB)



O produto (±)-194 (0,012 g; 0,022 mmol) foi dissolvido com CH₂Cl₂ (1,8 ml) em um balão e, em seguida, se adicionou água (0,2 ml) de forma a obter uma mistura 9:1 de CH₂Cl₂/H₂O (2,00 ml; 0,01M). A esta mistura sob agitação a 0°C, adicionou-se uma primeira parte de três partes iguais de DDQ. Após 5min de agitação com a primeira parte do DDQ, a mistura reacional foi colocada à t.a., onde permaneceu sob agitação por mais 30 min. Decorrido esse tempo, uma segunda parte de DDQ foi adicionada, e, após mais 30 min de agitação à t.a., houve a adição da última parte de DDQ ao meio reacional, totalizando 0,020 g (0,086 mmol) de DDQ adicionado. A reação transcorreu por 2h, quando se estabeleceu sua completude. Então, a mistura reacional foi resfriada a 0°C, e depois da adição de sol. aq. sat. de NaHCO₃ (10 mL), a agitação prosseguiu por 5min. Após ser deixada aquecer à t.a., a mistura resultante foi transferida com CH₂Cl₂ (40 mL) para um funil de separação. Após duas lavagens com H₂O destilada (20 mL), a fase orgânica seca com 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, 35:65) para fornecer (±)-189b (0,0049 g; 44%). **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃), δ 1.38 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 3.58 (t, 1H, *J* = 8.07 Hz), 3.73-3.81 (m, 2H), 4.22 (td, 1H, *J* = 1.84 6.24 Hz), 4.37-4.39 (m, 1H), 4.67-4.92 (m, 4H), 5.28 (td, 1H, *J* = 1.46 7.98 Hz), 7.28-7.40 (m, 10H).

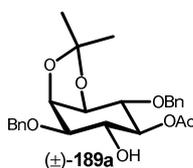
7.2.7 Síntese de (±)-191 acetilado ((±)-193)



Produto (±)-191 (0,167 g; 0,321 mmol); DMAP (0,079 g; 0,064 mmol) em piridina (3,0 ml; 0,11 M); Ac₂O (0,25 ml; 2,650 mmol), foram tratados conforme procedimento de acetilação (seção 7.2.1) (Adição de anidrido acético a 0°C; agitação por 15 min nessa

temperatura, depois pernoite à temperatura ambiente). Após a extração, a evaporação dos voláteis produziu um resíduo, que foi purificado por cromatografia em coluna (eluição com misturas acetato de etila/hexano 5:95, 30:70) para fornecer (\pm)-**193** (0,1564g; 86%). **IV (KBr)** ν_{\max} cm^{-1} 3479 (l), 3064, 3032, 2989, 2936, 2908, 2885, 2838, 1743 (F), 1613, 1586, 1514, 1455, 1380, 1371, 1302, 1246, 1219, 1173, 1158, 1084, 1073, 1029, 868, 822, 738, 698; **RMN- ^1H** (400 MHz, CDCl_3), δ 1.38 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 3.72 (dd, 1H, $J = 6.48$ 8.56 Hz), 3.80-3.83 (m, 4H), 3.90 (t, 1H, $J = 8.31$), 4.19 (t, 1H, $J = 6.11$), 4.35 (dd, 1H, $J = 3.66$ 5.74 Hz), 4.60-4.84 (m, 6H), 5.03 (t, 1H, $J = 8.26$ Hz), 6.88-6.90 (m, 2H), 7.23-7.40 (m, 12H).

7.2.8 Síntese de 189a



Produto (\pm)-**193** (0,202 g; 0,114 mmol) em mistura de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ 9:1 (0,01M); DDQ (0,197g; 0,868 mmol) foram tratados conforme procedimento de clivagem oxidativa de éteres (seção 7.2.6). Após a extração, a evaporação dos voláteis produziu um resíduo, que foi purificado por cromatografia em coluna (eluição com misturas acetato de etila/hexano 5:95, 35:65) para fornecer (\pm)-**189a** (0,0471g; 45%; ou 71% com 0,0414g do material de partida recuperado). **IV (KBr)** ν_{\max} cm^{-1} 3524, 3448 (l), 2976, 2931, 2915, 1724 (F), 1638, 1498, 1454, 1379, 1367, 1253, 1241, 1217, 1151, 1109, 1061, 1029, 874, 731, 696; **RMN- ^1H** (400 MHz, CDCl_3), δ 1.37 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.81 (1OH, l), 3.67-3.75 (m, 2H), 4.04 (t, 1H, $J = 8.68$ Hz), 4.23 (t, 1H, $J = 6.00$ Hz), 4.41 (dd, 1H, $J = 3.85$ 5.44 Hz), 4.70-4.83 (m, 4H), 4.89 (t, 1H, $J = 8.25$ Hz), 7.29-7.41 (m, 10H). **RMN- ^{13}C** (100.62 MHz, CDCl_3), δ 21.06, 25.35, 27.37, 70.39, 72.79, 72.88, 73.50, 75.27, 76.98, 78.52, 79.05, 106.47, 127.64, 127.71, 128.06, 128.29, 128.57, 137.76, 138.12, 171.00; **Análise Elementar calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_7$** : C, 67.86; H, 6.83. **Obtida**: C, 68.05; H, 6.64; **Análise de CLAE**: Chiralcel OD-H; 5 μm ; 4,6x250mm; n-hexano/2-propanol = 9:1; fluxo de 0,8 ml/min; 215nm; $t_R = 9.7$ min ((+)-**189a**: secundário), $t_R = 13.3$ min ((-)-**189a**: principal).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Akai, S.; Naka, T.; Fujita, T.; Takebe, Y.; Kita, Y. *Chem. Commun.* **2000**, 1461-1462.
- Almeida, M. V.; da Silva, A.D.; de Souza, M.V.N.; Benicio, A.A.A. *Quim. Nova*, **2003**, *26*, 105-111.
- Andersch, P.; Schneider, M. P. *Tetrahedron: Asymm.* **1993**, *4*, 2135-2138.
- Baker, R.; Kulagowski, J.K.; Billington, D.C.; Leeson, P.D.; Lennom, J.C. Liverton, N. J. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1989**, 1383.
- Ballereau, S.; Guedat, P.; Poirier, S. N.; Guillemette, G.; Spiess, B. Schlewer, G. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4824-4835.
- Baudin, G.; Glözner, B. I.; Swaminathan, K. S.; Vasella, A. *Helv.Chim.Acta* **1988**, *71*, 1367-1378.
- Bello, D.; Aslam, T.; Bultynck, G.; Slawin, A.; Roderick, H.; Bootman, M.; Conway, S. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5647-5659.
- Bender, S. L.; Budhu, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9883-9885.
- Billington, D.C. *Chem. Soc. Rev.* **1989**, *18*, 83-122.
- 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.
- Cainelli, G.; De Matteis, V.; Galletti, P.; Giacomini, D.; Orioli, P. *Chem. Commun.* **2000**, 2351-2352.
- Chung, S.; Chang, Y.; Lee, E. J.; Shin, B.; Kwon, Y.; Kim, K.; Lee, D. H.; Kim, M. *Bioorg. Méd. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 1503-1506.
- Cunha, A.G. *Comunicação Pessoal - Trabalho de Doutorado*, **2008**.
- Da Silva, A.A.T. *Comunicação Pessoal - Iniciação Científica*, **2002**.
- Dakin, H. D. *J. Physiol.* **1904**, *30*, 253-263.

- Desai, T.; Gigg, J.; Gigg, R.; Payne, S.; Penades, S.; Rogers, H. *Carbohydr. Res.* **1991**, *216*, 197-209.
- Desai, T.; Gigg, J.; Gigg, R.; Martín-Zamora, E.; Schnetz, N. *Carbohydr. Res.* **1994**, *258*, 135-144.
- Desai, T.; Gigg, J.; Gigg, R.; Martín-Zamora, E. *Carbohydr. Res.* **1996**, *296*, 97-133.
- Dos Santos Filho, T. J. **Estudo de uma Nova Metodologia de Proteção Múltipla Direta e Seletiva de Polióis Via Organoestanhos. Dissertação** (Mestrado em Química de Produtos Naturais)—Universidade do Federal do Rio de Janeiro, Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais, Rio de Janeiro, **2008**.
- Falck, J. R.; Yadagiri, P. *The J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5851-5852.
- Ferrier, R. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1979**, 1455-1458.
- Garegg, P.; Lindberg, B.; Kvarnström, I.; C.T. Svensson, S. *Carbohydr. Res.* **1985**, *139*, 209-215.
- Ghanem, A. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1721-1754.
- Ghanem, A.; Aboul-Enein, H. Y. *Tetrahedron* **2004**, *15*, 3331-3351.
- Gigg, J.; Gigg, R. *Carbohydr. Res.* **1996**, *289*, 163-169.
- Gonzalez-Bulnes, P.; Casas, J.; Delgado, A.; Llebaria, A. *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 1947-1952.
- Gotor-Fernández, V.; Brieva, R.; Gotor, V. *J. Mol. Cat. B: Enzym.* **2006**, *40*, 111-120.
- Gou, D.; Chen, C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2125-2126.
- Hart, J.; Falshaw, A.; Farkas, E.; Thiem, J. *Synlett* **2001**, 329-332.
- Horita, K.; Yoshioka, T.; Tanaka, T.; Oikawa, Y.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3021-3028.
- Irvine, R.F.; Brown, K.D.; Berridge, M.J. *Biochem. J.* **1984**, *222*, 269.
- IUPAC-IUB *Commission on the Nomenclature of Organic Chemistry and Commission on Biochemical Nomenclature. Nomenclature of Cyclitols. Recommendations 1973: Eur. J. Biochem.* **1975**, *57*, 1-7.

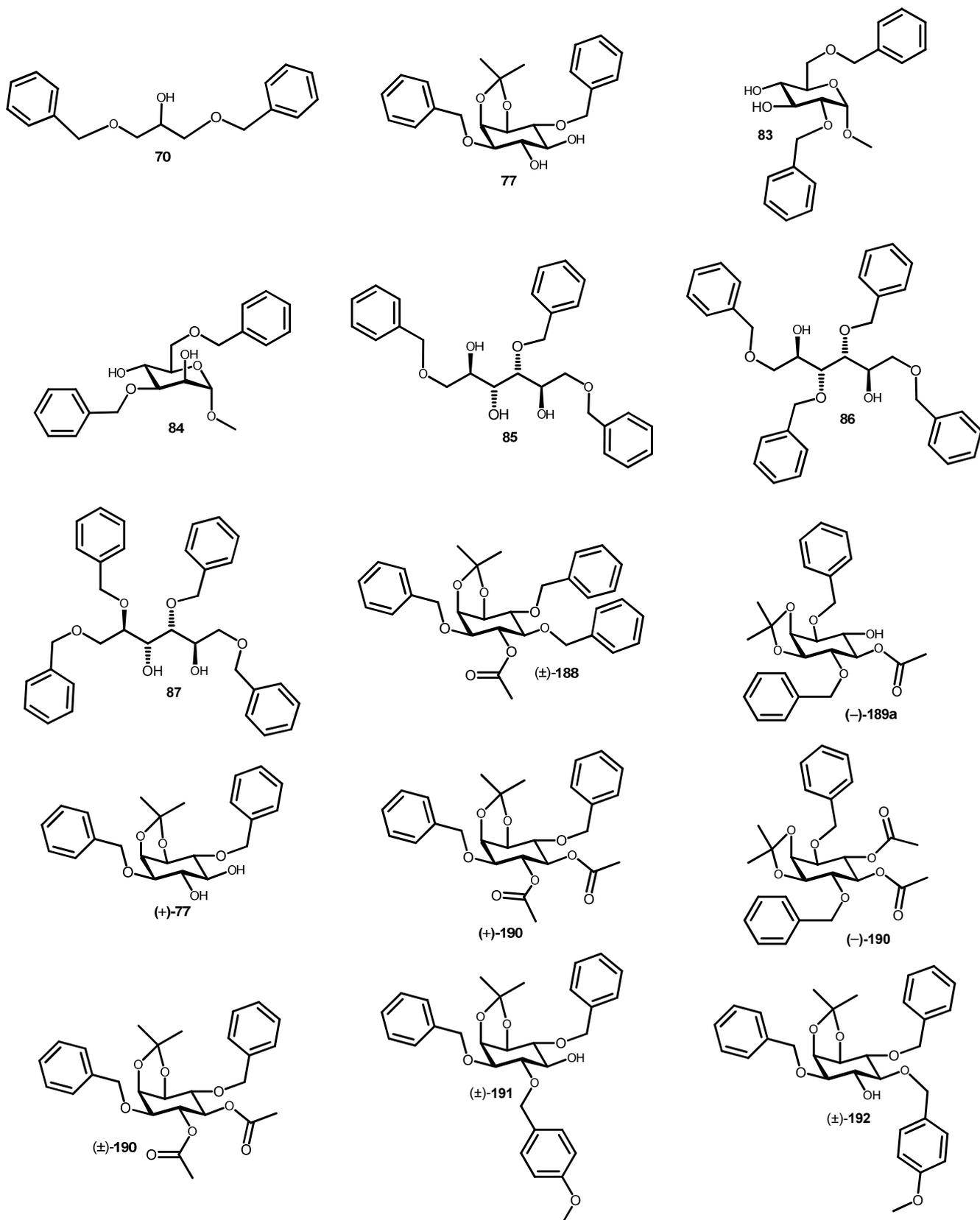
- IUPAC-IUB Nomenclature Committee. *Numbering of atoms in myo-inositol. Recommendations 1988: Eur. J. Biochem.* **1989**, *180*, 485-486.
- Johnson, S.; Dahl, J.; Shih, T.; Schedler, D.; Anderson, L.; Benjamin, T.; Baker, D. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3628-3635.
- Jurcek, O.; Wimmerová, M.; Wimmer, Z. *Coord. Chem.Rev.* **2008**, *252*, 767-781.
- Kazlauskas, R. J.; Weissfloch, A. N. E.; Rappaport, A. T.; Cuccia, L. A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2656-2665.
- Keddie, N. S.; Bultynck, G.; Luyten, T.; Slawin, A. M.; Conway, S. J. *Tetrahedron: Asymm.* **2009**, *20*, 857.866.
- Kozikowski, A.; Xia, Y.; Rusnak, J. *J. Chem. Soc. – Ser.Chem. Commun.* **1988**, 1301-1303.
- Kubiak, R. J.; Bruzik, K. S. *The J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 960-968.
- Lampe, D.; Liu, C.; Mahon, M. F.; Potter, B. V. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 1717-1727.
- Laumen, K.; Ghisalba, O. *Biosc., Biotech. Biochem.* **1994**, *58*, 2046-2049.
- Laumen, K.; Ghisalba, O. *Biosc., Biotech. Biochem* **1999**, *63*, 1374-1377.
- Ling, L.; Watanabe, Y.; Akiyama, T.; Ozaki, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1911-1914.
- Ling, L.; Ozaki, S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2501-2504.
- Ling, L.; Ozaki, S. *Carbohydr. Res.* **1994**, *256*, 49-58.
- Ling, L.; Ozaki, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 1200-1205.
- 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.
- Ling, L.; Watanabe, Y.; Akiyama, T.; Ozaki, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1911-1914.
- Ling, L.; Ozaki, S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2501-2504.
- Ling, L.; Ozaki, S. *Carbohydr. Res.* **1994**, *256*, 49-58.
- Ling, L.; Ozaki, S. *Bull. Chem. Soc.Jpn.* **1995**, *68*, 1200-1205.

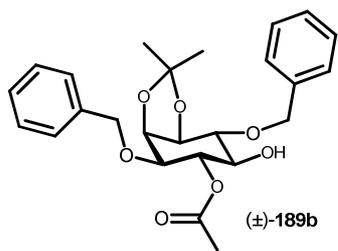
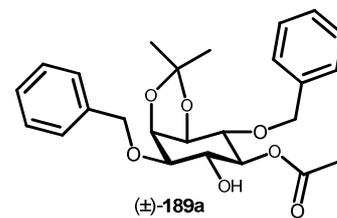
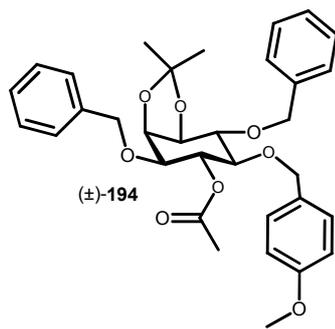
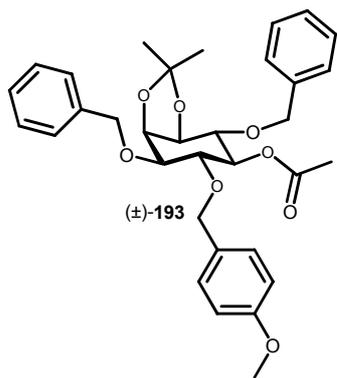
- Liu, Y.; Chen, C. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1617-1620.
- Lukác, M.; Smoláriková, E.; Lacko, I.; Devinsky, F.; *Acta Facult. Pharm. Univ. Comenianae* **2005**, *52*, 31-45.
- Matsumura, Y.; Maki, T.; Tsurumaki, K.; Onomura, O. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9131-9134.
- Miethchen, R. *J. Fluor. Chem.* **2004**, *125*, 895-901.
- Mills, S. J.; Liu, C.; Potter, B. V. L. *Carbohydr. Res.* **2002**, *337*, 1795-1801.
- Moss, G. P. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 2193-2222.
- Mulzer, J.; Autenrieth-Ansorge, L.; Kirstein, H.; Matsuoka, T.; Muench, W. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3784-3789.
- Oikawa, Y.; Yoshioka, T.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 885-888.
- Okamoto, Y.; Ikai, T. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 2593-2608.
- Ozaki, S.; Watanabe, Y.; Ogasawara, T.; Kondo, Y.; Shiotani, N.; Nishii, H.; Matsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3157-3160.
- Ozaki, S.; Kondo, Y.; Nakahira, H.; Yamaoka, S.; Watanabe, Y. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4691-4694.
- Potter, B. V. L. *Nat. Prod. Rep.* **1990**, *7*, 1-24.
- Potter, B.V.L.; Lampe, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1993-1972.
- Prestwich, G. D. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 503-513.
- Qiao, L.; Hu, Y.; Nan, F.; Powis, G.; Kozikowski, A. P. *Organic Lett.* **2000**, *2*, 115-117.
- Reetz, M. T. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2002**, *6*, 145-150.
- Riley, A. M.; Correa, V.; Mahon, M. F.; Taylor, C. W.; Potter, B. V. L. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2108-2117.
- Riley, A. M.; Godage, H. Y.; Mahon, M. F.; Potter, B. V. *Tetrahedron: Asymmm.* **2006**, *17*, 171-174.
- Ringer, S. *J. Physiol. (London)*, **1883**, *4*, 29-42.
- Roelens, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5257-5263.

- Salamonczyk, G.M.; Pietrusewicz, M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4031.
- Sanfilippo, C.; Nicolosi, G.; Fabbri, D.; Dettori, M. A. *Tetrahedron: Asymm.* **2003**, *14*, 3267-3270.
- Schmid, A.; Dordick, J.; Hauer, B.; Kiener, A.; Wubbolts, M.; Witholt, B. *Nature* **2001**, *409*, 258-268.
- Sculimbrene, B.; Miller, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10125-10126.
- Sculimbrene, B.; Morgan, A.; Miller, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11653-11656.
- Sculimbrene, B. R.; Xu, Y.; Miller, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13182-13183.
- Simas, A.B.C.; Pais, K.C.; da Silva, A.A.T. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5426-5428.
- Simas, A.B.C.; da Silva, A. A. T.; dos Santos Filho, T. J.; Barroso, P. T. W. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2744-2746.
- Stepanov, A.; Shvets, V. *Chem. Phys. Lip.* **1979**, *25*, 247-263.
- Sureshan, K. M.; Watanabe, Y. *Tetrahedron: Asymm.* **2004**, *15*, 1193-1198.
- Sureshan, K. M.; Yamasaki, T.; Hayashi, M.; Watanabe, Y. *Tetrahedron: Asymm.* **2003**, *14*, 1771-1774.
- Sureshan, K.; Kiyosawa, Y.; Han, F.; Hyodo, S.; Uno, Y.; Watanabe, Y. *Tetrahedron Asymm.* **2005**, *16*, 231-241.
- Trost, B.; Patterson, D.; Hembre, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10834-10835.
- 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.
- Wang, D.; Chen, C. *The J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5905-5910.
- Watanabe, Y.; Kiyosawa, Y.; Hyodo, S.; Hayashi, M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 281-284.
- Wewers, W.; Gillandt, H.; Traub, H. *Tetrahedron Asymm.* **2005**, *16*, 1723-1728.
- Whitesell, J. K.; Reynolds, D. *The J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3548-3551.
- Xu, Y.; Liu, X.; Prestwich, G. *Tetrahedron Letters* **2005**, *46*, 8311-8314.
- Xu, Y.; Lee, S.; Kutateladze, T.; Sbrissa, D.; Shisheva, A.; Prestwich, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 885-897.

ANEXOS

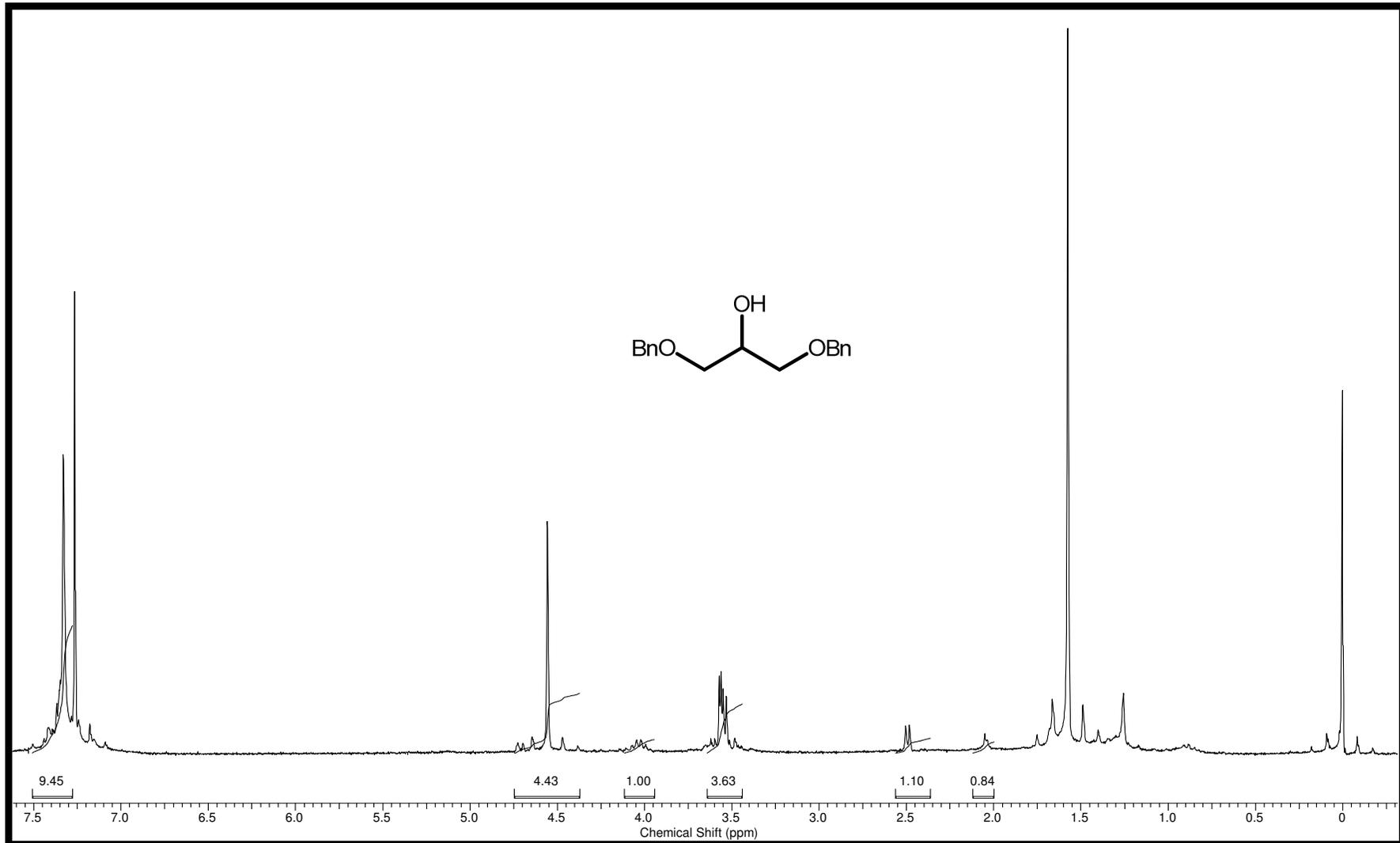
Anexo 1: Substâncias sintetizadas



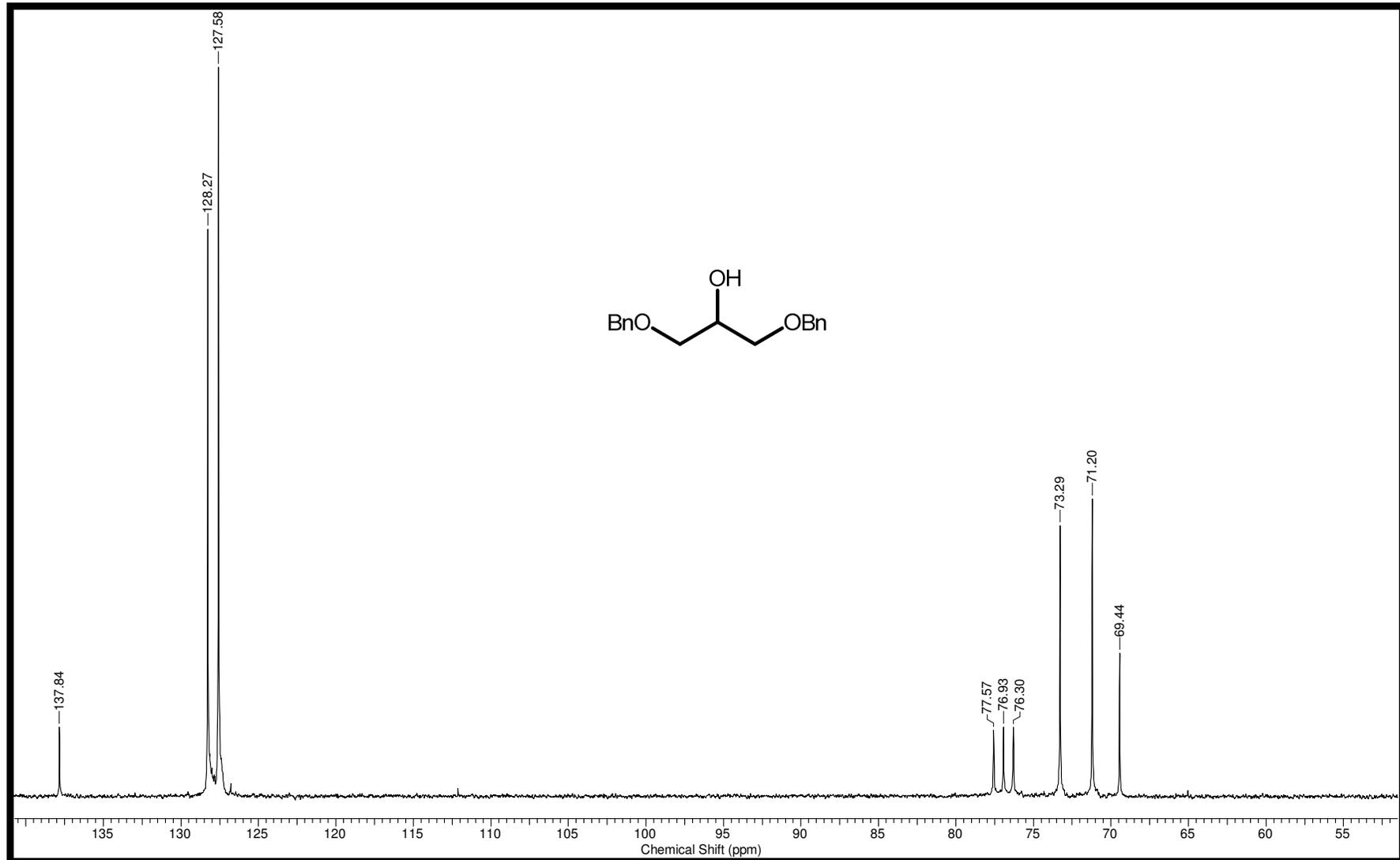


Anexo 2:

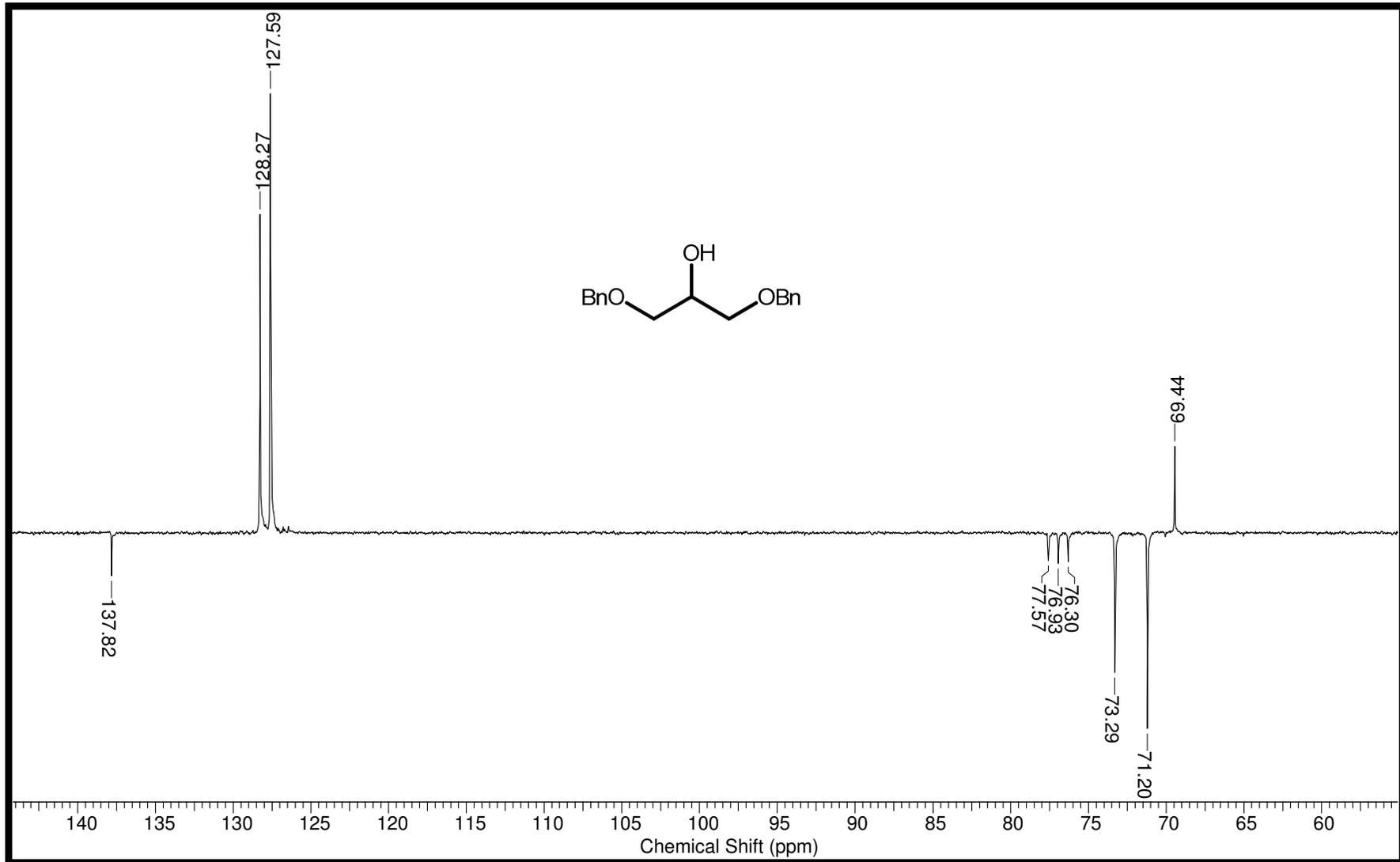
ESPECTROS



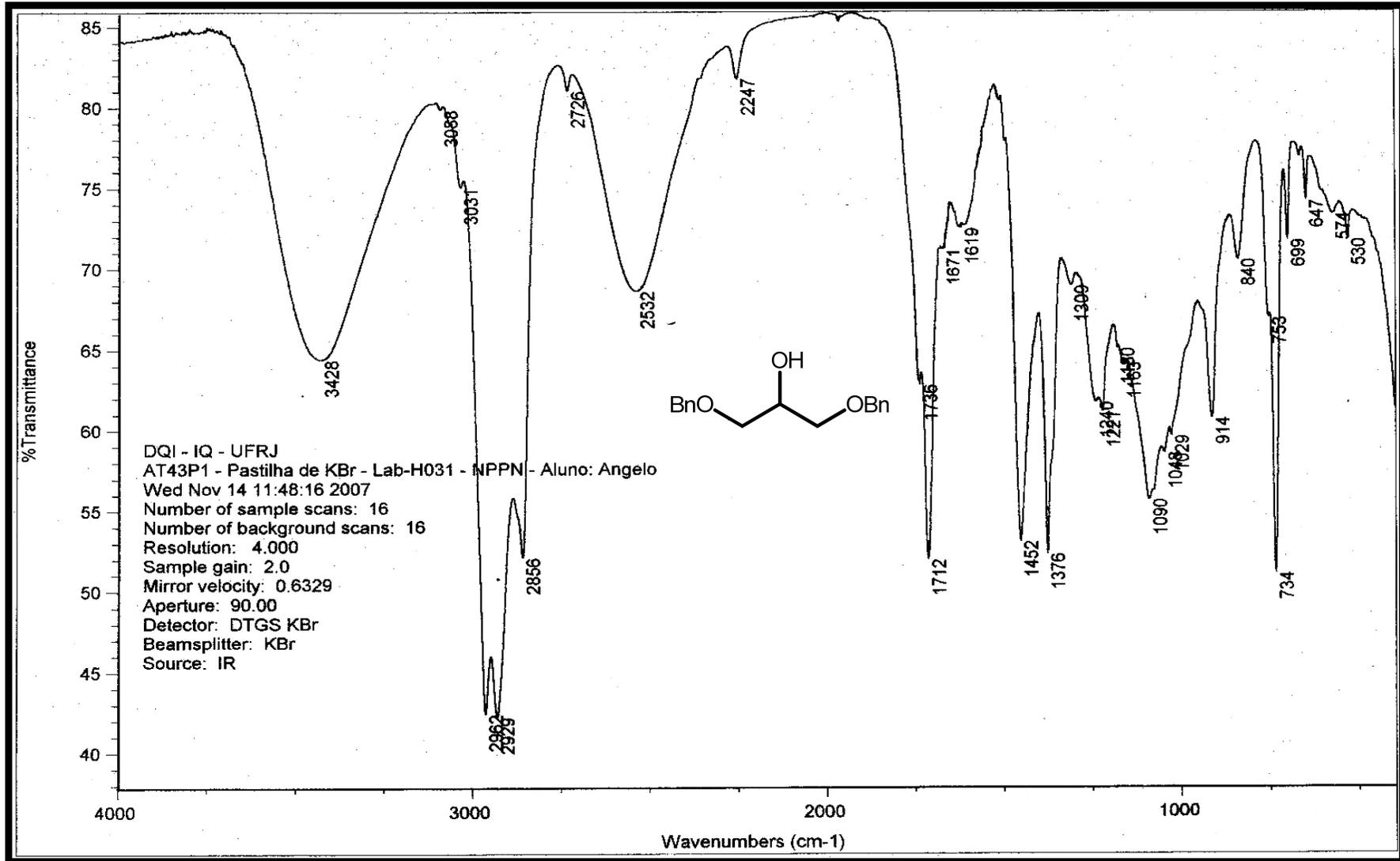
Espectro 1 – RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) do produto 70



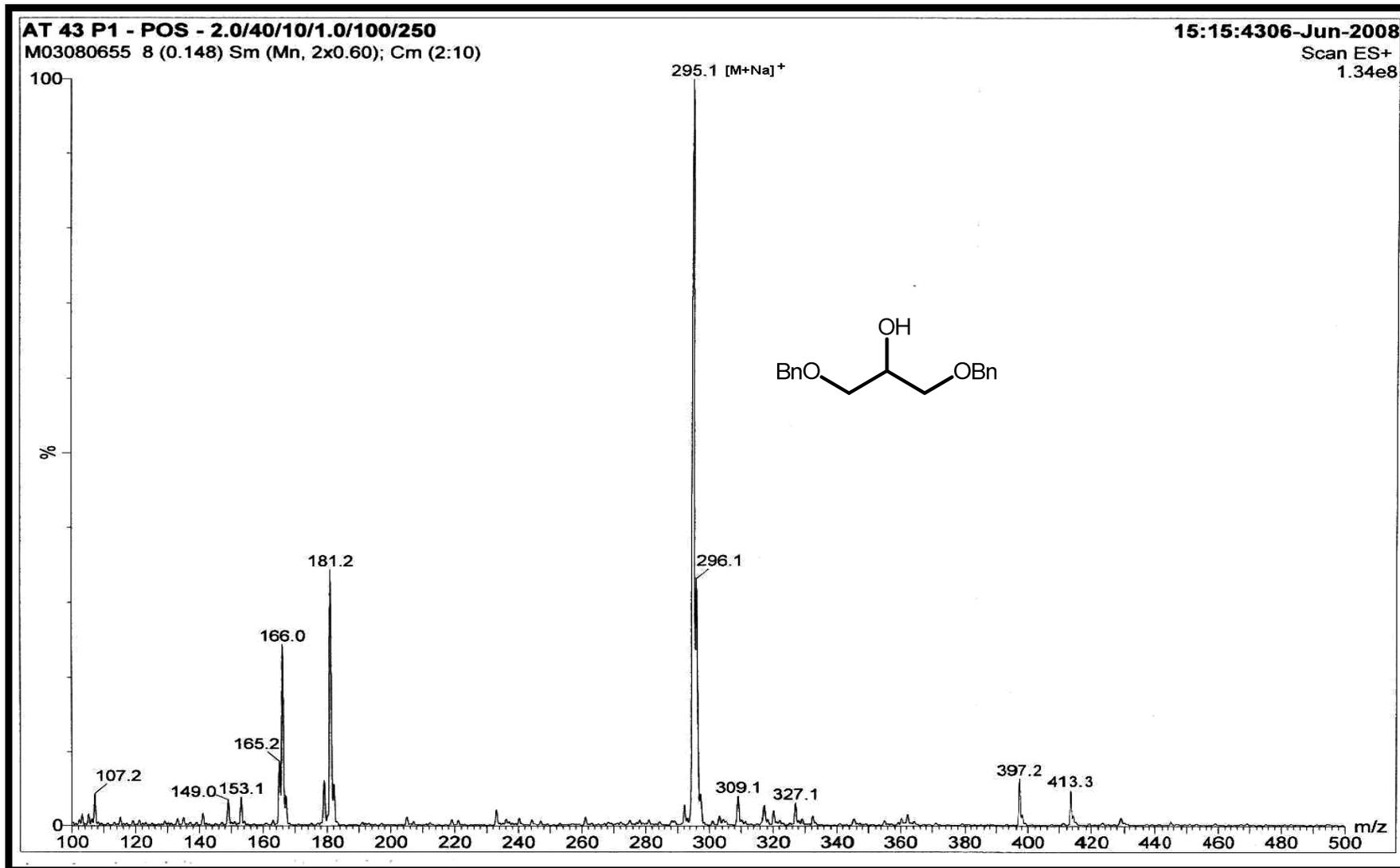
Espectro 2 – RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃) do produto 70



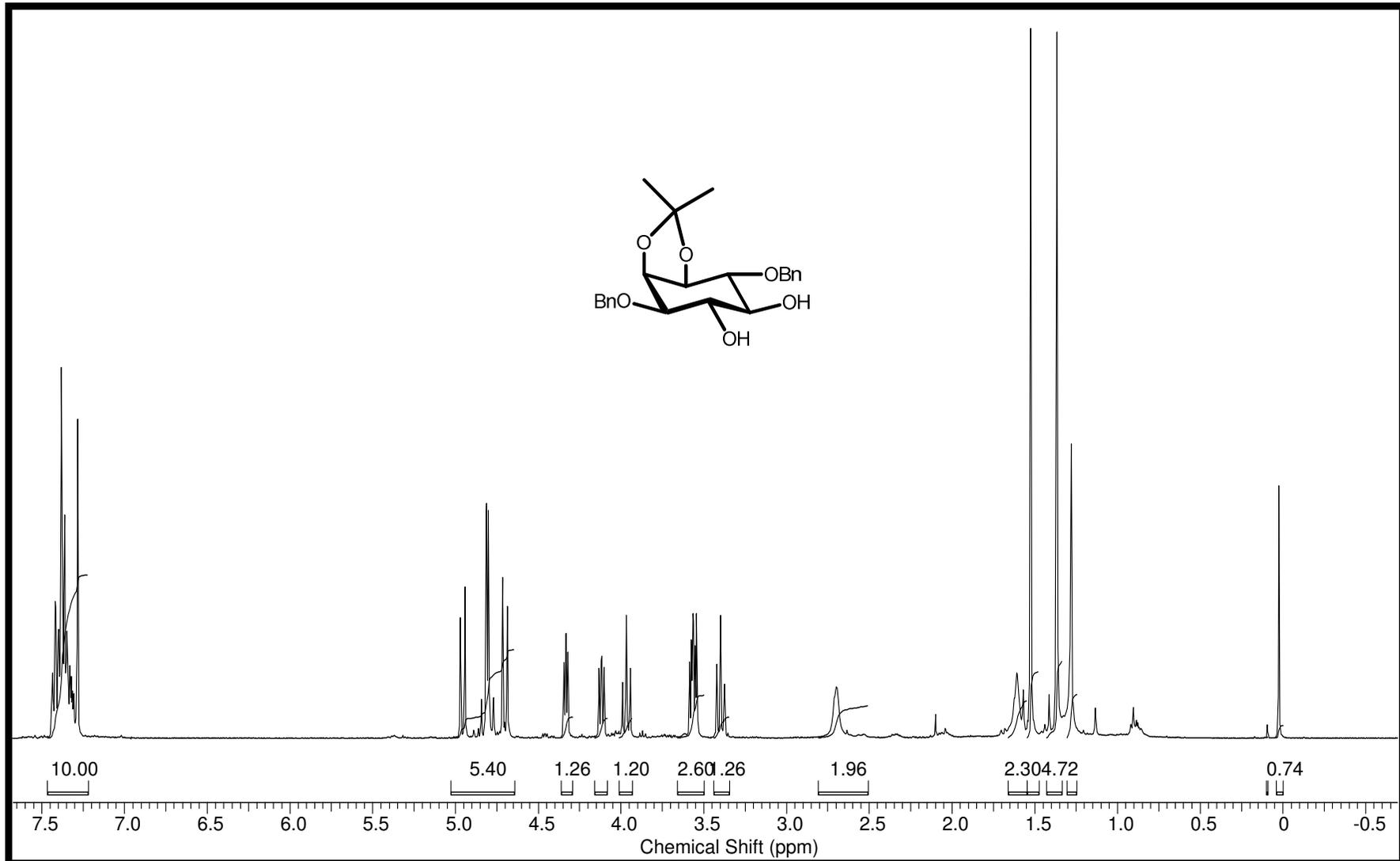
Espectro 3 – RMN-¹³C/APT (50 MHz, CDCl₃) do produto 70



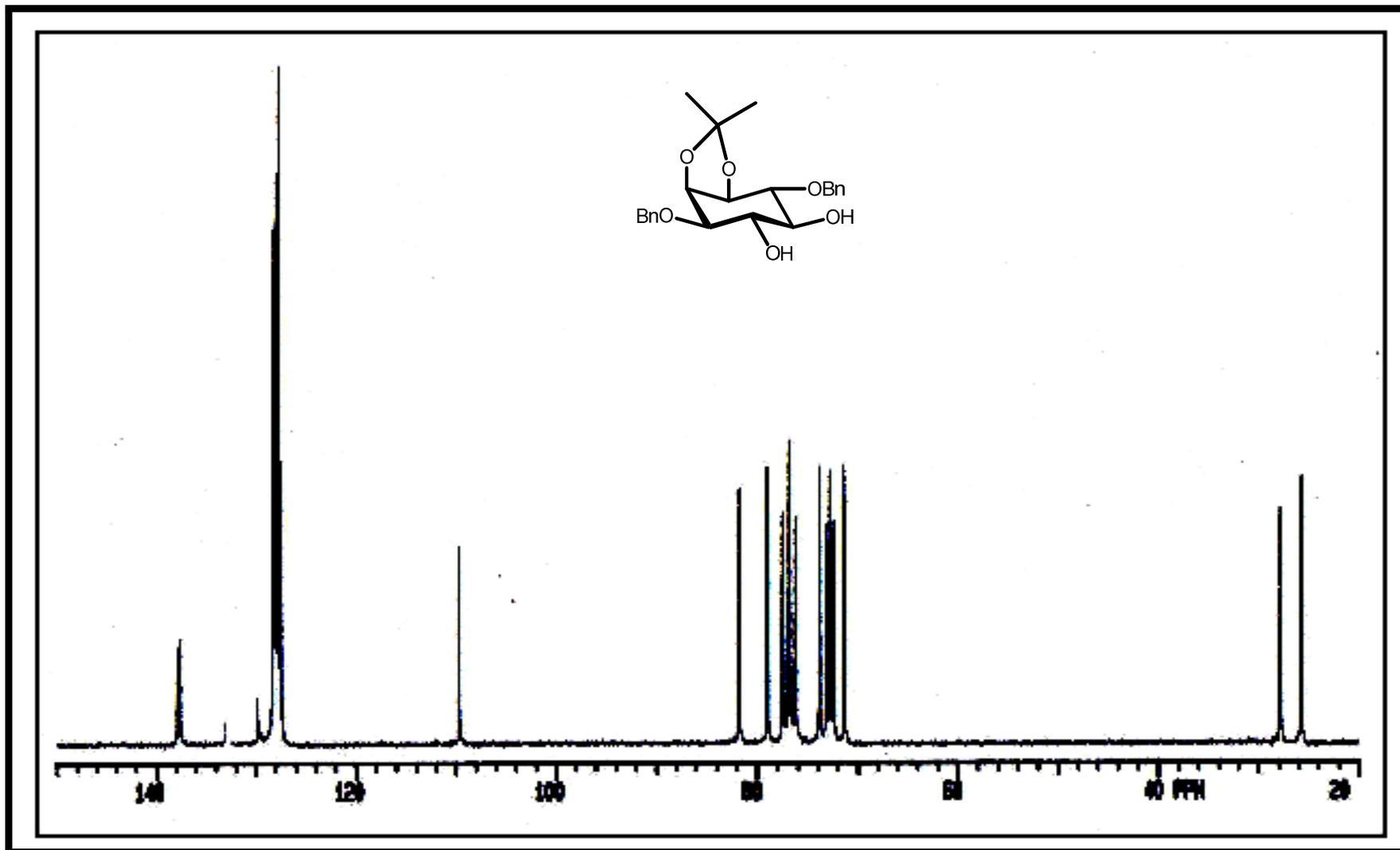
Espectro 4 – IV (KBr) do produto 70



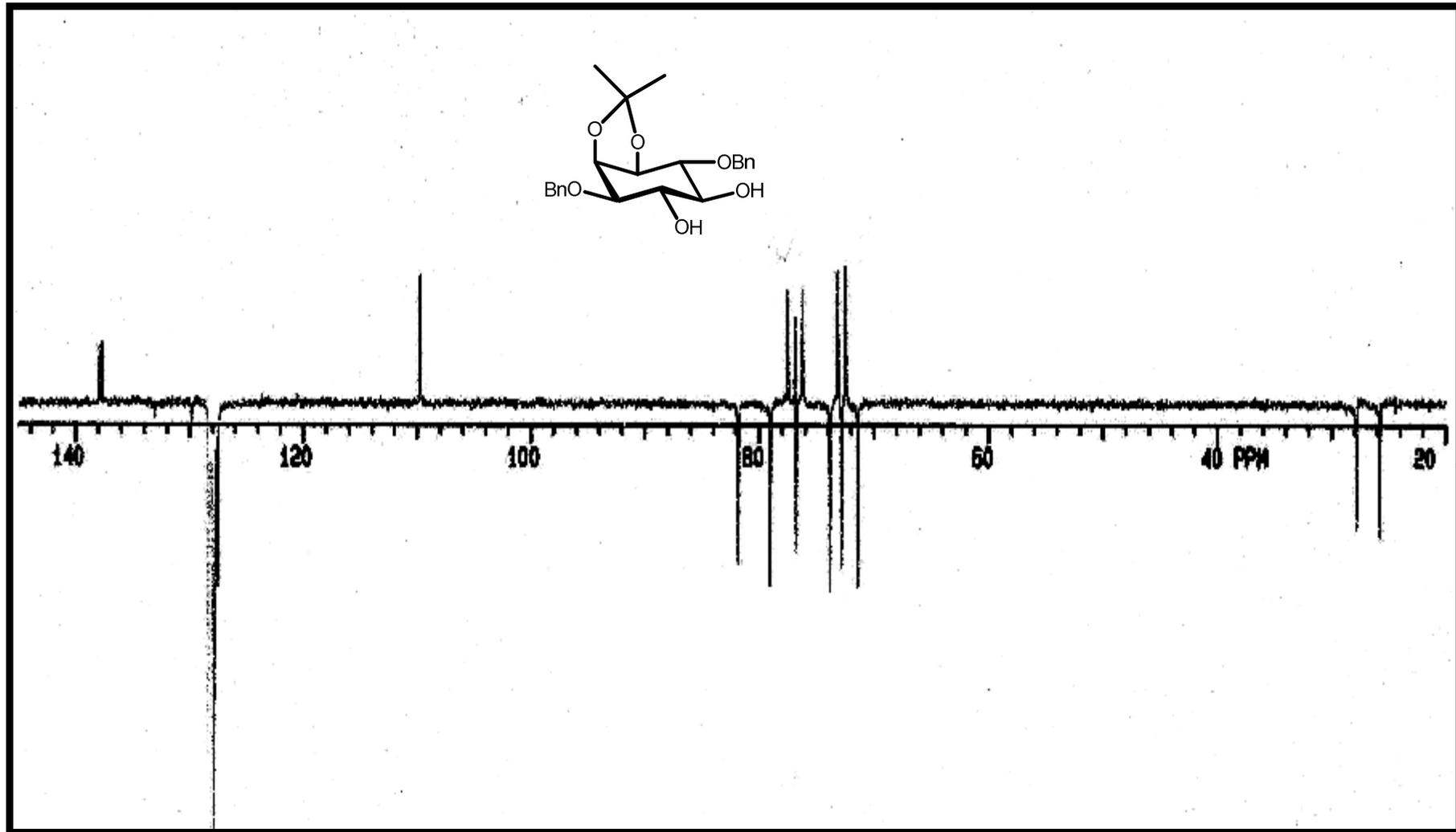
Espectro 5 – ESI(+)-EM do produto 70



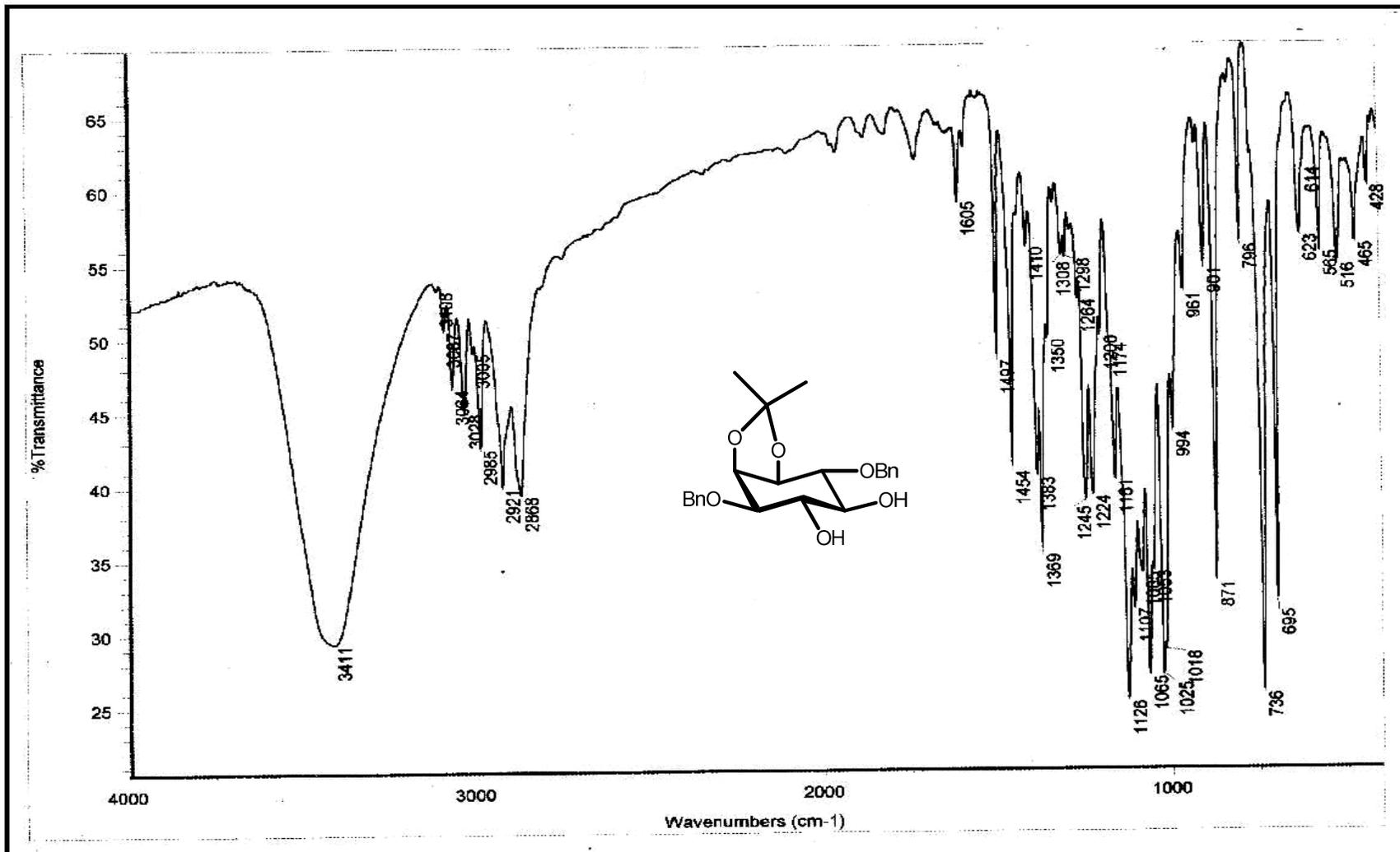
Espectro 6 – RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto 77



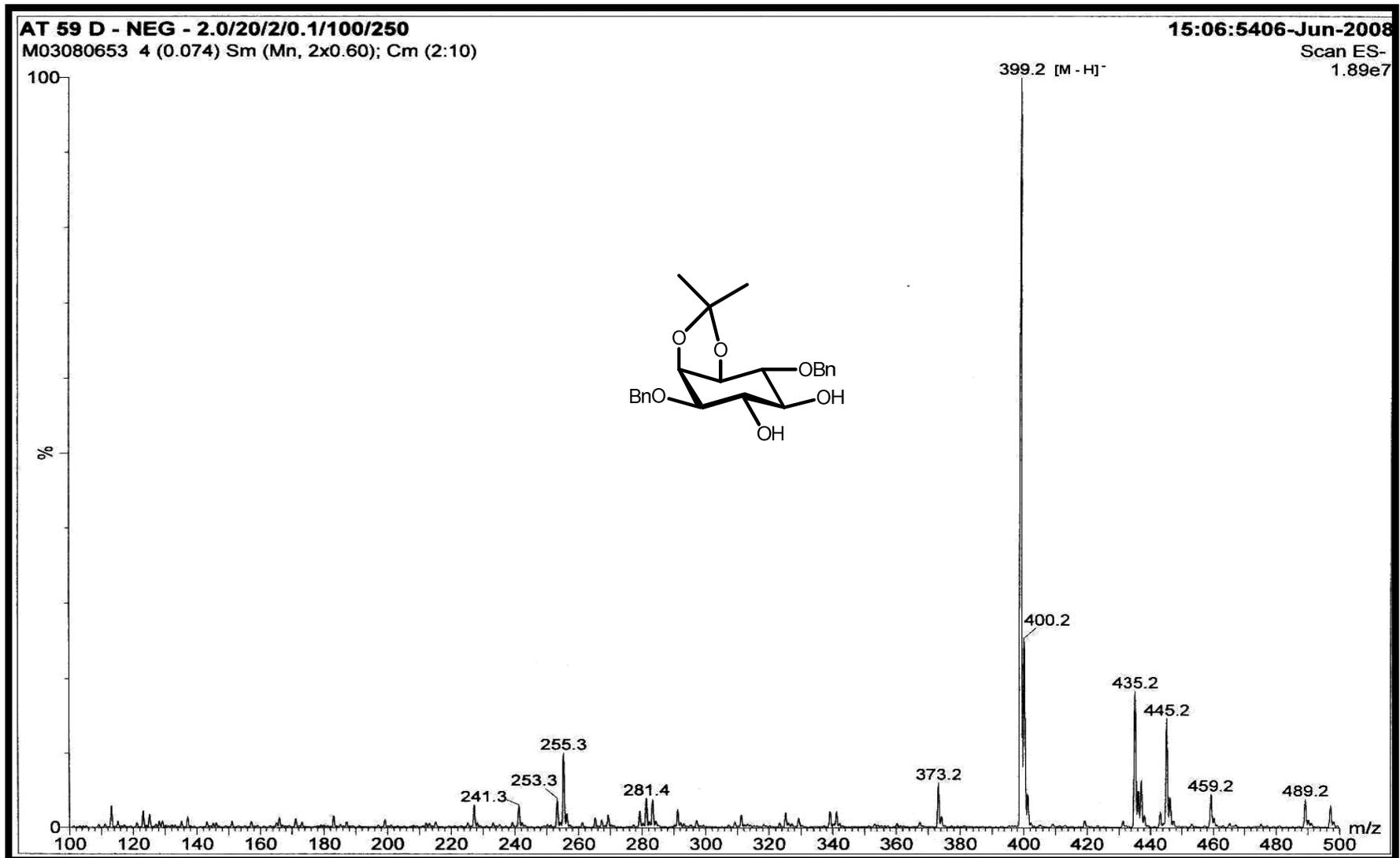
Espectro 7 – RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃) do produto 77



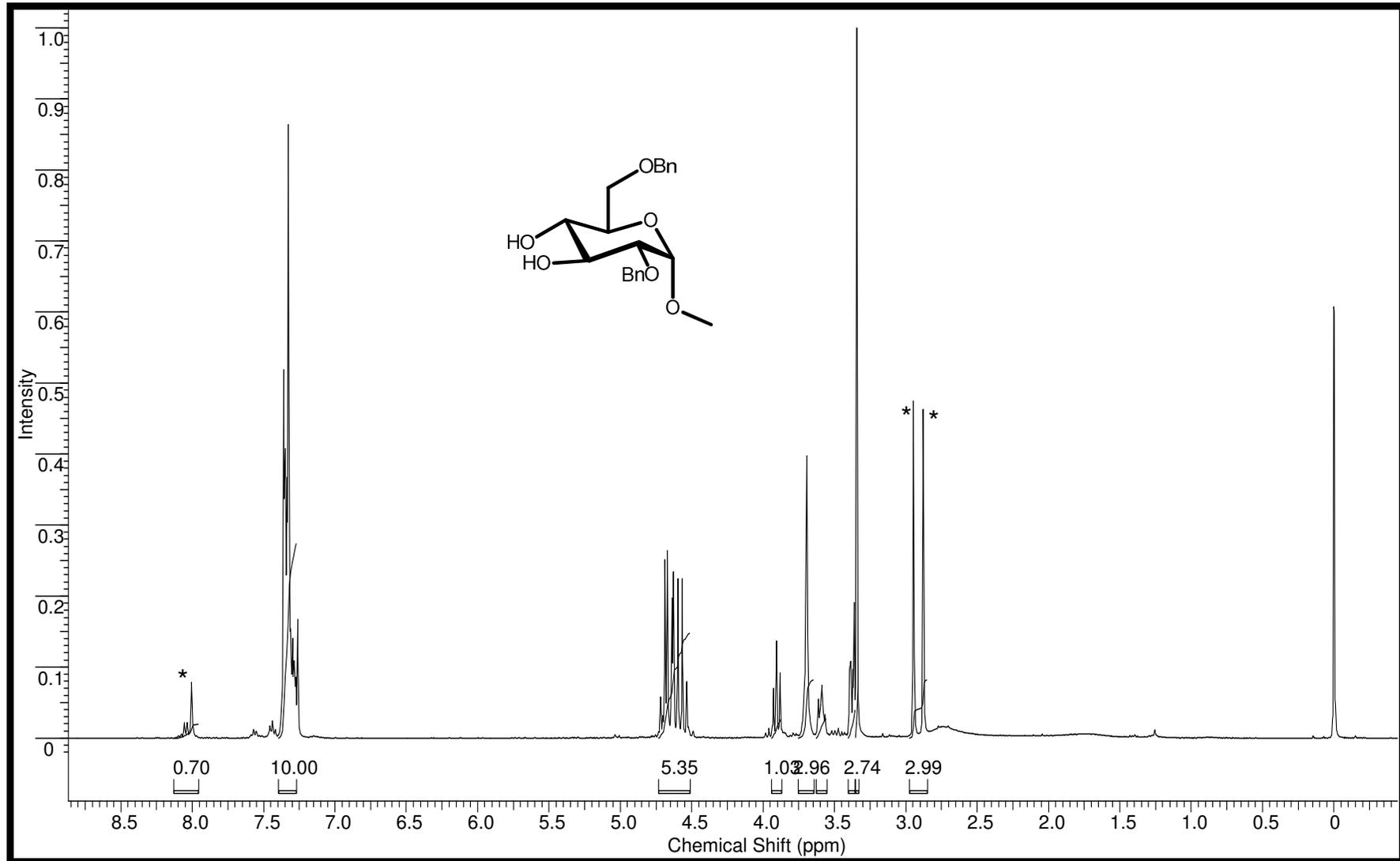
Espectro 8 – RMN-¹³C/APT (50 MHz, CDCl₃) do produto 77



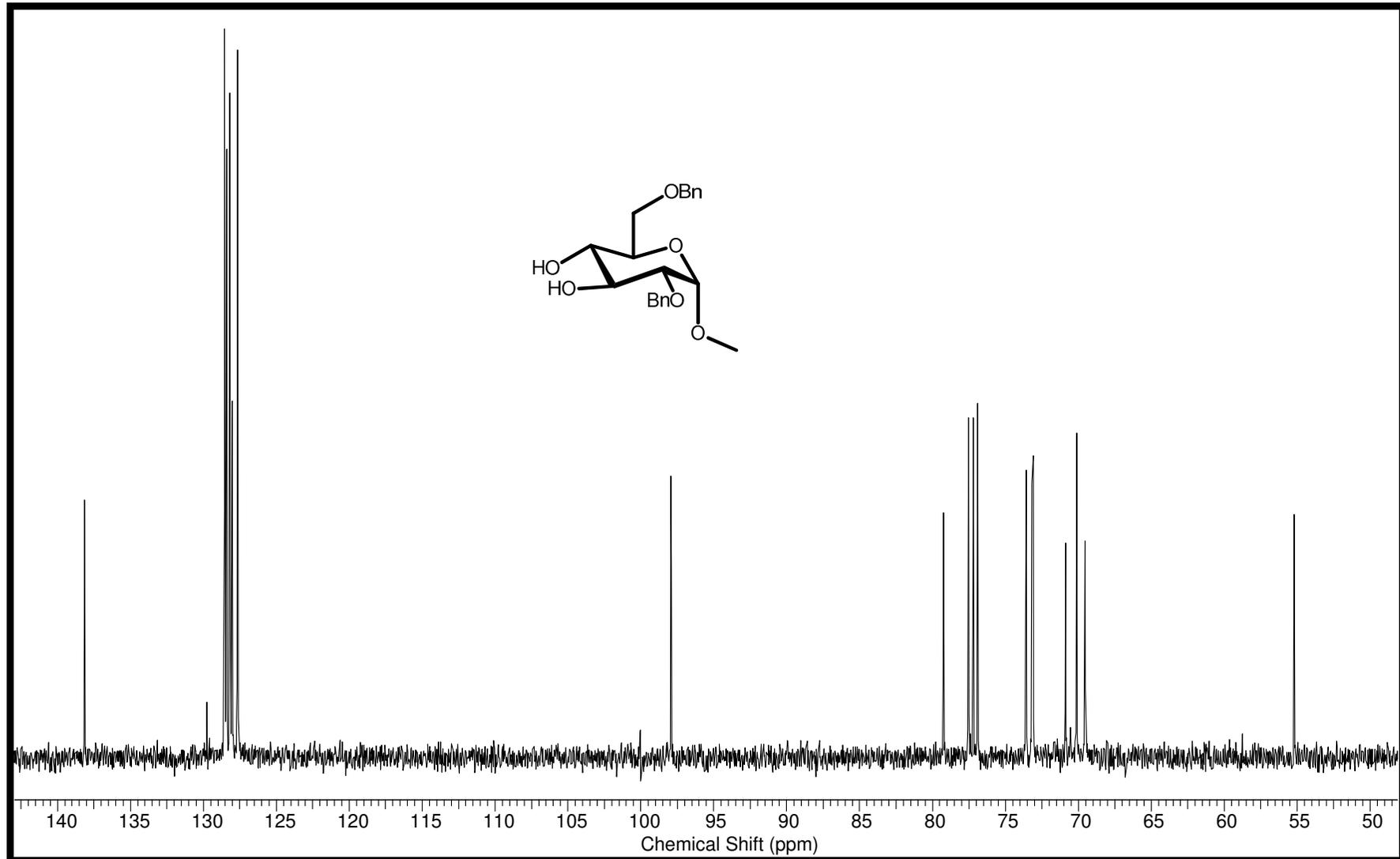
Espectro 9 – IV (KBr) do produto 77



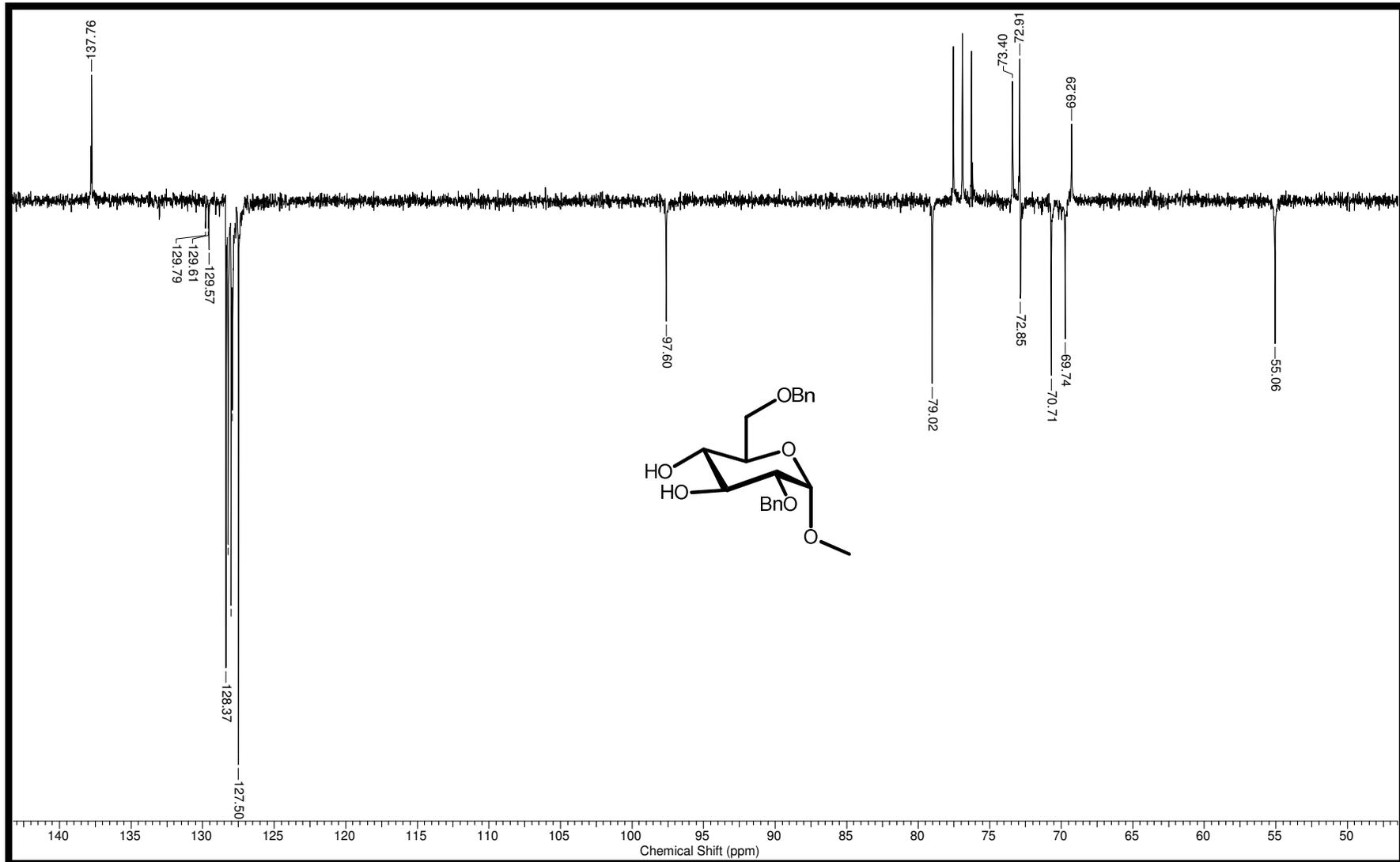
Espectro 10 – ESI(-)-EM do produto 77



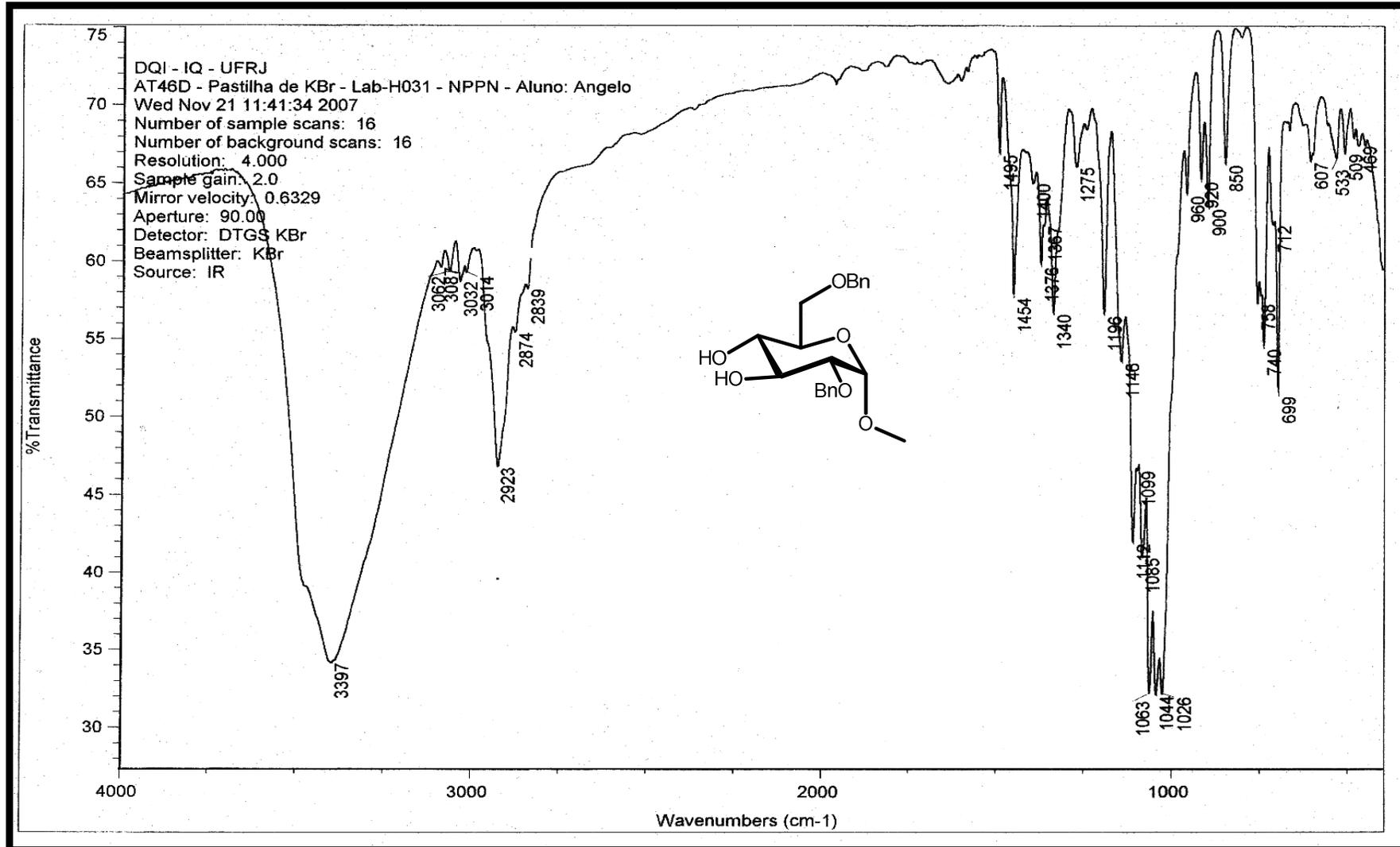
Espectro 11 – RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto 83



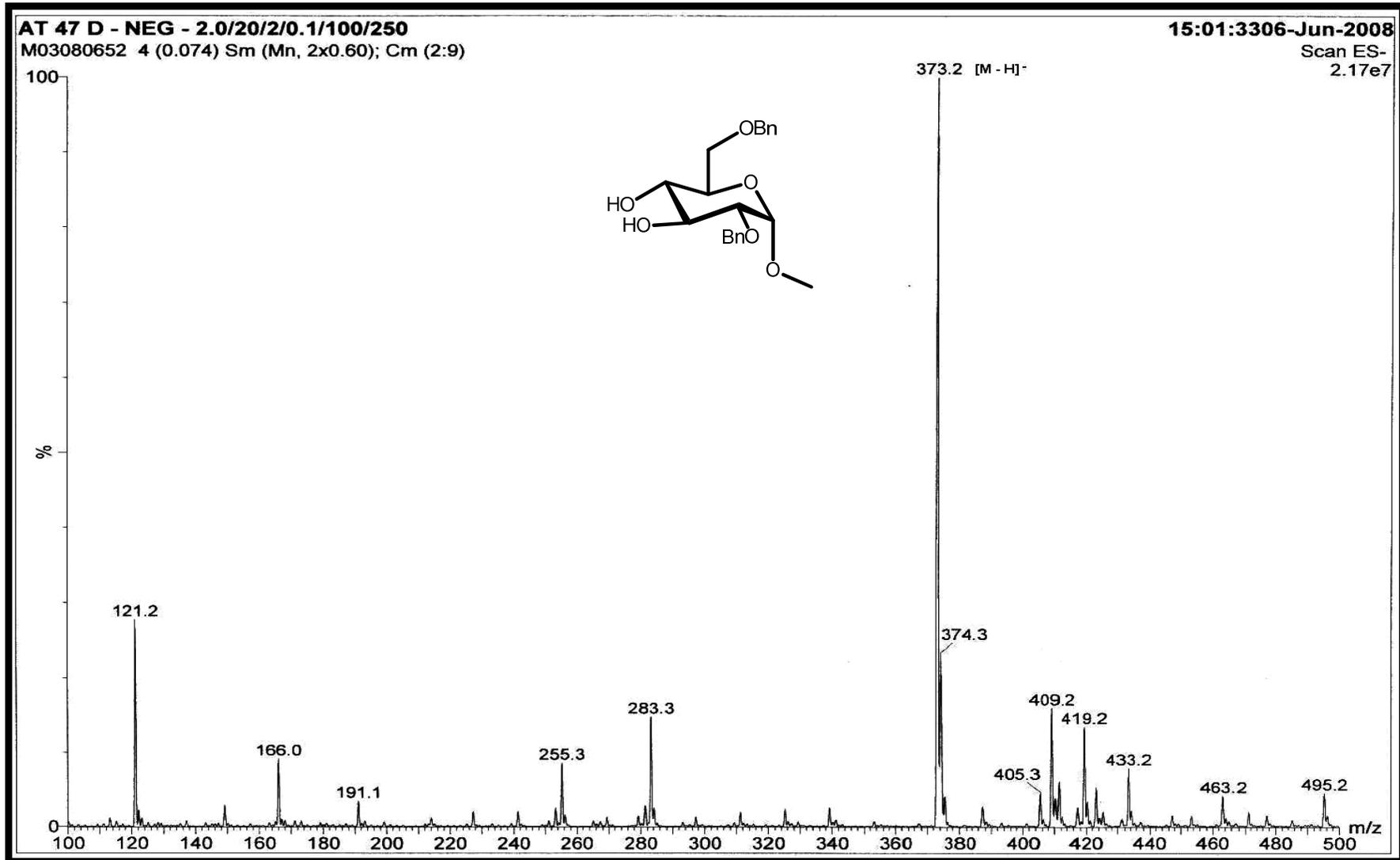
Espectro 12 – RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) do produto 83



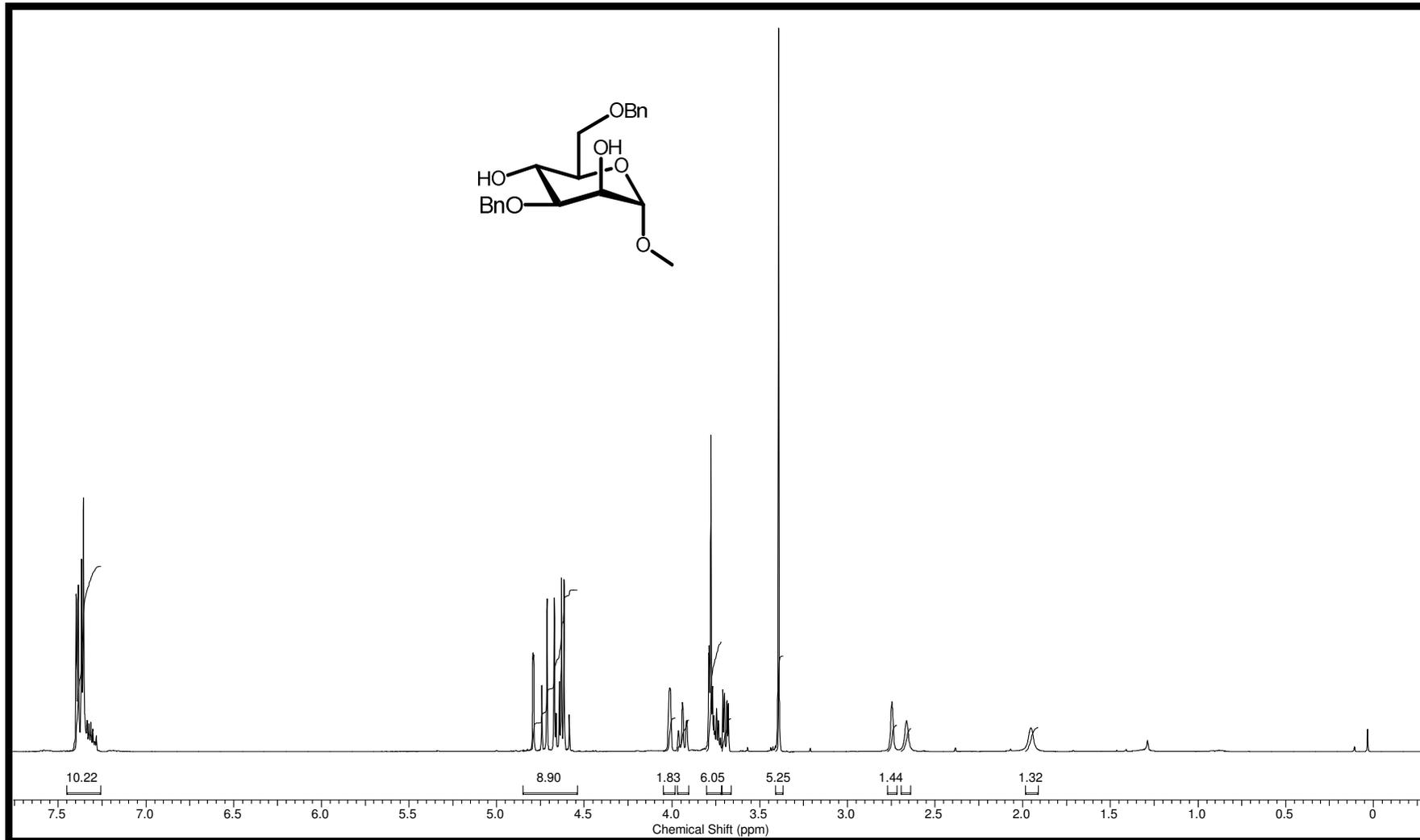
Espectro 13 – RMN-¹³C/APT (100 MHz, CDCl₃) do produto 83



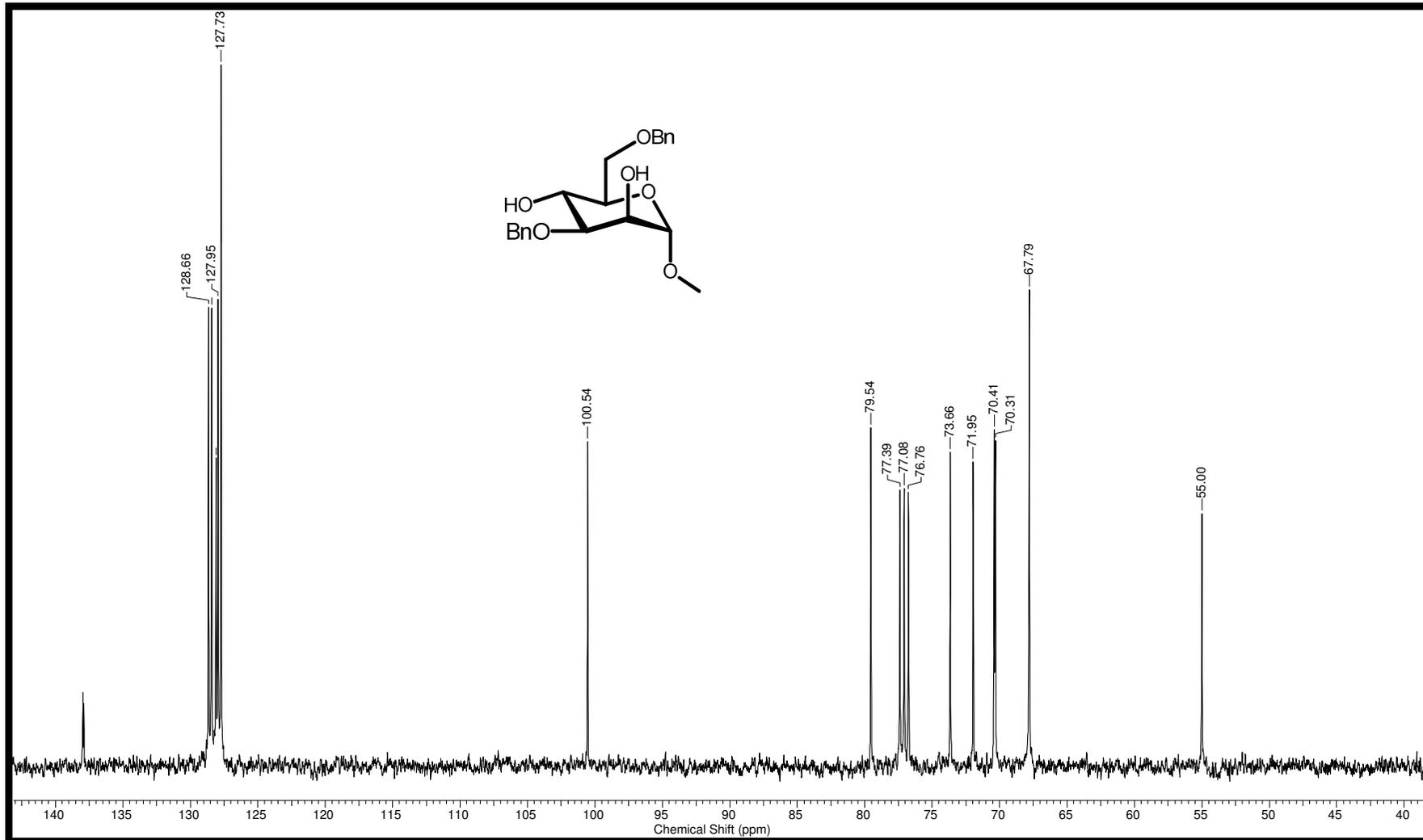
Espectro 14 – IV (KBr) do produto 83



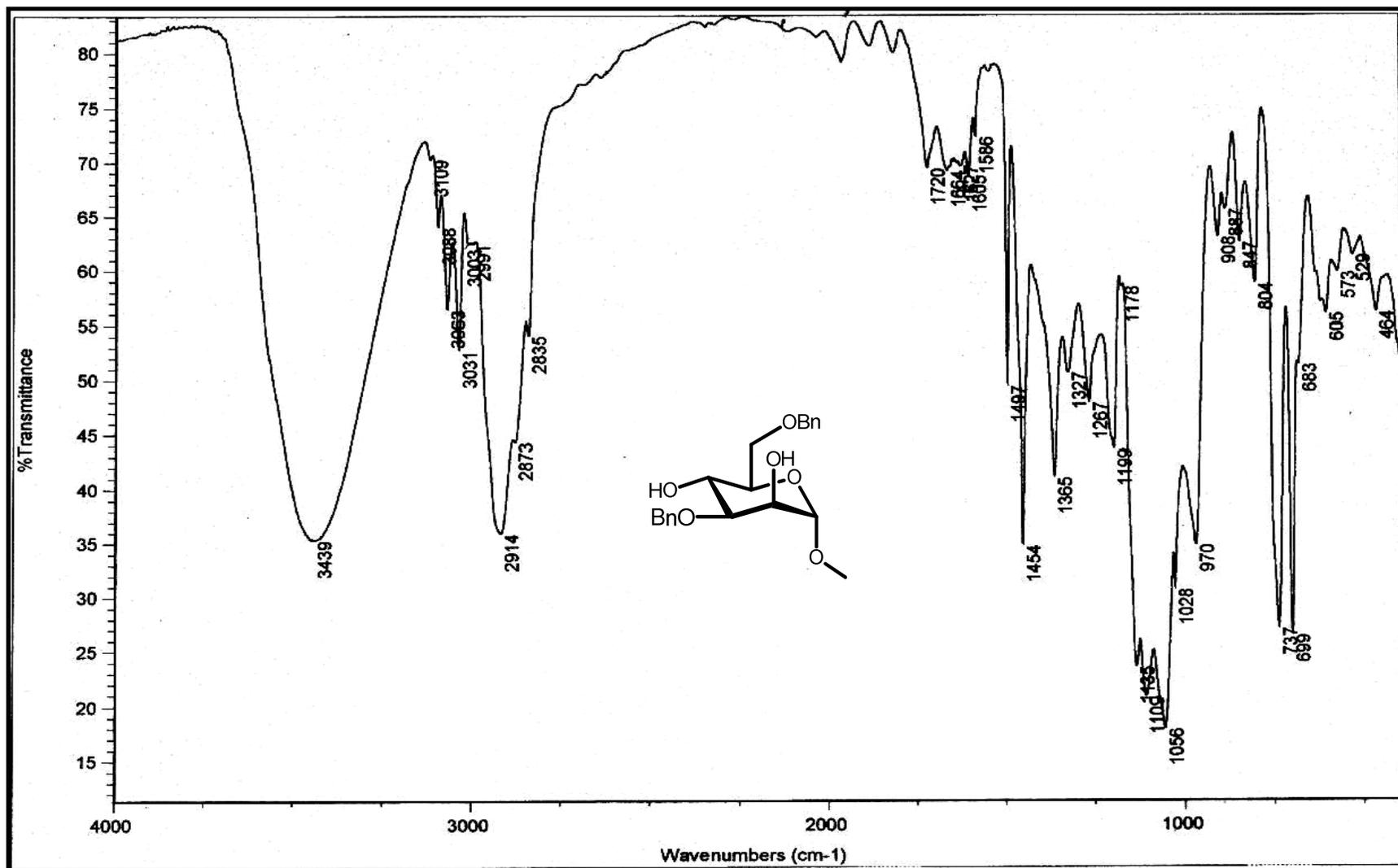
Espectro 15 – ESI(-)-EM do produto 83



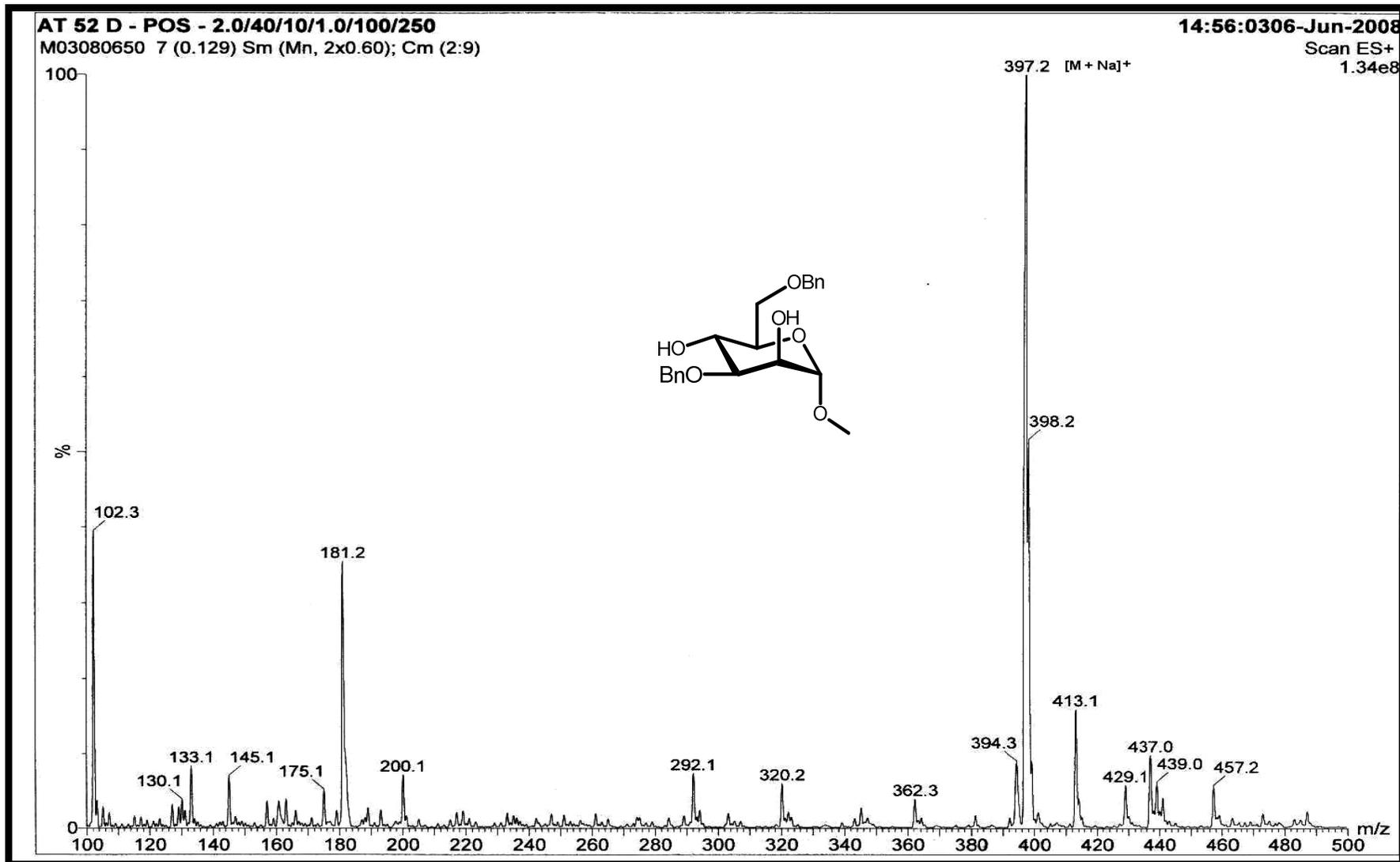
Espectro 16 – RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto 84



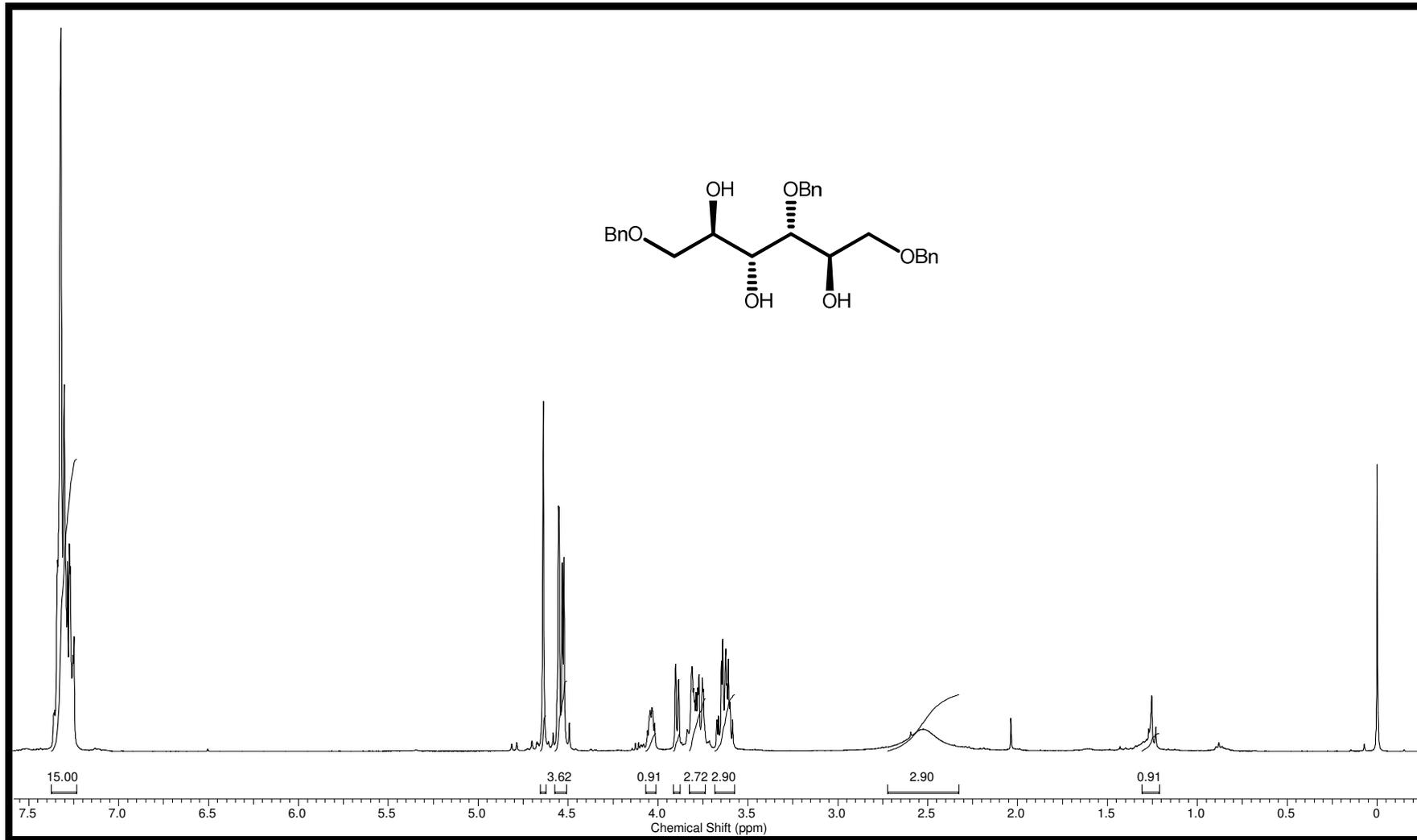
Espectro 17 – RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) do produto 84



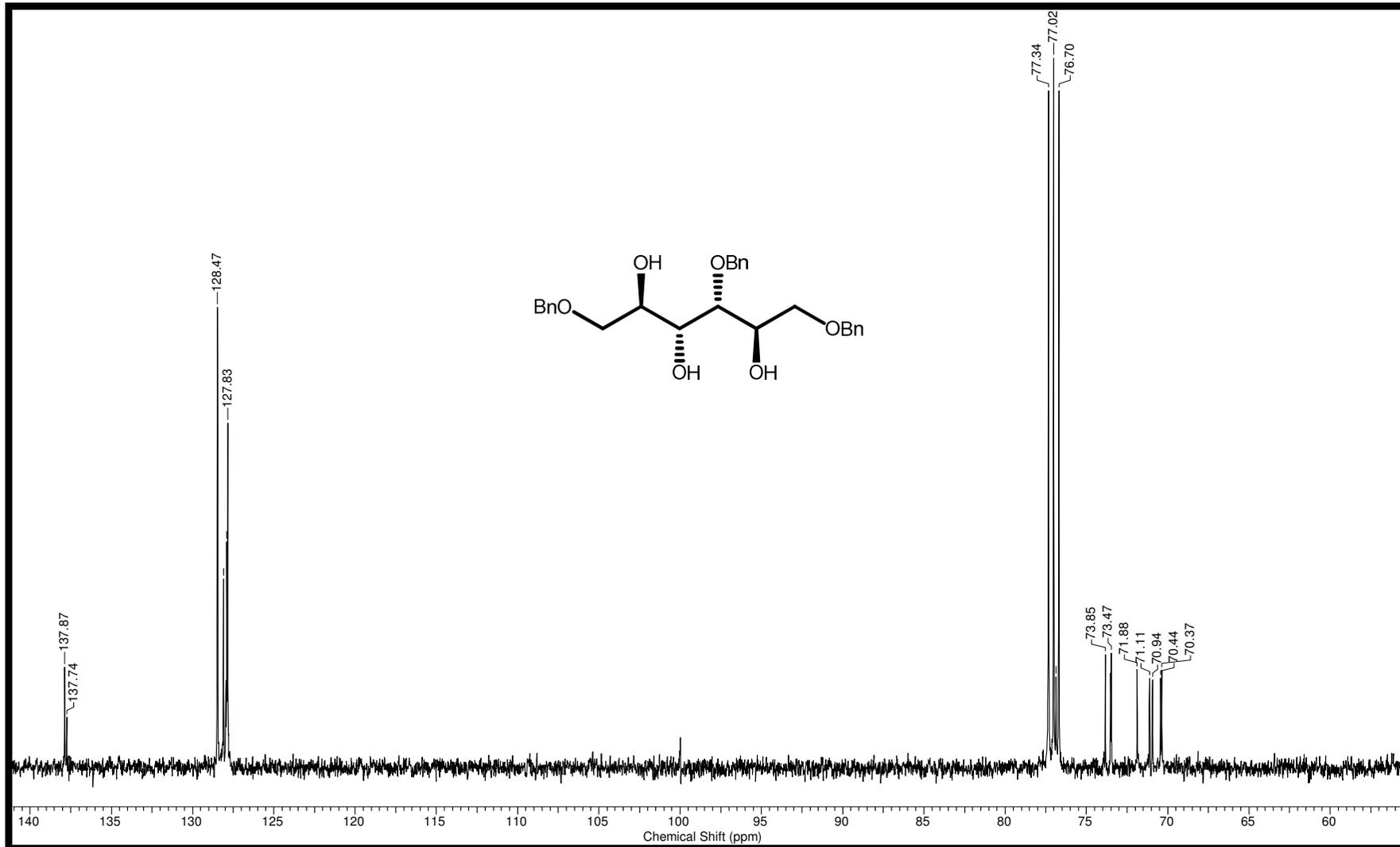
Espectro 18 – IV (KBr) do produto 84



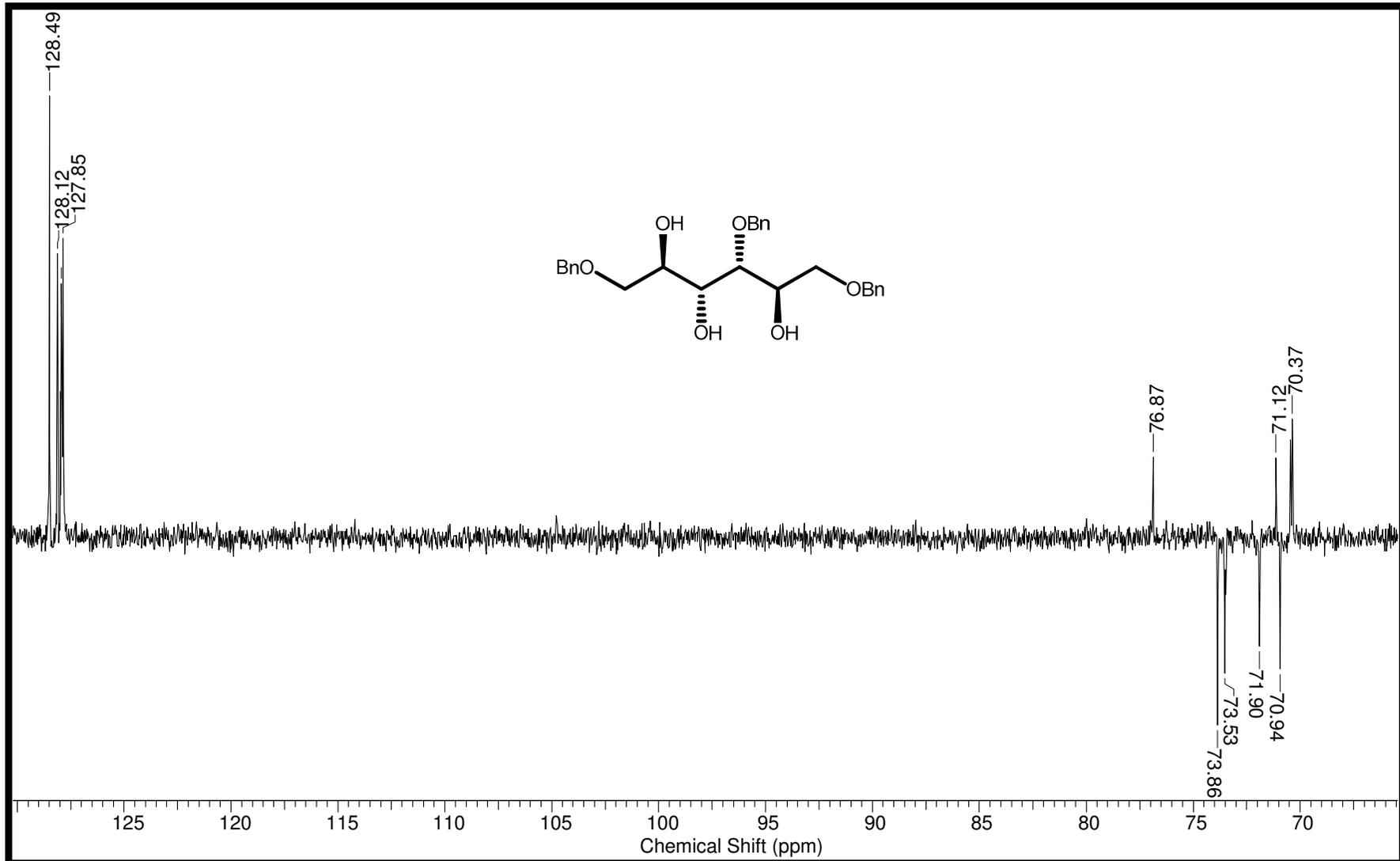
Espectro 19 – ESI(+)-EM do produto 84



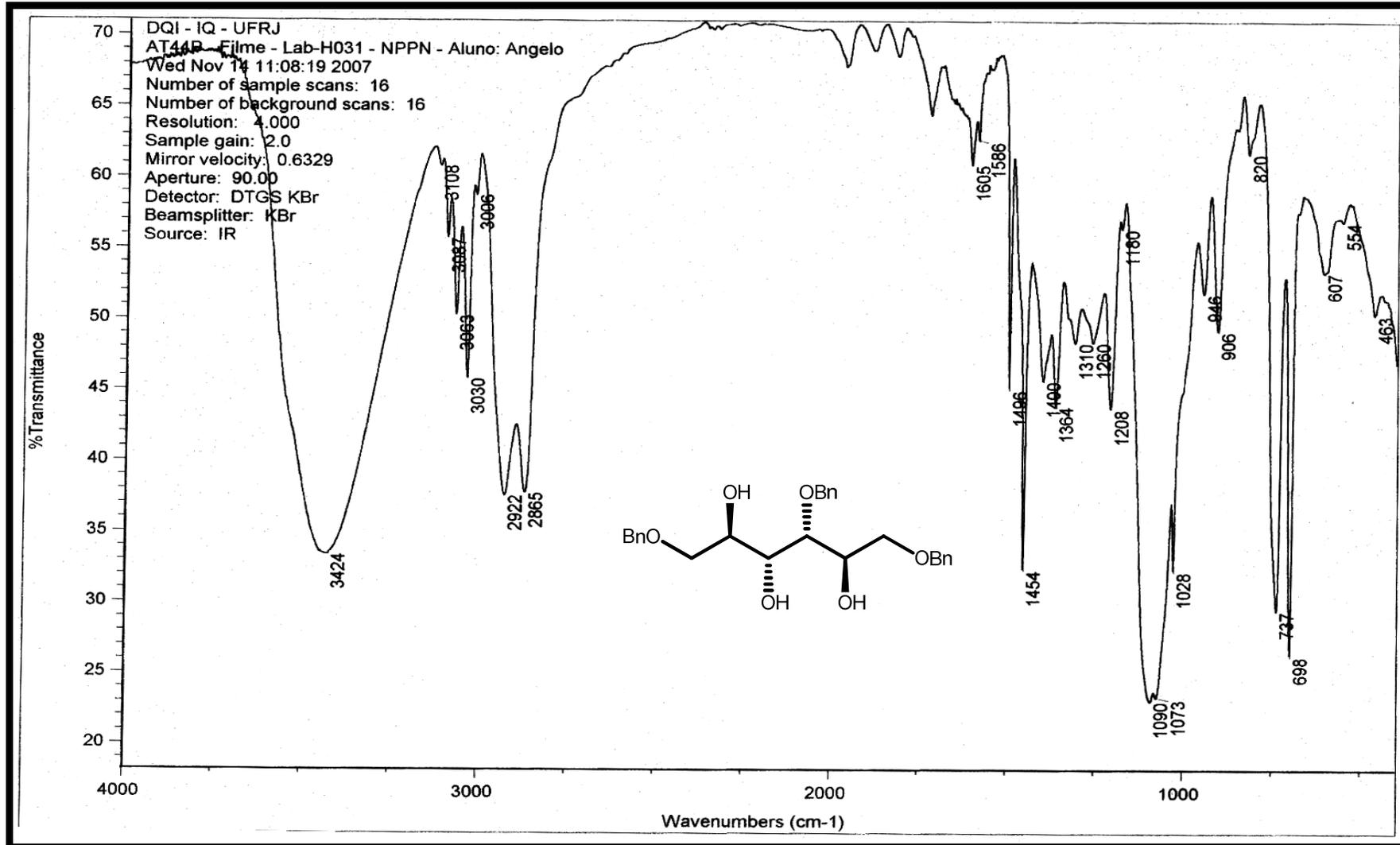
Espectro 20 – RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto 85



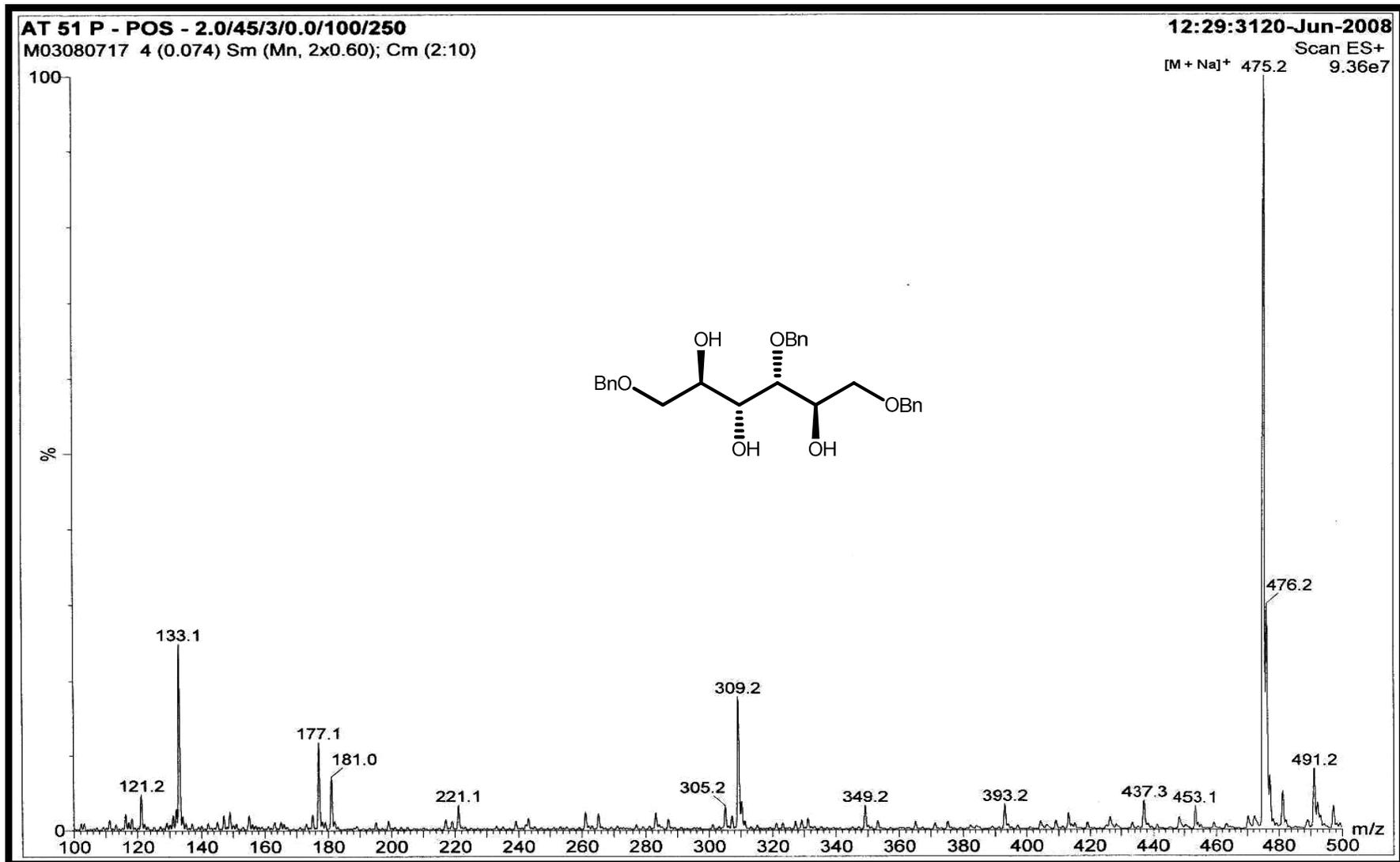
Espectro 21 – RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) do produto 85



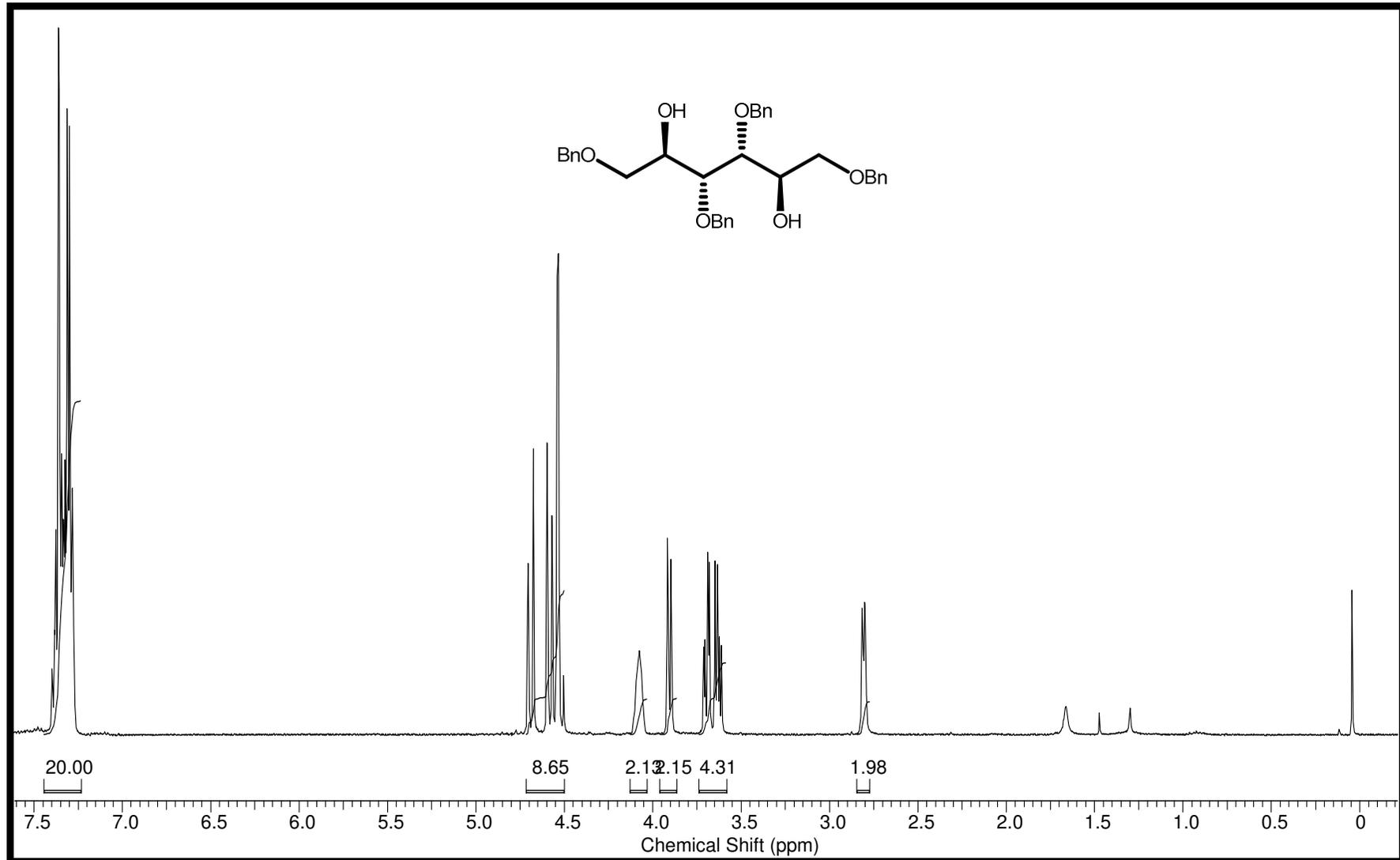
Espectro 22 – RMN-¹³C/APT (100 MHz, CDCl₃) do produto 85



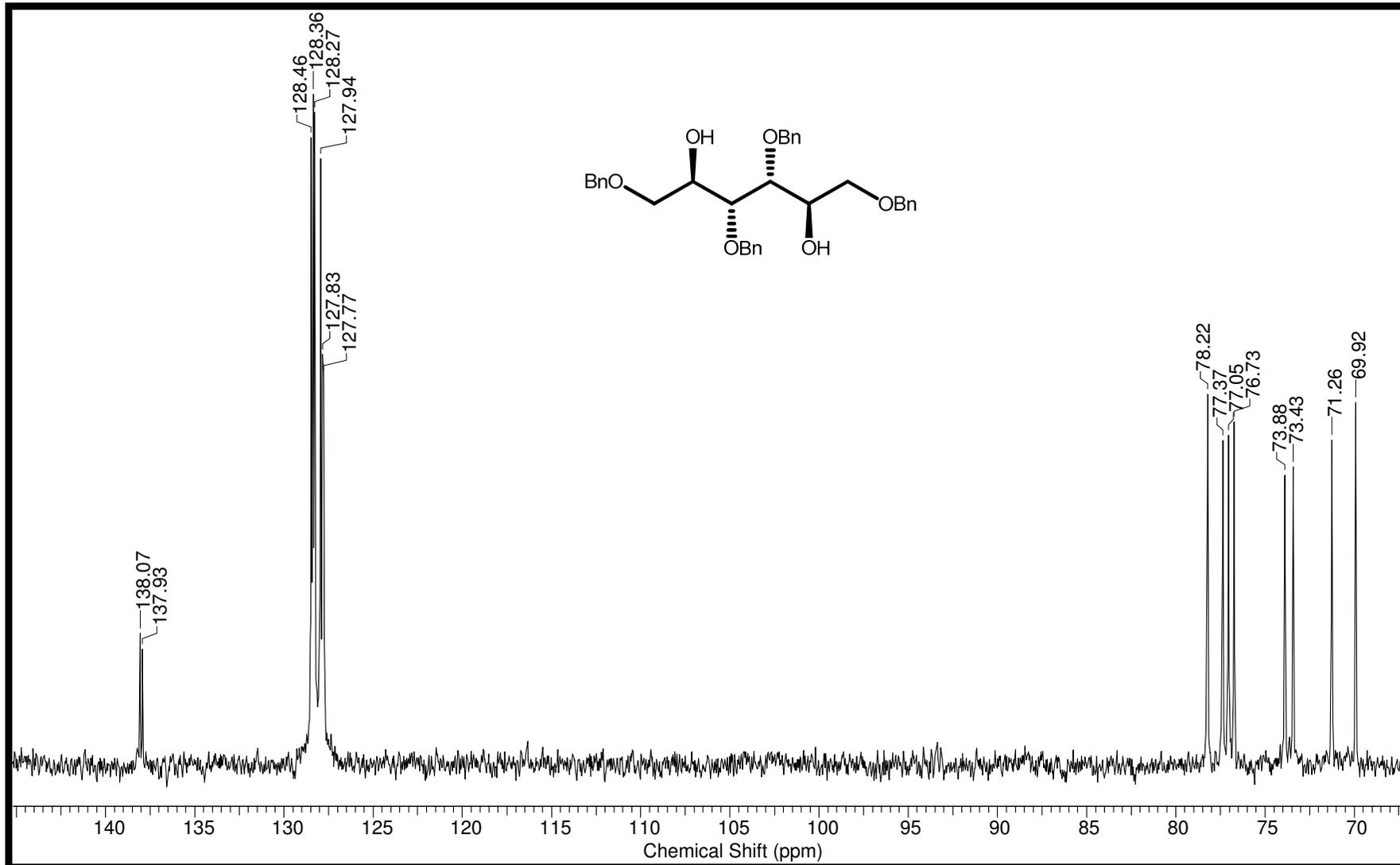
Espectro 23 – IV (KBr) do produto 85



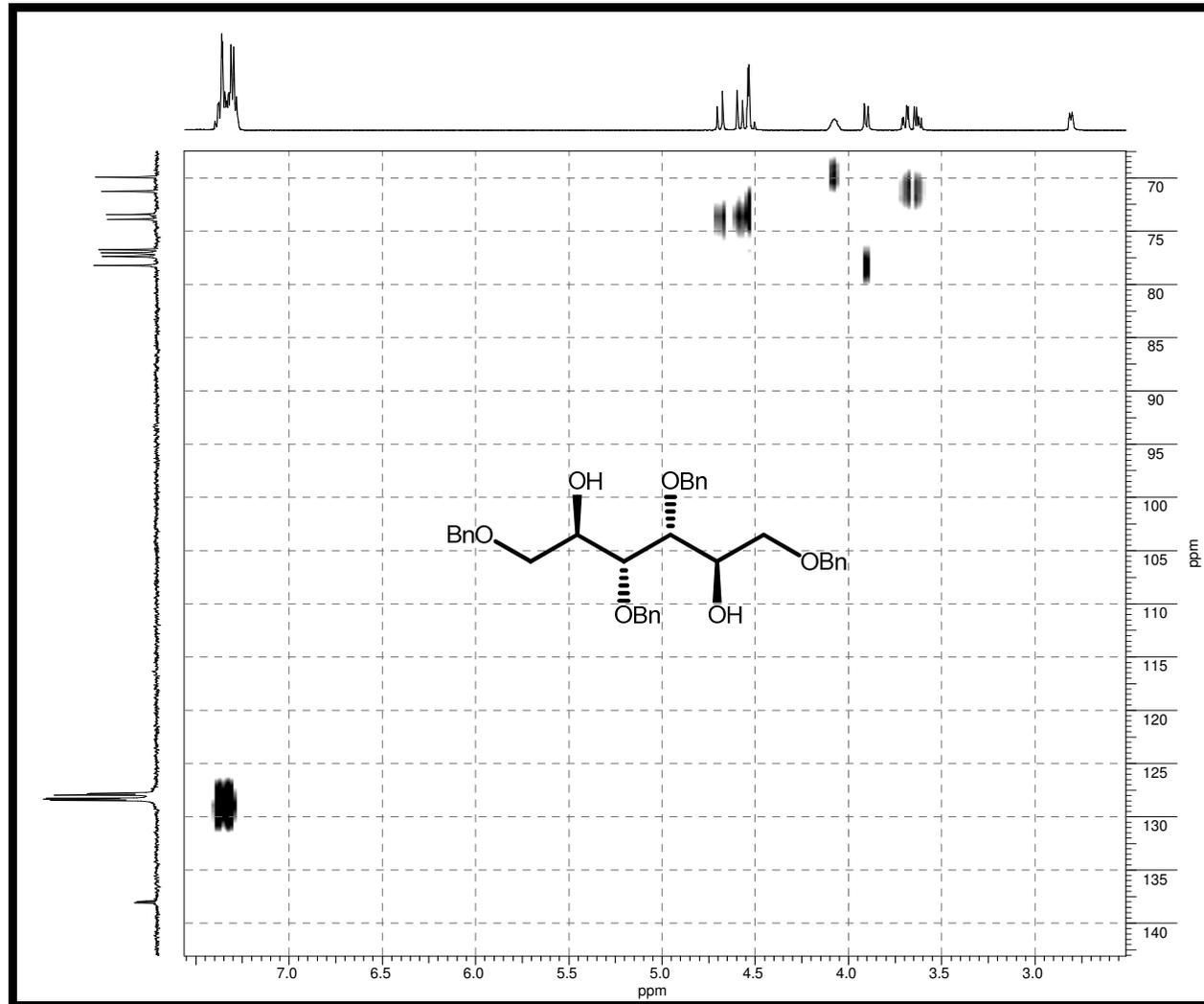
Espectro 24 – ESI(+)-EM do produto 85



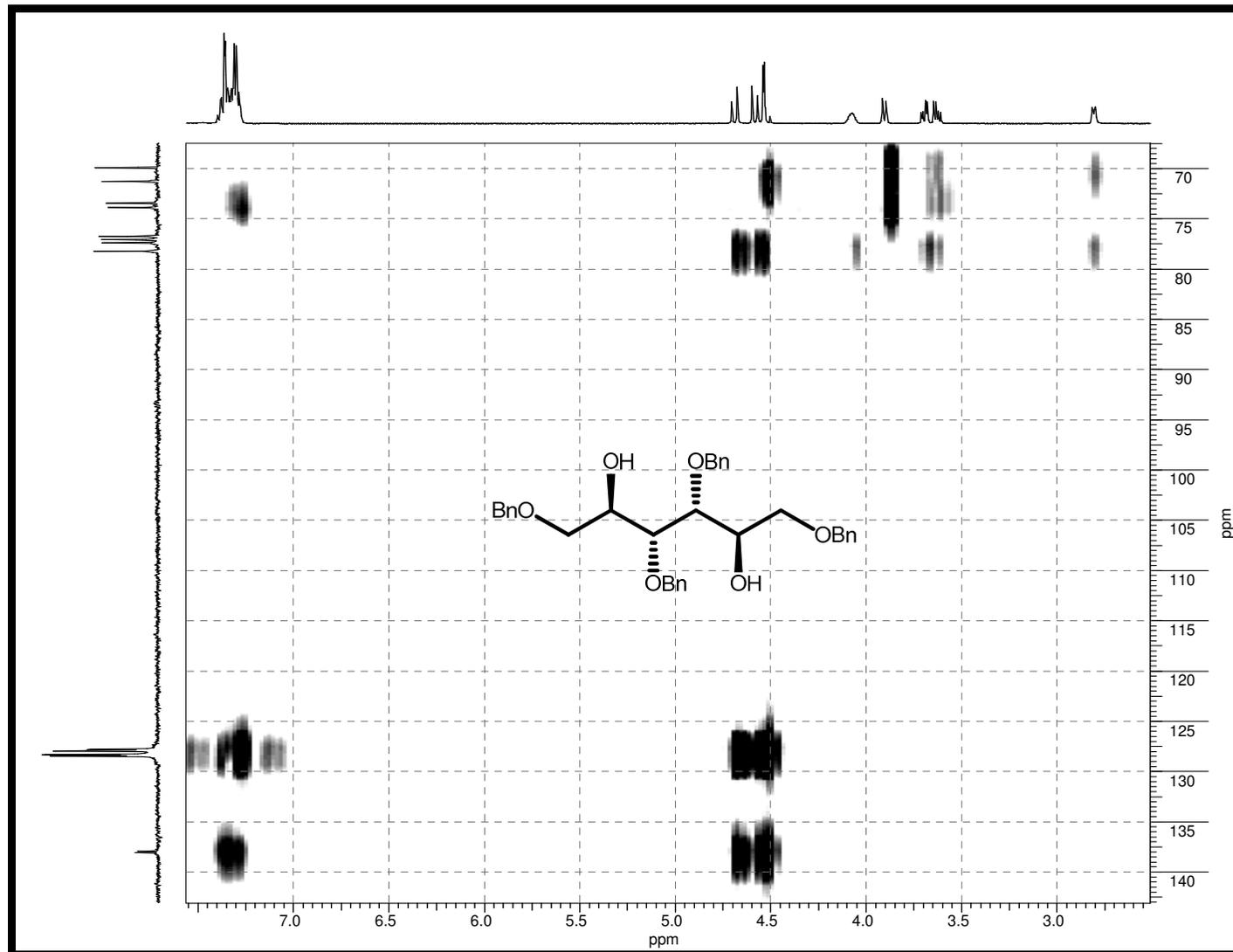
Espectro 25 – RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) do produto 86



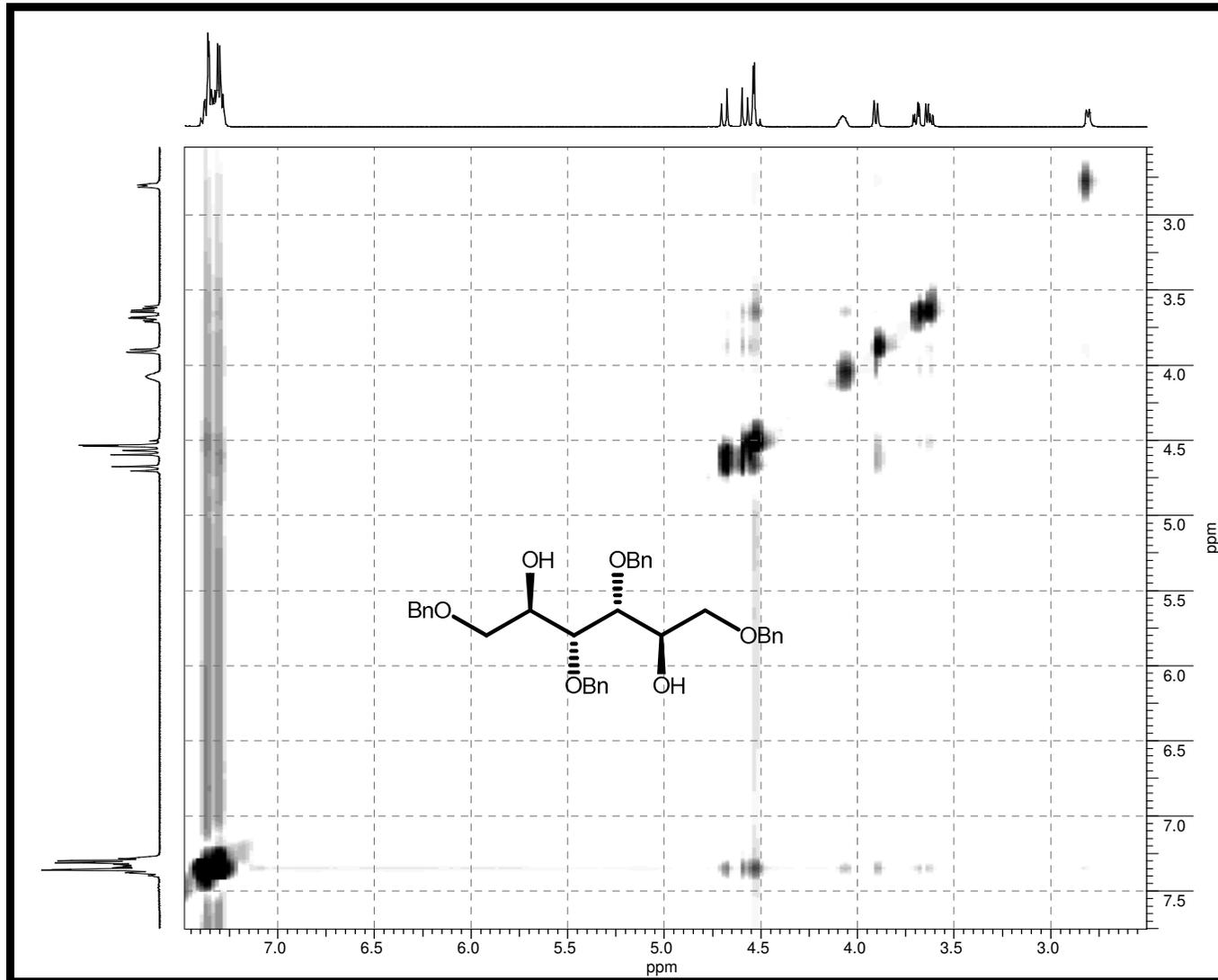
Espectro 26 – RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) do produto 86



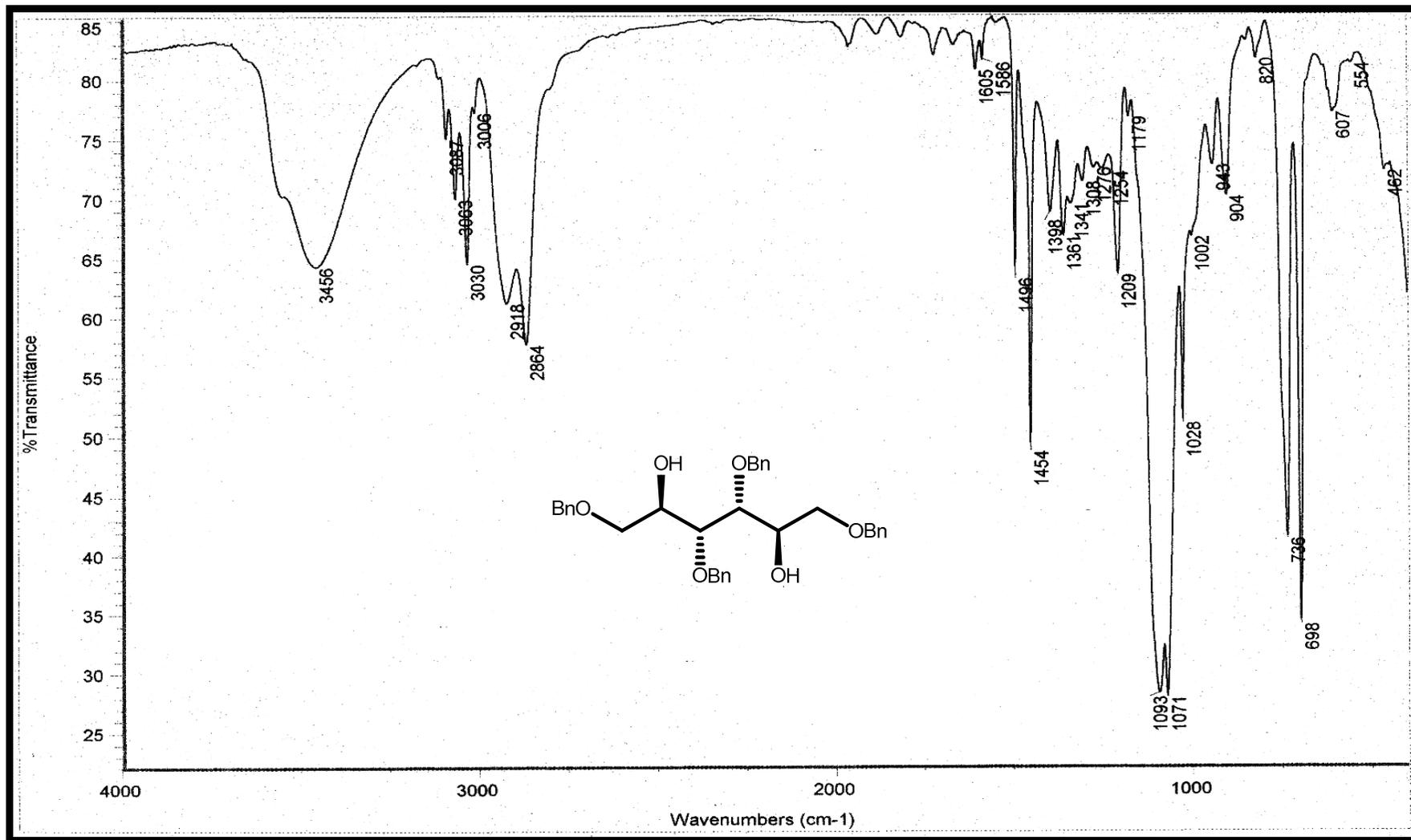
Espectro 27 – HSQC (400 e 100 MHz, CDCl₃) do produto 86



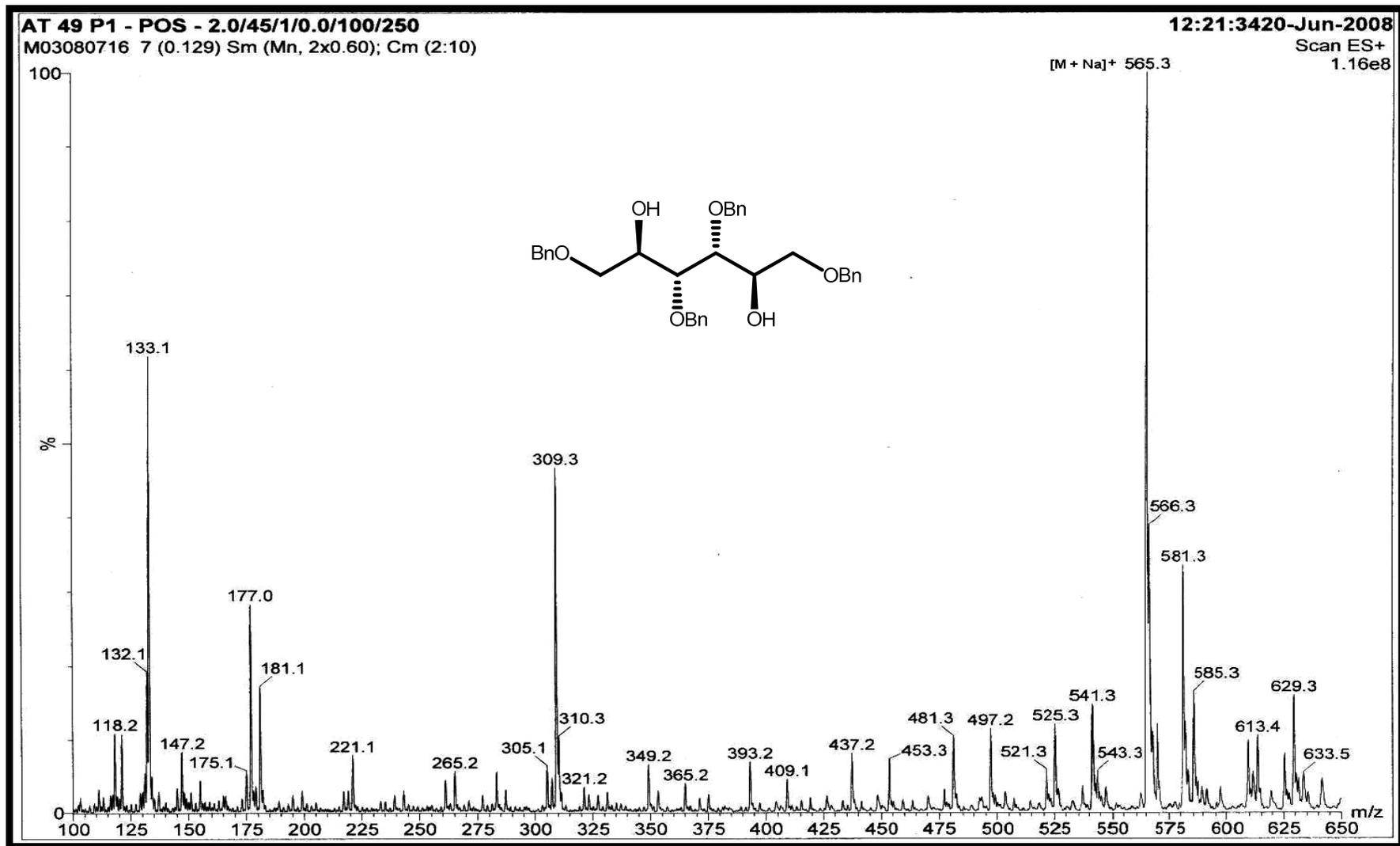
Espectro 28 – HMBC (400 e 100 MHz, CDCl₃) do produto 86



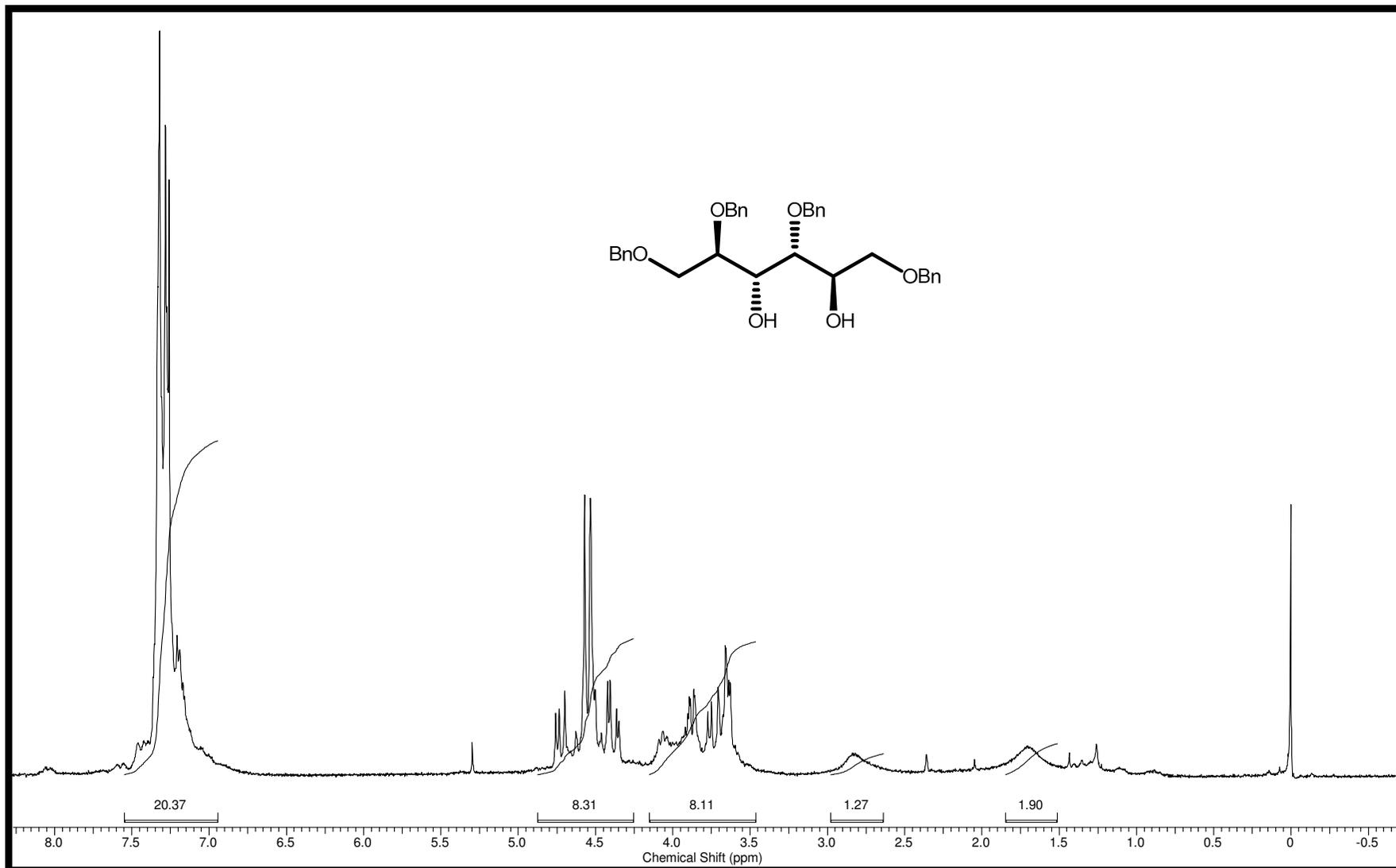
Espectro 29 – NOESY (400 MHz, MeOD, 800 ms) do produto 86



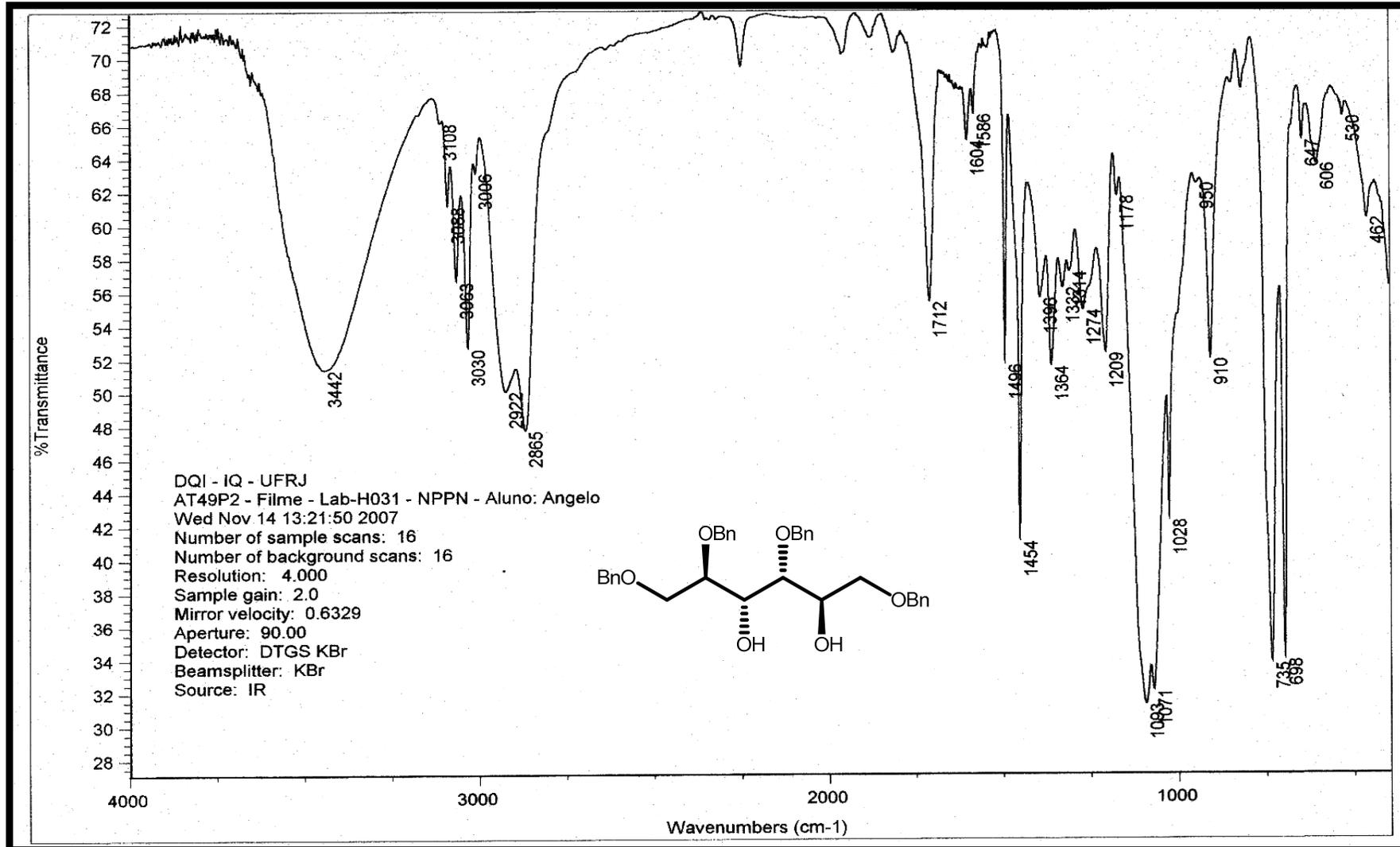
Espectro 30 – IV (KBr) do produto 86



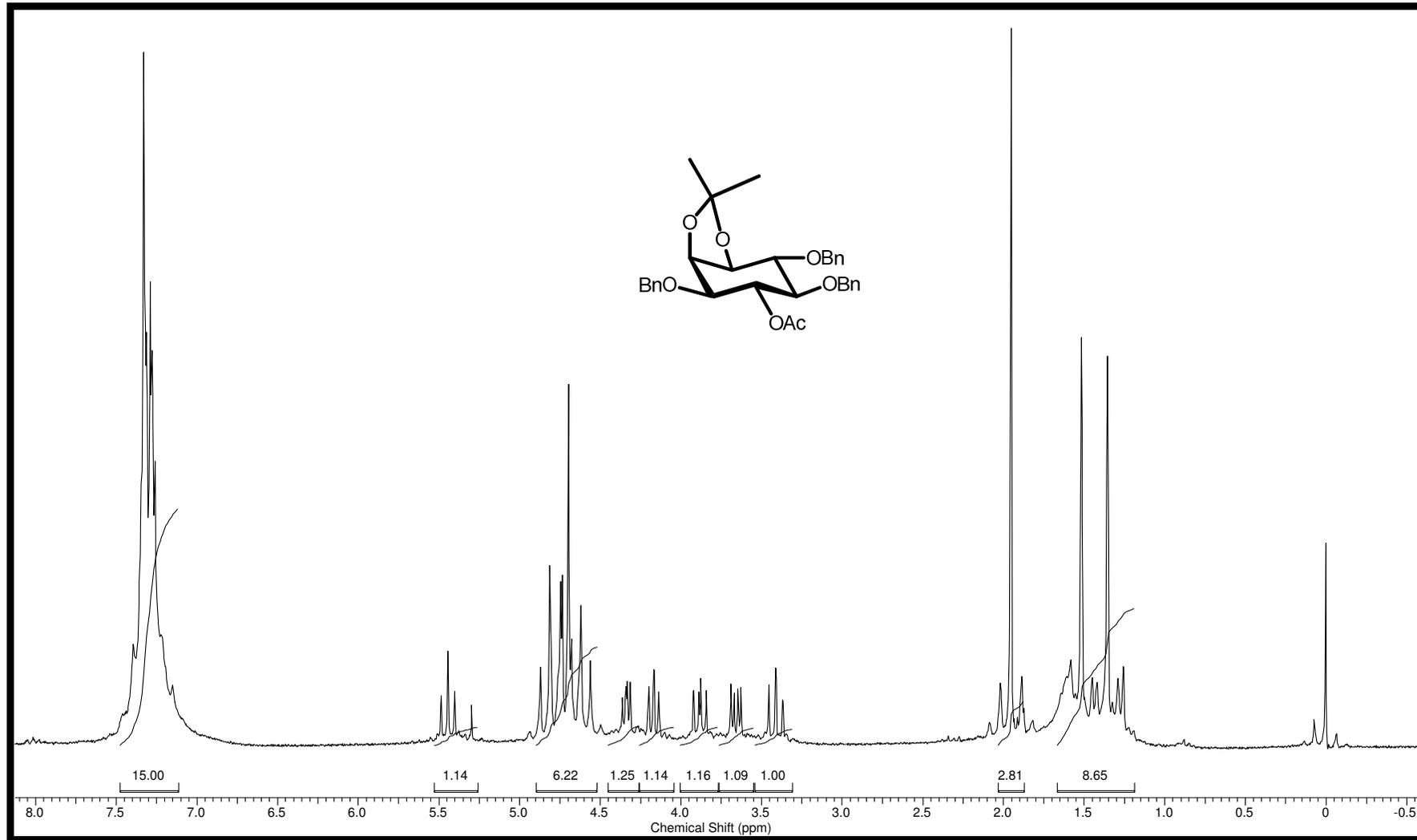
Espectro 31 – ESI(+)-EM do produto 86



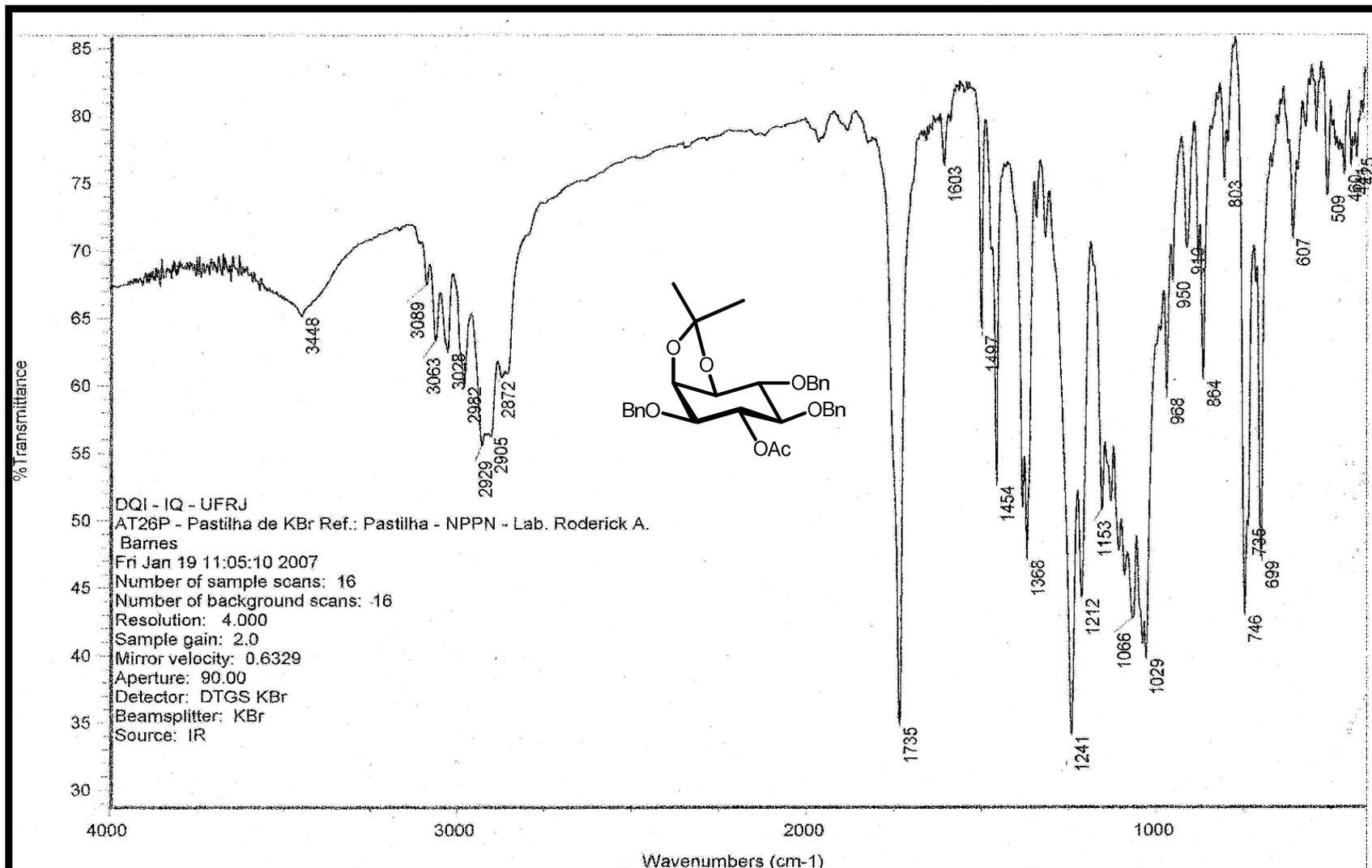
Espectro 32 – RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) do produto 87



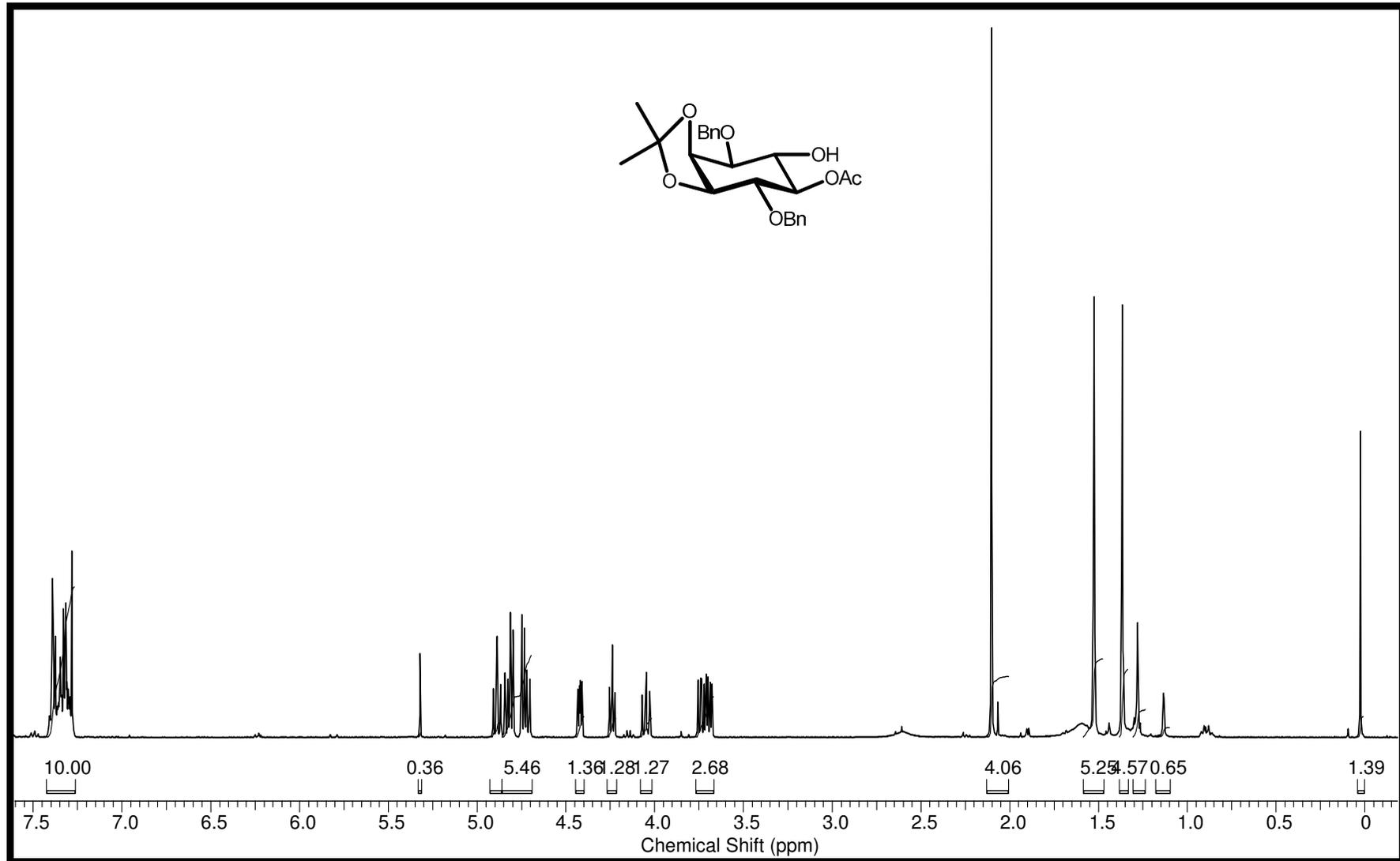
Espectro 33 – IV (KBr) do produto 87



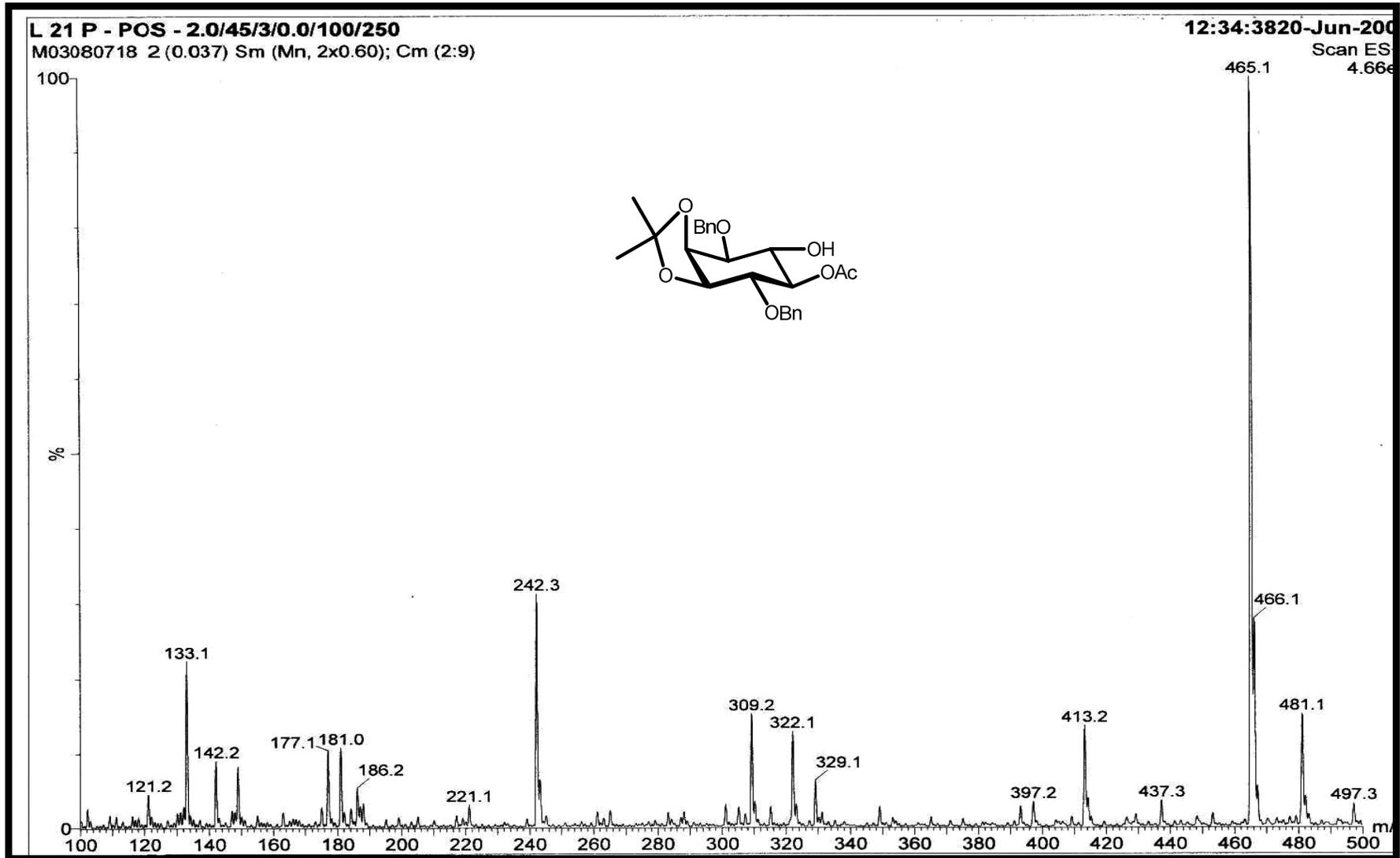
Espectro 34 – RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) do produto 188



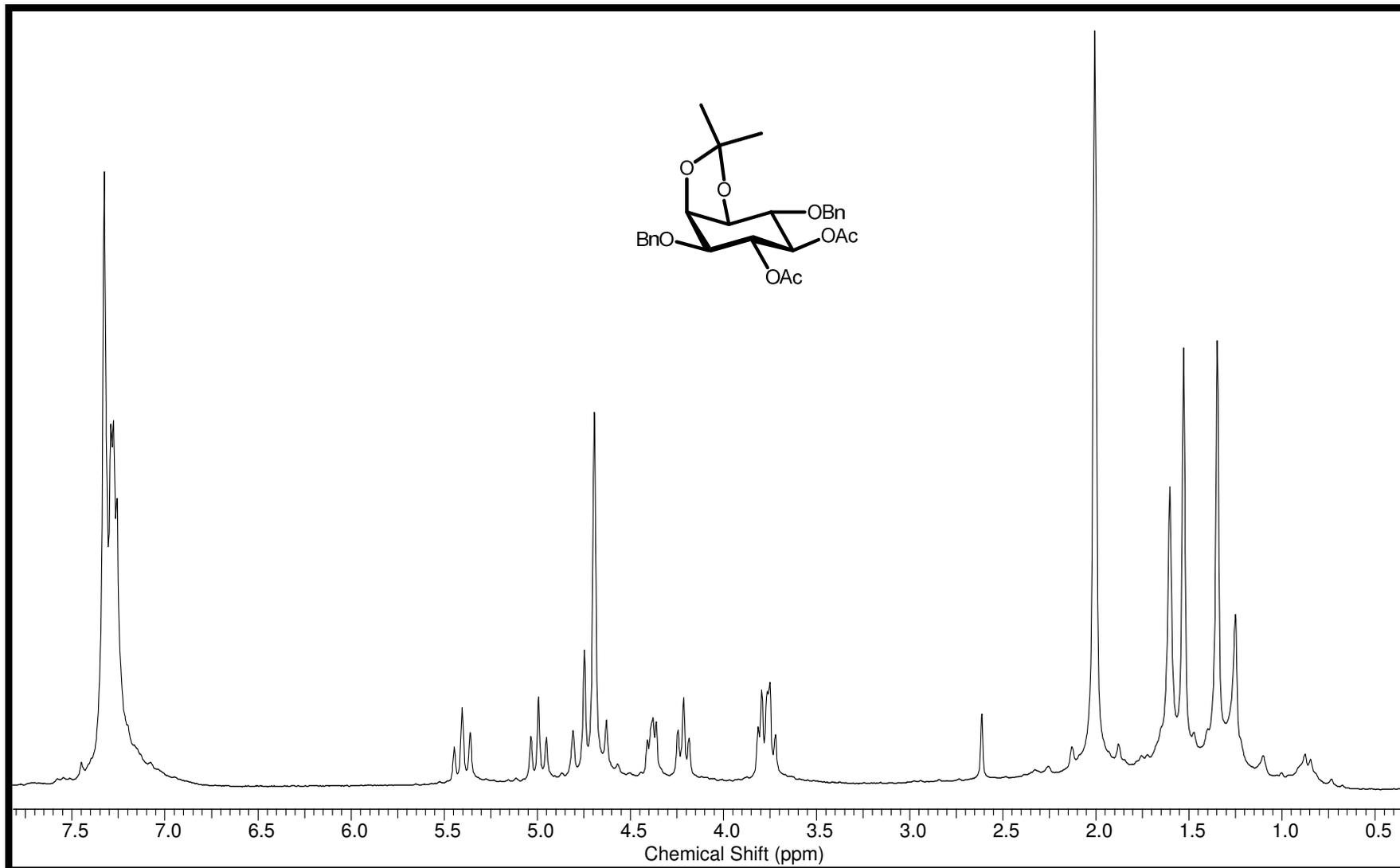
Espectro 35 – IV (KBr) do produto 188



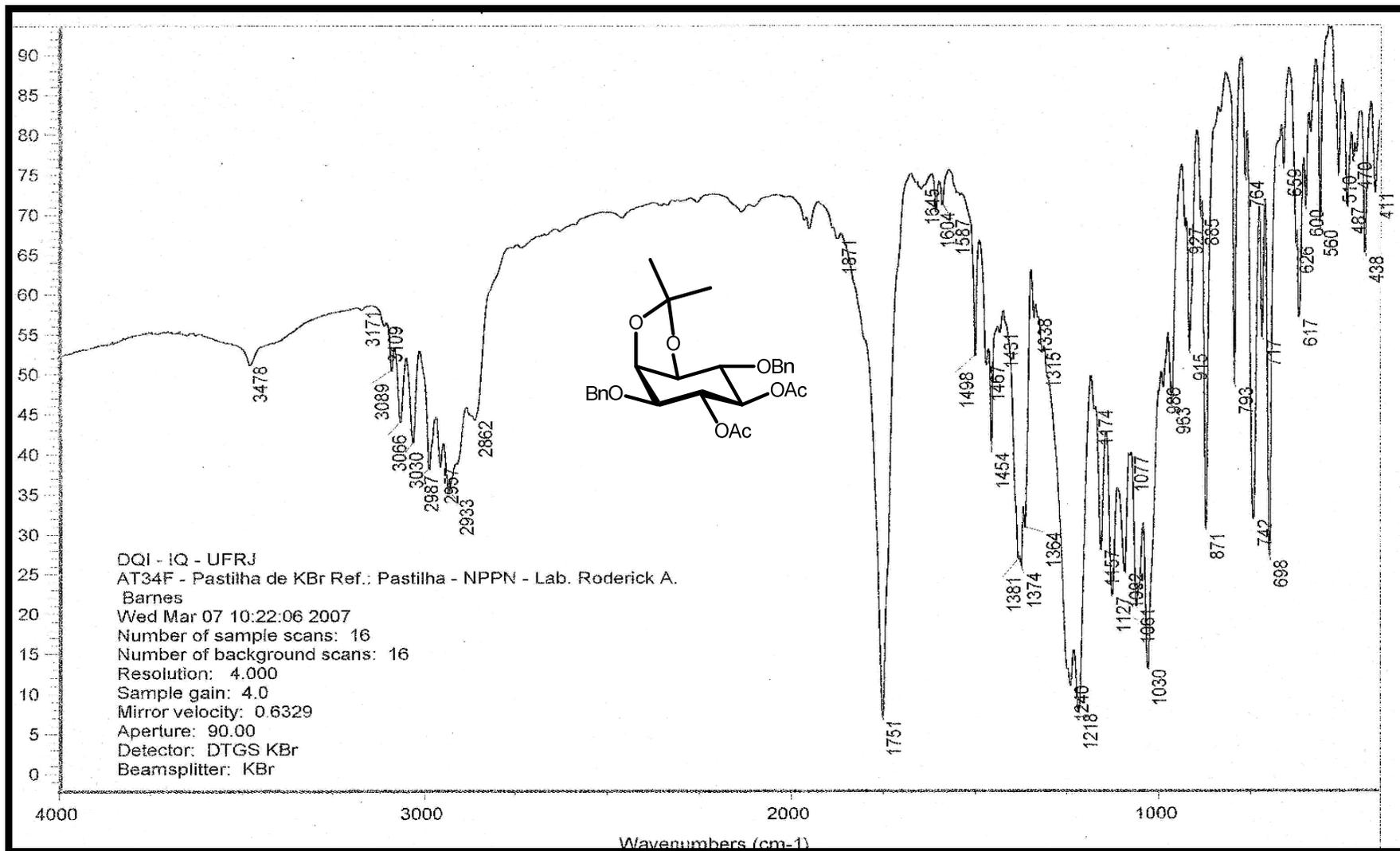
Espectro 36 – RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto (-)-189a



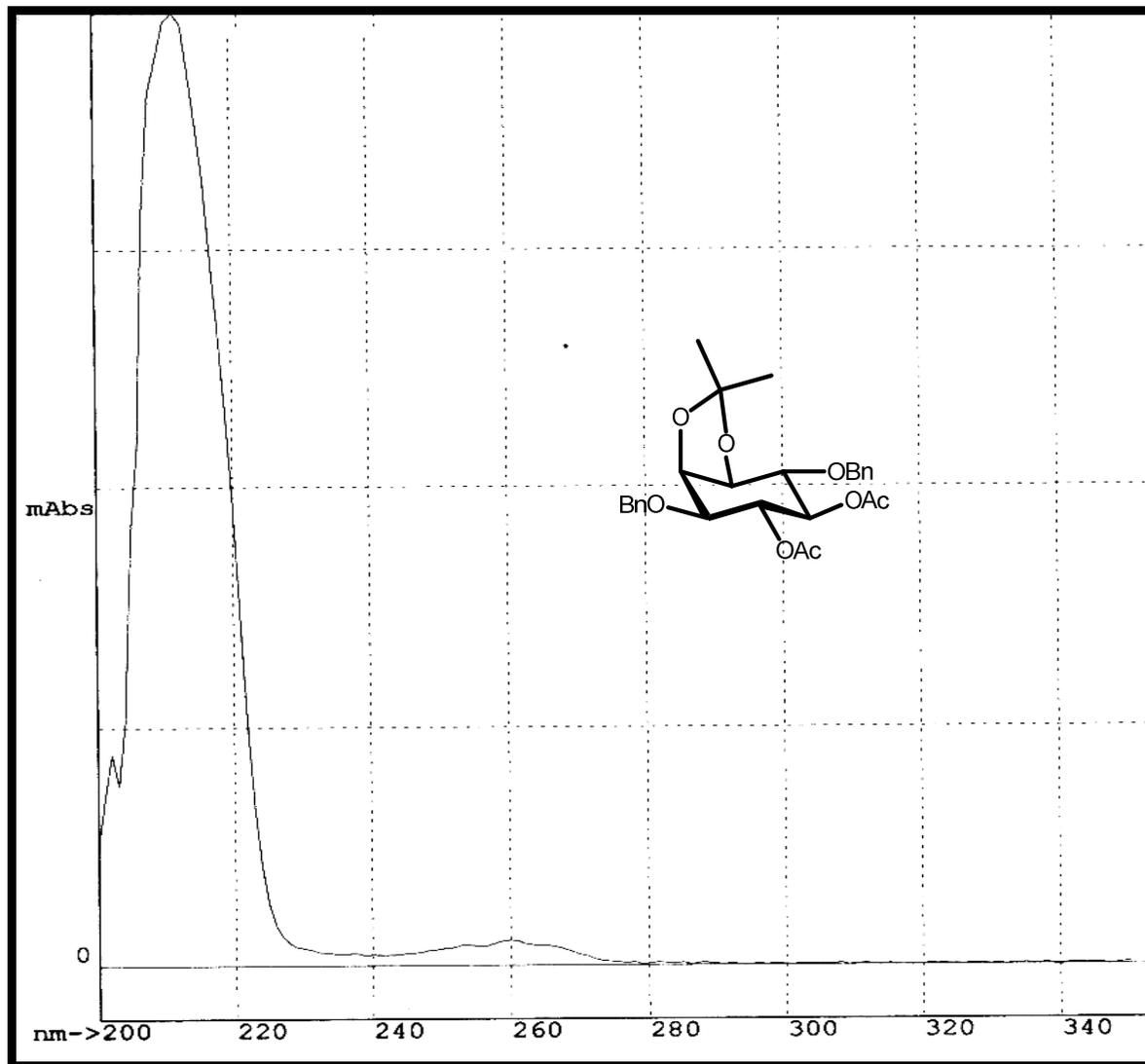
Espectro 37 – ESI(+)-EM do produto (-)-189a



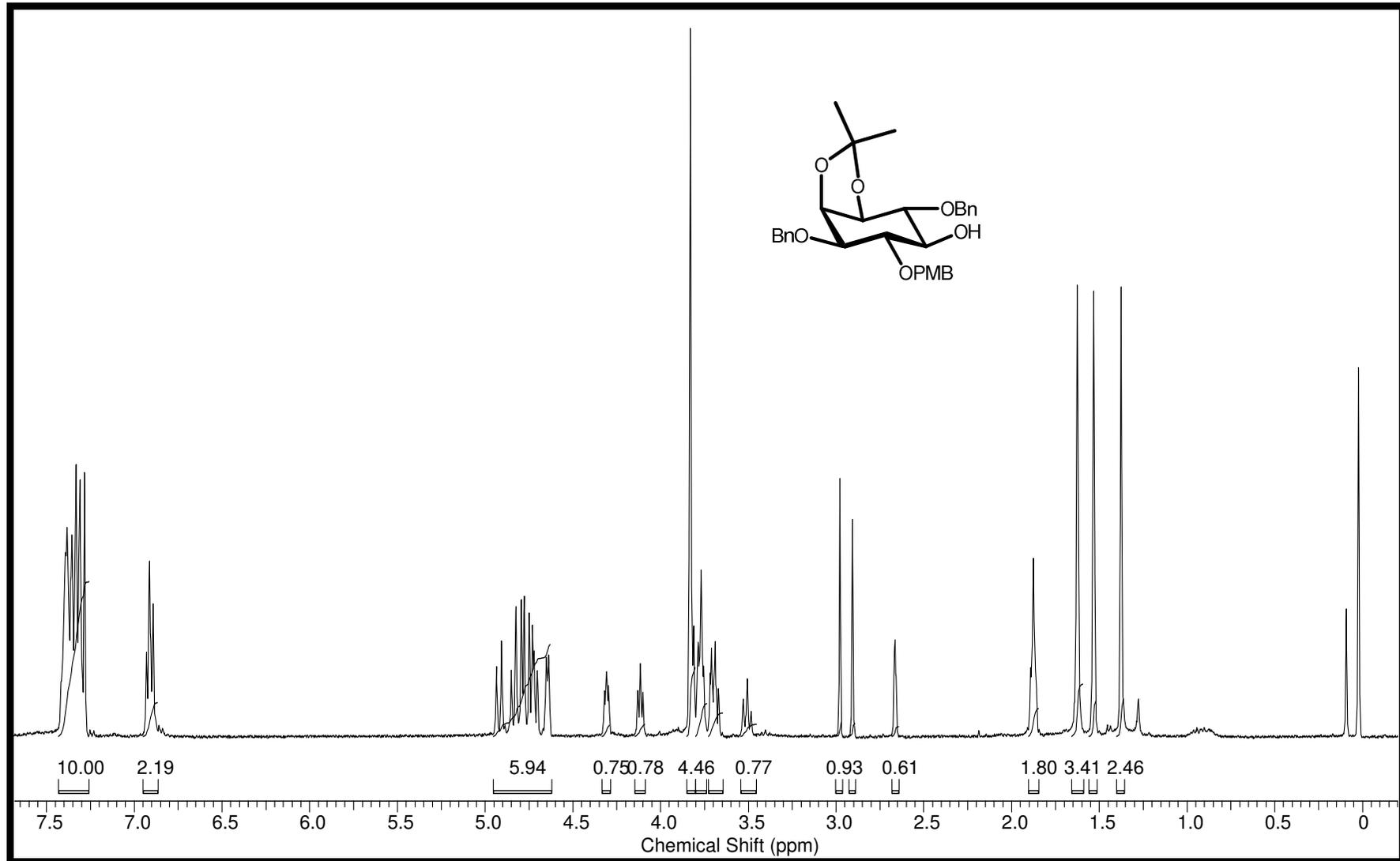
Espectro 38 – RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) do produto (-)-190



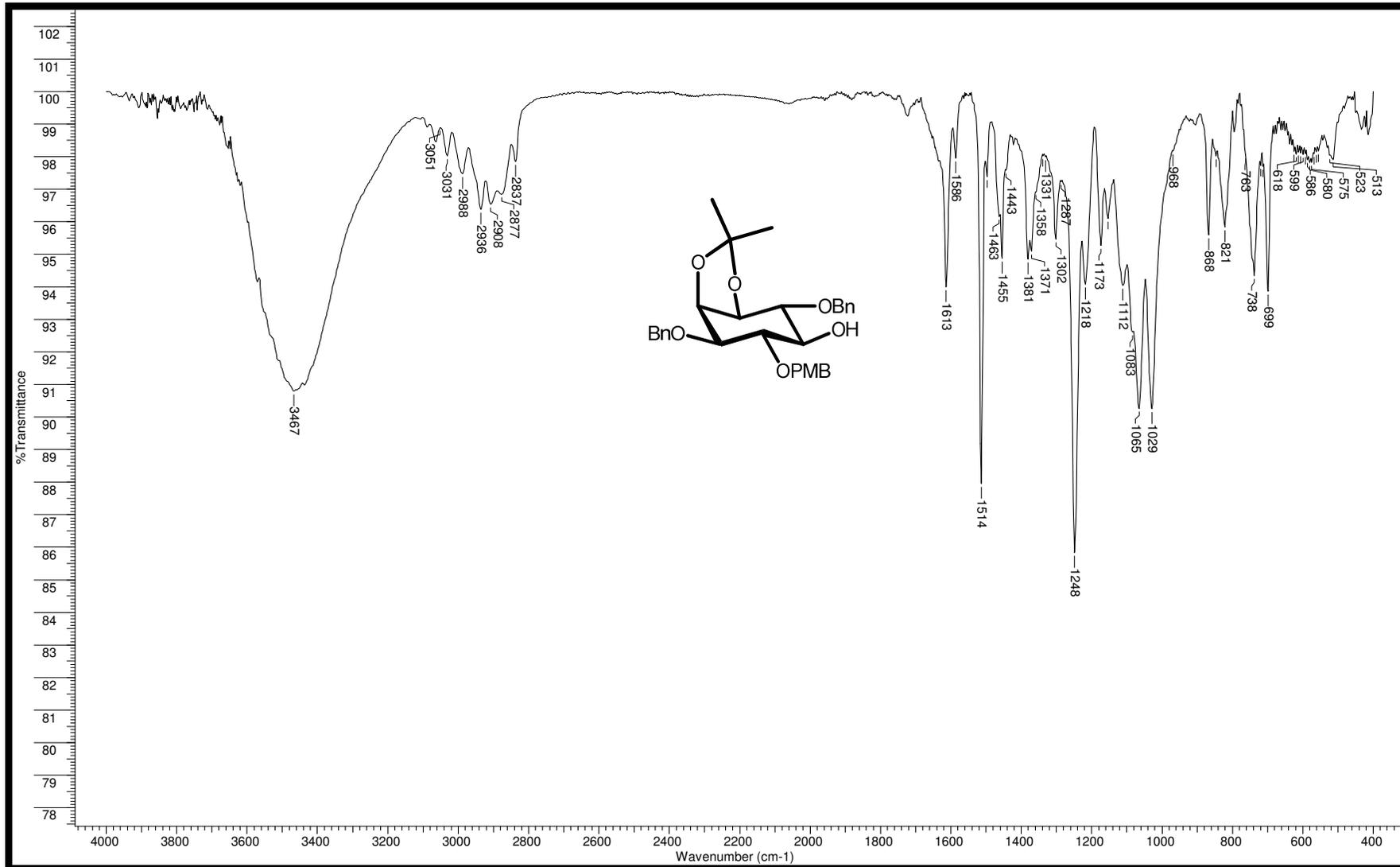
Espectro 39 – IV (KBr) do produto (-)-190



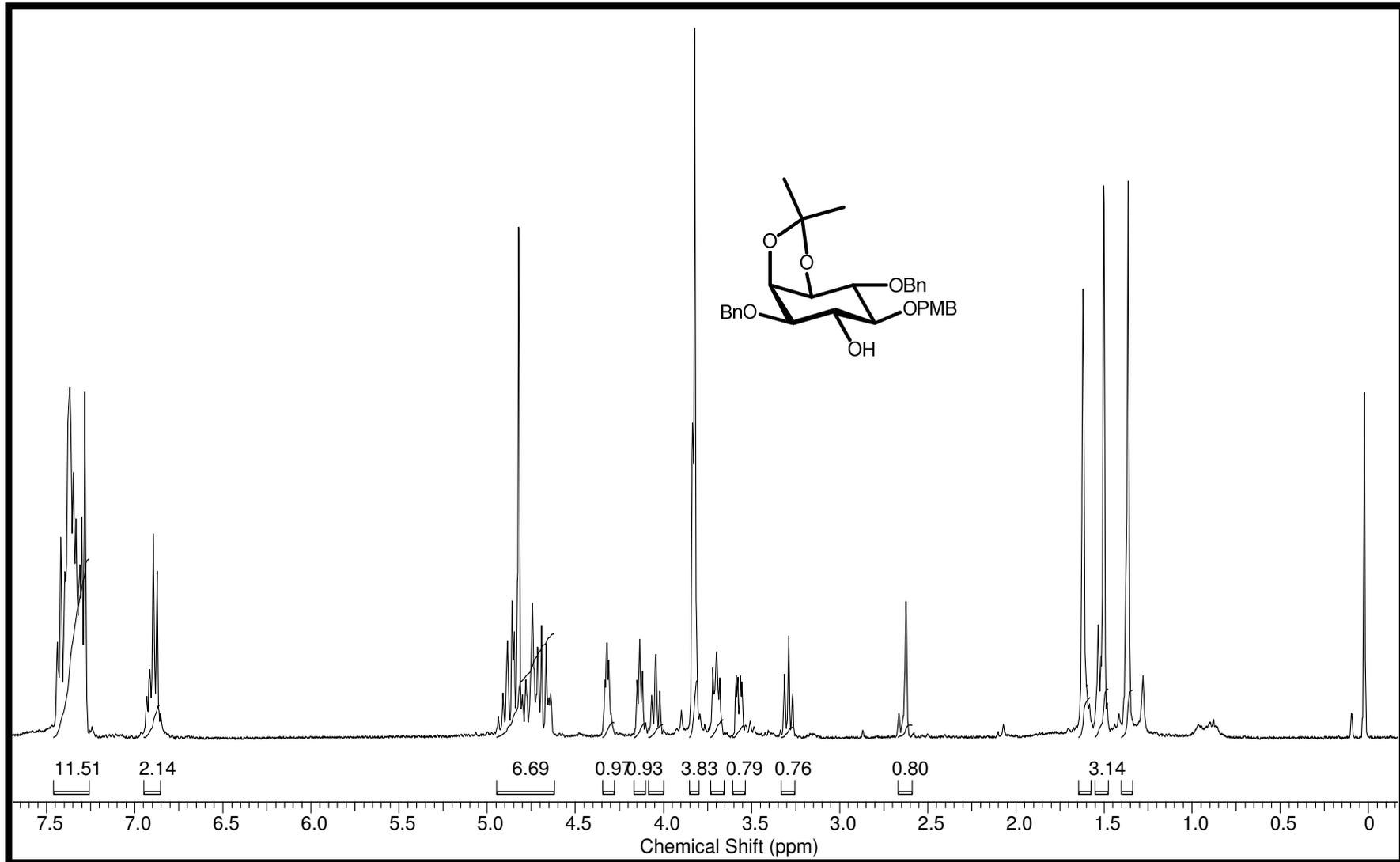
Espectro 40 – UV do produto 190 (10% 2-propanol/hexano)



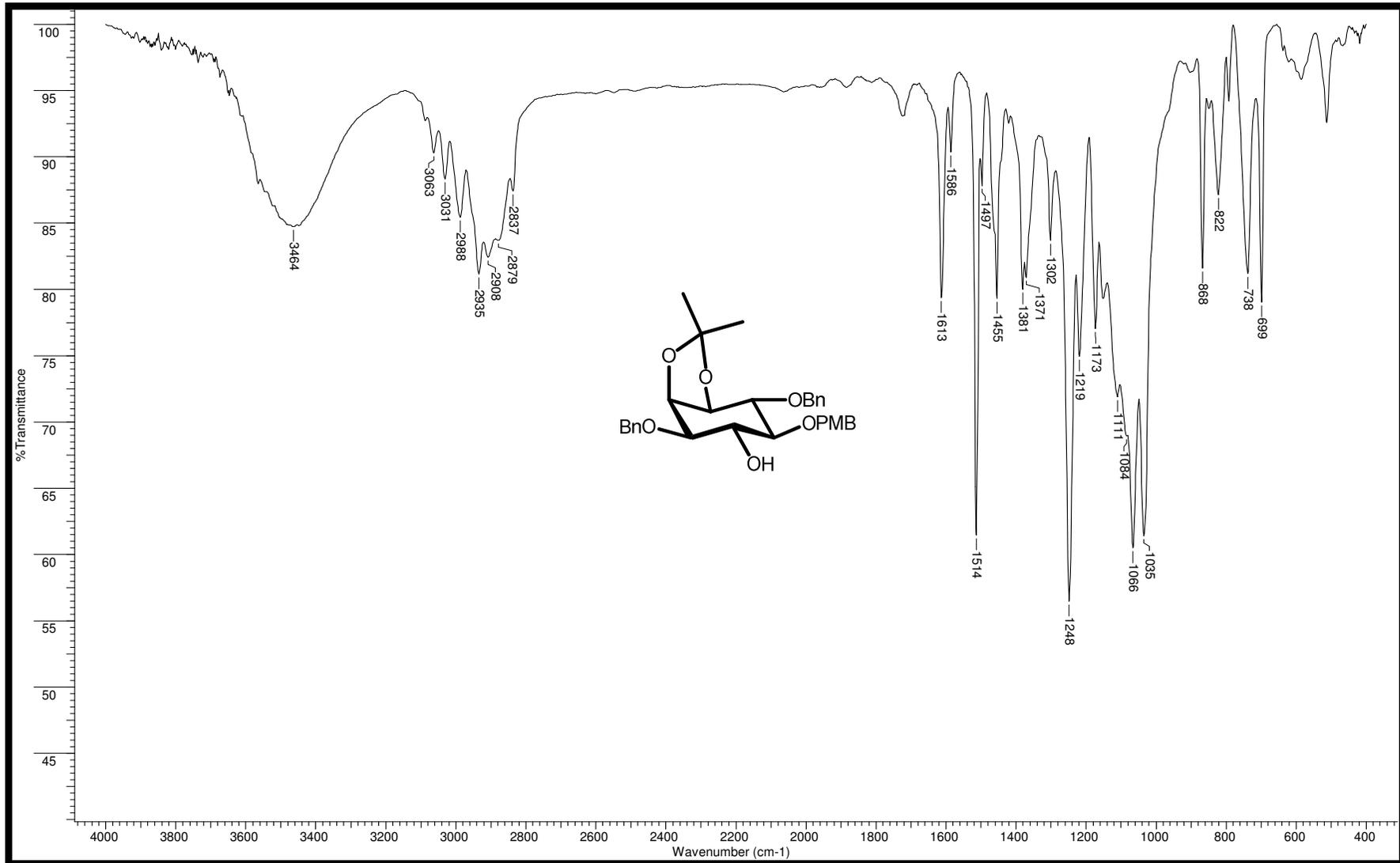
Espectro 41 – RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto 191



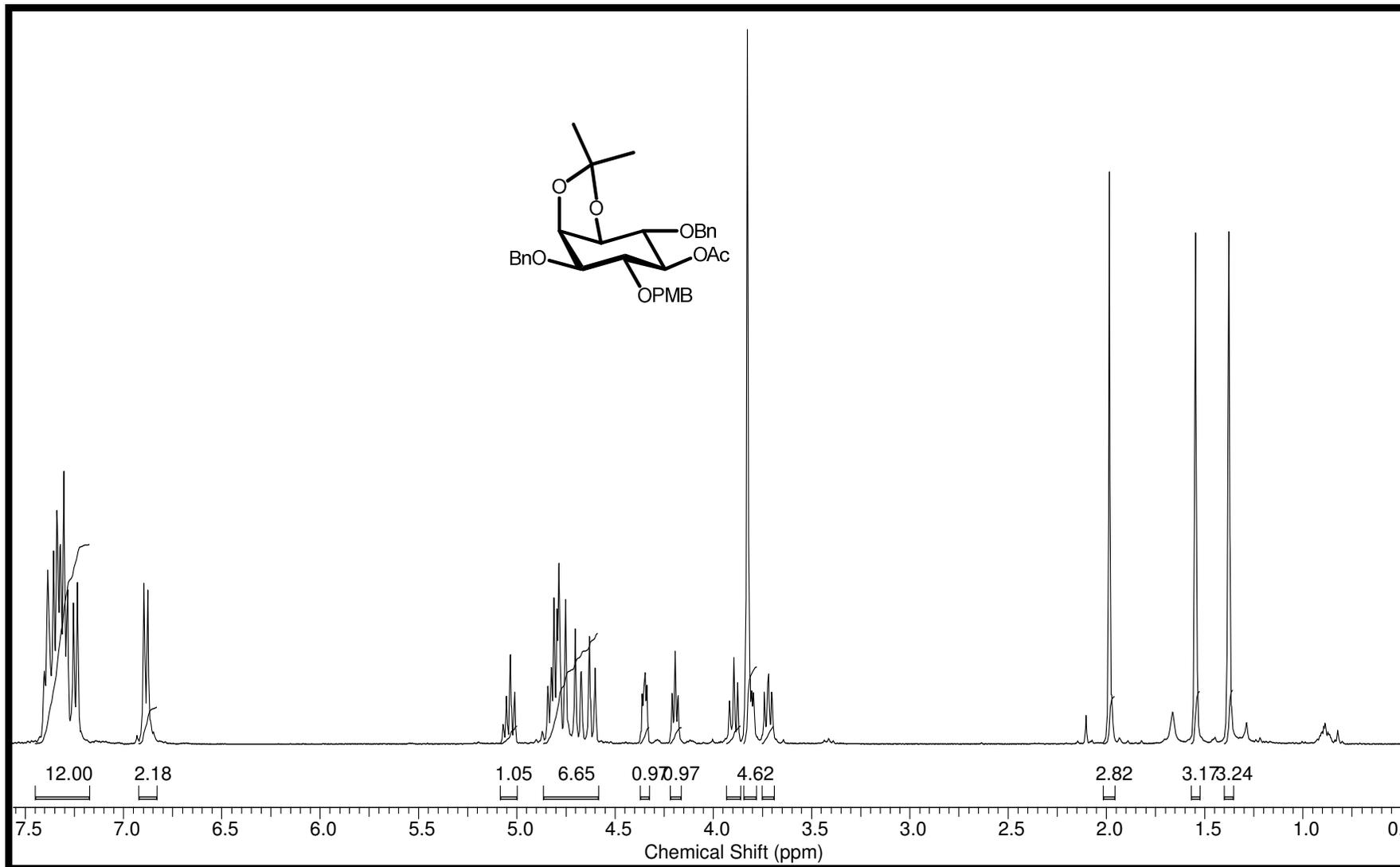
Espectro 42 – IV (KBr) do produto 191



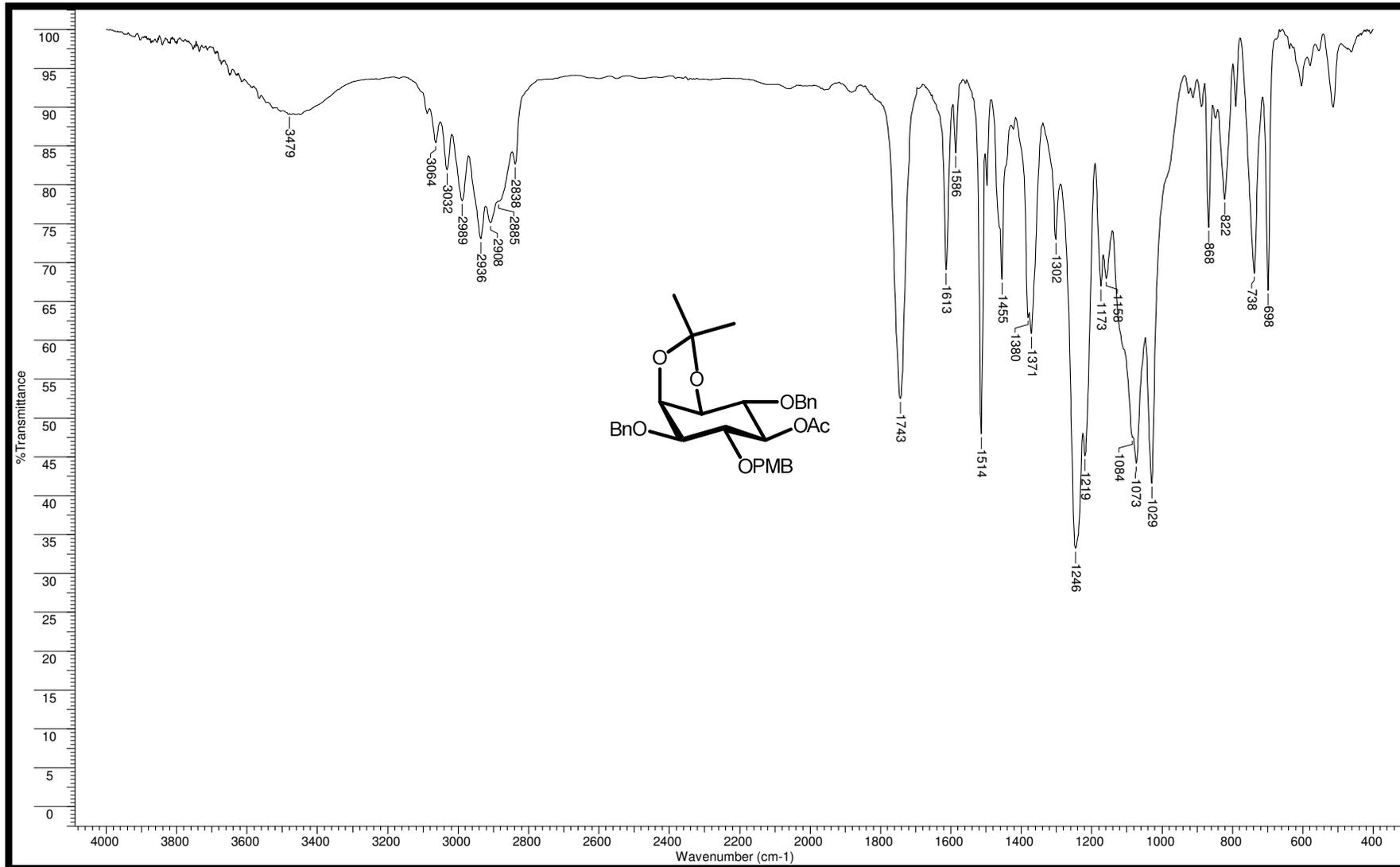
Espectro 43 – RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto 192



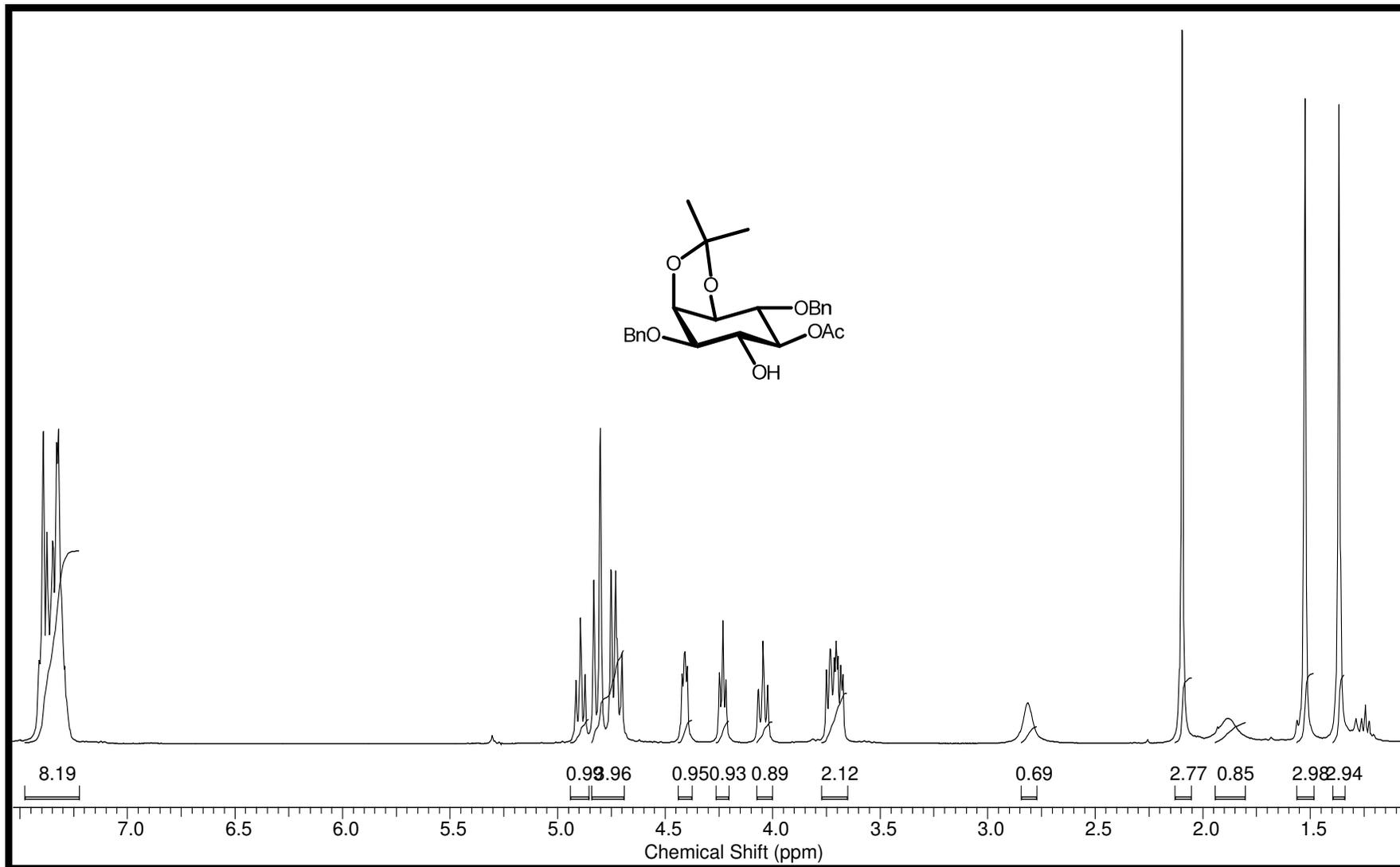
Espectro 44 – IV (KBr) do produto (±)-192



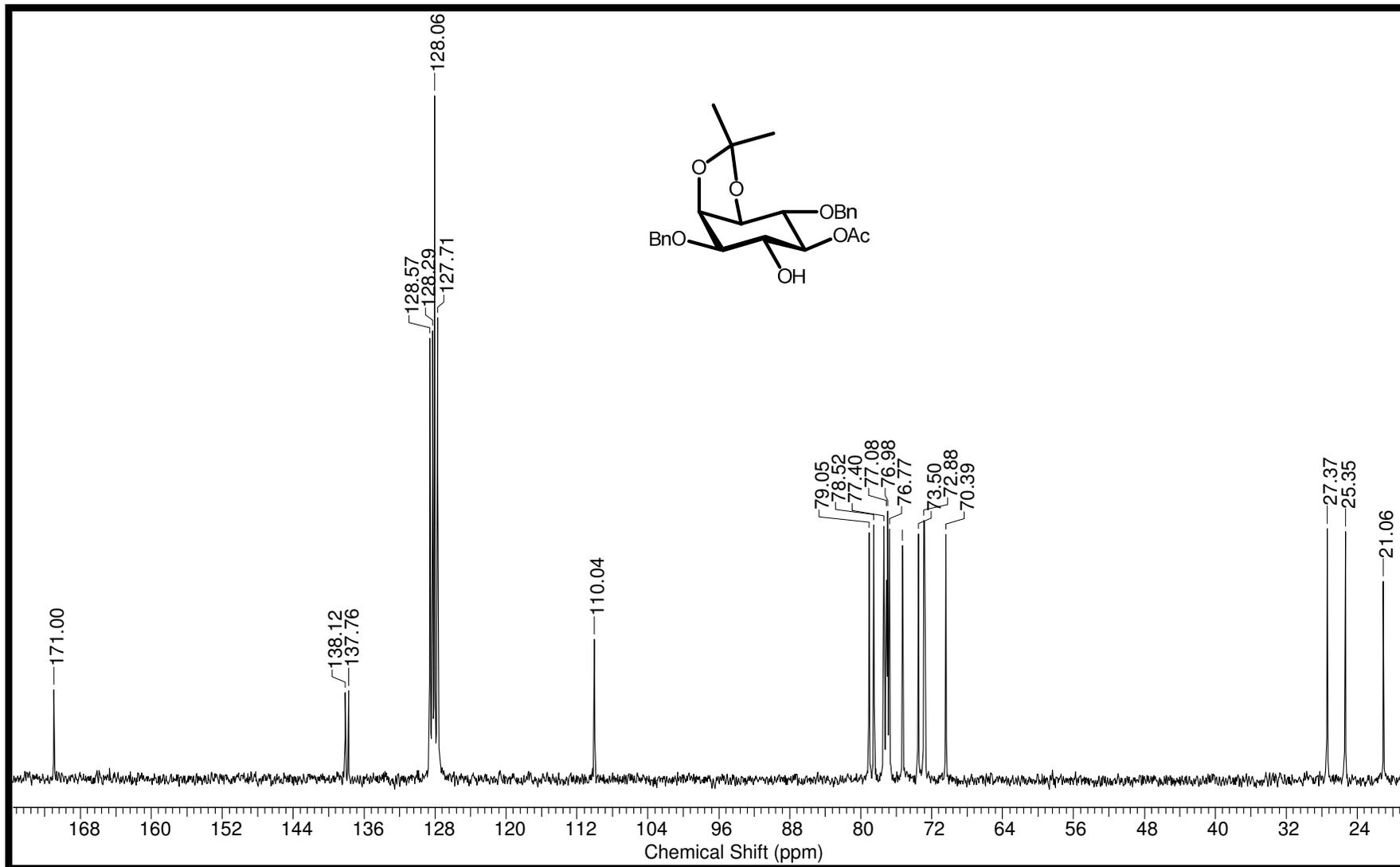
Espectro 45 – RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto (±)-193



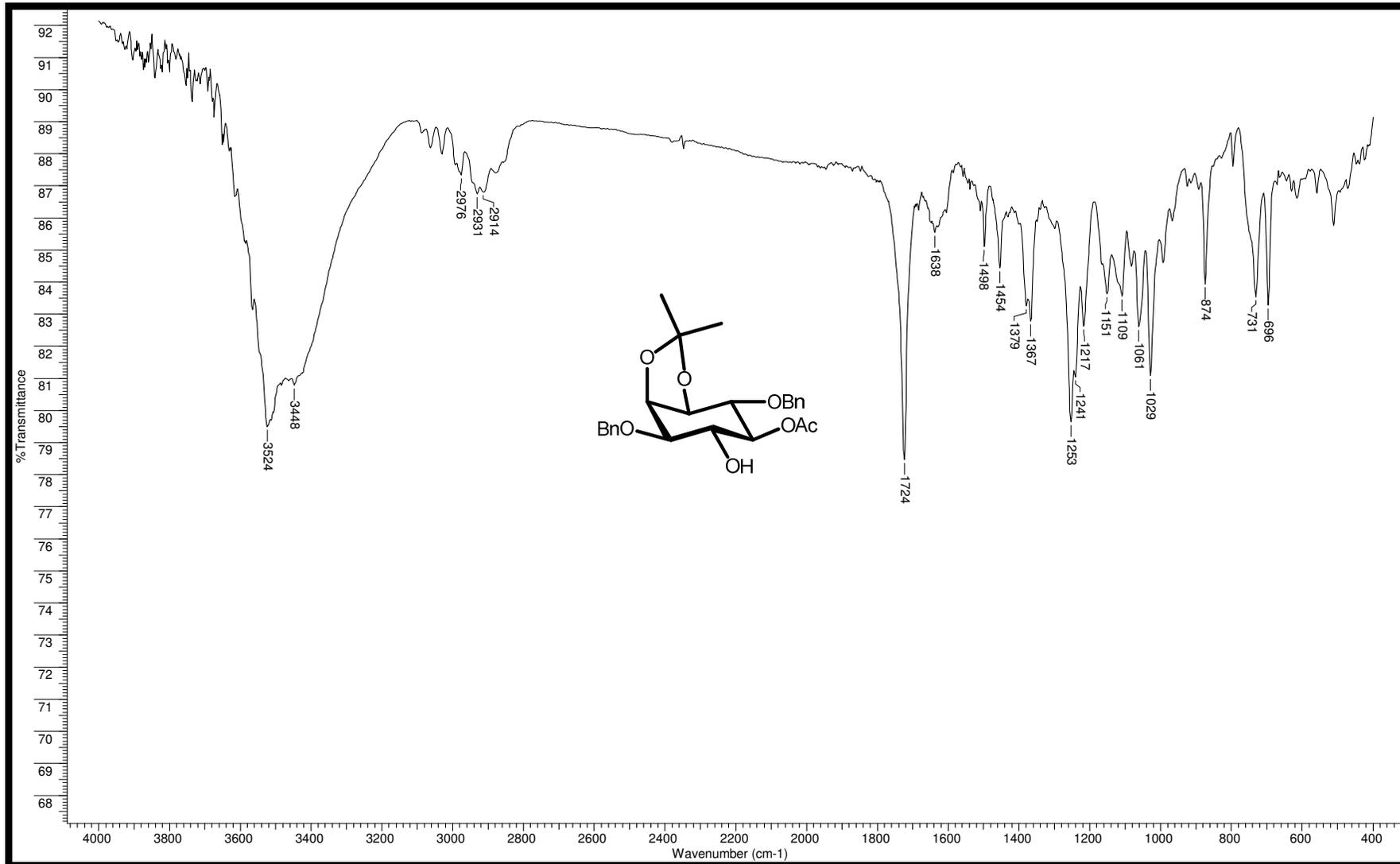
Espectro 46 – IV (KBr) do produto (±)-193



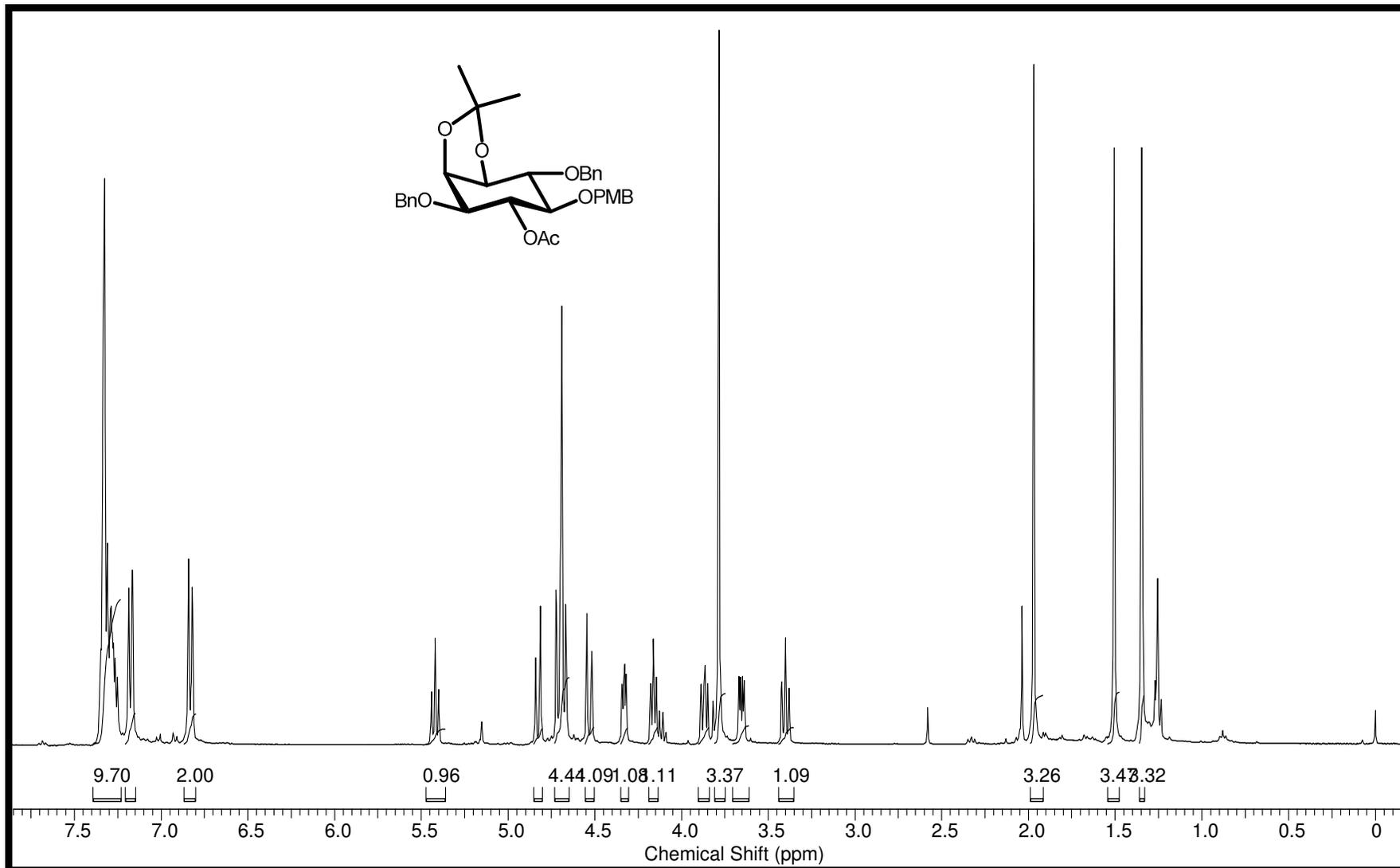
Espectro 47 – RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto (±)-189a



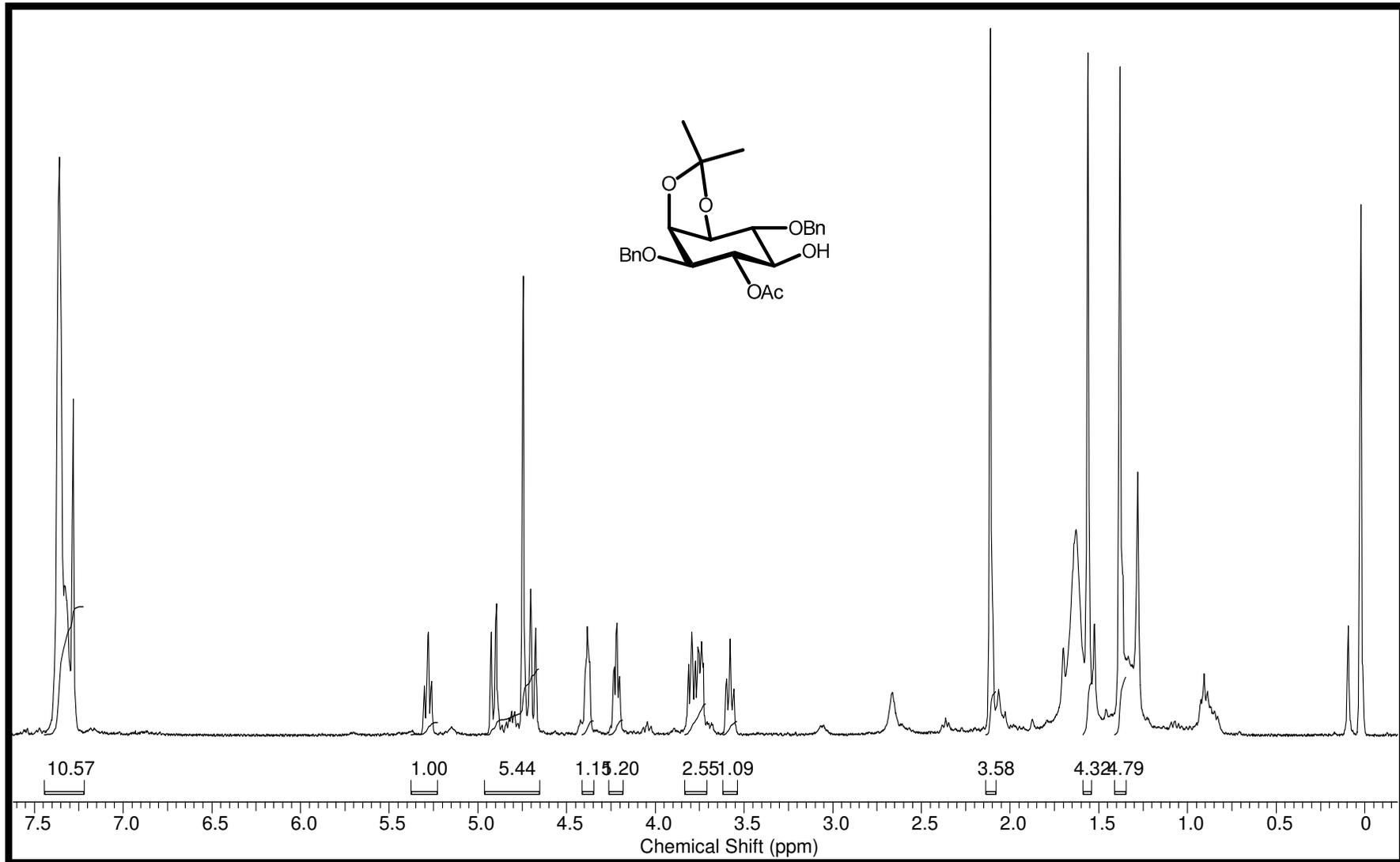
Espectro 48 – RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do produto (±)-189a



Espectro 49 – IV (KBr) do produto (±)-189a



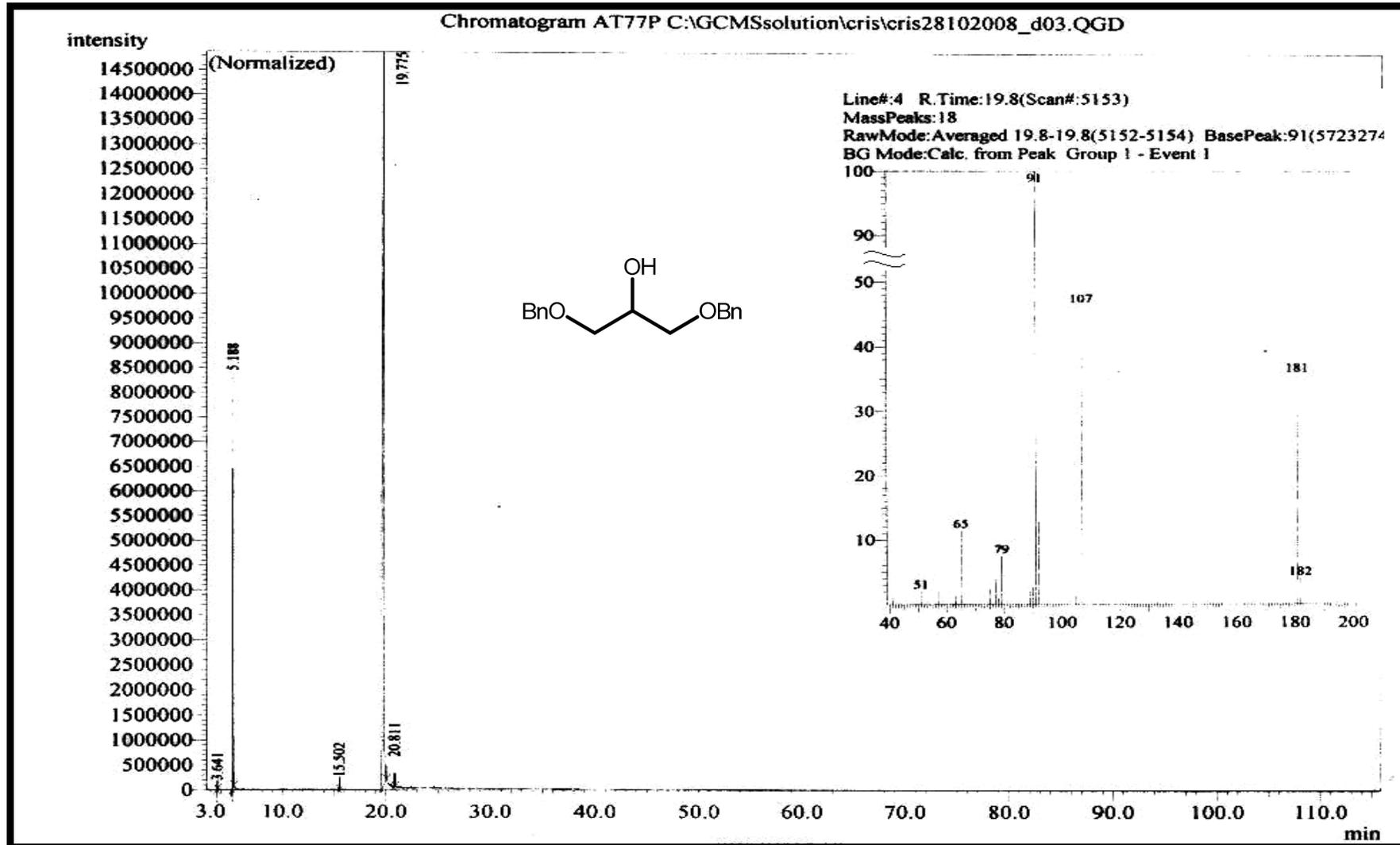
Espectro 50 – RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto (±)-194



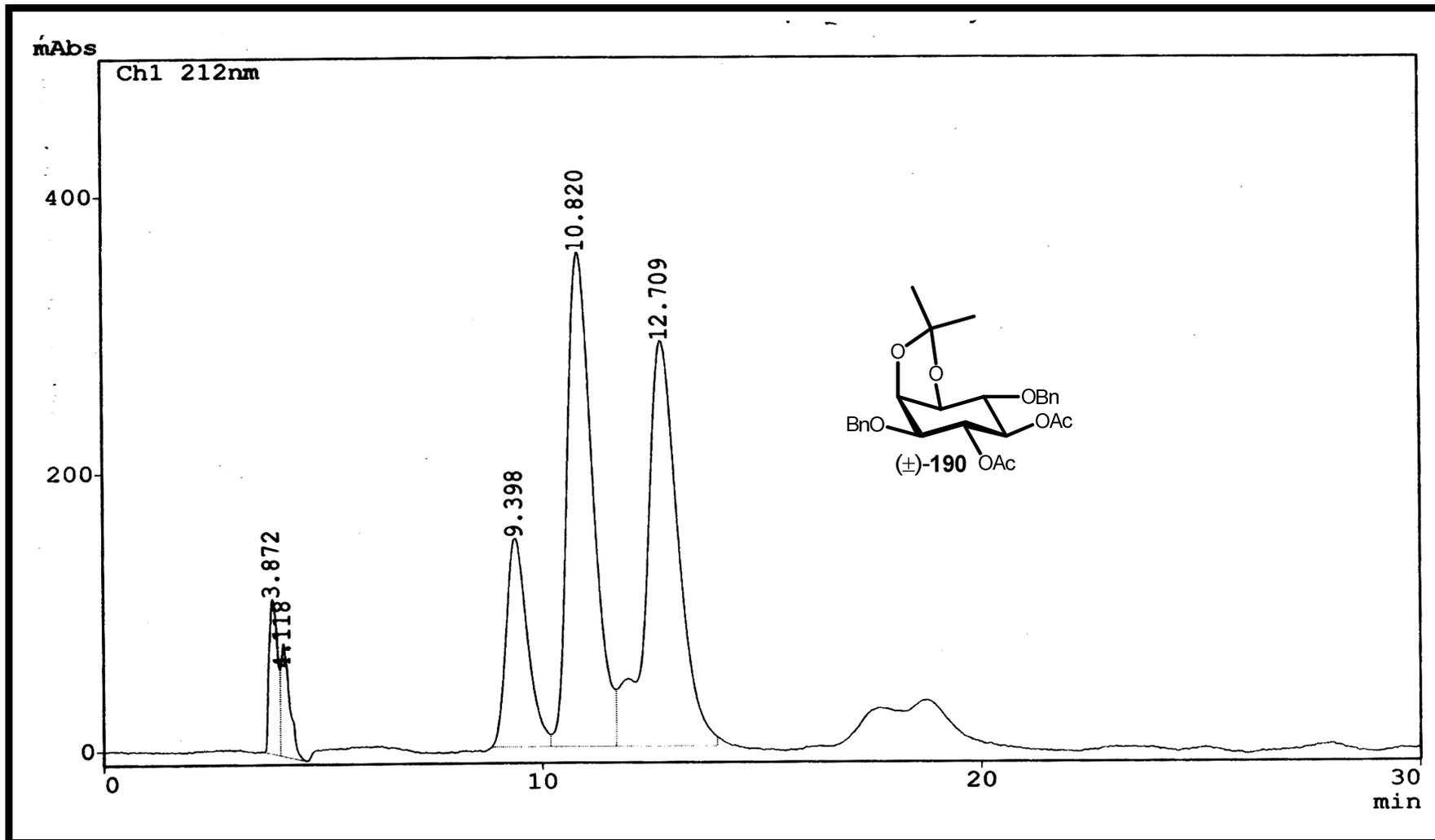
Espectro 51 – RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto (±)-189b

Anexo 3:

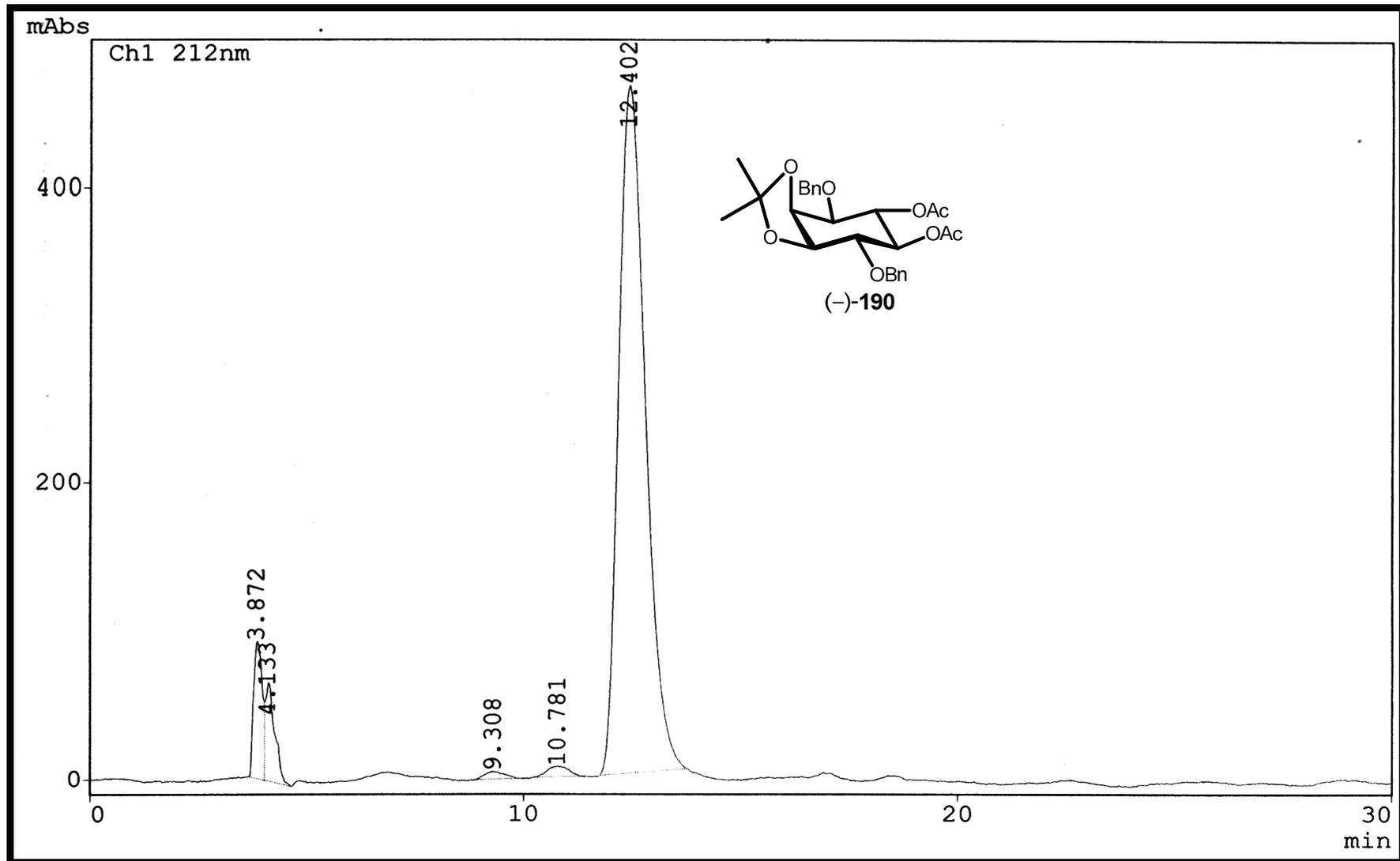
CROMATOGRAMAS



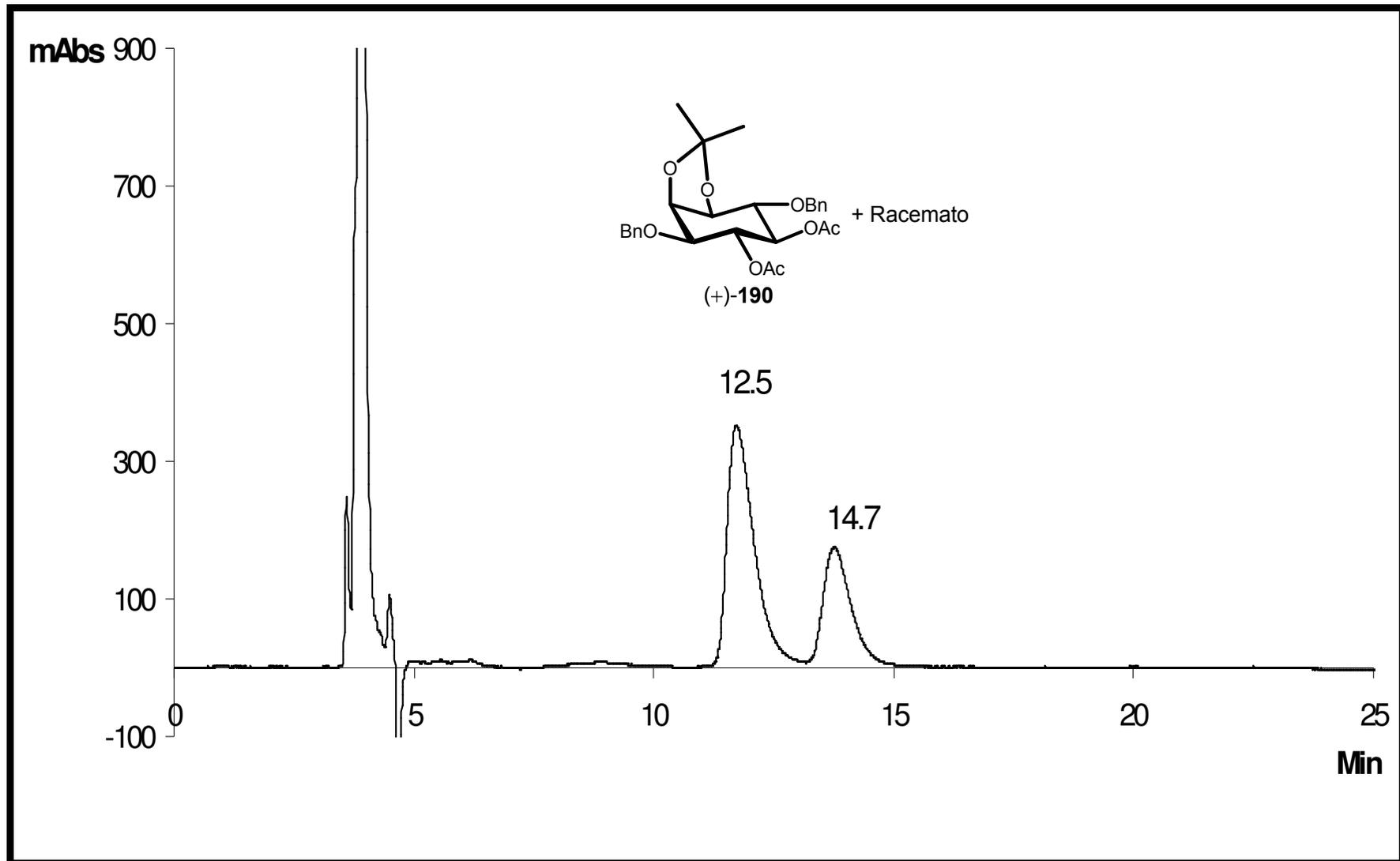
Cromatograma 1 – CG/EM de (±)-77



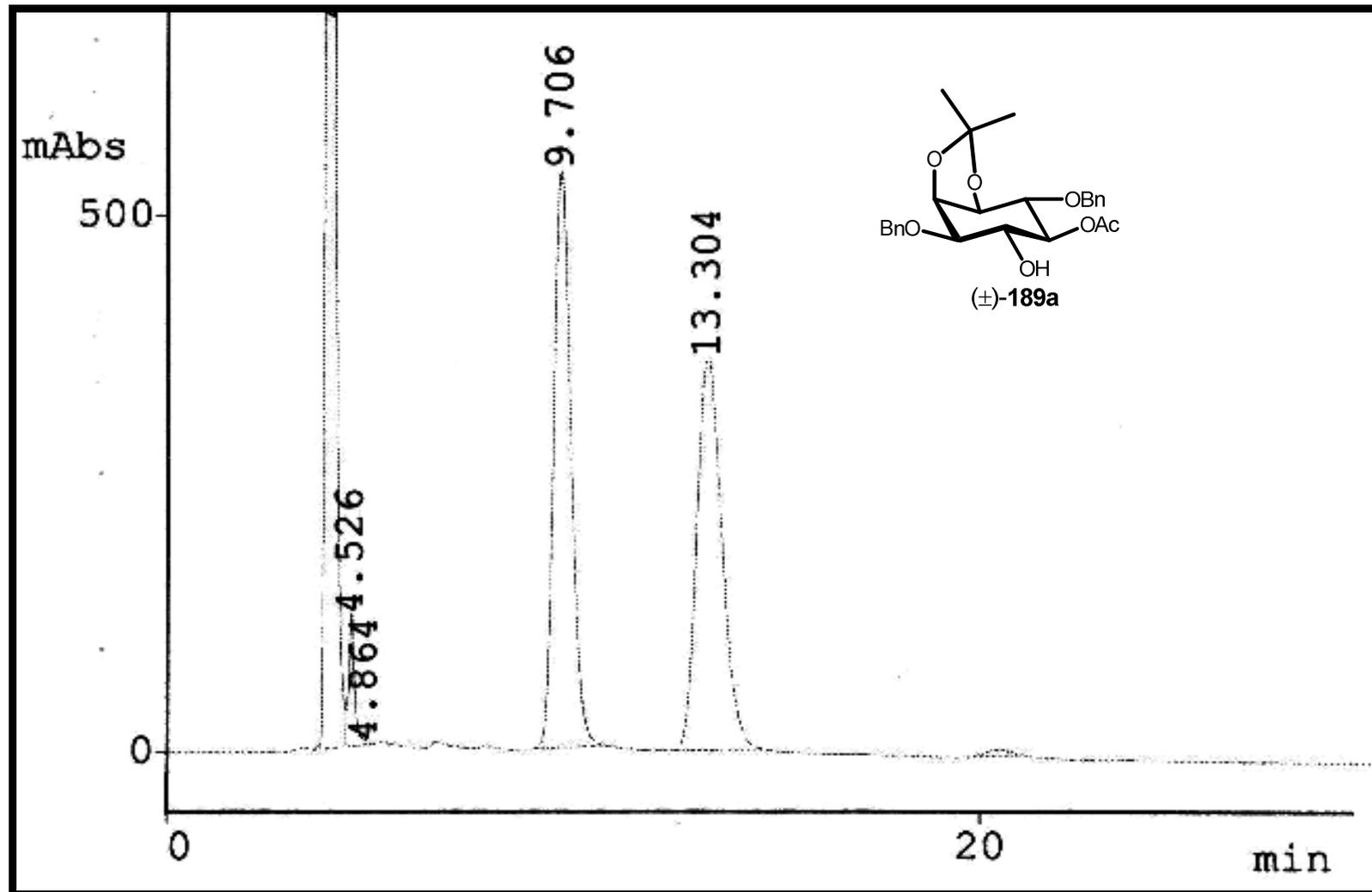
Cromatograma 2 – CLAE (Chiralcel OD-H, n-hexano/2-propanol = 9:1, fluxo de 0,8 ml/min) de (+)-190



Cromatograma 3 – CLAE (Chiralcel OD-H, n-hexano/2-propanol = 9:1, fluxo de 0,8 ml/min) de (-)-190



Cromatograma 4 – CLAE (Chiralcel OD-H, n-hexano/2-propanol = 9:1, fluxo de 0,8 ml/min) de 190 enriquecido com (+)-190



Cromatograma 5 – CLAE (Chiralcel OD-H, n-hexano/2-propanol = 9:1, fluxo de 0,8 ml/min) de (±)-189a.

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](#)