Universidade Federal de Juiz de Fora

Pós-Graduação em Química

Mauricio Frota Saraiva

Síntese de Derivados Fluoroquinolônicos e Estudos Visando a Obtenção de beta-lactamas, Potenciais Agentes Antibacterianos

Juiz de Fora

2010

Livros Grátis

http://www.livrosgratis.com.br

Milhares de livros grátis para download.

Mauricio Frota Saraiva

Síntese de Derivados Fluoroquinolônicos e Estudos Visando a Obtenção de beta-lactamas, Potenciais Agentes Antibacterianos

Tese apresentada ao programa de Pós-Graduação em Química, Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Juiz de Fora, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor em Química.

Orientador: Prof. Dr. Mauro Vieira de Almeida

Co-Orientadores: Dr. Robert H. Dodd e Dr. Marcus Vinicius N. De Souza

Juiz de Fora

2010

Dedicatória

Dedico este trabalho aos meus pais,

Marcos e Waldete,

e aos meus irmãos,

Márcio, Marcelo e Marcos.

Agradecimentos

Agradeço...

...a Deus, por me conceder a arte da vida,

...ao professor Mauro pela orientação, competência, constante empenho em proporcionar aos seus alunos as melhores condições de trabalho possíveis, apoio e amizade, fatores que contribuiram para o desenvolvimento deste trabalho,

...aos meus familiares pelo apoio incondicional e pela presença constante em minha vida,

...à Dulcinéia pelo companheirismo e pelos bons momentos compartilhados,

...à Profa. Dra. Rosemeire (UFMG) e aos seus alunos que gentilmente me acolheram em seu laboratório, no qual demos os primeiros passos para a aplicação da irradiação de micro-ondas a síntese das fluoroquinolonas,

...aos Drs. Marcus Vínicius e Mireille pela ajuda, oportunidades e amizade,

...ao Dr. Robert por me acolher em seu laboratório e pelas preciosas revisões de alguns dos trabalhos publicados,

...aos Drs. Philippe Dauban e Josiane Thierry pela contribuição no enriquecimento do trabalho,

...ao Dr. Pascal Retailleau, pela difração de raios X dos cristais obtidos nesse trabalho,

...à Dra. Marie Elise T. H. Dau, pelo empenho para que me entregasse os resultados do trabalho de modelagem molecular antes do retorno ao Brasil,

...aos amigos dos laboratórios 312 e 313 Maxime, Eric, Guillaume, Ronan, Simon Phillipe, Masafumi, Hailing, Stephane, Lionel, Florence, Meryem, Valerie, Camille, Floriane, Delphine e Delphine K. e a outros amigos do ICSN pela convivência apoio e troca de conhecimento,

...aos amigos do NUPEQ Gustavo, João Vitor, Celso, Lucas, Marcelo, Betinho, Lippy Richard, Giovanni, Cristiane, Roberta, Thaís, Elaine, Débora, Sílvia, Joana, Patrícia, Camila, Mara, Charlane,

...ao irmão Vinícius pelo apoio e momentos compartilhados,

...aos amigos Danielle, Renato e Lucimar, pelos momentos compartilhados durante a estadia na França,

As secretárias Simone e Alice, sempre dispostas a colaborar,

...a todos os professores e funcionários do Departamento de Química da UFJF, pela contribuição em minha formação profissional,

...ao ICSN-CNRS, CAPES, FAPEMIG e CNPQ pelo suporte financeiro.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas, Siglas e Símbolos i

Resumo vi

Abstract viii

Prefácio x

CAPÍTULO 1

Introdução Geral 2

1. Os antibióticos 2

1.2. A Tuberculose 3

Histórico dos fármacos 4

O Tratamento 6

Surgimento de Cepas Resistentes MDR-TB e XDR-TB 6

Perspectivas no combate a tuberculose, compostos em fase de testes clínicos 7

1.3. Fluoroquinolonas 9

Histórico 9

Classificação e Relação Estrutura Atividade (REA) 9

Mecanismo de Ação 11

1.4. Resultados e discussão 13

1.4.1. Síntese dos derivados fluoroquinolônicos possuindo diaminas *N*-alquiladas na posição C7 do núcleo quinolônico 13

1.4.1.1. Síntese e caracterização das diaminas *N*-alquiladas 13

1.4.1.2. S_NAr do átomo de Flúor em C7 do difluoreto 13 pelas diaminas *N*-alquiladas. 18

1.4.2. Síntese dos derivados fluoroquinolônicos condensados com carboidratos 24

1.4.2.1. Síntese e caracterização do 1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno-α-D-galactopiranose **26**.. 26

1.4.2.2. Síntese e caracterização do 6-desoxi-6-iodo-1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno-α-D-galactopiranose **27** 27

1.4.2.3. Acoplamento entre o iodeto **27** e as diaminas 1,2-etanodiamina, 1,3-propanodiamina e 1,4-butanodiamina 29

1.4.2.4. Síntese e caracterização do 2,3,4-tri-*O*-acetil-6-desoxi-6-iodo-α-D-glicopiranosídeo de metila **38** 30

1.4.2.5. Acoplamento entre os diaminoaçúcares **28**, **29** e **30** e o intermediário fluoroquinolônico **13** *via* substituição nucleofílica aromática S_NAr 31

1.4.2.6. Acoplamento entre o 6-desoxi-6-iodo-1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno-α-D-galactopiranose **27** e os antibióticos cipro-, gati- e moxifloxacina 34

1.4.2.7. Acoplamento entre o 2,3,4-tri-*O*-acetil-6-desoxi-6-iodo-α-D-glicopiranosídeo de metila **38** e os antibióticos cipro-, gati- e moxifloxacina 45

1.5. Atividade Biológica e Modelagem Molecular 51

1.6. Conclusão 58

1.7. Parte experimental 59

1.7.1. Materiais e métodos 59

1.7.2. Metodologia geral para a síntese das diaminas *N*-alquiladas 61

1.7.3. Metodologia geral para a síntese das fluoroquinolonas *N*-alquiladas 67

1.7.4. Metodologia geral para a preparação dos derivados **32**-**34** 80

1.7.5. Metodologia geral para o acoplamento entre o 6-desoxi-6-iodo-1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno-α-D-galactopiranose **2** ou 2,3,4-tri-*O*-acetil-6-desoxi-6-iodo-α-D-glicopiranosídeo de metila **38** e os antibióticos cipro-, gati- e moxifloxacina 83

1.8. Referências bibliográficas 90

CAPÍTULO 2

Introdução 96

2.1 As β-lactamas 96

As β-lactamas monocíclicas 97

β-lactamas e a Tuberculose 98

Mecanismo de ação dos antibióticos β-lactâmicos 99

Metodologias de Síntese e Aplicação de 2,3-aziridino-γ-lactonas 100

2.2. Resultados e discussão 108

2.2.1. Discussões dos aspectos gerais das reações 108

2.2.2. Estudos sobre a reatividade do derivado tricíclico **58** 112

2.2.3. Proteção/ativação do ciclo sulfamato 120

2.2.4. Abertura do ciclo sulfamato 123

2.2.5. Testes para a abertura do anel lactônico 128

2.3. Conclusão 141

2.4. Parte experimental 142

2.5. Referências Bibliográficas 173

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ν – Número de onda

δ – Deslocamento químico

AE – Análise Elementar

ATCC – American Type Culture Collection

AcOEt- acetato de etila

Boc – terc-butoxicarbonila

BK – Bacilo de Koch

Bn - benzila

CCDS – Cromatografia em Camada Delgada de Sílica

COSY – COrrelation SpectroscopY

c-Pr – ciclopropila

CsI – iodeto de césio

Cbz – benziloxicarbonila

CIM - Concentração Inibitória Mínima

CLAE – Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

CLUE - Cromatografia Líquida de Ultra Eficiência

d – dupleto

DEPT – Distorcionless Enhancement by Polarization Transfer

DMA - *N,N*-dimetilacetamida

DMAP – 4-dimetilaminopiridina

DMF – *N,N*-dimetilformamida

DCM - diclorometano

ESI – Electron Spray Ionization

ESI-MS - Electron Spray ionization Mass Spectrometry

EM – Espectrometria de Massas

EMB - etambutol

FQ - fluoroquinolona

FF – Faixa de Fusão

FDA- Food and Drug Administration

HRMS – High Resolution Mass Spectrometry

Hz – Hertz

HMBC – Heteronuclear Multiple Bond Correlation

HMQC – Heteronuclear Multiple Quantum Coherence

HPLC - High Performance Liquid Chromatography

INH - isoniazida

i-Pr – iso-propila

IV – Infravermelho

J – constante de acoplamento

M - Multiplicidade

MABA – Microplate Alamar Blue Assay

MDR-TB – multi-drug-resistant tuberculosis

MIC – Minimum Inhibitory Concentration

MHz – Megahertz

M.O – micro-ondas

min – minuto

M.W - microwave

m – multipleto

$[M + H]^+$ – íon molecular protonado

NIAD – National Institute of Allergy and Infectious Diseases

NMO – 4-Methylmorpholine *N*-oxide

OMS – Organização Mundial de Saúde

pi – piridina

PF – ponto de fusão

ptgn - peptideoglicana

PZA - pirazinamida

qui- quinteto

RMN de ^{1}H – Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

RMN de ^{13}C – Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13

REA – Relação Estrutura Atividade

RIF – rifampicina

sl – sinal largo

$s_{superposto}$ – simpleto superposto

sp - septeto

t – tripleto

TBS – *tert*-butyl dimethyl silyl

TBAF – Tetrabutylammonium fluoride

TPAP – tetrapropylammonium perruthenate

tt – tripleto de tripletes

t.a. – temperatura ambiente

UPLC – Ultra-high Pressure Liquid Chromatography

XDR-TB – Extensively-drug-resistant tuberculosis

Produção Bibliográfica

Artigos Publicados em Periódicos durante a Iniciação Científica e Doutorado

1. Cesar, E. T.; Berg, R. N.; Fontes, A P. S.; Silva, H.; Saraiva, M. F.; Guerra, W.; De Almeida, M. V. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2007**,*28*, 295.

2. De Almeida, M. V.; Saraiva, M. F.; De Souza, M. V. N.; Da Costa, C. F.; Vicente, F. R. C.; Lourenco, M. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 5661.

3. Viccini, L. F.; Silva, P. S.; De Almeida, M. V.; Saraiva, M. F.; Peixoto, P. H. P.; Salimena, F. R. G.; Diniz, R.; Rodrigues, B. L.; Scowen, I.; Edwards, H. G. M.; de Oliveira, L. F. C. *J. Mol. Struct.* **2007**, *875*, 27.

4. De Souza, M.V.N.; Ferreira, M.L.; Pinheiro A.C.; Saraiva, M.F.; De Almeida, M.V.; Valle, M.S. *TheScientificWorldJOURNAL* **2008**, *8*, 720.

5. Saraiva, M. F.; Couri, M. R. C.; Le Hyaric, M.; De Almeida, M. V. *Tetrahedron* **2009**, *65* , 3563.

6. De Almeida, C.G.; Diniz, C.G.; Silva, V.L.; Saraiva, M.F.; Le Hyaric, M.; De Almeida, M.V. *Med. Chem.* **2009**, *5*, 419.

7. Saraiva, M. F.; De Souza, M. V. N.; Tran Huu Dau, M. E.; Araújo, D. P.; De Carvalho, G. S. G.; De Almeida M. V. *Carbohydr. Res*. **2010**, *in press.*

Trabalhos publicados em Anais de Congressos

1. Saraiva, M. F.; Berg, R. N.; De Almeida, M. V. Síntese de Derivados *N*-alquilados da Etilenodiamina, Ligantes para Preparação de Novos Complexos de Platina. XVII Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química (SBQ), 2003, Juiz de Fora.

2. Saraiva, M. F.; Berg, R. N.; Texeira, C. E.; De Almeida, M. V. Síntese de Complexos de Platina (II) com Ligantes *N*-alquilados Derivados da Etilenodiamina. XXVI

Congresso Latino Americano de Química/XXVII Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química (SBQ), 2004, Salvador.

3. Saraiva, M. F.; De Souza, M. V. N.; De Almeida, M. V. Síntese de Derivados Fluoroquinolônicos, Potenciais Agentes Antibacterianos. XIX Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química (SBQ), 2005, Ouro Preto.

4. Saraiva, M. F.; Berg, R. N.; Texeira, C. E.; De Almeida, M. V. Síntese de Complexos de Platina (II) com Ligantes *N*-alquilados Derivados da 1,2-Etilenodiamina e da 1,3-Propanodiamina. Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química (SBQ), 2005, Ouro Preto.

5. Saraiva, M. F.; De Almeida, M. V.; Viccini, L.; Silva, P. S. Ipolamiida, Fulvoipolamiida e Acteosídeo, Isolados a Partir de Stachytarpheta Glabra (*Verbenaceae)*. XXIX Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química (SBQ), 2006, Águas de Lindóia.

6. Saraiva, M. F.; Valle, M. S.; De Almeida, M. V.; Dauban, P.; Dodd, R. H. Rhodium-catalyzed Intramolecular Aziridination of 5-*O*-Sulfamoylbutenolides: Efficient Stereospecific Access to Aziridino-γ-lactones, Starting Materials for the Synthesis of Complex α- or β-Amino Acids. 16th European Symposium on Organic Chemistry (ESOC), 2009, Praga-República Tcheca.

Participação em Eventos

1. XVII Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química (SBQ), 2003, Juiz de Fora.

2. XXVI Congresso Latino Americano de Química/XXVII Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química (SBQ), 2004, Salvador.

3. XIX Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química (SBQ), 2005, Ouro Preto.

4. XXIX Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química (SBQ), 2006, Águas de Lindóia.

5. 7ème Rencontre de Chimie Organique (RCO), 2009, Paris-França

6. 16th European Symposium on Organic Chemistry (ESOC), 2009, Praga-República Tcheca.

Resumo

Este trabalho descreve a busca por novas drogas antituberculose e foi dividido em dois capítulos.

O capítulo 1 descreve a síntese e avaliação biológica de 20 novos derivados fluoroquinolônicos. As modificações estruturais foram focadas na posição C7 do núcleo quinolônico e foram investigadas duas diferentes abordagens.

Na primeira a substituição de grupos diamino presentes na estrutura da gatifloxacina ou moxifloxacina por 1,2-etanodiamina ou 1,3-propanodiamina *N*-alquiladas forneceu 12 novos compostos lipofílicos. Esses análogos fluoroquinolônicos foram preparados pela reação do difluoreto **13** com diferentes *N*-alquil-1,2-etanodiamina ou *N*-alquil-1,3-propanodiamina. A avaliação biológica *in vitro* contra o *M*. *tuberculosis* demonstrou que o composto **23** foi mais ativo que a moxifloxacina, a qual está atualmente em fase III de testes clínicos contra tuberculose. Afim de aproveitar o amplo espectro de atividade apresentado pelas fluoroquinolonas, os 12 derivados *N*-alquilados foram avaliados contra 15 outras linhagens de bactérias, incluindo espécies Gram-negativas e Gram-positivas de importância clínica e microbiológica. Os compostos **23** e **22** foram 10 e 16 vezes, respectivamente, mais ativos que a droga de referência gatifloxacina contra o *M. Lentus*. Contra o *S. aureus* os derivados **23** e **24** foram duas vezes mais ativos.

Uma outra abordagem foi baseada na síntese de novos análogos da cipro-, gati- e moxifloxacina possuindo uma unidade carboidrato acoplada a essas fluoroquinolonas, seja através da amina livre das mesmas, seja pela condensação de diaminoaçúcares com o difluoreto **13**. Nesta parte do trabalho a irradiação por micro ondas forneceu reações mais limpas, melhores rendimentos e menores tempos de reação que o uso do aquecimento convencional. A avaliação da ação desses compostos contra o *M*. *tuberculosis* foi realizada e, a fim de racionalizar a atividade observada, cálculos teóricos foram investigados para a cipro-, gati-, moxifloxacina e para os compostos **35** e **39**.

O capítulo 2 apresenta os resultados da pesquisa realizada no Institut de Chimie des Substances Naturelles-Centre National de la Recherche Scientifique (ICSN-CNRS)-França como parte do estágio doutoral. Esta parte descreve o desenvolvimento de uma nova rota sintética objetivando a síntese de novos derivados β-lactâmicos. Esta estratégia foi baseada na aziridinação intramolecular por transferência de nitreno do 5-*O*-sulfamoilbutenolídeo **57** catalisada por ródio, para fornecer o composto tricíclico **58**. A abertura do anel aziridino foi realizada com várias aminas e solventes e os resultados foram otimizados fornecendo, em bons rendimentos, produtos de abertura regiosseletiva. A abertura do anel lactônico foi alcançada utilizando apenas metanol. A proteção/ativação do ciclo sulfamato foi feita com vários grupos protetores e os produtos foram obtidos em bons rendimentos. A abertura do ciclo sulfamato foi feita com diferentes nucleófilos fornecendo os respectivos α,β-diamino ésteres. O grupo amino presente na posição beta foi desprotegido e três tentativas para a etapa de lactamização foram feitas, mas o produto desejado não foi observado. Outros testes são necessários para obter êxito nessa última etapa. Os α,β-diamino ésteres extremamente funcionalizados, obtidos nessa parte do trabalho, podem servir como importantes intermediários em química orgânica, inclusive como precursores na síntese de β-lactamas.

Abstract

This work describes the search for new antitubercular drugs and it was divided in two chapters.

The chapter 1 describes the synthesis and biological evaluation of 20 new fluoroquinolones derivatives. The modifications were focused in C7 position of quinolone nucleus and it was investigated two different approaches.

In the firstone the substitution of the diamine moiety present in gatifloxacin or moxifloxacin structure by *N*-alkylated 1,2-ethanediamine or 1,3-propanediamine furnished 12 news lipophilic compounds. These compounds were prepared by reaction of difluoride **13** with different *N*-alkyl-1,2-ethanediamine or *N*-alkyl-1,3-propanediamine. The *in vitro* biological evaluation against *M. tuberculosis* was performed and the results showed that compound **23** was more active than moxifloxacin (currently in phase III of clinical trials against tuberculosis). Aiming to profit from a broad spectrum of activity presented by fluoroquinolones, these 12 *N*-alkylated derivatives were evaluated against 15 other bacterial strains including Gram-negative and Gram-positive species of clinical and microbiological importance. When compared with gatifloxacin compounds **23** and **22** were 10 and 16 time more active, respectively, against *M. lentus*. Derivatives **23** and **24** were twice more active against *S. aureus*.

Another approach was based on the synthesis of new analogues of cipro-, gati-, and moxifloxacin having carbohydrate moiety coupled with these fluoroquinolones, either by the free amino group of these compounds or by the condensation of diaminosugars with difluoride **13**. In this part the microwave irradiation provided reactions with better yields and shorter times than the conventional heating. The biological activity of these compounds was evaluated and in order to rationalize the observed activity, theoretical calculations were made for cipro-, gati-, moxifloxacin and compounds **35** and **39**.

The chapter 2 showed the results of the research realized at Institut de Chimie des Substances Naturelles-Centre National de la Recherche Scientifique (ICSN-CNRS)-France as part of a PhD traineeship. This part describes the development of a

new synthetic route aiming the β-lactam derivative synthesis. This strategy was based on rhodium catalysis intramolecular aziridination by nitrene transfer of 5-*O*-sulfamoylbutenolide **57**, to furnish the unusual tricyclic compound **58**. The aziridine ring opening was performed with various amines and solvents, and the results were optimized, furnishing the products of regioselective aziridine ring opening in good yields. The lactone ring opening was achieved in good yield using just methanol. The protection/activation of sulfamate ring was performed with various protecting groups and good yields were obtained. The sulfamate ring opening was performed with various nucleophiles to furnish the respectives α,β-diamino ester. The β-amino group was unprotected and three trials for lactamization step were performed, but the aimed product was not observed. Other trials are required for this last step.

The extremely functionalized α,β-diamino esters obtained could be used as valuable building blocks on organic chemistry including as precursors on β-lactams synthesis.

PREFÁCIO

Essa tese descreve a síntese e avaliação biológica de novas moléculas bioativas; potenciais agentes antibacterianos. Dentro desse contexto faremos um breve relato sobre os antibióticos e sobre a tuberculose, foco principal desse trabalho. No capítulo 1 será abordada a obtenção e a avaliação da atividade antibacteriana de novos derivados fluoroquinolônicos. O capítulo 2, desenvolvido no Institut de Chimie des Substances Naturelles-Centre National de la Recherche Scientifique (ICSN-CNRS)-França sob a orientação do Dr. Robert Dodd, descreve o desenvolvimento de uma nova rota sintética visando a síntese de novos derivados β-lactâmicos. As duas classes de substâncias abordadas nesse trabalho, fluoroquinolonas e β-lactamas, desempenham um importante papel no combate a microrganismos patogênicos e englobam uma diversidade de antibióticos atualmente utilizados em clínica médica.

CAPÍTULO 1

Síntese e Avaliação da Atividade Antibacteriana de Novos Derivados Fluoroquinolônicos

INTRODUÇÃO GERAL

1. Os antibióticos

A batalha da humanidade contra as infecções causadas por microorganismos data desde os primórdios da civilização humana. Entretanto, somente no final do século XIX e início do século XX, começou-se a estabelecer as primeiras relações sobre o controle desses microorganismos devido à ação de moléculas específicas.

O surgimento de antibióticos eficazes no combate a infecções bacterianas revolucionou o tratamento médico, ocasionando a redução drástica da mortalidade causada por doenças microbianas. O termo antibiótico proveniente do grego (*anti* = *contrário* + *bíos* = *vida*) significa literalmente contrário a vida. Acredita-se que este termo tenha sido utilizado pela primeira vez por Waksman, o descobridor da estreptomicina (primeiro fármaco utilizado no combate à tuberculose).

Pioneiros nos estudos acerca dos antibióticos, como Louis Pasteur e Alexander Fleming, foram seguidos por esforços globais de microbiologistas, bioquímicos e químicos, que deram os primeiros passos na identificação de produtos naturais, bem como na síntese de novos agentes antibacterianos.[1,2]

O estudo de fármacos no combate às infecções bacterianas teve início na década de 1920 com a descoberta da penicilina por Fleming (Figura 1). Em seguida, na década de 1930, foram descobertos fármacos sintéticos, tendo como seu primeiro representante a classe das sulfonamidas descoberta por Gerhard Domagk[1,2] (Figura 1).

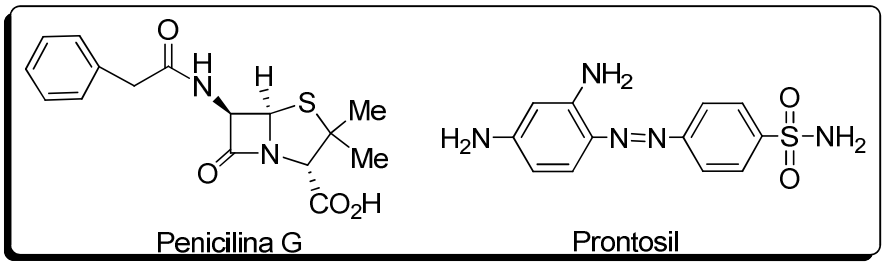


Figura 1. Estrutura da Penicilina G e da sulfonamida Prontosil

Desde então milhares de agentes antibacterianos de ocorrência natural, sintético ou semi-sintético têm sido descobertos, e centenas deles utilizados clinicamente.

A resistência bacteriana

A utilização excessiva dos antibióticos nos últimos cinqüenta anos contribuiu de forma expressiva para que os microorganismos bacterianos desenvolvessem mecanismos de defesa contra estes fármacos. A resistência adquirida por estes microorganismos prolifera-se rapidamente através de transferência genética. Este fenômeno da resistência bacteriana[3,4] a diversos antibióticos e agentes quimioterápicos impõe sérias limitações ao tratamento terapêutico das infecções bacterianas, representando uma ameaça à saúde pública.

Diferentes abordagens têm sido feitas a fim de superar este problema, dentre as quais o desenvolvimento de novos agentes antibacterianos, com novas estruturas e mecanismos de ação diferentes daqueles apresentados pelos compostos frequentemente utilizados.[1,2] No entanto, a descoberta de novos fármacos com mecanismos de ação originais capazes de combater bactérias multi-resistentes tem sido muito reduzida nas últimas três décadas.[5]

Desta forma um grande esforço de pesquisadores tem focado principalmente na modificação estrutural de antibióticos que apresentem mecanismos de ação já conhecidos.

1.2. A tuberculose

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa provocada pelo agente etiológico *Mycobacterium tuberculosis* ou Bacilo de Koch (BK) (Figura 2), nome atribuído em homenagem ao cientista alemão Robert Koch, que em 1882 isolou pela primeira vez o bacilo causador dessa doença.

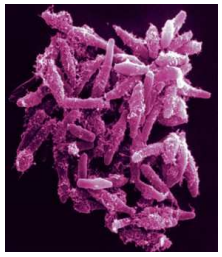


Figura 2. Imagem de uma colônia de *M.tuberculosis* gerada por microscopia eletrônica.

A TB é transmitida basicamente pelo ar, podendo atingir todos os órgãos do corpo (TB extrapulmonar) mas acomete principalmente os pulmões[6] (TB pulmonar), uma vez que, por ser um microorganismo aeróbio, o BK se reproduz e se desenvolve preferencialmente em áreas do corpo ricas em oxigênio. A progressão para a forma ativa da doença se dá quando ocorre o enfraquecimento do sistema imunológico, momento no qual os bacilos começam a se multiplicar.[7]

A TB é considerada atualmente uma epidemia global e encontra-se entre os maiores problemas de saúde pública do mundo, sendo a segunda maior causa de morte por doença infecciosa. De acordo com dados apresentados pela Organização Mundial de Saúde (OMS)[8] dois bilhões de pessoas estão infectadas pelo *M. tuberculosis,* ou seja, aproximadamente 32% da população mundial. Destas, a cada ano, 8 a 9 milhões desenvolvem a forma ativa da doença levando ao óbito 1,6 milhões.

Para o Brasil os índices são também alarmantes. De acordo com o ministério da saúde, o Brasil ocupa o 16º lugar no ranking dos 22 países que concentram 80% dos casos de TB no mundo, apresentando cerca de 50 milhões de indivíduos infectados, com aproximadamente 6 mil óbitos por ano.[9]

Histórico dos fármacos

Apesar da penicilina ser um fármaco extremamente eficaz no tratamento de diversas doenças, ela apresentou-se, curiosamente, ineficaz contra a tuberculose. Somente quinze anos após a importante descoberta de Fleming, que Selman Waksman descobriu a estreptomicina (SM) (Figura 3), um antibiótico produzido pelo

Streptomyces griseus, que se tornou o primeiro fármaco capaz de combater de forma eficaz a TB.[9]

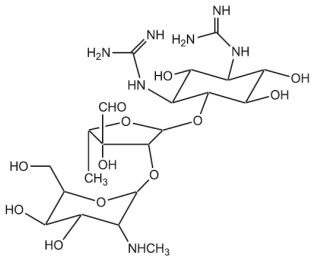


Figura 3. Streptomicina (SM)

Após esta grande descoberta, uma sequência de novas drogas efetivas contra a TB foram surgindo tornando a TB, pela primeira vez na história, uma doença curável. Como importantes representantes de fármacos no combate a TB podemos citar: o ácido *para*-amino-salicílico (1949), a isoniazida (INH; 1952), a pirazinamida (PZA; 1954), a cicloserina (1955), o etambutol (EMB; 1962) e a rifampicina (RIF; 1963) (Figura 4).

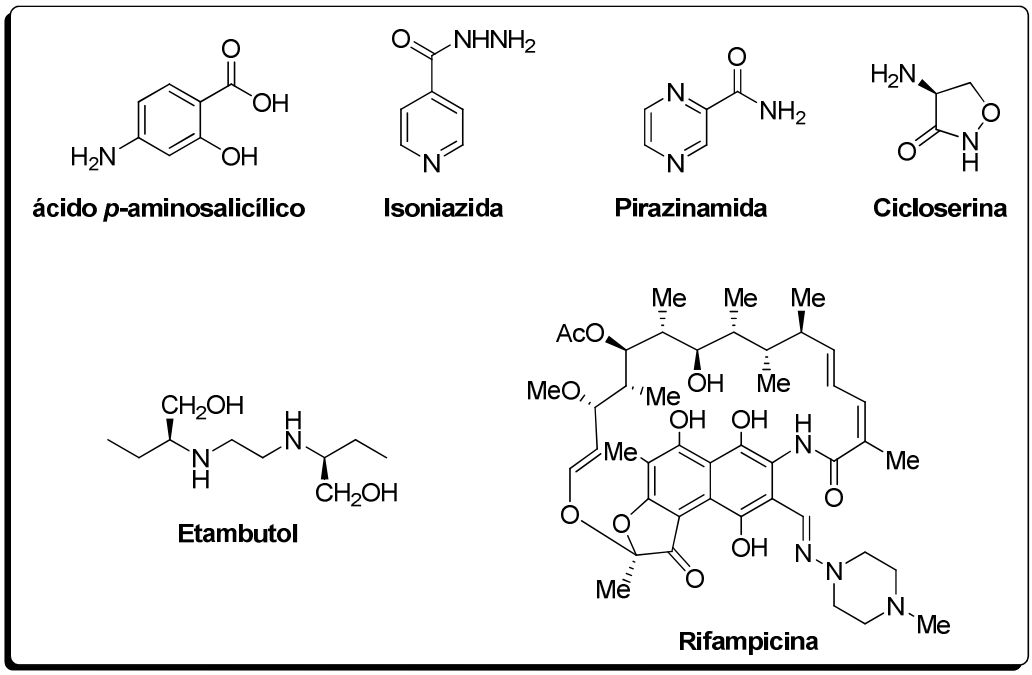


Figura 4. Fármacos utilizados no combate a TB

O tratamento

Atualmente os fármacos utilizados no tratamento da TB são divididos em dois grupos: fármacos de 1ª linha e de 2ª linha. Os de 1ª linha são a primeira opção para o tratamento da doença, sendo representados pelos compostos INH, RIF, PZA e EMB.

Apesar da expressão fármacos de 2º linha conduzir de forma errônea a pensar que estes sejam menos eficazes, eles representam na verdade, uma alternativa ao tratamento em caso de resistência aos antibióticos de 1º linha e são atualmente representados por antigos agentes tais como (etionamida, ácido *para*-amino-salicílico e capreomicina) e por drogas recentemente aplicadas ao tratamento da TB como fluoroquinolonas (ofloxacina e moxifloxacina), a combinação β-lactama/inibidor de β-lactamase ou ainda pelo grupo das rifamicinas (rifambutina e rifampetina).[10]

O sucesso dessas drogas estimulou a opinião geral de que a tuberculose poderia ser mantida sob controle ou até mesmo erradicada. Entretanto, apesar de 50 anos de tratamentos medicamentosos disponíveis, a TB continua a se expandir.[7] Os principais fatores atribuídos a esta expansão são: desigualdade social, aglomerados populacionais, movimentos migratórios, envelhecimento da população, surgimento na década de 80 da síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) e, mais recentemente, o surgimento de cepas resistentes.

Surgimento de cepas resistentes MDR-TB e XDR-TB

O aumento crescente da incidência de cepas resistentes tem se tornado um obstáculo no tratamento de alguns casos da TB. Convém ressaltar que estas cepas têm sido encontradas espalhadas por todo o mundo em diferentes continentes,[11] o que tem aumentado o nível de preocupação por parte dos especialistas da OMS. Estas cepas resistentes são designadas pela sigla “MDR-TB (Multi Drug Resistant-Tuberculosis)” definido como linhagens de cepas resistentes as duas principais drogas de primeira linha, a INH e a RIF.

Mais recentemente, o surgimento de cepas resistentes também aos fármacos de segunda linha conduziram ao surgimento de uma nova terminologia “XDR-TB

(Extensively Drug Resistant-tuberculosis)" definido como TB resistente à INH, RIF e aos dois maiores agentes de segunda linha aminoglicosídeos e fluoroquinolonas (FQ). A Figura 5 apresenta dois mapas com dados de 2006 e 2008, respectivamente, ilustrando a expansão de XDR-TB pelo mundo.[12]

De acordo com a OMS 425.000 novos casos de MDR-TB surgem a cada ano, significando que 14% de todos os novos casos não respondem ao tratamento padrão.[7]

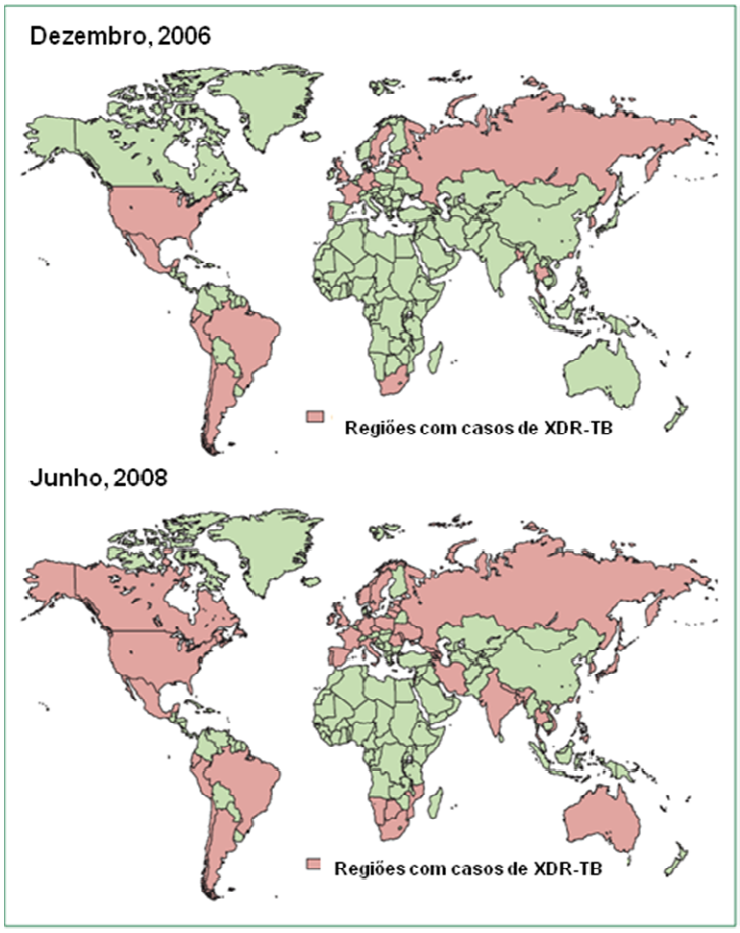


Figura 5. Regiões com XDR-TB em dezembro de 2006 e junho de 2008[12]

Perspectivas no combate a tuberculose, compostos em fase de testes clínicos

Devido à necessidade de novos fármacos no combate a TB, e a intensa busca pelos mesmos, novas drogas com diferentes mecanismos de ação já se encontram atualmente em fase de testes clínicos (Tabela 1). Dentre estas os resultados mais promissores tem sido apresentados pela classe das fluoroquinolonas, mais

especificamente pelos dois representantes gati- e moxifloxacina (Figura 6) os únicos compostos atualmente em fase III de testes clínicos contra a tuberculose.[7,10]

Tabela 1.

Compostos em fase de testes clínicos contra a tuberculose		
Composto	**Estágio do teste**	**Alvo biológico**
Moxifloxacina	Fase III	DNA girase
Gatifloxacina	Fase III	DNA girase
Diarilquinolina(TMC207)	Fase II	ATP sintase
Nitroimidazol(OPC-67683)	Fase II	Não definido completamente
Nitroimidazol(PA-824)	Fase II	Não definido completamente
Pirrol(LL3858)	Fase I	Desconhecido
Etilenodiamina(SQ109)[13]	Fase I	Não definido completamente

As estruturas destes compostos são apresentadas na Figura 6.

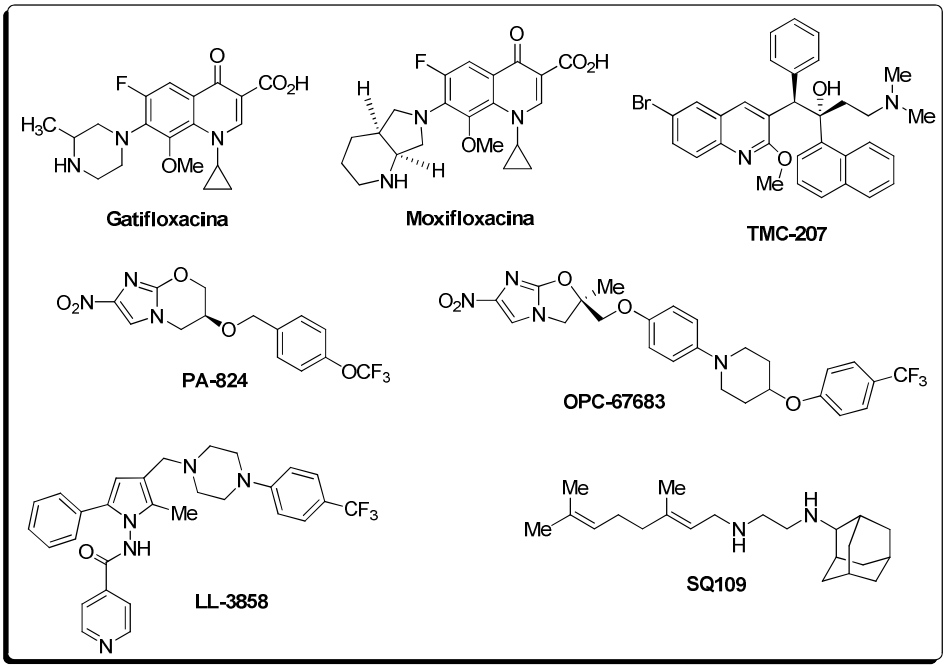


Figura 6. Estrutura das drogas que se encontram atualmente em fase de testes clínicos contra a TB.

1.3. Fluoroquinolonas

Histórico

A origem das fluoroquinolonas (FQs) está intrinsecamente relacionada a das quinolonas. O ácido nalidíxico (Figura 7) foi a primeira quinolona a apresentar atividade antibacteriana, tendo sido sintetizada e patenteada por Lescher e colaboradores em 1962.[14] Entretanto, o maior avanço nesta área ocorreu no final da década de 1970 com a introdução de um átomo de flúor na posição C6 e um grupo piperazila na posição C7 do núcleo quinolônico, fornecendo assim a norfloxacina que, patenteada em 1978,[15] e aprovada pelo FDA em 1986,[16] tornou-se a primeira fluoroquinolona a apresentrar um amplo espectro de atividade e elevada potência antimicrobiana (Figura 7).[17,18]

Classificação e relação estrutura-atividade (REA) entre as quinolonas

Nos últimos 40 anos, um grande número de derivados fluoroquinolônicos foi sintetizado, e alguns deles aprovados para utilização em clínica médica, se tornando novos medicamentos. Estes fármacos são classificados em quatro gerações,[19] de acordo com a ordem cronológica de surgimento.

Os nomes, estruturas e a classificação para algumas dessas fluoroquinolonas são apresentadas na Figura 7.

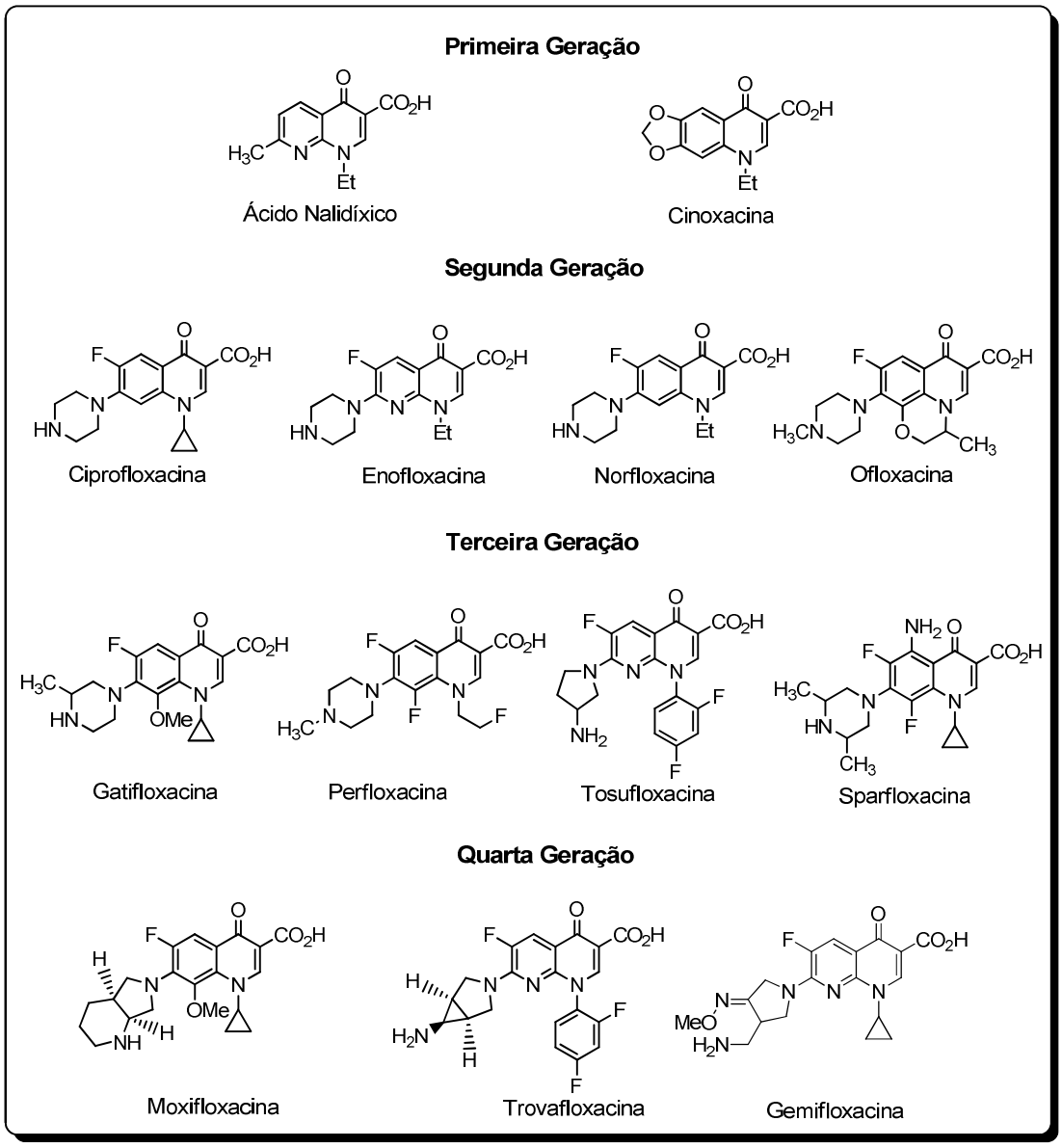


Figura 7. Estrutura de algumas fluoroquinolonas e as gerações correspondentes

A síntese destes inúmeros análogos permitiu a identificação de posições e grupos farmacofóricos e toxicofóricos[20] (Figura 8). Várias substituições têm sido realizadas em diferentes posições do núcleo quinolônico. No entanto, as posições críticas para a atividade biológica são a C-6 (contendo um átomo de flúor), C-7 (contendo grupos piperazila e pirrolidinila)[20] e *N*-1 (contendo grupos etila,[21] ciclopropila,[22] ter-butila[23] e arilas fluorados).[24-26] Existem também algumas fluoroquinolonas que possuem modificações em posições C-5 e/ou C-8 com potente

atividade antibacteriana como, por exemplo, BMY-40062,[23] perfloxacina, fleroxacina[21] e sparfloxacina.[27]

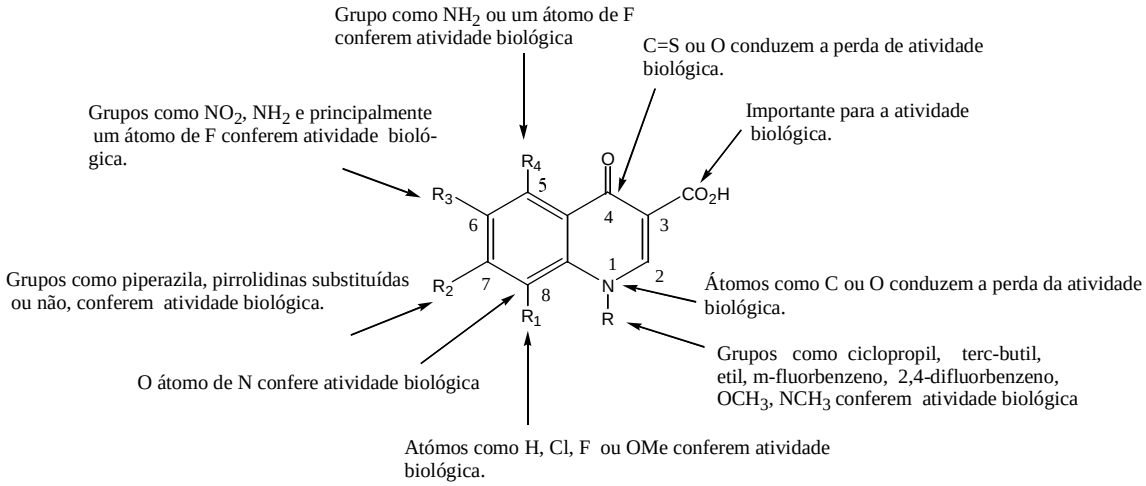


Figura 8. Relação Estrutura Atividade (REA) entre as quinolonas

Mecanismo de Ação

As fluoroquinolonas combatem as infecções bacterianas, através da inibição da DNA girase e/ou topoisomerase IV, enzimas essenciais envolvidas na replicação, transcrição e reparação do DNA bacteriano. A DNA girase bacteriana é um tetrâmero, composto de duas subunidades A e duas subunidades B,[28] sendo esta enzima o alvo primário da FQs em bactérias Gram-negativas.[29] Os antibióticos fluoroquinolônicos ligam-se especificamente às subunidades A. A habilidade de penetração em diferentes espécies de bactérias, bem como de se ligar à DNA girase, são processos determinantes no espectro de atividade de uma fluoroquinolona. A resistência bacteriana associada as fluoroquinolonas está relacionada com mutações na subunidade A dessa enzima.

A topoisomerase IV é o alvo principal das fluoroquinolonas em determinadas espécies de bactérias Gram-positivas, ao passo que em outras espécies a atividade

destes fármacos está relacionada a uma inibição das duas enzimas DNA girase e topoisomerase IV.[29]

Os fatores principais que predispõem o desenvolvimento de resistência incluem concentrações sub-inibitórias da droga e terapia prolongada.[30]

Fundamentados nas considerações acima, este capítulo será dividido em duas partes: a primeira parte trata da preparação de derivados fluoroquinolônicos condensados com diaminas de cadeias longas; enquanto a segunda parte descreve a síntese de fluoroquinolonas acopladas a carboidratos.

A primeira parte desse capítulo descreve a síntese e a caracterização de 12 novos derivados fluoroquinolônicos, análogos lipofílicos da moxifloxacina e da gatifloxacina, duas fluoroquinolonas que contêm o grupo metoxila na posição C-8 do núcleo quinolônico. Essas duas fluoroquinolonas têm apresentado um amplo espectro de ação antibacteriana e uma maior atividade, principalmente, contra bactérias mutantes girase resistentes.[31-33]

A síntese desses compostos consistiu na substituição das diaminas cíclicas presente na posição C-7 da moxifloxacina ou da gatifloxacina por derivados *N*-alquilados da 1,2-etanodiamina ou da 1,3-propanodiamina. Com a finalidade de se estabelecer uma relação estrutura-atividade, foram variados o “espaçador” entre os dois grupos amino, assim como o tamanho da cadeia carbônica, além da introdução de ramificação para as cadeias lineares com seis átomos de carbono.

Nosso propósito foi a obtenção de candidatos a fármacos mais eficazes ou, ao menos, estabelecer parâmetros que sirvam como diretrizes para trabalhos futuros.

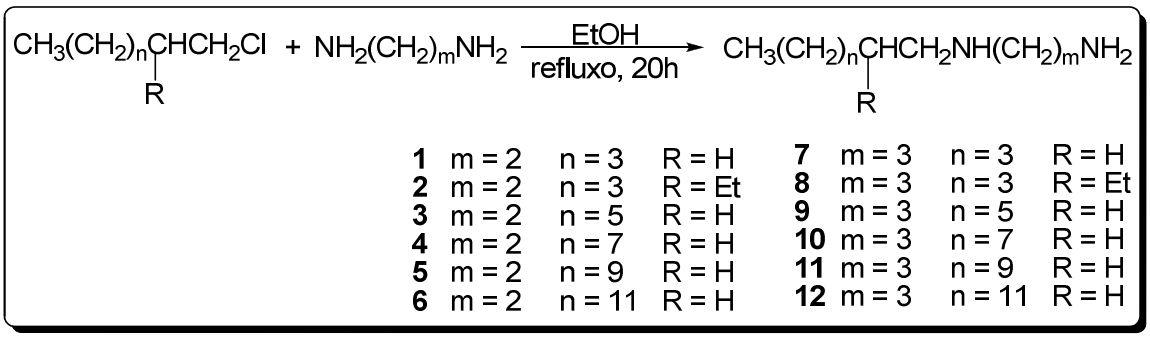
1.4. Resultados e discussão

1.4.1. Síntese dos derivados fluoroquinolônicos possuindo diaminas *N*-alquiladas na posição C7 do núcleo quinolônico

1.4.1.1. Síntese e caracterização das diaminas *N*-alquiladas

As diaminas *N*-alquiladas **1** a **12** foram obtidas a partir de seus respectivos cloretos de alquila pelo tratamento destes com excesso das respectivas diaminas (1,2-etanodiamina ou 1,3-propanodiamina) em etanol e refluxo por 20 horas (Esquema 1).

As diaminas *N*-alquiladas foram obtidas com rendimentos moderados, que encontram-se sumariados na Tabela 2. A não obtenção de melhores rendimentos se deve à formação de derivados *N-N'*-di-alquilados e a dificuldade de purificação destes compostos. Todos os compostos sintetizados foram purificados por coluna cromatográfica (eluente: diclorometano/metanol). As estruturas dos compostos obtidos foram evidenciadas através da análise de seus espectros de IV, RMN de ^{1}H e RMN de ^{13}C.



Esquema 1. Síntese das diaminas *N*-alquiladas

Tabela 2. Rendimentos, aspecto físico e faixas de fusão das diaminas *N*-alquiladas **1** a **12**.

Diaminas *N*-Alquiladas		
Compostos	**Rend %**	**Aspecto Físico/Faixa de Fusão** (ºC)
1	44	óleo incolor
2	53	óleo incolor
3	48	óleo incolor
4	56	óleo incolor
5	45	sólido branco/36-40
6	52	sólido branco/53-57
7	45	óleo incolor
8	48	óleo incolor
9	44	óleo incolor
10	52	óleo incolor
11	53	sólido branco/44-48
12	52	sólido branco/47-52

Os espectros de IV dos compostos *N*-substituídos derivados da 1,2-etanodiamina são muito semelhantes o mesmo é observado para os derivados 1,3-propanodiamina, sendo que em ambos os sinais de absorção podem ser observados em regiões muito próximas para todos os derivados acima apresentados.

A análise dos espectros de infravermelho desses derivados permitiu fazer as seguintes atribuições aos sinais observados: em aproximadamente 3360 cm^{-1} deformação axial da ligação N-H, aproximadamente 2920 cm^{-1} deformação axial da ligação C-H alifático, aproximadamente 1460 cm^{-1} deformação axial da ligação C-N

alifático e em aproximadamente 1620 cm^{-1} deformação angular das ligações N-H. A título de exemplo é apresentado na figura 9 o espectro no IV do composto **3**.

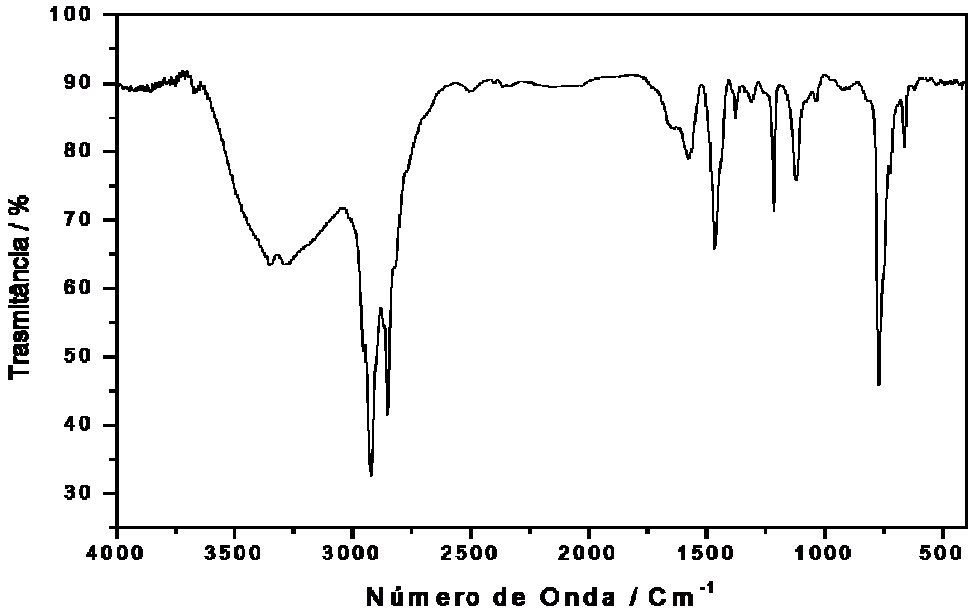


Figura 9. Espectro no infravermelho do composto **3** em CsI.

Conforme esperado, os espectros de RMN de ^1H destas diaminas são também muito semelhantes.

A título de exemplo, a seguir serão apresentados e discutidos os espectros de RMN de ^1H para os compostos *N*-decil-1,2-etanodiamina (**4**) e *N*-decil-1,3-propanodiamina (**10**). Dentre os derivados de cadeia linear da série *N*-alquil-1,2-etanodiamina a principal diferença apresentada entre cada um dos derivados está na intensidade do sinal em δ aproximadamente 1,20, consequentemente, no valor da integral obtida para cada um destes sinais o mesmo é também observado para os derivados de cadeia linear da série *N*-alquil-1,3-propanodiamina.

Na Figura 10 está representado o espectro de RMN de ^1H do composto **4**, cujos deslocamentos químicos encontram-se sumariados na Tabela 3. Observa-se, após a reação, o desaparecimento do tripleto presente no cloreto de partida em δ 3,4, correspondente aos hidrogênios CH_2Cl, e o surgimento de três tripletos na região entre δ 2,4 a 2,7, correspondentes aos hidrogênios CH_2-N.

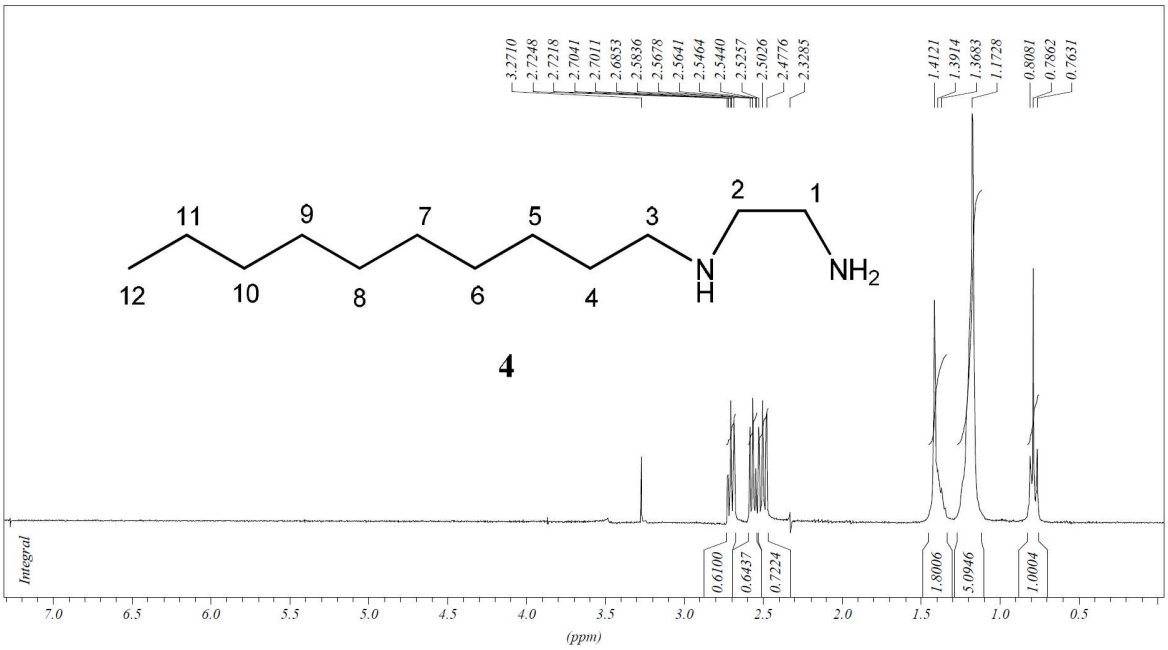


Figura 10. Espectro de RMN de ^{1}H do composto **4** em $CDCl_3$, 300 MHz.

Tabela 3. Dados de RMN de ^{1}H para o composto **4**

HIDROGÊNIO			
Nº	***δ***	**M**	***J*(Hz)**
12	0,79	t	CH_2CH_3 = 6,7
5, 6, 7, 8, 9, 10,11	1,17	m	-
4	1,41	m	-
3	2,50	t	CH_2CH_2NH = 6,8
2	2,56	t	$NHCH_2CH_2NH_2$ = 6,0
1	2,70	t	$NHCH_2CH_2NH_2$ = 6,0

A Figura 11 apresenta o espectro de RMN de ^{1}H para o composto **10**, cujos deslocamentos químicos encontram-se sumariados na Tabela 4. Observamos, após a reação, o desaparecimento do tripleto presente no cloreto de partida em *δ* 3,4, correspondente aos hidrogênios CH_2Cl, e o surgimento de três tripletos na região entre *δ* 2,5 a 2,8, correspondentes aos hidrogênios CH_2-N, além do quinteto centrado em *δ* 1,63, correspondente aos hidrogênios metilênicos $NHCH_2CH_2CH_2NH_2$.

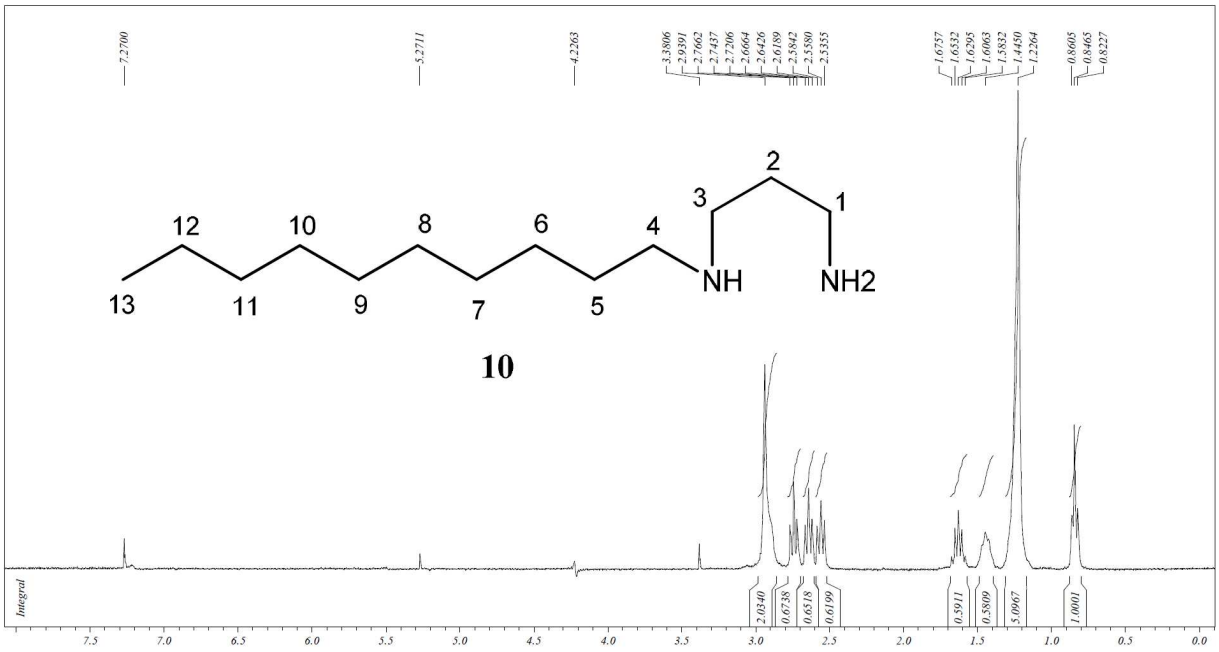


Figura 11. Espectro de RMN de ^{1}H do composto **10** em $CDCl_3$, 300 MHz.

Tabela 4. Dados de RMN de ^{1}H para o composto **10**.

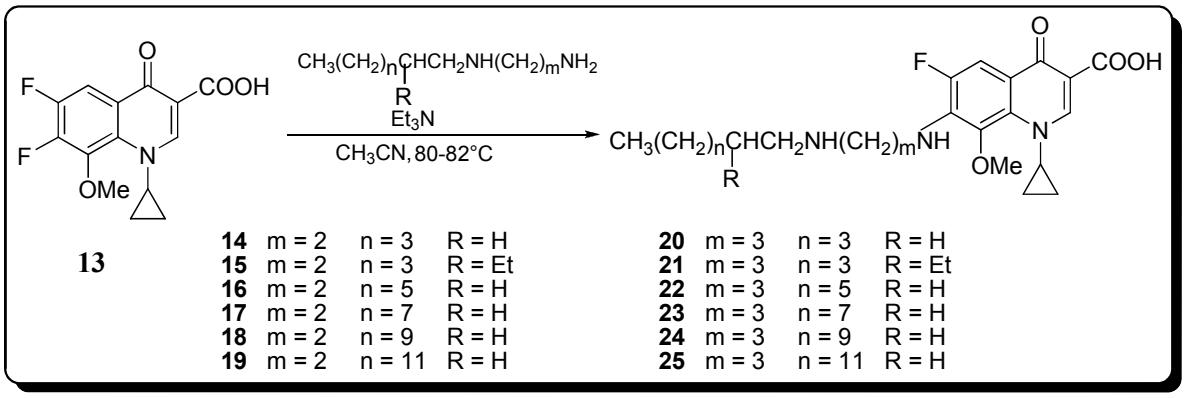
HIDROGÊNIO			
Nº	***δ***	**M**	***J*(Hz)**
13	0,83	t	CH_2CH_3= 7,1
6, 7, 8, 9, 10, 11,12	1,22	m	-
5	1,44	m	-
2	1,63	qui	NH $CH_2CH_2CH_2NH_2$= 6,8
4	2,56	t	$NHCH_2CH_2CH_2NH_2$= 6,8
3	2,64	t	$NHCH_2CH_2CH_2NH_2$= 6,8
1	2,74	t	CH_2CH_2NH = 6,8

1.4.1.2. S_NAr do átomo de flúor em C7 do difluoreto 13 pelas diaminas *N*-alquiladas

Baseado em estudos de relação estrutura atividade (REA), é conhecido que substituintes na posição C-7 do núcleo quinolônico afetam seu perfil farmacocinético, bem como o seu espectro de atividade.[34]

Estudos também têm mostrado que a lipofilia é um fator extremamente importante no desenvolvimento de novas fluoroquinolonas, pois tal fator está intrinsecamente relacionado à penetração do fármaco através da membrana celular das micobactérias.[35]

Baseado nestes estudos, preparou-se 12 novos derivados fluoroquinolônicos, análogos dos antibióticos moxifloxacina e gatifloxacina.



13

14	m = 2	n = 3	R = H	**20**	m = 3	n = 3	R = H
15	m = 2	n = 3	R = Et	**21**	m = 3	n = 3	R = Et
16	m = 2	n = 5	R = H	**22**	m = 3	n = 5	R = H
17	m = 2	n = 7	R = H	**23**	m = 3	n = 7	R = H
18	m = 2	n = 9	R = H	**24**	m = 3	n = 9	R = H
19	m = 2	n = 11	R = H	**25**	m = 3	n = 11	R = H

Esquema 2. Rota de síntese dos derivados fluoroquinolônicos

A partir das diaminas **1** a **12**, previamente preparadas, foram feitas as reações com o difluoreto **13** em acetonitrila e presença de trietilamina, a uma temperatura entre 80-82ºC (Esquema 2). Observou-se, no decorrer da reação, a formação de um precipitado no meio reacional e após 24 horas foi evidenciado por CCDS o consumo completo do material de partida. Após o resfriamento da mistura reacional foi feita uma filtração e o sólido obtido foi exaustivamente lavado com acetonitrila, fornecendo os derivados fluoroquinolônicos **14** a **25** com rendimentos de 62-68%.

Suas estruturas foram caracterizadas através da análise de seus espectros de infravermelho, RMN de ^{1}H, RMN de ^{13}C, COSY, análise elementar e espectrometria de massas (ESI).

Os espectros no infravermelho, tanto dos derivados da 1,3-propanodiamina quanto dos derivados da 1,2-etanodiamina, são muito semelhantes, porém um significante aumento na intensidade das bandas correspondentes aos estiramentos C-H alifáticos é observada quando se compara os compostos com cadeias laterais de 6 átomos de carbono aos compostos com cadeias laterais de 14 átomos de carbono. De forma representativa, discutiremos aqui apenas o espectro de infravermelho do composto **22**.

Nesse espectro (Figura 12) foram observadas, dentre outras, uma banda em 3335 cm^{-1} atribuída a deformação axial da ligação N-H alifático, duas bandas em 2929 e 2858 cm^{-1} atribuídas as deformações axiais das ligações C-H alifático, uma banda em 1621 cm^{-1} atribuída a uma superposição das bandas referentes as deformações axiais das ligações C=O da função cetona e C=O de um carboxilato, supondo assim que estes compostos se encontram sob a forma de zwitterions, uma vez que a banda característica do estiramento C=O da função ácido carboxílico não foi observada. Essa superposição é evidenciada pelo desdobramento dessa banda em alguns espectros dos compostos dessa série.

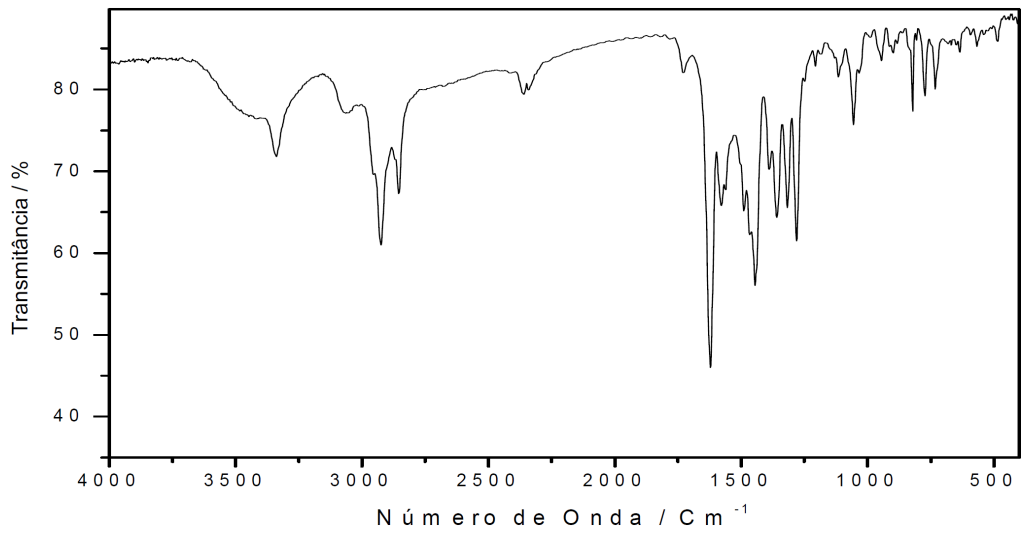


Figura 12. Espectro no infravermelho do composto **22** em CsI.

Em todos os espectros de RMN de ^{1}H e de RMN de ^{13}C verifica-se a substituição do átomo de flúor da posição C-7 do difluoreto **13** de partida pelo grupamento *N*- alquil diamino, ocorrendo portanto, nesses espectros, a presença de sinais referentes a essas duas porções: núcleo fluoroquinolônico e diamina *N*-alquilada.

Como os espectros de RMN de ^{1}H são muito semelhantes, a seguir serão apresentados, a título de exemplo, somente os espectros de RMN de ^{1}H para os compostos **15**, **21**, **18** e **22** e os espectros de correlação homonuclear COSY para os compostos **18** e **22**.

O espectro de RMN de ^{1}H do derivado fluoroquinolônico de cadeia ramificada **15** é apresentado na Figura 13. Os sinais correspondentes à parte alifática, juntamente com os sinais referentes aos hidrogênios dos grupos CH_2 ciclopropila apresentam deslocamentos químicos entre δ 0,8 a 3,64 ppm. Em δ 3,72 observou-se um simpleto referente aos hidrogênios do grupo metoxila. Os sinais correspondentes ao núcleo quinolônico encontram-se em δ 7,75 (dupleto, H5, $J_{H5\text{-}F}$) e δ 8,70 (simpleto, H2). A substituição do átomo de flúor em C-7 pela diamina é evidenciada de forma indireta pela presença do dupleto em δ 7,75, correspondente a H-5 com uma constante $J_{5\text{-}F}$ = 12,9 Hz valor característico de um acoplamento H-F em *orto*.

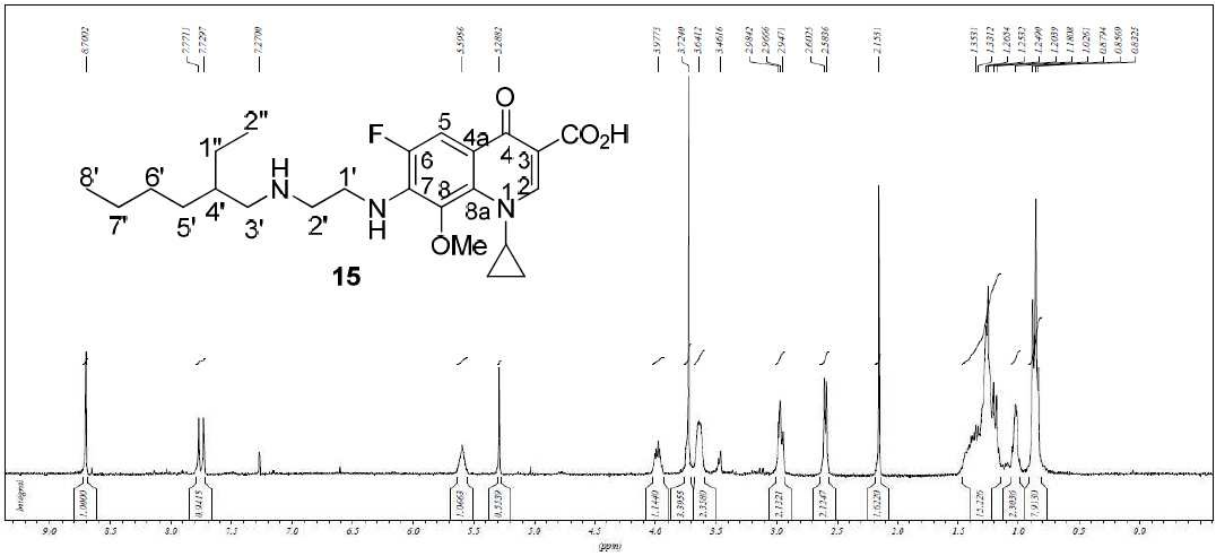


Figura 13. Espectro de RMN de ^{1}H do composto **15** em $CDCl_3$, 300 MHz.

No espectro de RMN de ^{1}H do composto **21** (Figura 14), observam-se entre *δ* 0,8 a 4,0 os sinais correspondentes a porção alifática e aos hidrogênios dos grupos ciclopropila e metoxila. Os sinais referentes a porção quinolônica podem ser observados em *δ* 7,75 (H5, dupleto) e 8,70 (H2, simpleto). Um dos pontos de distinção entre os espectros de RMN de ^{1}H dos derivados de cadeia linear e aqueles de cadeia ramificada é a presença de um multipleto em aproximadamente *δ* 1,60, correspondente ao hidrogênio H5'.

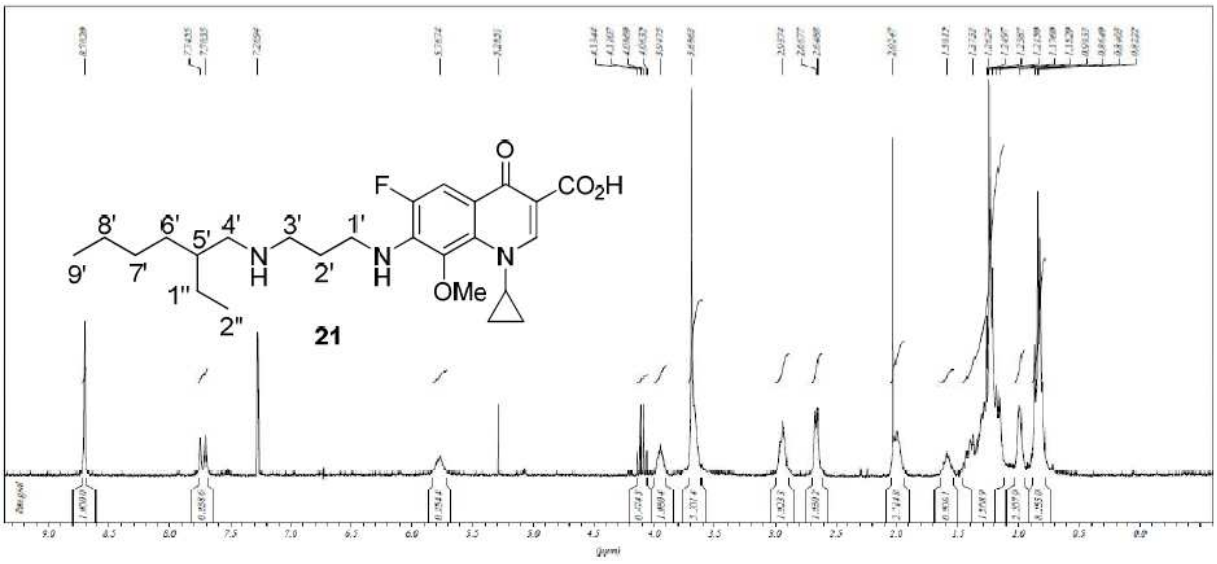


Figura 14. Espectro de RMN de ^{1}H do composto **21** em $CDCl_3$, 300 MHz.

Analisando o espectro de RMN de ^{1}H do composto **18** (Figura 15) observam-se entre *δ* 0,8 a 4,0 a presença dos sinais correspondentes à parte alifática, bem como os sinais correspondentes aos hidrogênios dos grupos CH_2 ciclopropila e os hidrogênios do grupo metoxila. Em *δ* 8,10 e 8,82 encontram-se os sinais correspondentes a H5 e H2 respectivamente pertencentes à porção núcleo quinolônico. A formação do composto **18** é evidenciada pelo desaparecimento do dupleto duplo em δ 7,90 presente no difluoreto **13** de partida referente ao acoplamento H5-F (*orto/meta)* e pela presença de um dupleto em δ 8,10, correspondente ao hidrogênio H5, observado no espectro do produto.

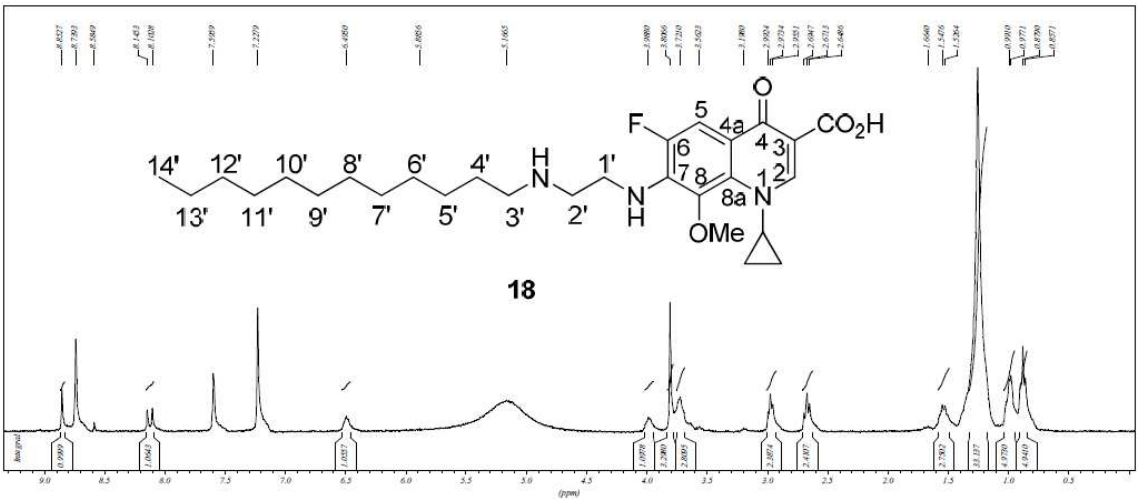


Figura 15. Espectro de RMN de ^{1}H do composto **18** em C_5D_5N, 300 MHz.

Foram observadas no espectro de RMN 2D homonuclear COSY do composto **18** as seguintes correlações, H-13'/H-14', H-3'/H-4', H-1'/H-2', NH/H-1', CH, $_{ciclopropila}$/$CH_{2ciclopropila}$ (Figura 16).

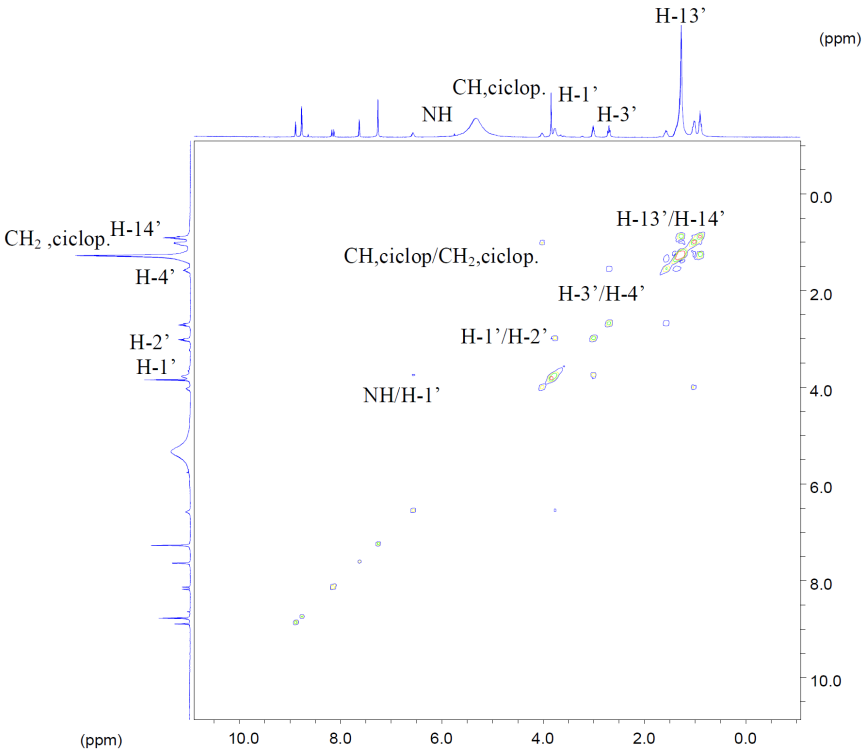


Figura 16. Mapa de contornos COSY do composto **18** em C_5D_5N, 300 MHz.

Na Figura 17 é apresentado o espectro de RMN de ^{1}H do derivado fluoroquinolônico **22**, no qual foram observado, na região entre δ 0,8 e 4,0, os sinais correspondentes à parte alifática juntamente com sinais referentes aos hidrogênios do grupo ciclopropila e aqueles referentes aos hidrogênios da metoxila. Os sinais correspondentes à parte quinolônica encontram-se em δ 8,10 e em δ 8,80. A substituição do átomo de flúor pelo grupo amino é evidenciada pelo aparecimento de um dupleto em δ 8,10 referente ao hidrogênio H-5, com uma constante de acoplamento (J = 12,9 Hz) correspondente ao acoplamento H-5/F, sinal esse que se mostrava sob a forma de um dupleto duplo no difluoreto de partida **13**. A análise do espectro de RMN 2-D homonuclear (COSY) do composto **22** (Figura 18) contribuiu para a confirmação das atribuições feitas, através da observação dos seguintes acoplamentos H-10'/H-11', H-4'/H-5', H-3'/H-2', H-1'/H-2' e $CH_{ciclopropila}/CH_{2ciclopropila}$.

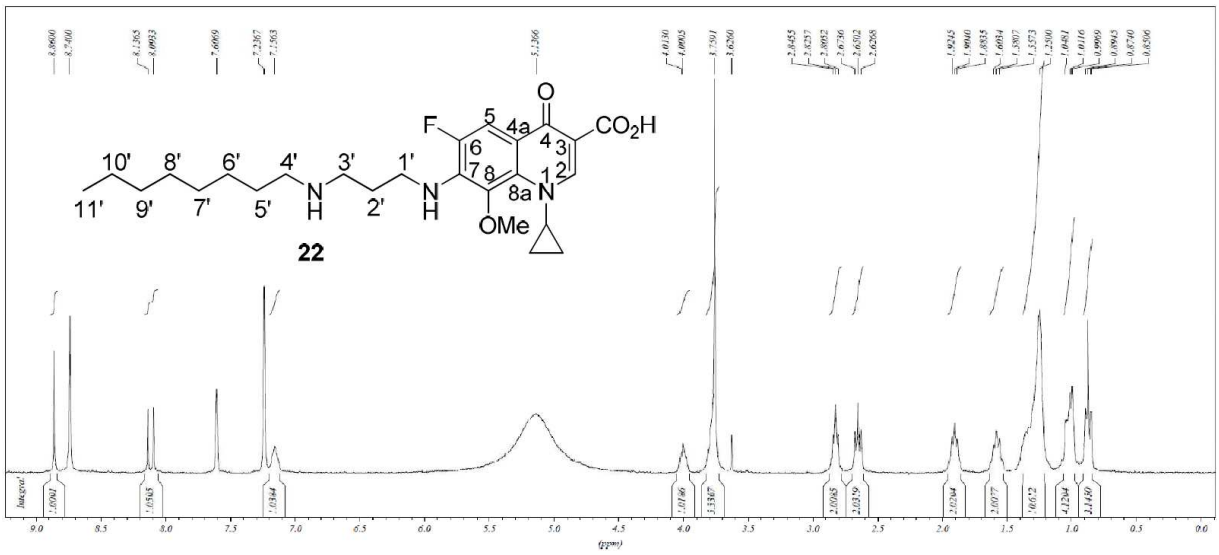


Figura 17. Espectro de RMN de ^{1}H do composto **22** em C_5D_5N, 300 MHz.

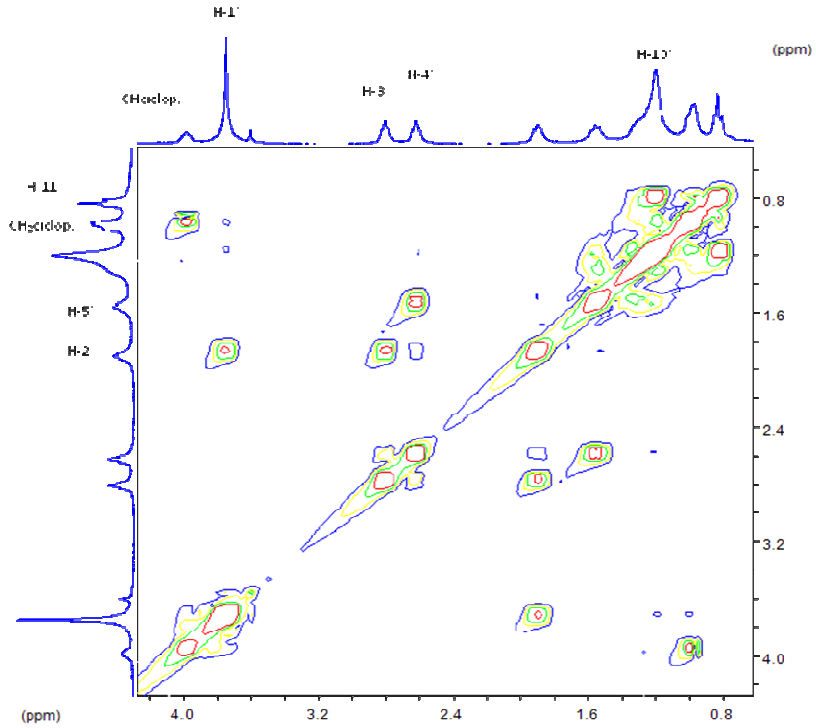
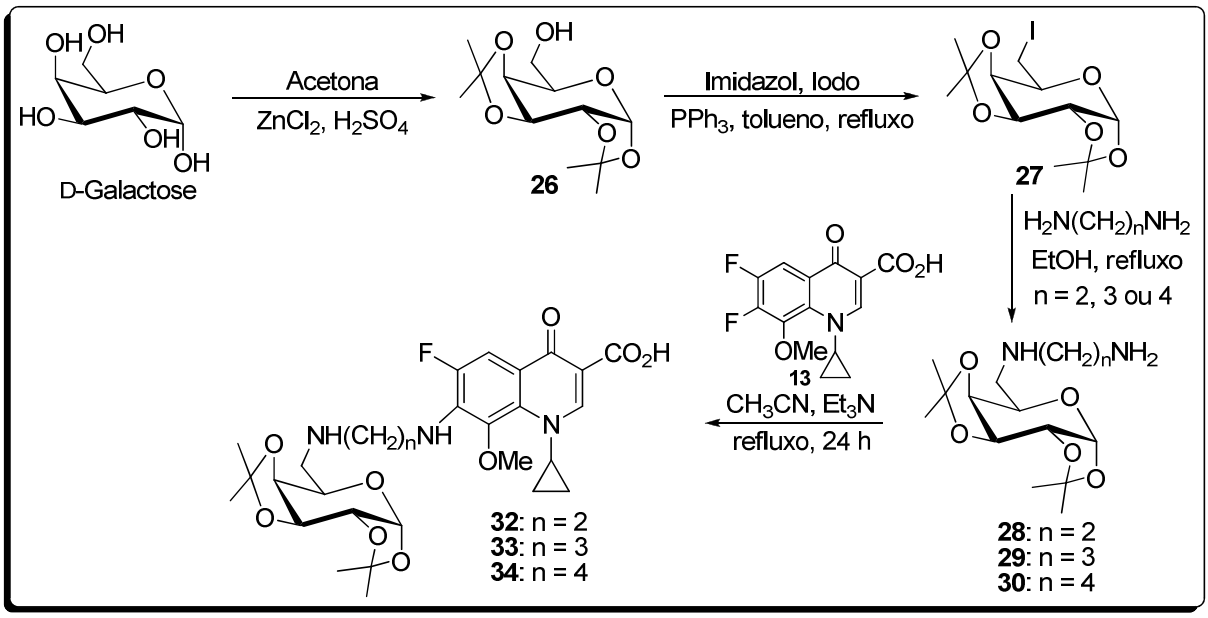


Figura 18. Seção expandida do mapa de contornos COSY do composto **22** em C_5D_5N, 300 MHz.

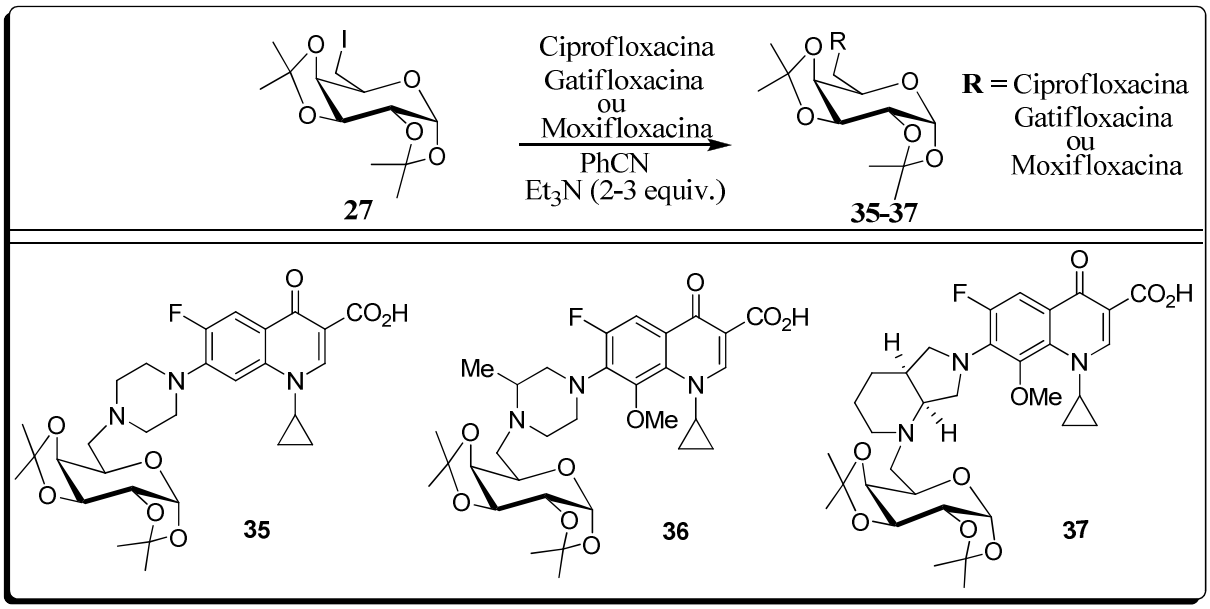
1.4.2. Plano de síntese dos derivados fluoroquinolônicos condensados com carboidratos

Esta parte do trabalho visou a preparação de derivados fluoroquinolônicos acoplados à posição C-6 de carboidratos. Para tal, foi planejada inicialmente a substituição da hidroxila em C-6 do carboidrato (D-galactose ou α-D-glicopiranosídeo de metila) por um átomo de iodo, para que atue como grupo abandonador. O iodeto derivado da D-galactose **27** reagiria com as diaminas 1,2-etanodiamina, 1,3-propanodiamina ou 1,4-butanodiamina para preparação dos diaminoaçúcares correspondentes **28** a **30**, os quais seriam tratados com o difluoreto **13** para obtenção dos compostos almejados **32**, **33** e **34** (Esquema 3). Outra estratégia seria a condensação direta dos iodetos **27** ou **38** com os antibióticos cipro-, gati- e

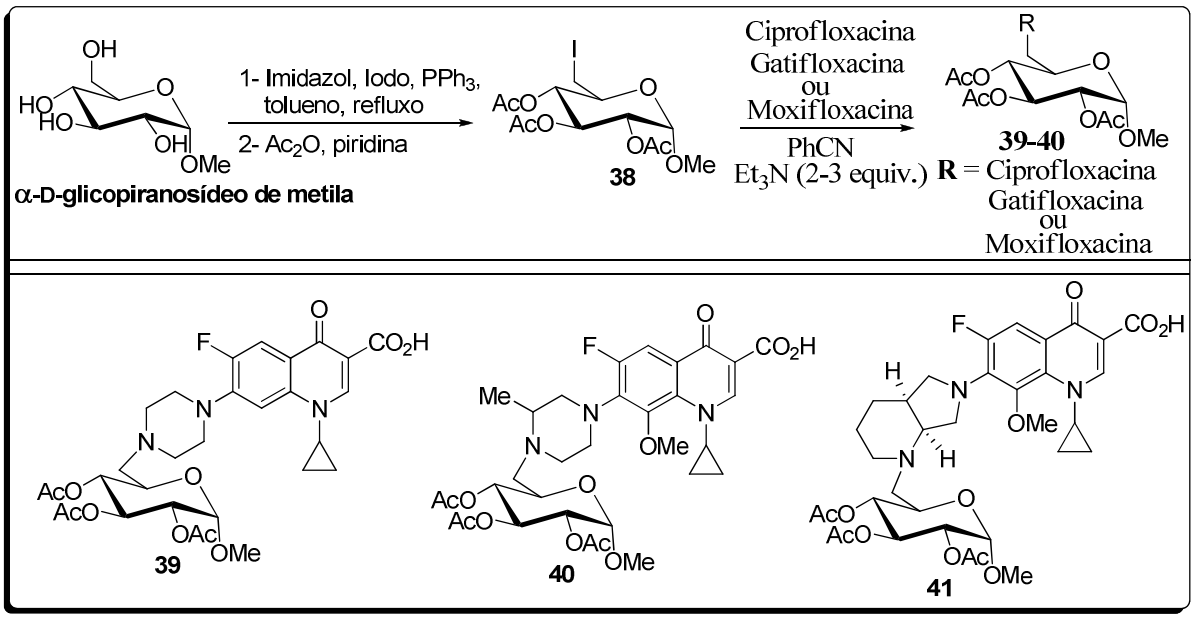
moxifloxacina para formação dos compostos **35** a **37** (Esquema 4) e **39** a **41** (Esquema 5).



Esquema 3. Rota sintética de preparação dos diaminoaçúcares seguido pelo acoplamento com o núcleo quinolônico.



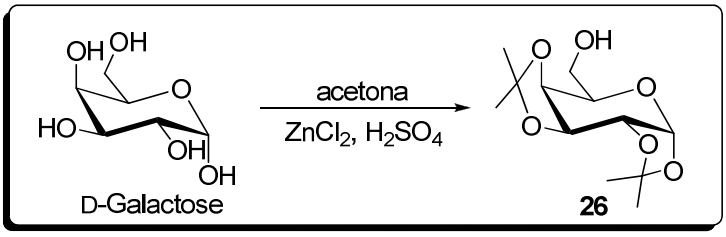
Esquema 4. Rota sintética de condensação do iodeto **27** com os antibióticos gati-, cipro- e moxifloxacina.



Esquema 5. Rota sintética de preparação do iodeto **38** seguido pela sua condensação com os antibióticos gati-, cipro- e moxifloxacina.

1.4.2.1. Síntese e caracterização do 1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno-α-D-galactopiranose 26

A primeira etapa da síntese teve como material de partida a D-Galactose e consistiu na proteção das hidroxilas presentes nas posições C1, C2, C3 e C4 sob a forma de acetais isopropilidênicos. Assim, o derivado protegido **26** foi obtido em 75 % de rendimento pelo tratamento da D-Galactose com acetona anidra, cloreto de zinco anidro e ácido sulfúrico concentrado, durante 4 horas a temperatura ambiente[36] (Esquema 6).



Esquema 6. Síntese do 1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno-α-D-galactopiranose **26**.

A caracterização deste composto foi feita através da análise de seus espectros de IV, RMN de ^{1}H e RMN de ^{13}C e por comparação com os dados da literatura.[36,38]

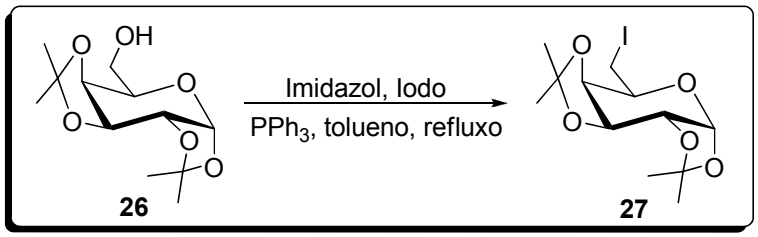
No espectro no infravermelho de **26** observa-se a presença de uma banda larga em 3483 cm^{-1}, referente à deformação axial da ligação O-H. Em 1070 cm^{-1} foi observado a presença de uma banda intensa atribuída a deformação axial assimétrica da ligação C-O-C.

No espectro de RMN de ^{1}H de **26** observa-se entre *δ* 1,32 e 1,52 a presença de três simpletos (12H) referentes aos hidrogênios isopropilidênicos, evidenciando assim a proteção almejada.

No espectro de RMN de ^{13}C de **26** pode-se observar quatro sinais entre *δ* 24,5 e 26,7 referentes aos carbonos metílicos e entre *δ* 108,8 e 109,6 observa-se a presença de dois sinais referentes aos carbonos isopropilidênicos não hidrogenados, além dos outros sinais referentes ao anel piranosídico.

1.4.2.2. Síntese e caracterização do 6-desoxi-6-iodo-1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno-α-D-galactopiranose 27

Esta etapa visou a desoxialogenação no carbono C6 do intermediário **26** pelo seu tratamento com uma mistura de iodo, imidazol e trifenilfosfina em tolueno sob refluxo, conforme metodologia previamente descrita por Garegg e colaboradores[37] (Esquema 7). A utilização deste procedimento forneceu, após 18 horas sob agitação e refluxo, o composto **27** em 85% de rendimento.



Esquema 7. Síntese do 6-desoxi-6-iodo-1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno-α-D-galactopiranose **27**

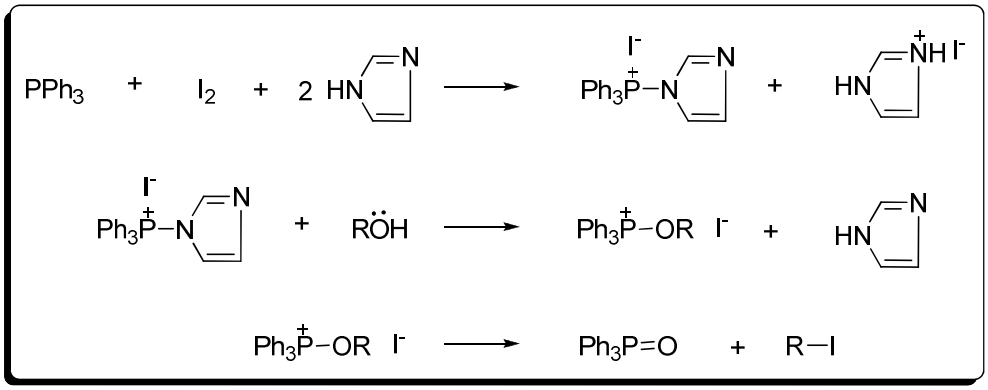
A estrutura do composto **27** foi caracterizada através das análises de seus espectros de IV, RMN de ^{1}H, RMN de ^{13}C e pela equiparação entre os valores do ponto de fusão obtido 72-73ºC e do ponto de fusão descrito na literatura 72-73ºC.[38]

No espectro vibracional na região do infravermelho não se observa a presença da banda em 3483 cm^{-1}, referente à deformação axial da ligação O-H, presente no espectro do material de partida **26**, evidenciando assim a ocorrência da reação.

Após a análise do espectro de RMN de ^{1}H de **27** observa-se um deslocamento de *δ* 3,85 para *δ* 3,22 do sinal referente aos hidrogênios H6 e H6', quando comparado com o espectro do composto **26**. Este deslocamento evidencia a substituição da hidroxila em C6 pelo átomo de Iodo.

No espectro de RMN de ^{13}C de **27** observa-se o deslocamento do sinal referente ao carbono C6, inicialmente em *δ* 62,4 no composto **26**, para *δ* 2,5. Este grande deslocamento pode ser explicado pela blindagem excessiva provocada pela nuvem eletrônica do átomo de iodo.

O mecanismo proposto para a desoxialogenação utilizando iodo, imidazol e trifenilfosfina[39,40] é apresentado no Esquema 8.



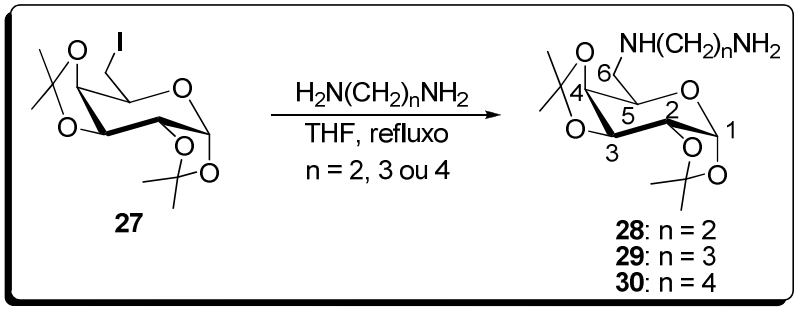
Esquema 8. Mecanismo geral para a formação do desoxiiodoaçúcar **27**.

Em uma primeira etapa ocorre a ativação da trifenilfosfina pelo imidazol. Em seguida, o ataque do álcool a trifenilfosfina ativada conduz a um alcoxifosfônio, o qual sofre um ataque nucleofílico pelo iodeto, gerando o derivado iodado R-I.

1.4.2.3. Acoplamento entre o iodeto 27 e as diaminas 1,2-etanodiamina, 1,3-propanodiamina e 1,4-butanodiamina

A reação de formação dos derivados diaminados baseou-se na substituição do átomo de iodo presente na posição C6 do derivado **27** pelas aminas 1,2-etanodiamina, 1,3-propanodiamina e 1,4-butanodiamina.

Os derivados **28**, **29** e **30** foram obtidos pelo tratamento do precursor **27** com um excesso das respectivas aminas em etanol sob refluxo por 72 h (Esquema 9).[41,42] A utilização de um excesso das diaminas visa dificultar a formação de derivados *N,N*'-dissubstituídos, os quais teriam uma porção açúcar em cada extremidade.



Esquema 9. Síntese dos derivados diaminados **28**, **29** e **30**

Todos os derivados diaminados foram caracterizados por IV, RMN de ^{1}H e RMN de ^{13}C. O derivado **30** foi caracterizado também por espectrometria de massas de alta resolução (HRMS-ESI) cujo valor calculado para $[M + H]^+$ foi m/z = 331,2233, enquanto o valor encontrado foi m/z = 331,2221.

Nos espectros vibracionais na região do infravermelho, obtidos para os derivados **28**, **29** e **30**, observam-se bandas de absorção em torno de 3360 cm^{-1} referentes às deformações axiais da ligação N-H e entre 1640 e 1570 cm^{-1} bandas referentes as deformações angulares das ligações N-H.

No espectro de RMN de ^{1}H dos compostos **28** a **30** observam-se na região entre δ 2,45 e 2,90 a presença dos sinais referentes aos hidrogênios dos grupos CH_2N e entre δ 3,7 e δ 5,5 os sinais relativos aos hidrogênios H1, H2, H3, H4 e H5.

No espectro de RMN de ^{13}C não se observa a presença do sinal em δ 2,5 referente ao carbono C6 ligado ao átomo de iodo. A ausência deste sinal evidencia a ocorrência da reação, sugerindo a substituição do átomo de iodo pela amina. De acordo com o espectro observa-se 3, 4 ou 5 sinais entre δ 27,5 e δ 52,9 que referem-se aos grupos CH_2 dos compostos **28**, **29** e **30**, respectivamente.

1.4.2.4. Síntese e caracterização do 2,3,4-tri-*O*-acetil-6-desoxi-6-iodo-α-D-glicopiranosídeo de metila 38

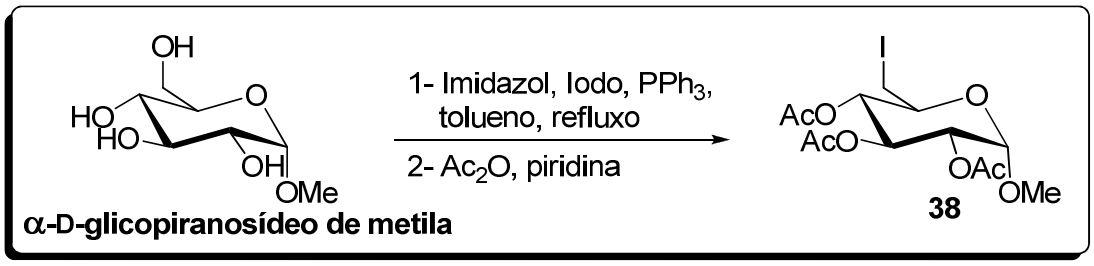
A primeira etapa de síntese do composto **38** consistiu na substituição da hidroxila primária em C6 do α-D-glicopiranosídeo de metila por um átomo de iodo, utilizando a mesma metodologia previamente descrita aplicada à síntese do derivado **27**.[39] A segunda etapa consistiu na acetilação *in situ* das hidroxilas presentes nas posições C2, C3 e C4 pela adição de piridina e anidrido acético ao meio reacional (Esquema 10).

O 2,3,4-tri-*O*-acetil-6-desoxi-6-iodo-α-D-glicopiranosídeo de metila **38** foi obtido com 40 % de rendimento após purificação em coluna cromatográfica, seguida por recristalização em hexano/acetato de etila. A caracterização do produto foi feita através da análise de seus espectros no IV, de RMN de ^{1}H e RMN de ^{13}C.

Através da análise do espectro no infravermelho do composto **38** não foi observada a presença de bandas na região entre 3600 e 3200 cm^{-1} referentes as deformações axiais das ligações O-H presentes no material de partida. Observa-se a presença de uma banda intensa em 1740 cm^{-1} que foi atribuida à deformação axial da ligação C=O dos grupos acetila.

No espectro de RMN de ^{1}H de **38** observa-se entre δ 1,97 e 2,05 a presença de três singletos (9H), atribuídos aos hidrogênios dos grupos acetila. Observa-se também, dentre outros sinais, um singleto em δ 3,48, referente aos hidrogênios da metoxila anomérica.

No espectro de RMN de ^{13}C destacam-se os sinais em: δ 3,8, referente aos hidrogênios do grupo CH_2I e δ 20,8 referente aos carbonos metílicos dos grupos acetila.

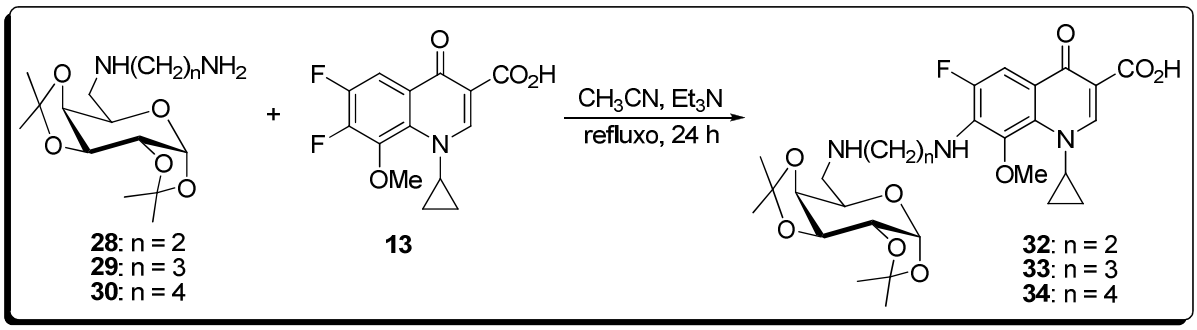


Esquema 10. Síntese do 2,3,4-tri-*O*-acetil-6-desoxi-6-iodo-α-D-glicopiranosídeo de metila (**38**).

1.4.2.5. Acoplamento entre os diaminoaçúcares 28, 29 e 30 com o intermediário fluoroquinolônico 13 *via* substituição nucleofílica aromática S_NAr

O acoplamento entre os diaminoaçúcares **28**, **29** e **30** e o composto quinolônico **13** foi realizado utilizando-se a mesma metodologia aplicada previamente à síntese dos derivados fluoroquinôlonicos *N*-alquilados,[43] descritos na primeira parte deste capítulo. Entretanto, neste caso não ocorreu a precipitação dos compostos formados, o que exigiu uma purificação dos mesmos por coluna cromatográfica (eluente: diclorometano/metanol).

O difluoreto **13** foi submetido a reações com os derivados **28**, **29** e **30** em acetonitrila utilizando trietilamina como base. As reações permaneceram sob agitação e refluxo por 72 h, fornecendo assim os derivados **32**, **33** e **34** em 47%, 52% e 56% de rendimento, respectivamente (Esquema 11).



Esquema 11. Síntese dos derivados fluoroquinolônicos **32** a **34**.

Os compostos **32**, **33** e **34** foram caracterizados através da análise de seus espectros no IV, RMN de ^{1}H, RMN de ^{13}C e massa alta resolução (HRMS-ESI). As atribuições foram feitas com o auxílio dos espectros de correlações HMBC, HMQC e COSY.

Os três compostos obtidos apresentam uma grande semelhança entre os seus espectros de infravermelho. Para os três espectros observa-se uma banda em aproximadamente 1725 cm^{-1} referente a deformação axial da ligação C=O do ácido carboxílico. Uma intensa banda observada em 1620 cm^{-1} foi atribuída a deformação axial da ligação C=O da função cetona presente em C4. A figura 19 apresenta o espectro de IV do composto **32**.

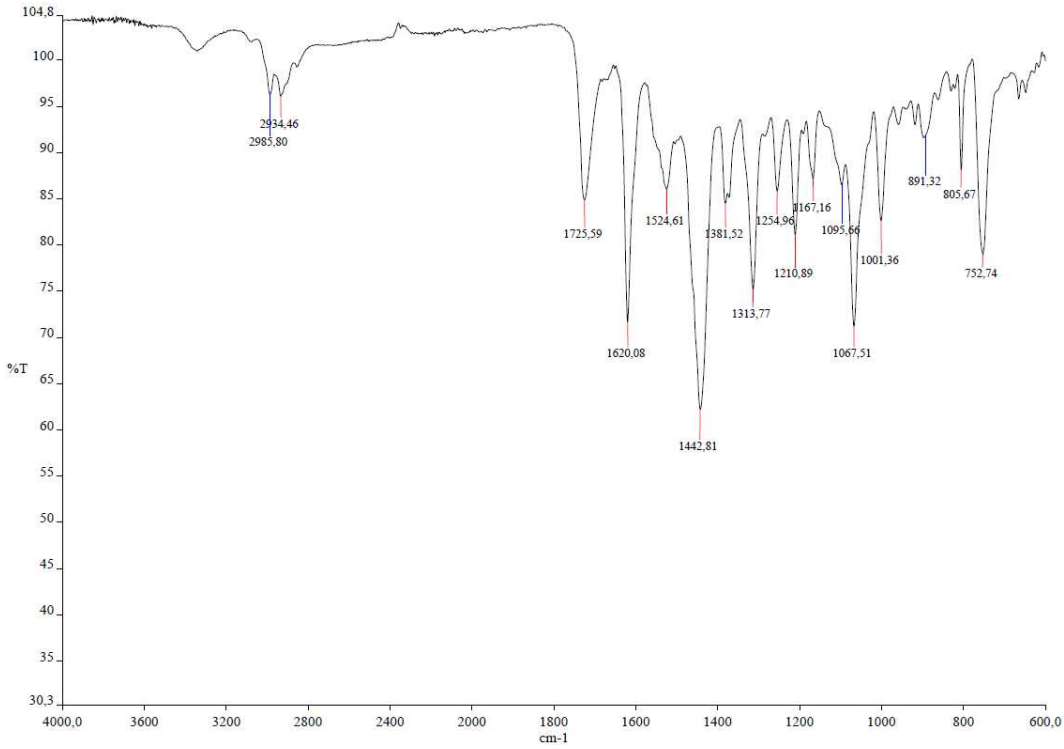


Figura 19. Espectro no IV do composto **32**.

Os espectros de RMN de ^{1}H dos compostos **32**, **33** e **34** apresentam os sinais referentes à unidade diaminoaçúcar e ao núcleo quinolônico, sugerindo assim o acoplamento almejado. A substituição na posição C7 do núcleo quinolônico é evidenciada, de forma indireta, através do valor obtido para a constante de acoplamento hidrogênio-flúor (H5-F), igual a 12,5 Hz, valor característico de um acoplamento *orto.*[44]

Para a porção quinolônica, observa-se em *δ* 8,7 e 7,8 um singleto e um dupleto referentes aos hidrogênios H2 e H5, respectivamente. Para a porção açúcar observa-se, dentre outros sinais, um dupleto em *δ* 5,5 atribuído ao hidrogênio anômerico H1' e entre *δ* 4,1 e 4,6 os sinais referentes aos hidrogênios H4', H2' e H3'.

Uma grande semelhança pode ser observada entre os espectros destes compostos. A comparação entre eles (Figura 20) apresenta os seguintes pontos de distinção:

1- presença de um multipleto em *δ* 2,04 (espectro 2), referente aos hidrogênios do grupo CH_2CH_2N presentes no composto **33**;

2- presença de um multipleto em *δ* 1,73 (espectro 1) referente aos quatro hidrogênios dos grupos $CH_2CH_2CH_2N$ presentes no composto **34**;

Além desses pontos de distinção apresentados acima, para os espectros 1 e 2 quando comparados ao espectro 3, observa-se ainda.

1- deslocamento do sinal referente ao hidrogênio NH;

2- separação (nos espectros dos compostos **33** e **34** a 500 MHz) dos sinais referentes a H5' e $CH_{c\text{-}Pr}$,que aparecem como um multipleto (2H) no espectro do derivado **32** a 300MHz;

3- desdobramento nos espectros 1 e 2 do sinal em *δ* 1,33 referente a dois grupos CH_3 isopropilidênicos que aparecem sob a forma de um singleto no espectro 3.

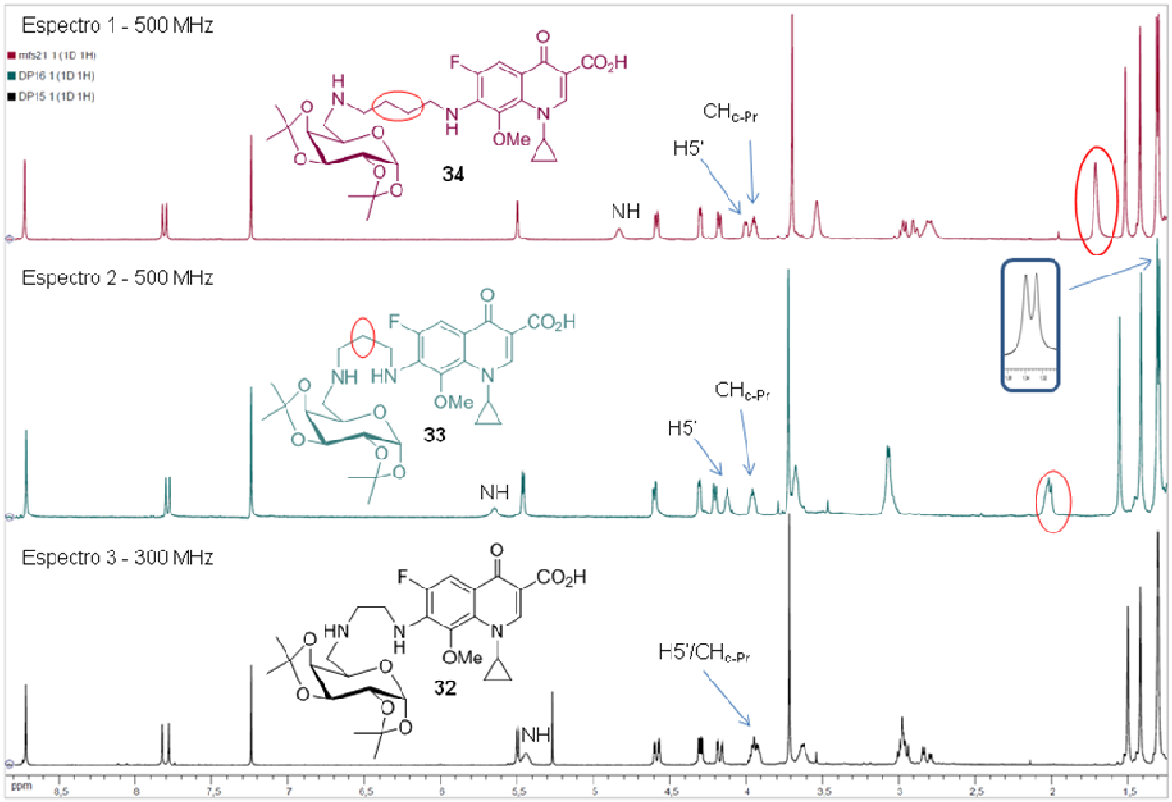


Figura 20. Superposição entre os espectros de RMN de ^1H dos compostos **32**, **33** e **34**.

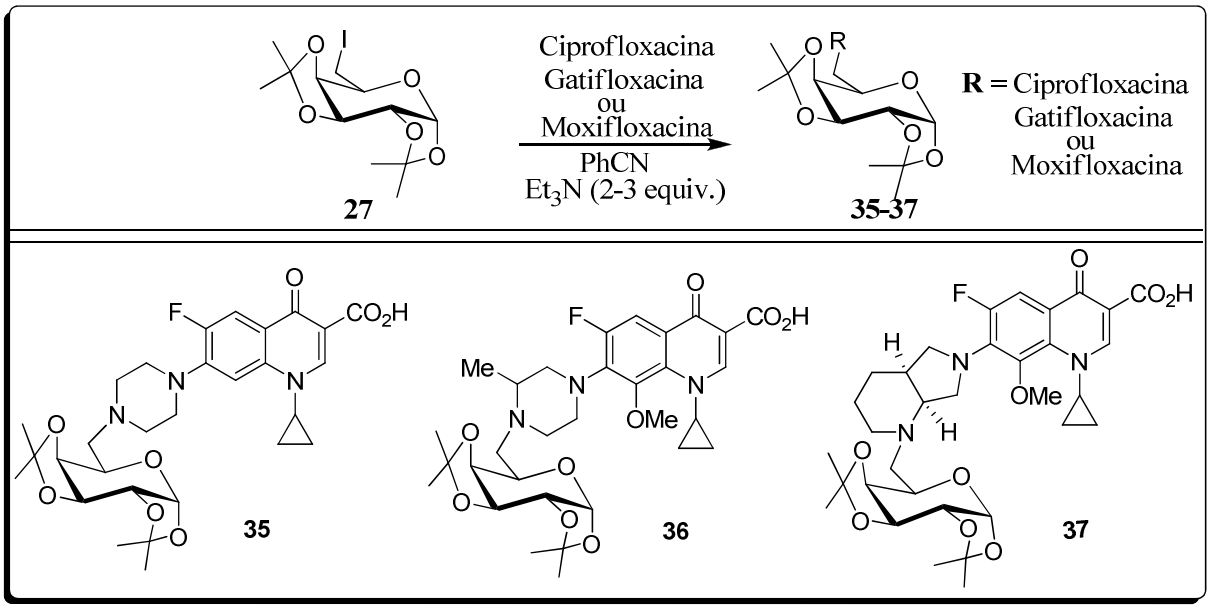
1.4.2.6. Acoplamento entre o 6-desoxi-6-iodo-1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno-α-D-galactopiranose 27 e os antibióticos cipro-, gati- e moxifloxacina

Esta parte do projeto visou a condensação direta entre o iodeto **27** e os antibióticos cipro-, gati- e moxifloxacina. Em um primeiro momento as reações foram realizadas sob aquecimento convencional, utilizando um banho de glicerina. A utilização desta fonte de energia conduziu aos produtos desejados em baixos rendimentos (30-40%).

A fim de otimizar os rendimentos obtidos optou-se pela utilização de radiação de micro-ondas como fonte de energia. Para tal foi utilizado um forno de microondas caseiro adaptado para síntese (Figura 21). As adaptações realizadas no aparelho de microondas doméstico, feitas pelo nosso grupo de pesquisa, foram baseadas em trabalhos descritos na literatura.[45]

Figura 21. Aparelho de micro-ondas caseiro adaptado para síntese orgânica.

A utilização de energia de micro-ondas proporcionou reações mais limpas, o que facilitou a purificação dos compostos, menores intervalos de tempo de reação e, sobretudo, melhores rendimentos. As comparações entre as reações utilizando aquecimento convencional *versus* aquecimento por micro-ondas (MO) são apresentadas no Esquema 12.



R	Composto	Reação (140 °C) Tempo (h) e Rend. (%)	MO Tempo (min.) e Rend. (%)
Ciprofloxacina	**35**	24 e 40	45 e 80
Gatifloxacina	**36**	48 e 32	20 e 60
Moxifloxacina	**37**	24 e 30	20 e 75

Esquema 12. Comparação entre as duas metodologias usadas para a reação de acoplamento entre o iodeto **27** e os antibióticos cipro-, gati- e moxifloxacina

Todas estas reações foram otimizadas para que fossem realizadas com um único pulso de micro-ondas. Foi observado que a irradiação utilizada por mais tempo do que o descrito acima conduzia a degradação parcial do produto formado.

Os compostos **35**, **36** e **37** apresentados acima tiveram suas estruturas caracterizadas através da análise de seus espectros no IV, RMN de ^{1}H, RMN de ^{13}C, DEPT, COSY, HMBC, HMQC, massa de alta resolução (HRMS-ESI) e RMN de ^{19}F para o composto **35**.

No espectro de RMN de ^{1}H do composto **35** (Figura 22) observa-se entre δ 1,18-1,55 a presença de sinais referentes aos hidrogênios dos grupos isopropilidênicos, juntamente com os hidrogênios metilênicos do grupo ciclopropila. Entre δ 2,62-3,37 observam-se a presença dos sinais dos hidrogênios referentes aos grupos CH_2N do

anel piperazina, bem como dos hidrogênios metilênicos grupo CH_2N da unidade carboidrato. Os demais sinais referentes aos hidrogênios da porção açúcar foram observados entre *δ* 4,01 e 5,59.

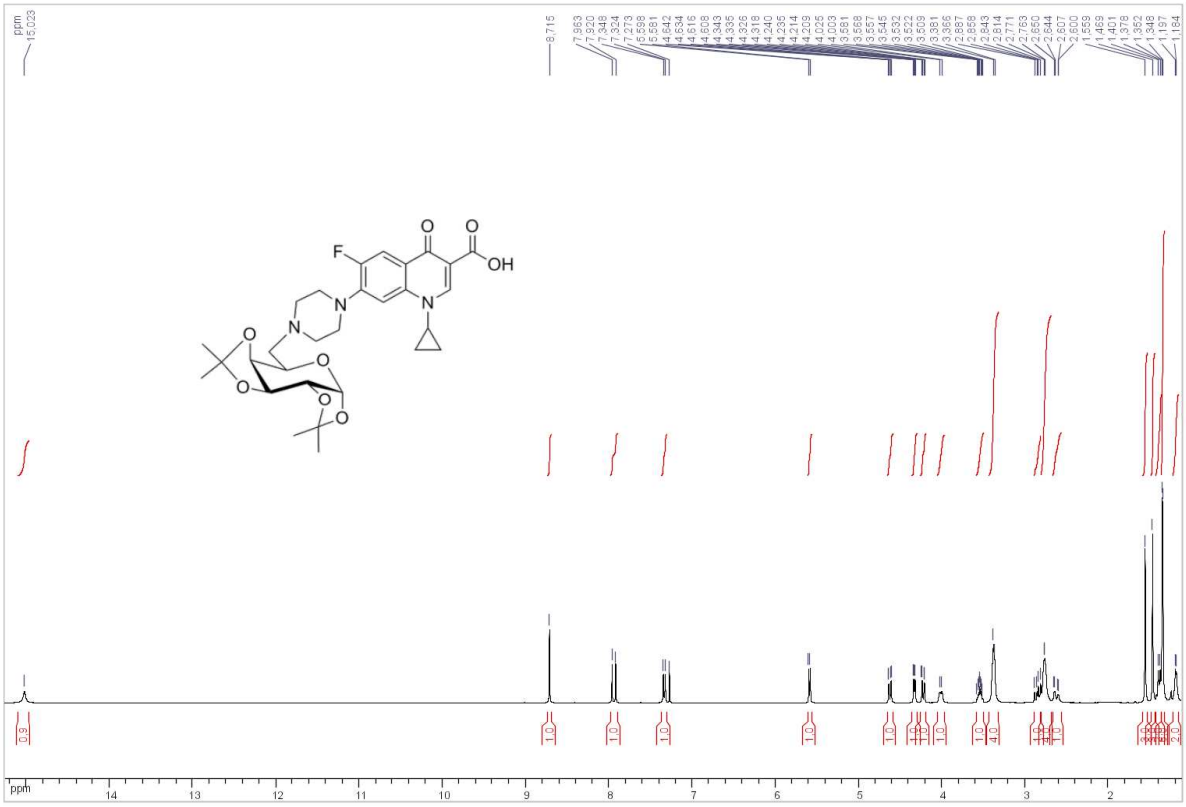


Figura 22. Espectro de RMN de ^{1}H do composto **35** em $CDCl_3$, 300 MHz.

No espectro de massas de alta resolução (HRMS-ESI) de **35** observa-se um pico correspondente a molécula protonada $[M + H]^+$ a m/z = 574,2560, em acordo com o valor calculado m/z = 574,2565.

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 23) de **35** observam-se, para a porção açúcar, os seguintes sinais: entre *δ* 24,6-26,2 quatro sinais referentes aos carbonos metílicos dos grupos isopropilidênicos, em *δ* 96,8 um sinal referente ao carbono C1', além dos sinais esperados para os outros carbonos. Para a porção ciprofloxacina destaca-se: em *δ* 8,4 um sinal referente aos dois carbonos dos grupos $CH_{2c\text{-}Pr}$, em *δ* 49,8 e 53,0 dois sinais referentes ao carbono do ciclo piperazina, em *δ* 167,2 e em *δ* 177,2 sinais referentes aos carbonos carbonílicos.

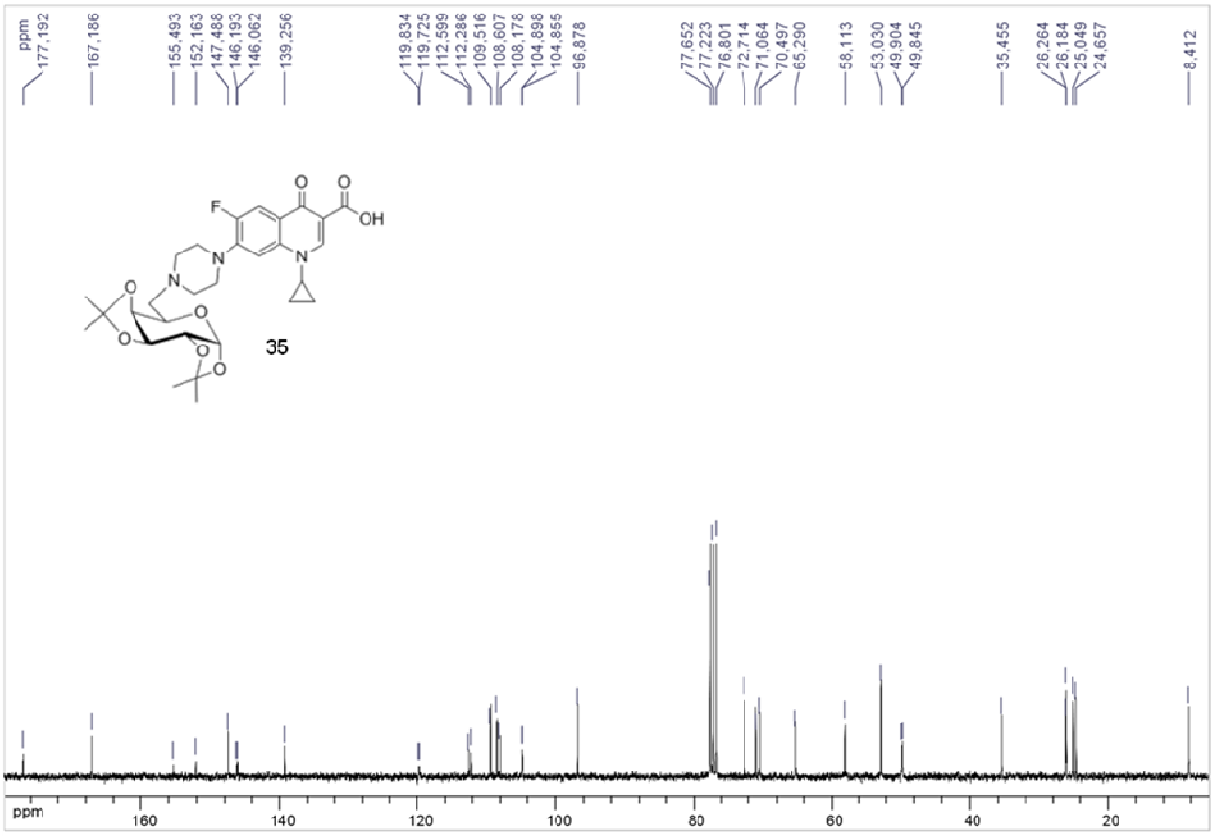


Figura 23. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **35** em $CDCl_3$, 75 MHz.

A Figura 24 apresenta os espectros de RMN de ^{19}F acoplado e desacoplado bem como importantes acoplamentos entre os átomos hidrogênio-flúor e carbono-flúor, observados para o composto **35**. Alguns destes acoplamentos estão também presentes nos espectros dos demais derivados fluoroquinolônicos descritos neste capítulo e foram relatados na parte experimental.

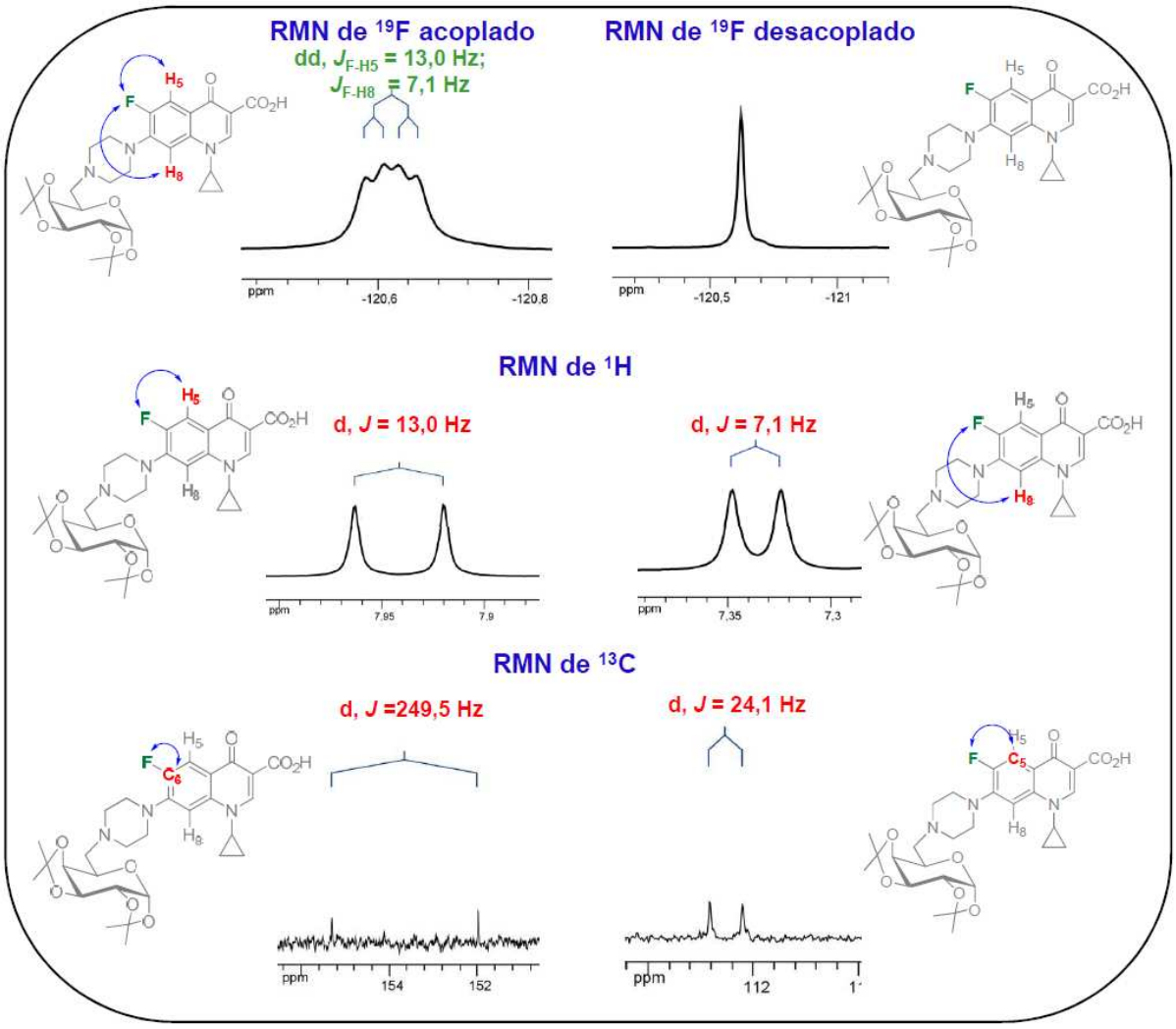


Figura 24. Alguns dos importantes acoplamentos envolvendo o átomo de flúor.

Além dos acoplamentos carbono-flúor apresentados na Figura 24, observam-se também, no espectro de RMN de ^{13}C os acoplamentos C7-F e C8-F. O espectro de RMN de ^{19}F desacoplado apresenta, conforme esperado, somente um simpleto em δ 120,6.

Baseado na curva de Karplus-Conroy,[46] e nas constantes de acoplamento observadas, a Figura 25 apresenta os valores dos ângulos diedros (ilustrados por projeções de Newman) entre os hidrogênios vicinais da porção açúcar do composto **35**. Uma expansão do espectro de RMN de ^{1}H é apresentada para cada um dos sinais.

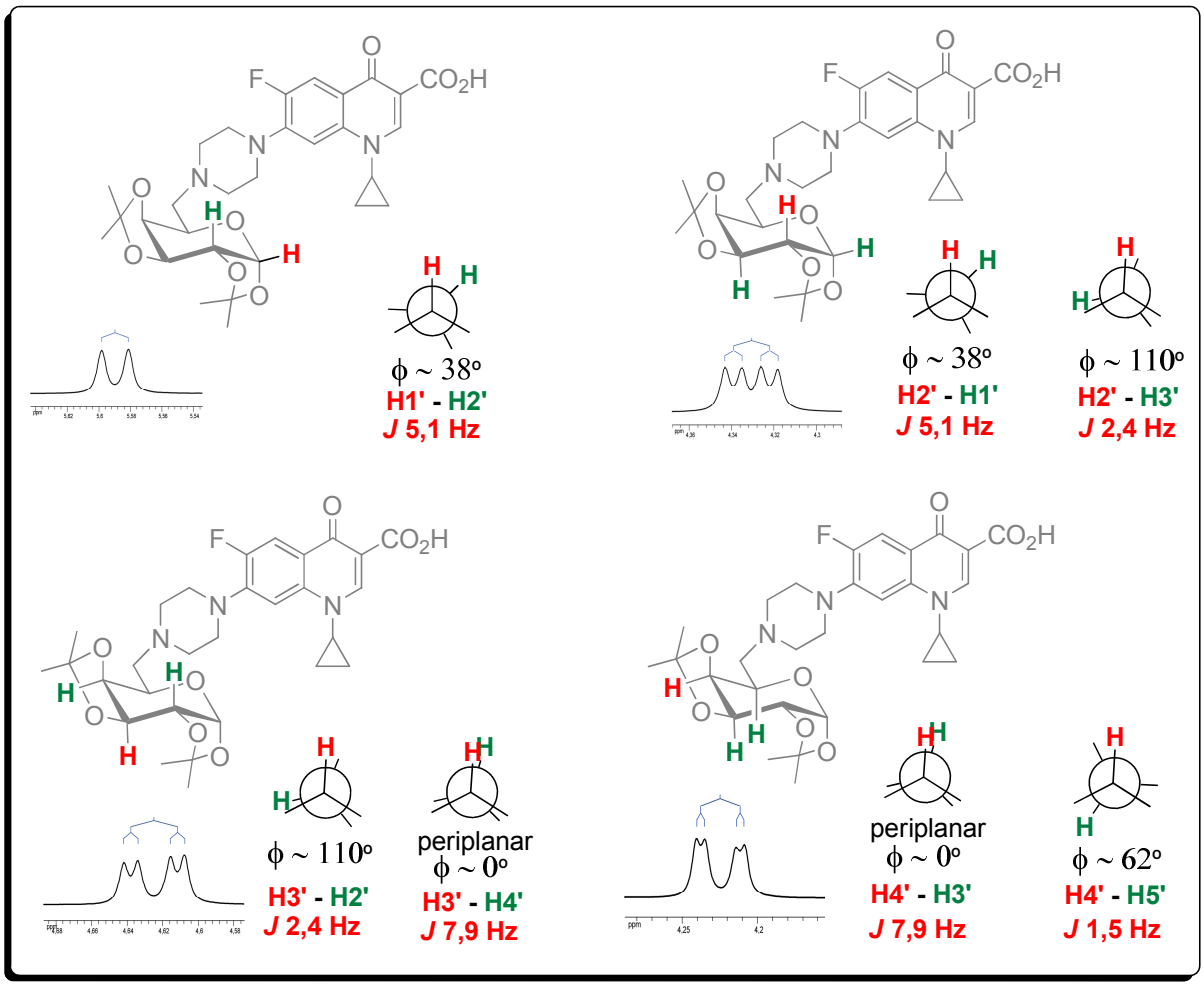


Figura 25. Constantes de acoplamento e ângulo/projeção de Newman. Aspectos dos acoplamentos entre os hidrogênios da porção açúcar do composto **35**.

Aspectos sobre a síntese do derivado 36

O derivado **36** foi obtido sob a forma de uma mistura de dois diastereoisômeros. A formação de dois compostos ocorreu devido ao acoplamento entre a mistura racêmica de (±)-gatifloxacina e o composto **27**. Essa mistura apresentou-se inseparável por cromatografia em coluna ou em placa preparativa. Uma separação destes compostos foi então realizada por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) preparativa, utilizando uma coluna “sunfire preparative C18 OBD (5 µm 19 x 150mm)” e como fase móvel água (HCO_2H, 0,1%, v/v)/acetonitrila (HCO_2H, 0,1%, v/v) (70:30 v/v), o cromatograma obtido é apresentado na fiigura 26. Mesmo com o auxílio desta

técnica, encontramos dificuldades na separação desses compostos e uma melhor resolução só foi obtida aquecendo a coluna a uma temperatura de 40ºC. No cromatograma apresentado abaixo, observa-se a pesença de dois picos: O pico 1 com um tempo de retenção de aproximadamente 6 minutos corresponde ao derivado (+)-**36** que apresentou um poder rotatório de + 11,4 (*c*, 0,5; $CHCl_3$). O pico 2 foi atribuído ao derivado (-)-**36** que apresentou um poder rotatório de - 22,4 (*c*, 1,0; $CHCl_3$).

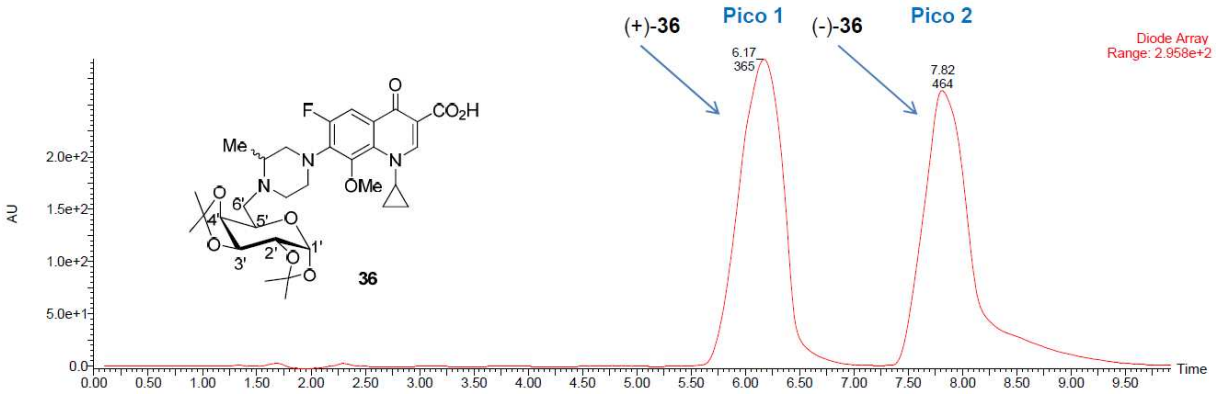


Figura 26. Cromatograma de CLAE da mistura (±) **36**.

O espectro de massa (MS-ESI) obtido para o derivado (+)-**36** (Figura 26) apresentou dois picos, o primeiro foi atribuído a molécula protonada $[M + H]^+$; m/z = 618,3 e o segundo m/z = 619,3 com uma intensidade relativa de aproximadamente 20% foi atribuído ao pico de composição isotópica. O espectro de massas de alta resolução (HRMS-ESI) obtido para a mistura de (±)-**36** apresentou um pico em m/z = 618,2823 em acordo com o valor calculado m/z = 618,2827.

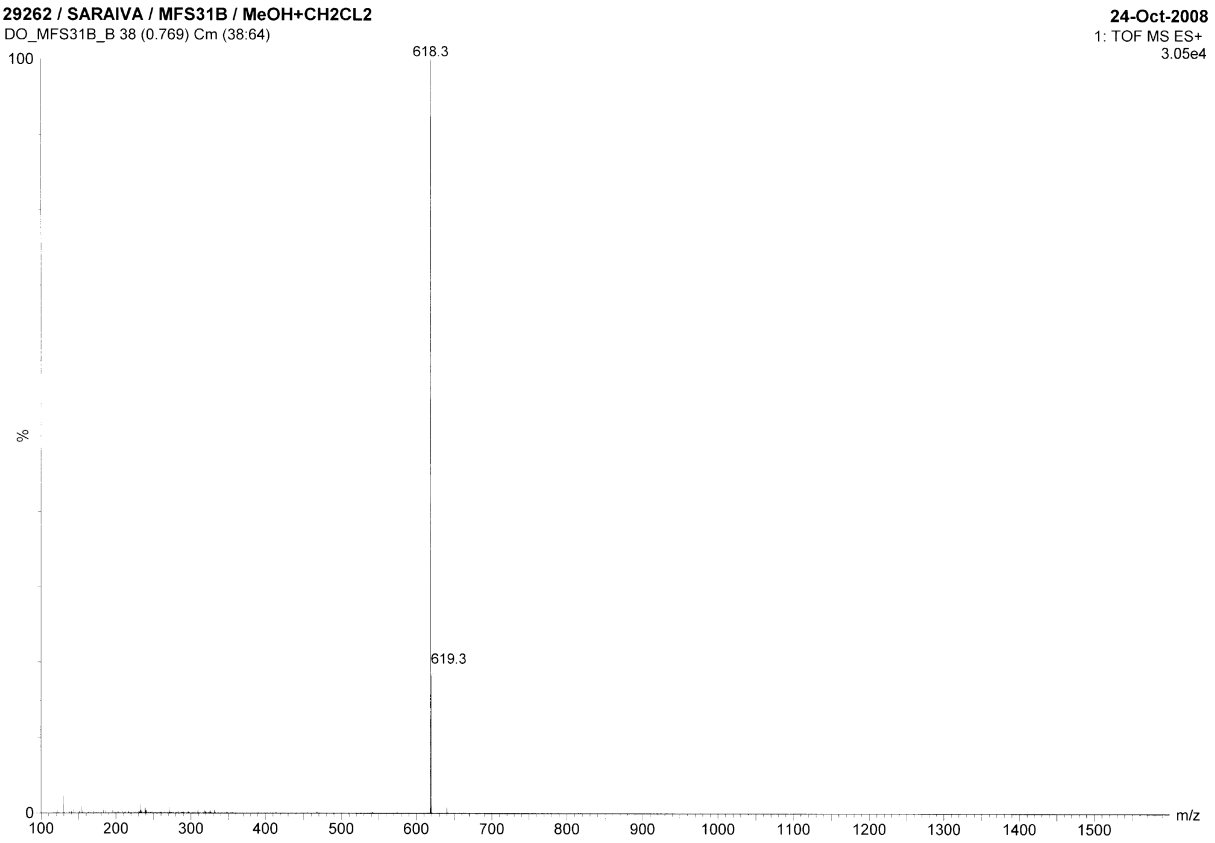


Figura 27. Espectro de massa (MS-ESI) do derivado (+)-**36**

Aspectos sobre a síntese do derivado 37

Utilizando o aquecimento convencional, a uma temperatura de 140 ºC por 24 h, o produto da condensação entre o iodeto **27** e a moxifloxacina foi obtido em 30% de rendimento. Observa-se por CCDS a presença de um grande número de subprodutos de degradação. Por outro lado, a utilização do aquecimento por micro-ondas forneceu o produto desejado **37**, após 20 minutos de reação. Um rendimento de 75% foi obtido após purificação por coluna cromatográfica (eluente: diclorometano/metanol).

No espectro na região do infravermelho obtido para o composto **37** (Figura 28) observa-se, dentre outras, uma banda em 1726 cm^{-1} referente à deformação axial da ligação C=O do ácido carboxílico e uma banda em 1619 cm^{-1} atribuída a deformação axial da ligação C=O da função cetona.

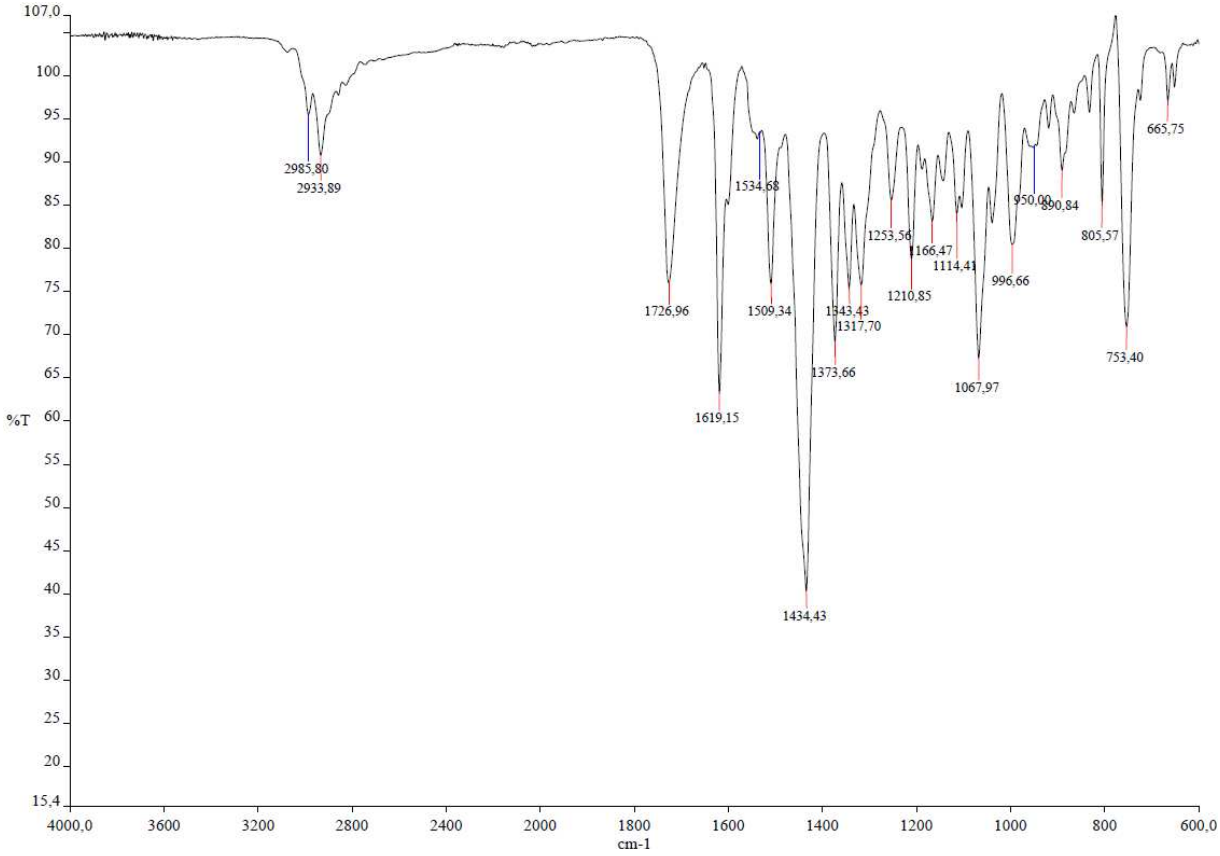


Figura 28. Espectro no infravermelho do derivado **37**.

No espectro de massa de alta resolução (HRMS-ESI) do composto **37** foi observado o pico da molécula protonada $[M + H]^+$ a m/z = 644,2996, em acordo com o valor calculado m/z = 644,2983.

No espectro de RMN de ^1H a 300 MHz de **37** (figura 29), destaca-se, para a porção açúcar, a presença de: quatro simpletos em δ 0,86; 1,32; 1,33 e 1,52 referentes aos hidrogênios isopropilidênicos; um dupleto duplo em δ 4,48 (J = 7,9 e 2,3 Hz) relativo ao hidrogênio H4'' e um dupleto em δ 5,50 J = 5,1 Hz referente ao H1''. Para a porção quinolônica destaca-se a presença de dois multipletos δ 1,11 e 1,26 referentes aos hidrogênios CH_2 ciclopropânicos identificados através do espectro COSY pelo acoplamento com o hidrogênio vicinal do $CH_{c\text{-}Pr}$; um multipleto entre δ 1,58-1,84 referente aos dois CH_2 da cadeia lateral bicíclica em C-7; um simpleto largo em δ 3,55 referente aos hidrogênios metoxílicos; um dupleto em δ 7,78 gerado pelo acoplamento H5-F (J = 13,9 Hz) e um simpleto em δ 8,75 referente ao hidrogênio H2.

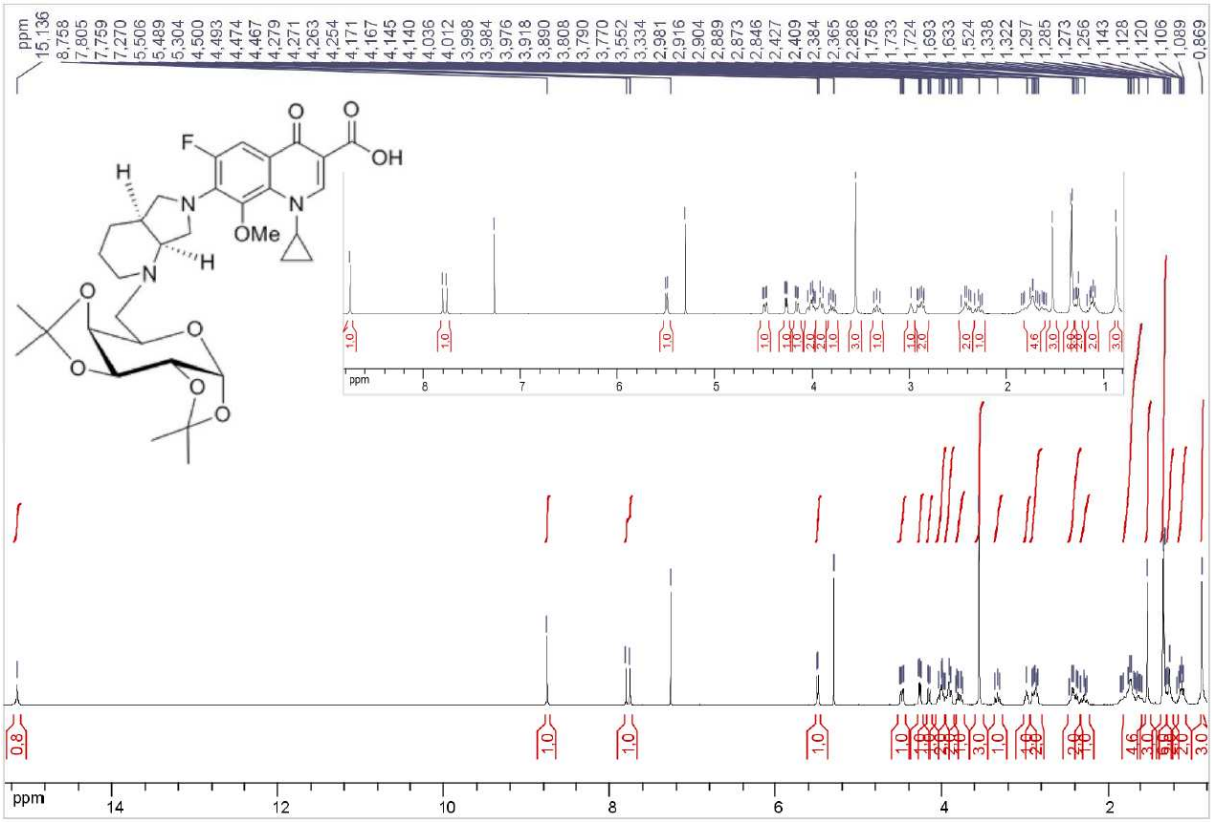


Figura 29. Espectro de RMN de ^{1}H do composto **37** em $CDCl_3$, 300 MHz.

No espectro de RMN de ^{13}C de **37** (figura 30), com auxílio dos espectros de correlações HMBC e HMQC, observaram-se, dentre outros sinais, em *δ* 8,9 e *δ* 10,4 os sinais referentes aos dois CH_2 ciclopropílicos; entre *δ* 24,2-26,3 quatro sinais referentes aos carbonos metílicos do isopropilideno; em *δ* 167,4 e em *δ* 176,7 sinais relativos aos carbonos carbonílicos.

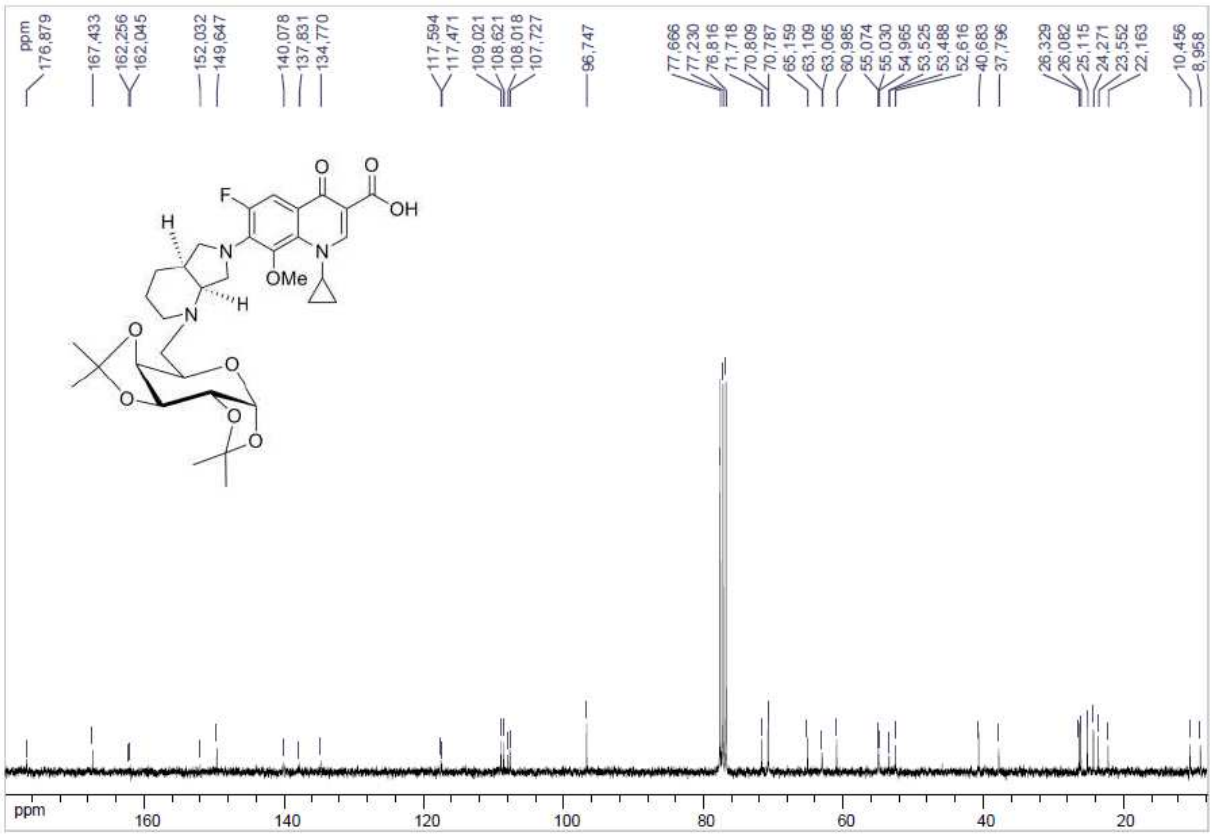
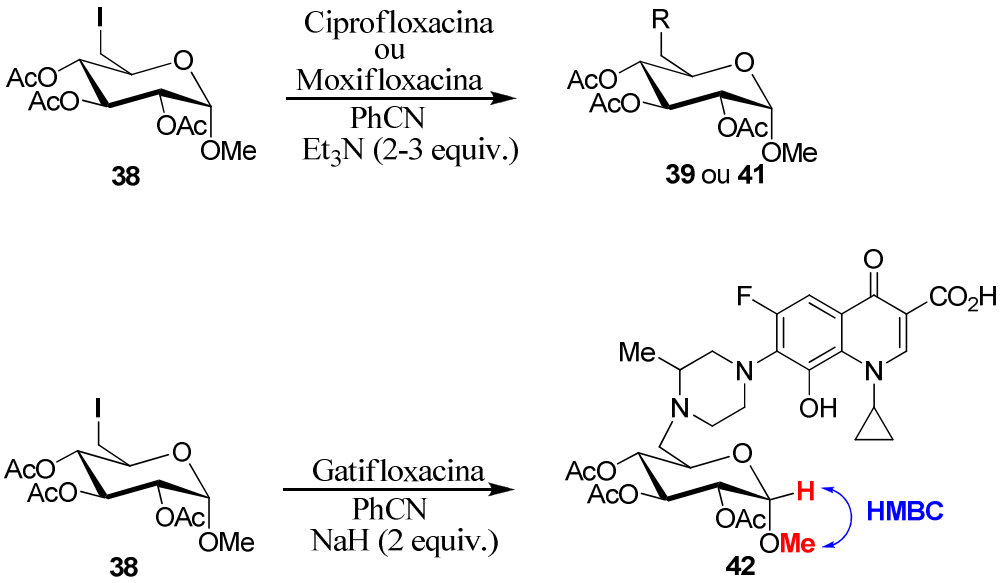


Figura 30. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **37** em $CDCl_3$, 75MHz.

1.4.2.7. Acoplamento entre o 2,3,4-tri-*O*-acetil-6-desoxi-6-iodo-α-D-glicopiranosídeo de metila 38 e os antibióticos gati-, moxi- e ciprofloxacina

As reações de acoplamento entre o derivado glicosídico **38** e os antibióticos cipro-, gati- e moxifloxacina foram realizadas utilizando-se aquecimento convencional ou aquecimento por micro-ondas. Os rendimentos obtidos para o acoplamento com a ciprofloxacina e a moxifloxacina foram de 30 e 15%, respectivamente, utilizando-se o aquecimento convencional. Entretanto, a utilização da irradiação por micro-ondas proporcionou um aumento significativo no rendimento destas reações passando a 63 e 30%, respectivamente (Esquema 13).



R	Composto	Base e Eq. (mmol)	Tempo de reação (140°C) (d) e Rend. (%)	MO; Tempo (h) e Rend. (%)
Ciprofloxacina	**39**	Et_3N (3)	8 e 30	3,5 e 63
Gatifloxacina	**40**	Et_3N (2)	8 e 0	0,5 e 0
Moxifloxacina	**41**	Et_3N (2)	1 e 15	0,5 e 30
Gati (- Me)	**42**	NaH (2)	8 e 0	0,5 e 30

Esquema 13. Acoplamento entre **38** e os antibióticos cipro-, gati- e moxifloxacina.

O composto **40**, que seria gerado pelo acoplamento entre o derivado glicosídico **38** e a gatifloxacina, não foi obtido quando a reação foi realizada utilizando-se trietilamina como base. Com o intuito de solucionar este problema, optou-se pela substituição dessa base por hidreto de sódio, usando 2 equivalentes, uma vez que um equivalente seria consumido pela desprotonação do ácido carboxílico. Mesmo após 8 dias de reação a 140 ºC não foi possível observar a formação do produto desejado. Por outro lado, surpreendentemente, foi observado, após 30 minutos sob irradiação por micro-ondas, a formação do produto de acoplamento **42** em 30% de rendimento. Entretanto, neste caso, a reação ocorreu conduzindo a um produto com a perda de um grupo metila presente inicialmente no núcleo quinolônico.

Os grupos OMe presentes no núcleo quinolônico e na porção açúcar apresentam deslocamentos semelhantes δ 3,58 e 3,38 (valores observados para o composto **41**). No espectro de RMN de ^{1}H de **42** foi observado um único sinal em δ 3,47 referente a OMe. Com o intuito de se compreender a qual porção pertencia o grupo OMe, foi realizado um experimento HMBC, o qual demonstrou o acoplamento entre o hidrogênio H1' e o carbono metoxílico presente na unidade carboidrato (**42**, Esquema 13).

Como relatado anteriormente, a gatifloxacina encontra-se sob a forma de uma mistura racêmica. Desta forma, o acoplamento entre esta mistura e o composto **38** gerou dois novos diastereoisômeros, os quais foram separados e identificados por CLUE/EM (cromatografia líquida de ultra eficiência acoplada ao espectrômetro de massas). A mistura dos dois diastereoisômeros apresentou no cromatograma de CLUE um pico com tempo de retenção de 2,42 min. e outro com tempo de retenção de 2,48 min. (Figura 31).

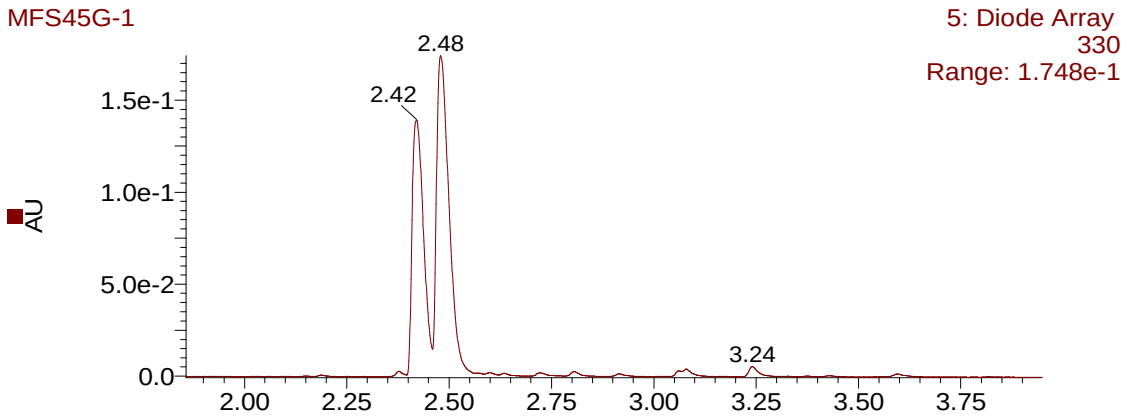


Figura 31. Cromatograma de CLUE, separação dos diastereoisômeros de **42**.

A Figura 32 apresenta dois espectros de massa referentes aos diastereoisômeros representados pelos picos 1 e 2, presentes no cromatograma da Figura 31. Nos dois espectros observam-se o mesmo valor para o pico principal m/z = 664,3 correspondente ao íon molecular $[M + H]^{+}$ bem como a mesma proporção relativa para os picos de composição isotópica, aproximadamente 34% para m/z = 665,3 e 9% para m/z = 666,3.

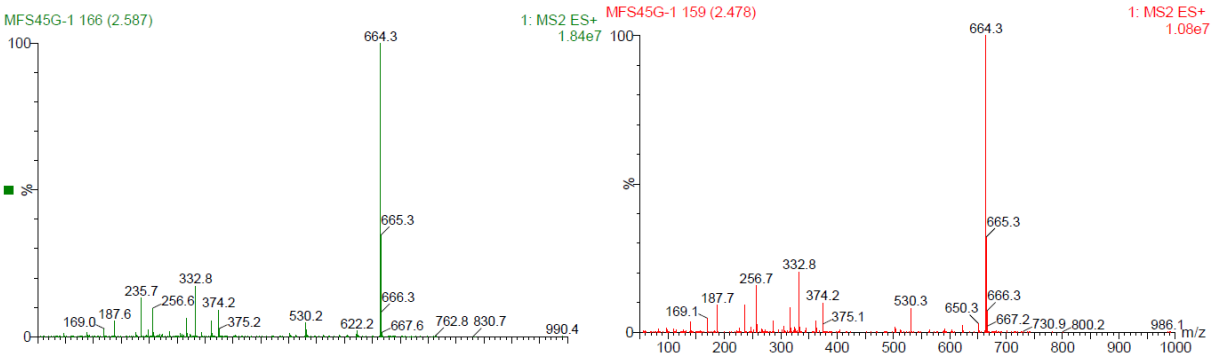


Figura 32. Espectro de massas para os picos 1 e 2 (diastereoisômeros de **42**).

Para a caracterização do composto **42** foi realizada também espectrometria de massas de alta resolução (HRMS-ESI). O valor encontrado foi m/z = 664,2493 para o íon molecular $[M + H]^+$ concordando com o valor calculado m/z = 664,2518.

Os compostos **39** e **41** foram também devidamente caracterizados. No espectro no infravermelho do derivado **39** observa-se uma banda intensa em 1746 cm^{-1} atribuída à deformação axial das ligações C=O dos grupos ácido carboxílico e acetila. Observa-se também a presença de uma banda em 1626 cm^{-1} referente a deformação axial da ligação C=O da cetona presente em C4.

A análise do espectro de RMN de ^1H do composto **39** (Figura 32), com o auxilio dos mapas de correlações COSY, HMBC e HMQC, permitiu a atribuição dos diferentes sinais. Para a porção açúcar observam-se entre *δ* 2,00-2,07 a presença de três simpletos que foram atribuídos aos hidrogênios dos grupos acetila, em *δ* 3,54 um simpleto referente aos hidrogênios da metoxila anomérica e em *δ* 3,99; 4,87; 4,92; 5,10 e 5,47 os sinais referentes a H5', H2', H1', H4' e H3, respectivamente. Para a porção núcleo quinolônico observa-se, dentre outros sinais, dois dupletos centrados em *δ* 7,33 e *δ* 7,93 referentes aos hidrogênios H8, e H5, respectivamente. Observam-se também em *δ* 8,71 um sinal referente ao hidrogênio H2.

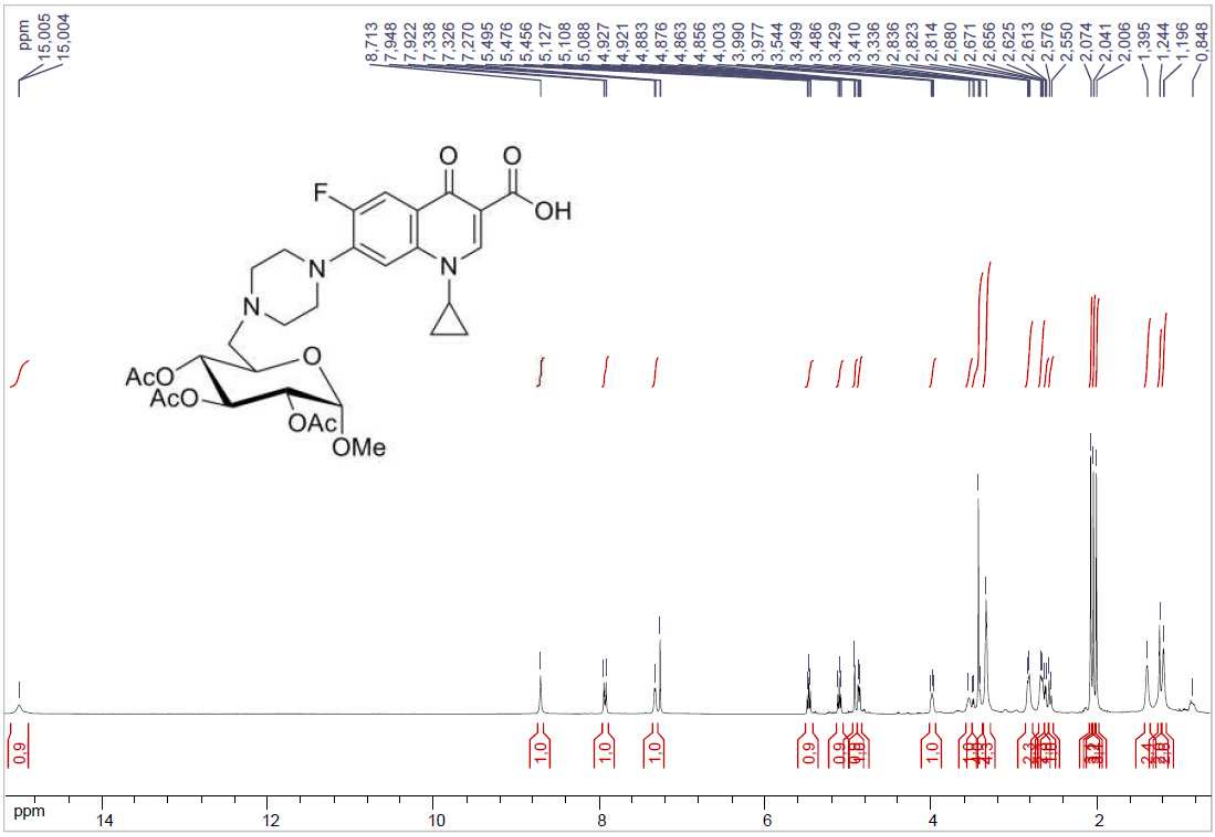


Figura 33. Espectro de RMN de ^{1}H do composto **39** em $CDCl_3$, 300 MHz.

A Figura 34 mostra uma superposição entre os espectros de RMN de ^{13}C e DEPT 135 para o composto **39**. Em *δ* 8,4 observa-se um sinal referente aos carbonos metilênicos do grupo ciclopropila. Em *δ* 49,9 e 50,0 observam-se dois sinais referentes a dois carbonos do ciclo piperazina. Os picos relativos aos outros dois grupos CH_2 do ciclo piperazila aparecem superpostos em *δ* 54,0. O sinal referente ao carbono CH_2N da porção açúcar aparece em *δ* 58,3.

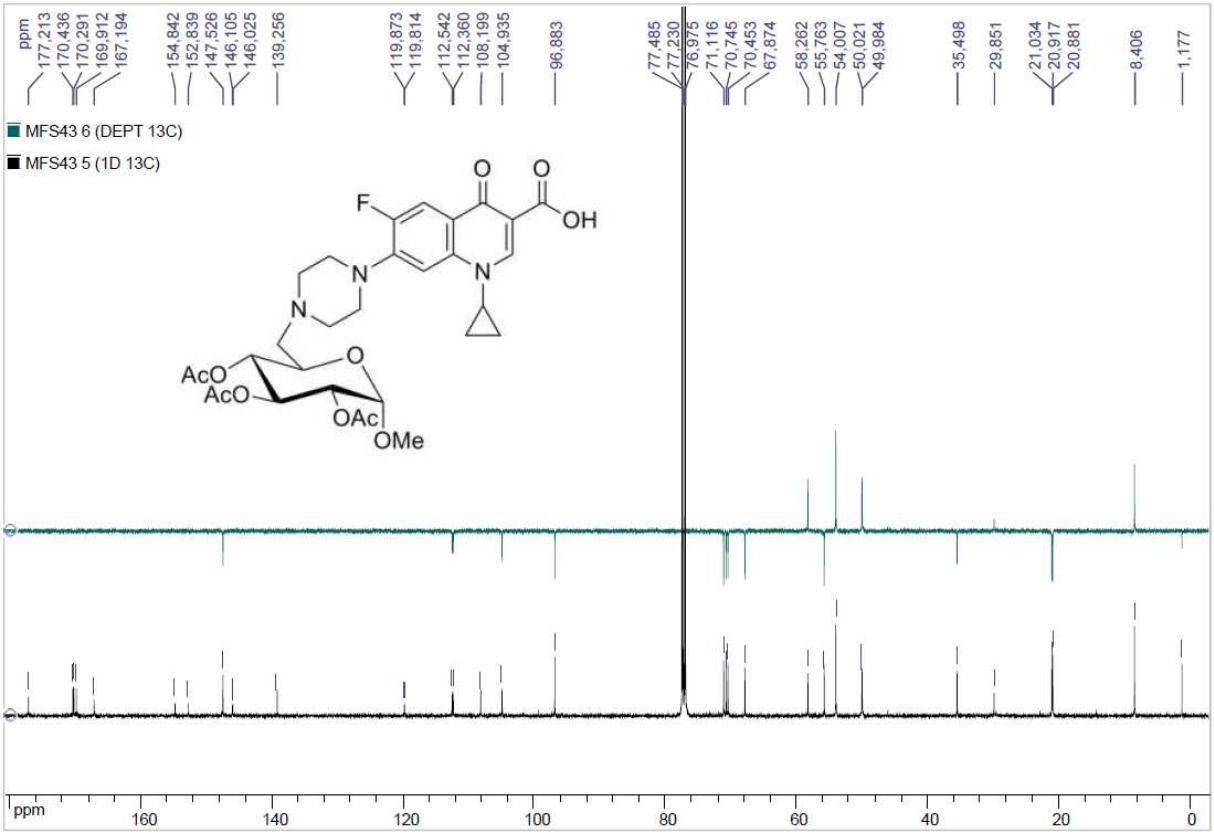


Figura 34. Espectros composto **39**, RMN de ^{13}C e DEPT em $CDCl_3$, 300 MHz.

No espectro vibracional na região do infravermelho do composto **41** destacam-se as seguintes bandas: em 1747 cm^{-1} uma banda intensa referente aos estiramentos $C{=}O_{Ac}$ e $C{=}O_{ác.\ carboxílico}$ e em 1619 cm^{-1} uma banda intensa atribuída ao estiramento $C{=}O_{cetona}$.

A análise por espectrometria de massas de alta resolução (HRMS-ESI) forneceu para o pico referente a molécula protonada $[m + H]^+$ m/z = 704,2830, em acordo com o valor calculado para $[m + H]^+$ m/z = 704,2831.

No espectro de RMN de ^1H de **41** destacam-se, para a porção açúcar, os seguintes picos: entre δ 1,98-2,05 três singletos (9H) referentes aos hidrogênios dos grupos acetila; em δ 3,38 um singleto referente aos hidrogênios da metoxila anomérica; em δ 4,76 um dupleto duplo com J = 3,4 e 10 Hz referente ao hidrogênio H2'' e em δ 4,83; 4,89 e 5,39 três simpletos referentes aos hidrogênios H1'', H4'' e H3'',

respectivamente. Para a porção moxifloxacina destacam-se: em δ 7,81 um dupleto com *J* = 13,8 Hz referente ao acoplamento H5-F; em *δ* 8,78 um simpleto referente ao hidrogênio H2 e em *δ* 15,11 um simpleto referente ao hidrogênio do ácido carboxílico.

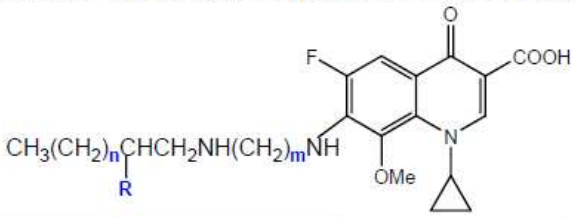
No espectro de RMN de ^{13}C de **41** destacam-se, para a porção açúcar, os seguintes picos: em *δ* 20,9 um pico referente a três carbonos metílicos dos grupos acetila; em *δ* 96,7 um pico referente ao carbono anomérico; em *δ* 169,9; 170,3 e 170,4 três sinais referentes aos carbonos carbonílicos dos grupos acetila.

1.5. Atividade biológica e modelagem molecular

Todos os derivados fluoroquinolônicos apresentados nesse capítulo foram avaliados quanto à sua atividade biológica contra o *Mycobacterium tuberculosis*. Os derivados possuindo *N*-alquildiaminas na posição C-7 do núcleo quinolônico, apresentados na primeira parte desse capítulo, foram também testados contra 15 diferentes linhagens de bactérias que apresentam uma relevância clínica e microbiológica. Destes 15 microrganismos mencionados 11 são Gram-negativos e 4 Gram-positivos. Os testes para avaliação da atividade antimicobacteriana dos compostos **14** a **25** foram realizados nos laboratórios de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - IPEC da FioCruz - RJ, utilizando a metodologia MABA. Os resultados são apresentados sob a forma de concentração inibitória mínima (CIM) e comparados com as drogas de referência Gati- e Moxifloxacina.

Os derivados fluoroquinolônicos *N*-alquilados se mostraram eficazes no combate *in vitro* ao *M. tuberculosis* (Tabela 5).[43] Um maior destaque é dado ao derivado **23** (CIM = 0,31 µg/mL) que demonstrou ser mais ativo que a moxifloxacina (CIM = 0,5 µg/mL), uma importante quinolona que se encontra em fase III de testes clínicos ocupando o topo do ranking na busca de novas drogas no combate à tuberculose.[47]

Tabela 5. Estrutura e atividade antimicobacteriana (CIM em µg/mL)



Composto	m	n	R	(CIM) contra *M. tuberculosis* H_{37}RvATCC	Cadeia carbônica
14	2	3	H	50	6
15	2	3	Et	0,62	8
16	2	5	H	12,5	8
17	2	7	H	0,62	10
18	2	9	H	1,25	12
19	2	11	H	6,25	14
20	3	3	H	50	6
21	3	3	Et	0,62	8
22	3	5	H	1,25	8
23	3	7	H	0,31	10
24	3	9	H	0,62	12
25	3	11	H	0,62	14
Gatifloxacina				0,12	
Moxifloxacina				0,5	

O Gráfico 1 apresenta uma comparação entre os resultados obtidos para a atividade biológica dos derivados não ramificados possuindo como espaçador 2 ou 3 átomos de carbono entre os grupos amino. Pelo gráfico pode-se observar que todos os compostos possuindo um espaçador com 3C apresentaram uma melhor atividade antimicobacteriana que o respectivo análogo possuindo um espaçador com 2 átomos de carbono. Atualmente quase todos os derivados fluoroquinolônicos utilizados em clínica médica apresentam um substituinte cíclico em C7, nos quais os nitrogênios encontram-se separados por dois átomos de carbono. Desta forma, apesar de poucos os exemplos aqui apresentados, tais resultados podem vir a servir como novas diretrizes para trabalhos futuros.

Observa-se ainda, no Gráfico 1, que a lipofilia desempenha um papel importante na atividade biológica destes derivados. Os compostos menos lipofílicos (6C) apresentaram menor atividade antimicobacteriana, essa atividade foi superior com a

introdução de dois átomos de carbono (8C). Entretanto, os melhores resultados foram obtidos para os derivados que possuíam uma cadeia alquílica contendo 10 átomos de carbono. Com o aumento progressivo da lipofilia (12C e 14C) observa-se um decaimento na atividade biológica, o que nos leva a concluir que o aumento excessivo da lipofilia não favorece a ação destes compostos, possívelmente dificultando a penetração dos mesmos através da parede celular.

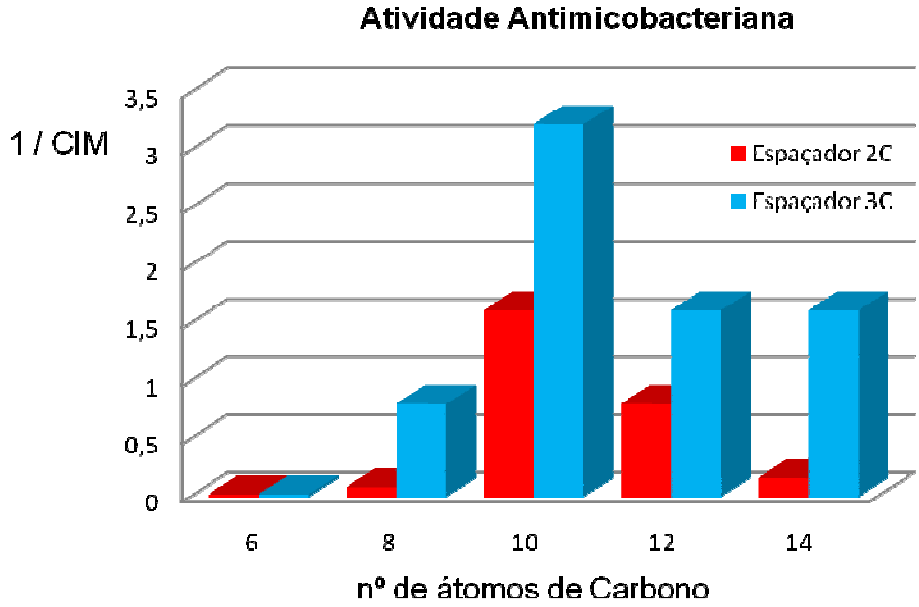


Gráfico 1. Atividade antimicobacteriana dos derivados de cadeia carbônica linear.

A Tabela 6 apresenta os valores de CIM_{90} em µg/mL para os compostos **14**-**25**, testados contra 15 diferentes microorganismos.[48] Estes testes foram realizados nos laboratórios do departamento de Parasitologia, Microbiologia, e Imunologia do ICB-UFJF. Dentre os resultados obtidos destacam-se, contra o *Micrococus lentus*, os compostos: **17** com valor de CIM igual ao da gatifloxacina; **23** que apresentou-se 8 vezes mais ativo, e principalmente **22** que mostrou-se 16 vezes mais ativo que a gatifloxacina. Contra o *Staphylococcus aureus*, destacam-se, os derivados **23** e **24** que demonstraram ser duas vezes mais ativos que a gatifloxacina. Dentre os demais compostos alguns apresentaram baixos valores de CIM, mas nenhum deles apresentou valor inferior ao da gatifloxacina. Em suma, os melhores resultados foram obtidos para

os compostos que possuíam um espaçador contendo três átomos de carbono e uma cadeia alquila contendo entre 8 e 10 átomos de carbono.

Tabela 6. Atividade antimicobacteriana *in vitro*

		Concentração Inibitória Mínima – CIM (µ/mL)												
	Bactéria	**Compostos**												
		14	**15**	**16**	**17**	**18**	**19**	**20**	**21**	**22**	**23**	**24**	**25**	**Gat**
Gram(+)	*S. epidermidis*	Nd	16	16	16	nd	nd	4	8	1	4	8	8	0,062
	M. lentus	4	8	2	1	16	>16	4	4	0,062	0,125	8	8	1
	S. Aureus	16	8	4	8	16	16	16	2	2	0,5	0,5	4	1
	E. faecalis	nd	8	8	16	nd	nd	16	16	8	>16	0,2	4	0,25
Gram(-)	*S. sonei*	>16	8	2	2	>16	>16	nd	>16	2	8	nd	nd	0,25
	E. cloacae	8	4	2	2	16	16	nd	>16	>16	>16	nd	nd	0,25
	C. freundii	nd	>16	8	16	nd	nd	nd	4	8	8	nd	nd	0,5
	K. pneumoniae	nd	16	>16	16	nd	nd	nd	>16	>16	>16	nd	nd	0,5
	E. aerogenes	8	>16	2	1	8	16	nd	16	>16	>16	nd	nd	0,062
	S. tiphy	nd	16	4	>16	nd	nd	nd	16	4	8	nd	nd	0,125
	P. mirabilis	nd	>16	4	8	nd	nd	nd	>16	16	16	nd	nd	0,062
	S. marscensces	nd	>16	>16	>16	nd	nd	nd	>16	>16	>16	nd	nd	0,062
	E. coli	nd	16	16	>16	nd	nd	4	8	2	0,256	16	>16	0,062
	P. stuartii	>16	16	2	>16	>16	>16	nd	>16	>16	16	nd	nd	0,125
	P. aeruginosa	nd	16	>16	>16	nd	nd	nd	16	16	>16	Nd	nd	0,125

n.d; não determinado baseado em altos valores de CIM obtido para outras bactérias.

Os derivados contendo uma porção carboidrato em suas estruturas foram também avaliados, em parceria com o NIAID (National Institute of Allergy and Infectious Diseases) quanto as suas atividades biológicas contra o *M. tuberculosis*. Para estes testes utilizou-se a metodologia MABA.[49] Os melhores resultados foram observados para os compostos **36** e **37**, produtos do acoplamento do derivado da galactose com os antibióticos gati- e moxifloxacina, respectivamente, e para o composto **39**, produto do

acoplamento entre a ciprofloxacina e o derivado acetilado do glicopiranosídeo de metila (Tabela 7).[50]

Tabela 7. Atividade antimicobacteriana dos derivados condensados com carboidratos.

Composto	CIM µg/mL	IC_{50} µm	IC_{90} µm	% inibição do crescimento
35	10	8,4	8,96	42,80
±36	2,5	2,46	2,78	40,08
37	2,5	2,28	2,60	62,42
39	2,5	1,94	1,97	67,69
41	nd	nd	nd	nd
±42	>10	nd	nd	-12,73
32	>10	nd	nd	-12,99
33	>10	nd	nd	-17,61
34	>10	nd	nd	-10,89
Ciprofloxacina	0,6	_	_	_
Gatifloxacina	0,1	_	_	_
Moxifloxacina	0,1	_	_	_

n.d; não determinado.

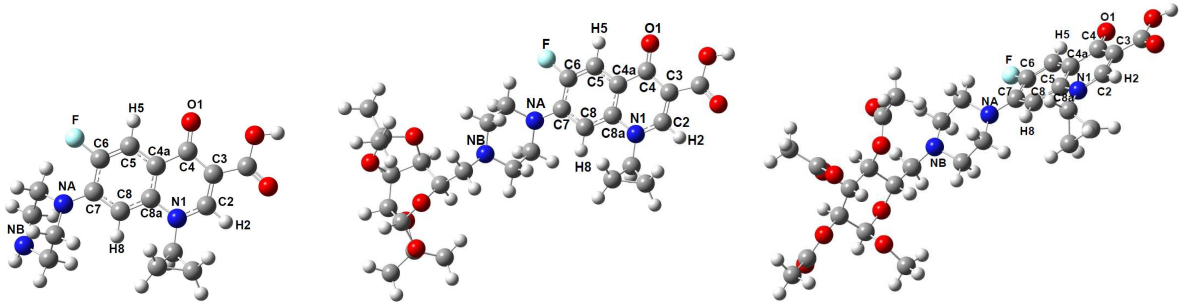
A fim de racionalizar os resultados obtidos para a atividade biológica destes compostos, cálculos teóricos foram realizados para cipro-, gati- e moxifloxacina e para os derivados **35** e **39**, onde 1.000 conformações foram geradas para cada uma destas estruturas, utilizando o método Randon Search Monte Carlo[51] e otimizadas pelo PRCG (molecular mechanics minimization) utilizando o programa macromodel (versão 5.5)[52] com o campo de força MM2.*[53] Estas investigações foram realizadas em colaboração com a Dra. Marie Elise Tran Huu Dau no ICSN-CNRS-França e forneceram as conformações mais estáveis (Figura 35).

Um gradiente de otimização *ab initio* usando B3LYP/631G basis set[54-57] destas estruturas foi feito usando o programa Gaussian 03.[58] As cargas atômicas de Mulliken foram analizadas a fim de se estabelecer parâmetros que possam atuar como moduladores da atividade biológica (Tabela 8).

O ponto de distinção entre os compostos estudados foram os substituintes em C7 e C8. As primeiras investigações[29] demonstraram que C7 era a posição mais versátil para a introdução de substituintes e que um sistema cíclico contendo uma amina secundária ou terciária é usualmente melhor. Os efeitos benéficos geralmente são: uma maior potência e uma melhoria nas propriedades farmacocinéticas. Uma metoxila em C8 geralmente aumenta a potência. Devido a presença de um grupo *O*-metil em C8, as cargas atômicas de Mulliken em C8a são maiores para gatifloxacina e moxifloxacina (+0,37) do que para a ciprofloxacina e os compostos **35** e **39** (+0,34).

Além disso, observou-se também que cargas atômicas de Mulliken em C7 são menores para gati- e moxifloxacina e para o composto **39** (+0,29; +0,30) do que para a ciprofloxacina e o composto **35** (+0,33) e que as cargas atômicas de Mulliken no átomo de nitrogênio NA é menor para o composto **39** (-0,60) do que para a ciprofloxacina e o composto **35** (-0,62).

Estes resultados prévios fazem parte de um trabalho mais completo que se encontra em andamento, no qual um maior número de moléculas, incluindo as que foram apresentadas na primeira parte deste trabalho, será investigado.



Ciprofloxacina **Composto 35** **Composto 39**

Figura 35. Conformações mais estáveis para ciprofloxacina e para os derivados **35** e **39**

Tabela 8. Cargas atômicas de Mulliken em e.

	Gati	**Moxi**	**Cipro**	**Composto 35**	**Composto 39**
CIM	0,1	0,5	1	10	2,5
N1	-0,72	-0,72	-0,71	-0,71	-0,71
C2	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11
H2	0,22	0,22	0,21	0,21	0,21
C3	0,03	0,03	0,02	0,02	0,02
C4	0,25	0,25	0,26	0,26	0,26
O1	-0,43	-0,43	-0,43	-0,43	-0,43
C4a	0,003	0,0004	0,02	0,02	0,02
C8a	**0,37**	**0,37**	**0,34**	**0,34**	**0,34**
C5	-0,18	-0,18	-0,19	-0,19	-0,19
H5	0,19	0,20	0,19	0,19	0,19
C6	0,26	0,26	0,26	0,26	0,27
F	-0,33	-0,33	-0,33	-0,33	-0,33
C7	**0,29**	**0,29**	0,33	0,33	**0,30**
C8	0,19	0,20	-0,17	-0,17	-0,17
O8	-0,55	-0,55			
H8			0,15	0,15	0,15
***NA**	-0,61	-0,64	-062	-0,62	**-0,60**
***NB**	-0,58	-0,56	-0,57	-0,49	-0,48
HB	0,27	0,29	0,29		

*NA = N-fluoroquinolona

*NB = N-carboidrato

1.6. Conclusão

Neste primeiro capítulo foi descrita a síntese de 21 compostos inéditos sendo 12 derivados fluoroquinolônicos possuindo diaminas *N*-alquiladas na posição C7 do núcleo quinolônico (compostos **14**-**25**) e 9 análogos da cipro-, gati- ou moxifloxacina possuindo uma unidade carboidrato acoplada, seja através da amina livre das mesmas, seja pela condensação de diaminoaçúcares com o difluoreto **13** (compostos **32**-**37**, **39**, **41** e **42**). Para os derivados condensados com carboidratos, a irradiação de M.O. demonstrou ser essencial para que estes fossem obtidos em bons rendimentos.

Os derivados FQs contendo diaminas *N*-alquiladas (**14**-**25**) apresentaram-se mais ativos contra o *M. tuberculosis*. Dentre estes os que possuíam um espaçador contendo 3 átomos de carbono apresentaram-se mais ativos do que os seus respectivos análogos possuindo um espaçador com 2 átomos de carbono. Este mesmo comportamento foi observado contra outros microrganismos. Estes resultados podem contribuir para a abertura de novas perspectivas na busca por derivados FQs mais eficazes, uma vez que a maioria dos compostos dessa classe, atualmente comercializados, possui um espaçador contendo 2 átomos de carbono entre os grupos amino.

Com relação à lipofilia, os valores de CIM_{90} obtidos para os compostos com cadeia alquílica contendo 6C foram muito maiores que os obtidos para todos os outros análogos (6C-CIM_{90} = 50 µg/mL >>> 8-14C-CIM_{90} = 12,5-0,31 µg/mL). Estes resultados reforçam o princípio de que este aspecto é de grande relevância no planejamento de novos análogos FQs bioativos, estando possivelmente relacionado a penetração da droga através da parede celular da micobactéria. Entretanto, estes mesmos resultados demonstraram ainda que o aumento excessivo da lipofilicidade provoca um aumento da CIM_{90} (6-8C-CIM_{90} = 50-1,25 >> 10C-CIM_{90} = 0,31 < 12-14C-CIM_{90} = 0,61)µg/mL diminuindo a atividade antimicobacteriana desses compostos (esses valores de CIM_{90} referem-se aos derivados com espaçador contendo 3C).

1.7. Parte experimental

1.7.1. Materiais e métodos

Os valores, de poder rotatório específico, foram mensurados em um polarímetro JASCO P-1010 (ICSN-França).

Os valores de faixa de fusão foram obtidos em um aparelho digital MQAPF-Microquímica no Departamento de Química, ICE, UFJF e em um aparelho Buchi B-540 (ICSN-França).

As análises elementares dos compostos sintetizados neste trabalho foram realizadas na Central Analítica do Instituto de Química da Universidade de São Paulo (USP).

Os espectros na região do IV foram obtidos em um espectrofotômetro BOMEM-FT-IR MB-120 no Departamento de Química da UFJF ou em espectrofotômetro Perkin-Elmer BX FT-IR (ICSN-França).

Para obtenção dos espectros de massas de alta resolução (ESI-HRMS) foi utilizado um espectrômetro Micromass LCT (ICSN-França) e a técnica escolhida neste caso foi a ionização por eletrospray (ESI).

Para as reações monitoradas por cromatografia em camada delgada de sílica (CCDS) dos compostos sintetizados na UFJF foi utilizado sílica-gel 60GF_{254} MERCK sobre lâmina de vidro e, para os compostos sintetizados no ICSN-França, foi utilizado cromatofolhas de sílica-gel 60 F_{254} MERCK em suporte de alumínio.

Para a purificação dos compostos por CCS foi utilizado sílica-gel 0,063-0,200mm/70-230 mesh ASTM e 0,2-0,5 mm Merck para os compostos purificados na UFJF. Os compostos sintetizados no ICSN-França foram purificados por cromatografia flash.[59] Como reveladores foram utilizados: solução etanólica de ácido sulfúrico à 20% v/v, vapores de iodo, solução etanólica de ninidrina a 30% p/v, solução etanólica de ácido fosfomolibídico 10% p/v e lâmpada com comprimento de onda na região do UV (254nm).

Os espectros de RMN de ^{1}H e de ^{13}C foram obtidos em um aparelho BRUKER *AVANCE* ACX300 (300 MHz para ^{1}H e 75 MHz para ^{13}C) no Departamento de Química-UFJF, ou em um espectrofotômetro BRUKER AC300 ou AC500 (500 MHz para ^{1}H e 125 MHz para ^{13}C) no ICSN-França. Os deslocamentos químicos foram expressos em ppm tendo como referência o TMS ou em alguns casos o pico do solvente residual.

As reações conduzidas com aquecimento utilizando a irradiação por micro-ondas foram feitas em um forno de micro-ondas doméstico modelo (Newtech® MO1180, 2450 MHz) alimentação 120V/60MHz especialmente adaptado para síntese.

Os solventes orgânicos foram utilizados sem tratamento prévio ou foram destilados após o tratamento com agentes dessecantes, de acordo com os seguintes procedimentos:

Tetra-hirofurano (THF): refluxo na presença de sódio metálico e benzofenona como indicador.

Acetona: refluxo em presença de sulfato de sódio anidro sob atmosfera de argônio, seguido de destilação fracionada e estocagem em frasco com peneira molecular 4Å.

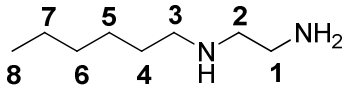
N,N-Dimetilformamida (**DMF**) **e Piridina:** destilação fracionada em presença de KOH e estocagem em frasco com peneira molecular 4Å.

N,N-Dimetilacetamida (**DMA**)**:** estocada em frasco com peneira molecular 4Å.

Diclorometano: destilação sob CaH_2.

1.7.2. Metodologia geral para a síntese das diaminas *N*-alquiladas

A uma solução etanólica (10 mL) de 1,2-etanodiamina (16,70 mL, 250 mmol) ou 1,3-propanodiamina (20,75 mL, 250 mmol) foi adicionado lentamente uma solução do respectivo cloreto de alquila (50 mmol). A mistura foi mantida sob agitação e refluxo por 24 horas e acompanhada por CCDS (eluente: diclorometano/metanol/NH_4OH 9:1:0,3, reveladores: iodo e ninidrina). Em seguida, o solvente foi eliminado sob pressão reduzida e o óleo resídual obtido foi dissolvido em 20 mL de diclorometano e submetido a uma extração com H_2O (3 X 20 mL). A fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo obtido, purificado por coluna cromatográfica (eluente: diclorometano/metanol), fornecendo as diaminas **1** a **12**.



1

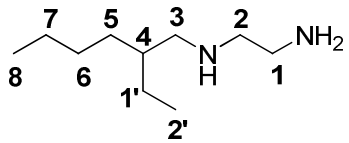
***N*-hexil-1,2-etanodiamina (1)**

Rendimento: 44%; **Aspecto físico:** óleo incolor; **FM:** $C_8H_{20}N_2$; **MM:** 144,26 g/mol

IV (CsI, ∇, cm^{-1}): 3362, 2915, 1560, 1462.

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ, 0,87 (t, 3H, *J* = 6,8 Hz, H8), 1,28 (s, 6H, H5, H6, H7), 1,48 (sl, 2H, H4), 1,88 (sl, 3H, NH_2 e NH), 2,59 (t, 2H, *J* = 7,2 Hz, H3), 2,68 (t, 2H, *J* = 5,7 Hz, H2), 2,81 (t, 2H, *J* = 5,7 Hz, H1).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ 14,2 (C8), 22,8 (C7), 27,2-32,1 (C4, C5, C6); 41,7 (C1), 49,4-52,4 (C2 e C3).



2

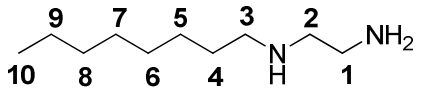
***N*-(2-etil-hexil)-1,2-etanodiamina (2)**

Rendimento: 53%; **Aspecto físico:** óleo incolor; **FM:** $C_{10}H_{24}N_2$; **MM:** 172,31 g/mol

IV (CsI, ∇, cm^{-1}): 3370, 2930, 1460, 1620.

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): *δ*, 0,89 (m, 6H, H8 e H2'), 1,28-1,34 (m, 7H, H4, H5, H6, H1'), 1,91 (sl, 3H, NH_2 e NH), 2,46 (d, 2H, *J* = 7,0 Hz, H3), 2,63 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz, H1), 2,77 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz, H2).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): *δ* 10,5 (C2'), 13,9 (C8), 22,8 e 24,1 (C1' e C7) , 28,7-31,1 (C6 e C5), 39,1 (C4), 41,3(C1) 52,4 e 52,7 (C2 e C3).



3

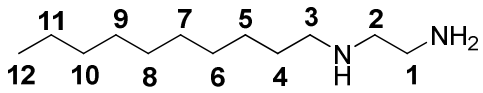
***N*-octil-1,2-etanodiamina (3)**

Rendimento: 48%; **Aspecto físico:** óleo incolor; **FM:** $C_{10}H_{24}N_2$; **MM:** 172,31 g/mol

IV (CsI, ∇, cm^{-1}): 3385, 2960, 2859, 1570, 1469.

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): *δ*, 0,90 (t, 3H, *J* = 6,8 Hz, H10), 1,30 (m, 10H, H5, H6, H7, H8, H9), 1,60 (m, 2H, H4), 2,71 (t, 2H, *J* = 7,3 Hz, H3), 2,83-2,89 (m, 2H, H2), 2,99 (m, 2H, H1).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): *δ* 14,0 (C10), 22,6 (C9), 27,2-29,4 (C5, C6, C7, C8); 31,7 (C4),40,0 (C1), 49,2-50,2 (C2 e C3).



4

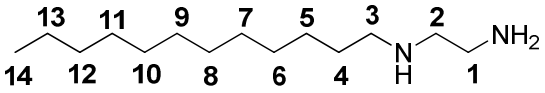
***N*-decil-1,2-etanodiamina (4)**

Rendimento: 56%; **Aspecto físico:** óleo incolor; **FM:** $C_{12}H_{28}N_2$; **MM:** 200,36 g/mol

IV (CsI, ∇, cm^{-1}): 3371, 2957, 2860, 1570, 1470.

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): *δ*, 0,79 (t, 3H, *J* = 6,7 Hz, H12), 1,17 (m, 14H, H5-H11), 1,41 (m, 5H, NH, NH_2 e H4), 2,50 (t, 2H, *J* = 6,8 Hz, H3), 2,56 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz, H2), 2,70 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz, H1).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): *δ* 13,9 (C12), 22,5 (C11), 27,2-30,1 (C5 -C10); 31,7 (C4),41,6 (C1), 49,8-52,5 (C2 e C3).



5

***N*-dodecil-1,2-etanodiamina (5)**

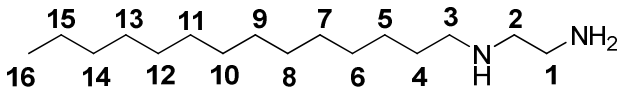
Rendimento: 45%; **Aspecto físico:** sólido branco; **FM:** $C_{14}H_{32}N_2$; **MM:** 228,42 g/mol

FF: 36-40 ºC

IV (KBr, ∇, cm^{-1}): 3370, 2956, 2853, 1569, 1470.

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): *δ* 0,83 (t, 3H, *J* = 7,0 Hz, H14), 1,21 (sl, 18H, H5-H13), 1,44 (m, 2H, H4), 2,02 (sl, 3H, NH e NH_2), 2,55 (t, 2H, *J* = 7,2 Hz, H3), 2,62 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz, H2), 2,75 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz, H1).

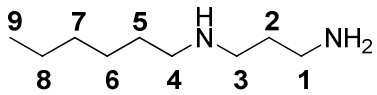
RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): *δ* 13,9 (C14), 22,5 (C13), 27,2 (C12), 29,2-29,7 (C5 -C11); 31,8 (C4),41,1 (C1), 49,6-51,7 (C2 e C3).



6

_N_-tetradecil-1,2-etanodiamina (6)

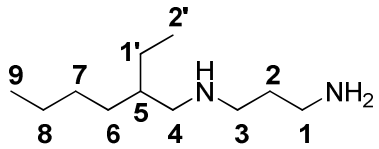
Rendimento: 52%; **Aspecto físico:** sólido branco; **FM:** $C_{16}H_{36}N_2$; **MM:** 256,47 g/mol
FF: 53-57 ºC
IV (KBr, ∇, cm^{-1}): 3420, 2954, 2850, 1652, 1468.
RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): *δ*, 0,87 (t, 3H, *J* = 6,5 Hz, H16), 1,18-1,37 (m, 22H, H5-H15), 1,43-1,54 (m, 2H, H4), 2,45 (sl, 3H, NH e NH_2), 2,59 (t, 2H, *J* = 7,2 Hz, H3), 2,69 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz, H2), 2,81 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz, H1).
RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): *δ* 14,2 (C16), 22,8 (C15), 27,4 (C14), 29,5-30,0 (C5 - C13); 32,0 (C4),41,5 (C1), 49,9-52,2 (C2 e C3).



7

_N_-hexil-1,3-propanodiamina (7)

Rendimento: 45%; **Aspecto físico:** óleo incolor; **FM:** $C_9H_{22}N_2$; **MM:** 158,28 g/mol
IV (CsI, ∇, cm^{-1}): 3360, 2920, 1560, 1461.
RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): *δ*, 0,76 (t, 3H, *J* = 7,0 Hz, H9), 1,37 (m, 6H, H6, H7, H8), 1,56 (qui, 2H, *J* = 7,0 Hz, H2), 1,96 (s, 3H, NH_2 e NH), 2,48 (t, 2H, *J* = 7,3 Hz, H4), 2,56 (t, 2H, *J* = 7,0 Hz, H3), 2,65 (t, 2H, *J* = 7,0 Hz, H1).
RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): *δ* 14,0 (C9), 22,6 (C8), 27,0-29,9 (C6 e C7); 31,7 e 33,5 (C2 e C5), 40,5 (C1), 50,1-47,8 (C3 e C4).



8

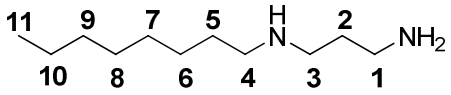
***N*-(2-etil-hexil)-1,3-propanodiamina (8)**

Rendimento: 48%; **Aspecto físico:** óleo incolor; **FM:** $C_{11}H_{26}N_2$; **MM:** 186,34 g/mol

IV (CsI, ∇, cm^{-1}): 3382, 2958, 1467, 1562.

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): *δ*, 0,78 (m, 6H, H9 e H2'), 1,10-1,30 (m, 9H, H5-H8 e H1'), 1,54 (qui, 2H, *J* = 6,9 Hz, H2), 2,01 (sl, 3H, NH e NH_2) 2,37 (d, 2H, *J* = 6,2 Hz, H4), 2,54 (t, 2H, *J* = 7,0 Hz, H3), 2,66 (t, 2H, *J* = 7,0 Hz, H1).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): *δ* 10,8 (C2'), 14,1 (C9), 23,1 (C8), 24,4 (C1') 28,9 (C7), 31,3 (C6), 39,2(C5), 40,5 (C1), 48,2 e 53,3 (C3 e C4).



9

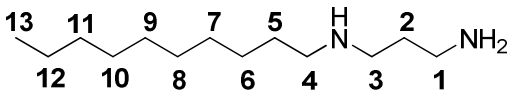
***N*-octil-1,3-propanodiamina (9)**

Rendimento: 44%; **Aspecto físico:** óleo incolor; **FM:** $C_{11}H_{26}N_2$; **MM:** 186,34 g/mol

IV (CsI, ∇, cm^{-1}): 3352, 2956, 2855, 1635, 1470.

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): *δ*, 0,87 (t, 3H, *J* = 6,9 Hz, H11), 1,27 (m, 10H, H6, H7, H8, H9, H10), 1,49 (m, 2H, H5), 1,68 (qui, 2H, *J* = 7,0 Hz, H2), 2,60 (t, 2H, *J* = 7,3 Hz, H4), 2,69, (t, 2H, *J* = 7,0 Hz, H3), 2,79 (t, 2H, *J* = 7,0 Hz, H1).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): *δ* 14,2 (C11), 22,8 (C10), 27,5-30,0 (C6, C7, C8, C9); 32,0 (C5 e C2),40,4 (C1), 47,9-50,2 (C3 e C4).



10

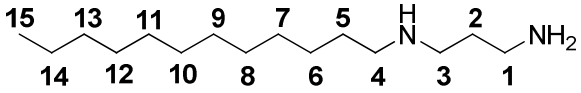
***N*-decil-1,3-propanodiamina (10)**

Rendimento: 52%; **Aspecto físico:** óleo incolor; **FM:** $C_{13}H_{30}N_2$; **MM:** 214,39 g/mol

IV (CsI, ∇, cm^{-1}): 3365, 2920, 2890, 1620, 1465.

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): *δ*, 0,85 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz, H13), 1,23 (sl, 14H, H6-H12), 1,44 (m, 2H, H5), 1,63 (qui, 2H, *J* = 6,8 Hz, H2), 2,56 (t, 2H, *J* = 6,8 Hz, H4), 2,64 (t, 2H, *J* = 6,8 Hz H3), 2,74 (t, 2H, *J* = 6,8 Hz, H1), 2,94 (sl, 3H, NH e NH_2).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): *δ* 14,2 (C13), 22,8 (C12), 27,5-30,1 (C6 -C11); 32,0 e 33,3 (C2 e C5),40,5 (C1), 47,8-50,2 (C3 e C4).



11

***N*-dodecil-1,3-propanodiamina (11)**

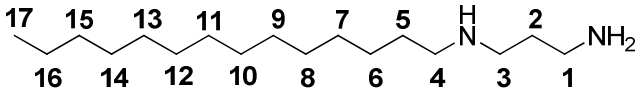
Rendimento: 53%; **Aspecto físico:** sólido branco; **FM:** $C_{15}H_{34}N_2$; **MM:** 242,44 g/mol

FF: 44-48 ºC

IV (KBr, ∇, cm^{-1}): 3401, 2956, 2853, 1633, 1486.

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): *δ*, 0,83 (t, 3H, *J* = 6,8 Hz, H15), 1,21 (sl, 18H, H6-H14), 1,43 (m, 2H, H5), 1,62 (m, 2H, H2) 1,92 (sl, 3H, NH e NH_2), 2,51 (t, 2H, *J* = 7,2 Hz, H4), 2,62 (t, 2H, *J* = 6,9 Hz, H3), 2,74 (t, 2H, *J* = 6,9 Hz, H1).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): *δ* 14,3 (C15), 22,8 (C14), 28,7 (C13), 29,5-30,9 (C6 -C12); 32,0 (C2 e C5),40,6 (C1), 48,0-50,4 (C3 e C4).



12

***N*-tetradecil-1,3-propanodiamina (12)**

Rendimento: 52%; **Aspecto físico:** sólido branco; **FM:** $C_{17}H_{38}N_2$; **MM:** 270,50 g/mol

FF: 47-52 ºC

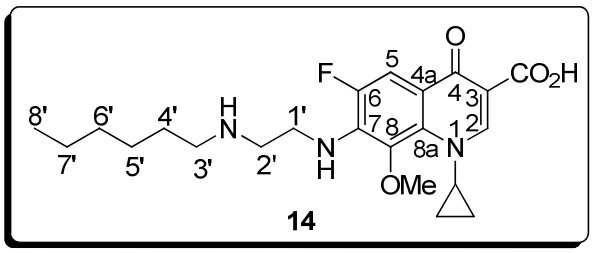
IV (KBr, ∇, cm^{-1}): 3350, 2960, 2890, 1570, 1469.

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ, 0,86 (t, 3H, *J* = 7,0 Hz, H17), 1,23 (m, 22H, H6-H16), 1,46 (m, 2H, H5), 1,66 (qui, 2H, *J* = 7,0 Hz, H2) 2,57 (t, 3H, *J* = 7,0 Hz, H4), 2,65 (t, 2H, *J* = 7,0 Hz, H3), 2,73 (m, 5H, NH, NH_2, H1).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ 14,3 (C17), 22,9 (C16), 27,6 (C15), 29,5-30,1 (C6 - C14); 32,1 e 33,4 (C2 e C5), 40,5 (C1), 47,9-50,2 (C3 e C4).

1.7.3. Metodologia geral para a síntese das fluoroquinolonas *N*-alquiladas.

A uma solução de 1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-di-hidro-8-metoxi-4-oxoquinolina-3-carboxílico **13** (29 mg, 1,0 mmol), solubilizado em 5 mL de acetonitrila foram adicionados, sucessivamente, trietilamina (0,13 mL; 1,0 mmol) e *N*-alquil-1,2-etanodiamina (1,0 mmol) ou *N*-alquil-1,3-propanodiamina (1,0 mmol). A mistura foi mantida sob agitação e refluxo por 24h quando foi evidenciado por CCDS o consumo completo do material de partida e a formação de um precipitado. Após o resfriamento da mistura reacional foi feita uma filtração. O sólido obtido foi exaustivamente lavado com acetonitrila, fornecendo os derivados fluoroquinolônicos **14** a **25** em 62-68% de rendimento.



14

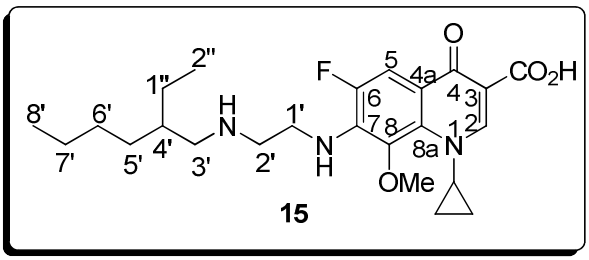
1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-[*N*'-hexil-*N,N*'-diaminoetano]-8-metoxi-1,4-diidroquinolina (14)

Rendimento: 67%; **Aspecto físico:** sólido branco; **FM:** $C_{22}H_{30}FN_3O_4$; **MM:** 419,22 g/mol, **Faixa de fusão:** 155-158ºC

IV (KBr, ∇, cm^{-1}) : 3253, 2930, 2857, 1617.

RMN de ^{1}H (300 MHz, Pi-d_5) δ : 0,83 (t, 3H, H-8', J = 7,0 Hz); 0,97 (m, 4H, $CH_{2c\text{-}Pr}$); 1,22 (m, 6H, H-5', H-6', H-7'); 1,46 (qui, 2H, H-4', J = 7,0 Hz); 2,61 (t, 2H, H-3', J = 7,0 Hz); 2,92 (t, 2H, H-2', J = 5,9 Hz); 3,68 (sl, 2H, H-1'); 3,78 (s, 3H, OMe); 3,97 (m, 1H, $CH_{c\text{-}Pr}$); 6,43 (sl, 1H, NH); 8,10 (d, 1H, H-5, J = 12,9); 8,83 (s, 1H, H-2).

RMN de ^{13}C (75,5, MHz Pi-d_5) δ : 10,0 (2 x $CH_{2c\text{-}Pr}$); 14,6 (CH_3); 23,2 (C-7'); 27,6 (C-5'); 30,9 (C-6'); 32,4 (C-4'); 40,4 ($CH_{c\text{-}Pr}$); 45,2 (C-1'); 50,2 (C-2', C-3'); 61,7 (OMe); 108,0 (C-3); 108,7 (d, C-5, $J_{C5\text{-}F}$ = 21,8 Hz); 117,2 (d, C-4a, $J_{C4a\text{-}F}$ = 7,6 Hz); 134,1 (C-8a); 138,1 (C-8); 138,8 (d, C-7, $J_{C7\text{-}F}$ = 11,7 Hz); 150,3 (C-2); 151,8 (d, C-6, $J_{C6\text{-}F}$ = 246,0 Hz); 167,4 (COOH); 177,6 (C-4).



15

1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-[*N*'-(2-etil-hexil)-*N,N*'-diaminoetano]-8-metoxi-1,4-diidroquinolina (15)

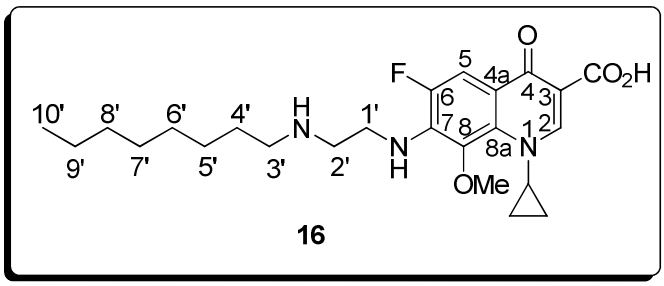
Rendimento: 64%; **Aspecto físico:** sólido branco; **FM:** $C_{24}H_{34}FN_3O_4$; **MM:** 447,25 g/mol, **Faixa de fusão:** 130-134ºC

AE (% Teórico / % Experimental) : C 63,81/64,20; H 7,93/7,99; N 8,93/8,91

IV (KBr, ∇, cm^{-1}) : 3254, 2926, 2854, 1616.

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 0,86 ($t_{superposto}$, 6H, H-8', H-2'', $J_{H8'-H7' = H2'' - H1''}$ = 7,0 Hz); 1,02 (m, 4H, $CH_{2c\text{-}Pr}$); 1,20 (m, 9H, H-5', H-4', H-6', H-7', H-1''); 2,59 (d, 2H, H-3', *J* = 5,7 Hz); 2,97 (t, 2H, H-2', *J* = 6,4 Hz); 3,64 (sl, 2H, H-1'); 3,72 (s, 3H, OMe) 3,98 (m, 1H, $CH_{c\text{-}Pr}$); 5,59 (sl, 1H, NH); 7,75 (d, 1H, H-5, *J* = 12,5 Hz); 8,70 (s, 1H, H-2).

RMN de ^{13}C (75,5 MHz, $CDCl_3$) δ : 9,7 (2 x $CH_{2c\text{-}Pr}$); 11,0 (CH_3-2''); 14,2 (CH_3-8'); 23,2 (C-1''); 24,5 (C-7'); 29,1-31,4 (C-5', C6'); 39,6 (CH-4', $CH_{c\text{-}Pr}$); 44,2 (C-1'); 49,4 (C-2'); 52,5 (C-3'); 61,4 (OMe); 107,4 (C-3); 108,3 (C-5, $J_{C5\text{-}F}$ = 22,3 Hz); 117,1 (d, C-4a, $J_{C4a\text{-}F}$ = 7,6 Hz); 133,3 (C-8a); 137,3 (C-8); 138,0 (d, C-7, $J_{C7\text{-}F}$ = 11,7); 149,5 (C-2); 151,0 (d, C-6, $J_{C6\text{-}F}$ = 246,6 Hz); 167,4 (COOH); 176,9 (C-4).



16

1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-[*N*'-octil-*N,N*'-diaminoetano]-8-metoxi-1,4-diidroquinolina (16)

Rendimento: 65%; **Aspecto físico:** sólido branco; **FM:** $C_{24}H_{31}FN_3O_4$; **MM:** 447,25 g/mol

Faixa de fusão: 166-167ºC

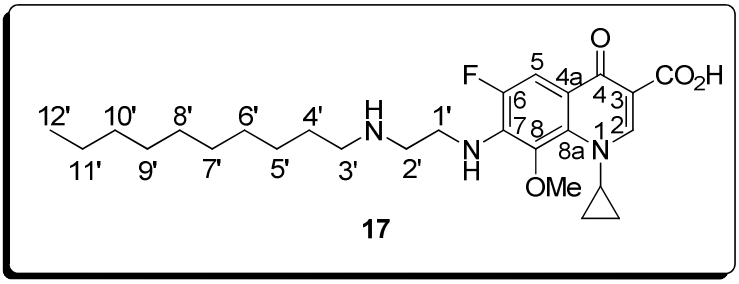
MS (ESI), m/z: téorico $[M + H]^+$ 448,5; experimental $[M + H]^+$ 448,5

MS/MS m/z: 448,5; 430,3; 410,3

IV (KBr, ∇, cm^{-1}) : 3255, 2926, 2854, 1615.

RMN de ^{1}H (300 MHz, Pi-d_5) δ : 0,85 (t, 3H, H-10', J = 7,0 Hz); 1,00 (m, 4H, $CH_{2c\text{-}Pr}$); 1,30 (m, 10H, H-5', H-6', H-7', H-8', H-9'); 1,50 (qui, 2H, H-4', J = 7,0 Hz); 2,63 (t, 2H, H-3', J = 7,0 Hz); 2,94 (t, 2H, H-2', J = 5,9 Hz); 3,71 (sl, 2H, H-1'); 3,79 (s, 3H, OMe); 3,99 (m, 1H, $CH_{c\text{-}Pr}$); 6,49 (sl, 1H, NH); 8,11 (d, 1H, H-5, J = 12,9 Hz); 8,84 (s, 1H, H-2).

RMN de ^{13}C (Pi-d_5, 75,5 MHz) δ : 10,0 (2 x $CH_{2c\text{-}Pr}$); 14,6 (CH_3); 23,2 (C-9'); 27,9 (C-5'); 29,9 - 30,9 (C-6', C-7', C-8'); 32,4 (C-4'); 40,4 ($CH_{c\text{-}Pr}$); 45,1 (C-1'); 49,1 (C-2', C-3'); 61,7 (OMe); 107,9 (C-3); 108,6 (d, C-5, $J_{C5\text{-}F}$ = 21,8 Hz); 117,0 (d, C-4a, $J_{C4a\text{-}F}$ = 7,6 Hz); 134,0 (C-8a); 137,4 (C-8); 138,0 (d, C-7, $J_{C7\text{-}F}$ = 11,7 Hz); 150,3 (C-2); 151,9 (d, C-6, $J_{C6\text{-}F}$ = 246,0 Hz); 167,4 (COOH); 177,6 (C-4).



17

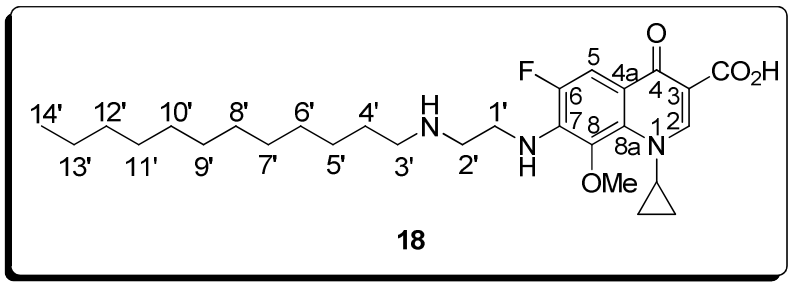
1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-[*N*'-decil-*N,N*'-diaminoetano]-8-metoxi-1,4-diidroquinolina (17)

Rendimento: 68%; **Aspecto físico:** sólido branco; **FM:** $C_{26}H_{38}FN_3O_4$; **MM:** 475,28 g/mol, **Faixa de fusão:** 163-164ºC

IV (KBr, ∇, cm^{-1}): 3257, 2925, 2854, 1618.

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 0,86 (t, 3H, H-12', J = 7,0 Hz); 1,02 (m, 4H, $CH_{2c\text{-}Pr}$); 1,20 (m, 14H, H-5', H-6', H-7', H-8', H-9', H-10', H-11'); 1,50 (qui, 2H, H-4', J = 7,0 Hz); 2,66 (t, 2H, H-3', J = 7,0 Hz); 2,96 (t, 2H, H-2', J = 5,9 Hz); 3,63 (sl, 2H, H-1'); 3,73 (s, 3H, OMe); 3,97 (m, 1H, $CH_{c\text{-}Pr}$); 5,47 (sl, 1H, NH); 7,80 (d, 1H, H-5, J = 12,5 Hz); 8,72 (s, 1H, H-2).

RMN de ^{13}C (75,5 MHz, $CDCl_3$) δ : 9,8 (2 x $CH_{2c\text{-}Pr}$); 14,3 (CH_3); 22,8 (C-11'); 27,4 (C-5'); 29,5 - 30,1 (C-6', C-7', C-8', C-9', C-10'); 32,0 (C-4'); 39,8 ($CH_{c\text{-}Pr}$); 44,6 (C-1'); 49,1-49,5 (C-2', C-3'); 61,5 (OMe); 107,7 (C-3); 108,4 (d, C-5, $J_{C5\text{-}F}$ = 21,8 Hz); 116,9 (d, C-4a, $J_{C4a\text{-}F}$ = 7,6 Hz); 133,4 (C-8a); 138,1 (C-8); 138,0 (d, C-7, $J_{C7\text{-}F}$ = 11,7 Hz); 149,6 (C-2); 151,5 (d, C-6, $J_{C6\text{-}F}$ = 246,0 Hz); 167,5 (COOH); 177,0 (C-4).



18

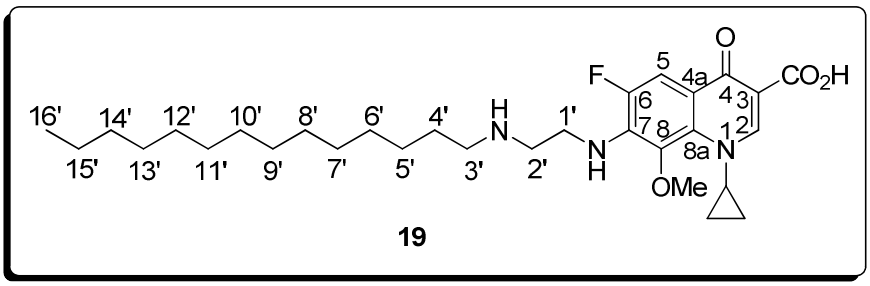
1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-[*N*'-dodecil-*N,N*'-diaminoetano]-8-metoxi-1,4-diidroquinolina (18)

Rendimento: 66%; **Aspecto físico:** sólido branco; **FM:** $C_{28}H_{42}FN_3O_4$; **MM:** 503,32 g/mol, **Faixa de fusão:** 171-172ºC

IV (KBr, ∇, cm^{-1}) : 3253, 2923, 2852, 1615.

RMN de ^{1}H (300 MHz, Pi-d_5) δ : 0,87 (t, 3H, H-14', J = 7,0 Hz); 0,99 (m, 4H, $CH_{2c\text{-}Pr}$); 1,25 (m, 18H, H-5', H-6', H-7', H-8', H-9', H-10', H-11', H-12', H-13'); 1,54 (qui, 2H, CH_2-4', J = 7,0 Hz); 2,67 (t, 2H, H-3', J = 7,0 Hz); 2,97 (t, 2H, H-2', J = 5,9 Hz); 3,72 (sl, 2H, H-1'); 3,80 (s, 3H, OMe); 3,98 (m, 1H, $CH_{c\text{-}Pr}$); 6,49 (sl, 1H, NH); 8,10 (d, 1H, H-5, J = 12,9 Hz); 8,85 (s, 1H, H-2).

RMN de ^{13}C (75,5 MHz, Pi-d_5) δ : 10,1 (2 x $CH_{2c\text{-}Pr}$); 14,6 (CH_3); 23,4 (C-13'); 28,1 (C-5'); 30,0 - 31,0 (C-6', C-7', C-8', C-9', C-10', C-11', C-12'); 32,6 (C-4'); 40,5 ($CH_{c\text{-}Pr}$); 45,2 (C-1'); 50,2 (C-2', C-3'); 62,0 (OMe); 108,1 (C-3); 108,9 (d, C-5, $J_{C5\text{-}F}$ = 21,8 Hz); 117,4 (d, C-4a, $J_{C4a\text{-}F}$ = 7,6 Hz); 134,2 (C-8a); 138,1 (C-8); 138,8 (d, C-7, $J_{C7\text{-}F}$ = 11,7 Hz); 150,3 (C-2); 152,1 (d, C-6, $J_{C6\text{-}F}$ = 246,0 Hz); 167,6 (COOH); 177,9 (C-4).



19

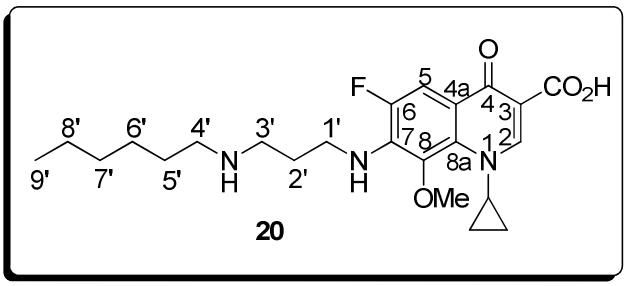
1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-[*N*'-tetradecil-*N,N*'-diaminoetano]-8-metoxi-1,4-diidroquinolina (19)

Rendimento: 68%; **Aspecto físico:** sólido branco; **FM:** $C_{30}H_{46}FN_3O_4$; **MM:** 531,35 g/mol**Faixa de fusão:** 168-171ºC

IV (KBr, ∇, cm^{-1}) : 3254, 2924, 2851, 1616.

RMN de ^{1}H (300 MHz, Pi-d_5) δ : 0,87 (t, 3H, H-16', *J* = 7,0 Hz); 0,98 (m, 4H, $CH_{2c\text{-}Pr}$); 1,27 (m, 22H, H-5', H-6', H-7', H-8', H-9',H-10', H-11', H-12', H-13', H-14', H-15'); 1,54 (qui, 2H, H-4', *J* = 7,0 Hz); 2,66 (t, 2H, H-3', *J* = 7,0 Hz); 2,96 (t, 2H, H-2', *J* = 5,9 Hz); 3,60 (sl, 2H, H-1'); 3,72 (s, 3H, OMe); 3,99 (m, 1H, $CH_{c\text{-}Pr}$); 6,44 (sl, 1H, NH); 8,09 (d, 1H, H-5, *J* = 12,9 Hz); 8,84 (s, 1H, H-2).

RMN de ^{13}C (75,5 MHz, Pi-d_5) δ : 10,0 (2 x $CH_{2c\text{-}Pr}$); 14,6 (CH_3); 23,3 (C-15'); 28,0 (C-5'); 29,9 - 31,8 (C-6', C-7', C-8', C-9', C-10', C-11', C-12', C-13', C-14'); 32,5 (C-4'); 40,6 ($CH_{c\text{-}Pr}$); 45,2 (CH_2-1'); 50,0 (C-2', C-3'); 61,7 (OMe); 108,0 (C-3); 108,7 (d, C-5, $J_{C5\text{-}F}$ = 21,8 Hz); 117,1 (d, C-4a, $J_{C4a\text{-}F}$ = 7,6 Hz); 134,1 (C-8a); 138,2 (C-8); 138,7 (d, C-7, $J_{C7\text{-}F}$ = 11,7 Hz); 150,3 (C-2); 151,9 (d, C-6, $J_{C6\text{-}F}$ = 246,0 Hz); 167,4 (COOH); 177,6 (C-4).



20

1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-[*N*'-hexil-*N,N*'-diaminopropano]-8-metoxi-1,4-diidroquinolina (20)

Rendimento: 61%; **Aspecto físico:** sólido branco; **FM:** $C_{23}H_{32}FN_3O_4$; **MM:** 433,24 g/mol, **Faixa de fusão:** 81-83ºC

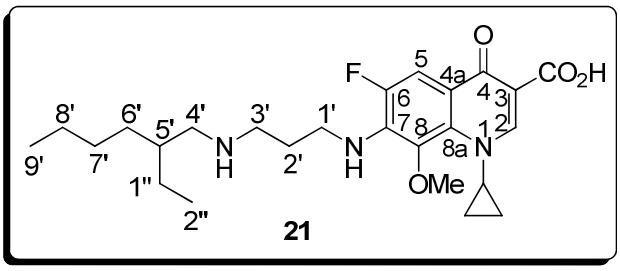
MS (ESI), m/z: téorico $[M + H]^+$ 434,4; experimental $[M + H]^+$ 434,4

AE (% Teórico / % Experimental): C 61,18/61,64; H 7,59/7,67; N 9,31/9,12

IV (KBr, ∇, cm^{-1}): 3338, 2929, 2855, 1621.

RMN de ^{1}H (300 MHz, Pi-d_5) δ : 0,84 (t, 3H, H-9', J = 7,0 Hz); 0,99 (m, 4H, $CH_{2c\text{-}Pr}$); 1,24 (m, 6H, H-6', H-7', H-8'); 1,55 (qui, 2H, H-5', J = 7,0 Hz); 1,90 (qui, 2H, H-2', J = 6,1 Hz); 2,63 (t, 2H, H-4', J = 7,0 Hz); 2,83 (t, 2H, H-3', J = 6,4 Hz); 3,73 ($s_{superposto}$, 2H, H-1', 3H, OMe); 3,97 (m, 1H, $CH_{c\text{-}Pr}$); 7,22 (s, 1H, NH); 8,09 (d, 1H, H-5, J = 12,9 Hz); 8,85 (s, 1H, H-2).

RMN de ^{13}C (75,5 MHz, Pi-d_5) δ : 10,0 (2 x $CH_{2c\text{-}Pr}$); 14,5 (CH_3); 23,3 (C-8'); 27,7 (C-6'); 30,7 (C-2', C-7'); 32,4 (C-5'); 40,4 ($CH_{c\text{-}Pr}$); 45,3 (C-1'); 49,0 (C-3'); 50,7 (C-4'); 61,6 (OMe); 108,0 (C-3); 108,5 (d, C-5, $J_{C5\text{-}F}$ = 21,8 Hz); 116,9 (d, C-4a, $J_{C4a\text{-}F}$ = 7,6 Hz); 134,2 (C-8a); 138,0 (d, C-8, $J_{C8\text{-}F}$ = 7,6 Hz); 138,7 (d, C-7, $J_{C7\text{-}F}$ = 11,7 Hz); 150,4 (C-2); 151,5 (d, C-6, $J_{C6\text{-}F}$ = 246,0 Hz); 167,5 (COOH); 177,6 (C-4).



21

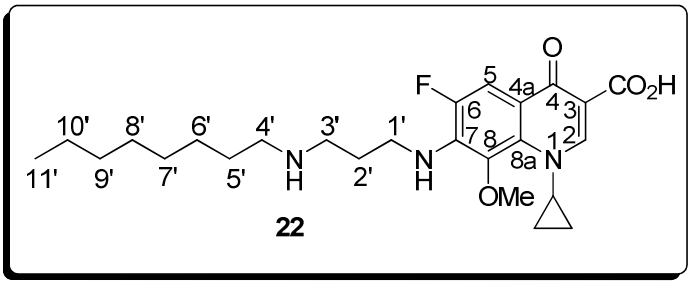
1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-[*N*'-(2-etilexil)-*N,N*'-diaminopropano]-8-metoxi-1,4-diidroquinolina (21)

Rendimento: 63 %; **Aspecto físico:** sólido branco; **FM**: $C_{25}H_{36}FN_3O_4$; **MM:** 461,27 g/mol, **Faixa de fusão:** 144-145ºC

IV (KBr, ∇, cm^{-1}): 3265, 2926, 2869, 1621.

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 0,84 ($t_{superposto}$, 6H, H-9', H-2'', $J_{H9'-H8' = H2'' - H1''}$ = 7,0 Hz); 0,99 (m, 4H, $CH_{2c\text{-}Pr}$); 1,24 (m, 8H, H-6', H-7', H-8', H-1''); 1,59 (m, 1H, H-5'); 1,97 (qui, 2H, H-2', J = 6,1 Hz); 2,65 (d, 2H, H-4', J = 7,0 Hz); 2,94 (t, 2H, H-3', J = 6,4 Hz); 3,73 ($s_{superposto}$, 2H, H-1', 3H, OMe); 3,95 (m, 1H, $CH_{c\text{-}Pr}$); 5,77 (sl, 1H, NH); 7,72 (d, 1H, H-5, J = 12,5 Hz); 8,70 (s, 1H, H-2).

RMN de ^{13}C (75,5 MHz, $CDCl_3$) δ : 9,3 (2 x $CH_{2c\text{-}Pr}$); 10,3 (CH_3-2''); 13,8 (CH_3-9'); 22,7 (C-1''); 23,9 (C-8'); 28,4-30,7 (C-2', C-6', C7'); 37,9 (C-5'); 39,26 ($CH_{c\text{-}Pr}$); 43,6 (C-1'); 47,3 (C-3'); 52,4 (C-4'); 60,9 (OMe); 107,8 (C-3, C-5, $J_{C5\text{-}F}$ = 22,3 Hz); 117,1 (d, C-4a, $J_{C4a\text{-}F}$ = 7,6 Hz); 133,0 (C-8a); 136,2 (C-8); 137,1 (d, C-7, $J_{C7\text{-}F}$ = 23,5 Hz); 149,1 (C-2); 151,1 (d, C-6, $J_{C6\text{-}F}$ = 246,6 Hz); 167,4 (COOH); 176,3 (C-4).



22

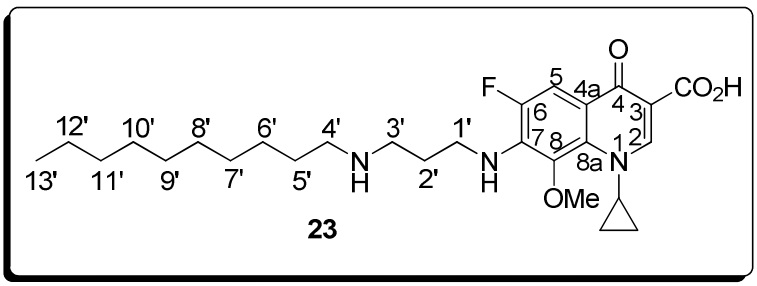
1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-[*N*'-octil-*N,N*'-diaminopropano]-8-metoxi-1,4-diidroquinolina (22)

Rendimento: 61%; **Aspecto físico:** sólido branco; **FM:** $C_{25}H_{36}FN_3O_4$; **MM:** 461,27 g/mol, **Faixa de fusão:** 96-97ºC

IV (KBr, ∇, cm^{-1}): 3331,2926, 2855, 1621.

RMN de ^{1}H (300 MHz, Pi-d_5) δ : 0,86 (t, 3H, H-11', J = 7,0 Hz); 0,99 (m, 4H, $CH_{2c\text{-}Pr}$); 1,23 (m, 10H, H-6', H-7', H-8', H-9', H-10'); 1,56 (qui, 2H, H-5', J = 7,0 Hz); 1,89 (qui, 2H, H-2', J = 6,1 Hz); 2,63 (t, 2H, H-4', J = 7,0 Hz); 2,80 (t, 2H, H-3', J = 6,4 Hz); 3,74 ($s_{superposto}$, 2H, H-1', 3H, OMe); 3,99 (m, 1H, $CH_{c\text{-}Pr}$); 7,13 (s, 1H, NH); 8,07 (d, 1H, H-5, J = 12,9 Hz); 8,84 (s, 1H, H-2).

RMN de ^{13}C (75,5 MHz, Pi-d_5) δ : 10,1 (2 x $CH_{2c\text{-}Pr}$); 14,7 (CH_3); 23,4 (C-10'); 28,2 (C-6'); 30,1 - 30,9 (C-2', C-7', C-8', C-9'); 32,5 (C-5'); 40,7 ($CH_{2c\text{-}Pr}$); 45,5 (C-1'); 49,2 (C-3'); 51,0 (C-4'); 61,8 (OMe); 108,1 (C-3); 108,7 (d, C-5, $J_{C5\text{-}F}$ = 21,8 Hz); 116,9 (d, C-4a, $J_{C4a\text{-}F}$ = 7,6 Hz); 134,3 (C-8a); 138,1 (d, C-8, $J_{C8\text{-}F}$ = 7,6 Hz); 138,9 (d, C-7, $J_{C7\text{-}F}$ = 11,7 Hz); 150,3 (C-2); 151,6 (d, C-6, $J_{C6\text{-}F}$ = 246,0 Hz); 167,7 (COOH); 177,8 (C-4).



23

1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-[*N*'-decil-*N,N*'-diaminopropano]-8-metoxi-1,4-diidroquinolina (23)

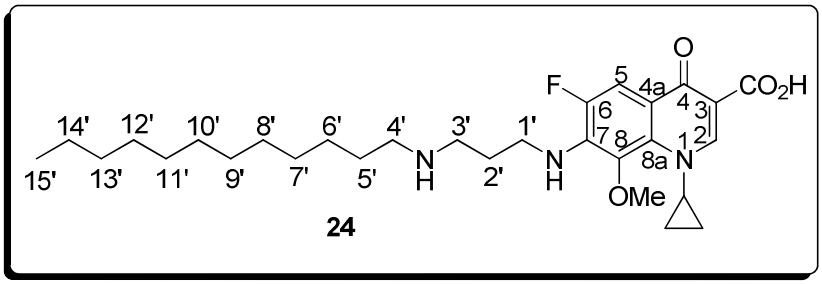
Rendimento: 63%; **Aspecto físico:** sólido branco; **FM:** $C_{27}H_{40}FN_3O_4$; **MM:** 489,3 g/mol

Faixa de fusão: 97-98ºC

IV (KBr, ∇, cm^{-1}): 3337, 2924, 2853, 1621.

RMN de ^{1}H (300 MHz, Pi-d_5) δ : 0,86 (t, 3H, H-13', J = 7,0 Hz); 0,99 (m, 4H, $CH_{2c\text{-}Pr}$); 1,23 (m, 14H, H-6', H-7', H-8', H-9', H-10', H-11', H-12'); 1,57 (qui, 2H, H-5', J = 7,0 Hz); 1,86 (qui, 2H, H-2', J = 6,2 Hz); 2,64 (t, 2H, H-4', J = 7,0 Hz); 2,81 (t, 2H, H-3', J = 6,4 Hz); 3,73 ($s_{superposto}$, 2H, H-1', 3H, OMe); 3,97 (m, 1H, $CH_{c\text{-}Pr}$); 7,17 (s, 1H, NH); 8,07 (d, 1H, H-5, J = 12,9); 8,83 (s, 1H, H-2).

RMN de ^{13}C (75,5 MHz, Pi-d_5) δ : 10,0 (2 x $CH_{2c\text{-}Pr}$); 14,5 (CH_3); 23,2 (C-12'); 29,0 (C-6') 29,0 - 30,8 (C-2', C-7', C-8', C-9', C-10', C-11'); 32,4 (C-5'); 40,6 ($CH_{c\text{-}Pr}$); 45,5 (C-1'); 49,1 (C-3'); 50,8 (C-4'); 61,5 (OMe); 108,0 (C-3); 108,6 (d, C-5, $J_{C5\text{-}F}$ = 21,8 Hz); 116,7 (d, C-4a, $J_{C4a\text{-}F}$ = 7,6 Hz); 134,2 (C-8a); 138,2 (d, C-8, $J_{C8\text{-}F}$ = 7,6 Hz); 138,8 (d, C-7, $J_{C7\text{-}F}$ = 11,7 Hz); 150,4 (C-2); 151,9 (d, C-6, $J_{C6\text{-}F}$ = 246,0 Hz); 167,5 (COOH); 177,6 (C-4).



24

1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-[*N*'-dodecil-*N,N*'-diaminopropano]-8-metoxi-1,4-diidroquinolina (24)

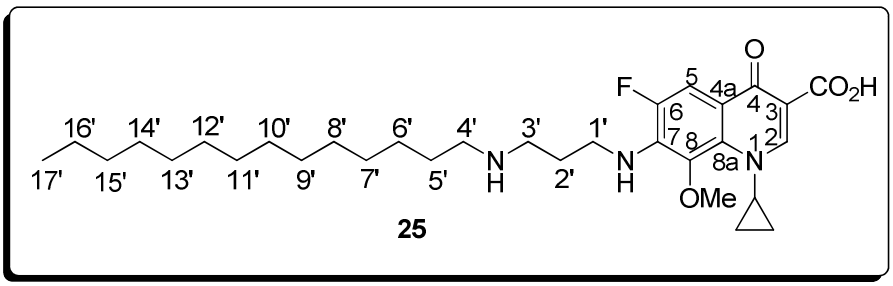
Rendimento: 66%; **Aspecto físico:** sólido branco; **FM:** $C_{29}H_{44}FN_3O_4$; **MM:** 517,33 g/mol, **Faixa de fusão:** 96-97ºC

AE (% Teórico / % Experimental) : C 65,02/65,22; H 8,66/8,50; N 7,84/7,88

IV (KBr, ∇, cm^{-1}): 3337, 2924, 2852, 1622.

RMN de ^{1}H (300 MHz, Pi-d_5) δ : 0,87 (t, 3H, H-15', J = 7,0 Hz); 0,98 (m, 4H, $CH_{2c\text{-}Pr}$); 1,26 (m, 18H, H-6', H-7', H-8', H-9', H-10', H-11', H-12', H-13', H-14'); 1,59 (qui, 2H, H-5', J = 7,0 Hz); 1,89 (qui, 2H, H-2', J = 6,4 Hz); 2,65 (t, 2H, H-4', J = 7,0 Hz); 2,82 (t, 2H, H-3', J = 6,4 Hz); 3,74 ($s_{superposto}$, 2H, H-1', 3H, OMe); 3,98 (m, 1H, $CH_{c\text{-}Pr}$); 7,22 (s, 1H, NH); 8,11 (d, 1H, H-5, J = 12,9 Hz); 8,84 (s, 1H, H-2).

RMN de ^{13}C (75,5 MHz, Pi-d_5) δ : 10,0 (2 x $CH_{2c\text{-}Pr}$); 14,7 (CH_3); 23,3 (C-14'); 28,1 (C-6') 30,0-30,8 (C-2', C-7', C-8', C-9', C-10', C-11', C-12', C-13'); 32,5 (C-5'); 40,6 ($CH_{c\text{-}Pr}$); 45,6 (C-1'); 49,1 (C-3'); 50,9 (C-4'); 61,4 (OMe); 108,1 (C-3); 108,6 (d, C-5, $J_{C5\text{-}F}$ = 21,8 Hz); 116,8 (d, C-4a, $J_{C4a\text{-}F}$ = 7,6 Hz); 134,2 (C-8a); 138,1 (d, C-8, $J_{C8\text{-}F}$ = 7,6 Hz); 138,8 (d, C-7, $J_{C7\text{-}F}$ = 11,7 Hz); 150,2 (C-2); 151,9 (d, C-6, $J_{C6\text{-}F}$ = 246,0 Hz); 167,5 (COOH); 177,6 (C-4).



25

1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-[*N*'-tetradecil-*N,N*'-diaminopropano]-8-metoxi-1,4-diidroquinolina (25)

Rendimento: 62%; **Aspecto físico:** sólido branco; **FM:** $C_{31}H_{48}FN_3O_4$; **MM:** 545,36 g/mol, **Faixa de fusão:** 118-121ºC

AE (% Teórico / % Experimental) : C 67,12/67,32; H 8,90/8,92; N 7,57/7,11

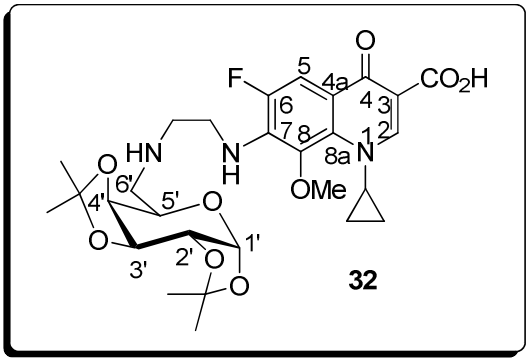
IV (KBr, ∇, cm^{-1}): 3331, 2923, 2852, 1622.

RMN de ^{1}H (300 MHz, Pi-d_5) δ : 0,88 (t, 3H, H-17', J = 7,0 Hz); 0,99 (m, 4H, $CH_{2c\text{-}Pr}$); 2,84 (m, 22H, H-6', H-7', H-8', H-9', H-10', H-11', H-12', H-13', H-14', H-15', H-16'); 1,60 (qui, 2H, H-5', J = 7,0 Hz); 1,89 (qui, 2H, H-2', J = 6,1 Hz); 2,66 (t, 2H, H-4', J = 7,0 Hz); 2,82 (t, 2H, H-3', J = 6,4 Hz); 3,74 ($s_{superposto}$, 2H, H-1', 3H, OMe); 3,98 (m, 1H, $CH_{c\text{-}Pr}$); 7,22 (s, 1H, NH); 8,11 (d, 1H, H-5, J = 12,9 Hz); 8,84 (s, 1H, H-2).

RMN de ^{13}C (75,5 MHz, Pi-d_5) δ : 10,0 (2 x $CH_{2c\text{-}Pr}$); 14,7 (CH_3); 23,3 (C-16'); 28,1 (C-6') 30,0-30,8 (C-2', C-7', C-8', C-9', C-10', C-11', C-12', C-13', C-14', C-15'); 32,5 (C-5'); 40,6 ($CH_{c\text{-}Pr}$); 45,5 (C-1'); 49,1 (C-3'); 50,9 (C-4'); 61,5 (OMe); 108,0 (C-3); 108,5 (d, C-5, $J_{C5\text{-}F}$ = 21,8 Hz); 116,8 (d, C-4a, $J_{C4a\text{-}F}$ = 7,6 Hz); 134,2 (C-8a); 138,1 (d, C-8, $J_{C8\text{-}F}$ = 7,6 Hz); 138,8 (d, C-7, $J_{C7\text{-}F}$ = 11,7 Hz); 150,4 (C-2); 151,7 (d, C-6, $J_{C6\text{-}F}$ = 246,0 Hz); 167,5 (COOH); 177,6 (C-4).

1.7.4. Procedimento geral para a preparação dos derivados 32-34

A uma solução de 1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-diidro-8-metoxi-4-oxoquinolina-3-ácido carboxílico **13** (150 mg, 0,5 mmol), solubilizado em 10 mL de acetonitrila foram adicionados 6-(2-aminoetilamino, 3-aminopropilamino ou 4-amino butilamino) 6-desoxi-1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno-α-D-galactopiranose (0,5 mmol) e trietilamina (0,5 mmol). As reações foram mantidas sob agitação e refluxo por 72h. Em seguida o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo obtido, purificado por coluna cromatográfica (eluente: diclorometano/metanol), fornecendo os derivados fluoroquinolônicos **32** a **34** em 47-56% de rendimento.



32

1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-[*N*'-(6-desoxi-6-*N*-1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno-α-D-galactopiranose)-*N,N*'-diaminoetano]-8-metoxi-1,4-diidroquinolina (32)

Rendimento: 47%; **Aspecto físico:** sólido amarelo; **FM:** $C_{28}H_{36}FN_3O_9$; **MM:** 577,60 g/mol, **Faixa de fusão:** 80-83ºC

HRMS (ESI), m/z: calculado $[M + H]^+$ 578,2514, encontrado $[M + H]^+$ 578,2519

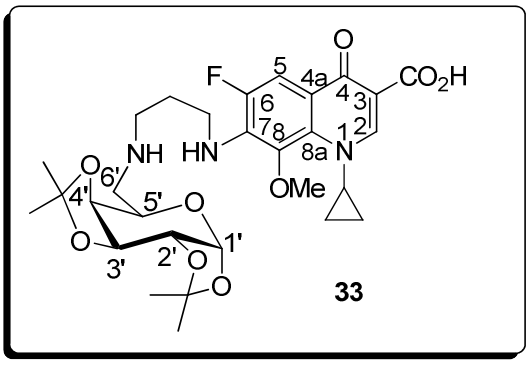
$[\alpha]^{20}_D$ = -19,4 (*c* 1,26, $CHCl_3$)

IV (puro, ∇, cm^{-1}): 1725, 1620, 1442.

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1,02 (m, 2H, $CH_{2c\text{-}Pr}$); 1,20 (m, 2H, $CH_{2c\text{-}Pr}$); 1,33 (m, 6H, $CH_{3i\text{-}Pr}$); 1,44 (s, 3H, $CH_{3i\text{-}Pr}$); 1,53 (s, 3H, $CH_{3i\text{-}Pr}$); 2,85 (dd, 1H, *J* =12,7 e 3,6 Hz, $H_{6'}$); 2,96-3,03 (m, 3H, $H_{6'}$, CH_2N); 3,66 (m, 2H, CH_2N); 3,74 (s, 1H, OMe); 3,97 (m, 2H, $H_{5'}$, $CH_{c\text{-}Pr}$); 4,20 (dd, 1H, *J* = 8,0 e 1,9 Hz, $H_{4'}$); 4,33 (dd, 1H, *J* = 5,0 e 2,3 Hz, $H_{2'}$); 4,61

(dd, 1H, *J* = 8,0 e 2,3 Hz, $H_{3'}$); 5,47 (m, 1H, NH); 5,53 (d, *J* = 5,0 Hz, $H_{1'}$); 7,84 (d, 1H, *J* = 12,5 Hz, H_5); 8,75 (s, 1H, H_2);

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ 9,7, 9,8 (2 x $CH_{2c\text{-}Pr}$); 24,5, 25,1, 26,1, 26,2 (4 x $CH_{3i\text{-}Pr}$); 39,8 ($CH_{c\text{-}Pr}$); 44,2 (CH_2N); 48,9 (CH_2N); 49,0 (C-6'); 61,6 (OMe); 66,7 (C-5'); 70,7 (C-2'); 71,0 (C-3'); 72,0 (C-4'); 96,6 (C-1'); 107,6 (C-3); 108,5 (d, $J_{5\text{-}F}$ = 22,5 Hz, C-5); 108,8 ($C_{i\text{-}Pr}$); 109,6 ($C_{i\text{-}Pr}$); 117,2 (d, $J_{7\text{-}F}$ = 7,5 Hz, C-4a); 133,4 (C-8a); 137,8 (C-7, C-8); 149,6 (C-2); 151,3 (d, $J_{6\text{-}F}$ = 247,0 Hz, C-6); 167,0 (COOH); 177,0 (C-4).



33

1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-[*N*'-(6-desoxi-6-*N*-1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno-α-D-galactopiranose)-*N,N*'-diaminopropano]-8-metoxi-1,4-diidroquinolina (33)

Rendimento: 52%; **Aspecto físico:** sólido amarelo; **FM:** $C_{29}H_{38}FN_3O_9$; **MM:** 591,63 g/mol, **Faixa de fusão:** 104-107ºC

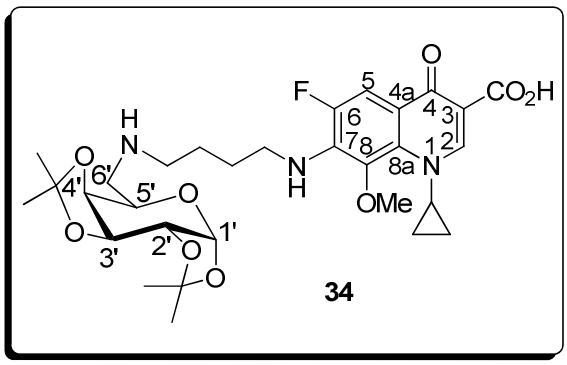
HRMS (ESI), m/z: calculado $[M + H]^+$ 592,2670, encontrado $[M + H]^+$ 592,2668

$[\alpha]^{20}_D$ = -10,3 (*c* 0,93, $CHCl_3$)

IV (puro, ∇, cm^{-1}): 1725, 1620, 1443.

RMN de ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): *δ* 1,02 (m, 2H, $CH_{2c\text{-}Pr}$); 1,21 (m, 2H, $CH_{2c\text{-}Pr}$); 1,32 (s, 3H, $CH_{3i\text{-}Pr}$); 1,33 (s, 3H, $CH_{3i\text{-}Pr}$); 1,44 (s, 3H, $CH_{3i\text{-}Pr}$); 1,58 (s, 3H, $CH_{3i\text{-}Pr}$); 2,04 (m, 2H, CH_2CH_2N); 3,10 (m, 4H, $2H_{6'}$ e CH_2N); 3,70 (m, 2H, CH_2N); 3,75 (s, 3H, OMe); 3,98 (m, 1H, $CH_{c\text{-}Pr}$); 4,15 (m, 1H, $H_{5'}$), 4,23 (dd, 1H, *J* = 8,0 e 1,9 Hz, $H_{4'}$); 4,34 (dd, 1H, *J* = 4,8 e 2,0, $H_{2'}$); 4,63 (dd, 1H, *J* = 8,0 e 2,0 Hz, $H_{3'}$); 5,68 (m, 1H, NH); 5,49 (d, *J* = 4,8 Hz, $H_{1'}$); 7,82 (d, 1H, *J* = 12,2 Hz, H_5); 8,74 (s, 1H, H_2).

RMN de ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$): δ 9,8 (2 x $CH_{2c\text{-}Pr}$); 24,4, 25,0, 26,1, 26,2 (4 x $CH_{3i\text{-}Pr}$); 28,7 ($CH_2CH_2CH_2N$); 39,8 ($CH_{c\text{-}Pr}$); 43,6 (CH_2N); 46,9 (CH_2N); 48,9 (C-6'); 61,8 (OMe); 65,4 (C-5'); 70,5 (C-2'); 70,9 (C-3'); 71,8 (C-4'); 96,4 (C-1'); 107,5 (C-3); 108,5 (d, J = 22,9 Hz, C-5); 109,2 ($C_{i\text{-}Pr}$); 109,8 ($C_{i\text{-}Pr}$); 117,2 (d, $J_{4a\text{-}F}$ = 7,5 Hz, C-4a); 133,4 (C-8a); 137,6 (C-7, C-8); 149,6 (C-2); 151,2 (d, $J_{6\text{-}F}$ = 247,0 Hz, C-6); 167,3 (COOH); 177,0 (C-4).



34

1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-[*N*'-(6-desoxi-6-*N*-1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno-α-D-galactopiranose)-*N,N*'-diaminobutano]-8-metoxi-1,4-diidroquinolina (34)

Rendimento: 56%; **Aspecto físico:** sólido amarelo; **FM:** $C_{30}H_{40}FN_3O_9$; **MM:** 605,65 g/mol, **Faixa de fusão:** 108-109ºC

HRMS (ESI), m/z: calculado $[M + H]^+$ 606,2827, encontrado $[M + H]^+$ 606,2822

$[\alpha]^{20}_D$ = -15,9 (*c* 0,98, $CHCl_3$)

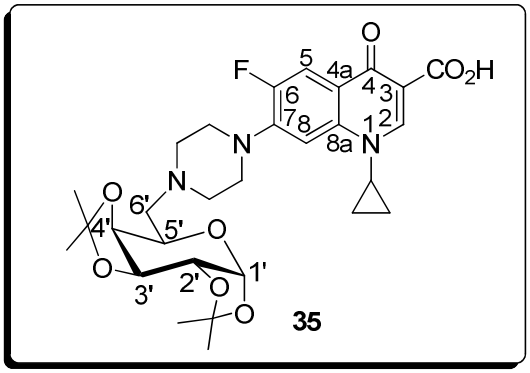
IV (puro, ∇, cm^{-1}): 1725, 1620, 1443.

RMN de ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 1,02 (m, 2H, $CH_{2c\text{-}Pr}$); 1,21 (m, 2H, $CH_{2c\text{-}Pr}$); 1,32 (s, 3H, $CH_{3i\text{-}Pr}$); 1,33 (s, 3H, $CH_{3i\text{-}Pr}$); 1,44 (s, 3H, $CH_{3i\text{-}Pr}$); 1,54 (s, 3H, $CH_{3i\text{-}Pr}$); 1,73 (m, 4H, $CH_2CH_2CH_2N$); 2,83 (CH_2N); 2,92 (m, 1H, $H_{6'}$); 3,00 (m, 1H, $H_{6'}$); 3,56 (m, 2H, CH_2N); 3,72 (s, 3H, OMe); 3,97 (m, 1H, $CH_{c\text{-}Pr}$); 4,00 (m, 1H, $H_{5'}$); 4,21 (dd, 1H, J = 7,9 e 1,9 Hz, $H_{4'}$); 4,33 (dd, 1H, J = 5,0 e 2,2 Hz, $H_{2'}$); 4,61 (dd, 1H, J = 7,9 e 2,2 Hz, $H_{3'}$); 4,86 (m, 1H, NH); 5,53 (d, 1H, J = 5,0 Hz, $H_{1'}$); 7,84 (d, 1H, J = 12,5 Hz, H_5); 8,75 (s, 1H, H_2).

RMN de ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$): δ 9,8 (2 x $CH_{2c\text{-}Pr}$); 24,5, 25,1, 26,1, 26,2 (4 x $CH_{3i\text{-}Pr}$); 26,4 e 28,6 ($CH_2CH_2CH_2N$); 39,8 ($CH_{c\text{-}Pr}$); 45,3 (CH_2N); 48,9 (CH_2N); 49,3 (C-6'); 61,5 (OMe); 66,1 (C-5'); 70,7 (C-2'); 71,0 (C-3'); 72,0 (C-4'); 96,5 (C-1'); 107,6 (C-3); 108,6 (d, $J_{5\text{-}F}$ = 22,1 Hz, C-5); 109,0 ($C_{i\text{-}Pr}$); 109,6 ($C_{i\text{-}Pr}$); 117,2 (d, $J_{7\text{-}F}$ = 8,3 Hz, C-7); 133,4 (C-8a); 137,6 (C-4a); 149,6 (C-2); 151,1 (d, $J_{6\text{-}F}$ = 246,2 Hz, C-6); 167,3 (COOH); 177,1 (C-4).

1.7.5. Metodologia geral para o acoplamento entre o 6-desoxi-6-iodo-1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno-α-D-galactopiranose (2) ou 2,3,4-tri-*O*-acetil-6-desoxi-6-iodo-α-D-glicopiranosídeo de metila (38) e os antibióticos cipro-, gati- e moxifloxacina

As fluoroquinolonas cipro-, gati- e moxifloxacina (0,5 mmol) em 8 mL de benzonitrila foram tratados com trietilamina ou hidreto de sódio, suspensão em óleo mineral a 60% (2,0 mmol para a gatifloxacina e 3,0 mmol para a ciprofloxacina). As misturas foram solubilizadas por ultra-som e aquecimento. Os derivados iodados 6-desoxi-6-iodo-1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno-α-D-galactopiranose (**2**) (1,0 mmol) ou 2,3,4-tri-*O*-acetil-6-desoxi-6-iodo-α-D-glicopiranosídeo de metila (**38**) (1,0 mmol) foi adicionado à solução e a mistura reacional submetida a aquecimento por microondas. O tempo de reação foi otimizado para apenas um pulso, exceto para o derivado **36** o qual foi submetido a 7 pulsos de 30 min. Os compostos foram purificados por coluna cromatográfica (DCM/MeOH), exceto para o composto **42**, o qual foi purificado por cromatografia em placa preparativa (DCM/MeOH) em ausência de luz. Os diastereoisômeros do derivado **36** foram separados por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) utilizando uma coluna preparativa Sunfire C18 OBD (5 µm 19x150 mm) a qual foi aquecida a 40 ºC. Como fase móvel foi utilizado água (HCO_2H, 0,1%, v/v)/ acetonitrila (HCO_2H, 0,1%, v/v) (75:25 v/v). Os diastereoisômeros do derivado **42** foram separados por UPLC/MS utilizando uma coluna HSS C18 (1,8 µm, 2,1 x 50 mm).Foi feita uma eluição isocrática com água (HCO_2H, 0,1%, v/v)/ acetonitrila (HCO_2H, 0,1%, v/v) (70:30 v/v). A vazão foi de 0,6 mL/min. Os compostos **35** a **42** foram obtidos em 30-80% de rendimento.



35

1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-[4-(6-desoxi-6-*N*-1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno-α-D-galactopiranose)-piperazin-1-il)]-1,4-diidroquinolina (35)

Rendimento: 80%; **Aspecto físico:** sólido amarelo; **FM:** $C_{29}H_{33}FN_3O_8$; **MM:** 573,61 g/mol; **Faixa de fusão:** 172-174ºC

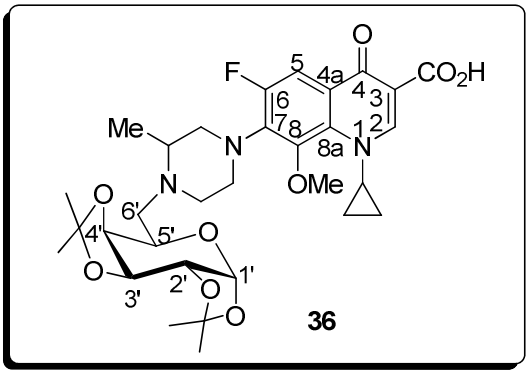
HRMS (ESI), m/z: calculado $[M + H]^+$ 574,2565, encontrado $[M + H]^+$ 574,2560

$[\alpha]^{20}_D$ = - 45,5 (*c* 1,0, $CHCl_3$);

IV (puro, ∇, cm^{-1}): 1725, 1626, 1466.

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1,18 (m, 2H, $H_{c\text{-}Pr}$); 1,36 (m, 6H, CH_3); 1,38 (m, 2H, $H_{c\text{-}Pr}$); 1,46 (s, 3H, CH_3); 1,55 (s, 3H, CH_3); 2,62 (d, 1H, *J* = 13,5 Hz, $H_{6'}$); 2,76 (m, 4H, CH_2N); 2,85 (dd, 1H, *J* = 13,5 e 8,3 Hz, $H_{6''}$) 3,37 (m, 4H, CH_2N); 3,54 (tt, 1H, $H_{c\text{-}Pr}$, *J* = 7,2; 3,6 Hz); 4,01 (m, 1H, $H_{5'}$); 4,22 (dd, *J* = 8,0 e 1,4 Hz, $H_{4'}$); 4,33 (dd, *J* = 4,9 e 2,2 Hz, $H_{2'}$); 4,62 (dd, *J* = 8,0 e 2,2 Hz, $H_{3'}$); 5,59 (d, *J* = 4,9 Hz, $H_{1'}$); 7,33 (d, *J* = 7,1 Hz, H_8); 7,94 (d, *J* = 13 Hz, H_5); 8,71 (s, 1H, H_2); 15,02 (COOH).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ 8,4 (2 x $CH_{2c\text{-}Pr}$); 24,6, 25,0, 26,1, 26,2 (4 x $CH_{3i\text{-}Pr}$); 35,4 ($CH_{c\text{-}Pr}$); 49,8 (2 x CH_2N); 53,0 (2 x CH_2N); 58,0 (C-6'); 65,3 (C-5'); 70,5 (C-2'); 71,0 (C-3'); 72,7 (C-4'); 96,8 (C-1'); 104,8 (d, $J_{8\text{-}F}$ = 3,3 Hz, C-8); 108,2 ($C_{i\text{-}Pr}$); 108,6 (C-3); 109,5($C_{i\text{-}Pr}$); 112,4 (d, $J_{5\text{-}F}$ = 24,1 Hz, C-5); 119,7 (d, $J_{7\text{-}F}$ = 8,4 Hz, C-7); 139,2 (C-8a); 146,1 (C-4a); 147,5 (C-2); 153,8 (d, $Jc_{6\text{-}F}$ = 249,5 Hz, C-6); 167,2 (COOH); 177,2 (C-4).



36

(+)-1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-[3-metil-4-(6-desoxi-6-*N*-1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno-α-D-galactopiranose)-piperazin-1-il)]-8-metoxi-1,4-diidroquinolina (36)

Rendimento: 60%; **Aspecto físico:** sólido amarelo; **FM:** $C_{31}H_{40}FN_3O_9$; **MM:** 617,66 g/mol; **Faixa de fusão:** 195-198ºC

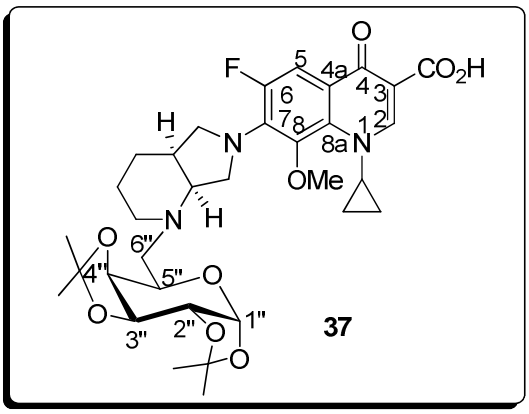
HRMS (ESI), m/z: calculado $[M + H]^+$ 618,2867, encontrado $[M + H]^+$ 618,2823

$[\alpha]^{20}_D$ = +11,4 (*c* 0,5, $CHCl_3$)

IV (puro, ∇, cm^{-1}): 1728, 1617, 1441.

RMN de ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 1,00 (m, 2H, $H_{c\text{-}Pr}$); 1,15 (s, 3H, CHCH_3); 1,21 (m, 2H, $H_{c\text{-}Pr}$); 1,34 (s, 3H, $CH_{3i\text{-}Pr}$); 1,36 (s, 3H, $CH_{3i\text{-}Pr}$); 1,47 (s, 3H, $CH_{3i\text{-}Pr}$); 1,54 (s, 3H, $CH_{3i\text{-}Pr}$); 2,67 (m, 2H, CH_2N); 2,77 (m, 1H, $CH_{piperazila}$); 3,04 (m, 2H, CH_2N); 3,13 (m, 1H, $H_{6'}$ or $H_{6''}$); 3,44 (m, 3H, CH_2N, $H_{6'}$ ou $H_{6''}$); 3,75 (s, 3H, OMe); 3,99-4,03 (m, 2H, $H_{5'}$, $CH_{c\text{-}Pr}$); 4,26 (m, 1H, $H_{4'}$); 4,33 (m, 1H, $H_{2'}$); 4,62 (m, 1H, $H_{3'}$); 5,57 (d, 1H, *J* = 5,0 Hz, $H_{1'}$); 7,85 (d, 1H, *J* = 12,0 Hz, H_5); 8,79 (s, 1H, H_2); 14,80 (COOH).

RMN de **^{13}C** (125 MHz, $CDCl_3$): δ 9,6 ($CH_{2c\text{-}Pr}$); 9,8 ($CH_{2c\text{-}Pr}$); 24,7-26,3 (4 x $CH_{3i\text{-}Pr}$); 40,7 ($CH_{c\text{-}Pr}$); 51,2 (CH_2N); 52,2 (CH_2N); 53,4 (CH_2N); 55,6 ($CH_{piperazila}$); 57,3 (C-6'); 64,8 (C-5'); 70,7 (C-2'); 71,0 (C-3'); 72,8 (C-4'); 96,9 (C-1'); 107,7 ($C_{i\text{-}Pr}$); 108,4 (C-5); 108,5 (C-3); 109,4 ($C_{i\text{-}Pr}$); 121,7 (C-7); 134,2 (C-8a); 140,0 (C-4a) 150,0 (C-2); 156,2 (C-6); 166,9 (COOH); 177,2 (C-4).



1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-[(4aS, 7aS)-1-(6''-desoxi-6''-*N*-1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno-α-D-galactopiranose)-octaiidro-6*H*-pirrol[3,4-*b*]-piridin-1-il)]-8-metoxi-1,4-diidroquinolina (37)

Rendimento: 75%; **Aspecto físico:** sólido amarelo; **FM:** $C_{33}H_{42}FN_3O_9$; **MM:** 643,70 g/mol; **Faixa de fusão:** 196-198ºC

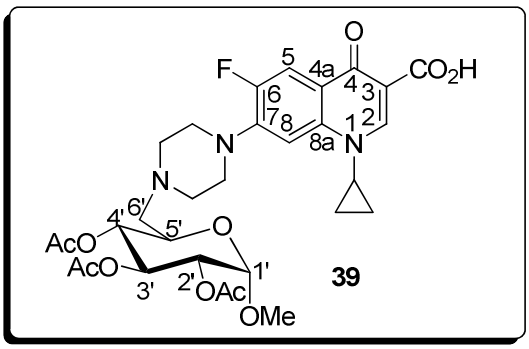
HRMS (ESI), m/z: calculado $[M + H]^+$ 644,2983, encontrado $[M + H]^+$ 644,2980

$[\alpha]^{20}_D$ = -129,6 (*c* 1,0, $CHCl_3$);

IV (puro, ∇, cm^{-1}): 1726, 1619, 1434.

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0,87 (s, 3H, $CH_{3i\text{-Pr}}$); 1,11 (m, 2H, $H_{c\text{-Pr}}$); 1,26 (m, 2H, $H_{c\text{-Pr}}$); 1,32 (s, 3H, $CH_{3i\text{-Pr}}$); 1,33 (s, 3H, $CH_{3i\text{-Pr}}$); 1,52 (s, 3H, $CH_{3i\text{-Pr}}$); 1,58-1,84 (m, 4H, $H_{4'}$, $H_{5'}$); 2,28 (m, 1H, $H_{3'}$); 2,36-2,46 (m, 2H, $H_{6''\text{ ou }6'''}$, $H_{4'a}$); 2,84-2,91 (m, 2H, $H_{6''\text{ ou }6'''}$, $H_{3'}$); 2,98 (m, 1H, $H_{7'a}$); 3,33 (m, 1H, $H_{7'}$); 3,55 (s, 3H, OMe); 3,75-3,82 (m, 1H, $H_{2'}$); 3,89-3,95 (m, 2H, $H_{5''}$, $H_{1'}$); 3,97-4,03 (m, 2H, $CH_{c\text{-Pr}}$, $H_{2'}$); 4,16 (dd, 1H, *J* = 8,0 e 1,4 Hz, $H_{4''}$); 4,27 (dd, 1H, *J* = 4,9 e 2,3 Hz, $H_{2''}$); 4,48 (dd, 1H, *J* = 8,0 e 2,3 Hz, $H_{3''}$); 5,50 (d, 1H, *J* = 4,9 Hz, $H_{1''}$); 7,78 (d, *J* = 13,9 Hz, H_5); 8,75 (s, 1H, H_2); 15,13 (COOH);

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ 8,9, 10,4 (2 x $CH_{2c\text{-Pr}}$); 22,1 (C-3'); 23,5 (C-4'); 24,2, 25,1, 26,0, 26,3 (4 x $CH_{3i\text{-Pr}}$); 37,8 (C-4'a); 40,7 ($CH_{c\text{-Pr}}$); 52,6 (C-5'); 53,5 (C-7'); 54,9 (C-2'); 55,0 (C-6''); 60,9 (OMe); 63,0 (C-7'a); 65,1 (C-5''); 70,7 (C-2'', C-3''); 71,7 (C-4''); 96,7(C-1''); 107,8 (d, $J_{5\text{-F}}$ = 22,0 Hz, C-5); 108,6 (C-3, $C_{i\text{-Pr}}$); 109,0 ($C_{i\text{-Pr}}$); 117,5 (d, $J_{7\text{-F}}$ = 8.6 Hz, C-7); 134,7 (C-8a); 137,8 (C-4a); 140,0 (C-8); 149,6 (C-2); 153,6 (d, $J_{6\text{-F}}$ = 250,7 Hz, C-6); 167,4 (COOH); 176,7 (C-4).



1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-[4-(6-desoxi-6-*N*-2,3,4-tri-*O*-acetil-6-desoxi-α-D-glicopiranosídeo de metila)-piperazin-1-il)]-1,4-diidroquinolina (39)

Rendimento: 63%; **Aspecto físico:** sólido amarelo; **FM:** $C_{30}H_{36}FN_3O_{11}$; **MM:** 633,62 g/mol; **Faixa de fusão:** 115-118ºC

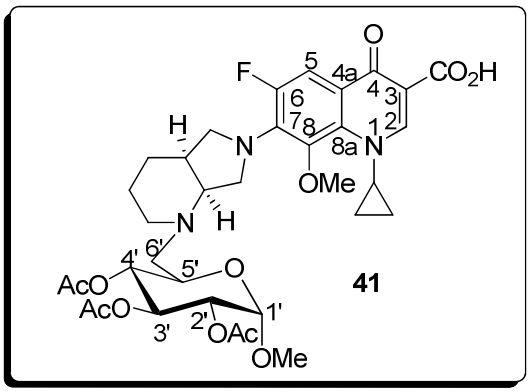
HRMS (ESI), m/z: calculado $[M + H]^+$ 656,2232, encontrado $[M + H]^+$ 656,2233

$[\alpha]^{20}_D$ = +71,7 (*c* 0,5, $CHCl_3$)

IV (puro, ∇, cm^{-1}): 1746, 1626, 1454, 1222.

RMN de ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 1,19 (m, 2H, $CH_{2c\text{-}Pr}$); 1,39 ($CH_{2c\text{-}Pr}$); 2,00, 2,04, 2,07 (3 x CH_{3Ac}); 2,57 (m, 1H, $H_{6'}$); 2,62 (m, 1H, $H_{6'}$); 2,67 (m, 2H, C*H*$_2$N-Glic); 2,82 (m, 2H, C*H*$_2$N-Glic); 3,34 (m, 4H, 2 x C*H*$_2$N-FQ); 3,43 (s, 3H, OMe); 3,54 (m, 1H, $CH_{c\text{-}Pr}$); 3,99 (m, 1H, H-5'); 4,87 (dd, $J_{2'\text{-}1'}$ = 3,2 Hz, $J_{2'\text{-}3'}$ = 10,0 Hz, $H_{2'}$); 4,92 (m, 1H, $H_{1'}$); 5,10 (m, 1H, $H_{4'}$); 5,47 (m, 1H, $H_{3'}$); 7,33 (d, 1H, $J_{8\text{-}F}$ = 6,0 Hz, H-8); 7,93 (d, 1H, *J* = 12,8 Hz, H_5); 8,71 (m, 1H, H_2); 15,00 (COOH).

RMN de ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$): δ 8,4 (2 x $CH_{2c\text{-}Pr}$); 20,8, 20,9, 21,0 (3 x CH_{3Ac}); 35,5 ($CH_{c\text{-}Pr}$); 49,9, 50,0 (2 x CH_2N); 54,0 (2 x CH_2N); 55,7 (OMe); 58,3 (C-6'); 67,9 (C-5'); 70,4 (C-3'); 70,7 (C-4'); 71,1 (C-2'); 96,9 (C-1'); 104,9 (C-8); 108,2 (C-3); 112,4 (d, $J_{5\text{-}F}$ = 23,6 Hz, C-5); 119,8 (d, $J_{7\text{-}F}$ = 7.6 Hz, C-7); 139,2 (C-8a); 146,0 (d, $J_{4a\text{-}F}$ = 10,3 Hz, C-4a); 147,5 (C-2); 153,8 (d, $J_{6\text{-}F}$ = 252,0 Hz, C-6); 167,2 (COOH); 169,9, 170,3, 170,4 (3 x O*C*OCH_3); 177,2 (C-4).



41

1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-[(4aS, 7aS)-1-(6-desoxi-6-*N*-2,3,4-tri-*O*-acetil-6-desoxi-α-D-glicopiranosídeo de metila)-octaiidro-6*H*-pirrol[3,4-*b*]-piridin-1-il)]-8-metoxi-1,4-diidroquinolina (41)

Rendimento: 30%; **Aspecto físico:** sólido amarelo; **FM:** $C_{34}H_{42}FN_3O_{12}$; **MM:** 703,71 g/mol, **Faixa de fusão:** 124,5-127ºC

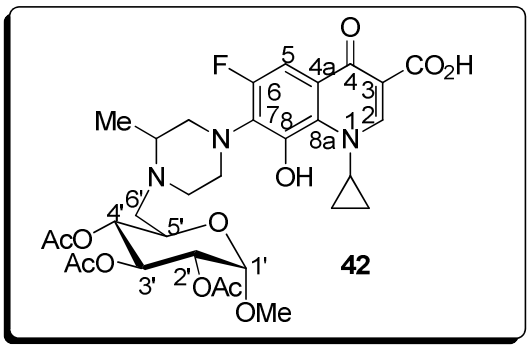
HRMS (ESI), m/z: calculado $[M + H]^+$ 704,2831, encontrado $[M + H]^+$ 704,2830

$[\alpha]^{20}_D$ = +29,6 (*c* 0,52, $CHCl_3$);

IV (puro, ∇, cm^{-1}): 1747, 1619, 1445, 1227.

RMN de ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 1,01 (m, 1H, $CH_{2c\text{-}Pr}$); 1,17 (m, 1H, $CH_{2c\text{-}Pr}$); 1,60-1,80 (m, 4H, $H_{4'}$, $H_{5'}$), 1,98, 2,00, 2,05 (3s, 3 x CH_{3Ac}); 2,37 (m, 1H, $H_{4'a}$); 2,48-2,52 (m, 1H, $H_{3'}$); 2,61 (m, 2H, $H_{6''}$); 2,84 (m, 1H, $H_{3'}$); 3,20 (sl, 1H, $H_{7'a}$); 3,38 (s, 3H, OMe); 3,58 (sl, 5H, OMe; $H_{1';}$ $H_{3'}$); 3,71 (sl, 1H, $H_{1''}$) 3,79 (m, 1H, $H_{1'}$); 3,87 (m, 1H, $H_{5''}$); 4,01 (m, 1H, $CH_{c\text{-}Pr}$), 4,76 (dd, 1H, *J* = 3,4 e 10,0 Hz, $H_{2''}$); 4,83 (m, 1H, $H_{1''}$); 4,89 (m, 1H, $H_{4''}$); 5,39 (m, 1H, $H_{3''}$); 7,81 (d, 1H, $J_{5\text{-}F}$ = 13,8 Hz, H_5); 8,78 (s, 1H, H_2); 15,11 (COOH);

RMN de ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$): δ 9,52, 9,93 (2 x $CH_{2c\text{-}Pr}$); 20,9 (3 x CH_{3Ac}); 23,0 (C-5'); 23,9 (C-4'); 37,6 (C-4'a); 40,7 ($CH_{c\text{-}Pr}$); 51,5 (C-6'); 52,4 (C-1'); 54,3 (C-3'); 55,6 (OMe); 56,2 (C-6''); 61,1 (OMe); 62,9 (C-4'a); 69,0 (C-5''); 70,4 (C-3''); 71,0 (C-2'',C-4''); 96,7 (C-1''); 107,9 (d, $J_{5\text{-}F}$ = 23.6 Hz, C-5); 108,1 (C-3); 117,5 (C-7); 134,7 (C-8a); 137,7 (d, $J_{4a\text{-}F}$ = 12,0 Hz, C-4a); 140,6 (C-8); 149,8 (C-2); 153,7 (d, $J_{6\text{-}F}$ = 250,4 Hz, C-6); 167,4 (COOH); 169,9, 170,3, 170,4, (3 x O*C*OCH_3); 176,9 (C-4).



42

(±)-1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-[3-metil-4-(6-desoxi-6-*N*-2,3,4-tri-*O*-acetil-6-desoxi-α-D-glicopiranosídeo de metila)-piperazin-1-il)]-8-hidroxi-1,4-diidroquinolina 42

Rendimento: 30%; **Aspecto físico:** óleo amarelo; **FM:** $C_{31}H_{38}FN_3O_{12}$; **MM:** 663,64;

HRMS (ESI), m/z: calculado $[M + H]^+$ 664,2494, encontrado $[M + H]^+$ 664,2493

IV (puro, ∇, cm^{-1}): 1746, 1605, 1454, 1224.

RMN de ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): *δ* 1,17 (m, 2H, $CH_{2c\text{-}Pr}$); 1,25 (s, 3H, CHC*H*$_3$); 1,28 (m, $CH_{2c\text{-}Pr}$); 2,02, 2,07, 2,09 (3 x CH_{3Ac}); 2,63 (sl, 4H, C*H*$_2$N, $H_{6'}$); 2,85 (s, 3H, C*H*$_2$N, $CH_{piperazila}$); 3,15 (sl, 2H, $H_{6'}$); 3,47 (s, 3H, OMe); 4,02 (m, 1H, H-5'); 4,20 (sl, 1H, $CH_{c\text{-}Pr}$); 4,87 (m, 1H, $H_{2'}$); 4,92 (m, 1H, $H_{1'}$); 5,00 (m, 1H, $H_{4'}$); 5,49 (m, 1H, $H_{3'}$); 7,68 (d, 1H, *J* = 11,5 Hz, H_5); 8,80 (m, 1H, H_2); 14,66 (COOH);

RMN de ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$): *δ* 10,0 (2 x $CH_{2c\text{-}Pr}$); 20,9, 21,0 (3 x CH_{3Ac}); 41,0 ($CH_{c\text{-}Pr}$); 51,3 (2 x CH_2N); 53,6 (2 x CH_2N); 55,9 (OMe); 57,9 (C-6'); 67,2 (C-5'); 70,2-71,2 (C-3', C-4', C-2'); 96,9 (C-1'); 103,1 (d, $J_{5\text{-}F}$ = 22,4 Hz, C-5); 107,3 (C-3); 127,0 (d, $J_{7\text{-}F}$ = 9,2 Hz, C-7); 147,1 (d, $J_{4a\text{-}F}$ = 7,1 Hz, C-4a); 149,0 (C-2); 159,2 (d, $J_{6\text{-}F}$ 254,3, C-6); 166,9 (COOH); 169,9, 170,3, 170,2 (3 x O*C*OCH$_3$); 177,2 (C-4).

1.8. Referências bibliográficas

[48] Mitscher, L. A., *Antibiotics and antimicrobial agents*. In: Williams D.A, Lemke T.L (eds) *Foye's principles of medicinal chemistry*, 5th edn. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, **2002**, 819.

[49] Beale J. M. Jr., *Antibacterial antibiotics*. In: Block JH, Beale JM Jr (eds) Wilson and Gisvold's *textbook of organic medicinal and pharmaceutical chemistry*, 11th edn. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, **2004**, 299.

[50] Varaldo, P. E.; *J. Antimicrob. Chemother.* **2002**, *50*, 1.

[51] Tenover, F. C., *Am. J. Infect. Control* **2006**, *34,* S3.

[52] Daneshtalab M., *Top. Heterocycl. Chem*., Published online: 4 February **2006**.

[53] Munch, R.; *Microb. Infect.* **2003**, *69*, 74; Kaufmann, S. H. E.; *Tuberculosis* **2003**, *83*, 86.

[54] Riccardi, G.; Pasca, M. R.; Buroni, S. *Future Microbiol.* **2009**, *4*, 597.

[55] http://www.who.int/en/, acesso em janeiro de 2010.

[56] De Souza, M. V. N.; Vasconcelos, T. R. A.; *Quím. Nova* **2005**, *28*, 678.

[57] Rivers, C. E.; Mancera, L. R. *Curr. Med. Chem.* **2008**, *15*, 1956.

[58] Maartens, G.; Wilkinson, R.J. *Tuberculosis Lancet*, **2007**, *370*, 2030.

[59] Jassal, M.; Bishai, W. R. *Lancet. Infect. Dis.* **2009**, *9*, 19.

[60] Protopova, M.; Hanrahan, C.; Nikonenko, B.; Samala, R.;Chen, P.; Gearhart, J.; Einck, L.; Nacy, C. A. *J. Antimicrob. Chemother.* **2005**, *56*, 968.

[61] Lescher, G. Y.; Froelich, E. D.; Gruet, M. D.; Bailey, J. H.; Brundage, R. P. *J. Med. Pharmaceut. Chem.*, **1962**, *5*, 1063.

[62] Wentland, M. P.; Bailey, D. M.; *Eur. Pat.* 90424, **1983**; Isidro, L.; Monica, O. M.; *ES patent* 543, *209*, **1986**.

[63] De Souza, M.V.N. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2005**, *5*, 1009.

[64] Stratlon, S., *Clin. Ther.* **1992**, *14*, 348.

[65] Appelbaum, P. C.; Hunter, P.A., *Int. J. Antimicrob. Ag.,* **2000**, *16*, 5.

[66] Andriole, V. T. *Clin. Infect. Dis.* **2005**, *41*, *Suppl.* S2. S113.

[67] Remuzon, P.; Bouzard, D.; Cesare, P. D.; Essiz, M.; Jacquet, J. P.; Kiechel, J. R.; Ledoussal, B.; Kessler R. E.; Fung-Tonc, J. *J. Med. Chem.*, **1991**, *34*, 29.; Ohta, M.; Koga, H.. *J. Med. Chem.*, **1991** *34*, 131.; Ma, Z.; Chu, D. T. W.; Cooper, C. S.; Li, Q.; Fung, A. K. L.; Wang, S.; Shen, L. L.; Flamm, R. K.; Nillus, A. M.; Alder, J. D.; Meulbroek, J. A.; Or, Y. S. *J. Med. Chem.*, **1999**, *42*, 4202.; Jung, J. C.; Baek, S.; Park, O. S. *Il Farmaco* **2001**,*56*, 665.

[68] Chin, N. X.; Britain, D. C.; Neu, H. C. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1986**, *29*, 675.

[69] Domagala, J. M.; Heifets, C. L.; Hutt, M. P.; Mich, T. F.; Nichols, J. B.; Solomons, M.; Worth, D. F. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 991.

[70] Bouzard, D.; Cesare, P. D.; Essiz, M.; Paquet, J. P.; Remuzon, P.; Weber, A.; Oki, T.; Masuyoshi, J. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 537.

[71] Fernandes, P. B.; Shipkowitz, N.; Bower, R. R.; Jarvis, K. P.; Weisz, J.; Chu, D. T. W. *J. Antimicrob. Chemother.* **1986** *18*, 693.

[72] Hardy, D. J.; Swanson, R. N.; Hensey, D. N.; Ramer, N. R.; Bower, R. R.; Hanson, C. W.; Chu, D. T. W.; Fernandes, P. B.. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1987**, *31*, 1768.

[73] Fernandes, P. B.; Chu, D. T. W.; Swanson, R. N.; Ramer, C. W.; Bower, R. R.; Stamm, J. M.; Hardy, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1988**, *32*, 27.

[74] Miyamoto, T.; Matsumoto, J.; Chiba, K.; Egawa, H.; Shibamori, K.; Minamida, A.; Nishimura, Y.; Okada, H.; Kataoka, M.; Fujita, M.; Irose, T.; Nakano, M. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1645.

[75] Barrett, J. F.; Sutcliffe, J. A.; Gootz, T. D. **1990**, *34*, 1; Christian, J. S. *Infec. Dis. Update*, **1996**, *3*, 87.

[76] Mitsher, L. A. *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 559.

[77] Hooper, D. C. *Drug Resist. Update*, **1999**, *2*, 38.

[78] Dong, Y.; Xu, C.; Zhao, X., *Antimicrob. Agents Chemother*. **1998**, *42*, 2978.

[79] Dong, Y.; Zhao, X.; Domagala, J., *Antimicrob. Agents Chemother*. **1999**, *43*, 1756.

[80] Zhao, B.-Y.; Pine, R.; Domagala, J., *Antimicrob. Agents Chemother.* **1999**, *43*, 661.

[81] Shindikar, A.V.; Viswanathan, C.L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1803; Renau, E. T.; Sanchez, J. P.; Cage, J. W.; Dever, J. A.; Shapiro, M. A.; Gracheck, S. J.; Domagala, J. M. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 729.

[82] Sriram, D.; Yogeeswari, P.; Basha, J. S.; Radhab, D.R.; Nagarajab, V., *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 5774.

[83] Schmidt, O. T. *Methods in Carbohydr. Chem*. **1963**, *2*, 318; Perrone, C.; Ferreira, M. L. G.; Valverde, A. L.; Costa, P. R. R.; De Souza, M. C. B. V.; Pinheiro, S.; Ferreira, V. F. *An. Ress. Mag. Nucl*. **1999**, *6*, 61.

[84] Garegg, P. J.; Samuelsson, B. *J. Chem. Soc. Perkin I* **1979**, 978.

[85] Amarante , G. W.; Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Juiz de Fora, Brasil, **2005**.

[86] Garegg, P. J.; Samuelsson, B. *J. Chem. Soc. Perkin I* **1980**, 2866.

[87] Garegg, P. *Pure & Appl. Chem*. **1984**, *56,* 845.

[88] De Almeida, M. V.; Cesar, E. T.; Fontes, A. P. S.; Felicio, E. C. A. *J. Carbohydr. Chem.* **2000**, *19*, 323.

[89] De Almeida, M. V.; Le Hyaric, M.; Amarante, G. W.; Lourenco, M. C. S.; Brandão, M. L. L. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 1076.

[90] De Almeida, M. V.; Saraiva, M. F.; De Souza, M. V. N.; Da Costa, C. F.; Vicente, F. R. C.; Lourenço, M. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 5661.

[91] Dean, J. A. *Lange's Handbook of Chemistry*, **1999**, 15th ed. Mc Graw Hill.

[92] Da Silva, F. C.; Ferreira, V. F.; De Souza, M. C. B. V. *Quím. Nova* **2006**, *29*, 376.

[93] Silverstein, R. M.; Bassle, G. C.; Morril, T. C. *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos*, 6ª ed., Guanabara Koogan: Rio de janeiro, **2000**.

[94] http://www.tballiance.org/new/portfolio, acesso em março de **2010**.

[95] De Almeida, C. G.; Diniz, C. G.; Silva, V. L.; Saraiva, M. F.; Le Hyaric, M.; De Almeida, M. V. *Med. Chem.* **2009**, *5*, 419.

[96] Franzblau, S. G.; Witzig, R. S.; McLaughlin, J. C.; Torres, P.; Madico, G.; Hernandez, A.; Degnan, M. T.; Cook, M. B.; Quenzer, V. K.; Ferguson, R. M.; Gilman, R. H. *J. Clin. Microbiol.* **1998**, *36*, 362.

[97] Saraiva, M. F.; De Souza, M. V. N.; Tran Huu Dau, M. E.; Araújo, D. P.; De Carvalho, G. S. G.; De Almeida M. V. *Carbohydr. Res*. **2010**, *in press.*

[98] Chang, G.; Guida, W.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4379.

[99] Mohamadi, F.; Richards, N. J. G.; Guida, W.C.; Liskamp, R.; Lipton, M. C.; Caufield, M.; Chang, G.; Hendrickson, T.; Still, W.C. *J. Comput. Chem.* **1990**, *11*, 440.

[100] Allinger, N. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 8127.

[101] Hariharan, P. C.; Pople, J. A. *Theor. Chim. Acta.* **1973**, *28*, 213.

[102] Petersson, G. A.; Bennett, A.; Tensfeldt, T. G.; Al-Laham, M. A.; Shirley, W. A.; Mantzaris, J. *J. Chem. Phys.* **1988**, *89*, 2193.

[103] Petersson, G. A.; Al-Laham, M. A. *J. Chem. Phys.* **1991**, *94*, 6081.

[104] Becke, A.D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648.

[105] Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Zakrzewski. V. G.; Montgomery, J. A.; Vreven, Jr. T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T. A.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B. G.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C. and Pople, J. A. GAUSSIAN 03, GAUSSIAN, Inc.: Wallingford CT, **2004**.

[106] Still, W. C.; Kalm, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem*. **1978**, *43*, 2923.

CAPÍTULO 2

Aplicação da Química das Aziridino-γ-lactonas na Síntese de Novos Derivados β-lactâmicos, Candidatos a Agentes Antibacterianos

Introdução

2.1. As β-lactamas

As lactamas são amidas cíclicas, classificadas por letras gregas em α, β, γ, δ e etc, de acordo com o carbono ao qual está ligado o átomo de nitrogênio C-α; C-β; C-γ ou C-δ (Figura 1).

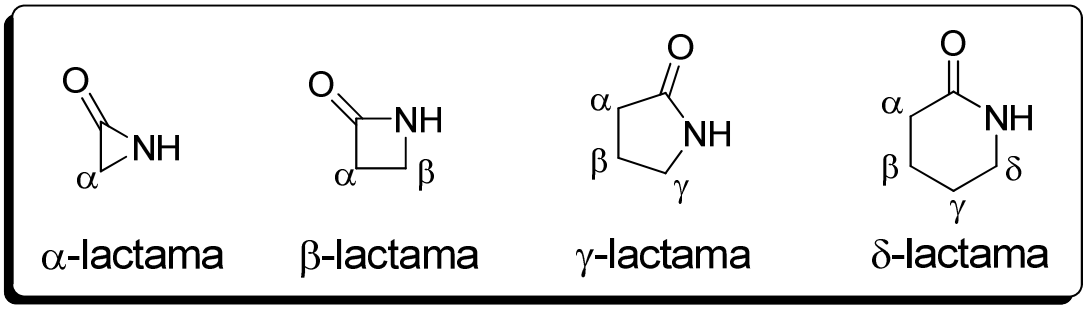


Figura 1. Estrutura de algumas β-lactamas.

Derivados β-lactâmicos, naturais, semi-sintéticos ou sintéticos, desempenham um relevante papel na medicina. A importância desta classe de compostos pode ser exemplificada pelos inúmeros antibióticos aprovados e utilizados atualmente para o tratamento de doenças causadas por diferentes microrganismos patogênicos.

As β-lactamas são classificadas em diferentes grupos: monobactamas, penamas, penemas, carbapenemas, cefemas, oxacefemas e sulbactamas. Esta classificação é atribuída de acordo com os diferentes tipos de anéis, fundidos ou não, bem como com o tipo de substituinte em determinadas posições. Estruturas de importantes representantes de algumas destas classes são apresentadas na Figura 2.

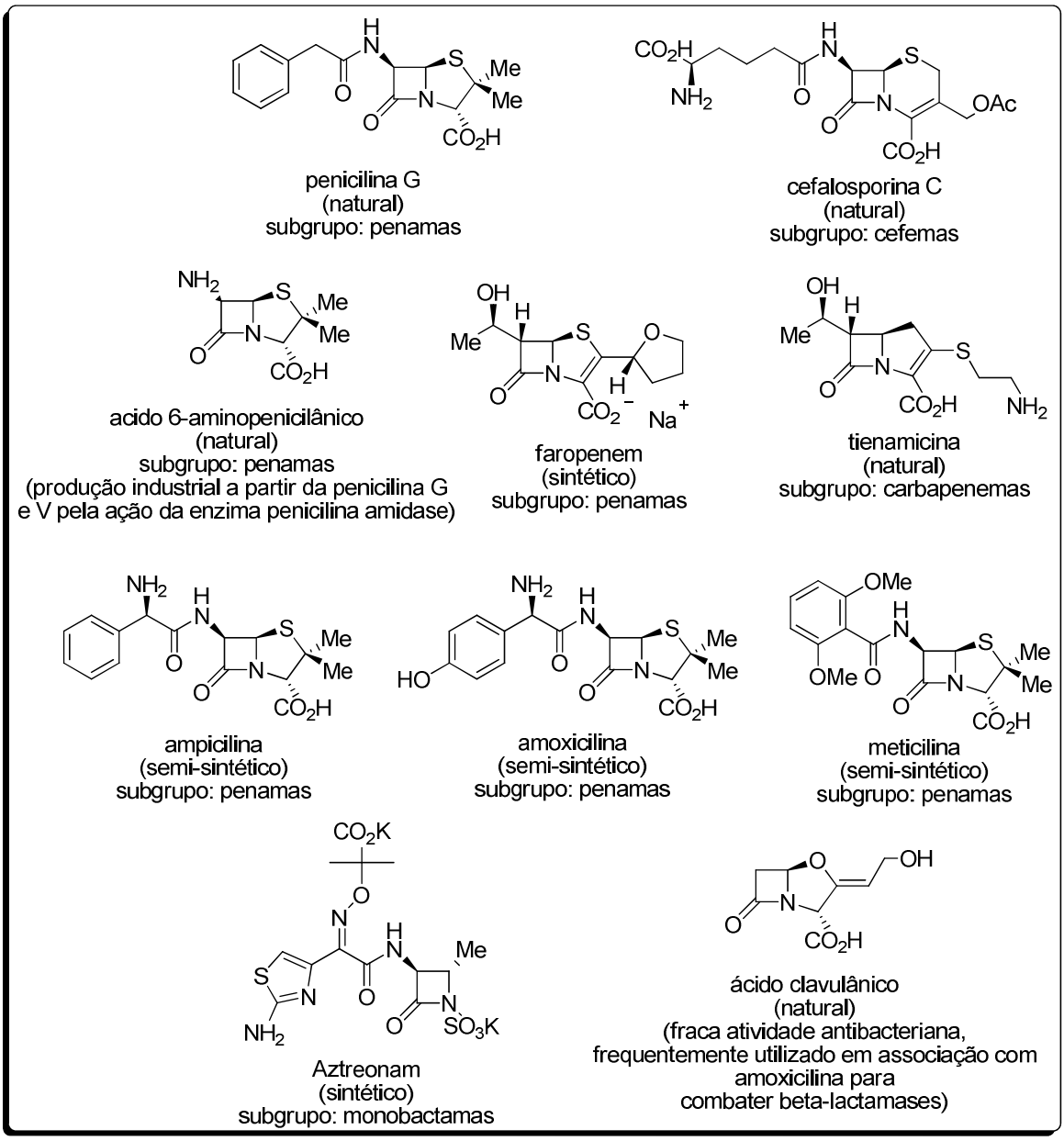


Figura 2. Estrutura molecular de vários antibióticos β-lactâmicos, origem e classificação.

As β-lactamas monocíclicas

Os primeiros relatos sobre β-lactamas monocíclicas possuindo atividade antibacteriana ocorreram no final da década de 1970 e início da década de 1980. A descoberta destes derivados monocíclicos representados pelas nocardicinas e

monobactamas demonstrou, pela primeira vez, que a presença de ciclos fundidos não era necessária para a atividade antibacteriana.[1-4]

Devido a excelente atividade antimicrobiana contra microrganismos Gram-negativos,[5] e dos diminutos efeitos colaterais, Aztreonam (Figura 2) é, desde 1986, quando foi aprovado pelo FDA, até os dias de hoje, o único derivado β-lactâmico monocíclico utilizado em clínica médica.[6]

β-lactamas e a tuberculose

Apesar dos derivados β-lactâmicos não serem usualmente considerados como tendo atividade antimicobacteriana, vários estudos têm descrito a atividade inibidora desta classe de antibióticos em alguns tipos de micobactérias,[7-9] incluindo o *Mycobacterium tuberculosis*.[10,11]

A resistência relativa de micobactérias aos antibióticos β-lactâmicos foi parcialmente justificada baseando-se na atividade da β-lactamase[12,13] (enzima que degrada e neutraliza as β-lactamas *in vivo*), e também pela observação de que a parede celular micobacteriana, rica em lipídios, é penetrada com dificuldade por moléculas polares como as β-lactamas.[14-17]

Entretanto, o surgimento de potentes inibidores da β-lactamase (Figura 3) ampliou a expectativa de se obter uma melhor eficácia na utilização destes fármacos contra micobactérias. Desta forma, vários estudos demonstraram a eficiência *in vitro* de uma combinação de β-lactamas e inibidores de β-lactamase contra cepas clínicas de *Mycobacterium tuberculosis* MDR.[18-20]

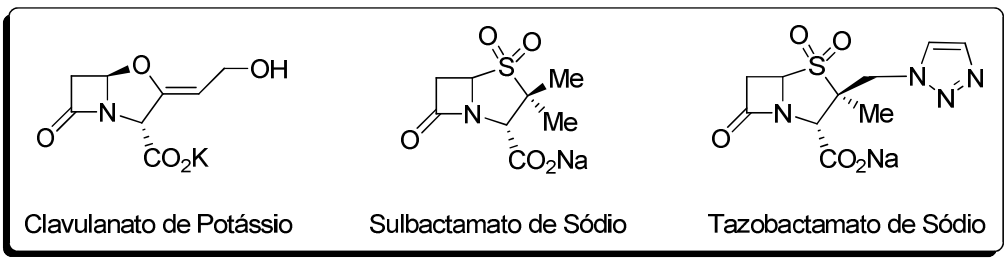
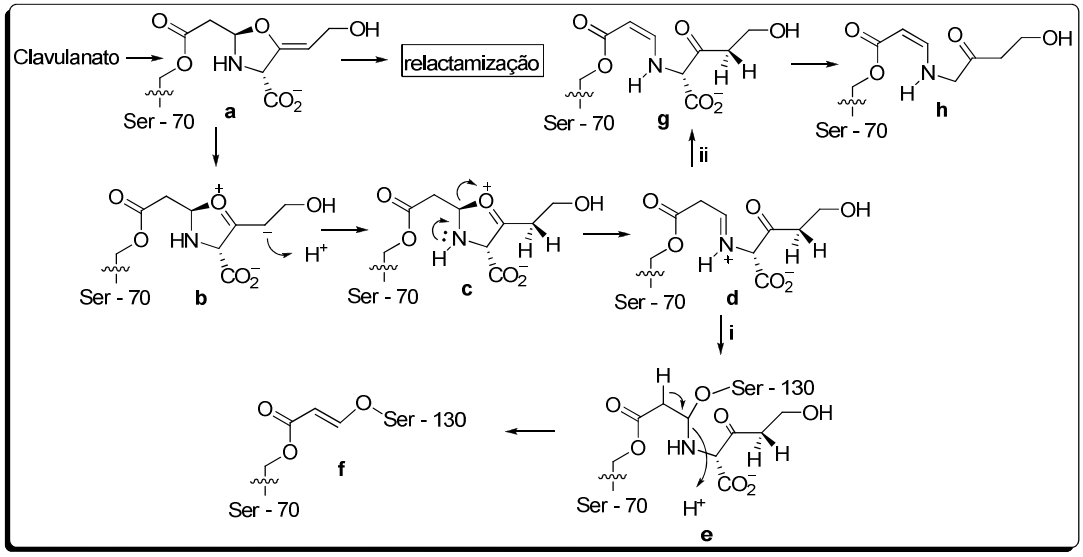


Figura 3. Inibidores de β-lactamase atualmente comercializados.

Estes resultados foram corroborados com sucesso pelo tratamento de TB-MDR em humanos usando a combinação β-lactama/inibidor de β-lactamase exemplificado pela mistura amoxicilina/clavulanato,[21,22] comercializado no Brasil com o nome de Clavulin®. O Esquema 1 ilustra a inibição da enzima β-lactamase pelo inibidor clavulanato.[23]

O processo se inicia através de um ataque ao anel β-lactâmico pelo fragmento Ser-70 (fragmento que contém o sítio ativo da β-lactamase), formando o derivado acilado **a**. Duas transformações consecutivas geram os intermediários **b** e **c** que conduzem ao íon imínio, concomitante com a abertura do anel oxazolidínico. A partir de então a reação prossegue por duas rotas diferentes: (i) inativação irreversível da enzima pela adição de um fragmento Ser-130 e formação de um novo composto (**f**), (ii) formação de uma enamina seguida por descarboxilação conduzindo assim ao derivado **h**.



Esquema 1. Processo de inibição da Classe A das β-lactamases pelo inibidor clavulanato.

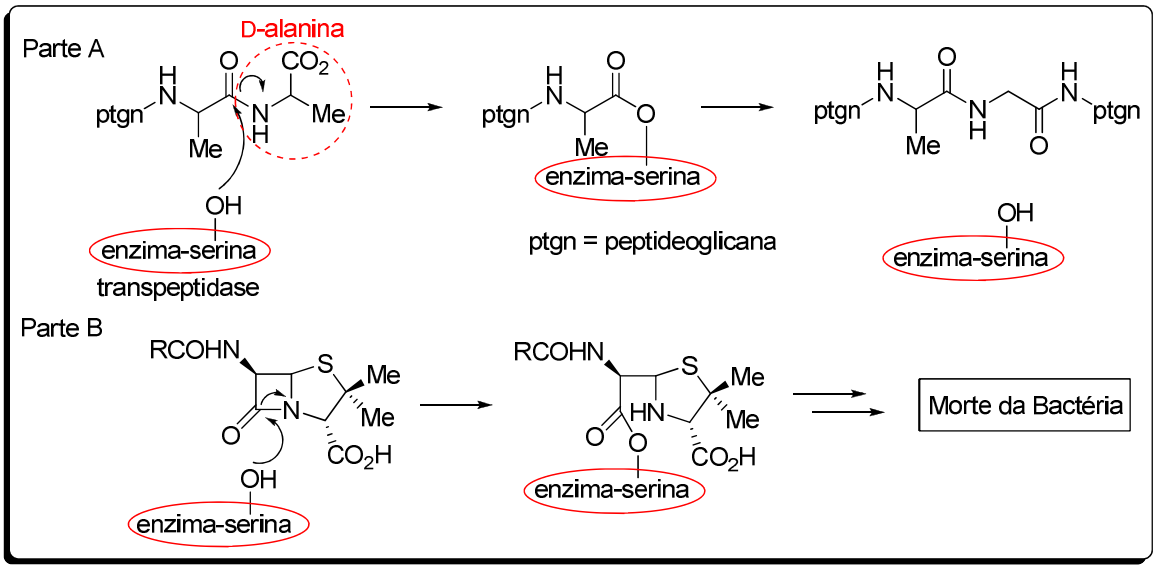
Mecanismo de ação dos antibióticos β-lactâmicos

Os antibióticos β-lactâmicos agem inibindo a etapa final de biossíntese da parede celular bacteriana. Embora outros mecanismos possam estar atuando nesta inibição, o mais importante é provavelmente a inibição do “cross-linking” para a

formação da ligação com a peptideoglicana terminal. Estes “cross-links” ocorrem pela ação de enzimas transpeptidases que atuam fazendo a substituição de uma unidade D-alanina em uma peptideoglicana (ptgn).

A clivagem do peptídeo contendo resíduo de D-alanina pela transpeptidase ocorre por uma adição nucleofílica de uma hidroxila presente em um grupo serina desta enzima (Esquema 2). Em uma etapa subseqüente ocorre a formação de uma amida e liberação da enzima para que continue o processo catalítico.

Os antibióticos β-lactâmicos possuem a capacidade de inibir o processo de “cross-link” por uma acilação irreversível da hidroxila presente no aminoácido serina contido na transpeptidase. Esse processo inativa a enzima gerando um aduto enzima-β-lactama, interrompendo dessa forma a etapa de formação da parede celular e conduzindo dessa forma a bactéria à morte (Esquema 2).[24]



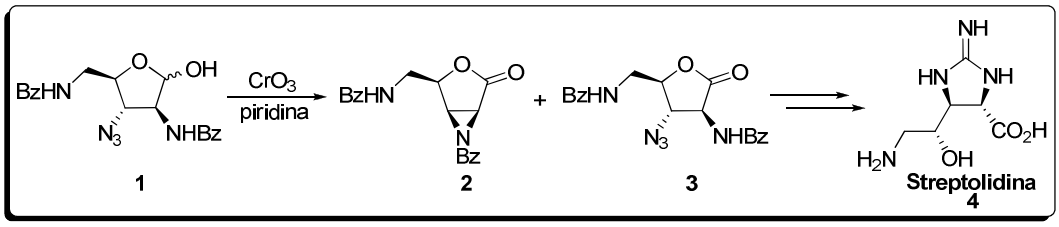
Esquema 2. Cross-linking catalisado por uma transpeptidase (parte A) e inibição do sítio ativo da transpeptidase por um antibiótico β-lactâmico (parte B).[24]

Metodologias de síntese e aplicação de 2,3-aziridino-γ-lactonas

Até os dias de hoje, ainda são poucos os exemplos descritos na literatura sobre a síntese e aplicação de 2,3-aziridino-γ-lactonas. Esta classe de compostos tem sido

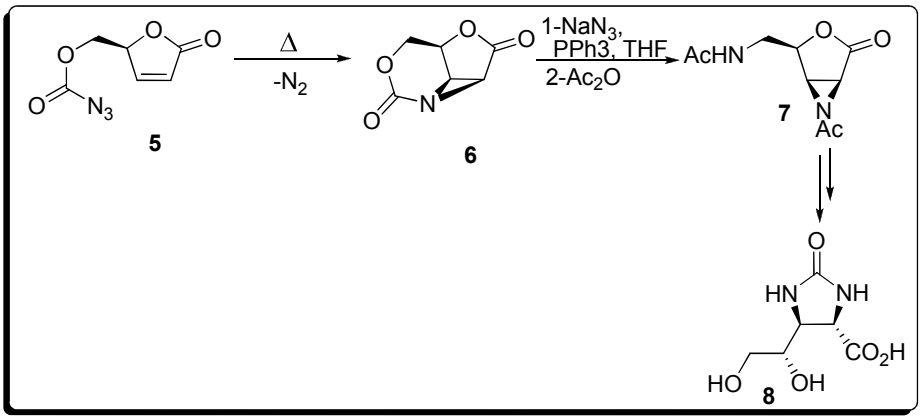
intensamente explorada pelo grupo de Pesquisa do Dr. Robert Dodd, seja no desenvolvimento de novas metodologias de síntese ou no estudo sobre a reatividade destes compostos, bem como na aplicação dos mesmos como intermediários na síntese de novas moléculas, especialmente α ou β-aminoácidos.

O primeiro relato desta classe de compostos ocorreu em 1974, quando na tentativa de oxidação da hidroxila em C1 de **1** visando a formação da lactona **3** ocorreu, de forma inesperada, a formação do derivado bicíclico **2** obtido como produto majoritário da reação. Este derivado foi relatado por Kusumoto e colaboradores em seu trabalho que descreve a síntese total da estreptolidina **4** (Esquema 3), um aminoácido raro que é parte integrante do composto estreptotricina F,[25] um antibiótico natural originalmente isolado do *streptomyces lavendulae*.[26]



Esquema 3. Síntese da estreptolidina

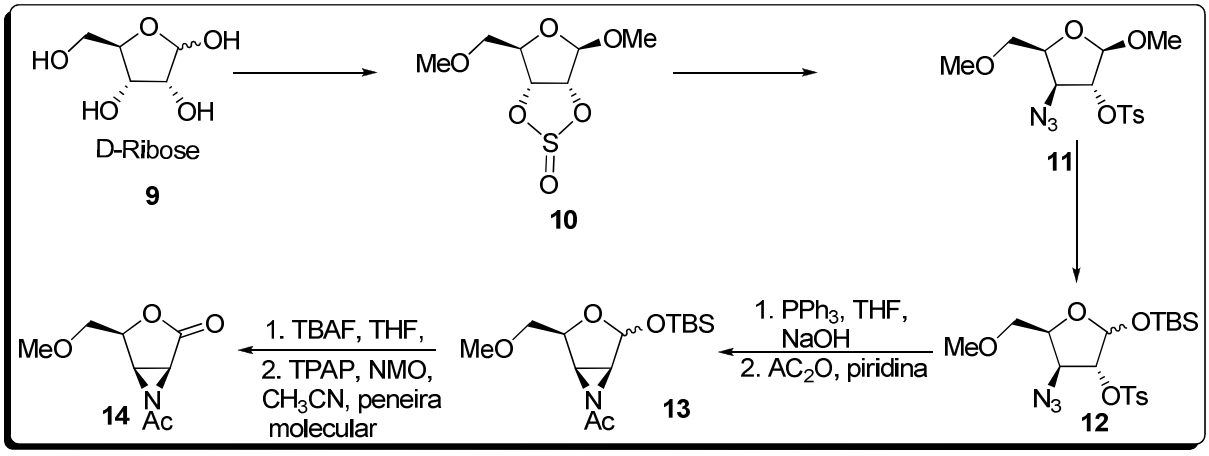
Trabalhando na síntese de análogos da estreptolidina, Dreiding e Egli[27] descreveram, em 1986, a síntese de uma 2,3-aziridino-γ-lactona, obtida por uma adição intramolecular de nitreno, o qual foi gerado por via térmica em autoclave a partir da 2(*5H*) furanona **5** (Esquema 4).



Esquema 4. síntese de 2,3-aziridino-γ-lactona, via adição intramolecular de nitreno.

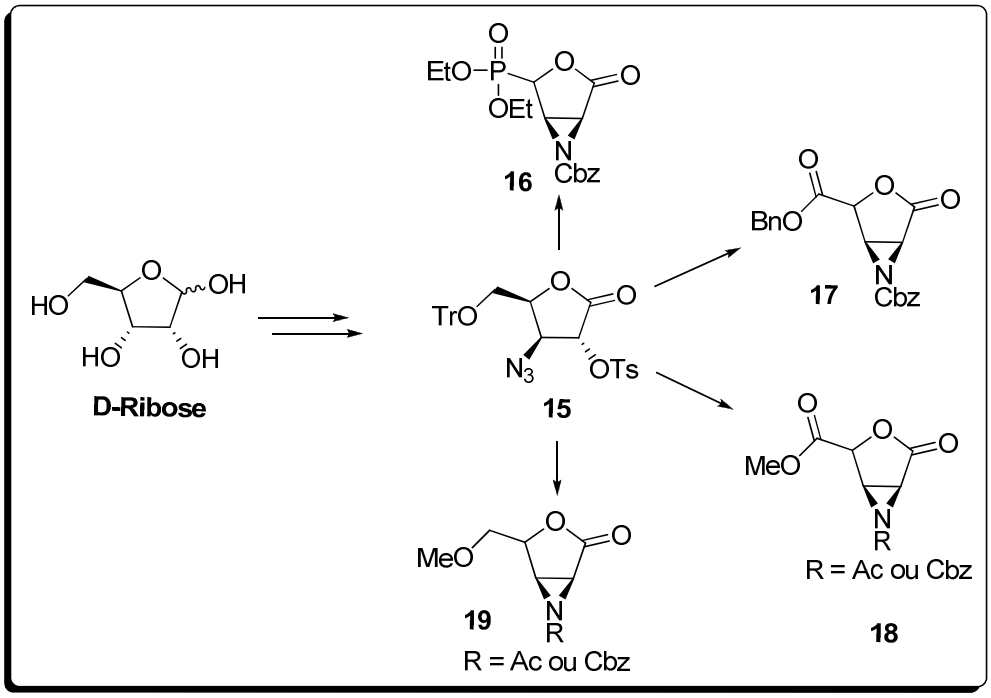
A equipe do Dr. Robert H. Dodd têm descrito a síntese destes compostos à partir de carboidratos como D-ribose, D-lixose e L-gulose. Em 1993, Dodd e Dubois descreveram a síntese de uma 2,3-aziridino-γ-lactona a partir da D-ribose (Esquema 5) ou da D-lixose[28] em 12 etapas com um rendimento global de 6% e 4%, respectivamente.

A etapa de transformação do composto **12** em **13** consistiu na redução da azida **12**, seguida por uma substituiçao nucleofílica do tosilato em C2 pela amina formada. Uma posterior acetilação gerou o composto **13**, o qual foi submetido a uma desproteção com posterior oxidação da hidroxila anomérica fornecendo a aziridino-γ-lactona **14** (Esquema 5).



Esquema 5. Síntese da aziridino-γ-lactona **14**, a partir da D-ribose.

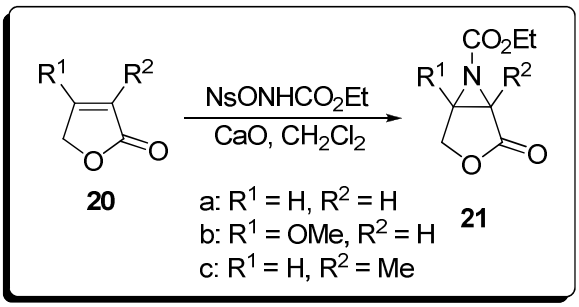
A fim de se aumentar a diversidade destes “synthons”, derivados aziridino-lactônicos apresentando diferentes funções em C4 como: éter, ácido carboxílico ou ainda um grupo fosfonato[29,30] foram sintetizados a partir do intermediário **15** (Esquema 6).



Esquema 6. Síntese de diferentes derivados aziridino-lactônicos.

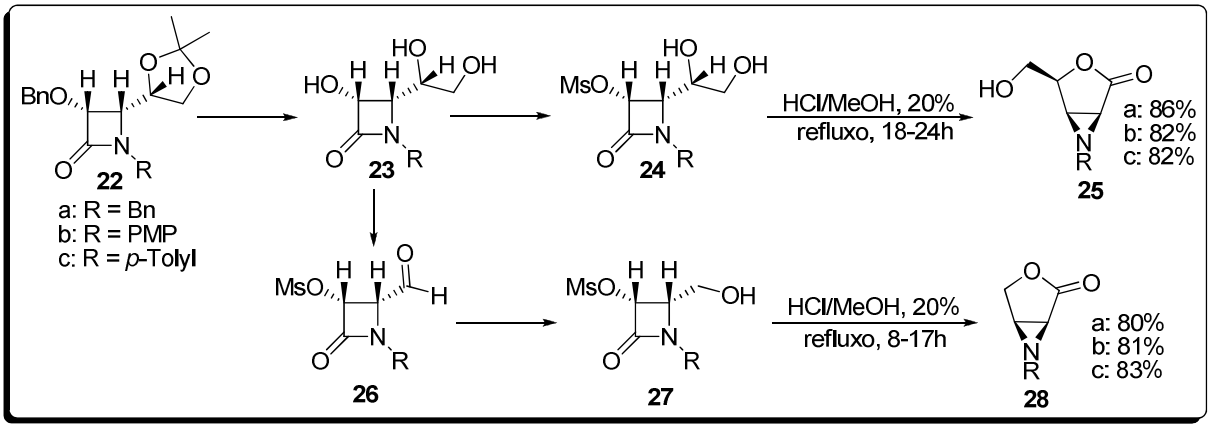
Ainda em 1993 Tardella e colaboradores[31] descreveram os seus primeiros resultados obtidos para a aziridinação direta de γ-lactonas α,β-insaturadas do tipo **20** utilizando *N*-(4-nitrobenzenosulfoniloxi)-carbamato de etila em presença de uma base inorgânica insolúvel oxido de cálcio (CaO) (Esquema 7).

Partindo-se dos compostos **20a** e **20b** observou-se apenas a presença de traços dos derivados aziridínicos **21a** e **21b**. Entretanto, a utilização do derivado **20c** como material de partida conduziu à formação do composto **21c** em 30% de rendimento.



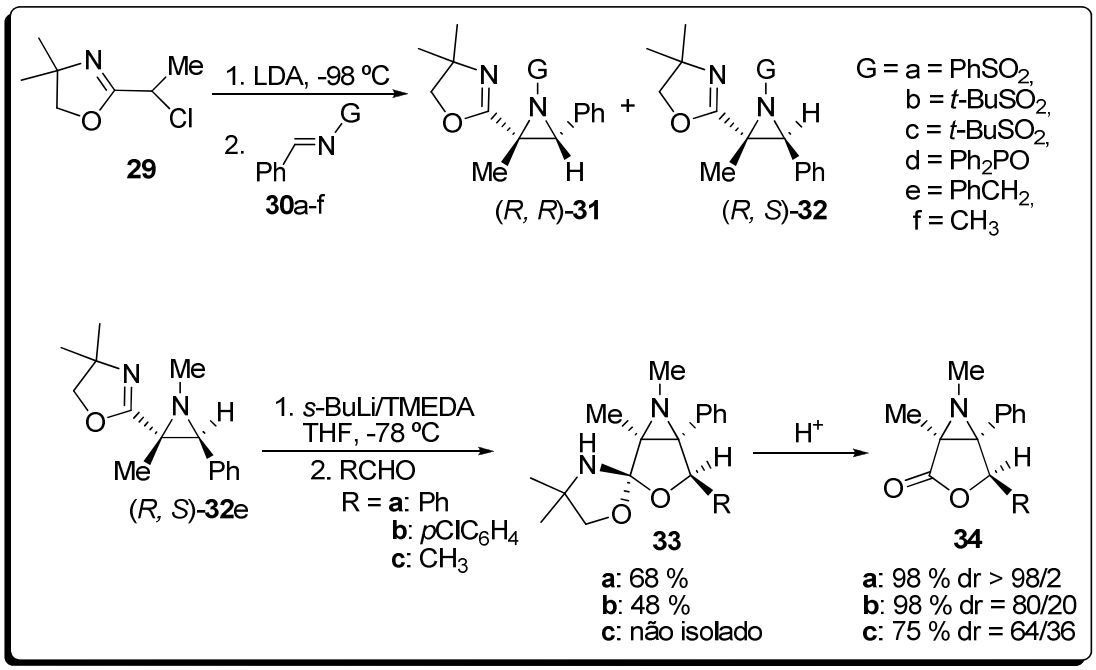
Esquema 7. Aziridinação direta de γ-lactonas α,β-insaturadas.

Em 2005 Deshmukh e colaboradores[32] descreveram a síntese de 2,3-aziridino-lactonas a partir do diacetonídeo do D-manitol. Esta síntese teve como intermediário chave uma azetidin-2-ona, que em meio ácido sofre uma abertura nucleofílica intramolecular do ciclo azetidinona (**24**, **27**) seguido pela formação do ciclo aziridino, obtido pela substituição do mesilato. Esta rota permitiu ao grupo obter em bons rendimentos aziridino-lactonas substituídas (**25**) ou não (**28**) em C4 e com diferentes grupos protetores no nitrogênio aziridínico (Esquema 8).



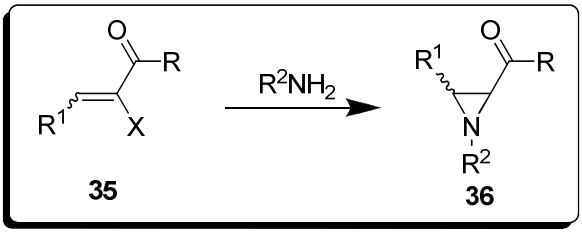
Esquema 8. síntese de 2,3-aziridino-lactonas a partir de uma azetidin-2-ona.

Luisi e colaboradores[33] descreveram em 2005 a síntese de 2,3-aziridino-γ-lactonas a partir da oxazolinilaziridina **32** obtida por uma reação de Darzens entre a 2-(1-cloroetil)oxazolina **29** e a imina **30**. A primeira etapa dessa síntese ocorre com a formação do derivado espirocíclico **33**, gerado pelo acoplamento entre o derivado litiano do composto **32** e diferentes aldeídos aromáticos. Uma hidrólise ácida dos derivados **33a-c** conduziu às aziridino lactonas **34a-c** em bons rendimentos (Esquema 9).



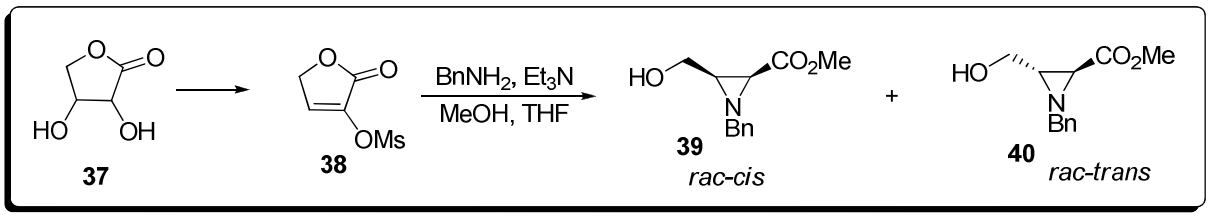
Esquema 9. Síntese de 2,3-aziridino-γ-lactonas a partir da oxazolinilaziridina **32**

Inspirados pelo trabalho apresentado por Cromwell, o qual descreve a formação de uma aziridina por adição do tipo Michael, seguida por uma substituição de halogênio[34] (Esquema 10) o grupo de pesquisa do Dr. Robert Dodd descreveu a tentativa de obtenção de aziridino-γ-lactona a partir do metanossulfonato de 2-(5*H*)-furanon-2-ila **38**, preparado a partir da eritronolactona **37** (Esquema 11).



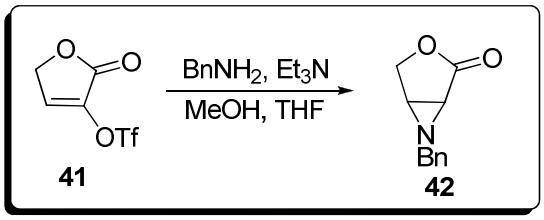
Esquema 10. Formação de uma aziridina por adição de Michael, seguida por uma substituição de halogênio.

Na reação do composto **38** com a benzilamina, em metanol, foi observada a formação da aziridina seguida por uma abertura da lactona pelo MeOH, fornecendo assim uma mistura racêmica dos isômeros cis **39** e trans **40** da aziridina-2-carboxilato.[35]



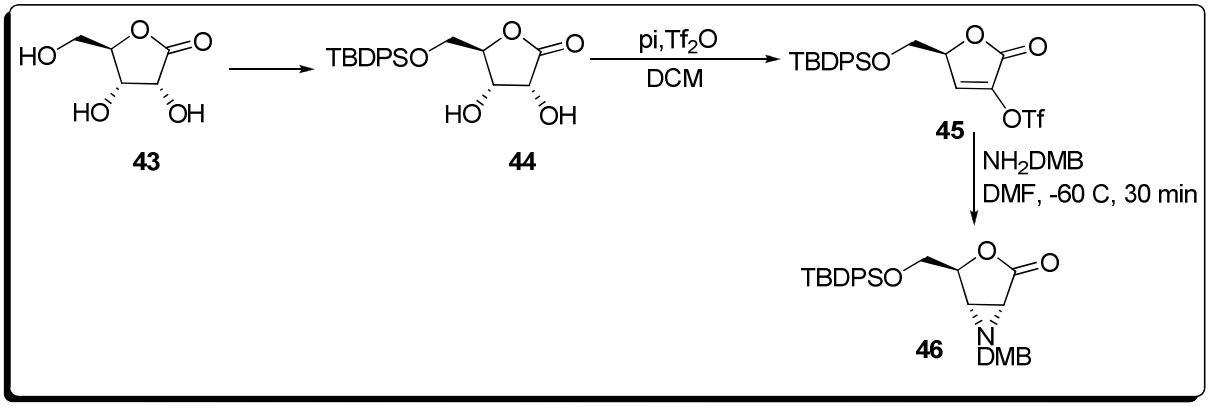
Esquema 11. tentativa de obtenção de aziridino-γ-lactona a partir do metanossulfonato de 2-(5*H*)-furanon-2-ila **38**.

Entretanto, a substituição do grupo metanossulfonato por um trifluorometanossulfonato, melhor grupo abandonador, possibilitou ao grupo a obtenção da aziridino-γ-lactona **42** sob a forma de uma mistura racêmica[36] (Esquema 12).



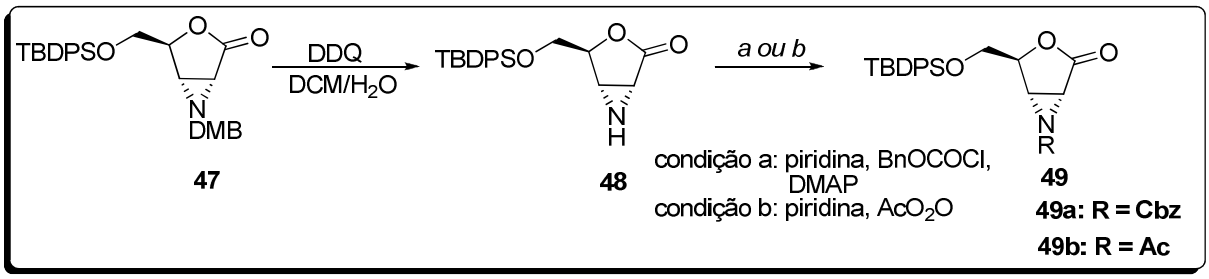
Esquema 12. Síntese da aziridino-γ-lactona **42**.

Dando continuidade a este trabalho, Dodd e colaboradores descreveram a síntese diastereosseletiva da aziridino-γ-lactona **46** (Esquema 13). A síntese iniciou a partir da D-ribonolactona **43**, que após proteção seletiva do álcool primário com um grupo silila forneceu o composto **44**. Uma triflação gerou o derivado monotriflado **45**, o qual foi submetido a uma reação tandem na qual ocorreu adição do tipo Michael, seguida por ciclização, fornecendo assim a aziridino-lactona **46**.[37]



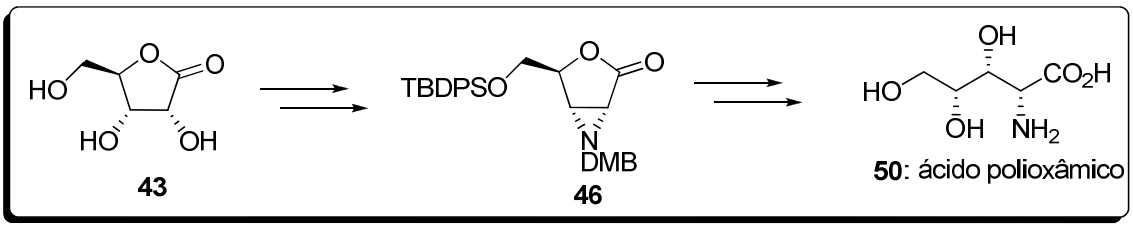
Esquema 13. Síntese diastereosseletiva da aziridino-γ-lactona **46**.

A substituição da dimetoxibenzilamina (DMB) por grupos atratores de elétrons como benziloxicarbonila (Cbz) ou acetil (Ac) conduziram a formação das aziridino lactonas ativadas **49a** e **49b** (Esquema 14).



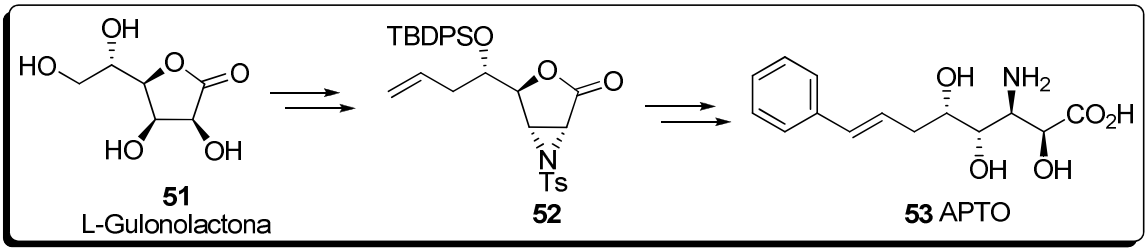
Esquema 14. Formação das aziridino lactonas ativadas **49a** e **49b**.

A aplicação desta metodologia permitiu ao grupo francês obter o ácido polioxâmico **50** em 9 etapas a partir da D-ribonolactona **43** com um rendimento global de 3,5% (Esquema 15).



Esquema 15. Síntese do ácido polioxâmico **50**.

Esta mesma metodologia foi também aplicada à síntese de um equivalente do APTO[38] **53** (um tri-hidroxi-β-aminoácido resíduo do metabólito marinho antifúngico Microsclerodermina C e D), a partir da L-gulonolactona **51** (Esquema 16).

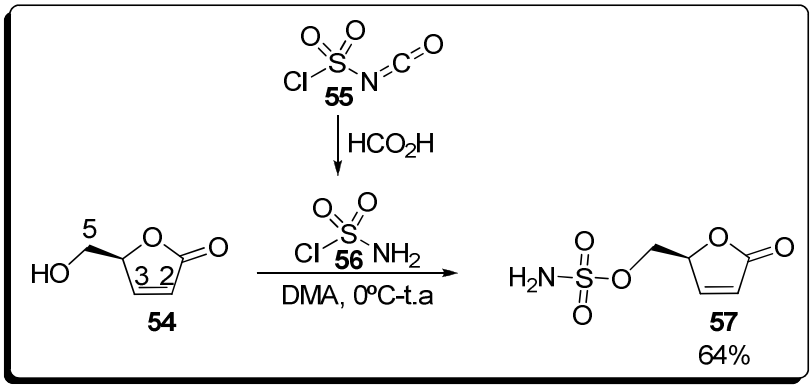


Esquema 16. Síntese do APTO a partir da L-gulonolactona **51**.

2.2. Resultados e discussão

2.2.1. Discussões dos aspectos gerais das reações

A primeira etapa de síntese consistiu na transformação da hidroxila primária na posição C5 da hidroxifuranona **54** em um grupo sulfamato, de acordo com a metodologia descrita por Okada[39] (Esquema 17).

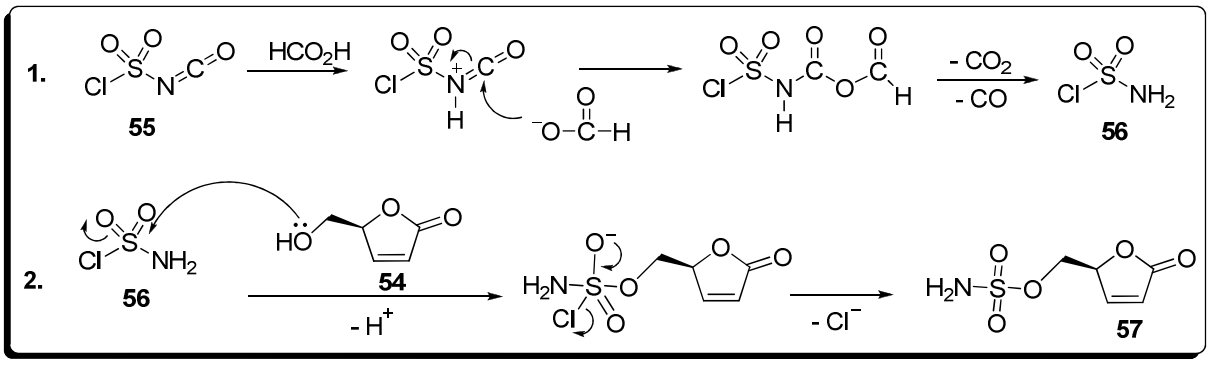


Esquema 17. Síntese do sulfamato **57**.

O cloreto de sulfamoíla **56** (Esquema 17), foi preparado *in situ* pela reação do isocianato de clorossulfonila em presença de ácido fórmico.[40] Esta reação ocorre com uma forte liberação de gás (CO) e (CO_2). O tratamento de **54** com **56** em dimetilacetamida (DMA) conduziu a **57** em 64% de rendimento, cuja caracterização foi feita por análise dos espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C. No espectro de RMN de ^{1}H observa-se um sinal largo em δ 6,84 referente aos dois hidrogênios do sulfamato bem como a presença de dois dupletos duplo, gerados pelo acoplamento geminal dos hidrogênios metínicos e pelo acoplamento de cada um destes com o hidrogênio H4.

No espectro de RMN de ^{13}C observam-se a presença de dois picos em δ 123,6 e 154,0 referentes aos carbonos metilênicos C2 e C3; respectivamente. Todos os sinais foram corroborados com os sinais previamente descritos na literatura.[41]

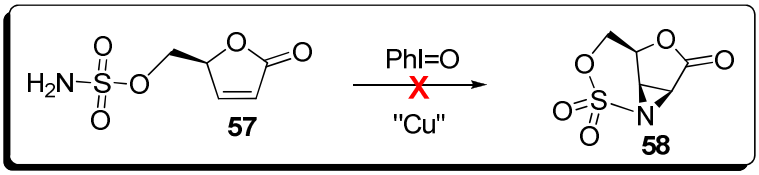
Uma proposta para o mecanismo da reação de preparação do sulfamato desde a preparação *in situ* do cloreto de sulfamoíla é apresentada abaixo (Esquema 18).



Esquema 18. Mecanismo de formação do cloreto de sulfamoíla e subseqüente formação do sulfamato **57**.

A segunda etapa da reação visou à preparação da aziridina **58** (Esquema 19) por uma reação de aziridinação intramolecular da olefina **57**, via formação de um nitreno intermediário.

Os primeiros testes para esta reação foram descritos por Ternicier[41] que, em um primeiro momento, tentou aplicar a metodologia previamente desenvolvida no próprio grupo do Dr. Robert Dodd[42] do qual era integrante. Esta metodologia consiste na aziridinação intramolecular de olefinas a partir de éster sulfamatos, em presença de iodosilbenzeno e um catalisador de cobre.



Esquema 19. Tentativa de aziridinação intramolecular catalisada pelo cobre

Entretanto, a aplicação desta metodologia mostrou-se ineficiente neste caso, mesmo após um amplo estudo onde se variou diversos parâmetros como: solvente, temperatura, a fonte de iodo hipervalente e concentração do meio reacional.

Diante das dificuldades encontradas, Ternicier utilizou então a metodologia descrita por Du Bois,[43] mudando apenas para o uso de catalisadores a base de Ródio. Esta adaptação da metodologia permitiu o acesso ao composto tricíclico **58** (Esquema

20) que apresenta três grupos eletrofílicos reativos: a aziridina, a lactona e o éster sulfamato cíclico, que permitiria o ataque por diferentes nucleófilos (Figura 4).

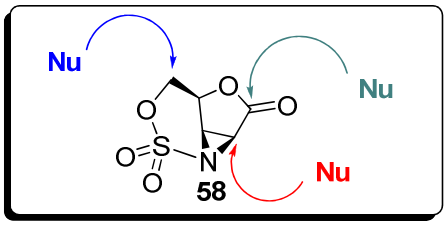
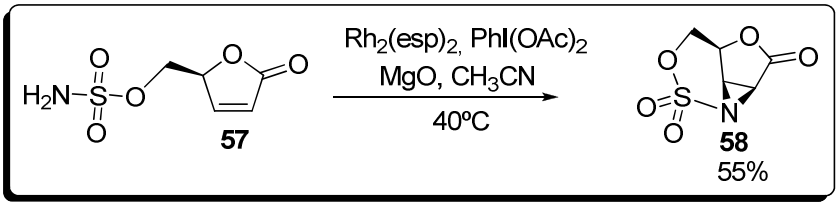


Figura 4. Ataque ao composto **58** por diferentes nucleófilos.

A síntese do composto **58** foi realizada de acordo com o procedimento previamente descrito.[43] Utilizando esta eficiente metodologia *"one" pot* para aziridinação intramolecular de olefinas, após 4 horas de reação a mistura reacional foi filtrada em celite, que foi então lavada com acetona. Após evaporação da acetona foi adicionado ao óleo residual metanol, no qual precipitou um sólido branco que foi filtrado e lavado com o mesmo solvente, fornecendo assim o composto tricíclico **58** em 55% de rendimento.



Esquema 20. Aziridinação intramolecular com catalisador de Ródio.

A estrutura do derivado **58** foi caracterizada por RMN de ^{1}H e RMN de ^{13}C. A formação da aziridina foi evidenciada no espectro de RMN de ^{1}H pelo desaparecimento do sinal em δ 6,84 referente aos hidrogênios do grupo NH_2 e pelo deslocamento dos sinais referente aos hidrogênios H3 e H2, inicialmente em δ 7,74 e 6,25 para 4,59 e 3,99, respectivamente. No espectro de RMN de ^{13}C foi observado o deslocamento dos sinais típicos de carbonos olefínicos referentes a C3 e C2 inicialmente em δ 123,6 e 154,0 para 51,8 e 45,1, respectivamente. Todos os sinais foram comparados com os descritos na literatura.[41] A estrutura obtida por difração de raios X para o composto **58** é apresentada a seguir (Figura 5).

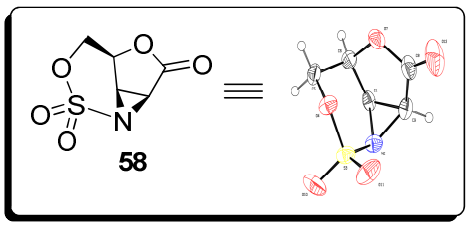
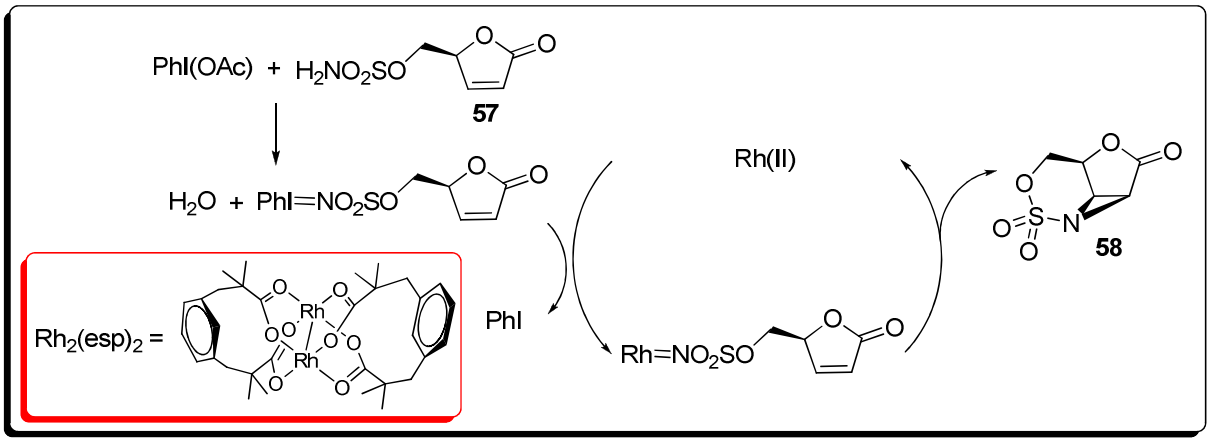


Figura 5. Estrutura obtida por difração de raios X do composto **58**.

O ciclo catalítico proposto para a aziridinação intramolecular utilizando um catalisador de ródio é apresentado no Esquema 21. A primeira reação se passa pela formação de um intermediário iminoiodano, gerado a partir da reação entre o diacetato iodosobenzeno $PhI(OAc)_2$ e o sulfamato **57**. A reação ocorre com a liberação de H_2O, a qual é capturada pelo MgO presente no meio reacional. A etapa subseqüente se passa pela formação de um complexo metálico entre o ródio e o nitrogênio do sulfamato, o qual promove aziridinação via transferência de nitreno.

Os primeiros relatos a respeito da utilização de derivados iminoiodanos como fonte de nitreno foram apresentados por Breslow[44] e Mansuy[45] que descreveram a aplicação do [*N*-(*p*-toluenosulfonil)imino]feniliodano (PhI=NTs) como precursor de nitreno em reações de aminação de alcanos e alquenos, via C-H inserção, ou na aziridinação de alquenos.

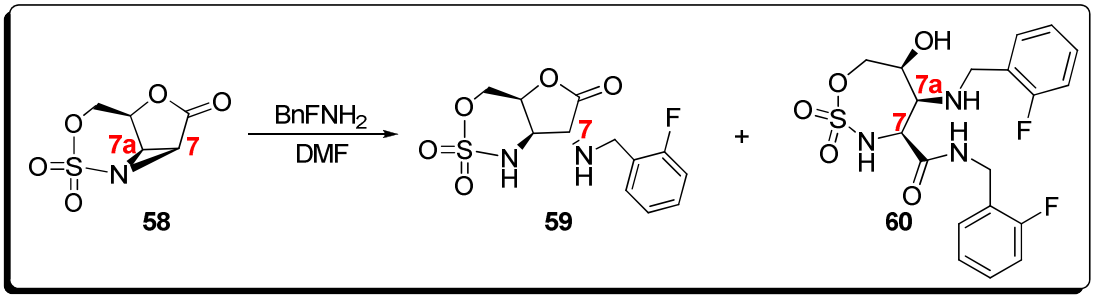


Esquema 21. Ciclo catalítico proposto para a aziridinação intramolecular

2.2.2. Estudos sobre a reatividade do derivado tricíclico 58

A terceira etapa da síntese consistiu em avaliar a regiosseletividade destes compostos frente a diferentes aminas como nucleófilo. Em um primeiro teste foi utilizada DMF como solvente e 2-fluorobenzilamina como nucleófilo (Esquema 22).

Nesse caso foram obtidos: o produto de abertura da aziridina na posição 7 (**59** em 16% de rendimento) e o derivado de duplo ataque pela 2-fluorobenzilamina ao composto tricíclico. Porém, no caso do produto de duplo ataque a abertura do anel aziridínico pela 2-fluorobenzilamina ocorre na posição 7a fornecendo o composto **60** em 41% de rendimento (esquema 22).



Esquema 22. Reação entre o composto tricíclico **58** e a 2-fluorobenzilamina.

A obtenção de um cristal para o derivado oxatiazepano **60** (Figura 6) permitiu a elucidação da estrutura e designação dos centros quirais. O mesmo padrão de reatividade foi observado utilizando-se outros nucleófilos, como 2,4-DMB e benzilamina.

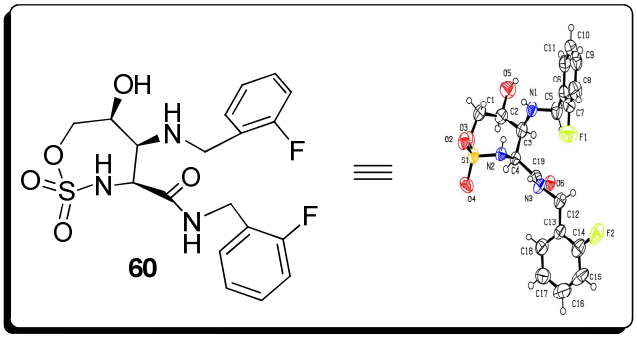
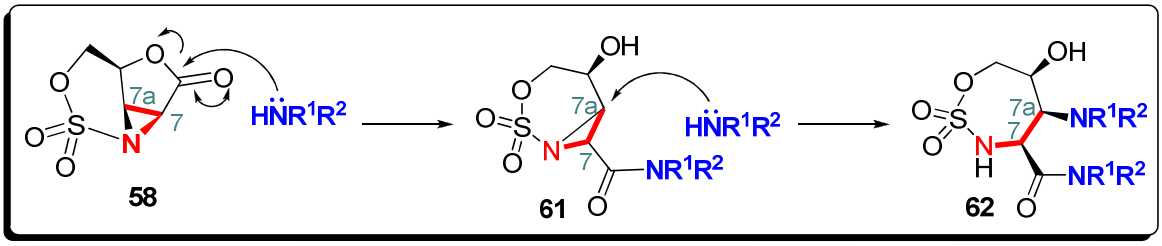


Figura 6. Estrutura do composto **60** obtida por difração de raios X.

Um provável mecanismo para a reação de um duplo ataque nucleofílico por uma amina ao composto tricíclico **58** é apresentado no Esquema 23.



Esquema 23. Mecanismo proposto para a reação de duplo ataque ao composto tricíclico por uma amina.

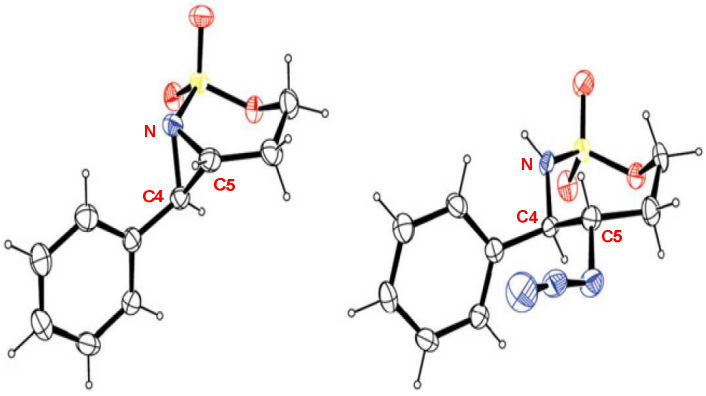
De acordo com a nossa proposta, a abertura do anel lactônico ocorre antes da abertura da aziridina. Esta proposta visa explicar a abertura seletiva da aziridina na posição 7a e foi baseada nos seguintes fatores:

1. não ter sido observada a presença de derivados de um ataque nucleofílico somente no carbono 7a, sem que houvesse a abertura da lactona;

2. no trabalho descrito por Dauban e Dodd,[42] o qual descreve este mesmo modelo de reatividade (ataque em C7a) para análogos do intermediário **61**;

3. nos estudos feitos por Du Bois e colaboradores,[43] os quais descrevem o mesmo modelo de reatividade para análogos do intermediário **61** (uma abertura seletiva da aziridina no carbono 7a), bem como evidências para justificar este padrão de reatividade.

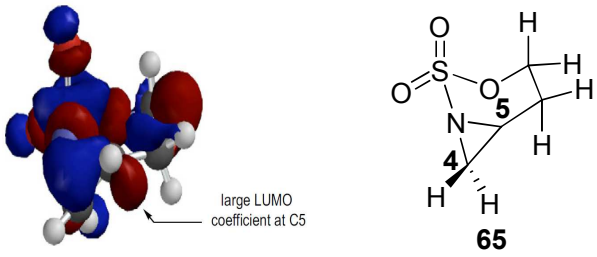
Du Bois e colaboradores,[43] apresentaram dois resultados distintos para explicar a regiosseletividade destes compostos. O primero deles, apresentado após análise do diagrama ORTEP (Figura 7) baseia-se em uma diferença no comprimento das ligações carbono-nitrogênio, para a aziridina **63** C4-N (1,491Å) e C5-N (1,497 Å). Apesar da sutil diferença, estes valores corroboram os resultados experimentais.



63 **64**

Figura 7. Estrutura obtida por difração de raios x da aziridina bicíclica **63** e seu respectivo produto de abertura por uma azida[43] **64**.

Uma segunda explicação foi dada baseada em cálculos de densidade eletrônica para o derivado bicíclico **65**, os quais indicaram que o coeficiente para o orbital LUMO é substancialmente maior em C5 do que em C4 (Figura 8).



65

Figura 8. B3LYP/6-31G* calculado para orbital LUMO da aziridina bicíclica não substituída **65**.[43]

A fim de aumentar a regioseletividade do composto tricíclico **58** frente a um primeiro ataque nucleofílico variou-se parâmetros como:

1. temperatura que demonstrou não exercer grande influência sobre a reatividade destes compostos;

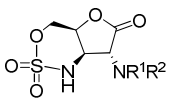
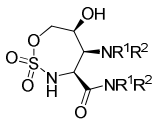
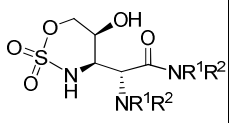
2. tipo de nucleófilo que alterou a proporção relativa dos derivados obtidos;

3. solvente que demonstrou desempenhar um papel fundamental, proporcionando reações regiosseletivas.

Vários solventes foram testados. Dentre eles, as reações demonstraram-se regiosseletivas quando realizadas em dimetilsulfóxido (DMSO) ou em dimetilacetamida (DMA). Após esta observação, o DMA foi o solvente de escolha devido ao fato deste apresentar uma maior pressão de vapor facilitando assim a eliminação do solvente residual após elaboração da reação.

Na Tabela 1 encontram-se sumariados, em função do solvente e do nucleófilo, os compostos e os respectivos rendimentos obtidos durante o estudo do comportamento do composto tricíclico **58**, frente a um primeiro ataque nucleófílico por aminas.

Tabela 1. Comportamento do derivado tricíclico **58** frente a um ataque nucleofílico por diferentes aminas em solventes variados

				Rendimento (%)		
		R^1R^2NH				
Composto	**Solvente**	R^1	R^2			
59/60	DMF	H	*p*-F-Bn	16	41	-
66/67	CH_3CN	H	2,4-DMB	16	50	-
67/69	CH_3CN	H	*2,4-DMB	-	40	20
66/67	DMF	H	2,4-DMB	34	23	-
72/73	DMF	H	Bn	36	22	-
76	DMSO	H	isopropil	18	-	-
66	DMSO	H	2,4-DMB	48	-	-
72	DMSO	H	Bn	64	-	-
79	DMA	Et	Et	20	-	-
80	DMA	Me	Ph	60	-	-
66	DMA	H	2,4-DMB	58	-	-
72	DMA	H	Bn	70	-	-
83	DMA	Bn	Bn	35	-	-
84	DMA	Et	Bn	50	-	-
85	DMA	Me	Bn	80	-	-

*Obtido apenas quando utilizado um grande excesso de DMB.

A regiosseletividade em C7 foi evidenciada pela difração de raios X dos cristais referentes aos compostos **84** e **85** (Figura 9) obtidos após recristalização em acetona.

Todos os compostos apresentados na Tabela 1 foram caracterizados pela análise dos espectros de massa de alta resolução, os quais foram obtidos utilizando-se a técnica de electrospray (HRMS-ESI) e também por RMN de ^{1}H, RMN de ^{13}C e pelos espectros de correlação COSY, HMBC e HMQC que auxiliaram na caracterização dos mesmos.

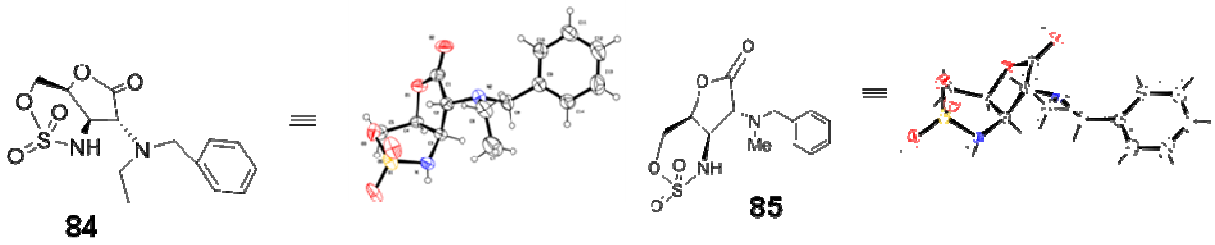


Figura 9. Estrutura obtida por difração de raios x dos cristais dos compostos **84** e **85**.

A fim de otimizar a apresentação dos resultados demonstrados na Tabela 1 será descrito aqui a caracterização somente para o composto **85**. Convém ressaltar que os dados dos demais compostos são descritos em detalhes na parte experimental deste trabalho.

Na interpretação dos espectros obtidos para o composto **85**, observam-se, no espectro de RMN de ^{1}H (Figura 10), um sinal em δ 2,34 referente aos hidrogênios do grupo metila e em δ 3,82 um singleto referente aos hidrogênios benzílicos. Os sinais referentes aos hidrogênios aromáticos foram observados entre δ 7,23-7,39. Da porção proveniente da aziridina **58** observamos um dupleto em δ 3,80 referente ao hidrogênio H7, em δ 4,71 H7a. Em δ 7,14 observa-se um sinal largo referente ao hidrogênio do grupo NH do sulfamato, o qual evidencia a abertura do ciclo aziridina.

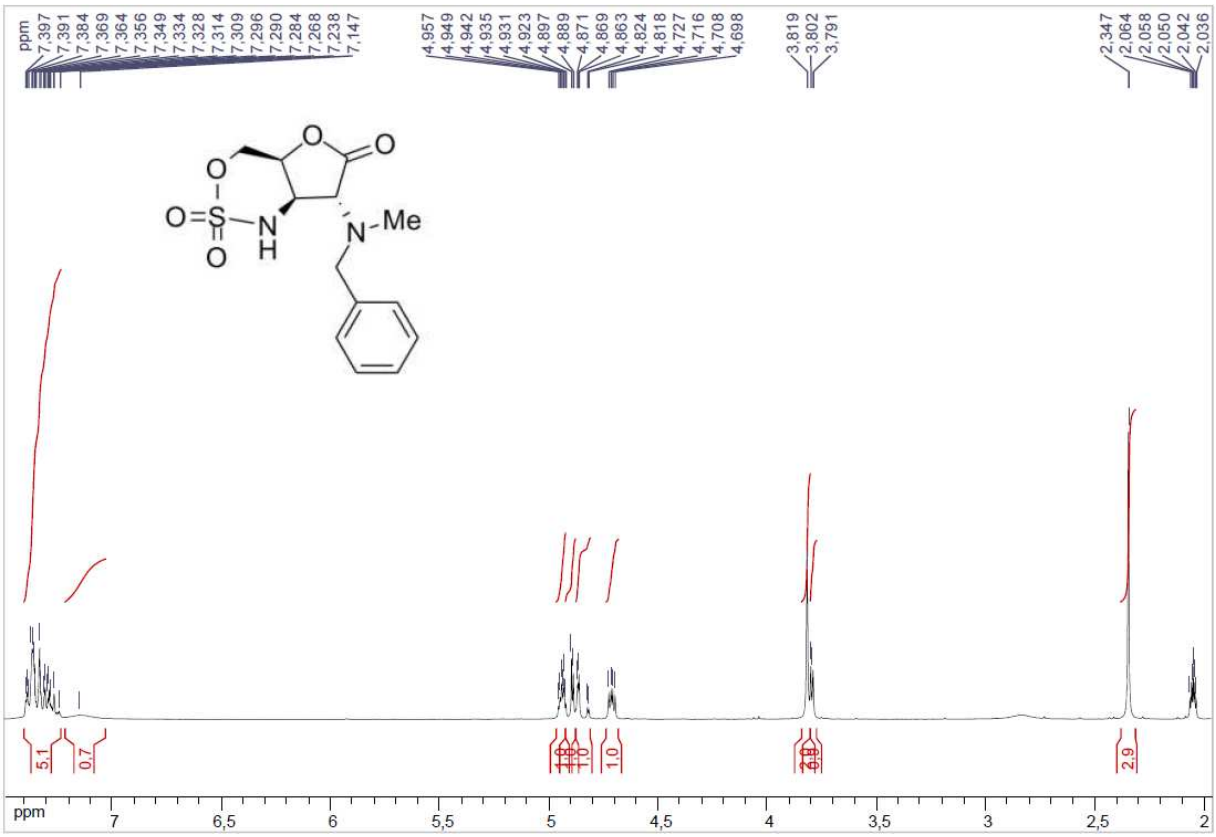


Figura 10. Espectro de RMN de ^{1}H do composto **85** em $(CD_3)_2CO$, 300 MHz.

No espectro de RMN de ^{13}C do composto **85** (Figura 11), observou-se em δ 39,2 um sinal referente ao grupo CH_3; em δ 59,8 observa-se um sinal referente a um grupo CH_2 evidenciado pelo espectro DEPT e que foi atribuído ao carbono do grupo CH_2 benzílico; em δ 68,2 foi observado um sinal referente ao carbono C7, atribuído através da análise do espectro de correlações HMQC. Entre δ 128,2 e 139,1 observam-se os sinais referentes aos carbonos aromáticos e em 172,9 observa-se a presença de um sinal referente ao carbono carbonílico (C=O).

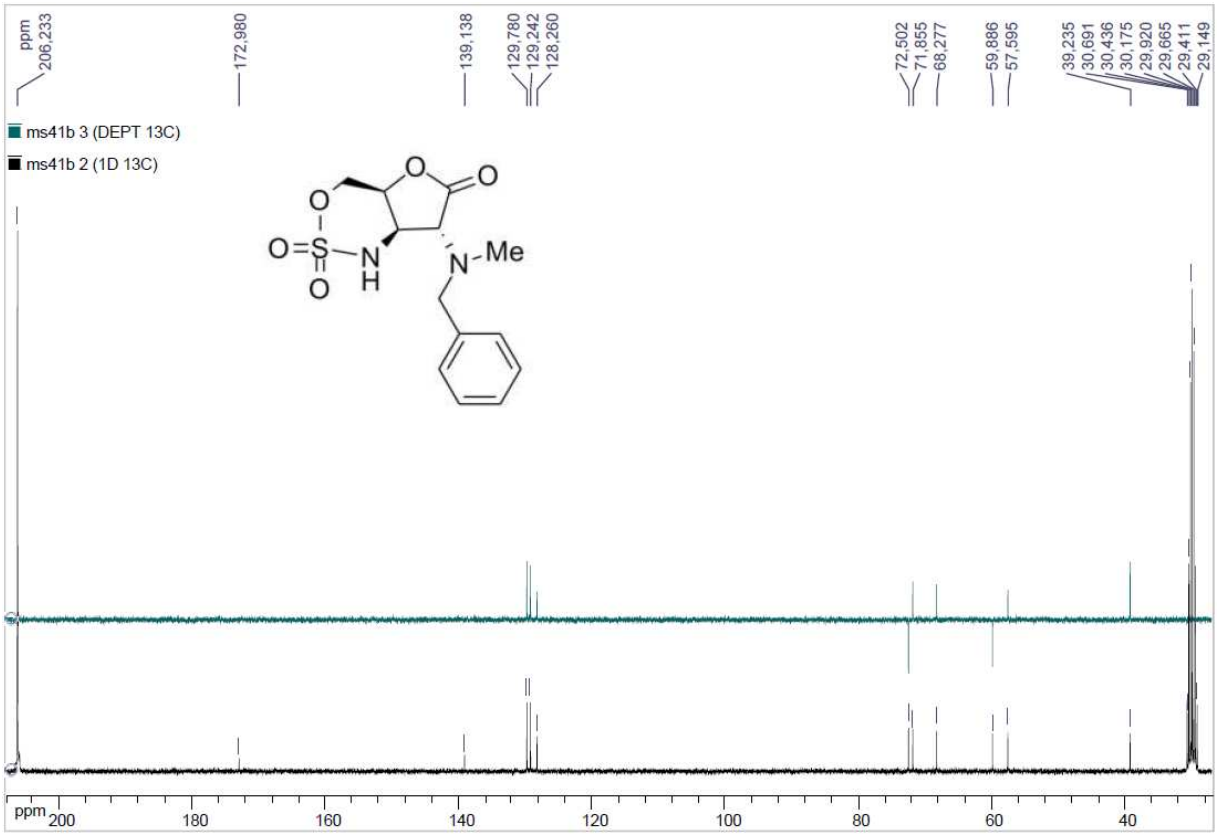


Figura 11. Espectros de RMN de ^{13}C e DEPT para o composto **85** $(CD_3)_2CO$), 75 MHz.

O ataque à aziridina no carbono C7 foi confirmado pela análise do espectro de correlações HMBC, onde se pode observar o acoplamento entre os hidrogênios do grupo metila e o carbono C7 (Figura 12).

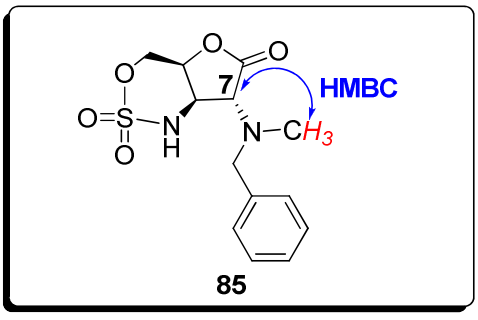


Figura 12. Acoplamento entre os hidrogênios do grupo metila e o carbono C7.

2.2.3 Proteção/ativação do ciclo sulfamato

Após a otimização da etapa de abertura do ciclo aziridino, foram feitas reações de proteção do nitrogênio presente no ciclo sulfamato por diferentes grupos protetores. Estas reações de proteção foram realizadas utilizando grupos atratores de elétrons (GAE). A escolha de tais grupos visa à ativação do ciclo sulfamato, no sentido de aumentar-se o caráter eletrofílico sobre o carbono C4 tornando-o passível de um ataque nucleofílico (Figura 13).

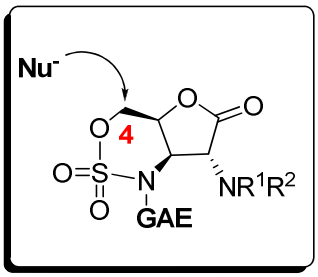


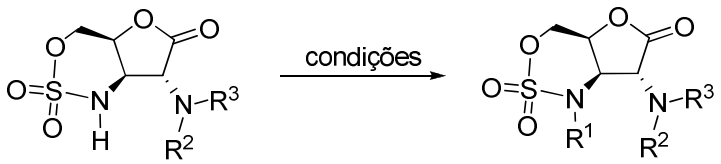
Figura 13

Apesar de serem considerados intermediários estratégicos para obtenção de novas moléculas, via abertura do anel por um ataque nucleofílico, ainda são poucos os exemplos descritos na literatura utilizando este modelo de reatividade[46] para estes sulfamatos.

As reações para proteção/ativação destes sulfamatos cíclicos foram realizadas em condições brandas, a temperatura ambiente e utlizando-se uma base orgânica. Após o término das reações, evidenciadas por CCDS, estas foram submetidas a uma extração com acetato de etila e uma solução saturada de NaCl. Após purificação, os derivados protegidos sob a forma de carbamatos (compostos **86**-**88**) foram obtidos em bons rendimentos 85-93%. Os resultados obtidos estão sumariados na Tabela 2.

A formação destes derivados é facilmente evidenciada no espectro de RMN de ^{1}H pelo desaparecimento do sinal em aproximadamente δ 7,00 referente ao hidrogênio N*H* do sulfamato presente no intermediário desprotegido, e pela presença dos sinais referentes ao grupo protetor. Para o derivado protegido pelo Boc observa-se a presença de um singleto em δ 1,43, referente aos nove hidrogênios do grupo *t*-butila.

Tabela 2. Condições para proteção/ativação do sulfamato.

					
Composto formado	**Condições**	**R^1**	**R^2**	**R^3**	**Resultados**
86	Boc_2O, DMF, DMAP, Et_3N, 4h	Boc	Me	Bn	93%
87	Cbz, Et_3N, 1,4-dioxano, t.a., 10 min.	Cbz	Me	Bn	85%
88	EtOCOCl, Et_3N, 1,4-dioxano, t.a., 10 min.	EtOCO	Me	Bn	88%

A fim de otimizar a descrição dos dados de RMN para os compostos relatados na Tabela 2, serão apresentados somente os espectros referentes ao composto **87**.

A formação do produto de proteção do sulfamato pelo Cbz é facilmente percebida no espectro de RMN de ^1H (Figura 14), inicialmente pelo valor da integral (10 H) na região de aromáticos entre *δ* 7,22-7,54 e pela presença de um sinal em δ 5,32 (2 H), correspondente aos hidrogênios do grupo CH_2 do carbamato. Observa-se ainda em relação ao composto de partida **85** um deslocamento do sinal referente ao hidrogênio H7a inicilamente em *δ* 4,71 para *δ* 6,92 no composto **87**. Esse sinal foi identificado através do acoplamento entre os hidrogêniso H7a-H7 observado no espectro de correlações homonuclear COSY.

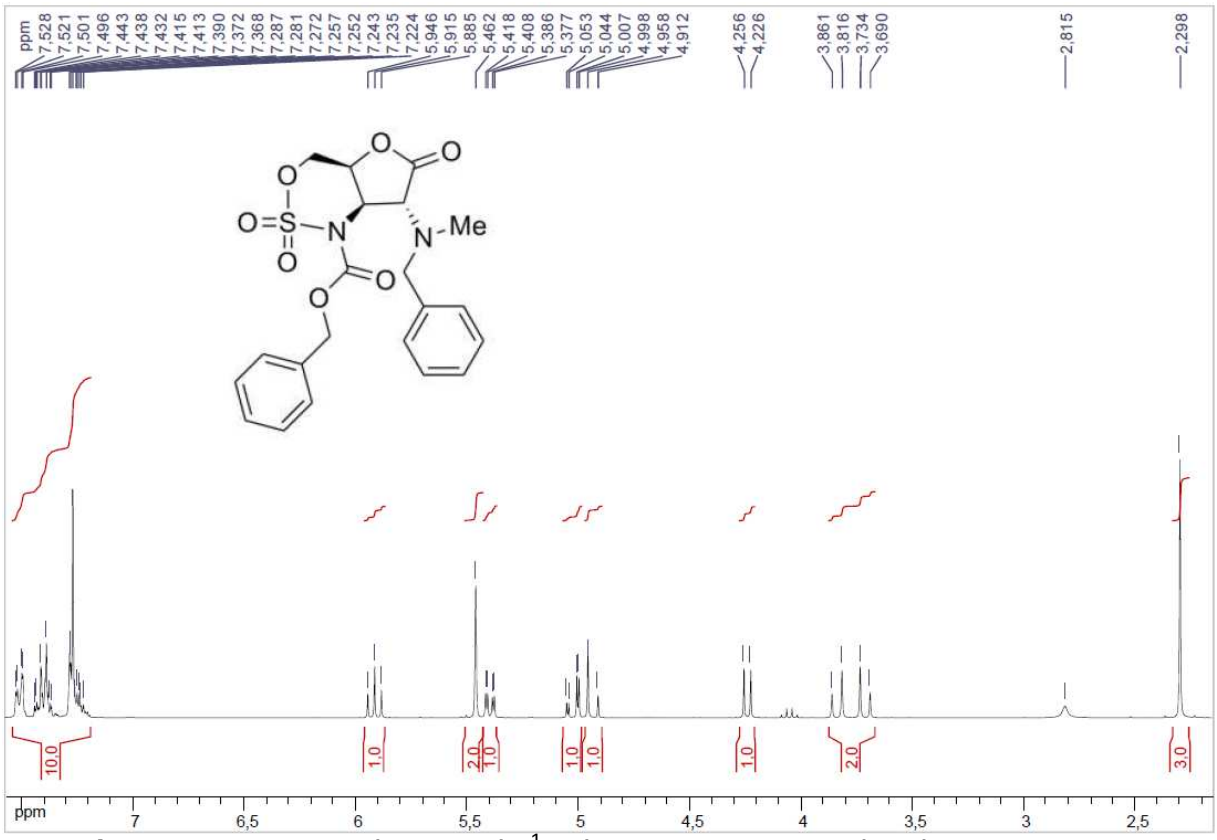


Figura 14. Espectro de RMN de ^{1}H do composto **87** em $(CD_3)_2CO$, 300 MHz.

No espectro DEPT (Figura 15) observa-se a presença de três picos invertidos em δ 58,8; 70,6 e 75,9 correspondentes aos grupos NCH_2Ph, OCH_2Ph e CH_2OSO_2- respectivamente. No espectro de RMN de ^{13}C observa-se ainda a presença em δ 152,3 do sinal referente ao carbono carbonílico do carbamato.

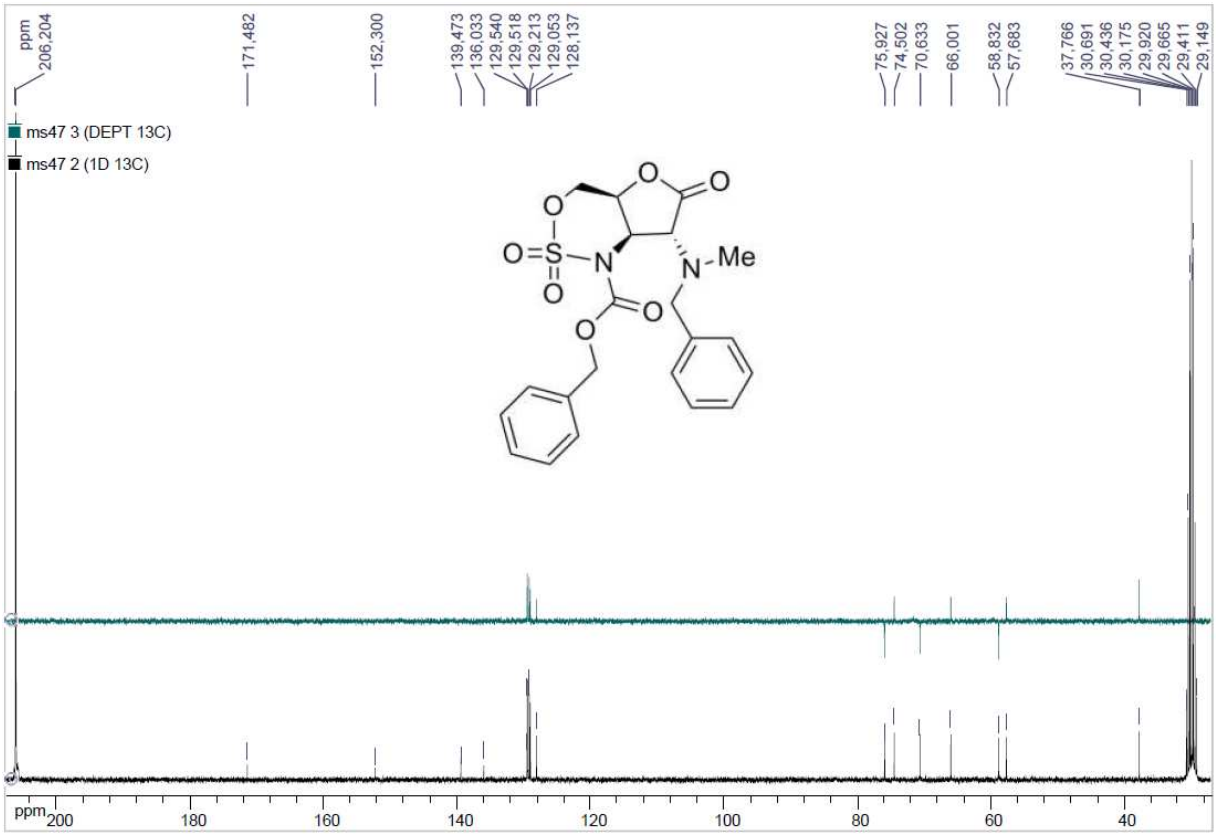
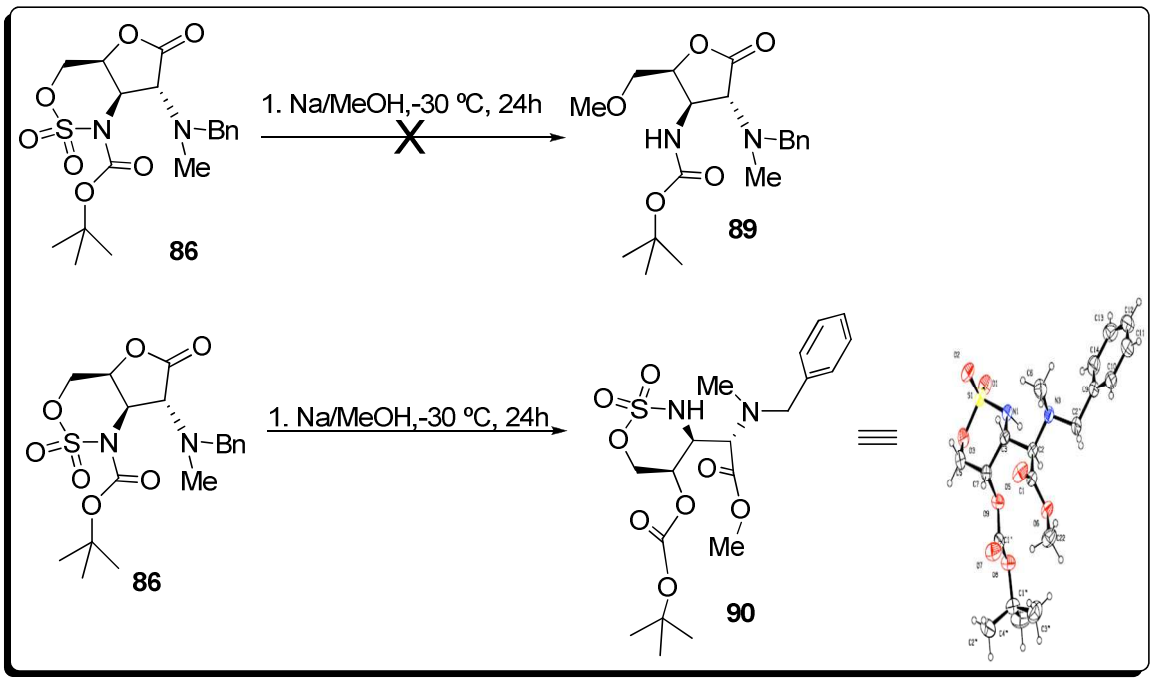


Figura 15. Espectros de RMN de ^{13}C e DEPT para o composto **87** em $(CD_3)_2CO$, 75 MHz.

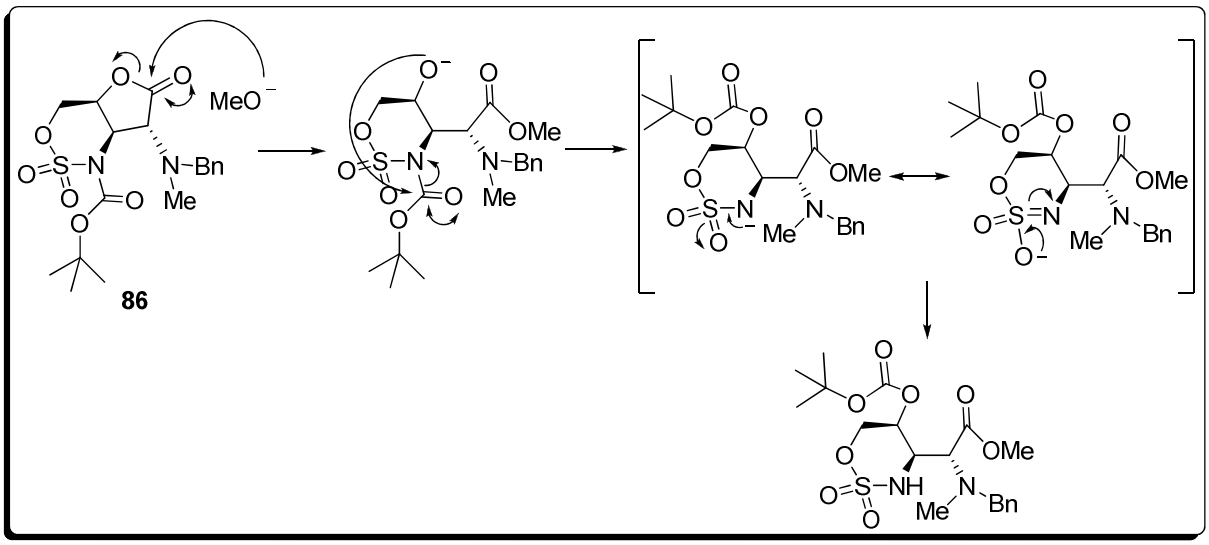
2.2.4. Abertura do ciclo sulfamato

Após a proteção e ativação do sulfamato, iniciou-se os testes para a abertura do ciclo, visando um ataque sobre o carbono C4. O primeiro teste foi realizado utilizando-se metóxido de sódio como nucleófilo, obtido pela adição de sódio metálico em metanol (Esquema 24). O composto **86** foi solubilizado em MeOH e adicionado, lentamente, a uma temperatura -30 ºC, à solução previamente preparada de metóxido de sódio. Após elaboração e purificação por cromatografia em coluna, obteve-se, como produto principal, um composto inesperado **90** em 30% de rendimento, o qual teve a sua estrutura elucidada por difração de raios X, após recristalização em acetona.



Esquema 24. Reação de abertura da lactona e migração do Boc.

Uma proposta para o mecanismo desta reação é apresentado no Esquema 25. Nesta proposta a reação se passa por uma abertura do anel lactônico, seguida por ataque do alcóxido ao carbono carbonílico, presente no carbamato.



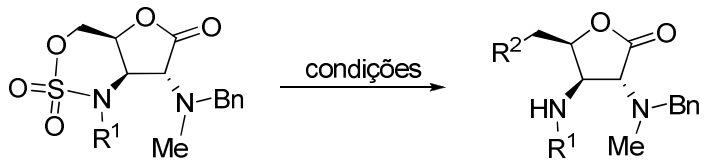
Esquema 25. Mecanismo proposto para a abertura da lactona **86** e migração do Boc.

Apesar dos carbamatos serem espécies mais estáveis que os carbonatos, a migração do grupo Boc pode ser explicada pela estabilização adicional, proporcionada pela ressonância envolvendo a carga negativa gerada no nitrogênio e o ester sulfonato a ele ligado (Esquema 25).

Em uma segunda tentativa, a fim de se obter o produto de abertura do ciclo sulfamato, foram feitas reações com diferentes alcoóis. O composto **88** foi submetido, sob agitação e refluxo, a reações com os alcoóis MeOH, EtOH e *i*-PrOH em presença de ácido sulfúrico. Os respectivos produtos de abertura **92** a **94** foram obtidos em rendimentos de 72-83% (Tabela 3).

Foram realizadas também reações para abertura de sulfamatos contendo outros grupos protetores, utilizando como nucleófilo azida de sódio ou acetato de sódio. Estas reações forneceram os produtos **95** e **97** de abertura do sulfamato após uma hidrolise ácida, em 83% e 65% de rendimento respectivamente (Tabela 3). Os compostos, **91** e **96** foram obtidos de forma semelhante em 83 e 66% de rendimento a partir dos compostos **86** e **87** respectivamente. Estes derivados foram caracterizados por RMN de ^{1}H, RMN de ^{13}C e espectrometria de massas de alta resolução (HRMS-ESI).

Tabela 3. Reações de abertura do ciclo sulfamato por diferentes nucleófilos

				
Composto formado	**Condições**	**R^1**	**R^2**	**Rend.**
91	1.NaN_3, DMA 2. H_2SO_4/H_2O	Boc	N_3	83%
92	MeOH, H_2SO_4, refluxo	EtOCO	OMe	83%
93	EtOH, H_2SO_4, refluxo	EtOCO	OEt	83%
94	*i*-PrOH, H_2SO_4, refluxo	EtOCO	O*i*-Pr	72%
95	1.NaN_3, DMA 2. H_2SO_4/H_2O	EtOCO	N_3	83%
96	1.NaN_3, DMA 2. H_2SO_4/H_2O	Cbz	N_3	66%
97	1. AcONa, DMA 2. H_2SO_4/H_2O	EtOCO	AcO	66%

A abertura do ciclo sulfamato é evidenciada no espectro de RMN de ^{1}H (Figura 16) para o composto **92** pela presença de um simpleto (3H) em *δ* 3,31 referente ao grupo metoxila. Em *δ* 6,36 observa-se a presença de um simpleto largo referente ao hidrogênio N*H* do carbamato, este sinal é facilmente identificado e foi observado em todos os outros derivados apresentados na Tabela 3.

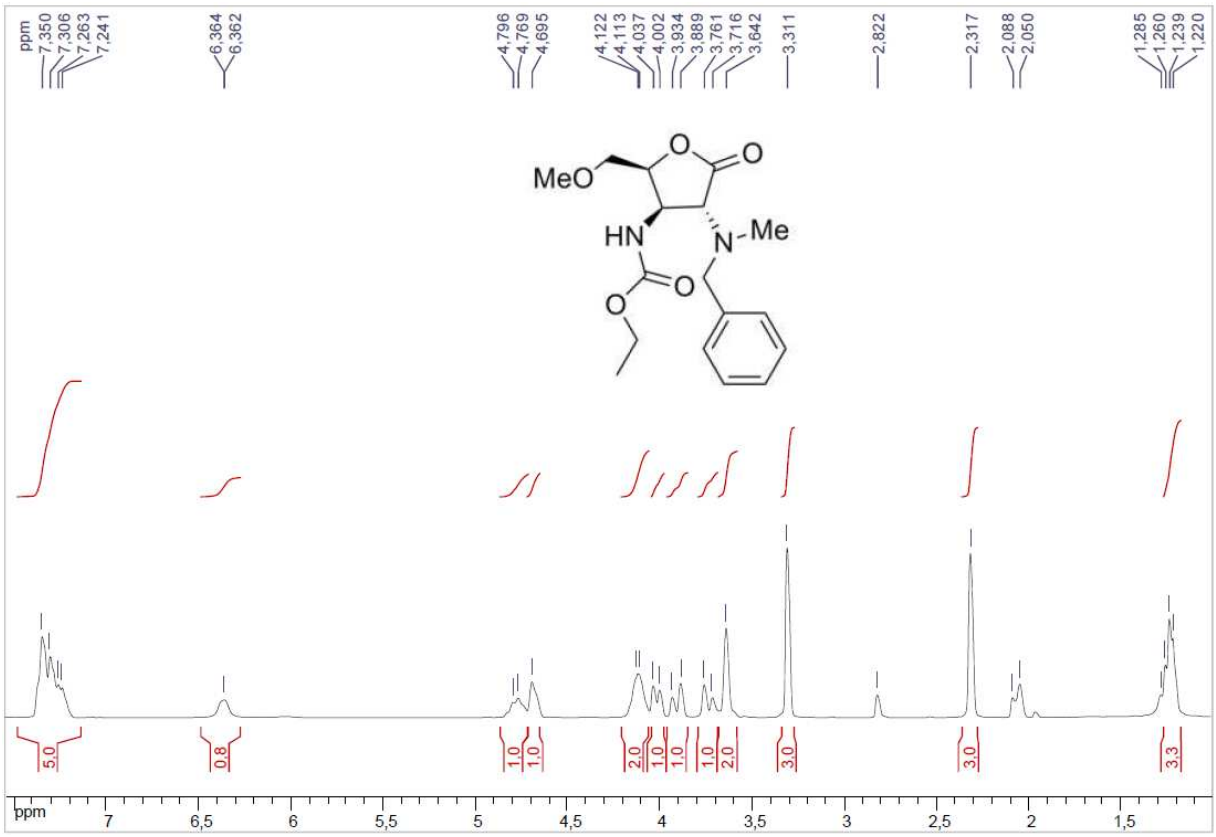


Figura 16. Espectro de RMN de ^{1}H para o composto **92** em $(CD_3)_2CO$, 300 MHz.

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 17) observa-se em δ 59,5 a presença do sinal referente ao carbono da metoxila, este sinal foi atribuído devido ao acoplamento observado no espectro HMQC, entre os hidrogênios da metoxila e o seu respectivo carbono. Devido à proximidade dos sinais, a utilização do espectro DEPT também auxiliou na caracterização do composto **92** permitindo distinguir facilmente os picos em 59,0 (CH_2Ph) e 59,5 (OMe).

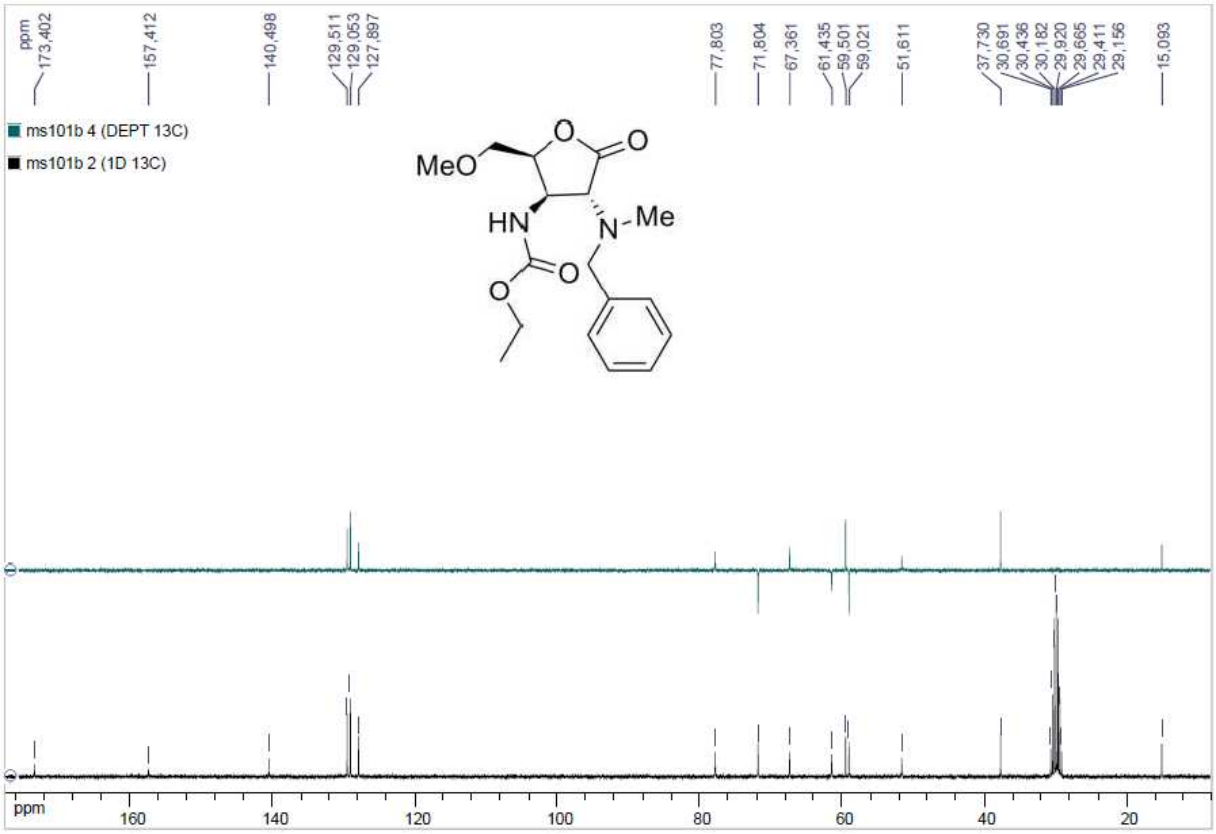


Figura 17. Espectros de RMN de ^{13}C e DEPT para o composto **92** em $(CD_3)_2CO$, 75 MHz.

2.2.5. Testes para a abertura do anel lactônico

Após a otimização dos resultados para a abertura do ciclo sulfamato, iniciou-se os testes para a abertura do anel lactônico.

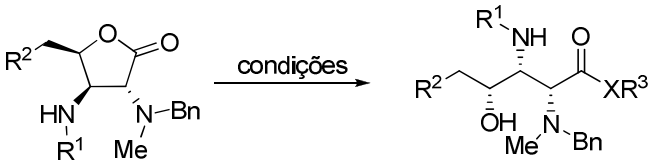
A primeira reação foi realizada utilizando-se metóxido de sódio como nucleófilo, preparado pela adição de sódio metálico ao metanol. Após a adição do composto **96** a reação permaneceu sob agitação a 0 ºC por 24h. Decorrido este tempo foi observada a degradação do material de partida sem que houvesse a formação do produto desejado.

A fim de se evitar a degradação do produto, que poderia estar ocorrendo devido ao excesso de metóxido de sódio, a reação foi realizada utilizando-se um equivalente

do mesmo. Após 24 h foi novamente observado a formação de vários produtos de degradação, em uma complexa mistura que não foi fracionada.

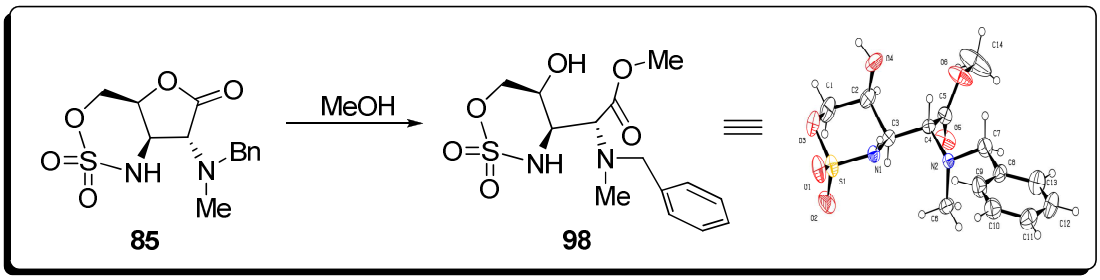
A fim de avaliar a reatividade desta lactona, tentou-se desta vez a abertura da mesma utilizando-se benzilamina como nucleófilo em acetonitrila. Após 24 h sob refluxo recuperou-se o material de partida.

Tabela 4 Tentativas de abertura do ciclo lactônico



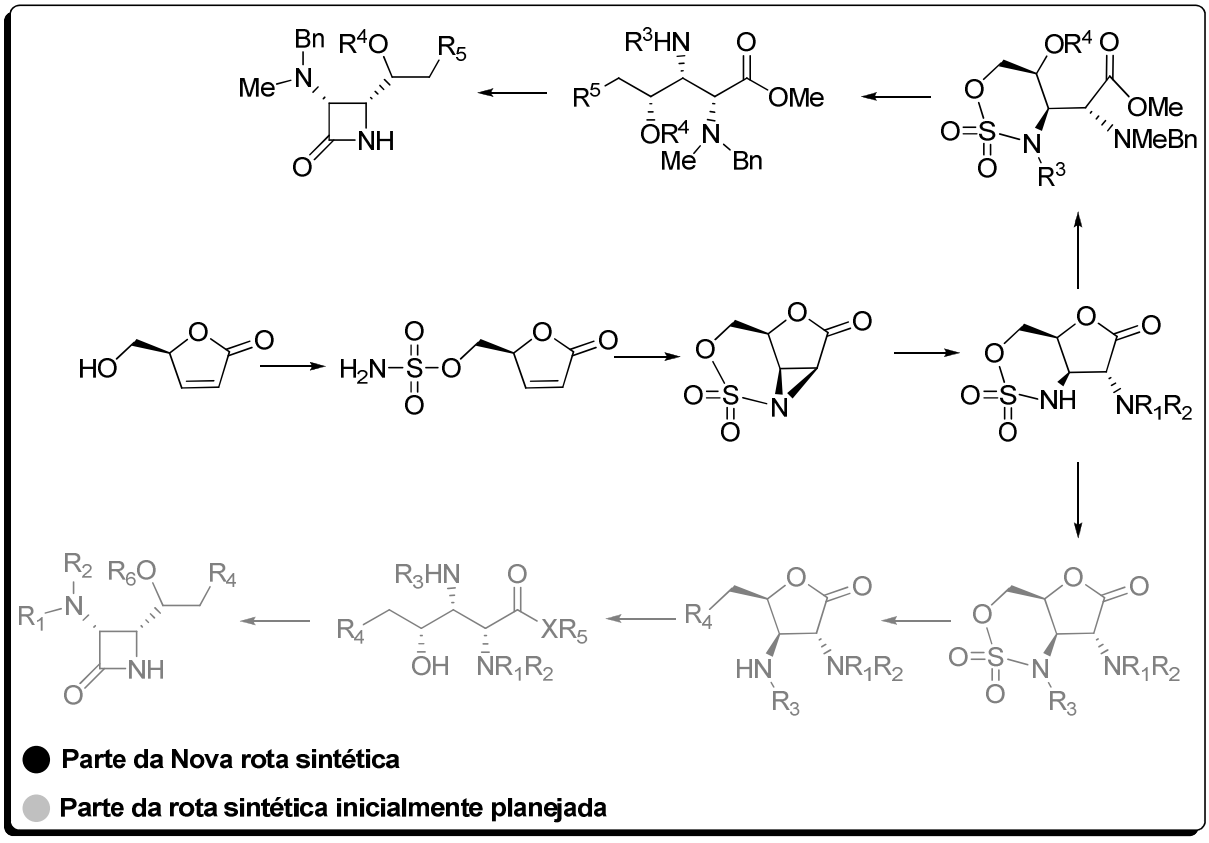
Condições	R^1	R^2	Resultados
MeOH/Na	Cbz	N_3	Degradação do material de partida
MeONa/CH_3CN	Boc	N_3	Degradação do material de partida
CH_3CN, $BnNH_2$, reflux	EtOCO	EtO	Recuperação do material de partida

Diante das infrutíferas tentativas de abertura do anel lactônico, conciliada ao resultado obtido casualmente; quando numa tentativa de recristalização do composto **85** em MeOH foi observado, e confirmado após difração de raios X do cristal obtido, a abertura do anel lactônico (Esquema 26), deste modo optou-se por investigar a possibilidade da aplicação desta metodologia em uma etapa de nossa síntese. Para isso foi feita uma otimização do tempo necessário para o consumo completo do material de partida. Após 72 h de tratamento de **85** com metanol a temperatura ambiente obteve-se o éster **98** em 95% de rendimento.



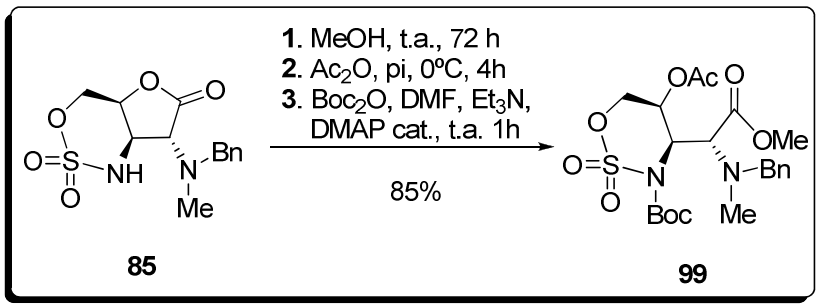
Esquema 26. Abertura do anel lactônico por MeOH.

Com este resultado em mãos, acrescido da necessidade de voltar a sintetizar uma quantidade adicional de material de partida, optou-se por mudar a rota sintética inicialmente planejada, alterando assim a ordem das reações ou seja; de acordo com a nova rota foi proposta a abertura da lactona antes da abertura do ciclo sulfamato (Esquema 27).



Esquema 27. Rotas propostas para a síntese do núcleo β-lactâmico.

Partindo-se do produto de abertura da aziridina por *N*-metilbenzilamina (composto **85**), foram feitas em um mesmo balão as reações de abertura da lactona por MeOH e acetilação da hidroxila do carbono C5, utilizando 10 equivalentes de anidrido acético em piridina por 4h. Após eliminação do solvente, juntamente com o excesso de anidrido presente no meio reacional, foram adicionados em um mesmo balão DMF, Boc_2O, Et_3N e DMAP catalítico visando a proteção/ativação do nitrogênio do sulfamato. Após 1 h de reação foi observado a formação do derivado **99** com um rendimento, para as três etapas, de 85% (esquema 28).



Esquema 28. Abertura da lactona, acetilação e proteção/ativação do grupo sulfamato.

No espectro de RMN de ^1H do composto **99** (Figura 18) observa-se em δ 1,46 o sinal referente aos 9H do grupo Boc, em δ 2,05 observa-se a presença do sinal referente aos 3H do grupo acetila e em δ 3,84 o sinal referente aos três hidrogênios do éster metílico. A presença destes sinais, juntamente com o auxílio dos espectros de correlações COSY, HMQC e HMBC, evidenciaram a introdução de cada um destes grupos nas respectivas posições.

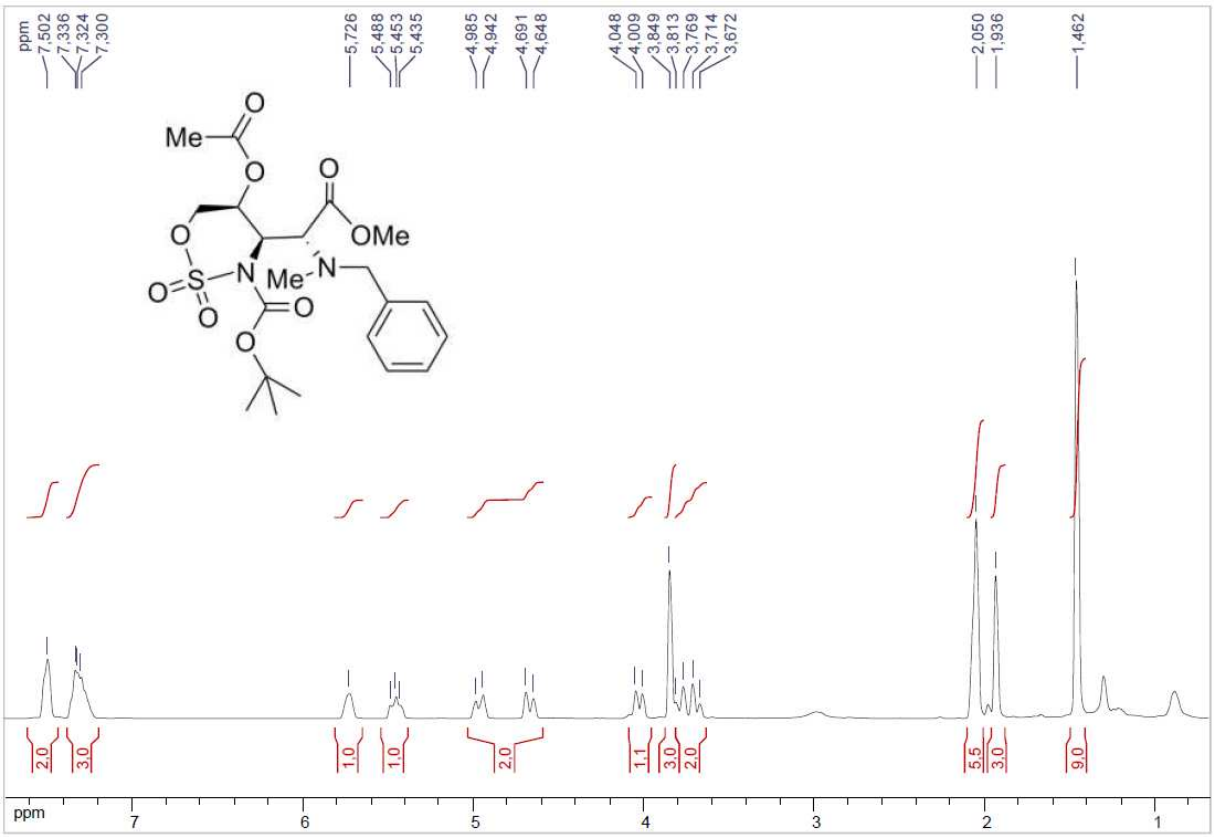


Figura 18. Espectros de RMN de ^{1}H para o composto **99** em $(CD_3)_2CO$, 300 MHz.

No espectro de RMN de ^{13}C do composto **99** (Figura 19) observa-se em *δ* 27,9 a presença de um sinal referente aos carbonos primários do grupo *terc*-butila presentes no carbamato. A abertura da lactona é evidenciada pela presença em *δ* 51,6 de um sinal referente ao carbono do grupo CH_3 presente no éster metílico. A acetilação foi evidenciada pela presença em *δ* 20,6 de um sinal referente ao carbono metílico do grupo acetila. No espectro DEPT observam-se em *δ* 62,4 e 74,8 os sinais invertidos referentes aos carbonos CH_2 dos grupos benzila e sulfamato, respectivamente.

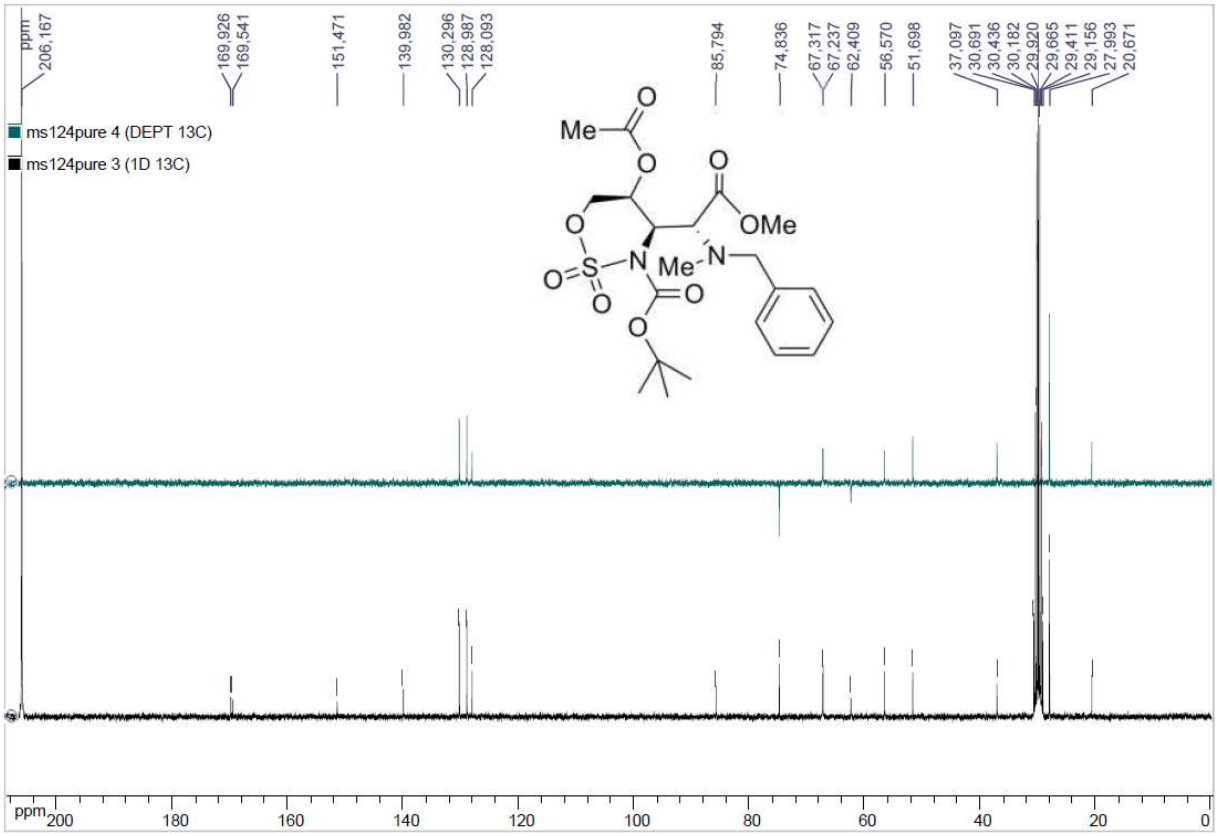
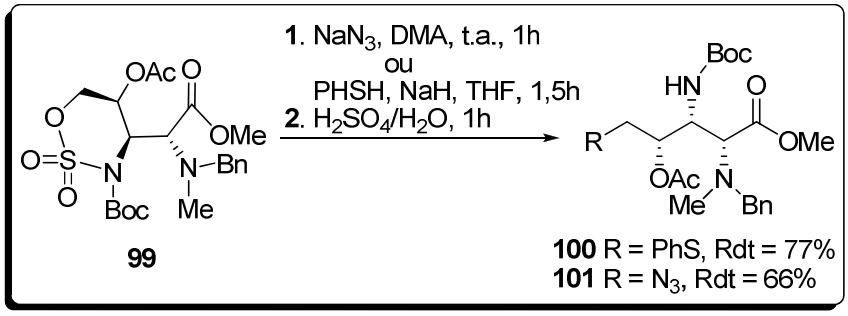


Figura 19. Espectros de RMN de ^{13}C e DEPT para o composto **99** em $(CD_3)_2CO$, 75 MHz.

Os primeiros testes para abertura desse sulfamato foram feitos utilizando azida de sódio ou tiofenóxido de sódio, fornecendo os produtos de abertura **100** e **101** com 77% e 66% de rendimento, respectivamente (Esquema 29).



Esquema 29. Reação de abertura do ciclo sulfamato

A análise dos espectros de massas de alta resolução forneceu os seguintes resultados: para o produto da abertura do sulfamato pela azida o valor calculado para o pico $[M + Na]^+$ foi m/z = 472,2172 e o valor encontrado foi m/z = 472,2177. Para o produto de abertura pelo PhS^- a massa calculada para o pico $[M + Na]^+$ foi m/z = 539,2192 e o valor encontrado foi m/z = 539,2202.

A maior evidência para a abertura do sulfamato observada no espectro de RMN de ^1H para o composto **101** (Figura 20), se deve a presença em δ 5,90 de um dupleto largo referente ao hidrogênio NH do carbamato, o desdobramento desse sinal ocorre devido ao acoplamento com o hidrogênio vicinal H3, observado no mapa de contornos COSY.

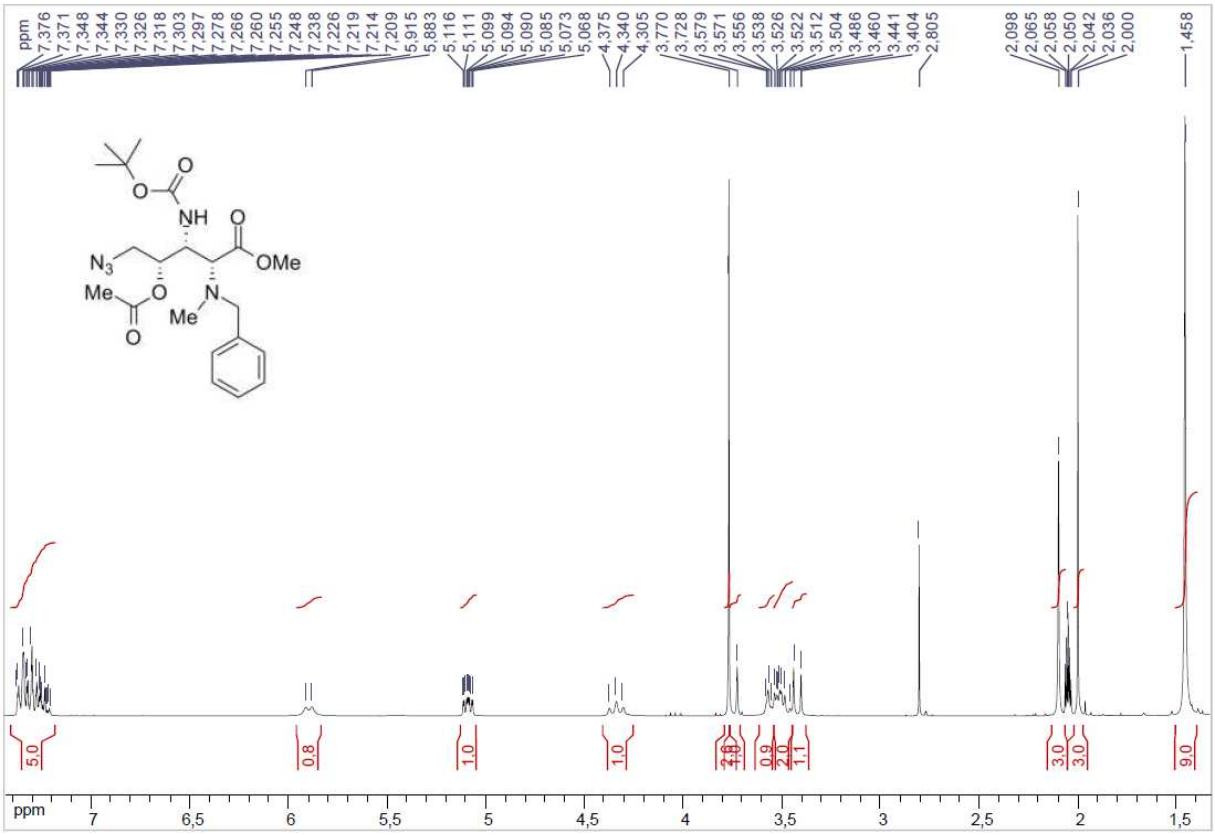


Figura 20. Espectros de RMN de ^1H para o composto **101** em $(CD_3)_2CO$, 300 MHz.

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 21) observa-se em relação ao composto de partida **99** um grande deslocamento do sinal inicialmente em δ 74,8 referente ao CH_2

do sulfamato para δ 52,7 (CH_2N_3). O espectro DEPT apresenta os sinais invertidos em *δ* 52,7 e *δ* 60,1 referente aos grupos CH_2N_3 e CH_2Ph respectivamente.

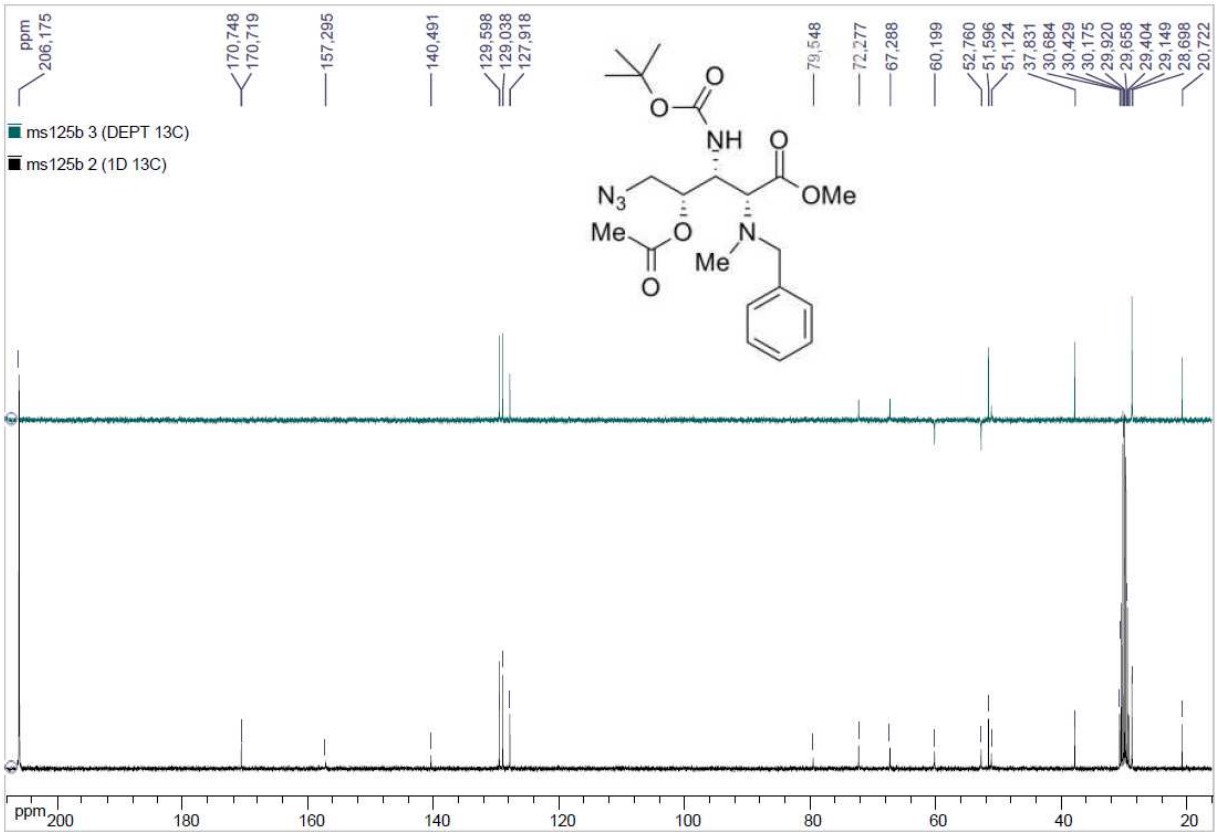
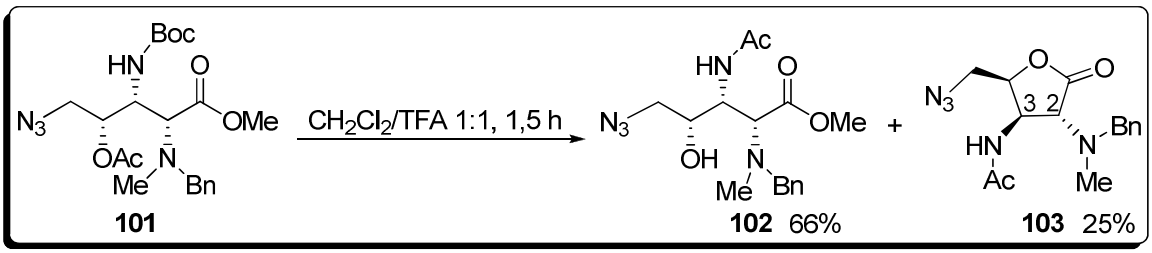


Figura 21. Espectros de RMN de ^{13}C e DEPT para o composto **101** em $(CD_3)_2CO$, 75 MHz.

A etapa subseqüente visou a desproteção do nitrogênio beta à carbonila, protegido sob a forma de um carbamato. Para esta desproteção foi utilizado ácido trifluoroacético/diclorometano 1:1. Após 1,5 h sob agitação a temperatura ambiente foi evidenciado por CCDS o consumo completo do material de partida. Entretanto, após elaboração da reação e análise dos espectros de RMN e de massas não foi observado a formação do produto esperado mas sim o produto de uma transacetilação, fornecendo o composto **102** em 66% de rendimento, além do produto de relactonização, composto **103**, obtido em 25 % de rendimento (Esquema 30).



Esquema 30. Síntese do composto **102**.

No espectro de IV do composto **102** observou-se em 3290 cm^{-1} uma banda referente à deformação axial da ligação O-H, evidenciando assim a ausência do grupo acetila na hidroxila deste composto. No espectro de RMN de ^{1}H foram observados em δ 2,01 um singleto referente aos hidrogênios CH_3CO e em δ 5,75 um dupleto referente ao hidrogênio N*H*COMe, gerado pelo acoplamento com o hidrogênio H3. Este acoplamento foi evidenciado através da análise do mapa de correlações homonuclear COSY.

No espectro de IV do composto **103** foram observados a presença de duas bandas em 1777 cm^{-1} e 1658 cm^{-1} referentes as deformações axiais das ligações C=O da lactona e C=O da amida, respectivamente. Não foi observado nesse espectro a presença das bandas em 3290 cm^{-1} e 1726 cm^{-1} referentes às deformações axiais das ligações O-H e $C=O_{ester}$ respectivamente, presentes no espectro de IV do composto **102**.

No espectro de correlações HMBC do composto **103** observa-se o acoplamento entre o hidrogênio H4 e o carbono carbonílico da lactona (Figura 22). Este acoplamento não é observado para o derivado **102**. O valor da constante de acoplamento entre os hidrogênios H2 e H3 obtido para o composto **103** foi igual ao valor obtido para os análogos **92**, **93** e **94**. Estes resultados evideciam a lactonização e conseqüente formação do composto **103**.

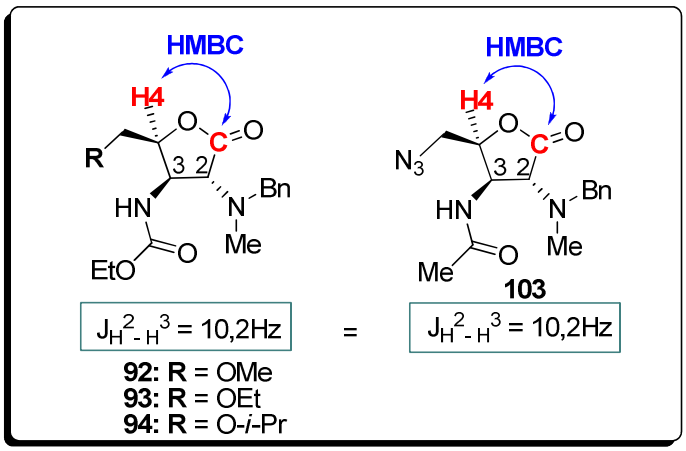
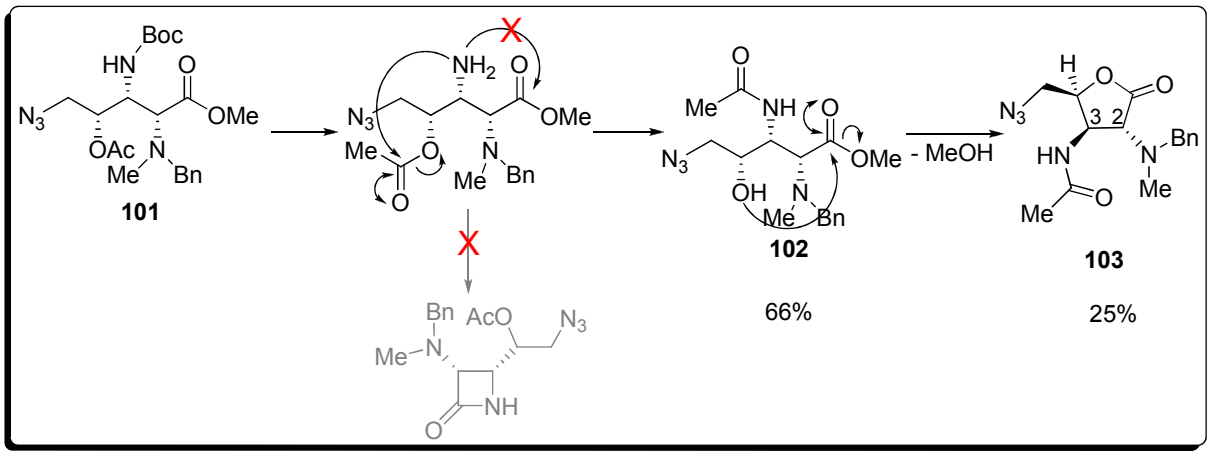


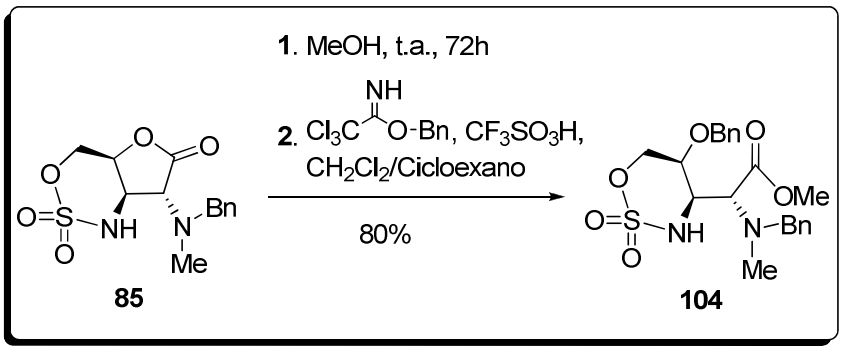
Figura 22. Acoplamento entre H4-C1 observado por HMBC e comparação entre as constantes de acoplamento $J_{H}^{2}{}_{-H}^{3}$ do composto **103** e dos derivados **92**, **93** e **94**.

Um mecanismo proposto para esta reação é apresentado no Esquema 31.



Esquema 31. Mecanismo proposto para a transacetilação e relactonização.

A fim de se evitar este problema, foi feita a proteção da hidroxila em C-4 sob a forma de um éter (Esquema 32). Esta reação foi realizada utilizando uma adaptação da metodologia descrita por Iversen e Bundle.[47,48] Esta adaptação consistiu em uma alteração na proporção entre os solventes e na utilização de uma maior quantidade do ácido trifluorometanossulfônico.

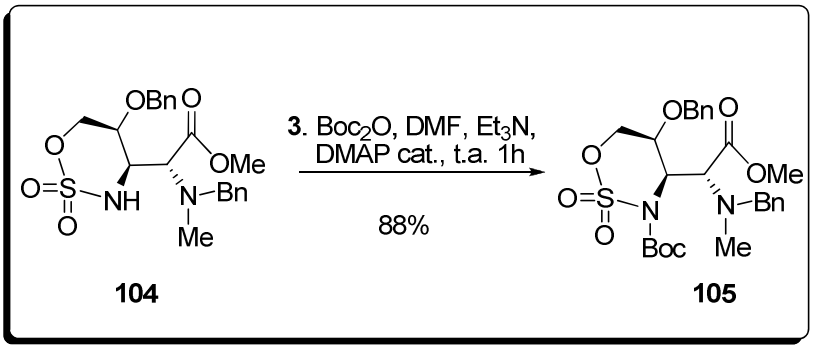


Esquema 32. Abertura da lactona e proteção da hidroxila em C5.

Após uma prévia purificação do produto por coluna cromatográfica, a fim de se retirar o excesso de tricloroacetamida, seguida por uma purificação em placa preparativa, o derivado **104** foi obtido em 80% de rendimento.

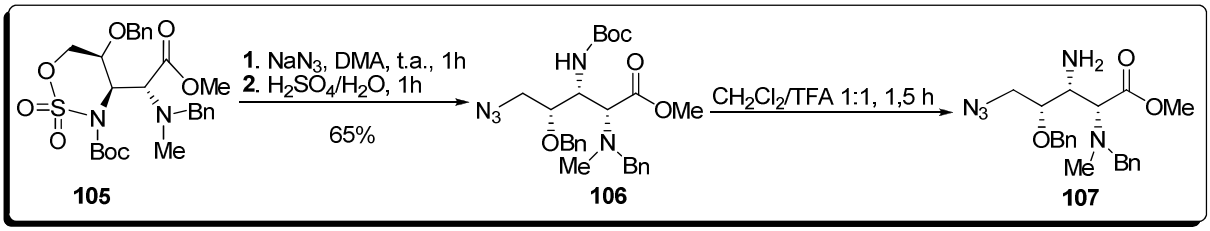
A proteção da hidroxila em C4 foi evidenciada no espectro de RMN de ^{1}H pelo valor da integral (10H) obtida para os sinais referentes aos hidrogênios aromáticos entre δ 7,22-7,44, e pela presença de dois dupletos centrados em δ 4,50 e δ 4,64, gerados pelo acoplamento entre os dois hidrogênios diastereotópicos presentes no CH_2 benzilidênico.

O composto **104** foi submetido a uma reação de proteção/ativação do sulfamato. A reação foi feita utilizando-se a mesma metodologia adotada na síntese do composto **99** fornecendo desta forma o derivado **105** em 88% de rendimento, protegido sob a forma de um carbamato (Esquema 33).



Esquema 33. Proteção/ativação do sulfamato para formação de **105**.

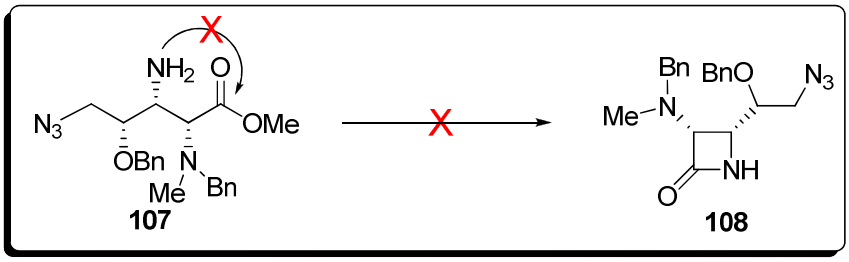
A etapa subseqüente consistiu em um ataque nucleofílico no carbono C6 do derivado oxatiazinana pela azida de sódio, seguido por hidrólise ácida do sulfamato. O α,β-diaminoester **106** foi obtido em 65% de rendimento após purificação em coluna cromatográfica de sílica (Esquema 34).



Esquema 34. Abertura do sulfamato e desproteção da amina.

A etapa posterior consistiu na desproteção, em meio ácido, da amina na posição beta à carbonila. Após uma extração em meio básico, para liberação da amina que poderia estar na forma de um sal, o éster **107** contendo uma amina livre na posição beta foi obtido em 80% de rendimento (Esquema 34).

Após obtenção do composto **107** iniciou-se os testes para a reação de lactamização (Esquema 35). O primeiro teste para esta reação foi feito em THF e trietilamina sob refluxo. Entretanto, nessas condições, após 24 h o material de partida foi completamente recuperado.



Esquema 35. Tentativas visando a formação da β-lactama **108**.

Em uma segunda tentativa optou-se pela utilização de micro-ondas como fonte de energia, utilizando tolueno como solvente a uma temperatura máxima de 110 ºC e uma potência de 250W. A reação foi submetida a 30 minutos sob irradiação de microondas. Após este tempo o material de partida foi novamente recuperado.

Em uma terceira tentativa, ainda empregando aquecimento por microondas, utilizando DMF e trietilamina sob refluxo a uma potência de 300 W, foi observado uma degradação parcial do material de partida mas não houve a formação da β-lactama desejada.

A necessidade de sintetizar quantidades adicionais do intermediário **107** e o término do tempo do estágio de doutorado no ICSN/CNRS-França impossibilitou a realização de outras tentativas visando a obtenção do núcleo β-lactâmico.

Acreditamos, apesar dos resultados infrutíferos obtidos até então nessa etapa, que o derivado **107** seja um precursor potencial para a obtenção de novos derivados monobactâmicos, possuindo a estereoquímica adequada para a atividade biológica.

O grupo azido presente na posição C6 do derivado monobactâmico proposto **108** poderá ser reduzido, utilizando por exemplo uma reação de Staudinger, conduzindo assim a uma amina primária em C5, a qual abre um leque de possibilidades sintéticas, como por exemplo o acoplamento com cadeias alquílicas, visando um estudo da influência da lipofilia na atividade biológica desta classe de compostos, como realizado na primeira parte do capítulo 1 deste trabalho, ou ainda o acoplamento com derivados de carboidratos como realizado na segunda parte do capitulo 1 deste trabalho.

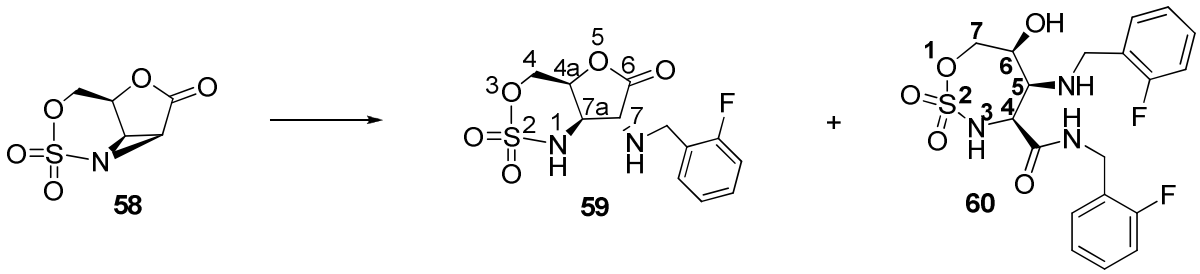
2.3. Conclusão

Neste capítulo foram apresentados os resultados de um estudo sobre a reatividade do derivado tricíclico **58**, visando, a partir desse, a obtenção de novos derivados β-lactâmicos.

As primeiras reações realizadas conduziram a uma mistura de dois compostos o produto de abertura da aziridina em C7 mais, o produto de abertura do anel lactônico e da aziridina em C7a. Diversas condições foram testadas, dentre estas, observou-se que o solvente desempenha um papel essencial na regiosseletividade do derivado **58** frente a um primeiro ataque nucleofílico. A escolha da dimetilacetamida (DMA) conduziu a reações regiosseletivas fornecendo somente os produtos de abertura do anel aziridínico em C7, os quais foram obtidos em bons rendimentos. A abertura do anel lactônico foi obtida utilizando apenas metanol à temperatura ambiente. A etapa de proteção/ativação do ciclo sulfamato forneceu os compostos almejados em bons rendimentos. A abertura do ciclo sulfamato por diferentes nucleófilos conduziu, de forma satisfatória, aos α,β-diamino ésteres. O grupo amino presente na posição beta foi desprotegido em meio ácido. Foram realizadas três tentativas para a etapa de lactamização, mas não foi observada a formação do produto desejado. Outros testes são necessários para obter êxito nessa última etapa.

A rota sintética apresentada permitiu o acesso a α,β-diamino ésteres extremamente funcionalizados que podem servir como importantes intermediários em síntese orgânica, como por exemplo na síntese de α,β-diamino ácidos ou ainda como precursores na síntese de β-lactamas.

2.4. PARTE EXPERIMENTAL



A uma solução de 65 mg (0,34 mmol) da aziridina **58** em 2 mL de DMF foram adicionados sucessivamente sob atmosfera de argônio e a temperatura de 60ºC, 38 µL (0,51 mmol; 1,5 eq.) de 2-fluorobenzilamina e 95,9 µL (0,68 mmol; 2 eq.) de trietilamina. A mistura reacional foi mantida sob agitação por 24 h. Em seguida, a solução obtida foi submetida a uma extração com uma mistura de acetato de etila 3 mL e uma solução saturada de NaCl 3 mL. A fase orgânica obtida foi seca com sulfato de magnésio e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia "flash" (acetato de etila/heptano 7:3) conduzindo aos compostos 59 e 60.

(4a*S*,7*R*,7a*R*)-7-[(2-fluorobenzil)amino]tetraidrofuro[3,2-*d*][1,2,3]oxatiazin-6(1*H*)-ona 2,2-dióxido (59)

Rendimento: 16%; **FM:** $C_{12}H_{13}N_2O_5S$; **MM:** 316,31 g/mol

RMN de ^{1}H ($(CD_3)_2CO$, 300 MHz) *δ*: 3,56 (sl, 1H, H7), 3,99 (d, 1H, ^2J = 14,0 Hz, CH_2PhF) 4,07 (d, 1H, ^2J = 14 Hz, CH_2PhF), 4,49 (m, 1H, H7a), 4,87 (m, 1H, H4a), 4,92 (dd, 1H, $J_{4\text{-}4'}$ = 13,7 Hz; $J_{4\text{-}4a}$ = 1,2Hz, H4), 4,98 (dd, 1H, $J_{4'\text{-}4}$ = 13,7 Hz; $J_{4'\text{-}4a}$ = 2,4Hz, H4'), 7,23-7,39 (m, 6H, $H_{arom.}$ e NH).

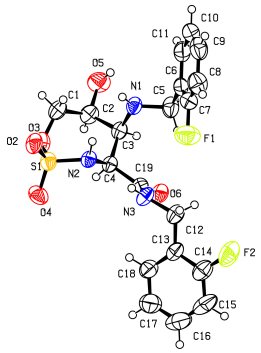
RMN de ^{13}C ($(CD_3)_2CO$, 75 MHz) *δ*: 45,1 (d, *J* = 3,3 Hz, CH_2PhF), 60,9 (C7a), 62,9 (C7), 71,2 (C4a), 72,5 (C4), 116,0 (d, *J* = 22,1 Hz, CH_{arom}), 125,1 (d, *J* = 3,7 Hz, CH_{arom}), 127,1 (d, *J* = 14,3 Hz, Cq_{arom}), 130,1 (d, *J* = 8,3 Hz, CH_{arom}), 131,6 (d, *J* = 4,2 Hz, CH_{arom}), 162,0 (d, *J* = 242,2 Hz, C_{arom}-F), 173,7 (C=O).

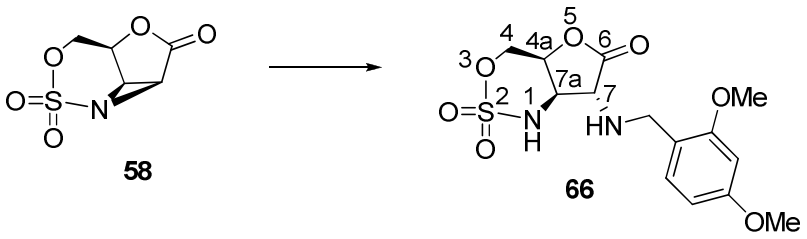
(4*S*,5*S*,6*S*)-*N*-(2-fluorobenzil)-5-[(2-fluorobenzil)amino]-6-hidroxi-1,2,3-oxatiazepano-4-carboxamida 2,2-dioxido (60)

Rendimento: 41%; **FM:** $C_{19}H_{21}F_2N_3O_5S$; **MM:** 441,45 g/mol

RMN de ^{1}H ($(CD_3)_2CO$, 300 MHz) *δ*: 3,59 (d, 1H, ^2J = 13,3 Hz, NH*CH*$_2$PhF), 3,67 (d, 1H, ^2J = 13,3 Hz, NH*CH*$_2$PhF), 3,94 (d, 1H, $J_{5\text{-}6}$ = 3,7 Hz, H5), 3,95 (m, 2H, H4 e H7 ou H7'), 4,19 (td, 1H, $J_{6\text{-}7'}$ = 10,6 Hz, $J_{6\text{-}5}$ = 3,7 Hz, H6), 4,34 (dd, 1H, $J_{7'\text{-}7}$ = 12,1 Hz, $J_{7'\text{-}6}$ = 10,6 Hz, H7'), 4,51 (dd, 1H, ^2J = 15,1 Hz, J = 6,1 Hz, CONH*CH*$_2$Ph), 4,63 (dd, 1H, ^2J = 15,1 Hz, J = 6,1 Hz, CONH*CH*$_2$Ph), 7,02-7,47 (m, 9H, 8H$_{arom}$ e N*H*OSO$_2$-), 8,30 (sl, 1H, CO*NH*CH$_2$Ph).

RMN de ^{13}C ($(CD_3)_2CO$, 75 MHz) *δ*: 37,7 (d, J = 5,0 Hz, CONH*CH*$_2$Ph), 46,8 (d, J = 3,2 Hz, *CH*$_2$Ph), 56,4 (C4), 59,9 (C5), 67,6 (C7), 69,5 (C6), 115,9 (d, J = 22,2 Hz, CH$_{arom}$), 124,9 (d, J = 3,3 Hz, CH$_{arom}$), 125,0 (d, J = 3,3 Hz, CH$_{arom}$), 126,5 (d, J = 14,9 Hz, Cq$_{arom}$), 127,7 (d, J = 14,7 Hz, Cq$_{arom}$), 129,9 (d, J = 3,2 Hz, CH$_{arom}$), 130,0 (d, J = 3,2 Hz, CH$_{arom}$), 130,9 (d, J = 4,0 Hz, CH$_{arom}$), 131,7 (d, J = 5,2 Hz, CH$_{arom}$), 161,6 (d, $^1J_{C\text{-}F}$ = 245 Hz, C$_{arom}$-F), 162,1 (d, $^1J_{C\text{-}F}$ = 245 Hz, C$_{arom}$-F), 169,6 (C=O).





58 **66**

(4a*S*,7*R*,7a*R*)-7-[(2,4-dimetoxibenzil)amino]tetraidrofuro[3,2-*d*][1,2,3]oxatiazin-6(1*H*)-ona 2,2-dioxido (66)

A uma solução de 20 mg (0,1 mmol) da aziridina **58** em 1 mL de DMA foram adicionados, sob atmosfera de argônio e a temperatura ambiente, 20 µL (0,13 mmol; 1,3 eq.) de 2,4-dimetoxibenzilamina. A mistura reacional foi mantida sob agitação por 1,5h a temperatura ambiente. Em seguida, a solução obtida foi submetida a uma extração com uma mistura de acetato de etila 3 mL e uma solução saturada de NaCl 3 mL. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia flash (acetato de etila/heptano 7:3).

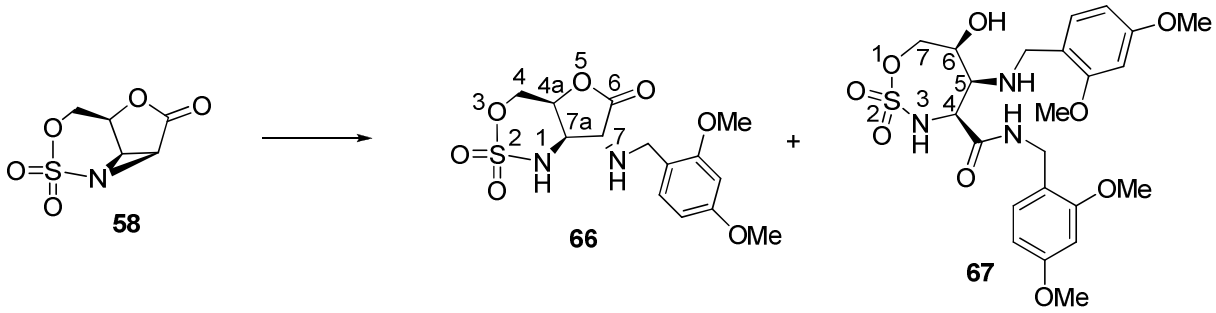
Rendimento: 58%; **FM:** $C_{14}H_{18}N_2O_7S$; **MM:** 358,37 g/mol

HRMS (ESI), m/z: calculado $[M + Na]^+$ 381,0732, encontrado $[M + Na]^+$ 381,0698

RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) *δ*: 3,42 (s, 1H, H7), 3,79 (s, 3H, OMe), 3,84 (s, 3H, OMe), 3,85 (s, 2H, CH_2N) 4,47 (dd, 1H, $J_{7a\text{-}4a}$ = 6,4 Hz, $J_{7a\text{-}7}$ = 3,6 Hz, H7a), 4,80 (m, 1H, H4a), 4,91 (dd, 1H, $J_{4\text{-}4'}$ = 13,9 Hz, $J_{4\text{-}4a}$ = 1,4 Hz, H4), 4,98 (dd, 1H, $J_{4'\text{-}4}$ = 13,9 Hz, $J_{4'\text{-}4a}$ = 2,1 Hz, H4'), 6,49 (dd, 1H, *J* = 8,3 Hz, *J* = 2,5 Hz, H_{arom}), 6,57 (d, 1H, *J* = 2,5 Hz, H_{arom}), 7,01 (d, 1H, $J_{1,7a}$ = 7,1 Hz, *NH*OSO_2-), 7,22 (d, *J* = 8,3 Hz, H_{arom})

RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) *δ*: 46,7 (CH_2NH), 55,6 (OMe), 55,8 (OMe), 60,7 (C7a), 62,7 (C7), 71,1 (C4a), 72,4 (C4), 99,2 (CH_{arom}), 105,0 (CH_{arom}), 119,8 (Cq_{arom}), 131,6 (CH_{arom}) 159,7 (*C*-OMe), 161,6 (*C*-OMe), 174,1 (C=O).

IV (filme, ∇, cm^{-1}): 3211 (NH), 2939, 2839, 1784 (C=O), 1515, 1368, 126.



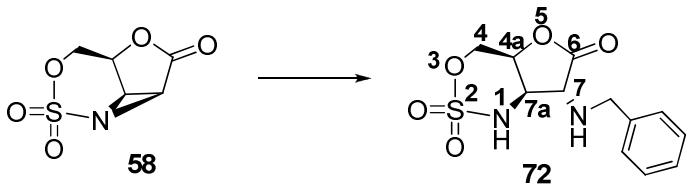
(4*S*,5*S*,6*S*)-*N*-(2,4-dimetoxibenzil)-5-[(2,4-dimetoxibenzil)amino]-6-hidroxi-1,2,3-oxatiazepano-4-carboxamida 2,2-dióxido (67)

A uma solução de 20 mg (0,1 mmol) da aziridina **58** em 2 mL de DMF foram adicionados sucessivamente, sob atmosfera de argônio e a temperatura de 0ºC, 22,5 µL (0,15 mmol; 1,5 eq.) de 2,4-dimetoxibenzilamina. A mistura reacional foi mantida sob agitação por 24h. Em seguida, a solução obtida foi submetida a uma extração com uma mistura de acetato de etila 3 mL e uma solução saturada de NaCl 3 mL. A fase orgânica obtida foi seca com sulfato de magnésio e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia "flash" (acetato de etila/heptano 7:3).

Rendimento: 23%; **FM:** $C_{23}H_{31}N_3O_9S$; **MM:** 525,57 g/mol

RMN de ^{1}H ($(CD_3)_2CO$, 300 MHz) *δ*: 3,30 (d, 1H, ^2J = 12,5 Hz, NH*CH*$_2$Ph), 3,48 (d, 1H, ^2J = 12,5 Hz, NH*CH*$_2$Ph), 3,72 (s, 3H, OMe), 3,78 (s, 3H, OMe), 3,79 (s, 3H, OMe), 3,81 (s, 3H, OMe), 3,84 (s, 1H, H4), 3,86 (d, 1H, *J* = 3,5 Hz, H5) 3,92 (ddd, 1H, ^2J = 12,2 Hz, $J_{7\text{-}6}$ = 3,2 Hz, $J_{7\text{-}OH}$ = 0,8 Hz, H7), 4,12 (td, 1H, $J_{6\text{-}7'}$ = 10,6 Hz, $J_{6\text{-}5}$ = 3,5 Hz, H6), 4,28 (dd, 1H, ^2J = 12,0 Hz, $J_{7'\text{-}6}$ = 10,6 Hz, H7'), 4,30 (dd, 1H, ^2J = 14,3 Hz, *J* = 5,2 Hz CONH*CH*$_2$Ph), 4,50 (dd, 1H, ^2J = 14,3 Hz, *J* = 6,3 Hz, CONH*CH*$_2$Ph), 6,35-6,55 (m, 4H, H_{arom}) 6,95 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz, H_{arom}), 7,19 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz, H_{arom}) 7,84 (sl, 1H, CO*NH*CH_2Ph).

RMN de ^{13}C ($(CD_3)_2CO$, 75 MHz) *δ*: 39,3 (CONH*CH*$_2$Ph), 47,8 (*CH*$_2$Ph), 55,6, 55,7, 55,9 (4 x OMe), 56,2 (C4), 59,1 (C5), 67,5 (C7), 69,6 (C6), 99,1, 99,2, 104,7, 105,1, (CH_{arom}), 119,4, 121,0 (*C*-OMe), 130,7, 131,6 (CH_{arom}), 159,4, 159,8 ($C_{, arom}$),161,5 (2 x *C*OMe), 169,1 (C=O).



58 72

(4a*S*,7*R*,7a*R*)-7-(benzilamino)tetraidrofuro[3,2-*d*][1,2,3]oxatiazin-6(1*H*)-ona 2,2-dióxido (72)

A uma solução de 20 mg (0,1 mmol) da aziridina **58** em 1 mL de DMA foram adicionados, sob atmosfera de argônio e a temperatura ambiente, 14 µL (0,12 mmol; 1,2 eq.) de benzilamina. A mistura reacional foi mantida sob agitação por 1h. Em seguida, a solução obtida foi submetida a uma extração com uma mistura de acetato de etila 3 mL e uma solução saturada de NaCl 3 mL. A fase orgânica obtida foi seca com sulfato de magnésio e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia “flash” (acetato de etila/heptano 7:3).

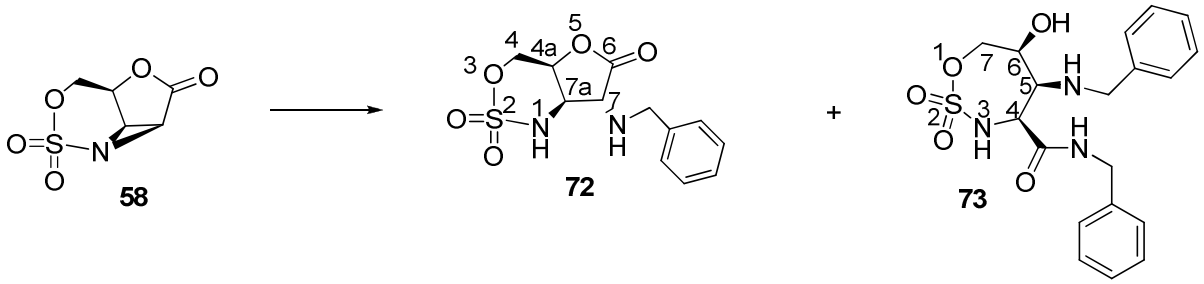
Rendimento: 70%; **FM:** $C_{12}H_{14}N_2O_5S$; **MM:** 298,31 g/mol

HRMS (ESI), m/z: calculado $[M + Na]^+$ 321,0521, encontrado $[M + Na]^+$ 321,0532

RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) *δ*: 3,59 (d, 1H, $J_{7\text{-}7a}$ = 2,0 Hz, H7), 3,90 (s, 2H, CH_2Ph), 4,29 (dd, $J_{7a\text{-}7}$ = 2,0 Hz, $J_{7a\text{-}4a}$ = 4,1 Hz, 1H, H7a), 4,65 (m, 1H, H4a), 4,82 (dd, 1H, $J_{4\text{-}4a}$ = 1,6 Hz, $J_{4\text{-}4'}$ = 13,6 Hz, H4), 4,89 (dd, $J_{4'\text{-}4a}$ = 2,5 Hz, $J_{4'\text{-}4}$ = 13,6 Hz, 1H, H4’), 7,24-7,44 (m, 5H, CH_{arom}).

RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) *δ*: 52,2 (CH_2Ph), 59,9 (C7a), 62,3 (C7), 70,2 (C4a), 71,2 (C4), 127,9, 128,3, 128,8 (CH arom), 137,9 (Cq Bn), 173,3 (C=O);

IV (filme, ∇, cm^{-1}): 3165, 3013, 2924, 2853, 1737, 1430, 1360, 1181,



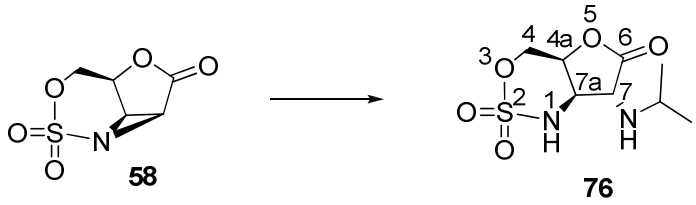
(4*S*,5*S*,6*S*)-*N*-benzil-5-(benzilamino)-6-hidroxi-1,2,3-oxatiazepano-4-carboxamida 2,2-dióxido (73)

A uma solução de 40 mg (0,21 mmol) da aziridina **58** em 2 mL de DMF foram adicionados sucessivamente sob atmosfera de argônio a temperatura ambiente, 34 µL (0,31 mmol; 1,5 eq.) de benzilamina. A mistura reacional foi mantida sob agitação por 24 h. Em seguida, a solução obtida foi submetida a uma extração com uma mistura de acetato de etila 3 mL e uma solução saturada de NaCl 3 mL. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia flash (acetato de etila/heptano 7:3).

Rendimento: 22%; **FM:** $C_{19}H_{23}N_3O_5S$; **MM:** 405,47 g/mol

RMN de ^{1}H ($(CD_3)_2CO$, 300 MHz) *δ*: 3,39 (d, 1H, ^{2}J = 12,8 Hz, NH*C*H_2Ph), 3,48 (d, 1H, ^{2}J = 12,8 Hz, NH*C*H_2Ph), 3,88 (sl, 3H, H4, H5, H7 ou H7'), 4,06 (td, 1H, $J_{6\text{-}7}$ = 10,7 Hz, $J_{6\text{-}5}$ = 3,6 Hz, H6), 4,22 (dd, 1H, $J_{7'\text{-}7}$ = 12,3 Hz, $J_{7'\text{-}6}$ = 10,7 Hz, H7' ou H7), 4,30 (d, 1H, *J* = 14,6 Hz, CONH*C*H_2Ph), 4,42 (d, 1H, ^{2}J = 14,6 Hz, CONH*C*H_2Ph), 7,06-7,25 (m, 11H, 10H_{arom} e N*H*OSO_2-).

RMN de ^{13}C ($(CD_3)_2CO$), 75 MHz) *δ*: 43,9 (CONH*C*H_2Ph), 53,2 (*C*H_2Ph), 56,4 (C4), 60,2 (C5), 67,7 (C7), 69,5 (C6), 127,8, 127,9, 128,7, 129,1, 129,2 (CH_{arom}), 139,9 ($C_{q,\ arom}$), 169,3 (C=O).



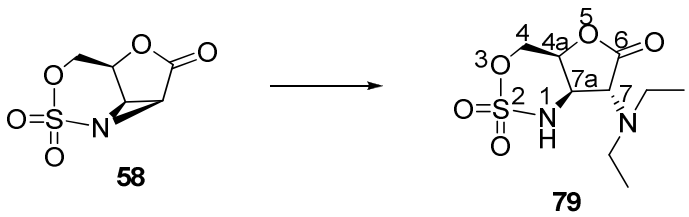
(4a*S*,7*R*,7a*R*)-7-[isopropilamino]tetraidrofuro[3,2-*d*][1,2,3]oxatiazin-6(1*H*)-ona 2,2-dióxido (76)

A uma solução de 20 mg (0,1 mmol) da aziridina **58** em 1 mL de DMSO foram adicionados, sob atmosfera de argônio e a temperatura ambiente, 11 µL (0,18 mmol; 1,2 eq.) de isopropilamina. A mistura reacional foi mantida sob agitação por 2h. Em seguida, a solução obtida foi submetida a uma extração com uma mistura de acetato de etila 3 mL e uma solução saturada de NaCl 3 mL. A fase orgânica obtida foi seca com sulfato de magnésio e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia flash (acetato de etila/heptano 1:1).

Rendimento: 20%; **FM:** $C_8H_{14}N_2O_5S$; **MM:** 250,27 g/mol

RMN de ^{1}H ($(CD_3)_2CO$, 300 MHz) δ: 1,08 (d, 3H, J = 5,5 Hz, $CH_{3i\text{-}Pr}$), 1,10 (d, 3H, J = 5,5 Hz, $CH_{3i\text{-}Pr}$), 3,06 (m, 1H, $CH_{i\text{-}Pr}$), 3,67 (sl, 1H, H7), 4,34 (dd, 1H, $J_{7a,4a}$ = 4,1 Hz, $J_{7a\text{-}7}$ = 1,8 Hz, H7a), 4,82 (m, 1H, H4a), 4,89 (dd, 1H, $J_{4\text{-}4'}$ = 13,8 Hz, $J_{4,4a}$ = 1,6 Hz, H4), 4,95 (dd, 1H, $J_{4'\text{-}4}$ = 13,8 Hz, $J_{4'\text{-}4a}$ = 2,4 Hz, H4'), 7,09 (sl, 1H, NH).

RMN de ^{13}C ($(CD_3)_2CO$, 75 MHz) δ: 22,8, 22,9 ($CH_{3i\text{-}Pr}$), 47,7 ($CH_{i\text{-}Pr}$), 61,3 (C7a), 61,2 (C7), 71,0 (C4a), 72,5 (C4), 173,4 (C=O).



58 **79**

(4a*S*,7*R*,7a*R*)-7-[dietilamino]tetraidrofuro[3,2-*d*][1,2,3]oxatiazin-6(1*H*) -ona 2,2-dioxido (79)

A uma solução de 30 mg (0,15 mmol) da aziridina **58** em 1 mL de DMA foram adicionados, sob atmosfera de argônio e a temperatura ambient, 19,6 µL (0,18 mmol; 1,2 eq.) de *N,N*-dietilamina. A mistura reacional foi mantida sob agitação por 1h. Em seguida, a solução obtida foi submetida a uma extração com uma mistura de acetato de etila 3 mL e uma solução saturada de NaCl 3 mL. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia flash (acetato de etila/heptano 1:1).

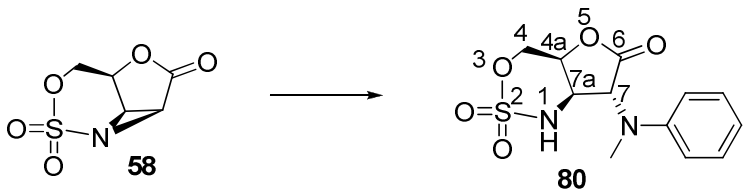
Rendimento: 20%; **FM:** $C_9H_{16}N_2O_5S$; **MM:** 264,30 g/mol

HRMS (ESI), m/z: calculado $[M + H]^+$ 265,0858, encontrado $[M + H]^+$ 265,0851

$[\alpha]^{21}_D$ = + 47,4 (*c* 1,0, $(CH_3)_2CO$)

RMN de ^{1}H ($(CD_3)_2CO$, 500 MHz) δ: 1,05 (t, 6H, *J* = 7,1 Hz, CH_3CH_2N), 2,71 (q, 4H, *J* = 7,1 Hz, CH_3CH_2N), 3,90 (d, 1H, $J_{7\text{-}7a}$ = 3,9 Hz, H7), 4,53 (m, 1H, H7a), 4,80-4,87 (m, 2H, H4 e H4'), 4,90 (m, 1H, H4a), 7,22 (sl, 1H, NH).

RMN de ^{13}C ($(CD_3)_2CO$), 125 MHz) δ: 13,2 (2 x CH_3CH_2N), 45,4 (2 x CH_3CH_2N), 57,9 (C7a), 65,2 (C7), 71,7 (C4a), 72,5 (C4), 173,4 (C=O).



58 **80**

(4a*S*,7*R*,7a*R*)-7-[fenil(metil)amino]tetraidrofuro[3,2-*d*][1,2,3]oxatiazin-6(1*H*)-one 2,2-dioxido (80)

A uma solução de 20 mg (0,1 mmol) da aziridina **58** em 1 mL de DMA foram adicionados sob atmosfera de argônio e a temperatura ambiente 20 µL (0,13 mmol; 1,3 eq.) de *N*-fenilmetilamina. A mistura reacional foi mantida sob agitação por 48 h. Em seguida, a solução obtida foi submetida a uma extração com uma mistura de acetato de etila 3 mL e uma solução saturada de NaCl 3 mL. A fase orgânica obtida foi seca com sulfato de magnésio e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado em placa preparativa (acetato de etila/heptano 6:4).

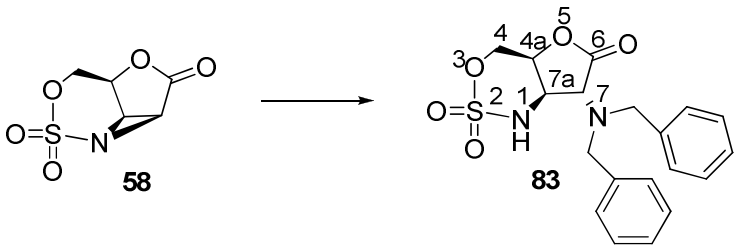
Rendimento: 60%; **FM:** $C_{12}H_{14}N_2O_5S$; **MM:** 298,31 g/mol

HRMS (ESI), m/z: calculado $[M + Na]^+$ 321,0521, encontrado $[M + Na]^+$ 321,0535

$[\alpha]^{20}_D$ = + 56,8 (*c* 1,0, $(CH_3)_2CO$).

RMN de ^{1}H ($(CD_3)_2CO$, 300 MHz) *δ*: 2,93 (s, 3H, CH_3), 4,71 (m, 1H, H7a), 4,89 (m, 2H, H4 e H4'), 5,05-5,09 (m, 2H, H7 e H4a), 6,82-7,26 (m, 5H, H_{arom}), 7,38 (sl, 1H, NH).

RMN de ^{13}C ($(CD_3)_2CO$, 75 MHz) *δ*: 35,6 (CH_3), 57,6 (C7a), 64,4 (C7), 72,1 (C4a), 72,5 (C4), 115,5, 120,0, 130,1 (CH_{arom}), 150,0 (C_q, Ph), 171,8 (C=O).



58 **83**

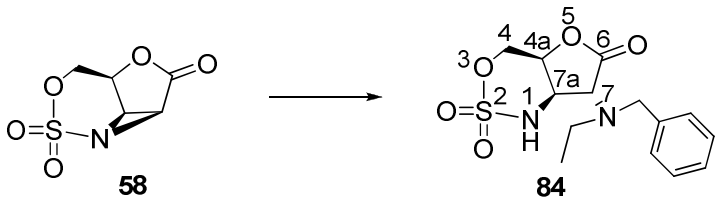
(4a*S*,7*R*,7a*R*)-7-[dibenzilamino]tetraidrofuro[3,2-*d*][1,2,3]oxatiazin-6(1*H*)-ona 2,2-dióxido, (83)

A uma solução de 20 mg (0,1 mmol) da aziridina **58** em 1 mL de DMA foram adicionados, sob atmosfera de argônio e a temperatura ambiente, 28 µL (0,18 mmol; 1,4 eq.) de *N,N*-dibenzilamina. A mistura reacional foi mantida sob agitação por 5 dias. Em seguida, a solução obtida foi submetida a uma extração com uma mistura de acetato de etila 1 mL e uma solução saturada de NaCl 3 mL. A fase orgânica obtida foi seca com sulfato de magnésio e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia "flash" (acetato de etila/heptano 1:1).

Rendimento: 35%; **FM:** $C_{19}H_{20}N_2O_5S$; **MM:** 388,44

RMN de ^{1}H ($(CD_3)_2CO$, 300 MHz) δ: 3,83 (s, 4H, CH_2Ph), 3,96 (d, 1H, J = 3,4 Hz, H7), 4,75-4,80 (m, 2H, H7a e H4), 4,87 (dd, 1H, $J_{4'\text{-}4}$ = 13,5 Hz, $J_{4'\text{-}4a}$ = 2,8 Hz, H4'), 4,90 (m, 1H, H4a), 7,05 (d, 1H, $J_{NH\text{-}7a}$ = 5,8 Hz, NH), 7,23-7,43 (m, 10H, H_{arom}).

RMN de ^{13}C ($(CD_3)_2CO$, 75 MHz) δ: 55,8 (2 x CH_2Ph), 57,0 (C7a), 64,7 (C7), 71,8 (C4a), 72,2 (C4), 128,3, 129,3, 129,7, (CH_{arom}), 139,1($C_{q,\ arom}$) 173,7 (C=O).



(4a*S*,7*R*,7a*R*)-7-[benzil(etil)amino]tetraidrofuro[3,2-*d*][1,2,3]oxatiazin-6(1*H*)-ona 2,2-dióxido, (84)

A uma solução de 20 mg (0,1 mmol) da aziridina **58** em 1 mL de DMA foram adicionados, sob atmosfera de argônio e a temperatura ambiente, 20 µL (0,13 mmol; 1,3 eq.) de *N*-etilbenzilamina. A mistura reacional foi mantida sob agitação por 48 h. Em seguida, a solução obtida foi submetida a uma extração com uma mistura de acetato de etila 3 mL e uma solução saturada de NaCl 3 mL. A fase orgânica obtida foi seca com sulfato de magnésio e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia flash (acetato de etila/heptano 6:4).

Rendimento: 50%; **FM:** $C_{14}H_{18}N_2O_5S$; **MM:** 326,37 g/mol

HRMS (ESI), m/z: calculado $[M + Na]^+$ 349,0834, encontrado $[M + Na]^+$ 349,0834

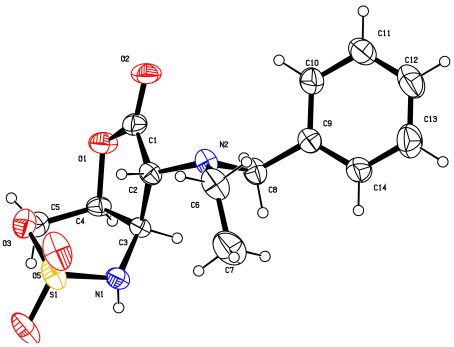
$[\alpha]^{23}_D$ = + 51,6 (*c* 1,0, $(CH_3)_2CO$)

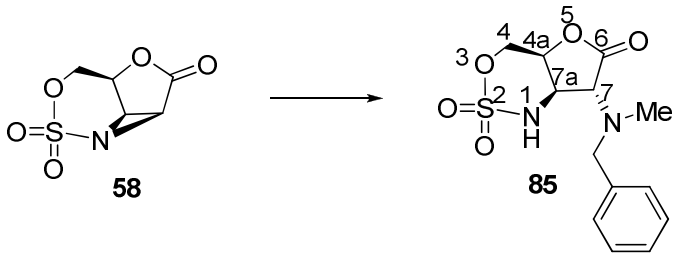
IV (filme, ∇, cm^{-1}): 3204 (NH), 1771 (C=O), 1449, 1362, 1188.

AE (% Teórico / % Experimental): C 51,52/51,51; H 5,56/5,75; N 8,58/8,07; 9,82/9,18

RMN de ^{1}H ($(CD_3)_2CO$, 300 MHz) δ: 1,08 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz, C*H*$_3$CH$_2$N), 2,74 (q, 2H, *J* = 7,1 Hz, CH$_3$C*H*$_2$N), 3,81 (s, 2H, CH$_2$Ph), 4,06 (d, 1H, *J* = 4,5Hz, H7), 4,65 (m, 1H, H7a) 4,85 (m, 2H, H4 e H4'), 4,94 (m, 1H, H4a), 7,17 (d, 1H, *J* = 6,1 Hz, *NH*), 7,22-7,41 (m, 5H, H_{arom}).

RMN de ^{13}C ($(CD_3)_2CO$, 75 MHz) δ: 13,0 (*C*H$_3$CH$_2$N), 46,3 (CH$_3$*C*H$_2$N), 55,6 (CH$_2$Ph), 57,6 (C7a), 64,9 (C7), 71,9 (C4a), 72,5 (C4), 128,0, 129,2, 129,4 (CH_{arom}), 139,9 (C_q, Bn), 173,5 (C=O).





58 **85**

(4a*S*,7*R*,7a*R*)-7-[benzil(metil)amino]tetraidrofuro[3,2-*d*][1,2,3]oxatiazin-6(1*H*)-ona 2,2-dioxido (85)

A uma solução de 20 mg (0,1 mmol) da aziridina **58** em 1 mL de DMA foram adicionados, sob atmosfera de argônio e a temperatura ambiente, 17,5 µL (0,13 mmol; 1,3 eq.) de *N*-metilbenzilamina. A mistura reacional foi mantida sob agitação por 1h. Em seguida, a solução obtida foi submetida a uma extração com uma mistura de acetato de etila 3 mL e uma solução saturada de NaCl 3 mL. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia “flash” (acetato de etila/heptano 7:3).

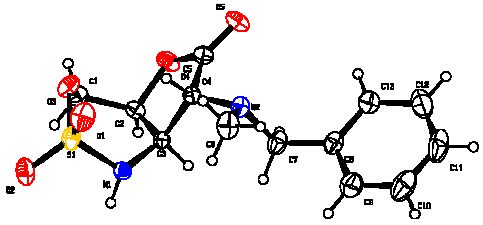
Rendimento: 80%; **FM:** $C_{13}H_{16}N_2O_5S$; **MM:** 312,34 g/mol

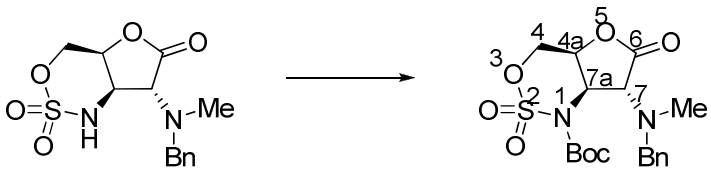
HRMS (ESI), m/z: calculado $[M + Na]^+$ 311,0702, encontrado $[M + Na]^+$ 311,0703

$[\alpha]^{26}_D$ = + 49,9 (*c* 1,0, $(CH_3)_2CO$)

RMN de ^{1}H ($(CD_3)_2CO$, 300 MHz) δ : 2,34 (s, 3H, Me), 3,80 (d, 1H, $J_{7\text{-}7a}$ = 3,2 Hz, H7), 3,82 (s, 2H, CH_2Ph), 4,71 (dd, 1H, $J_{7a\text{-}4}$ = 5,5Hz; $J_{7a\text{-}7}$= 3,2 Hz, H7a), 4,81-4,92 (m, 2H, H4 e H4’), 4,93-4,95 (m, 1H, H4a), 7,14 (sl, 1H, *NH*OSO_2-), 7,23-7,39 (m, 5H, H_{arom}).

RMN de ^{13}C ($(CD_3)_2CO$, 75 MHz) δ: 39,2 (NMe) 57,5 (C7a), 59,8 (CH_2Ph), 68,2 (C7), 71,8 (C4a), 72,5 (C4), 128,2, 129,2, 129,7 (CH_{arom}), 139,1 (C_q, Bn), 172,9 (C=O).





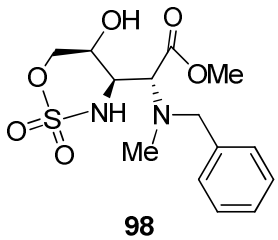
85 **86**

(4a*S*,7*R*,7a*R*)-7-[benzil(metil)amino]-1-(*terc*-butoxicarbonilamino)-tetraidrofuro[3,2-*d*][1,2,3]oxatiazin-6-ona 2,2-dióxido (86)

Em um balão de 5 mL contendo 80 mg (0,25 mmol) do composto **85**, solubilizado em DMF (1 mL), foram adicionados BOC_2O (70 mg, 1,2 equiv), trietilamina (46 µL, 1,2 eq.) e DMAP (4 mg). A reação foi mantida sob agitação por 4h quando foi evidenciado por CCDS o consumo completo do material de partida. O óleo residual obtido foi purificado por cromatografia flash (acetato de etila/heptano 6:4).

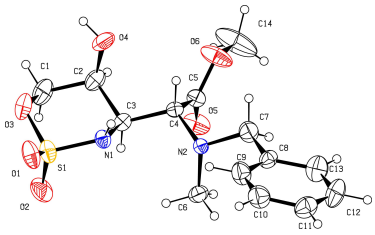
Rendimento: 93%; **FM:** $C_{18}H_{24}N_2O_7S$; **MM:** 412,46 g/mol

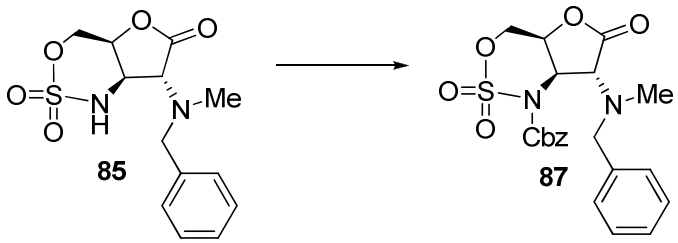
RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 1,43 (s, 9H, $C(CH_3)_3$) 2,27 (s, 3H, Me), 3,68 (d, 1H, ^2J = 13,4 Hz, CH_2Ph), 3,77 (d, 1H, ^2J = 13,4 Hz, CH_2Ph), 4,22 (d, 1H, $J_{7\text{-}7a}$ = 9,1 Hz, H7), 4,59 (d, 1H, ^2J = 13,4 Hz, H4), 4,68 (dd, 1H, ^2J = 13,4 Hz, $J_{4'\text{-}4a}$ = 3,3 Hz, H4'), 4,89 (dd, 1H, $J_{4a\text{-}7a}$ = 9,1 Hz, $J_{4a\text{-}4'}$ = 3,3 Hz, H4a), 5,55 (t, 1H, J = 9,1 Hz, H7a), 7,17-7,25 (m, 5H, CH_{arom}).



98

(2*R*)-[benzil(metil)amino][(4*R*,5*S*)-5-hidroxi-2,2-dioxido-1,2,3-oxatiazin-4-il]acetato de metila (98)





85 **87**

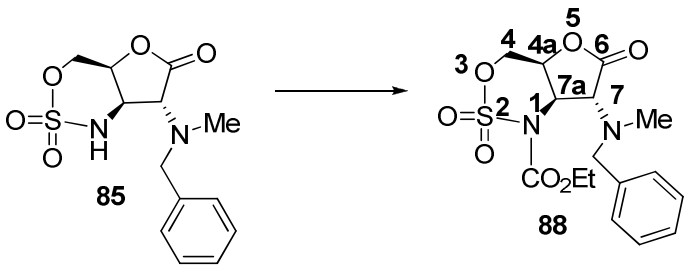
(4a*S*,7*R*,7a*R*)-7-[benzil(metil)amino]-1-(benziloxicarbonilamino)-tetraidrofuro[3,2-*d*][1,2,3]oxatiazin-6-ona 2,2-dióxido (87)

A uma solução contendo 31 mg (0,1 mmol) do composto **85**, solubilizados em 3 mL de 1,4-dioxano, foram adicionados a temperatura ambiente e sob atmosfera de argônio, 18 µL de trietilamina (0,13 mmol, 1,3 eq.) e 20 µL de cloroformato de benzila (0,13 mmol, 1,3eq). A solução foi mantida sob agitação por 10 min quando foi evidenciado por CCDS o consumo completo do material de partida. Em seguida, a solução obtida foi evaporada sob pressão reduzida. O óleo residual obtido foi purificado por cromatografia flash (acetato de etila/heptano 1:1).

Rendimento: 85 %; **FM:** $C_{21}H_{22}N_2O_7S$; **MM:** 446,47 g/mol

RMN de ^{1}H ($(CD_3)_2CO$), 300 MHz) δ: 2,29 (s, 3H, Me), 3,71 (d, 1H, ^{2}J = 13,4 Hz, CH_2Ph), 3,84 (d, 1H, ^{2}J = 13,4 Hz, CH_2Ph), 4,24 (d, 1H, J = 9,1 Hz, H7), 4,94 (d, 1H, ^{2}J = 13,8 Hz, H4), 5,03 (dd, 1H, ^{2}J = 13,8 Hz, $J_{4'\text{-}4a}$ = 3,3 Hz, H4'), 5,4 (dd, 1H, $J_{4a\text{-}7a}$ = 9,1 Hz, $J_{4a\text{-}4'}$ = 3,3 Hz, H4a), 5,46 (s, 2H, COCH_2Ph), 5,92 (t, 1H, J = 9,1 Hz, H7a), 7,22-7,52 (m, 10H, CH_{arom}).

RMN de ^{13}C ($(CD_3)_2CO$), 75 MHz) δ: 37,7 (Me), 57,6 (C7a), 58,8 (NCH_2Ph), 66,0 (C7), 70,6 (COCH_2Ph), 74,5 (C4a), 75,9 (C4), 128,1-129,5 (CH_{arom}), 136,0 ($C_{q,arom}$), 139,4 ($C_{q,arom}$), 152,3 ($C{=}O_{carbamato}$), 171,4 ($C{=}O_{lactona}$).



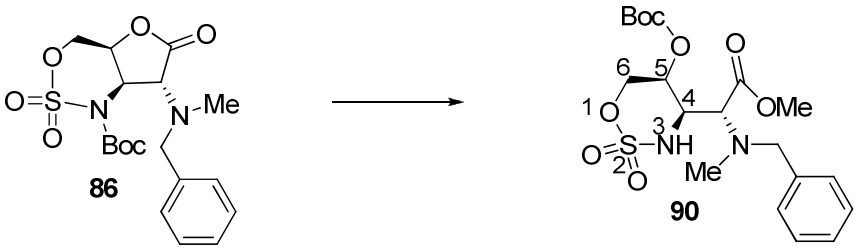
(4a*S*,7*R*,7a*R*)-7-[benzil(metil)amino]-1-(etoxicarbonilamino)-tetraidrofuro[3,2-*d*][1,2,3]oxatiazin-6-ona 2,2-dióxido (88)

A uma solução contendo 31 mg (0,1 mmol) do composto **85** solubilizados em 3 mL de 1,4-dioxano, foram adicionados, a temperatura ambiente e sob atmosfera de argônio, 18 µL de trietilamina (0,13 mmol, 1,3 eq.) e 9 µL de cloroformato de etila (0,13 mmol, 1,3 eq). A solução foi mantida sob agitação por 10 min quando foi evidenciado por CCDS o consumo completo do material de partida. A solução obtida foi evaporada sob pressão reduzida e o óleo residual obtido purificado por cromatografia "flash" (acetato de etila/heptano 1:1).

Rendimento: 88 %; **FM:** $C_{16}H_{20}N_2O_7S$; **MM:** 384,40 g/mol

RMN de ^{1}H ($CDCl_3$), 300 MHz) *δ*: 1,46 (CH_2CH_3), 2,39 (s, 3H, Me), 3,76 (d, 1H, ^{2}J = 13,3 Hz, CH_2Ph), 3,84 (d, 1H, ^{2}J = 13,3 Hz, CH_2Ph), 4,3 (d, 1H, $J_{7\text{-}7a}$ = 8,7 Hz, H7), 4,47 (m, 2H CH_2CH_3), 4,67 (d, 1H, $J_{4,4'}$ = 13,3 Hz, H4), 4,78 (d, 1H, J = 13,3 Hz, H4'), 4,99 (d, 1H, J = 8,7 Hz, H4a), 5,66 (t, 1H, J = 8,7 Hz, H7a), 7,24-7,35 (m, 5H, CH_{arom}).

RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) *δ*: 14,3 ($CH_2\mathit{CH_3}$), 37,8 (N*Me*), 56,2 (C7a), 58,3 ($N\mathit{CH_2}Ph$), 64,8 (C7), 65,6 ($\mathit{CH_2}CH_3$), 73,0 (C4a), 74,1 (C4), 127,7, 128,6 e 128,8 (CH_{arom}), 137,8 ($C_{q,arom}$), 151,7 ($C{=}O_{carbamato}$), 170,7 ($C{=}O_{lactona}$).



(2*R*)-[(4*R*,5*S*)-5-(benziloxi)-2,2-dioxido-1,2,3-oxatiazin-4-il][etil(metil)-amino]acetato de metila (90)

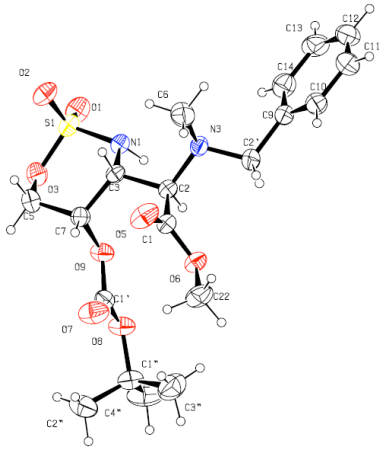
A 5 mL de metanol a 0ºC foi adicionado aproximadamente 200 mg de sódio metálico. A solução foi mantida sob agitação até a dissolução completa do sólido. A solução foi então resfriada a uma temperatura de -20ºC, quando foi então adicionado 1 mL de uma solução do composto **86** (15 mg, 0,088 mmol) dissolvidos em 1mL de metanol. A solução foi mantida sob agitação por 24 h. Após este período, a solução foi neutralizada com a adição, gota a gota, de uma solução metanólica de HCl. Em seguida, a solução obtida foi evaporada sob pressão reduzida e submetida a uma extração com uma mistura de acetato de etila 3 mL e água destilada 3 mL. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia flash (acetato de etila/heptano 7:3).

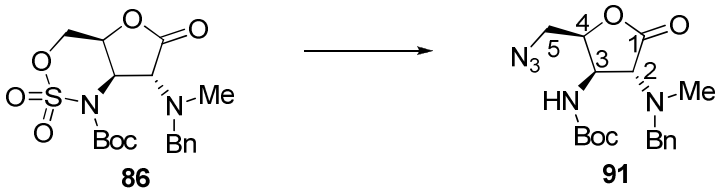
Rendimento: 30%; **FM:** $C_{19}H_{28}N_2O_8S$; **MM:** 444,50 g/mol

HRMS (ESI), m/z: calculado $[M + Na]^+$ 467,1464, encontrado $[M + Na]^+$ 467,1468

RMN de ^{1}H ($(CD_3)_2CO$, 300 MHz) *δ*: 1,47 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 2,21 (s, 3H, N-Me), 3,62 (d, 1H, ^2J = 13,5 Hz, $C\mathit{H_2}Ph$), 3,70 (d, 1H, $J_{2'\text{-}4}$ = 10,7 Hz, H2'), 3,76 (s, 3H, $COO\mathit{CH_3}$), 3,80 (d, 1H, ^2J = 13,5 Hz, $\mathit{CH_2}Ph$), 4,38 (sl, 1H, H4), 4,63 (d, 1H, ^2J = 13,2 Hz, H6), 4,73 (s, 1H, H5), 4,94 (d, 1H, ^2J = 13,2 Hz, H6'), 6,87 (sl, 1H, NH), 7,18-7,45 (m, 5H, H_{arom}).

RMN de ^{13}C ($(CD_3)_2CO$), 75 MHz) δ: 27,8 (C(*C*H_3)$_3$), 37,2 (N-CH_3), 51,9 (COO*Me*), 57,2 (C4), 59,5 (*C*H_2Ph), 65,8 e 66,0 (C5, C7), 74,7 (C6), 83,7 (*C*$(CH_3)_3$), 128,0 129,1, 129,7 (CH_{arom}), 140,0 ($C_{q(arom)}$), 153,4 (C=$O_{(carbamato)}$), 169,7 (C=$O_{(éster)}$)





86 **91**

(*2R, 3R, 4R*)-2-(benzil(metil)amino)-3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-5-azido-4-oxotetraidrofurano (91)

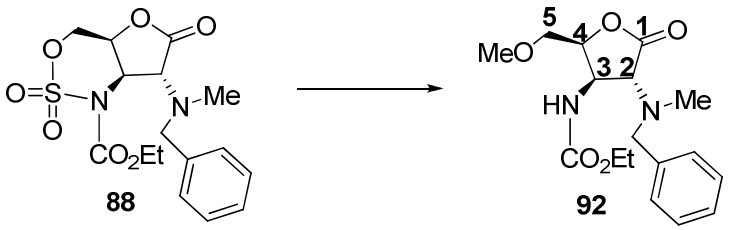
A uma solução contendo 20,6 mg (0,5 mmol) do composto **86** solubilizado em 3 mL de DMA, foi adicionado 3,6 mg de azida de sódio. A solução foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 1h, quando foi evidenciado por CCDS o consumo completo do material de partida. Em seguida para a hidrólise do sulfamato, foram adicionados H_2SO_4 1 µL e H_2O 1 µL, a solução foi mantida sob agitação por mais 30 minutos . A solução obtida foi diluída em 5 mL de AcOEt e submetida a uma extração com uma solução saturada de $NaHCO_3$ 5 mL. A fase orgânica foi então seca em sulfato de magnésio e o DMA residual evaporado sob pressão reduzida. O óleo obtido foi purificado por cromatografia “flash” fornecendo o composto **91** em 83% de rendimento.

Rendimento: 83 %; **FM:** $C_{18}H_{25}N_5O_4$; **MM:** 375,42 g/mol

HRMS (ESI), m/z: calculado $[M + Na]^+$ 398,1804, encontrado $[M + Na]^+$ 398,1797

RMN de ^{1}H ($(CD_3)_2CO$, 300 MHz) *δ*: 1,46 (s, 9H, $C(CH_3)_3$) 2,34 (s, 3H, Me), 3,70-3,76 (m, 2H, CH_2N_3), 3,77 (d, 1H, ^2J = 13,3 Hz, CH_2Ph), 3,94 (d, 1H, ^2J = 13,4 Hz, CH_2Ph), 4,09 (d, 1H, *J* = 9,1 Hz, H2), 4,66-4,75 (m, 1H, H3), 4,79-4,84 (m, 1H, H4), 6,61 (d, 1H, NH), 7,21-7,42 (m, 5H, CH_{arom}).

RMN de ^{13}C ($(CD_3)_2CO$, 75 MHz) *δ*: 28,6 ($C(CH_3)_3$) 37,8 (NMe), 51,2 (C3), 51,8 (CH_2N_3) 59,0 (CH_2Ph), 66,5 (C2), 77,7 (C4), 80,0 ($C(CH_3)_3$), 127,9, 129,1, 129,4 (CH_{arom}), 140,4 (C_q, Bn), 172,8 (C=O).



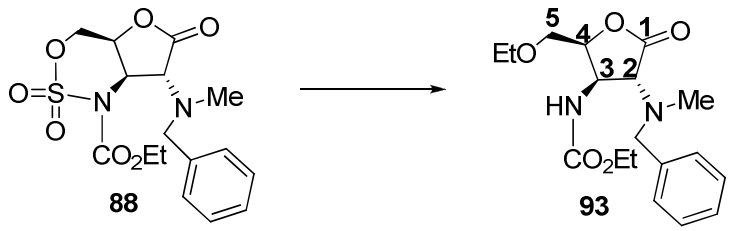
(*2R, 3R, 4R*)-2-(benzil(metil)amino)3-etoxicabonilamino-5-metoxi-4-oxotetraidrofurano 92

Uma solução contendo 38 mg (0,1 mmol) do composto **88**, em 5 mL metanol, foram adicionados 2 µL(0,02 eq.) de H_2SO_4 A solução foi mantida sob agitação e refluxo por 4h quando foi evidenciado por CCDS o consumo completo do material de partida. A solução obtida foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi então diluído em 2 mL de AcOEt e submetido a uma extração com uma solução saturada de $NaHCO_3$ 2 mL. A fase orgânica foi então seca em sulfato de magnésio e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O óleo residual obtido foi purificado por cromatografia “flash” fornecendo o composto **92** em 83% de rendimento.

Rendimento: 83 %; **FM:** $C_{17}H_{24}N_2O_5$; **MM:** 336,38 g/mol

RMN de ^{1}H ($(CD_3)_2CO$, 300 MHz) *δ*: 1,23 (CH_2CH_3), 2,31 (s, 3H, Me), 3,31 (s, 3H, OMe), 3,64 (sl, 2H, CH_2OMe), 3,74 (d, 1H, ^2J = 13,3 Hz, CH_2Ph), 3,9 (d, 1H, ^2J = 13,3 Hz, CH_2Ph), 4,02 (d, 1H, *J* = 10,2 Hz, H2), 4,11 (m, 2H CH_2CH_3), 4,69 (m, 1H, H4), 4,76 (m, 1H, H3), 6,36 (sl, 1H, *NH*), 7,24-7,35 (m, 5H, CH_{arom})

RMN de ^{13}C ($(CD_3)_2CO$, 75 MHz) *δ*: 15,0 ($CH_2\mathit{CH_3}$), 37,7 (N*Me*), 51,6 (C3) 59,0 ($N\mathit{CH_2}Ph$), 59,5 (OMe), 61,4 ($\mathit{CH_2}CH_3$), 67,3 (C2) 71,8 (C5), 77,8 (C4), 127,8, 129,0 e 129,5 (CH_{arom}), 140,4 ($C_{q,arom}$), 157,4 ($C{=}O_{carbamato}$), 173,4 ($C{=}O_{lactona}$).



(*2R, 3R, 4R*)-2-(benzil(metil)amino)3-etoxicabonilamino-5-etoxi-4-oxotetraidrofurano (93)

Uma solução contendo 38 mg (0,1 mmol) do composto **88,** em 5 mL etanol, foram adicionados H_2SO_4 2 µL (0,02 eq.) A solução foi mantida sob agitação e refluxo por 4h quando foi evidenciado por CCDS o consumo completo do material de partida. A solução obtida foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi então diluído em 2 mL de AcOEt e submetido a uma extração com uma solução saturada de $NaHCO_3$ 2 mL. A fase orgânica foi então seca em sulfato de magnésio e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O óleo residual obtido foi purificado por cromatografia "flash" fornecendo o composto **93** em 83% de rendimento.

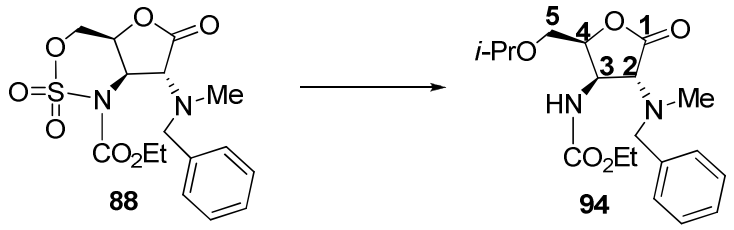
Rendimento: 83 %; **FM:** $C_{18}H_{26}N_2O_5$; **MM:** 350,41 g/mol

HRMS (ESI), m/z: calculado $[M + Na]^+$ 373,1739, encontrado $[M + Na]^+$ 373,1745

RMN de ^{1}H ($(CD_3)_2CO$, 300 MHz) *δ*: 1,07 (t, 3H, *J* = 7,1Hz, $OCH_2\mathit{CH_3}$) 1,24 ($OCOCH_2\mathit{CH_3}$), 2,34 (s, 3H, Me), 3,46 (q, 2H, $O\mathit{CH_2}CH_3$), 3,64 (dd, 1H, ^2J = 11,4 Hz, $J_{5\text{-}4}$ = 2,2 Hz, H5), 3,70 (dd, 1H, ^2J = 11,4 Hz, $J_{5'\text{-}4}$ = 2,2 Hz, H5') 3,78 (d, 1H, ^2J = 13,3 Hz, $\mathit{CH_2}Ph$), 3,90 (d, 1H, ^2J = 13,3 Hz, $\mathit{CH_2}Ph$), 4,02 (d, 1H, $J_{2\text{-}3}$ = 10,2 Hz, H2), 4,11 (m, 2H $OCO\mathit{CH_2}CH_3$), 4,67 (m, 1H, H4), 4,75 (m, 1H, H3), 6,20 (d, 1H, *J* = 7,4 Hz, *NH*), 7,20-7,37 (m, 5H, CH_{arom})

RMN de ^{13}C ($(CD_3)_2CO$, 75 MHz) *δ*: 15,1 ($OCH_2\mathit{CH_3}$), 15,3 ($OCOCH_2\mathit{CH_3}$), 37,7 (N*Me*), 51,4 (C3), 59,1 ($N\mathit{CH_2}Ph$), 61,4 ($OCO\mathit{CH_2}CH_3$), 61,4 ($\mathit{CH_2}CH_3$), 66,8 (C2), 67,6

(O*CH*$_2$CH$_3$), 69,6 (C5), 77,7 (C4), 127,9, 129,1 e129,5 (CH$_{arom}$), 140,4 (C$_{q,arom}$), 157,3 (C=O$_{carbamato}$), 173,4 (C=O$_{lactona}$).



(*2R, 3R, 4R*)-2-(benzil(metil)amino)3-etoxicabonilamino-5-isopropiloxi-4-oxotetraidrofurano (94)

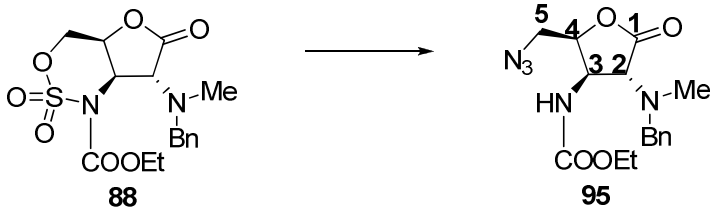
Uma solução contendo 38 mg (0,1 mmol) do composto **88,** em 5 mL isopropanol, foram adicionados H_2SO_4 2 µL (0,02 eq.) A solução foi mantida sob agitação e refluxo por 4h quando foi evidenciado por CCDS o consumo completo do material de partida. A solução obtida foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi então diluído em 2 mL de AcOEt e submetido a uma extração com uma solução saturada de $NaHCO_3$ 2 mL. A fase orgânica foi então seca em sulfato de magnésio e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O óleo residual obtido foi purificado por cromatografia "flash" fornecendo o composto **94** em 72% de rendimento.

Rendimento: 72 %; **FM:** $C_{19}H_{28}N_2O_5$; **MM:** 364,44 g/mol

HRMS (ESI), m/z: calculado $[M + Na]^+$ 387,1896, encontrado $[M + Na]^+$ 387,1894

RMN de ^{1}H ($(CD_3)_2CO$, 300 MHz) *δ*: 1,04 (d, 3H, *J* = 6,1Hz, CH$_{3i\text{-Pr}}$), 1,06 (d, 3H, *J* = 6,1Hz, CH$_{3i\text{-Pr}}$), 1,23 (t, 3H, *J* = 7,0Hz, CH$_2$*CH$_3$*), 2,35 (s, 3H, Me), 3,56 (sp, 1H, *J* = 6,1Hz, CH$_{i\text{-Pr}}$), 3,64 (dd, 1H, ^2J = 11,4 Hz, $J_{5\text{-}4}$ = 2,2 Hz, H5), 3,71 (dd, 1H, ^2J = 11,4 Hz, *J* = 2,2 Hz, H5') 3,79 (d, 1H, ^2J = 13,3 Hz, *CH$_2$*Ph), 3,89 (d, 1H, ^2J = 13,3 Hz, *CH$_2$*Ph), 3,99 (d, 1H, $J_{2\text{-}3}$ = 10,2 Hz, H2), 4,11 (m, 2H, OCO*CH$_2$*CH$_3$), 4,67 (m, 1H, H4), 4,75 (m, 1H, H3), 6,01 (d, 1H, *J* = 7,4 Hz, *NH*), 7,21-7,37 (m, 5H, CH$_{arom}$)

RMN de ^{13}C ($(CD_3)_2CO$, 75 MHz) *δ*: 15,1 (CH$_2$*CH$_3$*), 22,0 (CH$_{3i\text{-Pr}}$), 22,2 (CH$_{3i\text{-Pr}}$) 37,7 (N*Me*), 51,4 (C3) 59,2 (N*CH$_2$*Ph), 61,4 (OCO*CH$_2$*CH$_3$), 66,6 (C2), 67,3 (C5), 73,3 (CH$_{i\text{-Pr}}$) 77,8 (C4), 127,9, 129,1 e 129,5 (CH$_{arom}$), 140,4 (C$_{q,arom}$), 157,2 (C=O$_{carbamato}$), 173,4 (C=O$_{lactona}$).



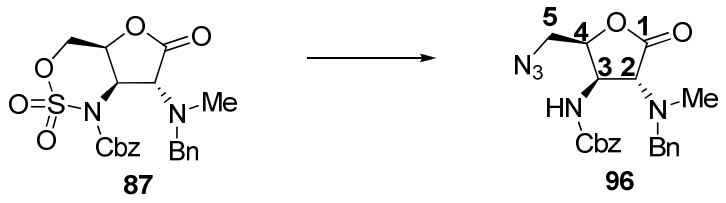
(*2R, 3R, 4R*)-2-(benzil(metil)amino)3-(etoxicarbonilamino)-5-azido-4-oxotetraidrofurano (95)

A uma solução contendo 23 mg (0,06 mmol) do composto **88** solubilizado em 3 mL de DMA, foi adicionado 4,2 mg (0,066 mmol, 1,1 eq.) de azida de sódio A solução foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 1h, quando foi evidenciado por CCDS o consumo completo do material de partida. Em seguida, para a hidrólise do sulfamato, foram adicionados H_2SO_4 1 µL e H_2O 1 µL, sendo a solução mantida sob agitação por mais 40 minutos. A solução obtida foi diluída em 5 mL de AcOEt e submetida a uma extração com uma solução saturada de $NaHCO_3$ 5 mL. A fase orgânica foi então seca com sulfato de magnésio e o DMA residual evaporado sob pressão reduzida. O óleo obtido foi purificado por cromatografia “flash” fornecendo o composto **95** em 83% de rendimento.

Rendimento: 83 %; **FM:** $C_{16}H_{21}N_5O_4$; **MM:** 347,37 g/mol

RMN de ^{1}H ($(CD_3)_2CO$), 300 MHz) *δ*: 1,25 (m, 3H, CH_2CH_3), 2,34 (s, 3H, Me), 3,76-3,96 (m, 4H, CH_2N_3 e CH_2Ph), 4,11 (m, 3H, H2 e CH_2CH_3) 3,77 (m, 1H, H3), 4,95 (m, 1H, H4), 6,83 (sl, 1H, NH), 7,20-7,38 (m, 5H, CH_{arom}).

RMN de ^{13}C ($(CD_3)_2CO$, 75 MHz) *δ*: 15, 01 (CH_2CH_3), 37,8 (NMe), 44,5 (CH_2N_3), 52,0 (C3), 59,0 (CH_2Ph), 61,6 (CH_2CH_3), 66,5 (C2), 78,5 (C4), 128,0, 129,1, 129,2 (CH_{arom}), 140,2 (C_q, Bn), 157,4 ($C{=}O_{carbamato}$), 172,8 (C=O).



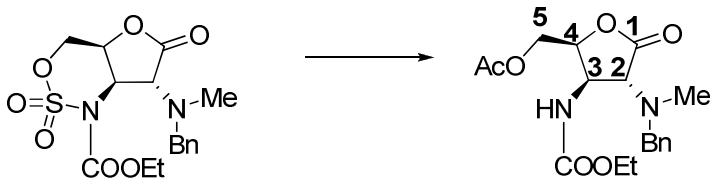
(*2R, 3R, 4R*)-2-(benzil(metil)amino)-3-(benziloxicarbonilamino)-5-azido-4-oxotetraidrofurano (96)

A uma solução contendo 22,3 mg (0,05 mmol) do composto **87** solubilizado em 2 mL de DMA, foi adicionado 3,6 mg (0,055 mmol, 1,1 eq.) de azida de sódio A solução foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 1h, quando foi evidenciado por CCDS o consumo completo do material de partida. Em seguida para a hidrólise do sulfamato, foi adicionado H_2SO_4 1 µL e H_2O 1 µL, sendo a solução mantida sob agitação por mais 40 minutos. A solução obtida foi diluída em 5 mL de AcOEt e submetida a uma extração com uma solução saturada de $NaHCO_3$ 5 mL. A fase orgânica foi então seca em sulfato de magnésio e o DMA residual evaporado sob pressão reduzida. O óleo obtido foi purificado por cromatografia “flash” fornecendo o composto **96** em 66% de rendimento.

Rendimento: 66 %; **FM:** $C_{21}H_{23}N_5O_4$; **MM:** 309,44 g/mol

RMN de ^{1}H ($(CD_3)_2CO$), 300 MHz) *δ*: 2,33 (s, 3H, Me), 3,68-3,79 (m, 2H, CH_2N_3 e 1 H,CH_2Ph), 3,93 (d, 1H, *J* = 13,3 Hz, CH_2Ph,), 4,12 (d, 1H, $J_{2\text{-}3}$ = 10,0 Hz, H2), 4,75-4,87 (m, 2H, H3 e H4), 5,12 (d, 1H, *J* = 12,2 Hz, OCH_2Ph), 5,18 (d, 1H, *J* = 12,2 Hz, OCH_2Ph), 6,99 (sl, 1H, NH), 7,20-7,43 (m, 10H, CH_{arom}).

RMN de ^{13}C ($(CD_3)_2CO$), 75 MHz) *δ*: 37,8 (NMe), 51,6 (CH_2N_3 e C3), 59,1 (NCH_2Ph), 59,0 (CH_2Ph), 66,6 (C2), 67,2 (OCH_2Ph), 77,5 (C4), 127,9-129,4 (CH_{arom}), 138,0 (C_q, Bn), 140,2 (C_q, Bn), 157,3 ($C{=}O_{carbamato}$), 172,6 (C=O).



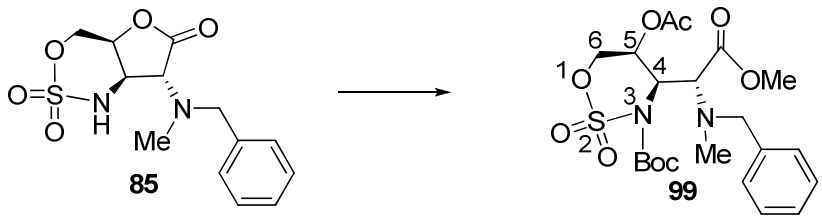
(*2S, 3R, 4R*)-2-(benzil(metil)amino)3-(etoxicarbonilamino)-5-acetoxi-4-oxotetraidrofurano (97)

A uma solução contendo 23 mg (0,06 mmol) do composto **88**, solubilizado em 2 mL de DMA, foram adicionados 4,2 mg (0,066 mmol, 1,1 eq.) de acetato de sódio A solução foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 1h, quando foi evidenciado por CCDS o consumo completo do material de partida. Em seguida para a hidrólise do sulfamato, foram adicionados H_2SO_4 1 µL e H_2O 1 µL, a solução foi mantida sob agitação por mais 40 minutos. A solução obtida foi diluída em 5 mL de AcOEt e submetida a uma extração com uma solução saturada de $NaHCO_3$ 5 mL. A fase orgânica foi então seca em sulfato de magnésio e o DMA residual evaporado sob pressão reduzida. O óleo obtido foi purificado por cromatografia “flash” fornecendo o composto **97** em 66% de rendimento.

Rendimento: 66 %; **FM:** $C_{18}H_{24}N_2O_6$; **MM:** 364,39 g/mol

RMN de ^{1}H ($(CD_3)_2CO$, 300 MHz) *δ*: 1,22 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz, $CH_2\mathit{CH_3}$), 1,96 (s, 3H, $CH_{3(Ac)}$), 2,36 (s, 3H, Me), 3,82 (d, 1H, *J* = 13,3 Hz, $\mathit{CH_2}$Ph), 3,94 (d, 1H, *J* = 13,3 Hz, $\mathit{CH_2}$Ph,), 4,04-4,16 (m, 3H, $\mathit{CH_2}CH_3$ e H2), 4,22 (dd, 1H, ^2J = 12,6 Hz, $J_{5\text{-}4}$ = 3,2 Hz, $\mathit{CH_2}$OAc), 4,33 (dd, 1H, ^2J = 12,6 Hz, $J_{5'\text{-}4}$ = 2,6 Hz, $\mathit{CH_2}$OAc), 4,77-4,90 (m, 2H, H3 e H4), 6,74 (sl, 1H, NH), 7,21-7,38 (m, 5H, CH_{arom}).

RMN de ^{13}C ($(CD_3)_2CO$, 75 MHz) *δ*: 15,0 ($CH_2\mathit{CH_3}$), 20,8 ($CH_{3(Ac)}$) 37,7 (NMe), 51,3 (C3), 59,2 (N$\mathit{CH_2}$Ph), 61,5 ($\mathit{CH_2}CH_3$), 63,2 ($\mathit{CH_2}$OAc) 66,1 (C2), 67,2 (O$\mathit{CH_2}$Ph), 76,58 (C4), 128,0, 129,1, 129,5 (CH_{arom}), 140,2 (C_q, Bn), 170,53 ($C{=}O_{Ac}$), 172,9 (C=O).



(2*R*)-[(4*R*,5*S*)-5-(acetiloxi)-2,2-dioxido-1,2,3-oxatiazin-4-il][benzil(metil)amino-3-*terc*-butoxicarbonilamino]acetato de metila (99)

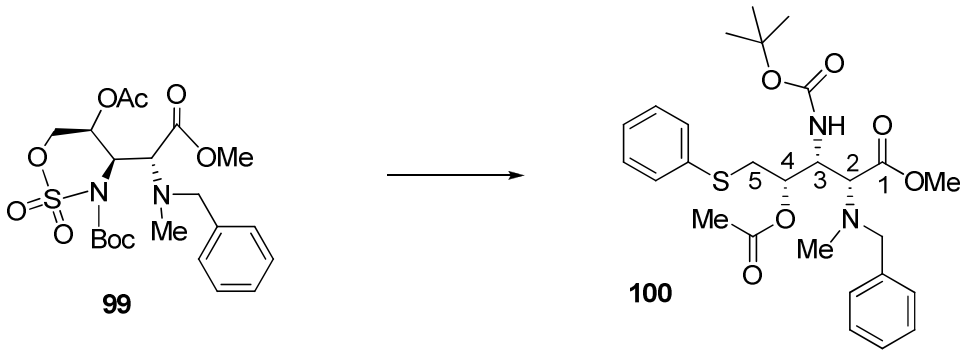
Em um balão de 25 mL contendo 80 mg (0,25 mmol) do composto **85** foram adicionados 10 mL de metanol. A solução foi mantida sob agitação por 96 h quando foi evidenciado por CCDS o consumo completo do material de partida. Em seguida, a solução obtida foi evaporada sob pressão reduzida. Ao sólido branco residual 85 mg, foi adicionado, a uma temperatura de 0ºC, uma solução de 236 µL de anidrido acético diluído em 2 mL de piridina. A reação permaneceu sob agitação 3h adicionais. Em seguida, a solução foi evaporada sob pressão reduzida e, ao resíduo presente no balão, foram adicionados DMF (1 mL), BOC_2O (70 mg, 1,2 equiv), trietilamina (46 µL, 1,2 eq.) e DMAP (4 mg). A mistura de reação foi mantida sob agitação por 4h quando foi evidenciado por CCD o consumo completo do material de partida. O óleo residual obtido foi purificado por cromatografia "flash" (acetato de etila/heptano 1:1).

Rendimento: 85%; **FM:** $C_{21}H_{30}N_2O_9S$; **MM:** 486,54 g/mol

HRMS (ESI), m/z: calculado $[M + Na]^+$ 509,1570, encontrado $[M + Na]^+$ 509,1580

RMN de ^{1}H ($(CD_3)_2CO$, 300 MHz) *δ*: 1,46 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 1,93 (s, 3H, N-Me), 2,05 (s, 3H, $Me_{(Ac)}$), 3,69 (d, 1H, ^2J = 12,5 Hz, CH_2Ph), 3,79 (d, 1H, ^2J = 12,5 Hz, CH_2Ph), 3,84 (s, 3H, COOCH_3), 4,03 (d, 1H, $J_{H2'\text{-}H4}$ = 11,5 Hz, H2'), 4,67 (d, 1H, ^2J = 12,8 Hz, H6), 4,96 (d, 1H, ^2J = 13,2 Hz, H6'), 5,45 (sl, 1H, H4), 5,72 (sl, 1H, H5), 7,30-7,50 (m, 5H, H_{arom}).

RMN de ^{13}C ($(CD_3)_2CO$, 75 MHz) *δ*: 20,6 ($CH_{3(Ac)}$), 27,9 ($C(CH_3)_3$), 37,0 (N-CH_3), 51,6 (COO*Me*), 56,5 (C4), 62,4 (CH_2Ph), 67,2 e 67,3 (C5 e C2'), 74,8 (C6), 85,7 ($C(CH_3)_3$), 128,0 128,9, 130,2 (CH_{arom}), 139,9 (C_{qarom}), 151,4 ($C{=}O_{carbamato}$), 169,5 (C=O), 169,9 (C=O).



(*2R,3R,4S*)-4-acetoxi-2-(benzil(metil)amino)-3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-5-feniltio-pentanoato de metila (100)

A uma solução de 11,8 µL de PhSH (0,11 mmol, 1,3 eq.) diluído em 1mL de THF, foram adicionados 5 mg (0,12 mmol, 1,4 eq.) de uma suspensão de NaH em óleo mineral a 60 %. Esta solução foi então adicionada, gota a gota, a uma solução de 43 mg (0,088 mmol) do composto **99** dissolvidos em 0,4 mL de THF. Após 1,5 h de reação a solução foi submetida a uma extração com acetato de etila 2 mL e uma solução saturada de NaCl 2 mL. A fase orgânica foi então seca com sulfato de magnésio e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O óleo residual obtido foi purificado por cromatografia "flash" fornecendo o composto **100** em 77% de rendimento.

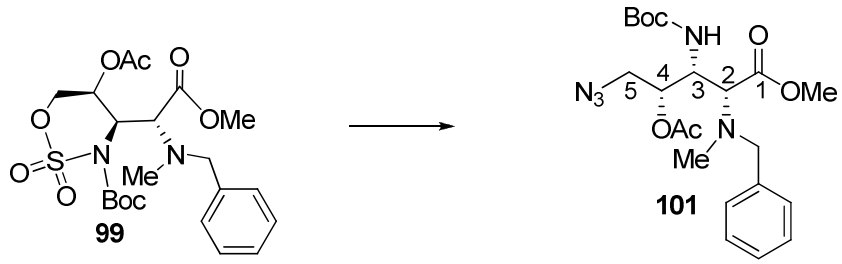
Rendimento: 77%; **FM:** $C_{27}H_{36}N_2O_6S$; **MM:** 516,65 g/mol

HRMS (ESI), m/z: calculado $[M + Na]^+$ 539,2192, encontrado $[M + Na]^+$ 539,2202

$[\alpha]^{26}_D$ = + 52,8 (*c* 1,0, $CHCl_3$)

RMN de ^{1}H ($(CD_3)_2CO$, 300 MHz) *δ*: 1,46 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 1,90 (s, 3H, $Me_{(Ac)}$), 2,11 (s, 3H, NMe), 3,15-3,18 (m, 2H, *CH_2*SPh), 3,39 (d, 1H, $J_{H2\text{-}H3}$ = 11,3 Hz, H2), 3,54 (d, 1H, ^2J = 13,3 Hz, *CH_2*Ph), 3,65 (s, 3H, COOMe), 3,76 (d, 1H, ^2J = 13,3 Hz, *CH_2*Ph), 4,53 (m, 1H, H3), 5,06 (m, 1H, H4), 5,83 (d, 1H, $J_{H3\text{-}NH}$ = 9,4 Hz, H3), 7,18-7,44 (m, 10H, H_{arom}).

RMN de ^{13}C ($(CD_3)_2CO$, 75 MHz) *δ*: 20,6 (OCO*Me*), 28,7 ($C(CH_3)_3$), 35,9 (*CH_2*SPh), 38,0 (N*Me*), 51,4 (COOMe), 51,8 (C3), 60,1 (*CH_2*Ph), 67,6 (C2), 72,5 (C4), 79,4 ($C(CH_3)_3$), 127,0, 127,8, 129,0, 129,6, 129,8, 130,1 (CH_{arom}), 137,0 (C_q, PhS), 140,5 (C_q,CH_2Ph), 157,3 ($C{=}O_{carbamato}$), 170,5, 170,6 ($C{=}O_{(Ac)}$ e $C{=}O_{(metil\ Ester)}$)



(*2R,3R,4R*)-4-acetoxi-5-azido-2-(benzil(metil)amino)-3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-pentanoato de metila (101)

A uma solução de 32 mg (0,048 mmol) do composto **99** em 0,6 mL de DMA, foram adicionados 3,5 mg de NaN_3. A reação foi mantida sob agitação a temperatura ambiente durante 1h, quando foi evidenciado o consumo completo do material de partida. A reação foi então diluída em 2 mL de AcOEt e submetida a uma extração com uma solução saturada de NaCl 2 mL. A fase orgânica foi então seca com sulfato de magnésio e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O óleo residual obtido foi purificado por cromatografia "flash" fornecendo o composto **101** em 66% de rendimento.

Rendimento: 66 %; **FM:** $C_{21}H_{31}N_5O_6$; **MM:** 449,50 g/mol

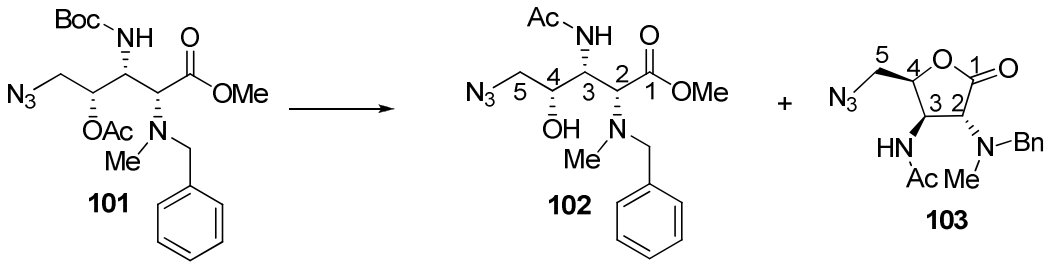
HRMS (ESI), m/z: calculado $[M + Na]^+$ 472,2172 encontrado $[M + Na]^+$ 472,2177

$[\alpha]^{24}_D$ = + 40,5 (*c* 1,0, $CHCl_3$)

RMN de ^{1}H ($(CD_3)_2CO$, 300 MHz) δ: 1,45 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 2,00 (s, 3H, $Me_{(Ac)}$), 2,09 (s, 3H, N*Me*), 3,42 (d, 1H, $J_{2\text{-}3}$ = 11,3 Hz, H2), 3,50 (dd, 1H, ^2J = 15,7 Hz, $J_{5\text{-}4}$ = 8,1 Hz, CH_2N_3), 3,54 (dd, 1H, ^2J = 15,7 Hz, $J_{5'\text{-}4}$ = 7,0 Hz, CH_2N_3), 3,55 (d, 1H, ^2J = 13,5 Hz, CH_2Ph), 3,75 (d, 1H, *J* = 13,5 Hz, CH_2Ph), 4,34 (t, 1H, H3) 5,09 (ddd, 1H, $J_{4\text{-}5}$ = 8,1 Hz, *J* = 5,1 Hz, *J* = 1,5 Hz, H4), 5,90 (d, 1H, *J* = 9,6 Hz, N*H*Boc), 7,20-7,37 (m, 5H, H_{arom}).

RMN de ^{13}C ($(CD_3)_2CO$, 75 MHz) δ: 20,7 ($Me_{(Ac)}$), 28,6 ($C(CH_3)_3$), 37,8 (N*Me*), 51,1 (C3), 51,5 (COOMe), 52,7 (CH_2N_3), 60,1 (CH_2Ph), 67,2 (C2), 72,2 (C4), 79,5 ($C(CH_3)_3$), 127,9, 129,0, 129,5, (CH_{arom}), 140,4 ($C_{q,\ arom}$), 157,2 ($C{=}O_{carbamato}$), 170,7 ($C{=}O_{Ac}$ e $C{=}O_{metil\ ester}$).

IV (filme, ∇, cm^{-1}): 2975, 2100, 1729, 1713, 1496.



A uma solução de 29 mg (0,064 mmol) do derivado protegido **101**, dissolvidos em 99 µL de CH_2Cl_2, foram adicionados 99 µL (0,128 mmol; 2 eq.) de ácido trifluoroacético. Após uma hora de reação a solução foi evaporada e o resíduo obtido foi dissolvido em 1 mL de acetato de etila e extraído com 1 mL de uma solução saturada de $NaHCO_3$. A fase orgânica foi então seca com sulfato de magnésio e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O óleo residual obtido foi purificado por cromatografia em placa preparativa fornecendo os compostos **102** e **103** em 66 e 25%, respectivamente.

(*2R,3R,4R*)-3-acetamido-5-azido-2-(benzil(metil)amino)-4-hidroxipentanoato de metila (102)

Rendimento: 66 %; **FM:** $C_{15}H_{19}N_5O_3$; **MM:** 349,38 g/mol

HRMS (ESI), m/z: calculado $[M + Na]^+$ 372,1648 encontrado $[M + Na]^+$ 372,1636

m/z: calculado $[M + H]^+$ 350,1828 encontrado $[M + H]^+$ 350,1827

$[\alpha]^{25}_D$ = + 45,0 (*c* 1,0, $CHCl_3$)

RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) *δ*: 2,01 (s, 3H, NHCO*CH*$_3$), 2,24 (s, 3H, N*Me*), 3,30 (d, 1H, *J* = 3,6 Hz, H5 ou H5'), 3,32 (s, 1H, H5 ou H5'), 3,57 (d, 1H, ^2J = 13,4 Hz, *CH*$_2$Ph), 3,66 (d, 1H, $J_{2\text{-}3}$ = 9,9 Hz, H2), 3,72 (d, 1H, ^2J = 13,4 Hz, *CH*$_2$Ph), 3,74 (m, 1H, H4), 3,77 (s, 3H, COO*CH*$_3$), 4,29 (m, 1H, H3), 5,75 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz, NH), 7,21-7,34 (m, 5H, H_{arom}).

RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) *δ*: 23,5 ($Me_{(Ac)}$), 38,7 (N*Me*), 50,3 (C3), 51,7 (COOMe), 55,0 (CH_2N_3), 65,4 (C2), 70,3 (C4), 127,6, 128,6, 128,8, (CH_{arom}), 138,8 ($C_{q,\ arom}$), 170,5 e 171,2 C=O.

IV (filme, ∇, cm^{-1}): 3289, 2926, 2098, 1778, 1726, 1649.

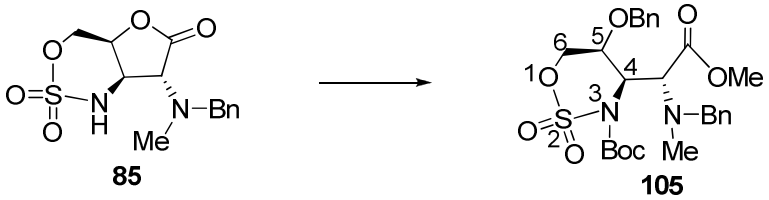
(*2R, 3R, 4R*)-3-acetamido-5-azido-2-(benzil(metil)amino)-4-oxotetraidrofurano (103)

Rendimento: 25 %; **FM:** $C_{21}H_{31}N_5O_6$; **MM:** 317,34 g/mol

RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz) *δ*: 2,00 (s, 3H, NHCO*CH*$_3$), 2,44 (s, 3H, N*Me*), 3,41 (d, 1H, *J* = 13,3 Hz, *CH*$_2$N$_3$), 3,64 (d, 1H, ^2J = 13,3 Hz, *CH*$_2$N$_3$), 3,77 (d, 1H, $J_{2\text{-}3}$ = 10,2 Hz, H2), 3,83 (d, 1H, ^2J = 13,0 Hz, CH_2Ph), 3,89 (d, 1H, ^2J = 13,0 Hz, *CH*$_2$Ph), 4,70-4,81 (m, 2H, H3 e H4) 5,52 (sl, 1H, NH), 7,26-7,35 (m, 5H, H_{arom}).

RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz) *δ*: 23,1 (Me_{Ac}), 37,8 (N*Me*), 49,5 (C3), 51,5 (*CH*$_2$N$_3$), 59,0 (*CH*$_2$Ph), 64,0 (C2), 75,9 (C4), 127,9, 128,7, 129,1, (CH_{arom}), 138,6 ($C_{q,\ arom}$), 171,1 e 171,8 C=O.

IV (filme, ∇, cm^{-1}): 3282, 2928, 2111, 1777, 1658, 1538, 1453, 1290, 742.



85 **105**

(2*R*)-[(4*R*,5*S*)-5-(benziloxi)-2,2-dioxido-1,2,3-oxatiazin-4-il][benzil(metil)amino-3-*terc*-butoxicarbonilamino] (105)

Em um balão de 25 mL contendo 66 mg (0,19 mmol) do composto **85** foram adicionados 10 mL de metanol. A solução foi mantida sob agitação por 96 h quando foi evidenciado por CCDS o consumo completo do material de partida. Em seguida, a solução obtida foi evaporada sob pressão reduzida. Ao sólido branco residual 66 mg foi adicionado uma solução de (CH_2Cl_2/cicloexano: 6/3) e, sucessivamente, 215 µL (1,14 mmol) de 2,2,2-tricloroacetimidato de benzila e 33 µL, (0,38 mmol) de ácido trifluorometanossulfônico. Após 4h a solução foi evaporada sob pressão reduzida e o solido obtido foi solubilizado em acetato de etila. À solução foi então adicionado uma pequena quantidade de celite, que serviu como suporte para introdução do produto à

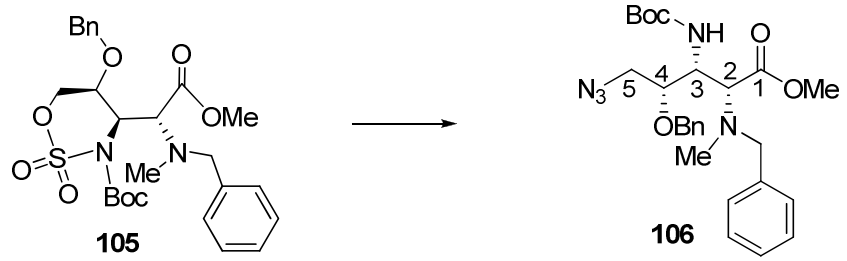
coluna cromatográfica o qual foi purificado por cromatografia “flash” (CH_2Cl_2/heptano /MeOH 1:1: 0,2). Ao sólido branco obtido foram adicionados DMF (1 mL), BOC_2O (34,8 mg, 0,16mmol, 1,2 equiv.), trietilamina (11,6 µL 0,16 mmol, 1,2 equiv) e DMAP (2 mg, 0,1 equiv). A reação foi mantida sob agitação por 4 h quando foi evidenciado por CCD o consumo completo do material de partida. O óleo residual obtido foi purificado por cromatografia “flash” (acetato de etila/heptano 1:1).

Rendimento global : 60%; **FM:** $C_{26}H_{34}N_2O_8S$; **MM:** 534,62 g/mol

$[\alpha]^{22}_D$ = + 23,1 (*c* 1,0, $CHCl_3$)

RMN de ^{1}H ($(CD_3)_2CO$, 300 MHz) δ: 1,43 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 1,93 (s, 3H, N-Me), 3,45 (s, 3H, COO*CH_3*) 3,64 (d, 1H, ^2J = 12,6 Hz, NC*H_2*Ph), 3,74 (d, 1H, ^2J = 12,6 Hz, N*CH_2*Ph), 3,98 (d, 1H, $J_{2'\text{-}4}$ = 11,5 Hz, H2’), 4,50 (d, 1H, ^2J = 11,3 Hz, O*CH_2*Ph),4,54 (ddd, 1H, $J_{5\text{-}4}$ = 7,8 Hz, $J_{5\text{-}6}$ = 4,6 Hz, $J_{5\text{-}6'}$ = 3,2 Hz, H5), 4,64 (d, 1H, ^2J = 11,3 Hz, O*CH_2*Ph), 4,74 (dd, 1H, ^2J = 12,5 Hz, $J_{6'\text{-}5}$ = 3,2 Hz, H6’) 4,82 (dd, 1H, ^2J = 12,5 Hz, $^2J_{6\text{-}5}$ = 4,6 Hz, H6), 5,53 (dd, 1H, $J_{4\text{-}2'}$ = 11,5 Hz, $J_{H4\text{-}H5}$ = 7,8 Hz, H4), 7,21-7,49 (m, 10H, H_{arom}).

RMN de ^{13}C ($(CD_3)_2CO$), 75 MHz) δ: 28,0 ($C(CH_3)_3$), 37,2 (N-CH_3), 51,1 (COO*Me*), 57,2 (C4), 62,5 (N*CH_2*Ph), 67,0 (C2’),73,2 (O*CH_2*Ph), 73,8 (C5), 74,4 (C6), 85,4 (*C*$(CH_3)_3$), 127,9, 128,7 128,9, 129,2, 130,2 (CH_{arom}), 138,6 ($C_{q,\ arom}$), 140,2 ($C_{q,\ arom}$) 151,7 ($C{=}O_{carbamato}$), 169,3 ($C{=}O_{éster}$).

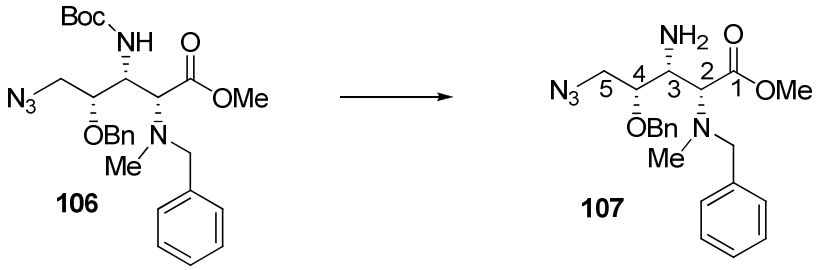


(*2R,3R,4R*)-5-azido-2-(benzil(metil)amino)-4-(benziloxi)-3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-pentanoato de metila (106)

A uma solução de 35 mg (0,065 mmol) do composto **105** em 0,6 mL de DMA foram adicionados 10 mg de NaN_3. A reação foi mantida sob agitação a temperatura ambiente durante 1h, quando foi evidenciado o consumo completo do material de partida. Em seguida foram adicionados H_2SO_4 1 µL e H_2O 1 µL, a solução foi mantida

sob agitação por mais 1h e após foram adicionados 2 mL de AcOEt e a solução submetida a uma extração com uma solução saturada de NaCl 2 mL. A fase orgânica foi então seca com sulfato de magnésio e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O óleo residual obtido foi purificado por cromatografia "flash" fornecendo o composto **105** em 65% de rendimento.

Rendimento: 65%; **Aspecto físico:** óleo incolor; **FM:** $C_{26}H_{35}N_5O_5$; **MM:** 497,59
HRMS (ESI), m/z: calculado $[M + Na]^+$ 520,2536, encontrado $[M + Na]^+$ 520,2528
$[\alpha]^{25}_D$ = + 41,0 (*c* 1,0, $CHCl_3$)
RMN de ^{1}H ($(CD_3)_2CO$, 500 MHz) *δ*: 1,43 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 2,16 (s, 3H, N*Me*), 3,42-3,66 (m, 5H, NCH_2Ph), (1H, CH_2N_3), H2, H4], 3,69 (s, 3H, COO*Me*), 3,79 (d, 1H, *J* = 12,2 Hz, CH_2N_3), 4,30 (m, 1H, H3) 4,48 (d, 1H, ^2J = 11,2 Hz, OCH_2Ph), 4,68 (d, 1H, ^2J = 11,2 Hz, OCH_2Ph), 5,55 (d, *J* = 8,2 Hz, NH), 7,19-7,39 (m, 10H, H_{arom}).
RMN de ^{13}C ($(CD_3)_2CO$, 125 MHz) *δ*: 28,7 ($C(CH_3)_3$), 38,4 (N*Me*), 51,4 (C3 e COOMe), 52,8 (CH_2N_3), 59,7 (NCH_2Ph), 66,8 (C2), 73,8 (OCH_2Ph), 78,4 (C4), 79,3 ($C(CH_3)_3$), 127,9, 128,5, 129,1, 129,7 (CH_{arom}), 138,9 ($C_{q,\ arom}$), 140,4 ($C_{q,\ arom}$), 157,0 ($C{=}O_{carbamato}$), 170,9 ($C{=}O_{éster}$).
IV (filme, ∇, cm^{-1}): 2928, 2099, 1727, 1713, 1495.



(*2R,3R,4R*)-3-amino-5-azido-2-(benzil(metil)amino)-4-(benziloxi)-pentanoato de metila (107)

A uma solução de 13,5 mg (0,027 mmol) do derivado protegido **106,** dissolvidos em 40 µL de CH_2Cl_2, foram adicionados 0,0542 mmol; (2 eq.) de ácido trifluoroacético. Após uma hora de reação a solução foi evaporada e o resíduo obtido foi dissolvido em 1 mL de acetato de etila e extraído com uma solução saturada de $NaHCO_3$, a fase orgânica foi então seca com sulfato de magnésio e o solvente evaporado sob pressão reduzida.

O óleo residual obtido foi purificado por cromatografia “flash” fornecendo o composto **107** em 80% de rendimento.

Rendimento: 80%; **FM:** $C_{21}H_{27}N_5O_3S$; **MM:** 397,47 g/mol

[α]$^{27}_{D}$ = + 38,5 (*c* 1,0; $CHCl_3$)

RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz) *δ*: 2,23 (s, 3H, NMe), 3,13 (d, 1H, *J* = 10,3 Hz, N*C*H_2Ph), 3,26 (d, 1H, *J* = 10,3 Hz, N*C*H_2Ph), 3,47 (m, 1H, H3), 3,51-3,66 [m, 3H, H2, H4, (1H, CH_2N_3), 3,68 (s, 3H, COOMe), 3,76 (d, 1H, *J* = 13,3 Hz, *C*H_2N_3), 4,35 (d,1H, *J* = 10,9 Hz, O*C*H_2Ph), 4,61 (d,1H, *J* = 10,9 Hz, O*C*H_2Ph), 7,14-7,33 (m, 10H, H_{arom}).

IV (filme, ∇, cm^{-1}): 2946, 2097, 1724, 1433.

2.5. Referências Bibliográficas

[1] Imada, A.; Kitano, K.; Kintaka, K.; Murio, M.; Asai, M. *Nature* **1981**, *289*, 590.

[2] Sykes, R. B.; Cimarusti, C. M.; Bonner, D. P.; Bush, K.; Floyd, D.M.; Georgopapadakou, N. H.; Koster, W. H.; Trejo, W. H.; Wells, J. S. *Nature* **1981**, *291*, 489.

[3] Kamiya, T.; Hashimoto, M.; Nakaguchi, O.; Oku, T. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *35*, 323.

[4] Cimarusti, C. M.; Sykes, R. B. *Med. Res. Rev.* **1984**, *4*, 1.

[5] Pérez-Llarena, F. J.; Bou, G. *Curr. Med. Chem.* **2009**, *16*, 3740.

[6] Essak, S. Y. *Pharm. Res.* **2001**, *18*, 1391.

[7] Cynamon, M. H.; Palmer, G. S. *Antimicrob. Agents Chemother*. **1983**, *24*, 429.

[8] Cynamon, M. H.; Palmer, G. S.; Sorg, T. B. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* **1987**, *6*,151.

[9] Heifets, L. B.; Iseman, M. D.; Cook, J. L.; Lindholm-Levy, P. J. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1985***, 27,* 11.

[10] Parikh, K. A.; Oza, P. S.; Bhatt, S. B. Parikh, A. R. *Indian J. Chem.* **2000**, *39B*, 716.

[11] Kagthara, P.; Upadhyay, T.; Doshi, R.; Parekh, H. H*. Indian. J. Het. Chem.* **2000**, *10*, 9.

[12] Jarlier, V.; Gutman, L.; Nikaido, H. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1991**, *35*, 1937.

[13] Segura, C.; Salvadó, M.; Collado, I.; Chaves, J.; Coira, A. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1998**, *42*, 1524.

[14] Kwon, H. H.; Tomioka, H.; Saito, H. *Tuberc. Lung Dis.* **1995**, *76*, 141.

[15] Kasik, J. E.; Pecham, L. *Biochem. J*. **1968**, *107*, 675.

[16] Jarlier, V.; Nikaido, H. *J. Bacteriol.* **1990***, 172*, 1418.

[17] Mirzanejad, Y. *Antimicrob. Infect. Dis. Newslett*. **1997**, *16*, 41.

[18] Prabhakaran, K.; Harris, E. B.; Randhawa, B.; Adams, L. B.; Williams, D. L.; Hastings, R. C*. J. Antimicrob. Chemoter.* **1993**, *76*, 251.

[19] Prabhakaran, K.; Harris, E. B.; Randhawa, B. *Internat. J. Antimicrob. Agents* **1999**,*13*, 133.

[20] Dincer, I.; Ergin, A.; Kocagöz, T. *Internat. J. Antimicrob. Agents* **2004***, 23,* 408*.*

[21] Nadler, J. P.; Berger, J. A.; Cafsky, R.; Saxena, M. *Chest*. **1991***, 99,* 1025*.*

[22] Chambers, H. F.; Kocagöz, T.; Sipit, T.; Turner, J.; Hopewell, P. C. *Clin. Infect. Dis*. **1998**, *26*, 874.

[23] Pérez-Llarena, F. J.; Bou, G. *Curr. Med. Chem.* **2009**, *16*, 3740.

[24] Singh, G. S. *Mini Rev. Med. Chem.* **2004**, *4*, 69.

[25] Kusumoto, S.; Tsuji, S.; Shiba, T. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 1417.; ibidem *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1974**, *11*, 2690.

[26] Peck, R. L.; Walti, A.; Graber, R. P.; Flynn, E.; Hoffhine, C. E.; Allfrey, V.; Folkers, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 772.

[27] Egli, M.; Dreiding, A. S., *Helv. Chem. Acta* **1986**, *69*, 1442.

[28] Dubois, L.; Dodd, R. H. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 901.

[29] Dauban, P.; Dodd, R. H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4277.

[30] Dauban, P.; Hoffman, B. Dodd, R. H. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 10743.

[31] Gasperi, T.; Loreto, A.; Tardella, P. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4953.

[32] Kale A.S., Deshmukh A. R. A. S. *Synlett* **2005**, 2370.

[33] Luisi, R.; Capriati, V.;Florio, S.; Di Cunto, P.; Musio, B. *Tretrahedron* **2005***, 61*, 3251.

[34] Tarburton, P.; Woller, P. B.; Badger, R. C.; Doomes, E.; Cromwell, N. H. *J. Heterocyclic Chem.* **1977**, *14*, 459.

[35] De Saint-Fuscien, C.; Dodd, R. H. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3061.

[36] De Saint-Fuscien, C.; Tarrade, A.; Dauban, P.; Dodd, R. H. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6393.

[37] Tarrade, A.; Dauban, P.; Dodd R. H. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9521.

[38] Tarrade-Matha, A.; Valle, M. S.; Ternicier, P.; Dauban, P.; Dodd, R. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *5*, 673.

[39] Okada, M.; Iwashita, S.; Koizumi, N. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7047.

[40] Benson, G. A.; Spillane, W. J. *The chemistry of Sulfamic Acids, Esters and Derivatives;* Patai, S.; Rappoport, Z. Eds.; Wiley & Sons: Chichester, **1991**, 947; Timberlake, J. W.; Ray, W. J. Jr.; Stevens, E. D.; Klein, C. L. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5824.

[41] Pierre Ternicier, Thèse de Doctorat, Université Paris XI, **2007**.

[42] Duran, F.; Leman, L.; Ghini, A.; Burton, G.; Dauban, P.; Dodd, R. H. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2481.

[43] Guthikonda, K.; Wehn, P. M.; Caliando, B. J.; Du Bois, J. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11331.

[44] Breslow, R.; Gellman, S. H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 1400.

[45] Mansuy, D.; Mahy, J-P.; Duréault, A.; Bedi, G.; Battioni, P. *J. Chem. Soc.,Chem. Commun.*, **1984**, 1161; Mahy, J-P.; Bedi, G.; Battioni, P. Mansuy, D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1988**, 1517.

[46] Meléndez, R.; E.; Lubell, W. D. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2581.

[47] Iversen, T.; Bundle, D. R. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 1240.

[48] Wessel, H.-P.; Iversen, T.; Bundle, D. R. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans 1*, **1985**, 2247.

[49]

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