

Universidade Federal de Juiz de Fora
Instituto de Ciências Exatas
Departamento de Química



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

***“Obtenção de derivados da 5'-metil-
tioadenosina, potenciais agentes
antimaláricos”***

Gustavo Senra G. de Carvalho

Orientador: Prof. Dr. Adilson David da Silva

**Apresentação de Dissertação
de Mestrado ao
Departamento de Química da
Universidade Federal de Juiz
de Fora como parte dos
requisitos necessários para a
obtenção do Título de Mestre
em Química.**

Juiz de Fora, Agosto de 2007

"Nunca ande pelo caminho traçado, pois ele conduz somente até onde os outros foram".

Alexander Graham Bell

Dedico esta dissertação à minha mãe, Júlia, um exemplo de felicidade, advinda da dedicação ao trabalho e a família. Obrigado pela confiança e pelo incentivo incondicional aos meus sonhos e projetos. E a minha namorada, Roberta, companheira de todos os momentos, tanto nas vitórias quanto nas derrotas, meu amor. Obrigado

Agradecimentos

A minha família, minha mãe, meus irmãos Diego e Maria Alice, pelo companheirismo demonstrado, cada um ao seu modo.

A minha namorada Roberta e sua família por me apoiarem nos momentos mais difíceis, e por me fazerem parte integrante de suas vidas.

Ao Mestre Adilson David da Silva pela paciência, dedicação, amizade e principalmente pelas acaloradas discussões que proporcionaram a realização deste trabalho.

Ao professor Mauro Vieira de Almeida pela atenção, ajuda, ensinamentos e pelos conselhos. Obrigado por me despertar o interesse pela pesquisa em Síntese Orgânica.

Aos professores do Departamento de Química pelos importantes momentos de formação profissional e pessoal.

Aos companheiros do laboratório 3, Isabela (obrigado por nem sempre estar de mau humor), Arturene (obrigado por sempre ser prestativa e amiga), Rafael “Zão” (obrigado por deixar o ambiente agradável com suas histórias matutas), Rafael “Zim” (obrigado por sempre estar de bom humor). E por último, mas não menos importante meu “Don” e grande amigo Marcos “Bada” Vianelli. Obrigado Bada por sempre estar a postos para me ajudar e pelos momentos de descontração que não foram raros, mas permitiram que o ambiente se tornasse mais agradável e produtivo.

Aos demais amigos dos outros laboratórios Sílvia, Daniella e Maurício. Obrigado pelo companheirismo e pelas sérias conversas a cerca dos nossos trabalhos.

À minha primeira colega de bancada, Roberta minha eterna “irmã científica”. Obrigado por dividir comigo minha primeira reação no NUPEQ e por ter estendido nossa amizade até hoje.

Aos meus primeiros amigos nesses 6 anos de UFJF Fernando e Vanessa, obrigado por tantos momentos de ensino e aprendizagem.

Aos amigos Simone, Heveline, Lígia, Aline, Charlane, Alexandre, Camila, Juliana, Adilson, Lippy, Cristiane, João Vítor, Vanda, Marcos Duarte, Luana, Celso, Harlem, Taís, Elaine, Luciano, Betinho, Rogério, Éderson, Adriana,

Rômulo, Valdilei, Heber, Carolina e Felipe, partes integrantes desses dois anos de mestrado. Obrigado pelo companheirismo e momentos de descontração que amenizavam a tensão do trabalho, tornando o ambiente agradável e produtivo, além de depositarem em mim uma confiança que em vários momentos foi maior do que a minha própria.

Ao Cadu pela ajuda na aquisição dos espectros de infravermelho e por fazer companhia, enquanto fazíamos hora extra em nossos laboratórios.

Aos companheiros da república que aturaram minhas manias. Obrigado Jhonatam pela amizade de anos, Élder pela amizade, companheirismo e assistência técnica no PC, Heder por estar sempre disposto a me ajudar e pela amizade que sempre me serviu de apoio.

Aos funcionários do Departamento de Química sempre prontos a me ajudarem. E principalmente Alice que foi além de suas obrigações profissionais, se mostrando uma amiga sempre disposta a me ajudar.

Aos meus grandes amigos e incentivadores acadêmicos Eloe Luis Gabriel e Fábio José, meus primeiros mestres.

Ao Prof. Dr. Jean-Louis Fourrey do Institut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS – França, pela constante ajuda oferecida a este trabalho.

A todos aqueles que de alguma forma contribuíram para a realização deste projeto.

Pela Fapemig pela bolsa concedida.

A Universidade Federal de Juiz de Fora por proporcionar a realização deste trabalho.

Publicação Durante a Realização Deste Trabalho

- I. "Development of Potential Inhibitors of MTA/AdoHcy Nucleosidase" Da Silva, A. D.; De Lade, I. G.; De Carvalho, G. S. G.; Fourrey, J. -L; The Nineteenth French-Japanese Symposium On Medicinal And Fine Chemistry FIS-**2007**, pg 49, poster P-17, Toyama – Japão.

- II. "Synthesis of a rigidly constrained analogue of 5'-desoxy-5'-methylthioadenosine (MTA). Gustavo S. G. De Carvalho, Jean-Louis Fourrey, Robert H. Dodd and Adilson D. Da Silva; Organic Letters, submetido.

Sumário

Lista de siglas e símbolos	i
Resumo	iv
Abstract	v
Lista de figuras	vi
Lista de moléculas sintetizadas	ix
Capítulo 1. Introdução	1
Capítulo 2. Objetivos	11
Capítulo 3. Resultados e Discussões	12
Esquema geral	12
3.1 – Síntese e caracterização de 1,2;5,6-di-<i>O</i>-isopropilideno-α-D-glicofuranose <u>1</u>	13
3.2 – Síntese e caracterização de 1,2-<i>O</i>-isopropilideno-α-D-glicofuranose <u>2</u>	16
3.3 – Síntese e caracterização de 4-<i>C</i>-hidroximetil-1,2-<i>O</i>-isopropilideno-α-D-xilofuranose <u>3</u>	20
3.4 – Síntese e caracterização de 3,5-di-<i>O</i>-acetil-4-<i>C</i>-acetoximetil-1,2-<i>O</i>-isopropilideno-α-D-xilofuranose <u>4</u>	25
3.5 – Síntese e caracterização de 1,2-<i>O</i>-isopropilideno-3,5-di-<i>O</i>-tosil-4-<i>C</i>-tosiloximetil-α-D-xilofuranose <u>5</u>	30
3.6 – Síntese e caracterização de 1,2-<i>O</i>-isopropilideno-4,4-<i>C</i>-tietano-3-<i>O</i>-tosil-α-D-treofuranose <u>6</u>	34
3.7 – Síntese e caracterização de 6-<i>N</i>-benzoil-adenina <u>7</u>	42

3.8 – Tentativa de síntese de 6- <i>N</i> -benzoil-9-[4',4'- <i>C</i> -tietano-3'- <i>O</i> -tosil- β -D-treofuranosil]-adenina <u>8</u>	44
3.9 – Síntese e caracterização de 1,2-di- <i>O</i> -acetil-4,4- <i>C</i> -tietano-3- <i>O</i> -tosil- α,β -D-treofuranose <u>9</u>	46
3.10 – Síntese e caracterização de 6- <i>N</i> -benzoil-9-[2'- <i>O</i> -acetil-4',4'- <i>C</i> -tietano-3'- <i>O</i> -tosil- β -D-treofuranosil]-adenina <u>10a</u> e de 6- <i>N</i> -benzoil-9-[2'- <i>O</i> -acetil-4',4'- <i>C</i> -tietano-3'- <i>O</i> -tosil- α -D-treofuranosil]-adenina <u>10b</u>	49
3.11 – Síntese e caracterização de 9,2'-anidro-[4',4'- <i>C</i> -tietano- β -D-eritrofuranosil]-adenina <u>11</u>	64
3.12 – Síntese e caracterização de 9,2'-anidro-[3'- <i>O</i> -acetil-4',4'- <i>C</i> -tietano- β -D-eritrofuranosil]-adenina <u>12</u>	72
Capítulo 4. Reações tentativas	78
Capítulo 5. Conclusões	89
Capítulo 6. Parte Experimental	90
6.1 - Métodos Gerais	90
6.2 - Sínteses	92
Capítulo 7. Referências Bibliográficas	114

Listas de siglas e símbolos

Å: Angstrom
Ac₂O: Anidrido acético
AcOEt: acetato de etila
AcOH: ácido acético
AcS⁻K⁺: tioacetato de potássio
ADN: ácido desoxirribonucléico
Bz: Grupo benzoil
CCDS: Cromatografia em Camada Delgada de Sílica
CCS: Cromatografia em Coluna de Sílica
COSY: homonuclear COrrrelation SpectroscopY
cm⁻¹: centímetros recíprocos
d: duplete
D₂O: Óxido de deutério
DAST: trifluoreto de dietilamino enxofre
DMAP: Dimetil Amino Piridina
DMF: dimetilformamida
DMSO: dimetilssulfóxido
dd: duplete duplo
ddd: duplo duplete duplo
ES: Electro Spray
ESI: Electro Spray Injection
EtOH: etanol
FF: faixa de fusão
FM: fórmula molecular
g: gramas
h: horas
HETCOR: HETnuclear COrrrelation spectroscopy
Hex: hexano
HMBC: Heteronuclear Multiple Bond Coherence
HMDS: hexametildisilano
HMQC: Heteronuclear Multiple Quantum Coherence

HPLC: High Performance Liquid Chromatography
Hz: hertz
Ip: Grupo isopropila
IV: infravermelho
J: constante de acoplamento
KBr: brometo de potássio
M: Molaridade
m: multiplete
MeOH: metanol
mg: miligrama
MHz: Mega hertz
mL: mililitros
MM: Massa Molar
mmol: milimol
M.S.: Mass Spectrometer
MTA: 5'-metil-tioadenosina
m/z: razão massa-carga
N: Normalidade
NOESY: Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy
Ph: grupo fenila
P.F.: Ponto de fusão
Rf: relação de frente
RMN ¹³C: Ressonância Magnética Nuclear de Carbono treze
RMN ¹H: Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
s: simpleto
SAH: S-adenosilhomocisteína
SIBA: 5'-*iso*-butil-tioadenosina
t: tripleto
t.a.: temperatura ambiente
THF: Tetrahidrofurano
TMSCl: Cloreto de trimetilsilila
TMSOTf: Trifluorometano sulfonato de trimetilsilila
TOF: Time Of Flight
Ts: Grupo tosila

U.V.: Ultravioleta

δ : deslocamento químico

$^{\circ}\text{C}$: graus celsius

$\bar{\nu}$: número de ondas

Resumo

Este trabalho apresenta uma nova metodologia para síntese de análogos da 5'-metil-tioadenosina, importante regulador metabólito, controlador da 5'-metil-tioadenosina/S-adenosilhomocisteína (MTA/SAH) nucleosidase. Esta enzima está presente em diversos microorganismos patógenos, como por exemplo, no *Plasmodium falciparum*, sendo essencial para seu metabolismo.

O *P. falciparum* é um dos causadores da malária, doença que afeta grande parte dos países do terceiro mundo, e que vem aumentando o número de vítimas a cada dia.

Para a obtenção dos análogos foi utilizada uma síntese total utilizando como material de partida o D-glicose. Os carboidratos são muito utilizados em sínteses, devido a apresentarem um baixo custo e por já possuírem estereocentros definidos.

Este carboidrato foi inicialmente tratado com acetona em meio ácido, fornecendo o derivado 1,2;5,6-di-*O*-isopropilideno- α -D-glicofuranose **1**, que sofreu desproteção regioseletiva nas posições C-5 e C-6, gerando o 1,2-*O*-isopropilideno- α -D-glicofuranose **2**. A este derivado foi realizada uma clivagem oxidativa em C-5/C-6 e subsequentemente uma condensação aldólica, fornecendo o intermediário 4-*C*-hidroximetil-1,2-*O*-isopropilideno- α -D-xilofuranose **3**. A tosilção deste intermediário e subsequente reação com tioacetato de potássio, através de uma substituição nucleofílica interna, forneceu o composto 1,2-*O*-isopropilideno-4,4-*C*-tietano-3-*O*-tosil- α -D-treofuranose **6**.

A este intermediário foi feita a acetilação das hidroxilas em C-1 e C-2 e em seguida o acoplamento com a base nitrogenada, fornecendo os precursores nucleosídicos 6-*N*-benzoil-9-[2'-*O*-acetil-4',4'-*C*-tietano-3'-*O*-tosil- β -D-treofuranosil]-adenina **10a** e 6-*N*-benzoil-9-[2'-*O*-acetil-4',4'-*C*-tietano-3'-*O*-tosil- α -D-treofuranosil]-adenina **10b**. Ao primeiro precursor (o isômero β) aplicou-se a desproteção dos grupos acilas, obtendo-se o composto 9,2'-anidro-[4',4'-*C*-tietano- β -D-eritrofuranosil]-adenina **11**, análogo a MTA.

Todos os compostos obtidos foram caracterizados por diferentes técnicas espectroscópicas, a saber, infravermelho, RMN 1D e 2D e espectrometria de massas.

Abstract

This work presents a new method for the synthesis of 5'-methylthioadenosine (MTA) analogues, which is an important metabolic regulator and controller of the 5'-methylthioadenosine/S-adenosylhomocysteine (MTA/AdoHcy) nucleosidase. This enzyme is present in many pathogen microbes, for example, in the *Plasmodium falciparum*, and this one is essential for your metabolism.

The microorganism *P. falciparum* causes malaria, a disease, which affects a lot of people in countries of third world and it has been increasing every day.

In the synthesis of analogues, a total synthesis from D-glucose was used. The carbohydrates are very used in synthesis, since they show a low cost and defined stereocenters.

This carbohydrate was initially treated with acetone in acidic conditions, giving rise to the derivative 1,2;5,6-di-*O*-isopropylidene- α -D-glucopyranose **1**, which was submitted to a regioselective deprotection in C-5 and C-6, furnishing 1,2-*O*-isopropylidene- α -D-glucopyranose **2**. For this derivative a oxidative cleavage in C-5/C-6 and in sequence an aldol reaction are realized, leading to the intermediate 4-*C*-hydroxymethyl-1,2-di-*O*-isopropylidene- α -D-xylofuranose **3**. A tosylation of this intermediate and in sequence a reaction using potassium thioacetate, through an intra nucleophilic substitution, produce the compound 1,2-*O*-isopropylidene-4,4-*C*-tetrahydro-3-*O*-toluenesulphonyl- α -D-threofuranose **6**.

In this intermediate, an acetylation of this hydroxyls in C-1 and C-2 followed by a coupling with nitrogen base were carried out, leading to the nucleosides precursors 6-*N*-benzoyl-9-[2'-*O*-acetyl-4',4'-*C*-tetrahydro-3'-*O*-toluenesulphonyl- β -D-threofuranosyl]-adenine **10a** e 6-*N*-benzoyl-9-[2'-*O*-acetyl-4',4'-*C*-tetrahydro-3'-*O*-toluenesulphonyl- α -D-threofuranosyl]-adenine **10b**. In the first precursor (isomer β) a deprotection in the acyl groups was made, furnishing the compound 9,2'-anhydrous-[4',4'-*C*-tetrahydro- β -D-erithrofuranosyl]-adenine **11**, which is an analogue of MTA.

All obtained compounds were characterized by different spectroscopic techniques, including infrared spectroscopy, 1D and 2D NMR and mass spectrometry.

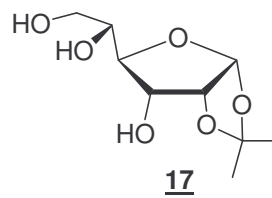
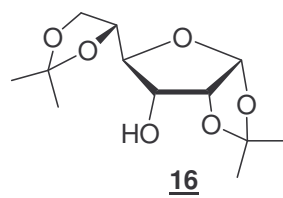
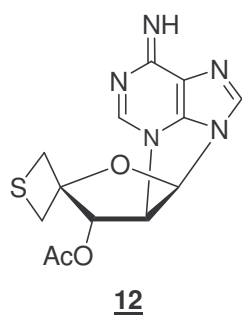
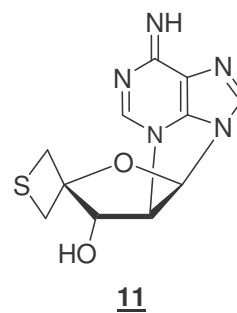
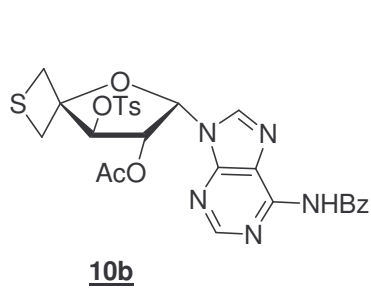
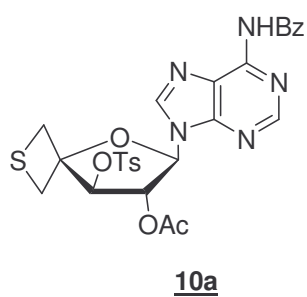
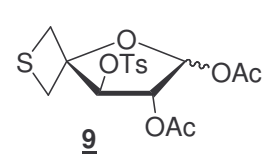
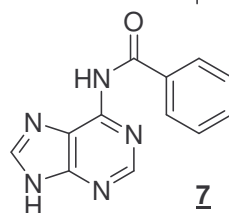
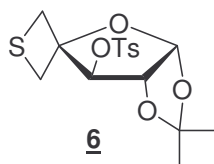
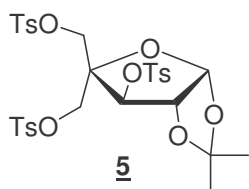
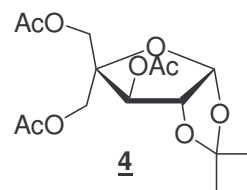
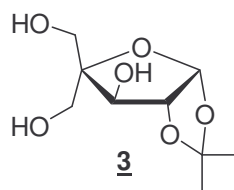
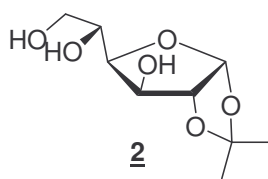
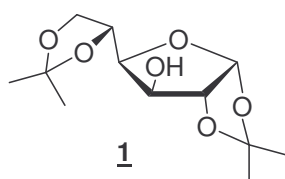
Lista de figuras

- Figura 1.** Estrutura dos compostos antimaláricos do extrato da Cinchona.
- Figura 2.** O Ciclo de vida do parasito da malária.
- Figura 3.** O Anopheles, mosquito vetor da malária.
- Figura 4.** Eritrócitos infectados rebentando.
- Figura 5.** Eritrócitos parasitados com *P. falciparum*.
- Figura 6.** Mapas da malária no mundo.
- Figura 7.** Mapa da malária no Brasil.
- Figura 8.** Fármaco mais usado no tratamento da malária.
- Figura 9.** Ciclo metabólico da 5'-metil-tioadenosina, em mamíferos (vermelho) e em micróbios e parasitos (azul).
- Figura 10.** Ciclo metabólico da S-adenosilhomocisteína, em mamíferos (vermelho) e em micróbios e parasitos (azul).
- Figura 11.** 5'-metil-tioadenosina e análogos.
- Figura 12.** Constituintes da 5'-metil-tioadenosina e da S-adenosilhomocisteína
- Figura 13.** N-nucleosídeos clássicos.
- Figura 14.** Estruturas alvo deste trabalho.
- Figura 15.** Espectro de IV do composto 1.
- Figura 16.** Espectro de RMN de ^1H do composto 1 (CDCl_3 , 300 MHz).
- Figura 17.** Espectro de RMN de ^{13}C do composto 1 (CDCl_3 , 75 MHz).
- Figura 18.** Espectro de IV do composto 2.
- Figura 19.** Espectro de RMN de ^1H do composto 2 (D_2O , 300 MHz).
- Figura 20.** Espectro de RMN de ^{13}C do composto 2 (D_2O , 75 MHz).
- Figura 21.** Espectro de IV do composto 3.
- Figura 22.** Espectro de RMN de ^1H do composto 3 (D_2O , 300 MHz).
- Figura 23.** Espectro de RMN de ^{13}C do composto 3 (D_2O , 75 MHz).
- Figura 24.** Espectro de massas do composto 3.
- Figura 25.** Espectro de IV do composto 4.
- Figura 26.** Espectro de RMN de ^1H do composto 4 (CDCl_3 , 300 MHz).
- Figura 27.** Expansão do espectro de RMN de ^1H (entre 4,00 e 4,50 ppm) do composto 4, mostrando os hidrogênios metilênicos.
- Figura 28.** Espectro de RMN de ^{13}C do composto 4 (CDCl_3 , 75 MHz).

- Figura 29.** Espectro de IV do composto 5.
- Figura 30.** Espectro de RMN de ^1H do composto 5 (CDCl_3 , 300 MHz).
- Figura 31.** Expansão do espectro de RMN de ^1H (na região de 3,45 a 4,30 ppm) do composto 5.
- Figura 32.** Espectro de RMN de ^{13}C do composto 5 (CDCl_3 , 75 MHz).
- Figura 33.** Espectro de massas do composto 5.
- Figura 34.** Espectro de IV do composto 6.
- Figura 35.** Espectro de RMN de ^1H do composto 6 (CDCl_3 , 300 MHz).
- Figura 36.** Expansão na região de 2,50 a 4,00 ppm do espectro de RMN de ^1H do composto 6.
- Figura 37.** Mapa de contorno COSY do composto 6 (CDCl_3 , 300 MHz).
- Figura 38.** Espectro de RMN de ^{13}C do composto 6 (CDCl_3 , 75 MHz).
- Figura 39.** Espectro de massas do composto 6.
- Figura 40.** Espectro de IV do composto 7.
- Figura 41.** Espectro de RMN de ^1H do composto 7 (CDCl_3 , 300 MHz).
- Figura 42.** Espectro de IV do composto 9.
- Figura 43.** Espectro de RMN de ^1H do composto 9 (CDCl_3 , 300 MHz).
- Figura 44.** Espectro de RMN de ^{13}C do composto 9 (CDCl_3 , 75 MHz).
- Figura 45.** Ilustração do intermediário aciloxônio, na reação de acoplamento, que favorece a formação do produto com conformação β .
- Figura 46.** Espectro de massas da mistura 10a e 10b.
- Figura 47.** Espectro de IV do composto 10a.
- Figura 48.** Espectro de RMN de ^1H do composto 10a (CDCl_3 , 500 MHz).
- Figura 49.** Mapa de contornos COSY do composto 10a (CDCl_3 , 500 MHz).
- Figura 50.** Tentativa de descrição espacial do composto 10a.
- Figura 51.** Mapa de contornos NOESY do composto 10a (CDCl_3 , 500 MHz).
- Figura 52.** Espectro de RMN de ^{13}C do composto 10a (CDCl_3 , 100 MHz).
- Figura 53.** Espectro DEPT 135 $^\circ$ do composto 10a.
- Figura 54.** Mapa de contornos HMQC do composto 10a.
- Figura 55.** Espectro de IV do composto 10a.
- Figura 56.** Espectro de RMN de ^1H do composto 10b (CDCl_3 , 500 MHz).
- Figura 57.** Mapa de contornos COSY do composto 10b (CDCl_3 , 500 MHz).
- Figura 58.** Espectro de RMN de ^{13}C do composto 10b (CDCl_3 , 100 MHz).
- Figura 59.** Mapa de contornos HMQC do composto 10b.

- Figura 60.** Mecanismo de reação proposto para a síntese de **11**.
- Figura 61.** Espectro de RMN de ^1H do composto **11** (CD_3OD , 500 MHz).
- Figura 62.** Mapa de contornos COSY do composto **11** (CD_3OD , 500 MHz).
- Figura 63.** Mapa de contornos NOESY do composto **11** (CD_3OD , 500 MHz).
- Figura 64.** Espectro de RMN de ^{13}C do composto **11** (CD_3OD , 100 MHz).
- Figura 65.** Espectro de massas do composto **11**.
- Figura 66.** Possível conformação espacial adquirida pelo composto **11**.
- Figura 67.** Espectro de RMN de ^1H do composto **12** (CDCl_3 , 500 MHz).
- Figura 68.** Espectro de RMN de ^{13}C do composto **12** (CDCl_3 , 100 MHz).
- Figura 69.** Mapa de contornos HMQC do composto **12**.
- Figura 70.** Mapa de contornos HMQC do composto **12**.
- Figura 71.** Espectro de massas do composto **12**.
- Figura 72.** Análogos almejados da MTA.
- Figura 73.** Possível conformação espacial do composto **6**.
- Figura 74.** Espectro de IV do composto **16**.
- Figura 75.** Espectro de RMN de ^1H do composto **16** (CDCl_3 , 300 MHz).
- Figura 76.** Espectro de RMN de ^{13}C do composto **16** (CDCl_3 , 75 MHz).
- Figura 77.** Espectro de IV do composto **17**.
- Figura 78.** Espectro de RMN de ^1H do composto **17** (D_2O , 300 MHz).
- Figura 79.** Espectro de RMN de ^{13}C do composto **17** (D_2O , 75 MHz).

Lista de moléculas sintetizadas



Capítulo 1

Introdução

1. Introdução

A malária é uma doença que acomete o homem desde a pré-história. Durante séculos, várias foram as explicações místicas e sazonais a cerca da doença, mas foi na Grécia antiga, mais precisamente no século V a.C. e mais tarde em Roma (século II d.C.), que se descartaram as superstições e que se relacionou a doença com as estações do ano ou locais freqüentados pelos doentes, além de detalhar o quadro clínico da malária e algumas de suas complicações.

Entretanto, somente no século XVII observou-se que o extrato de uma planta originária dos Andes, a *Cinchona*, era usado por nativos para o tratamento da malária e logo o seu uso se espalhou pela Europa. Em 1820 seu princípio ativo, o quinino, foi isolado. Tal extrato é constituído de quinidina e principalmente, de quinina (figura 1).

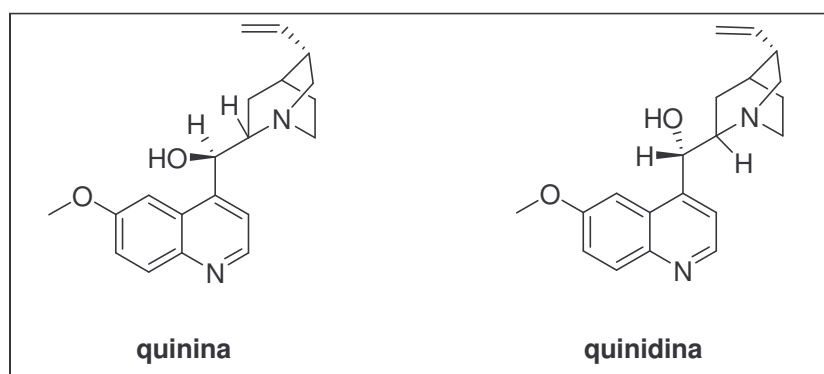


Figura 1. Estrutura dos compostos antimaláricos do extrato da *Cinchona*.

No final do século XIX, através de uma série de estudos relacionados a doenças infecciosas e seus modos de transmissão, os quadros completos dos ciclos de desenvolvimento do parasito da malária (figura 2), no homem e no seu vetor de transmissão (o mosquito fêmea do gênero *Anopheles*, figura 3) foram elucidados.

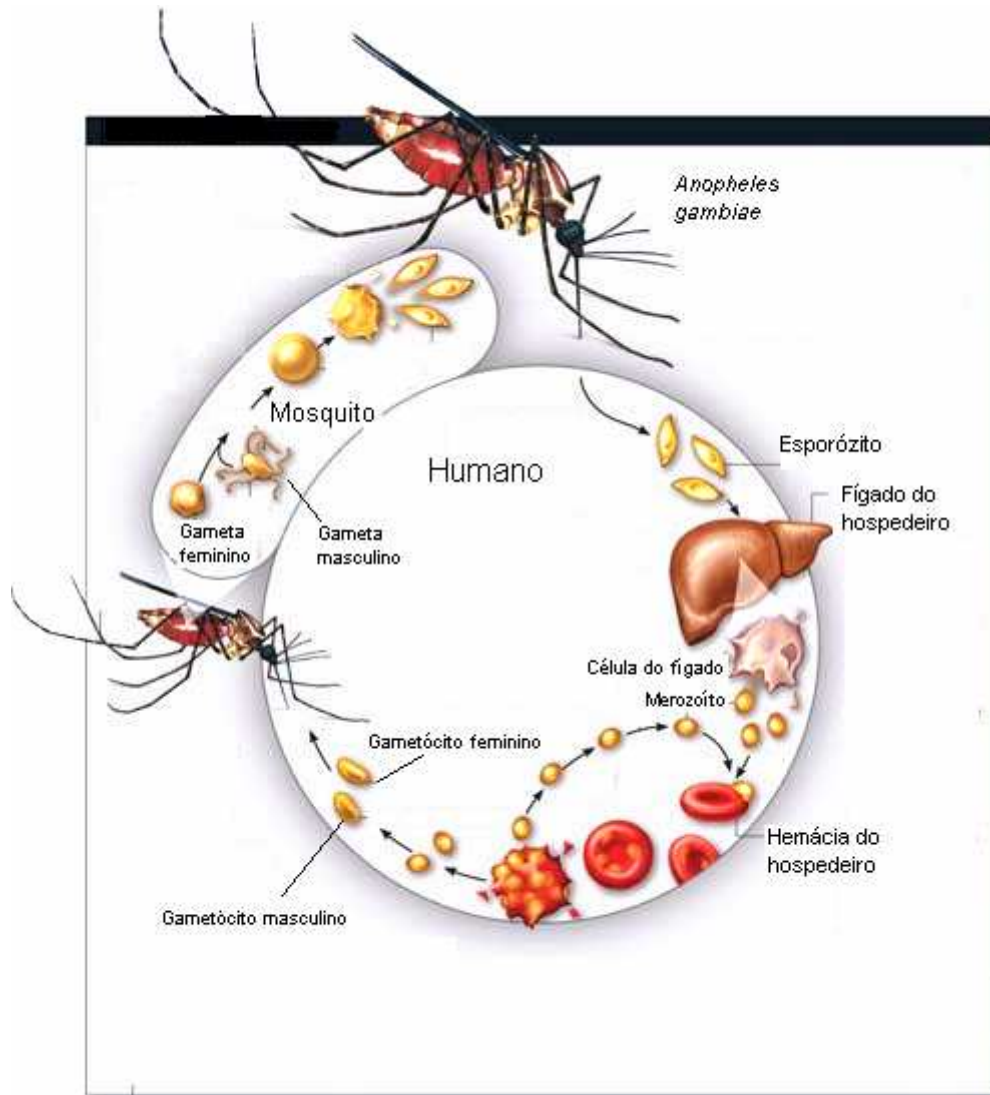


Figura 2. O Ciclo de vida do parasito da malária.

O ciclo inicia-se com a picada da fêmea do mosquito *Anopheles* na pele, onde, através da saliva anticoagulante, ocorre a contaminação pelos plasmódios. Os plasmódios, ainda na fase de esporócitos invadem o fígado, onde transformam-se em esquizontes, maiores e multicelulares. Estes dividem-se por reprodução assexuada, gerando milhares de merozoítos e invadem os eritrócitos. Por multiplicação assexuada fazem com que a célula arrebente, saindo a descendência e também substâncias tóxicas para o sangue, que vão infectar mais eritrócitos. É neste momento, quando há o rebentamento dos eritrócitos (figura 4) que o sistema imunológico detecta a invasão e ocorrem os sintomas como, por exemplo, febre violenta, anemia intensa e em alguns casos a morte.



Figura 3. O *Anopheles*, mosquito vetor da malária.



Figura 4. Eritrócitos infectados rebentando.

Os agentes etiológicos da malária humana são os protozoários do gênero *Plasmodium* das seguintes espécies: *P. vivax*, *P. malarea*, *P. ovale* e *P. falciparum* (este último é a espécie que causa a malária maligna, a mais grave e mais comum, constituindo 80% dos casos e 90 % das mortes) (figura 5).

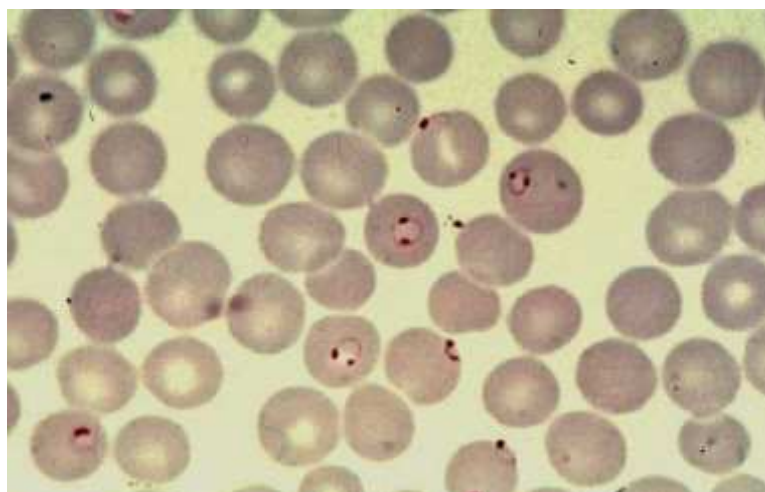


Figura 5. Eritrócitos parasitados com *P. falciparum*.

A malária existe principalmente em regiões tropicais e subtropicais, regiões endêmicas (figura 6). Nota-se que praticamente toda África subsahariana, com a exceção da África do sul, situa-se em áreas endêmicas. A malária mata principalmente crianças com menos de 5 anos, aumentando a mortalidade infantil, que já é grande nessa região¹⁻³.

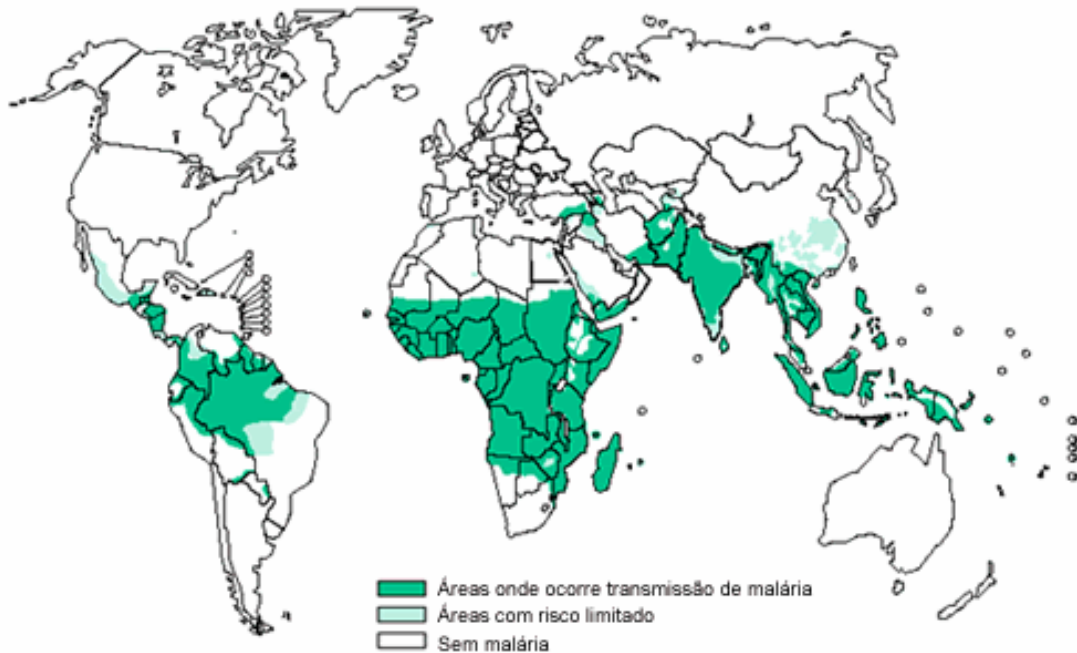


Figura 6. Mapa da malária no mundo.

No Brasil a doença (figura 7) é detectada em sua maioria na Amazônia, principalmente devido à presença de condições precárias de prevenção e da quantidade de mosquitos. Vale ressaltar que o Brasil é responsável por cerca de 50% dos casos de malária da América do Sul^{1,2}.

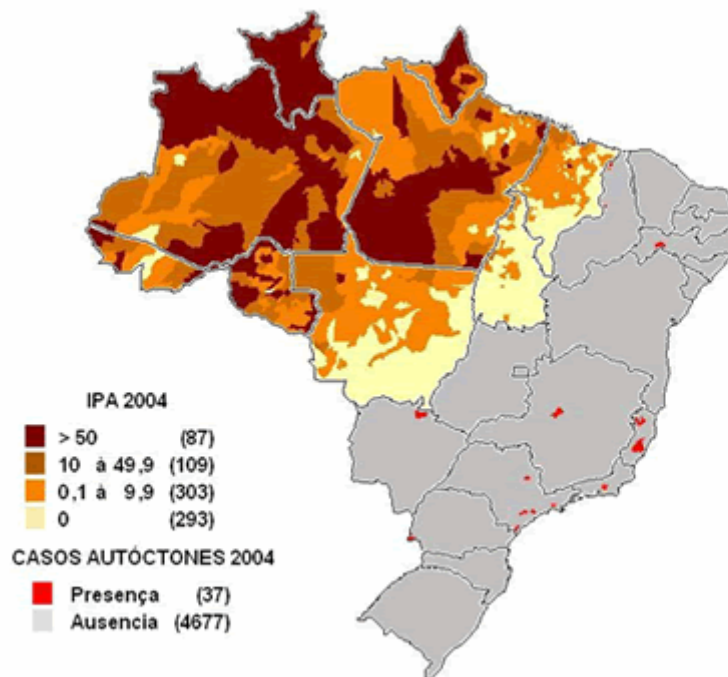


Figura 7. Mapa da malária no Brasil.

Para agravar a situação, há o aparecimento de focos de resistências ao tratamento com os fármacos usados no combate a malária. No século XX, a quinina parou de ser usada, devido à resistência desenvolvida pelo protozoário, bem como a descoberta de novas drogas, como a sulfadoxina, a pirimetamina e a cloroquina (figura 8) ¹⁻⁴.

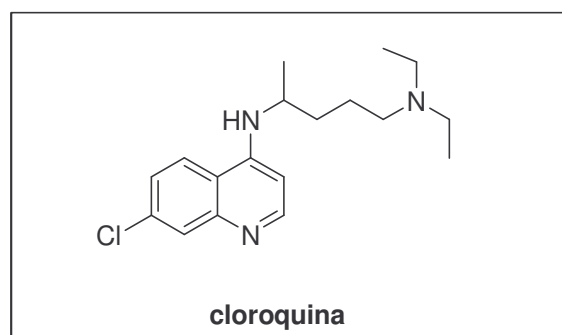


Figura 8. Fármaco mais usado no tratamento da malária.

Porém, com o passar do tempo, o aparecimento de plasmódios resistentes a estas drogas, principalmente os da espécie *P. falciparum*, agravou o quadro da malária^{5,6}.

Atualmente é a doença infecciosa mais disseminada e uma das doenças mais importantes para a humanidade. Devido ao seu impacto e custos, constitui um fardo extremamente pesado para as populações dos países atingidos, principalmente na África (onde há 90% dos casos), incomparável aos custos sociais de qualquer outra doença ocidental²⁻⁶.

Torna-se necessária então, a elucidação dos mecanismos de resistência do plasmódio às drogas, assim como a do metabolismo dos patógenos. Este estudo evitará o uso de drogas mais fortes que causam efeitos colaterais. O princípio ativo dos principais fármacos usados baseia-se no aumento da produção de radicais livres e substâncias oxidantes. Os protozoários são muito sensíveis a tais condições, ao contrário das células humanas que são mais resistentes⁵⁻⁷.

O desenvolvimento de uma droga específica contra a malária tem sido um difícil desafio, isso devido à similaridade do metabolismo do protozoário e do mamífero. Porém, estudos vêm demonstrando que a enzima 5'-metil-tioadenosina/S-adenosilhomocisteína (MTA/SAH) nucleosidase é uma enzima específica, responsável pela hidrólise de 5'-metil-tioadenosina ou de S-adenosilhomocisteína em adenina e a tioribose correspondente. Esta enzima está presente nos protozoários responsáveis pela malária e é vital para o ciclo metabólico do parasito, pois controla, dentre outras, a biosíntese de poliaminas, que são responsáveis pela regulação da síntese do ADN e pela reciclagem de metionina, que é um aminoácido essencial.

Vale a pena citar que tal enzima está presente em vários microorganismos patógenos, sendo essencial no seu ciclo metabólico, todavia, não é encontrada em células de mamíferos, nas quais se têm duas outras enzimas responsáveis pelo mesmo trabalho⁷.

A primeira enzima responsável pela fosforilação da 5'-metil-tioadenosina é a 5'-metil-tioadenosina fosforilase (MTA Fosforilase), cujo ciclo metabólico é representado a seguir (figura 9).

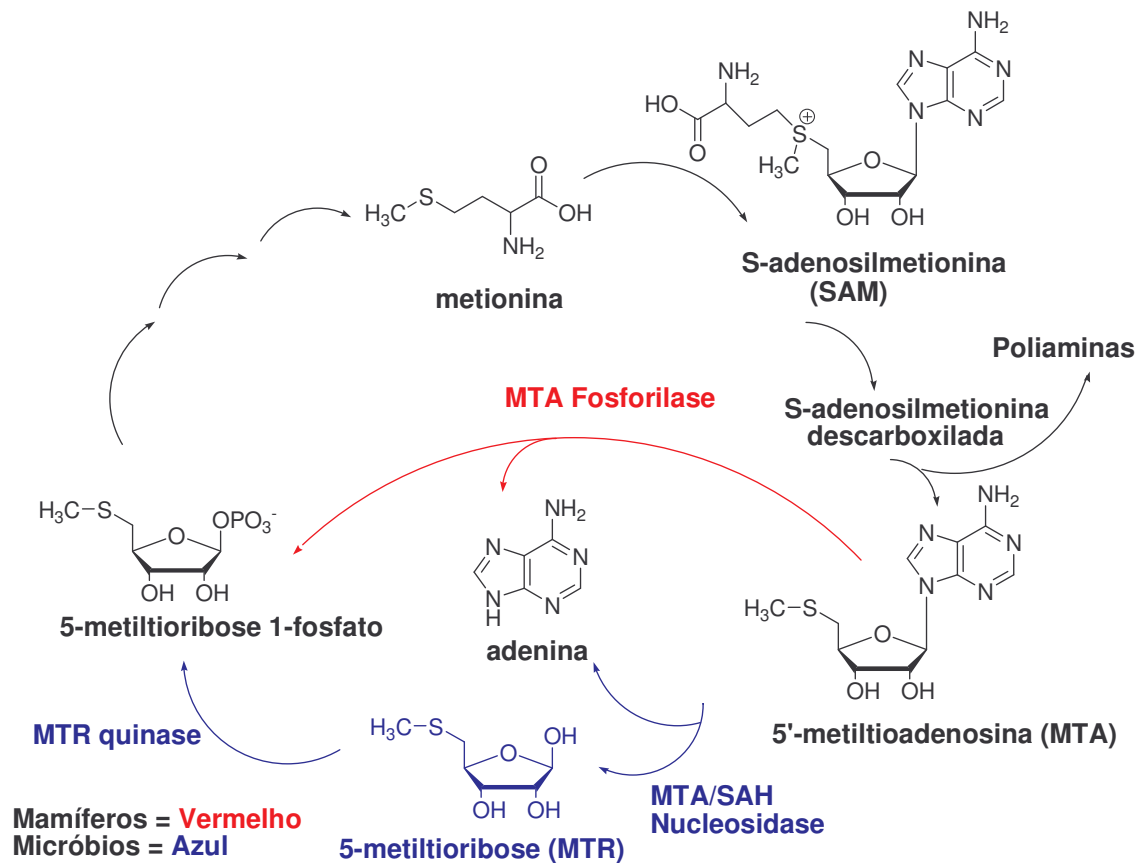


Figura 9. Ciclo metabólico da 5'-metil-tioadenosina, em mamíferos (vermelho) e em micróbios e parasitos (azul).

A segunda enzima responsável pela hidrólise da S-adenosilhomocisteína é a S-adenosilhomocisteína hidrolase (SAH Hidrolase), cujo ciclo metabólico é representado a seguir (figura 10).

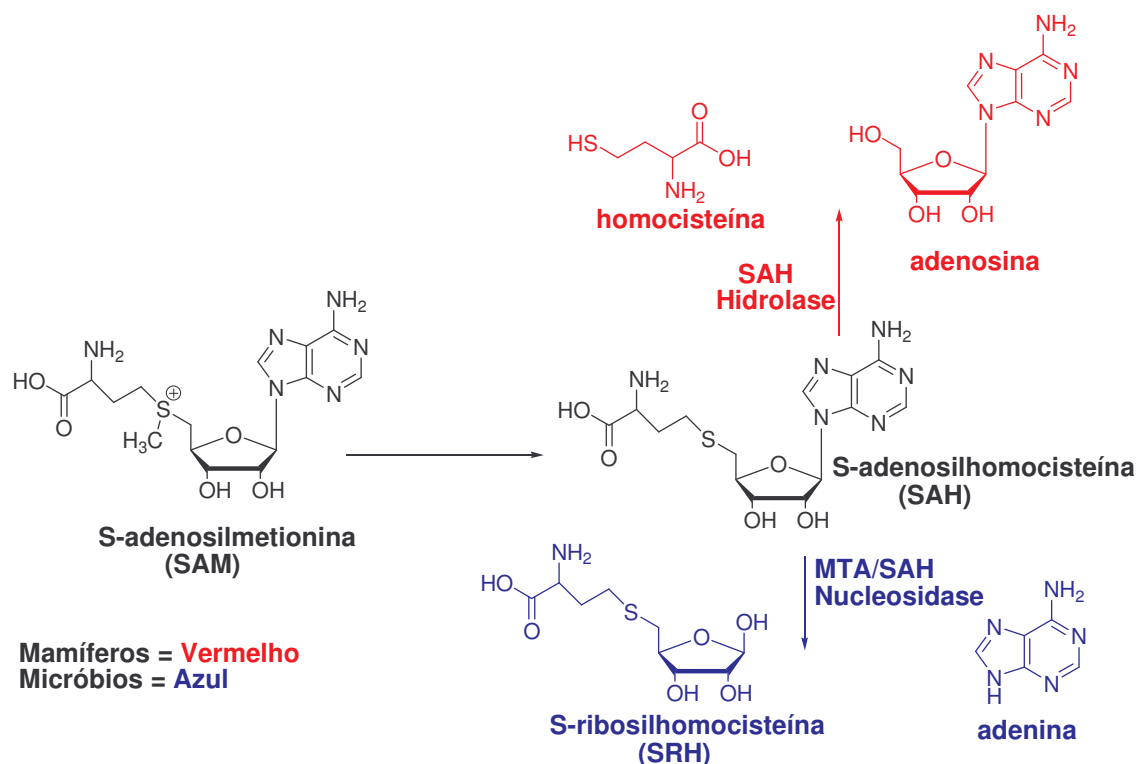


Figura 10. Ciclo metabólico da S-adenosilhomocisteína, em mamíferos (vermelho) e em micróbios e parasitos (azul).

Desta maneira, tendo-se uma diferenciação no caminho metabólico do homem e do parasita, pode-se racionalizar a síntese de uma droga inibidora seletiva da MTA/SAH presente no parasita⁶⁻⁸.

Estudos demonstraram que a 5'-metil-tioadenosina e seus análogos como a 5'-*iso*-butil-tioadenosina (SIBA) e a 5'-metil-tiotubercidina (figura11) vêm apresentando bons resultados na inibição de patógenos. Acredita-se que o poder inibitório desses análogos pode ser explicado pela competição com a S-adenosilmetionina e 5'-metil-tioadenosina no ciclo metabólico do parasita⁶⁻⁹. Tendo em vista a possibilidade da obtenção de um inibidor específico, uma via interessante seria a síntese de análogos da 5'-metil-tioadenosina¹⁰⁻¹².

A 5'-metil-tioadenosina é um análogo da adenosina, em que o grupo hidroxila da posição 5 do anel furanosídico é substituído por um grupo metil sulfeto.

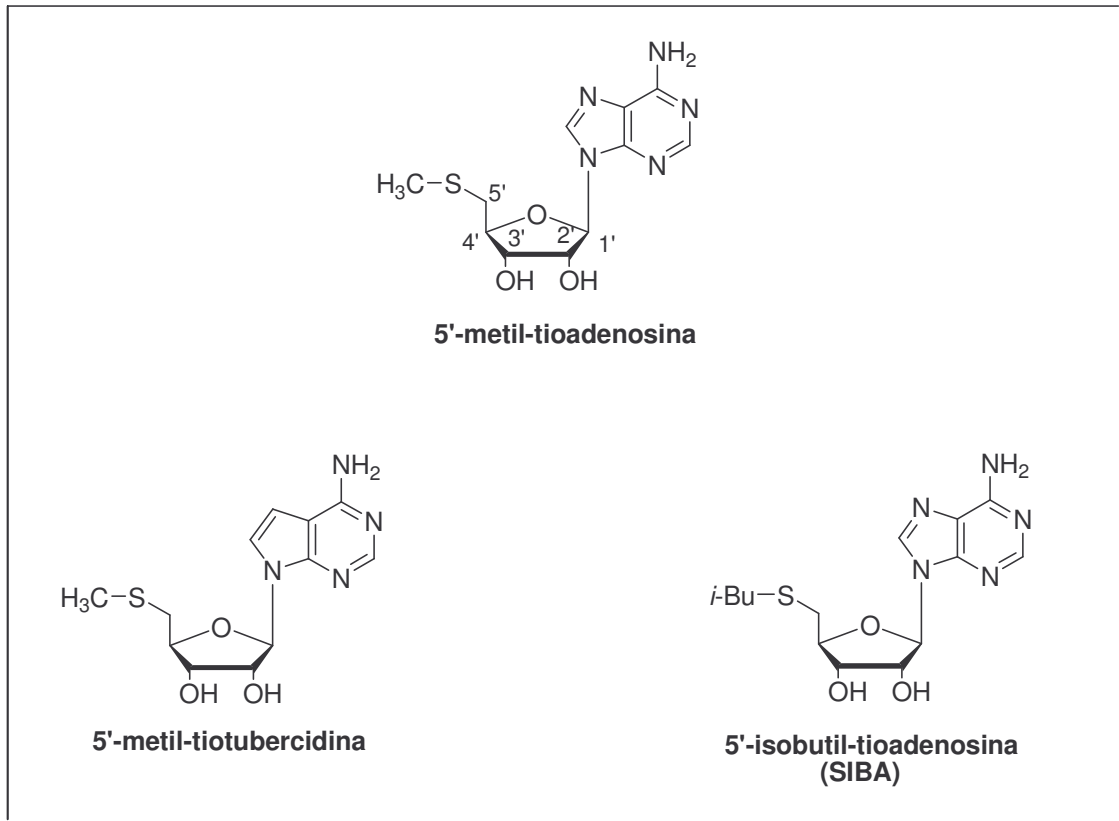


Figura 11. 5'-metil-tioadenosina e análogos.

A 5'-metil-tioadenosina e a S-adenosilhomocisteína (SAH) são análogos nucleosídicos constituídos por um carboidrato furanosídico (β -D-ribofuranose), ligado a uma base do tipo purínica (N-9)^{13,14} (figura 12). A SAH possui ainda uma parte aminoácido, a cisteína¹⁵⁻¹⁹.

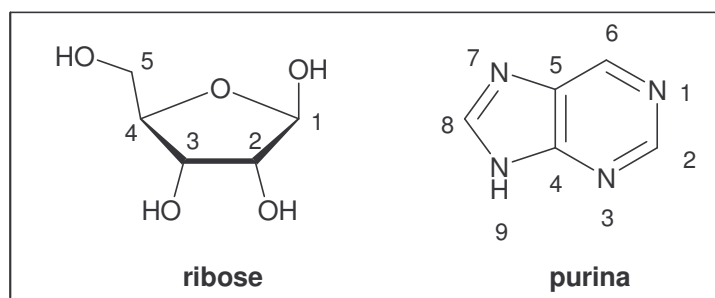


Figura 12. Constituintes da 5'-metil-tioadenosina e da S-adenosilhomocisteína

Os nucleosídeos são moléculas extremamente importantes, pois estão presentes em quase todos os processos bioquímicos^{15, 16,17} (figura 13).

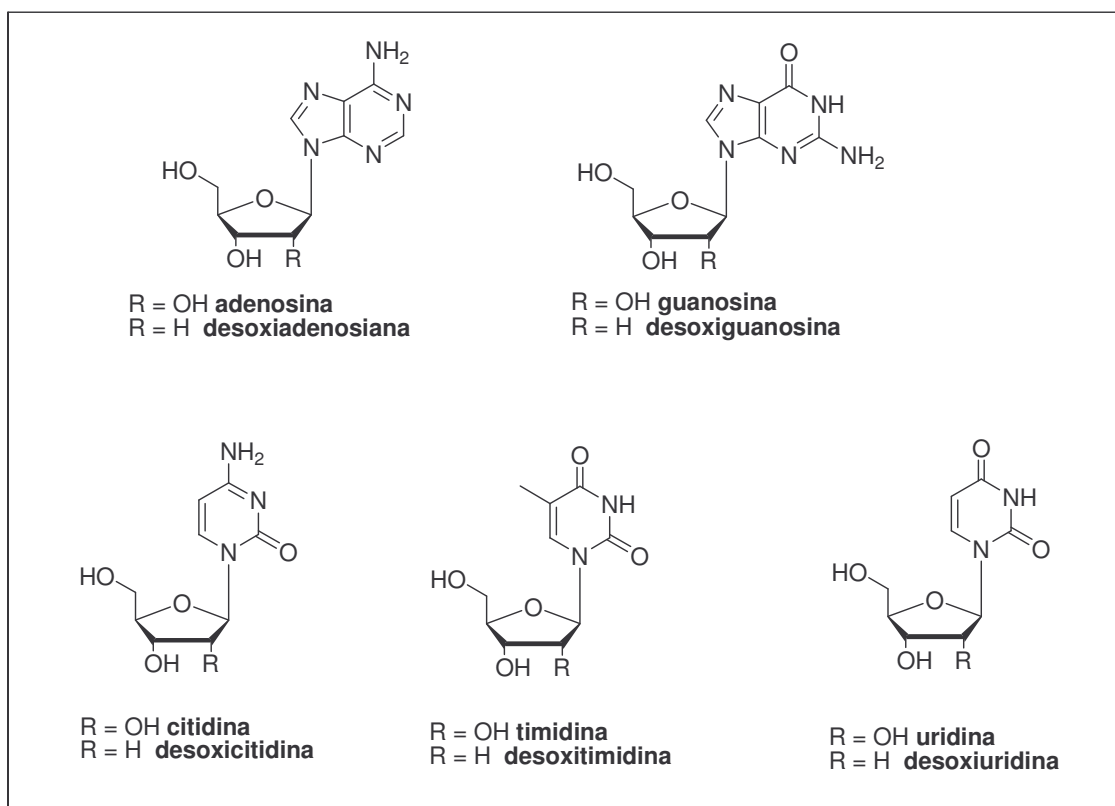


Figura 13. N-nucleosídeos clássicos.

Da mesma maneira que os nucleosídeos estão envolvidos no cerne do metabolismo celular, análogos sintéticos de nucleosídeos naturais freqüentemente os substituem em uma série de processos biológicos.

Dentre esses, tem-se a inibição da transcrição gênica, mecanismo de grande importância que permite a aplicação destes análogos no combate de células neoplásicas, doenças virais e de células patogênicas^{18, 19}.

Os derivados nucleosídicos (assim como a 5'-metil-tioadenosina e seus análogos) são compostos extremamente versáteis em usos terapêuticos, tanto que são emergentes as pesquisas e a síntese desses quimioterápicos²⁰.

Capítulo 2

Objetivos

2. Objetivos

Este trabalho visa a síntese de análogos da 5'-metil-tioadenosina, importante inibidor metabólico específico dos patógenos envolvidos com malária e leishmaniose, dentre outros.

As modificações dos grupos funcionais dos açúcares são uma boa estratégia para o desenvolvimento de novos análogos nucleosídicos com atividade antiparasitária^{20,21}. As modificações, principalmente na posição 4' do anel furanosídico, têm mostrado resultados promissores²²⁻²⁸.

Portanto, objetiva-se elaborar uma via de síntese com a qual se possa preparar análogos da 5'-metil-tioadenosina pela substituição do grupo CH_2SCH_3 por um grupo tietano (figura 14).

Utilizou-se a D-glicose como material de partida. Espera-se obter neste trabalho moléculas com desempenho similar aos das drogas antimaláricas conhecidas, porém com menor toxicidade e resistência por parte do parasita.

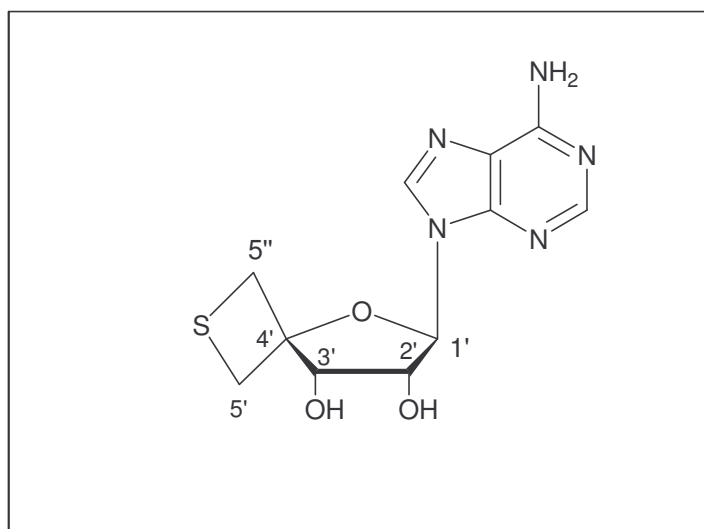
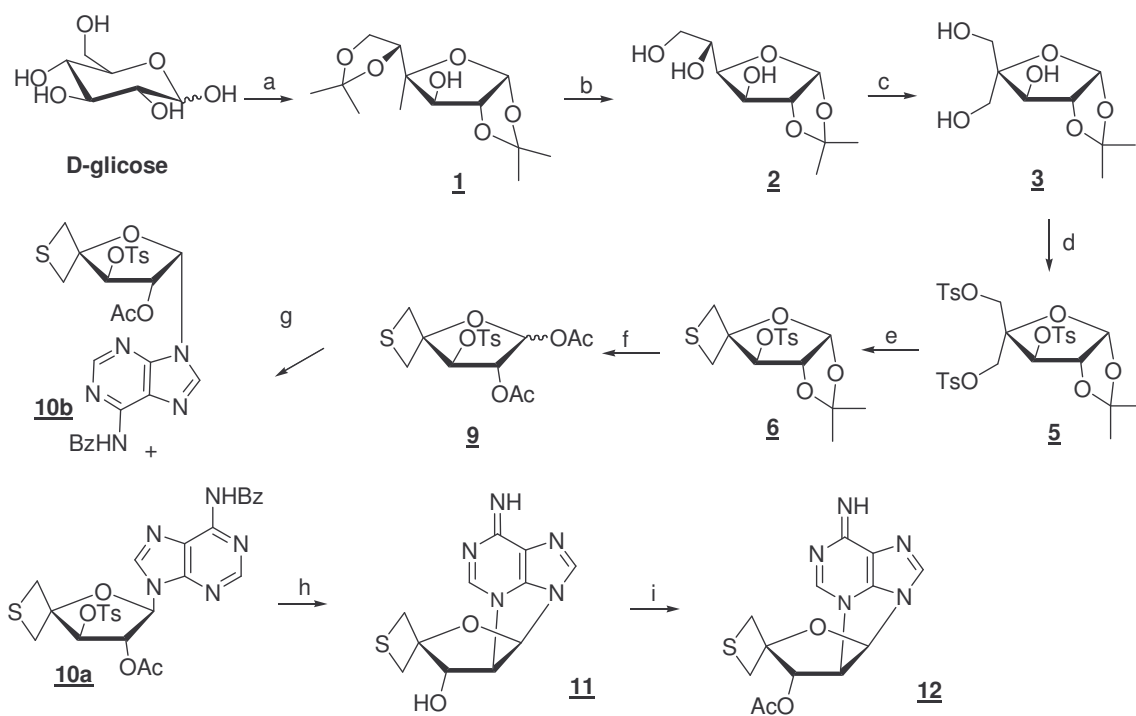


Figura 14. Estrutura alvo deste trabalho.

Capítulo 3

Resultados e Discussões

3. Resultados e discussões

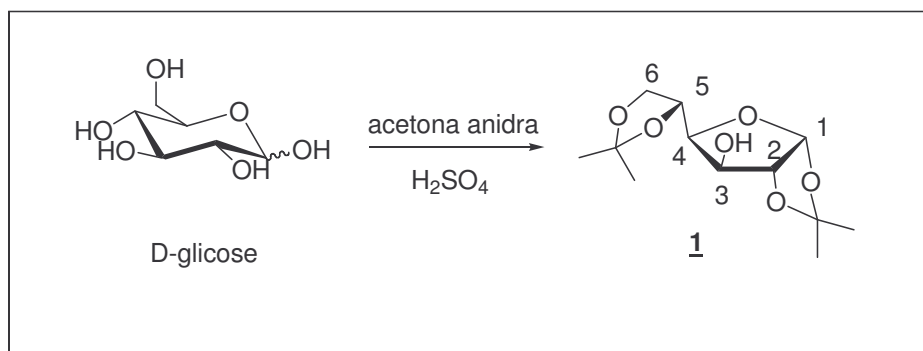


a) acetona anidra, H₂SO₄ catalítico b) HCl (1M), THF, 0°C c) 1. NaIO₄ 2. NaOH (1N), HCHO (37%) d) DMAP, TsCl, CH₂Cl₂ e) AcS⁻K⁺, DMF, refluxo f) Ac₂O/AcOH 1:1, H₂SO₄ catalítico g) base sililada, TMSOTf, CH₂Cl₂, reflux h) NH₄OH, MeOH i) Ac₂O, piridina

Esquema Geral: metodologia utilizada para síntese do análogo da MTA.

3.1 – Síntese e caracterização de 1,2;5,6-di-O-isopropilideno- α -D-glicofuranose 1

A reação de proteção das hidroxilas em C-1/C-2 e C-5/C-6 da D-glicose foi realizada em presença de acetona anidra e ácido sulfúrico concentrado²⁹. (esquema 1).



Esquema 1

Nota-se que há a formação de um produto na conformação α -furanose, isso ocorre porque a formação de um acetal 1,2 com a hidroxila em C-1 (anomérica) em β levaria a um produto instável, com uma forte tensão de ligação transdialaxial. A mesma explicação pode ser dada para as hidroxilas C-3/C-4 e C-4/C-6 não formarem um cetala.

O diisopropilideno **1** foi obtido em 97% de rendimento e caracterizado pela comparação de sua faixa de fusão com a descrita na literatura e pela análise de seus espectros de infravermelho (IV), de RMN de ^1H e de ^{13}C .

A faixa de fusão encontrada foi de 109,5 – 110,2°C, este valor corresponde com o descrito na literatura²⁹, 110,0°C.

No espectro de infravermelho de **1** (figura 15) verificou-se a presença de uma banda em 3429 cm^{-1} , referente ao estiramento da ligação O-H em ligação de hidrogênio intermolecular fraca. A banda em 2985 cm^{-1} correspondente ao estiramento assimétrico da ligação C-H do grupamento CH_3 . As bandas em 1628 e 1456 cm^{-1} referentes às deformações angulares simétricas e assimétricas de C-H, respectivamente, servem como evidência da formação da reação de proteção das hidroxilas.

Verificam-se também as bandas em 1070 cm^{-1} correspondente ao estiramento assimétrico da ligação C-O-C e em 1006 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação C-C-O, ambas correspondentes ao anel furanosídico.

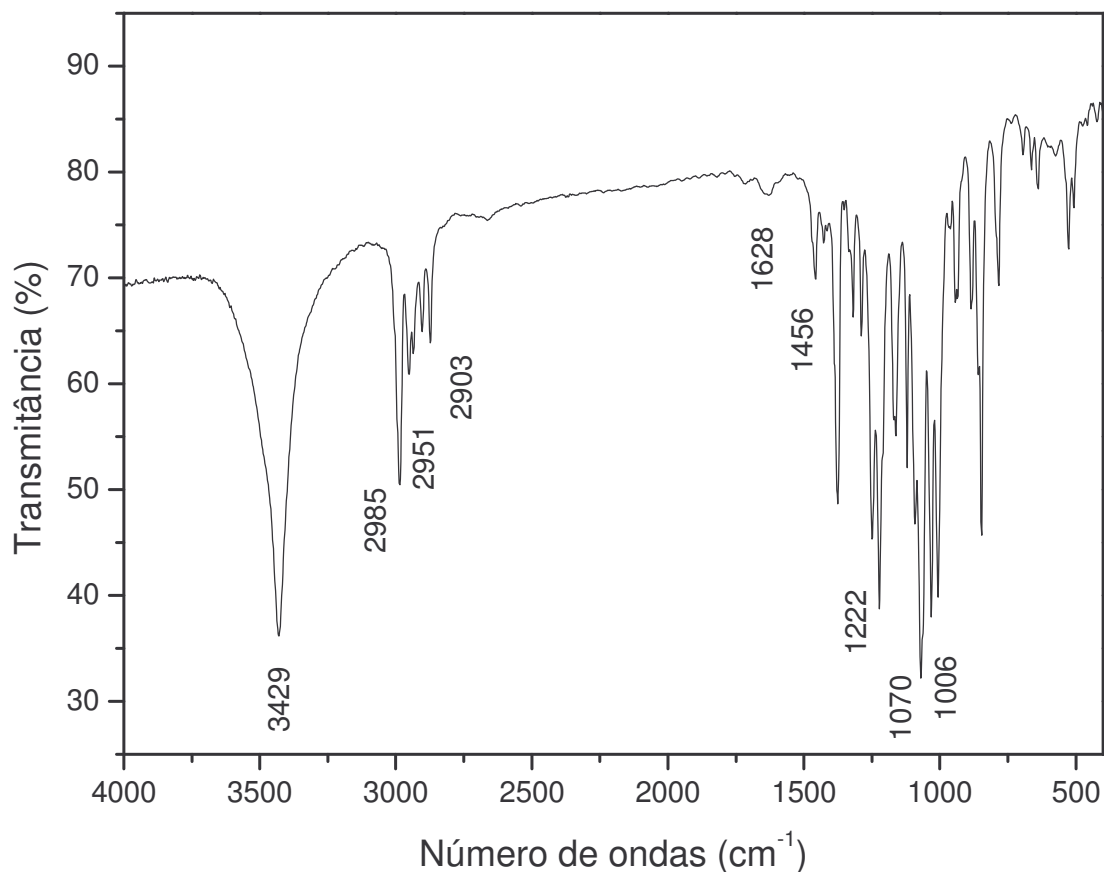


Figura 15. Espectro de IV do composto **1**.

No espectro de RMN de ^1H do composto **1** (figura 16) observa-se além de outros sinais, a presença de quatro simpletos (12H) entre δ 1,29 e 1,48 ppm, correspondentes aos hidrogênios metílicos dos grupos isopropilídenos, evidenciando desta maneira a ocorrência da reação de proteção das hidroxilas.

A constante de acoplamento do sinal referente ao hidrogênio anomérico (H-1), $J = 3,52\text{ Hz}$, indica a relação cis equatorial-axial entre os hidrogênios de C-1 e C-2, o que evidencia a obtenção do produto na conformação α .

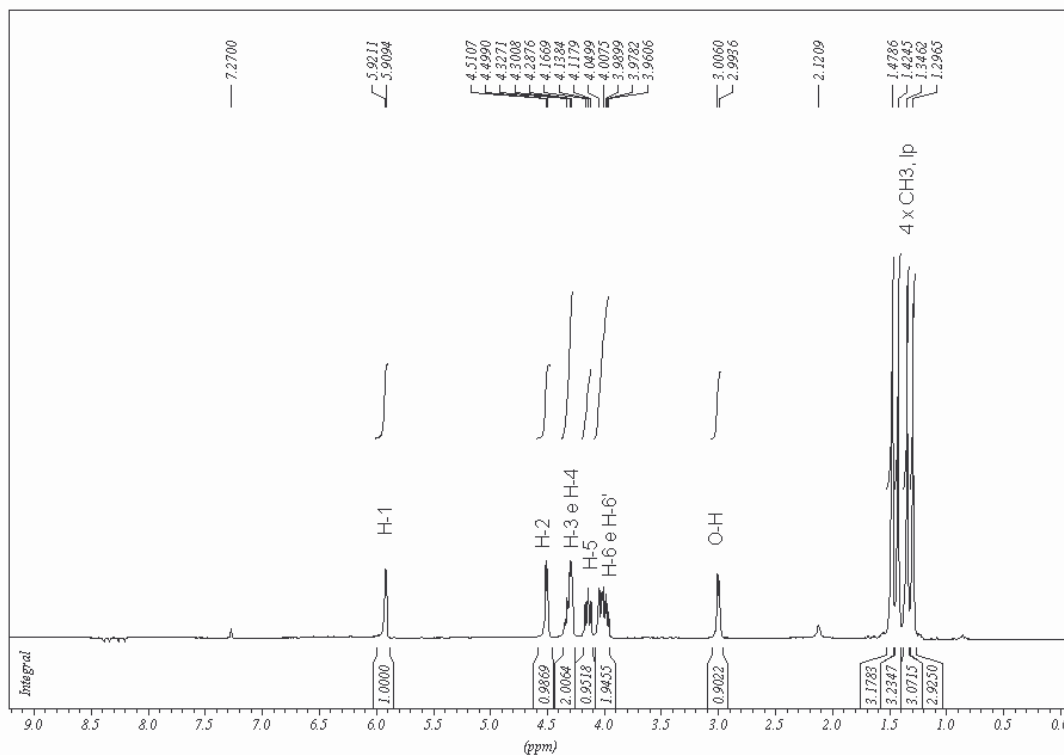


Figura 16. Espectro de RMN de ^1H do composto **1** (CDCl_3 , 300 MHz).

No espectro de RMN de ^{13}C de **1** (figura 17) observam-se, além de outros sinais, quatro sinais entre δ 25,3 e 27,0 ppm referentes aos carbonos metílicos dos grupos isopropilídenos. Além disso, em δ 109,8 e 112,0 ppm foram observados dois sinais correspondentes aos carbonos não hidrogenados desses, evidenciando mais uma vez a ocorrência da proteção de quatro hidroxilas.

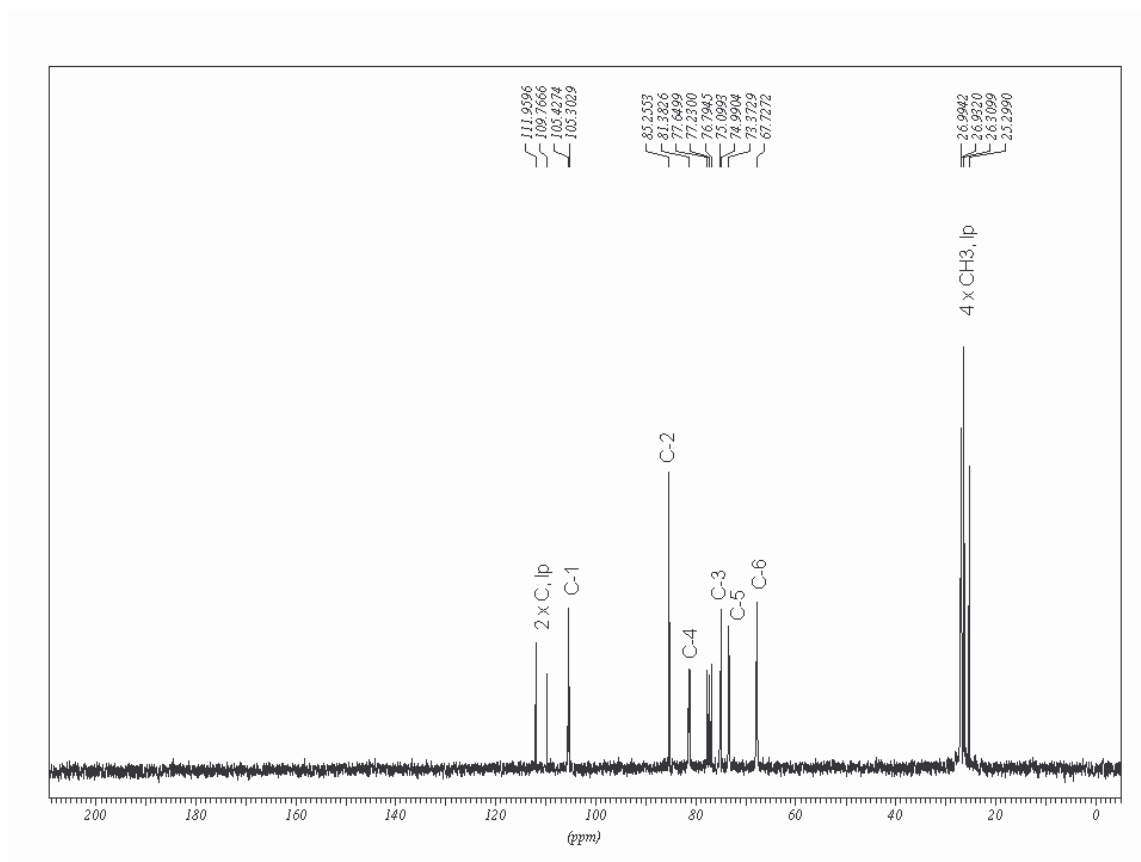
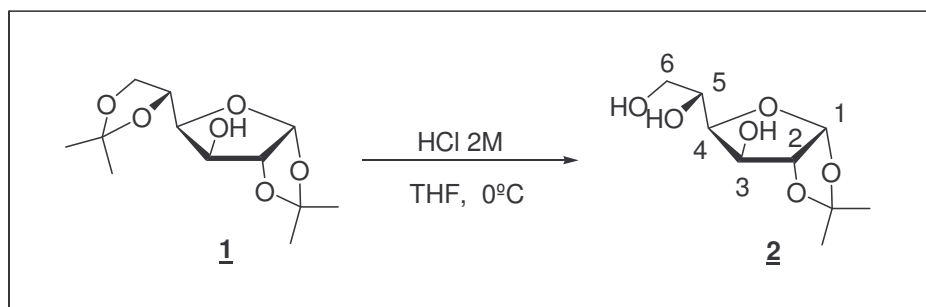


Figura 17. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **1** (CDCl_3 , 75 MHz).

3.2 – Síntese e caracterização de 1,2-*O*-isopropilideno- α -D-glicofuranose **2**

A segunda etapa da síntese consiste na desproteção regioseletiva do cetal isopropilideno nas posições C-5/C-6 do composto **1**. Essa reação de desproteção foi realizada em presença de uma solução de tetrahidrofurano (THF) e ácido clorídrico à 2M (HCl 2M), por 4 h à 0°C ²⁹ (esquema 2).

**Esquema 2**

O intermediário **2** foi obtido em 95% de rendimento e caracterizado pela comparação de sua faixa de fusão com a descrita na literatura e pela análise de seus espectros de infravermelho, de RMN de ^1H e de ^{13}C .

A faixa de fusão encontrada foi de 158,3 – 159,0°C, muito próximo do ponto de fusão descrito na literatura²⁹, em 160°C.

No espectro de infravermelho de **2** (figura 18) verificou-se a presença de duas bandas em 3433 e 3315 cm^{-1} referentes ao estiramento de O-H em ligação de hidrogênio intramolecular e intermolecular. O alargamento da banda, causado pelas interações intramoleculares, indica a quebra de pelo menos um grupo isopropilideno. A banda em 2991 cm^{-1} corresponde ao estiramento assimétrico da ligação C-H do grupo CH_3 . E as bandas em 1618 e 1458 cm^{-1} referentes à deformação simétrica e assimétrica do mesmo grupamento CH_3 evidenciam a presença de um grupo isopropilideno na molécula. Em 1090 cm^{-1} tem-se uma banda referente ao estiramento assimétrico da ligação C-O-C, correspondente ao anel furanosídico.

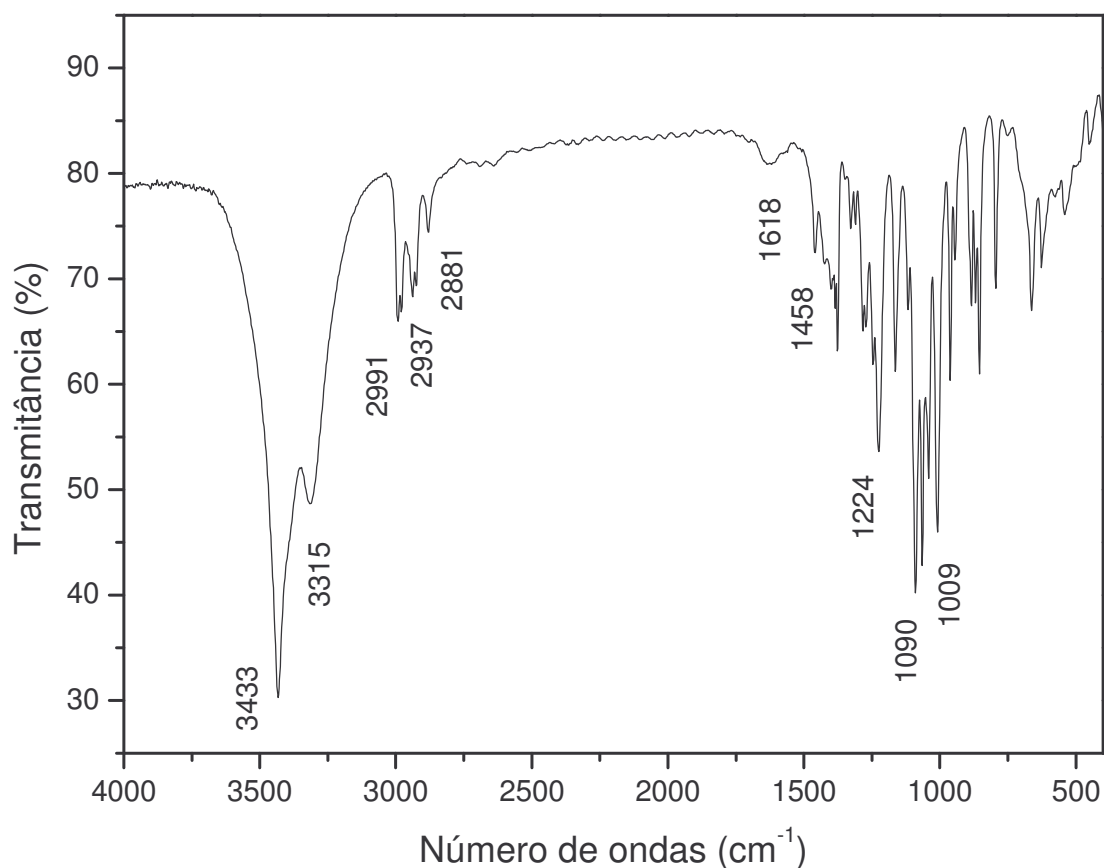


Figura 18. Espectro de IV do composto 2.

No espectro de RMN de ¹H do composto 2 (figura 19) observam-se além de outros sinais, a presença de dois simpletos (3H cada) em δ 1,37 e 1,52 ppm correspondentes aos hidrogênios metílicos do grupo isopropilideno, evidenciando desta maneira a ocorrência da reação de desproteção de apenas um grupo isopropilideno. O sinal referente à H-1 em δ 6,0 ppm tem o mesmo deslocamento químico do sinal de H-1 do composto 1, já o sinal referente à H-6 (δ 3,6 ppm), deslocou-se para campo mais blindado quando comparado com o sinal de H-6 do composto 1, (δ 4,0 ppm), o que evidencia que a desproteção foi regioseletiva nas posições C-5 e C-6.

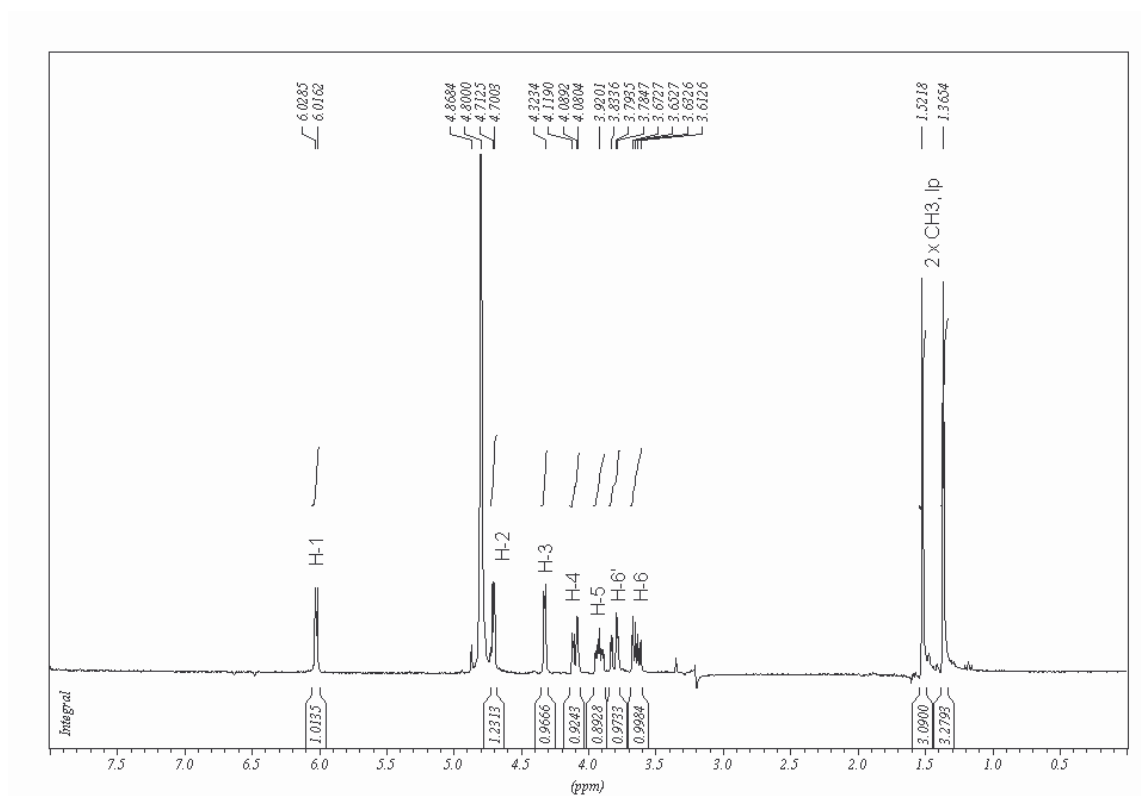


Figura 19. Espectro de RMN de ^1H do composto **2** (D_2O , 300 MHz).

No espectro de RMN de ^{13}C de **2** (figura 20) observam-se, dentre outros, dois sinais em δ 25,3 e 25,5 ppm referentes aos carbonos metílicos de um grupo isopropilideno, enquanto em δ 112,9 ppm tem um sinal referente ao carbono não hidrogenado do mesmo grupo, evidenciando mais uma vez a presença de apenas um grupo isopropilideno na molécula. O sinal referente à C-1 δ 105,0 ppm apresenta o mesmo deslocamento químico do sinal de C-1 do composto **1** (δ 105,4 ppm), enquanto o sinal referente à C-6 δ 63,8 ppm apresentou deslocamento químico para campo mais blindado do que o sinal de C-6 do material de partida (δ 67,7 ppm). Esse fato nos dá mais uma evidência da reação de desproteção regioseletiva ter ocorrido em C-5 e C-6.

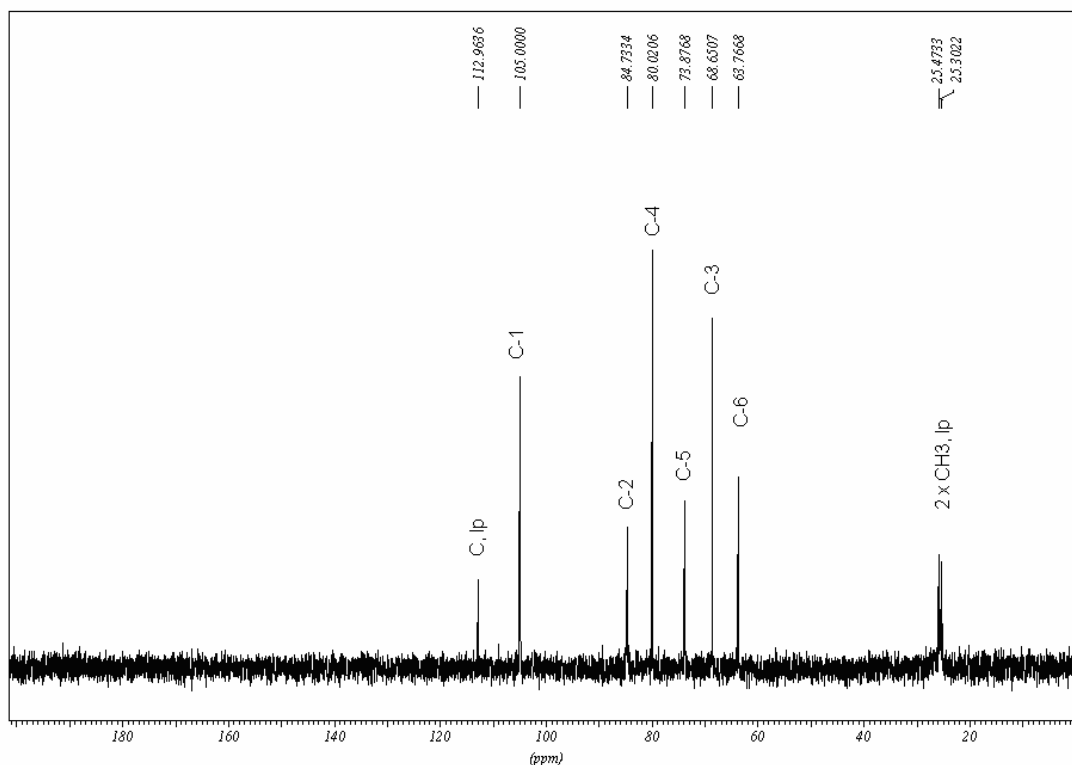
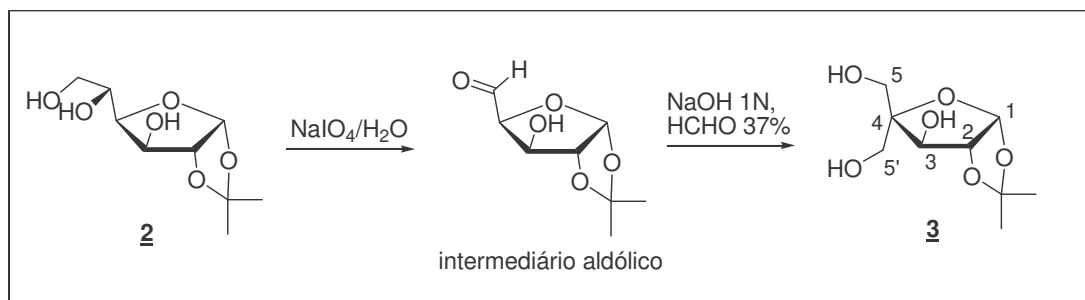


Figura 20. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **2** (D_2O , 75 MHz).

3.3 – Síntese e caracterização de 4-C-hidroximetil-1,2-O-isopropilideno- α -D-xilofuranose **3**

Esta é uma das principais etapas da síntese, pois é nela que se faz a primeira alteração na estrutura do carboidrato de partida (D-glicose).

A reação para a formação do composto **3** foi realizada em duas etapas. Na primeira etapa realizou-se a oxidação das hidroxilas vicinais em C-5/C-6 do composto **2** com periodato de sódio em meio aquoso. Após verificação por CCDS do consumo do material de partida, realizou-se a segunda etapa, através de uma reação de condensação aldólica, pela adição de uma solução de hidróxido de sódio 1N e solução aquosa de formadeído 30%, *in situ*²² (esquema 3).

**Esquema 3**

O composto **3** foi obtido em 50% de rendimento através de duas etapas e foi caracterizado pela comparação de sua faixa de fusão com a descrita na literatura e pela análise de seus espectros de infravermelho, RMN de ^1H e de ^{13}C e pelo seu espectro de massas.

A faixa de fusão encontrada foi de 100,3 – 101,5°C, muito próxima da faixa de fusão descrita na literatura²² de 98 – 100°C.

No espectro de infravermelho de **3** (figura 21) verificou-se, dentre outras, a presença de uma banda larga em 3394 cm^{-1} , referente ao estiramento de O-H em ligação de hidrogênio intermolecular e intramolecular. Há ainda uma banda em 2991 cm^{-1} , referente ao estiramento assimétrico da ligação C-H do grupo CH_3 e a banda em 1049 cm^{-1} referente ao estiramento assimétrico da ligação C-O-C do anel furanosídico. O que indica que a estrutura básica da molécula com o grupo isopropilideno e o anel furanosídico está presente.

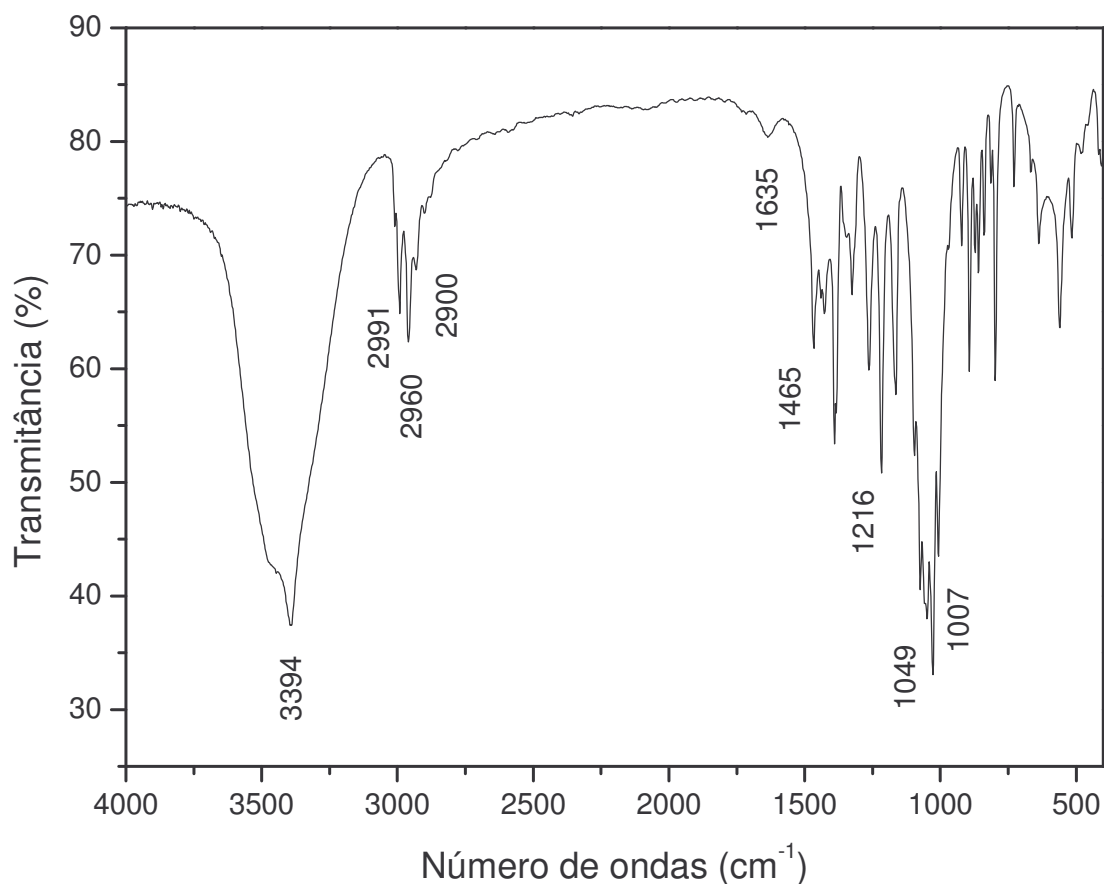


Figura 21. Espectro de IV do composto **3**.

No espectro de RMN de ¹H do composto **3** (figura 22) observam-se, além de outros sinais, uma simplificação do sinal correspondente ao hidrogênio H-3, pois no composto **2** este se apresentava como um duplete e no composto **3**, devido ao desaparecimento do sinal de H-4, se apresenta como um simpleto.

Além disso, verificou-se o desaparecimento de dois dupletos duplos em δ 3,63 e 3,80 ppm referentes à H-6 e H-6', respectivamente, e um duplete duplo em δ 3,90 ppm referente à H-5, todos estes presentes no material de partida. Verificou-se também o aparecimento de um multiplete centrado em δ 3,70 ppm (4H) referente aos dois grupos metilênicos formados.

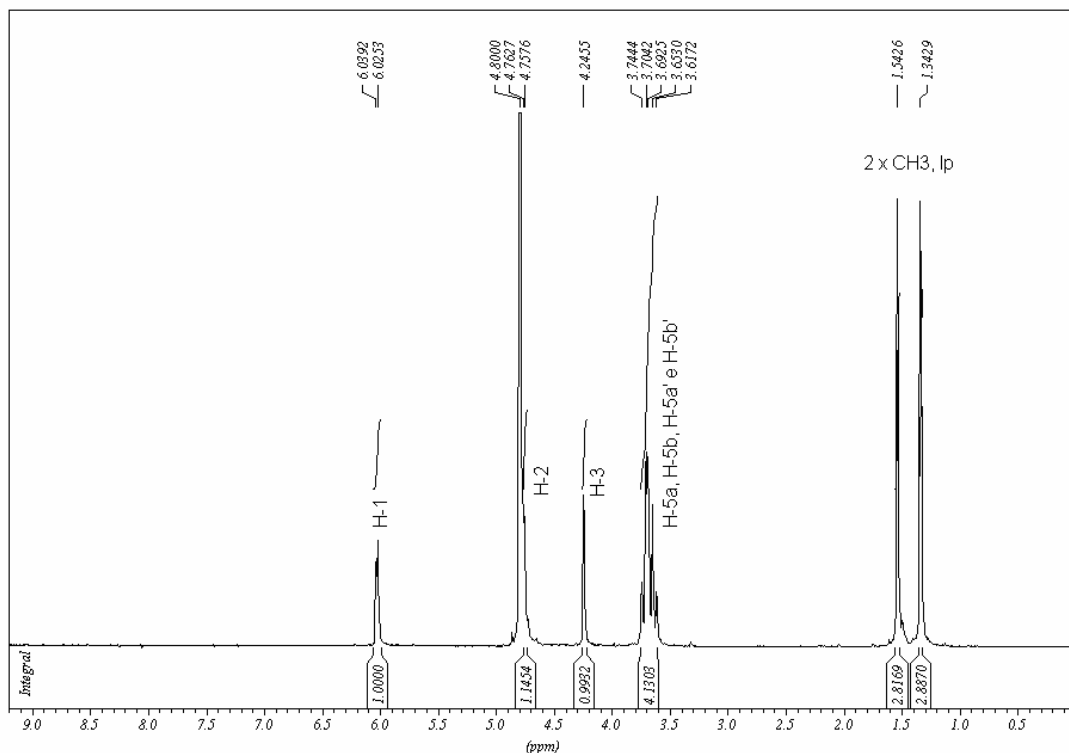


Figura 22. Espectro de RMN de ^1H do composto **3** (D_2O , 300 MHz).

No espectro de RMN de ^{13}C de **3** (figura 23) observam-se, dentre outros, dois sinais em δ 61,2 e 61,8 ppm correspondentes aos carbonos hidroximetilênicos formados. O sinal referente à C-4 em δ 91,4 ppm apresentou deslocamento químico para campo mais desblindado do que o sinal de C-4 do material de partida (δ 67,7 ppm), provavelmente devido à presença de dois grupos hidroximetilênicos ligados a ele, sugerindo mais uma vez a formação da estrutura proposta.

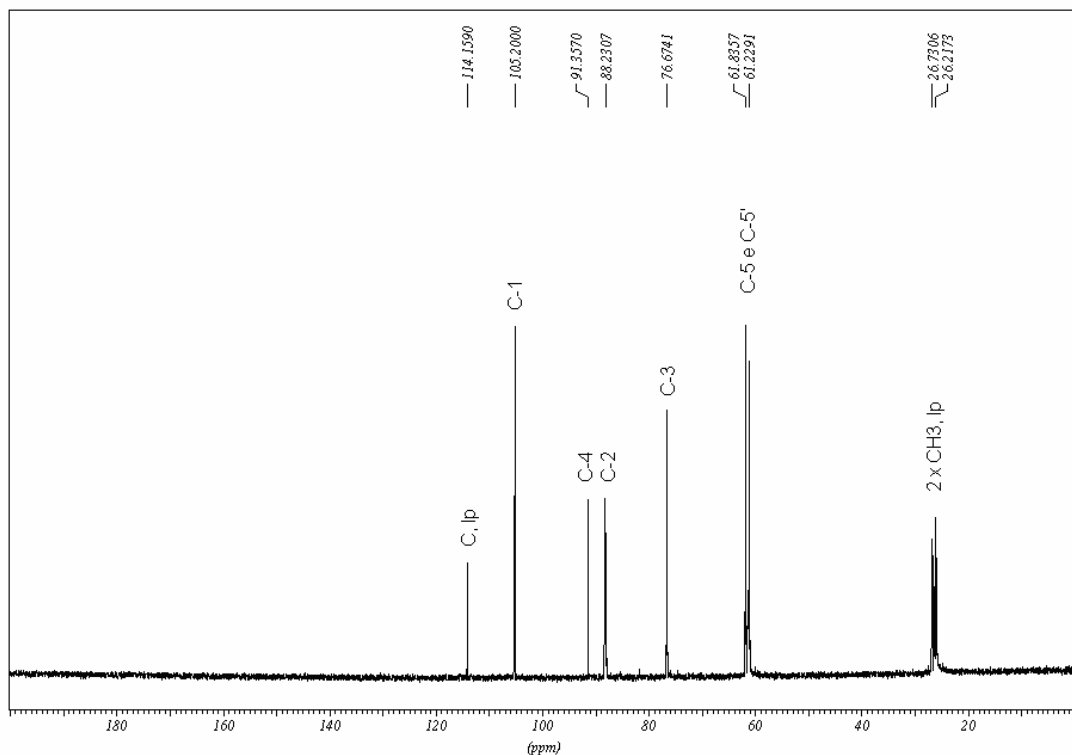


Figura 23. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3** (D_2O , 75 MHz).

A espectrometria de massas (figura 24) de electro-spray (ES) confirma o peso molecular do produto proposto, pois apresenta picos em 243,1 m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ e 463,2 m/z $[2\text{M} + \text{Na}]^+$.

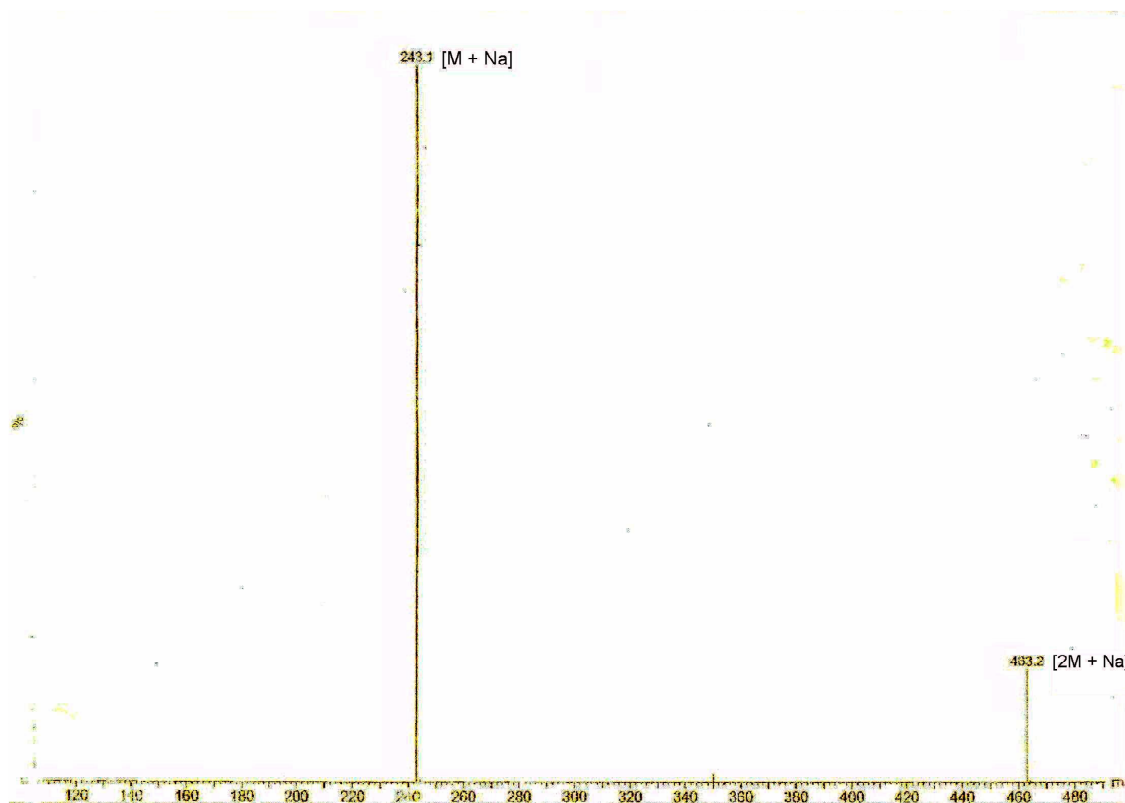
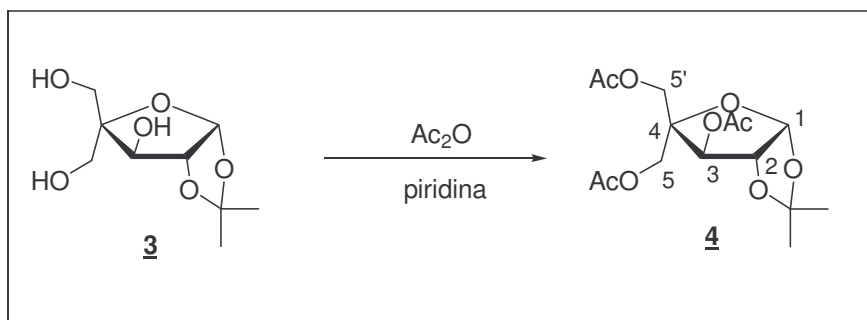


Figura 24. Espectro de massas do composto **3**.

3.4 – Síntese e Caracterização de 3,5-di-O-acetil-4-C-acetoximetil-1,2-O-isopropilideno- α -D-xilofuranose **4**

A fim de caracterizar o composto **3**, foi realizada a acetilação do mesmo. Isto porque não se dispunha da espectrometria de massas e precisava-se confirmar a estrutura.

Para a acetilação das hidroxilas livres do composto **3** foi utilizada a metodologia tradicional, empregando-se anidrido acético (Ac_2O) e piridina²² (esquema 4).

**Esquema 4**

O composto **4** foi obtido em 90% de rendimento e caracterizado pela análise de seus espectros de IV, de RMN de ^1H e ^{13}C .

No espectro de infravermelho de **4** (figura 25) verificou-se a ausência de bandas na região de 3500 cm^{-1} características da ligação O-H, o que nos indica a acetilação das três hidroxilas livres. Em 2991 cm^{-1} temos a banda referente ao estiramento assimétrico da ligação C-H dos grupamentos CH_3 , correspondente aos grupos isopropilideno e acetila. A banda em 1745 cm^{-1} é referente ao estiramento da ligação C=O, evidenciando a presença de grupos acetila. Em 1053 cm^{-1} tem-se a banda referente ao estiramento assimétrico da ligação C-O-C do anel furanosídico.

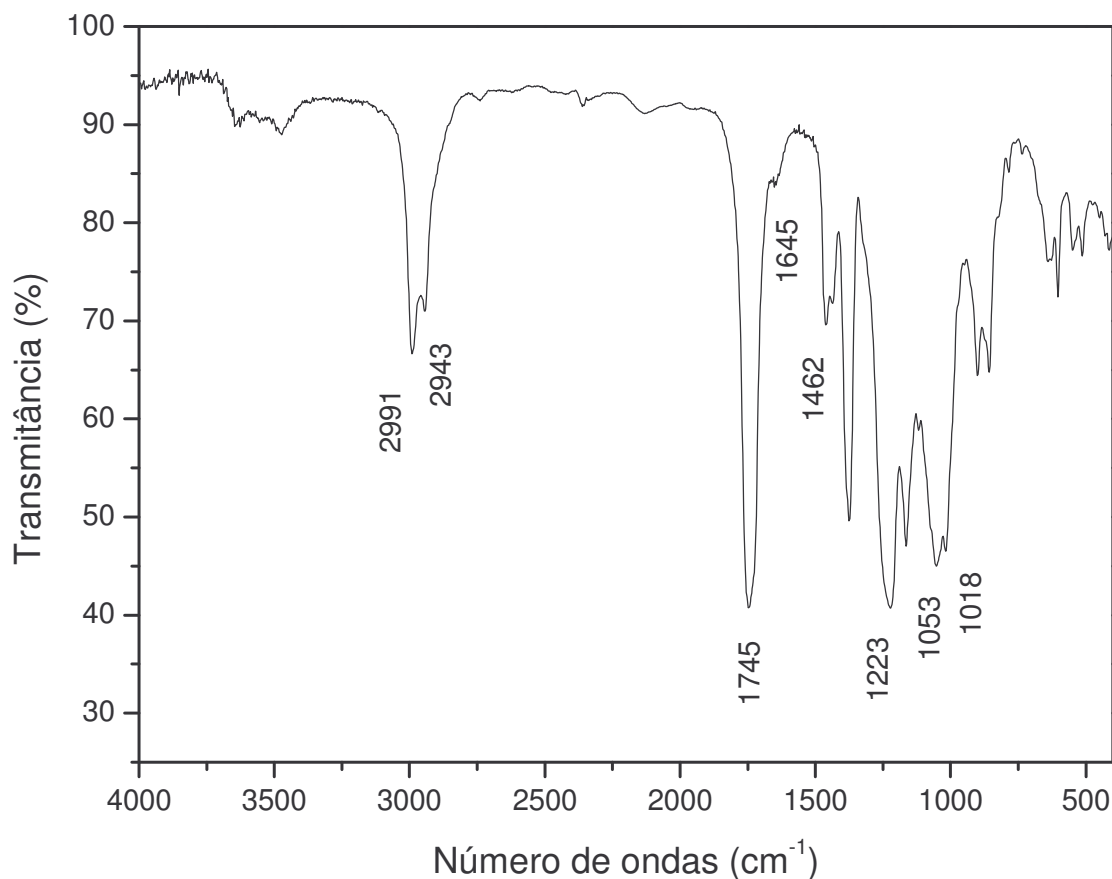


Figura 25. Espectro de IV do composto **4**.

No espectro de RMN de ^1H do composto **4** (figura 26) observam-se além de outros sinais, três simples em δ 2,06, 2,08 e 2,09 ppm (3H cada) referentes aos hidrogênios metílicos dos grupos acetila, o que indica a acetilação das três hidroxilas livres. O sinal referente ao H-3 (δ 5,30 ppm) se apresentou em campo mais desblindado do que o sinal de H-3 do material de partida (4,25 ppm), assim como os sinais correspondentes aos hidrogênios metilênicos, denominados, H-5a, H-5b, H-5a' e H-5b', (3,71 ppm no material de partida) que sofreram um deslocamento químico para campo desblindado (4,10 e 4,35) (figura 27). Essa desblindagem é mais uma evidência da efetividade da reação de acetilação.

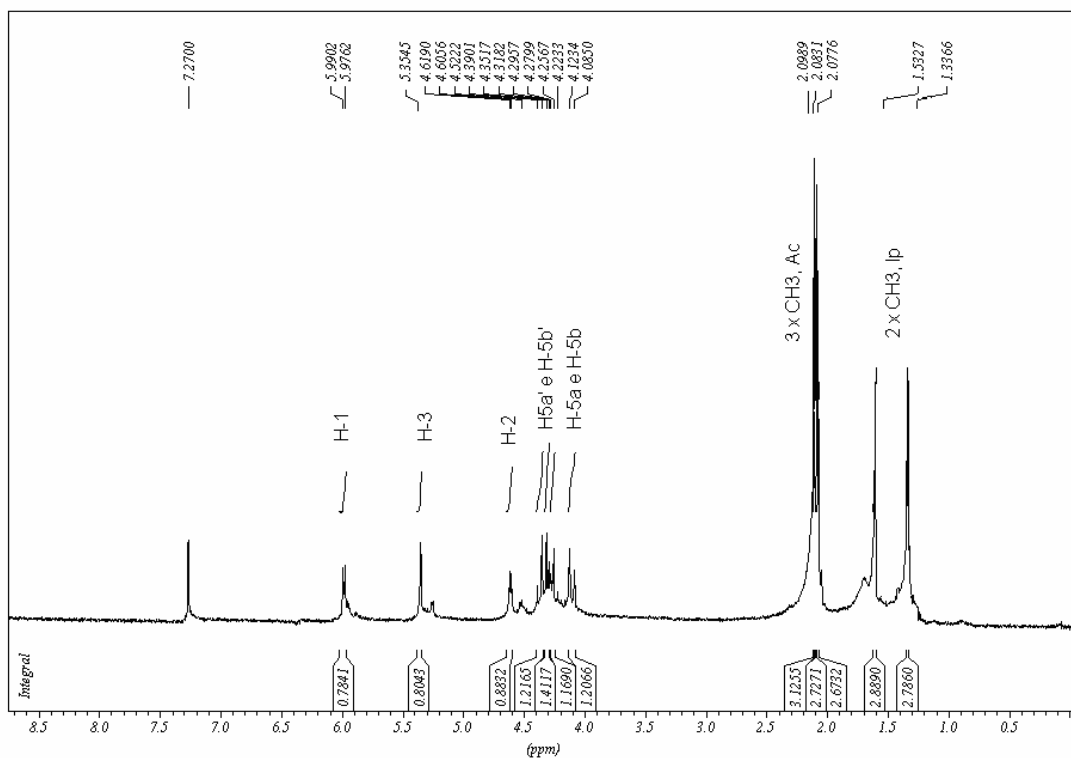


Figura 26. Espectro de RMN de ^1H do composto 4 (CDCl_3 , 300 MHz).

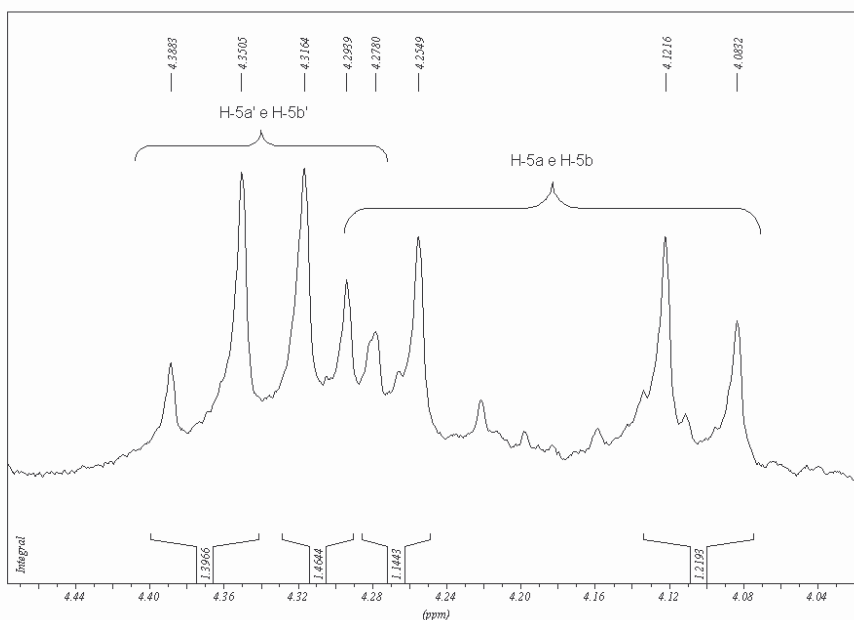


Figura 27. Expansão do espectro de RMN de ^1H (entre 4,00 e 4,50 ppm) do composto 4, mostrando os hidrogênios metilênicos.

No espectro de RMN de ^{13}C do composto **4** (figura 28) observam-se dentre outros, três sinais em δ 20,5, 20,7 e 29,7 ppm referentes aos carbonos do grupo metílico do grupo acetila. Em δ 160,1, 169,3 e 170,2 ppm os sinais correspondentes as três carbonilas dos grupos acetila são evidências da acetilação das três hidroxilas livres.

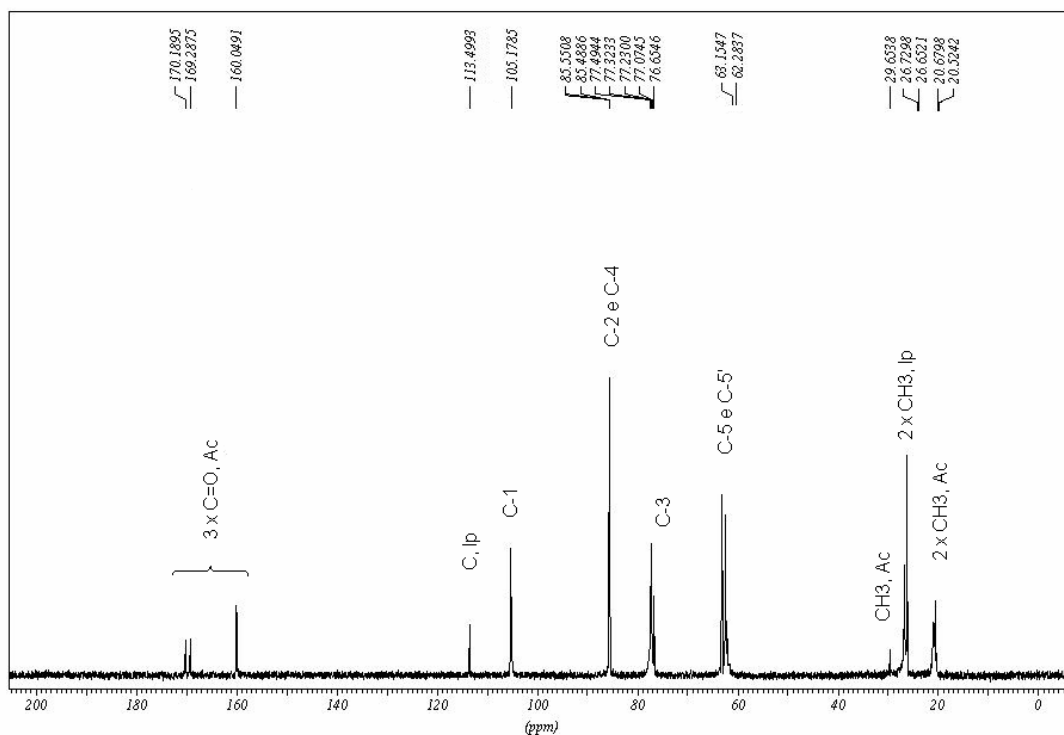


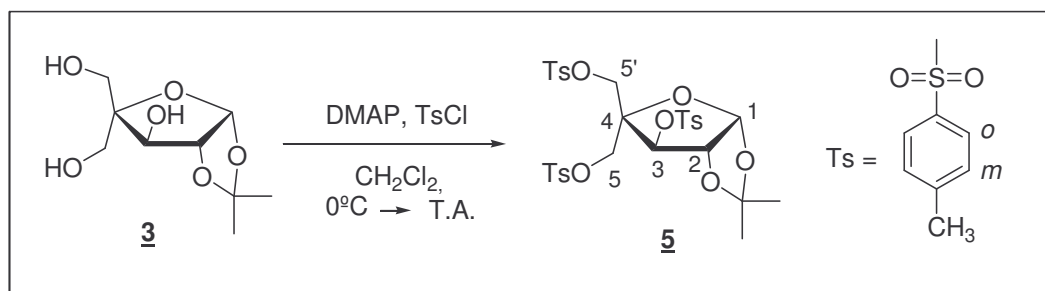
Figura 28. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **4** (CDCl_3 , 75 MHz).

3.5 – Síntese e Caracterização de 1,2-O-isopropilideno-3,5-di-O-tosil-4-C-tosiloximetil- α -D-xilofuranose 5

Esta etapa da síntese consiste na transformação das três hidroxilas livres em grupos tosila, de forma a possibilitar as substituições subseqüentes.

Inicialmente, foi utilizada a metodologia clássica que emprega piridina e cloreto de tosila. Porém, observou-se por CCDS a formação de vários produtos, além de ainda ter material de partida. Dentre os muitos produtos, o composto tritosilado 5 foi isolado com baixo rendimento (30%).

Para minimizar estes problemas utilizou-se DMAP como base, diclorometano como solvente e cloreto de tosila³⁰. Nessas condições, o composto 5 foi obtido em 90% de rendimento e caracterizado pela análise de seus espectros de infravermelho, RMN de ^1H de ^{13}C e de massas (esquema 5).



Esquema 5

No espectro de infravermelho do composto 5 (figura 29) verificou-se a ausência de bandas características do estiramento da ligação OH na região de 3500 cm^{-1} , o que evidencia que a reação de tosilação das hidroxilas foi efetiva. A banda em 3059 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação CH aromático, enquanto a banda em 1599 cm^{-1} corresponde ao estiramento da ligação C=C do anel aromático. Observam-se ainda bandas em 1375 e 1176 cm^{-1} referentes aos estiramentos assimétricos e simétricos do grupo S=O. Todas indicam a presença do grupo tosila na molécula. Em 1093 cm^{-1} temos a banda referente ao estiramento assimétrico da ligação C-O-C, correspondente ao anel furanosídeo.

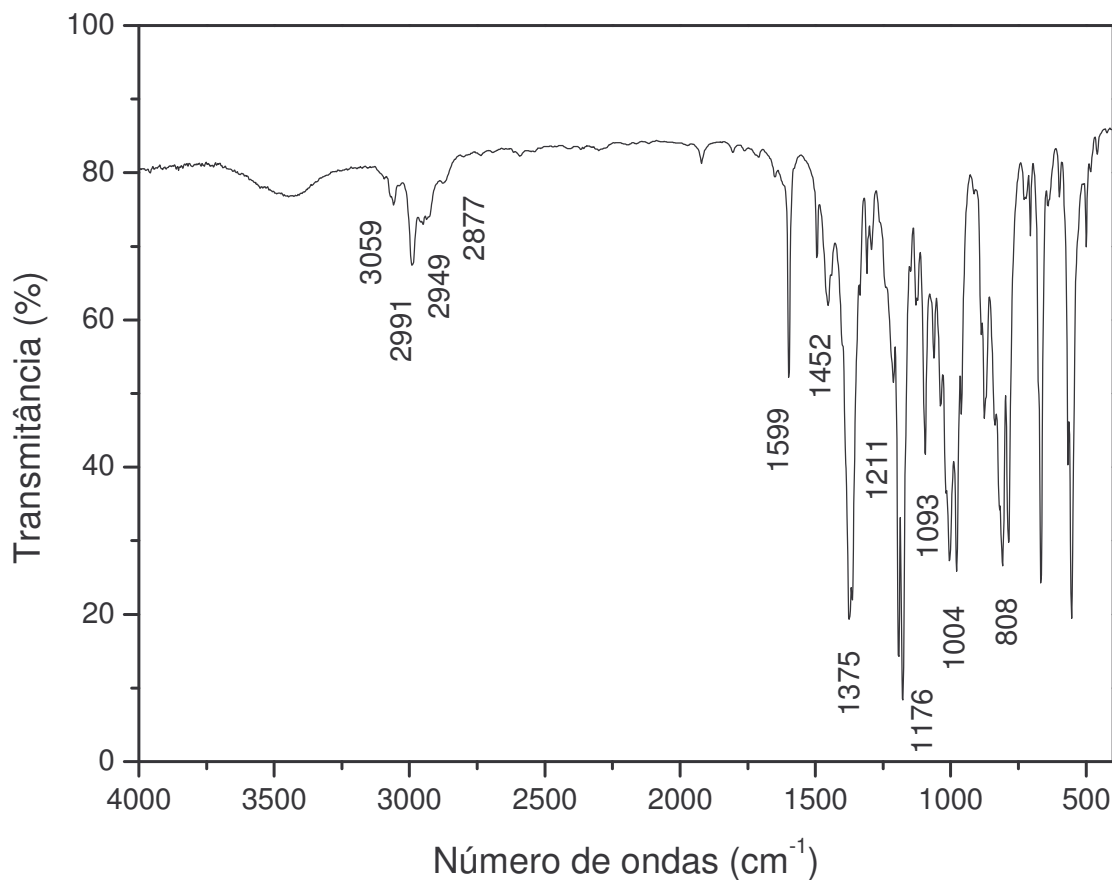


Figura 29. Espectro de IV do composto 5.

No espectro de RMN de ¹H do intermediário 5 (figura 30) observou-se, além de outros sinais, a presença de três simpletos em δ 2,45, 2,46 e 2,50 ppm (3H cada) referentes aos hidrogênios metílicos dos grupos tosila, além da presença de sinais entre δ 7,32 e 7,79 ppm (12H) correspondentes aos hidrogênios aromáticos dos três grupos tosila, sugerindo que a reação de tosilação ocorrera efetivamente. Outra evidência da tosilação das hidroxilas é a desblindagem dos sinais dos hidrogênios H-3 e metilênicos, devido à presença de um grupo retirador de elétrons, no caso o grupo tosila. Nota-se também o desdobramento dos hidrogênios metilênicos em quatro dupletos (figura 31).

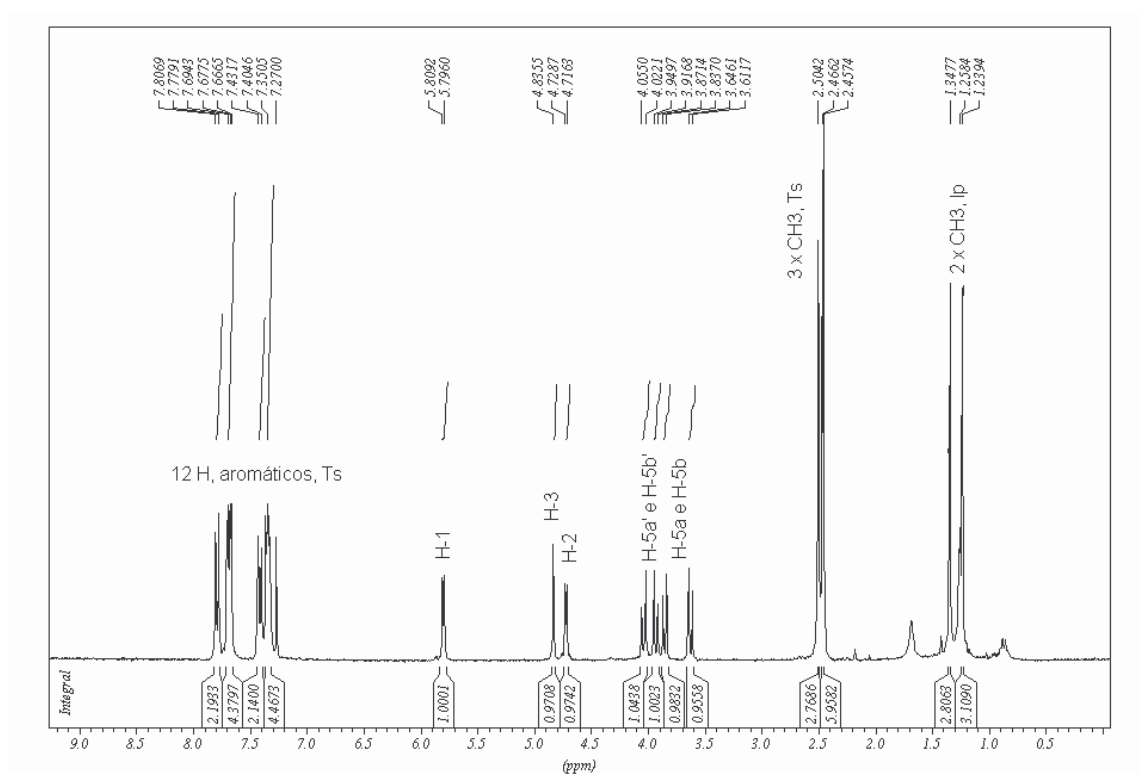


Figura 30. Espectro de RMN de ^1H do composto **5** (CDCl_3 , 300 MHz).

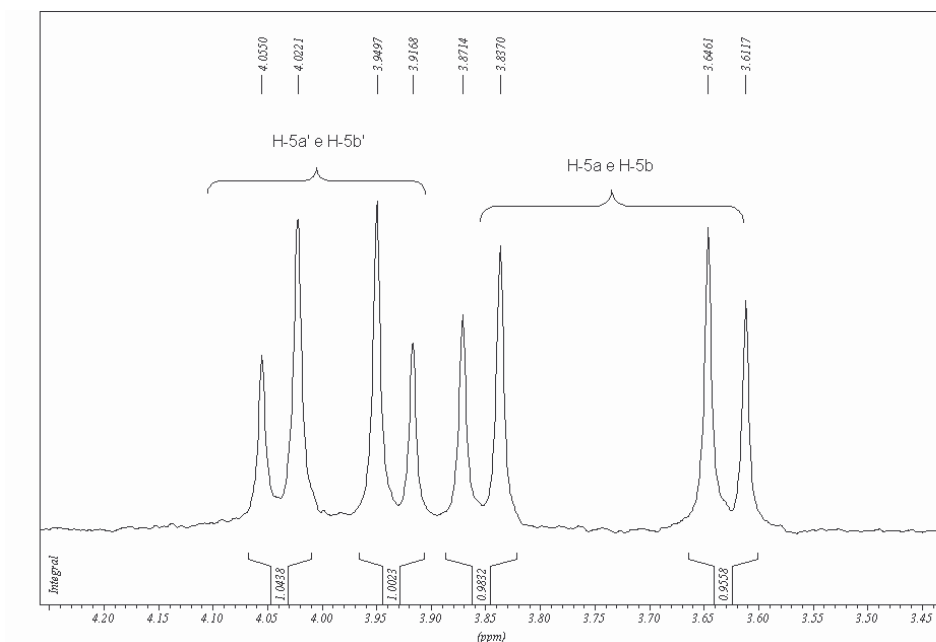


Figura 31. Expansão do espectro de RMN de ^1H (na região de 3,45 a 4,30 ppm) do composto **5**.

No espectro de RMN de ^{13}C do intermediário **5** (figura 32) observou-se, dentre outros, a presença de três sinais em δ 21,8, 22,0 e 29,9 ppm correspondentes aos três carbonos metílicos dos grupos toсила. Entre δ 128,3 e 146,6 ppm temos sinais referentes aos carbonos aromáticos desses grupos, sendo indicações da formação do composto tritosilado **5**.

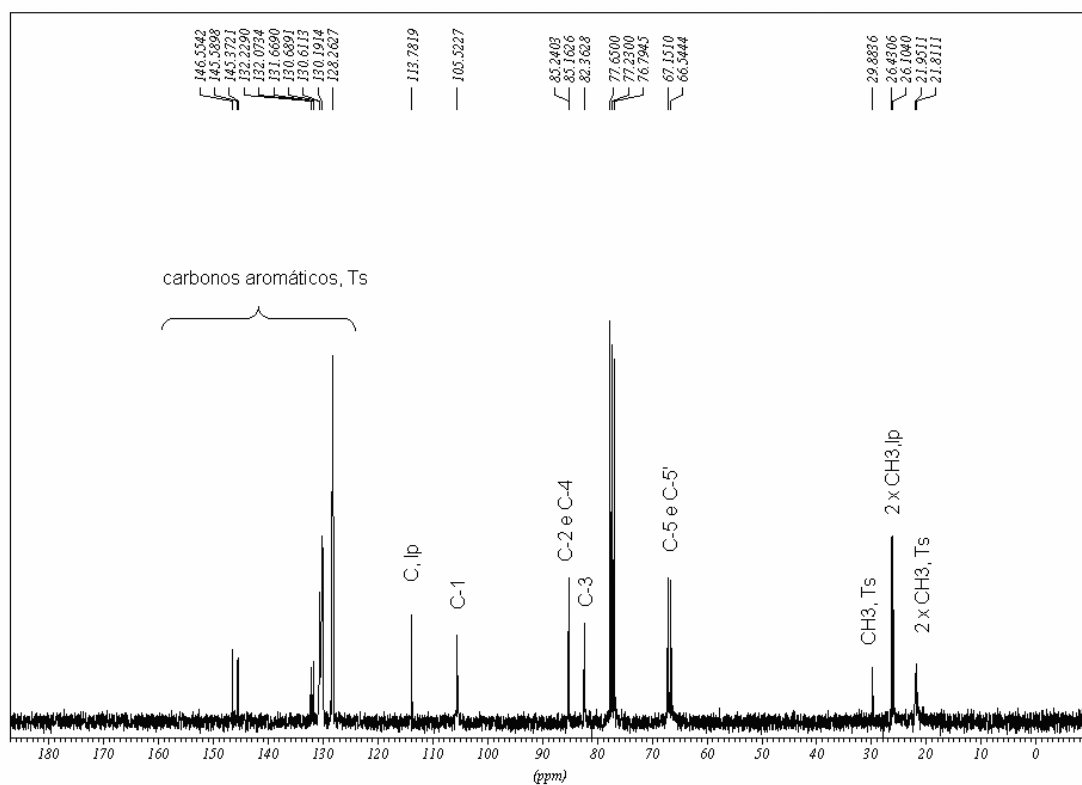


Figura 32. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **5** (CDCl_3 , 75 MHz).

A espectrometria de massas ES do composto **5** mostra (figura 33) a presença de um pico referente à $[\text{M} + \text{Na}]^+$ igual a 705,1 m/z que corresponde à massa do produto desejado mais a massa do sódio.

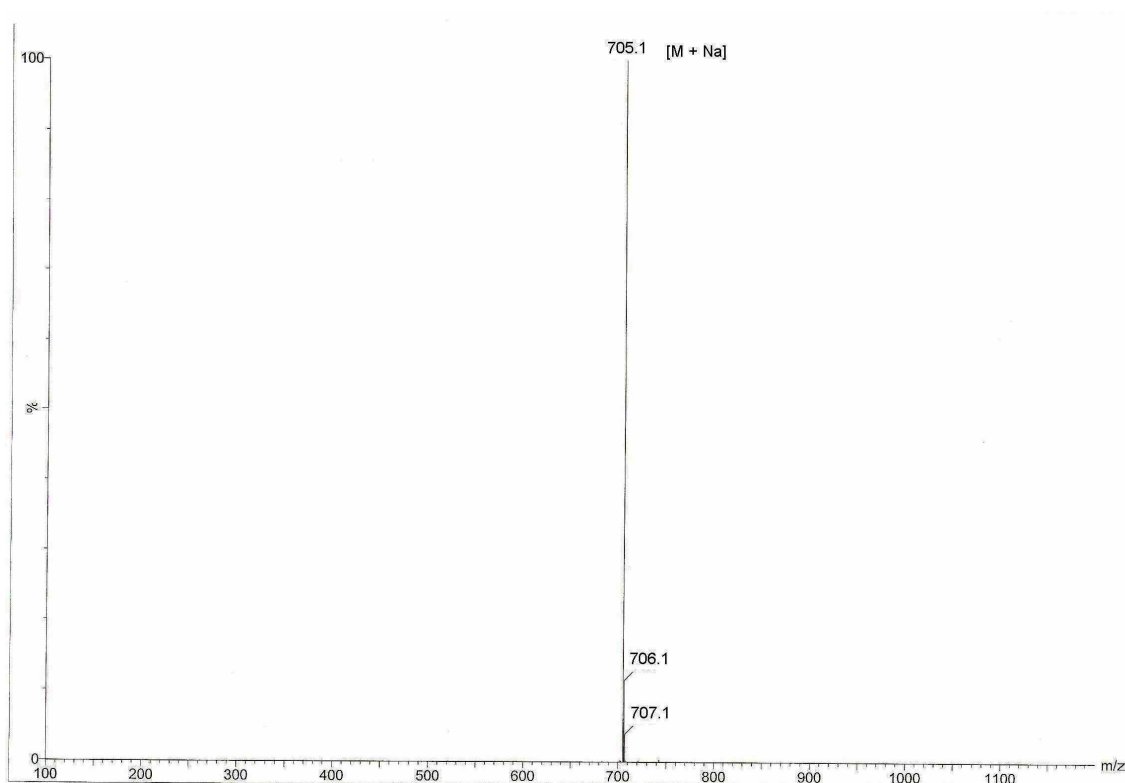
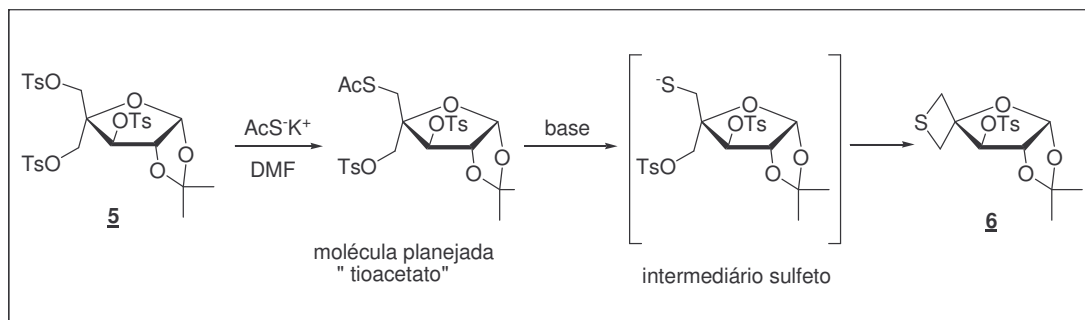


Figura 33. Espectro de massas do composto **5**.

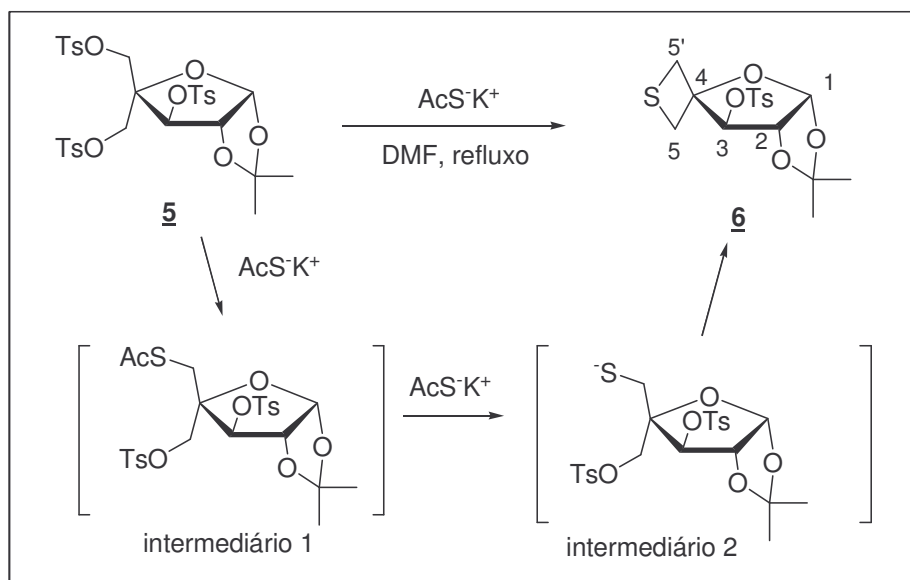
3.6 – Síntese e Caracterização de 1,2-*O*-isopropilideno-4,4-*C*-tietano-3-*O*-tosil- α -D-treofuranose **6**

Ao realizar esta etapa da síntese, planejou-se a conversão de um grupo tosilato em um grupo tioacetato e, subsequente, através do tratamento com base que, houvesse a formação do sulfeto correspondente que atacaria o outro grupo tosilato, levando ao derivado cíclico em C-5 e C-5' (esquema 6).



Esquema 6

Entretanto, ao tratar o composto com tioacetato de potássio em DMF, à uma temperatura 70 °C conforme metodologia descrita na literatura³¹ para composto semelhante, não se conseguiu a evolução da reação. Logo, decidiu-se aumentar a temperatura da reação e adicionar 4 equivalentes de tioacetato de potássio. Com este procedimento, observou-se a evolução da reação. Após 3 h a reação teve término por consumo total do material de partida. Através das análises espectroscópicas (RMN de ¹H, ¹³C e COSY) e de massas, a formação do composto **6** foi confirmada (esquema 7).



Esquema 7

Acredita-se que inicialmente ocorra a substituição de apenas um grupo tioacetato (intermediário 1). E em seguida, em meio básico (AcS^-K^+) há uma hidrólise do acetato, formando um tiol. Este tiol realiza uma substituição nucleofílica interna, levando a formação do anel de 4 membros, conduzindo ao derivado cíclico **6**.

O composto **6**, obtido em um bom rendimento (77%) foi caracterizado pela análise de seus espectros de infravermelho, RMN de ^1H e de ^{13}C , mapa de contornos COSY e espectrometria massas.

No espectro de infravermelho do composto **6** (figura 34) observou-se, bandas correspondentes ao grupo tosila. Entre elas temos em 3059 cm^{-1} correspondente ao estiramento CH de aromático e em 1597 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação C=C do anel aromático. Observou-se também outras bandas correspondentes ao anel furanosídeo, como, por exemplo, a banda em 1074 cm^{-1} correspondente ao estiramento assimétrico da ligação C-O-C. Porém, nada conclusivo sobre a presença das ligações C-S formadas, que são bandas de pouca intensidade e de difícil caracterização.

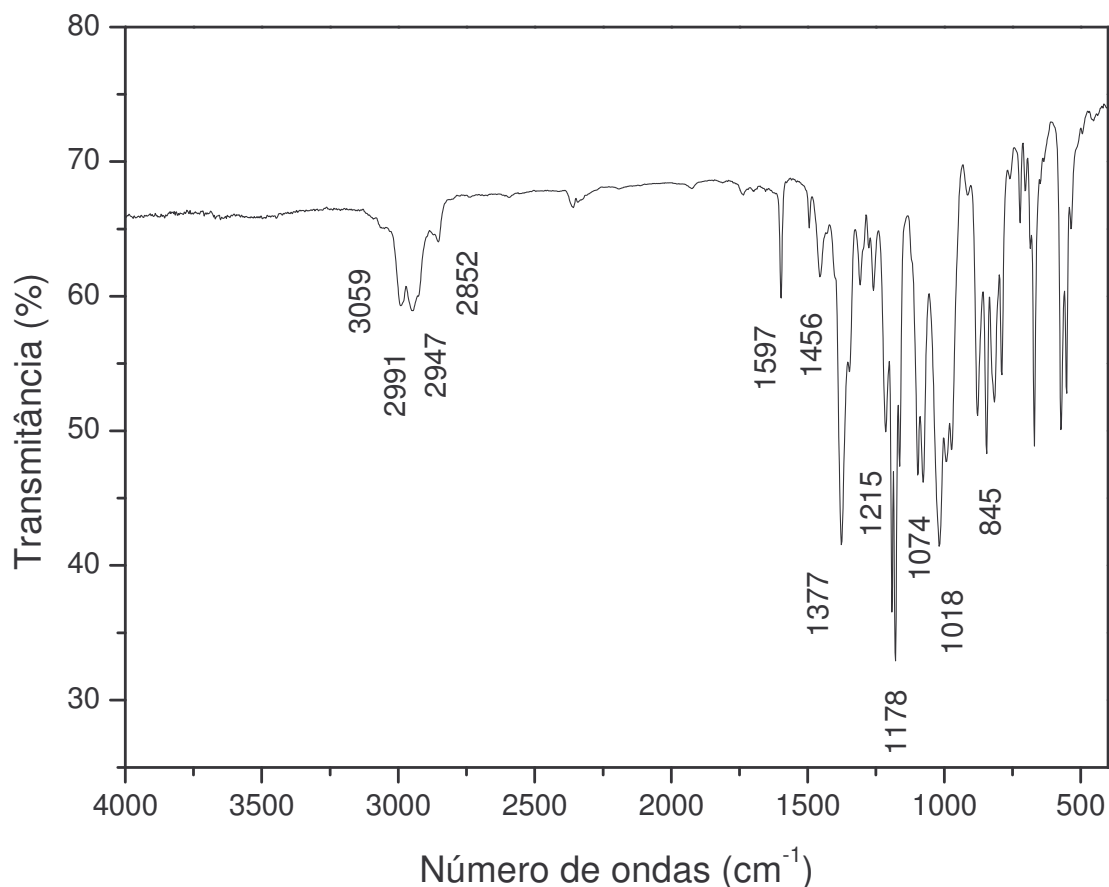


Figura 34. Espectro de IV do composto 6.

No espectro de RMN de ¹H do composto 6 (figura 35) observou-se, além de outros sinais, dois simpletos em δ 1,25 e 1,44 ppm (3H cada) referentes aos hidrogênios metílicos do grupo isopropilideno. Em δ 2,46 ppm observou-se apenas um simpleto (3H) correspondente aos hidrogênios metílicos do grupo tosila, o que evidencia a saída de dois grupos tosila da molécula de partida. Outra evidência da saída de dois tosilas é o fato de haver apenas dois dupletos em δ 7,38 e 7,86 ppm (2H cada) referentes aos quatro hidrogênios aromáticos de apenas um grupo tosila. Verificou-se também a presença de dois dupletos duplos em δ 2,90 e 3,20 ppm (1H cada) e dois dupletos em δ 3,50 e 3,60 ppm. Pela análise de suas constantes de acoplamento tem-se que o duplete duplo (H-5a) em 2,90 ppm, é geminado ($J = 10,0$ Hz) com o duplete (H-5b) (1H) em δ 3,50 ppm. Conseqüentemente o segundo duplete duplo (H-5a') em 3,2 ppm é geminado ($J =$

9,0 Hz) ao duplete (H-5b') (1H) em δ 3,60 ppm (figura 36). Os deslocamentos químicos correspondem com os previstos para os grupos $\text{CH}_2\text{-S}$, evidenciando a formação do anel de 4 membros.

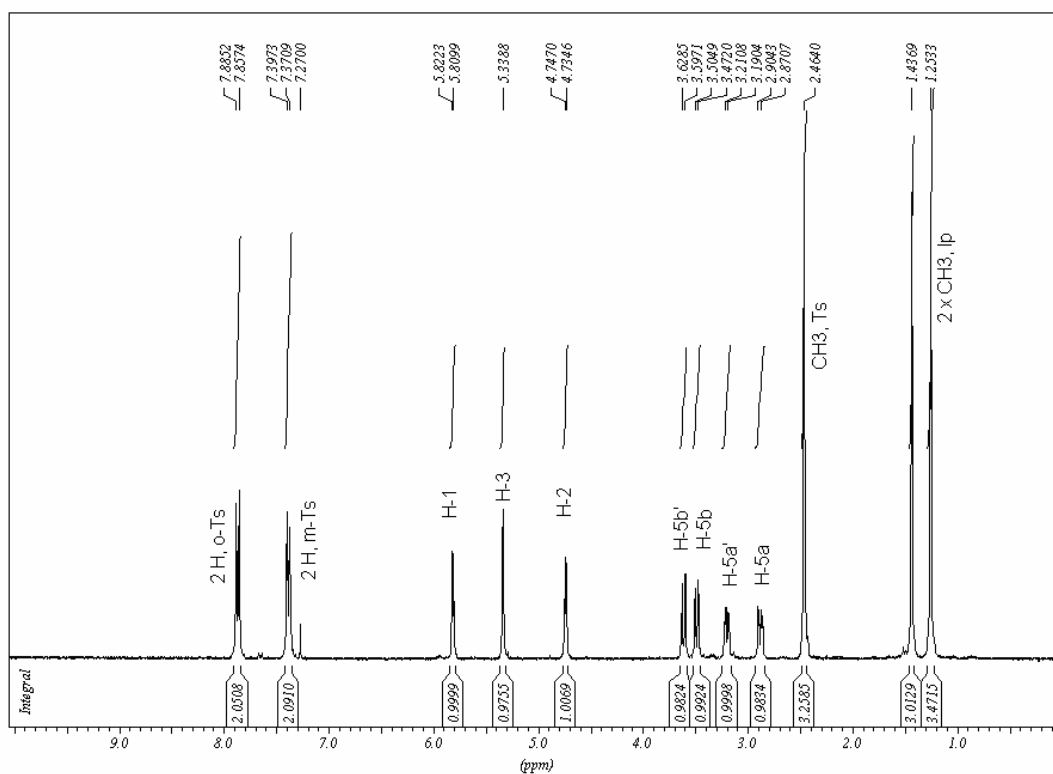


Figura 35. Espectro de RMN de ^1H do composto **6** (CDCl_3 , 300 MHz).

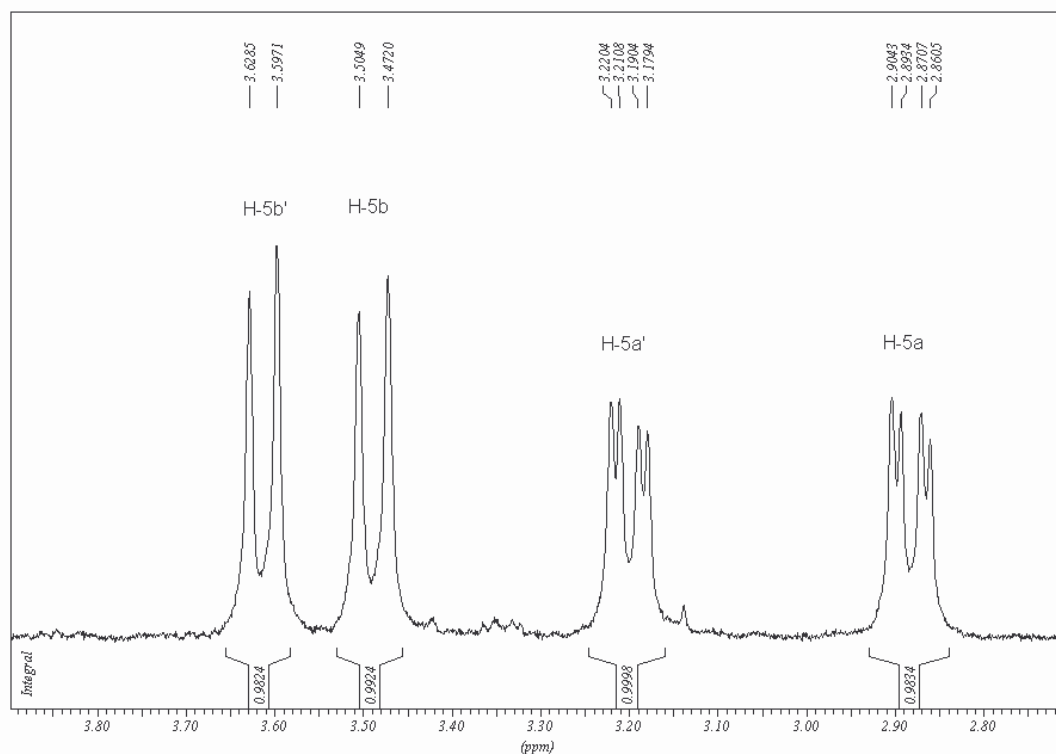


Figura 36. Expansão na região de 2,50 a 4,00 ppm do espectro de RMN de ^1H do composto **6**.

Por intermédio dos mapas de contorno COSY do composto **6** (figura 37) pôde-se estabelecer a origem dos acoplamentos escalares, observados no espectro de RMN de ^1H .

Observou-se que o duplete duplo em δ 2,90 ppm apresenta mancha de correlação com o duplete em δ 3,50 ppm e com o duplete duplo em δ 3,20 ppm, e que o duplete duplo em δ 3,20 ppm apresenta mancha de correlação com o duplete em δ 3,60 ppm e com o duplo duplete em δ 2,90 ppm. Nesse mapa de contorno temos as representações de todas as correlações.

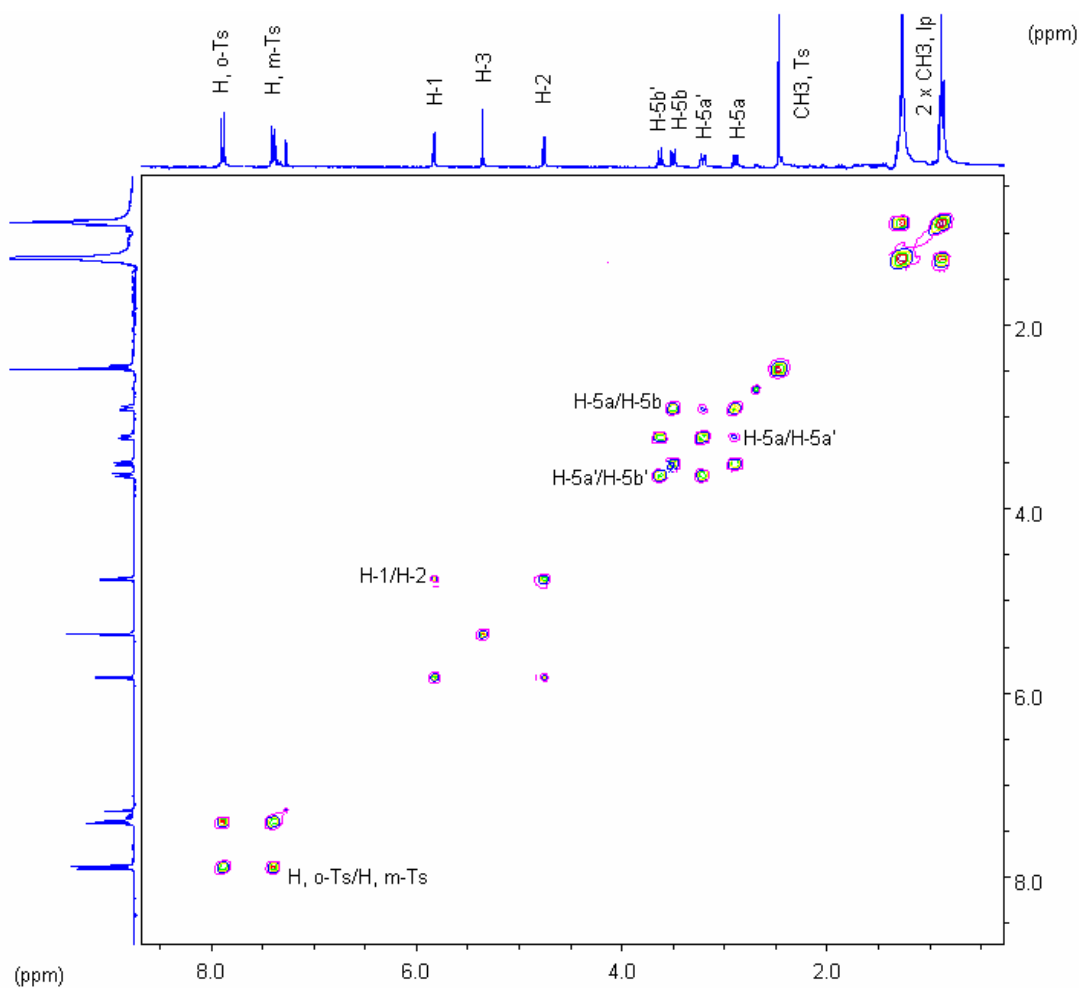


Figura 37. Mapa de contorno COSY do composto **6** (CDCl_3 , 300 MHz).

No espectro de RMN de ^{13}C do composto **6** (figura 38) observa-se, dentre outros, os sinais em δ 25,8, 26,4 e 26,5 ppm correspondentes aos carbonos metílicos dos grupos tosila e isopropila, respectivamente. Os carbonos referentes ao anel aromático do tosila entre δ 128,2 a 145,8 ppm evidenciam a presença de apenas um grupo tosila. Outra forte evidência sobre a estrutura é a presença de dois sinais em δ 34,1 e 40,7 ppm no espectro de RMN de ^{13}C na região característica de CH_2 ligado a enxofre.

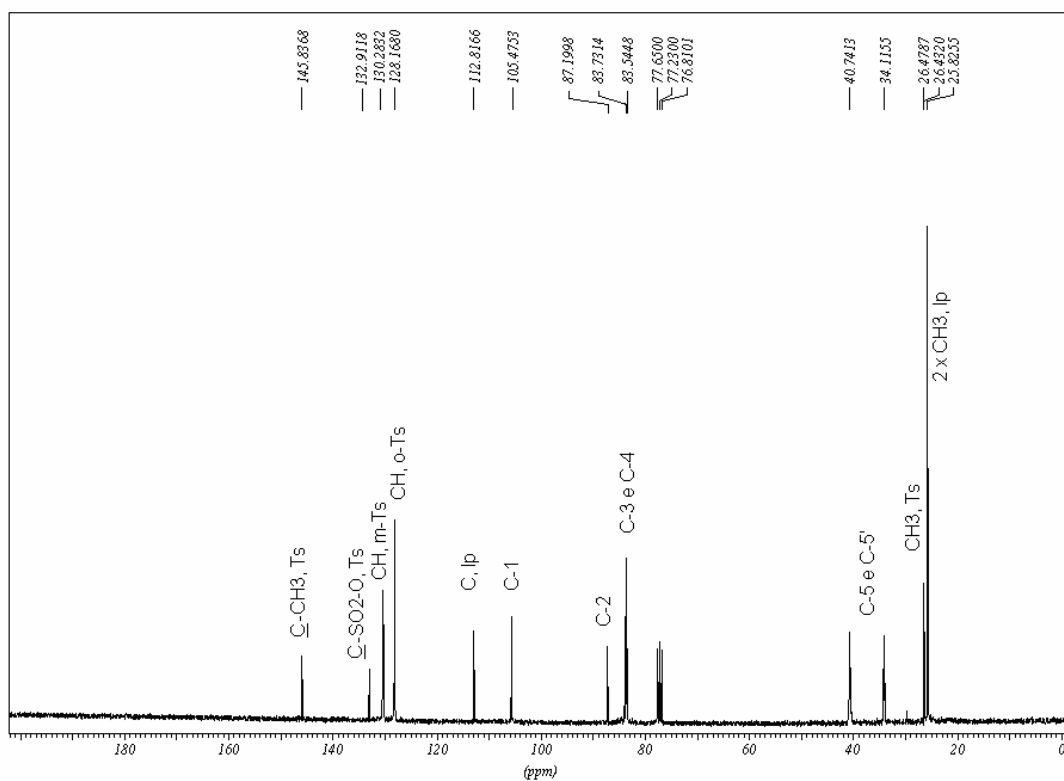


Figura 38. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **6** (CDCl_3 , 75 MHz).

A análise do espectro de massa ES do composto **6** (figura 39) confirma o peso molecular da estrutura proposta, com a presença de um pico em $[\text{M} + \text{Na}]^+$ igual a 395,1 m/z.

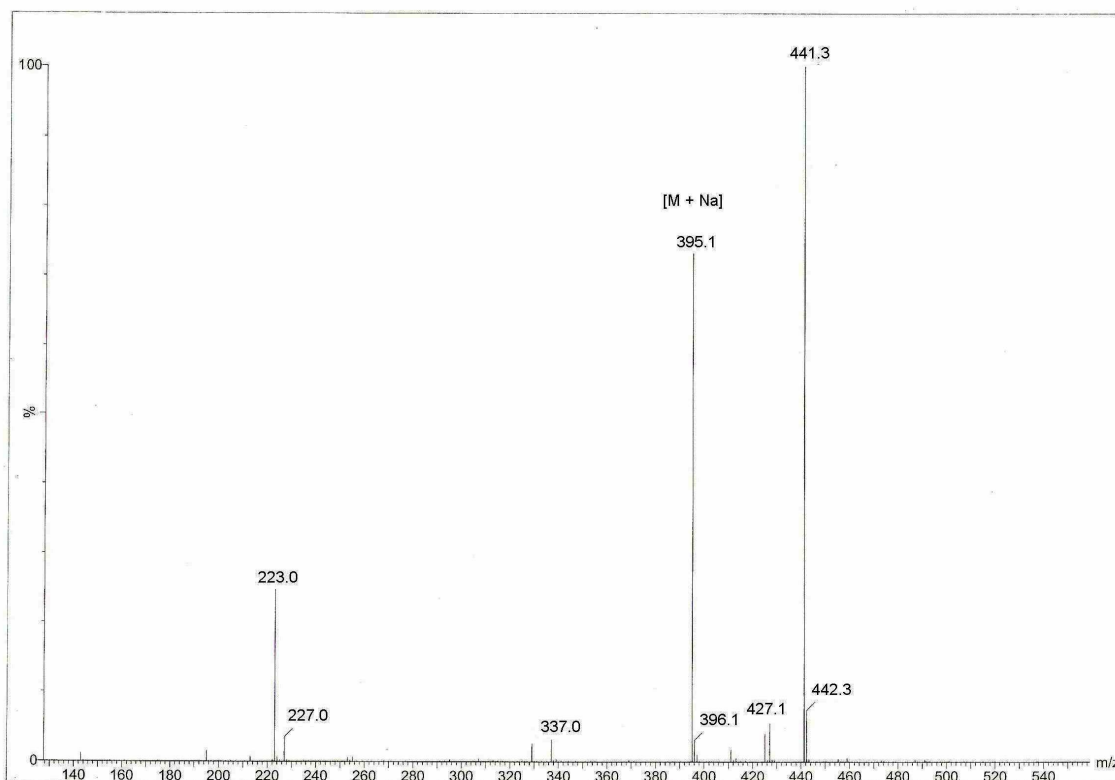
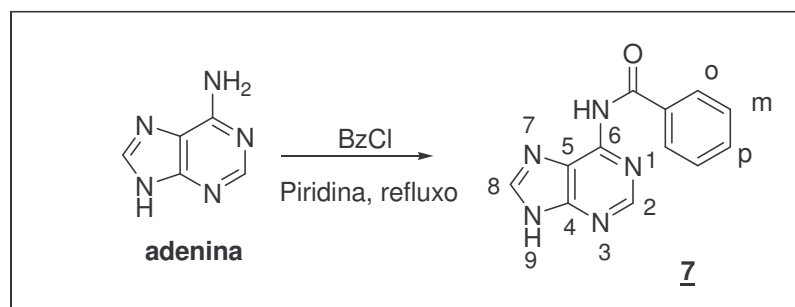


Figura 39. Espectro de massas do composto 6.

3.7 – Síntese e Caracterização de 6-*N*-benzoil-adenina 7

Nesta etapa da síntese realizou-se a benzoilação da adenina, que será a base nitrogenada utilizada no acoplamento com o açúcar modificado. Para tal, utilizou-se o método clássico que foi piridina e cloreto de benzoíla sob refluxo, conforme descrito na literatura³² (esquema 8).



Esquema 8

O composto **7** foi obtido em 60% de rendimento e caracterizado pela comparação de seu ponto de fusão com o descrito na literatura e pela análise de seus espectros de infravermelho e de RMN de ^1H .

A faixa de fusão encontrada foi de 243,5 – 244,3 °C, que está muito próxima do valor descrito na literatura³², que é de 240,0 – 240,5 °C.

No espectro de infravermelho do composto **7** (figura 40) observou-se, dentre outras, a presença de uma banda em 1687 cm^{-1} referente à ligação C=O do grupo benzoíla, o que evidencia que a reação ocorreu.

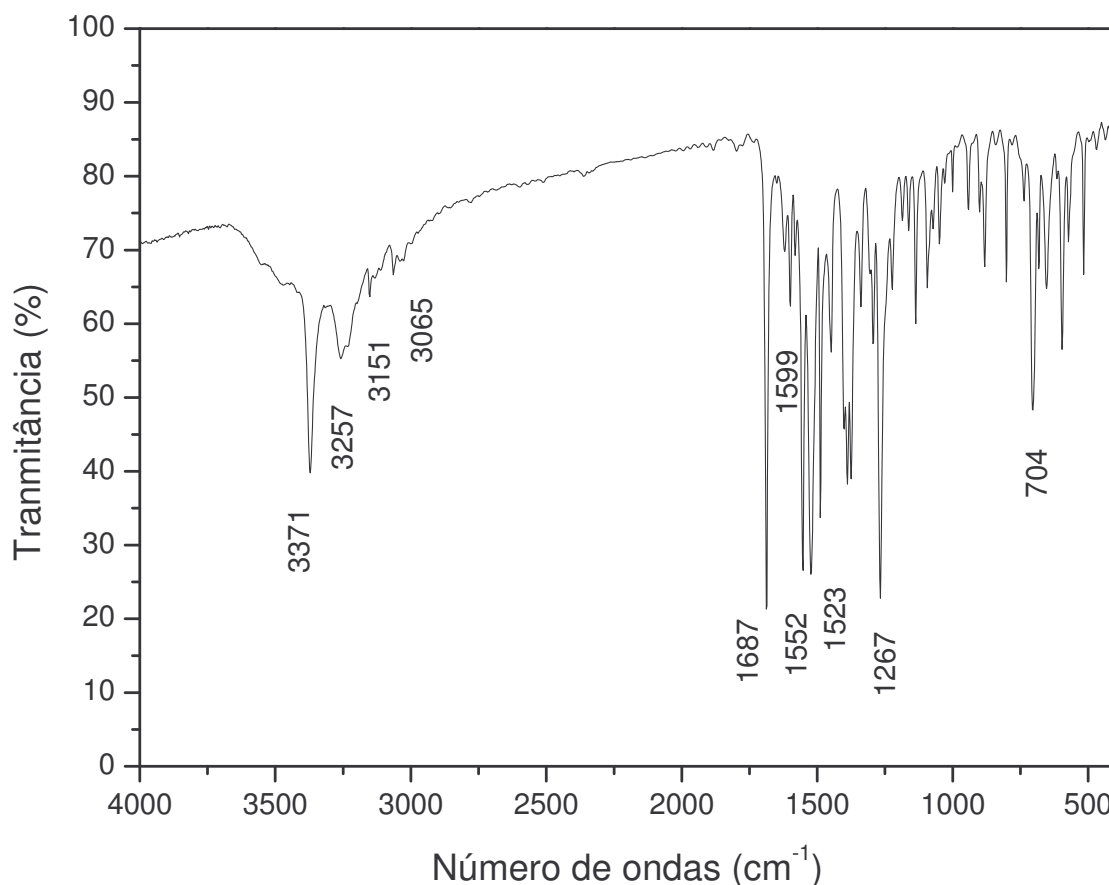


Figura 40. Espectro de IV do composto **7**

No espectro de RMN de ^1H do composto **7** (figura 41) observou-se, dois tripletos em δ 7,60 e 7,70 ppm e um duplete em δ 8,00 ppm, ambos

correspondentes aos hidrogênios aromáticos do grupo benzoíla, o que evidencia que a reação foi efetiva. Em δ 8,40 e 8,80 ppm temos dois simpletos correspondentes aos dois hidrogênios da base nitrogenada (H-2 e H-8).

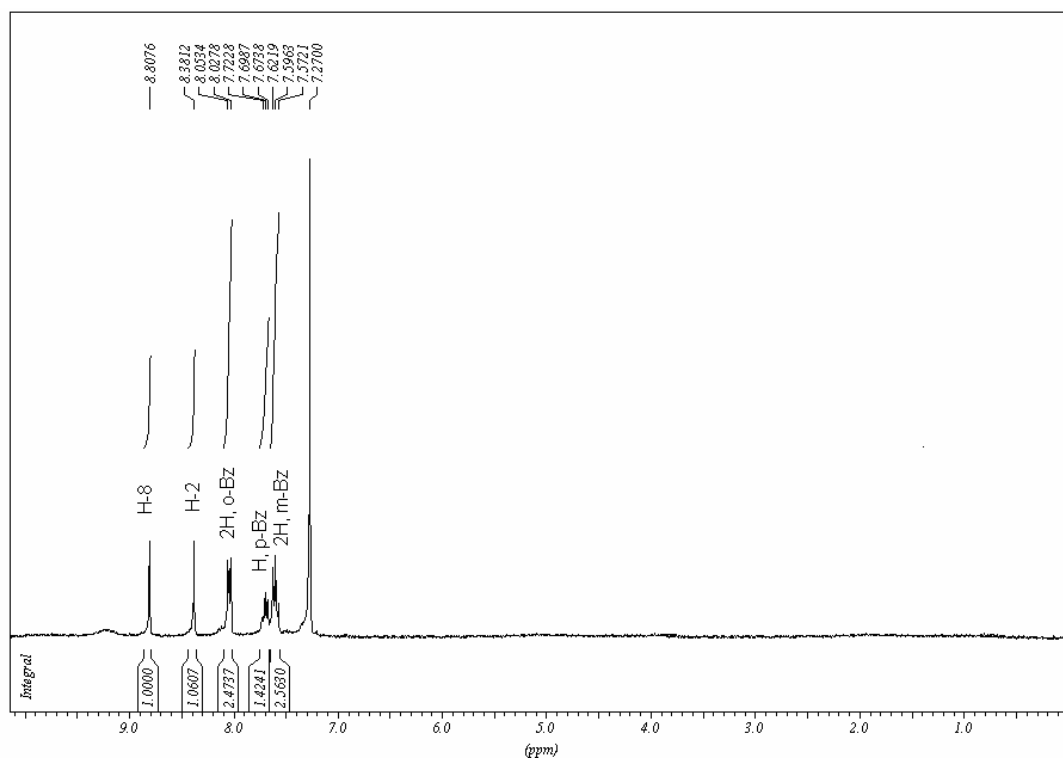
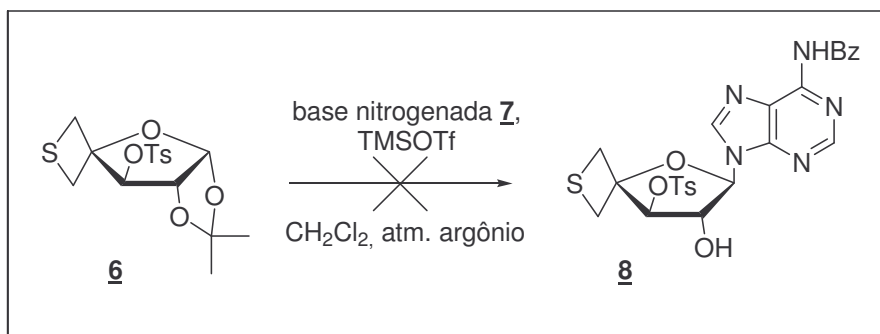


Figura 41. Espectro de RMN de ^1H do composto **7** (CDCl_3 , 300 MHz).

3.8 – Tentativa de síntese de 6-*N*-benzoil-9-[4',4'-*C*-tietano-3'-*O*-tosil- β -*D*-treofuranosil]-adenina **8**

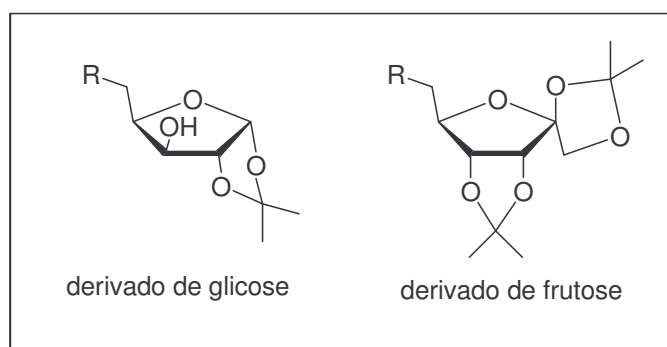
Realizou-se a tentativa de síntese de composto **8** utilizando o açúcar **6** e a base nitrogenada **7**, previamente siliada, pelo método descrito na literatura²⁸ o qual é usado para adenilação de açúcares funcionalizados com isopropilideno.



Esquema 9

Acredita-se que a reação não ocorreu porque o açúcar com o qual se trabalhou (derivado da D-glicose) possui maior estabilidade no grupamento isopropilideno em C-1 e C-2. Essa estrutura é, então, mais rígida e menos reativa que a da frutose 1,2 isopropilideno utilizada na referência citada (esquema 10).

Portanto, como a molécula se mostrou pouco reativa para reações de acoplamento, realizou-se a troca dos grupos protetores isopropilidenos por grupos acetato, utilizando assim a via clássica de nucleosidação³³.

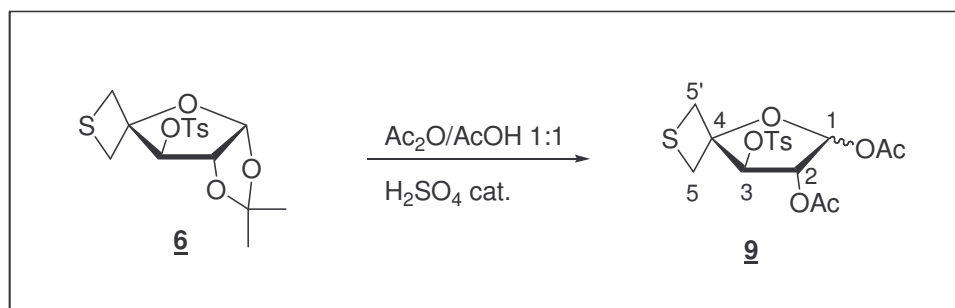


Esquema 10

3.9 – Síntese e Caracterização de 1,2-di-O-acetil-4,4-C-tietano-3-O-tosil- α,β -D-treofuranose 9

Esta etapa da síntese consiste na desproteção do grupo isopropilideno nas posições C-1 e C-2 e *in situ* realizar a acetilação das mesmas, conforme descrito na literatura²².

Dessa forma, a síntese do composto 9 foi realizada em uma mistura de anidrido acético e ácido acético 1:1 e utilizando ácido sulfúrico catalítico (esquema 11).



Esquema 11

A partir desta metodologia conseguiu-se a síntese do composto 9 em um bom rendimento (60%).

A mistura de isômeros 9 foi caracterizada pela análise de seus espectros de IV, de RMN de ^1H e de ^{13}C .

No espectro de infravermelho de 9 (figura 42) observou-se, a banda referente ao estiramento da ligação C-H de aromático em 3053 cm^{-1} . Em 1373 e 1178 cm^{-1} tem-se as bandas correspondentes ao estiramento assimétrico e simétrico da ligação S=O, o que indica a presença do grupo tosila. Em 1095 cm^{-1} observa-se a banda referente ao estiramento assimétrico da ligação C-O-C do anel furanosídico. A maior informação advinda do espectro de infravermelho de 9 é a banda em 1757 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação C=O, o que evidencia a presença dos grupos acetila na molécula.

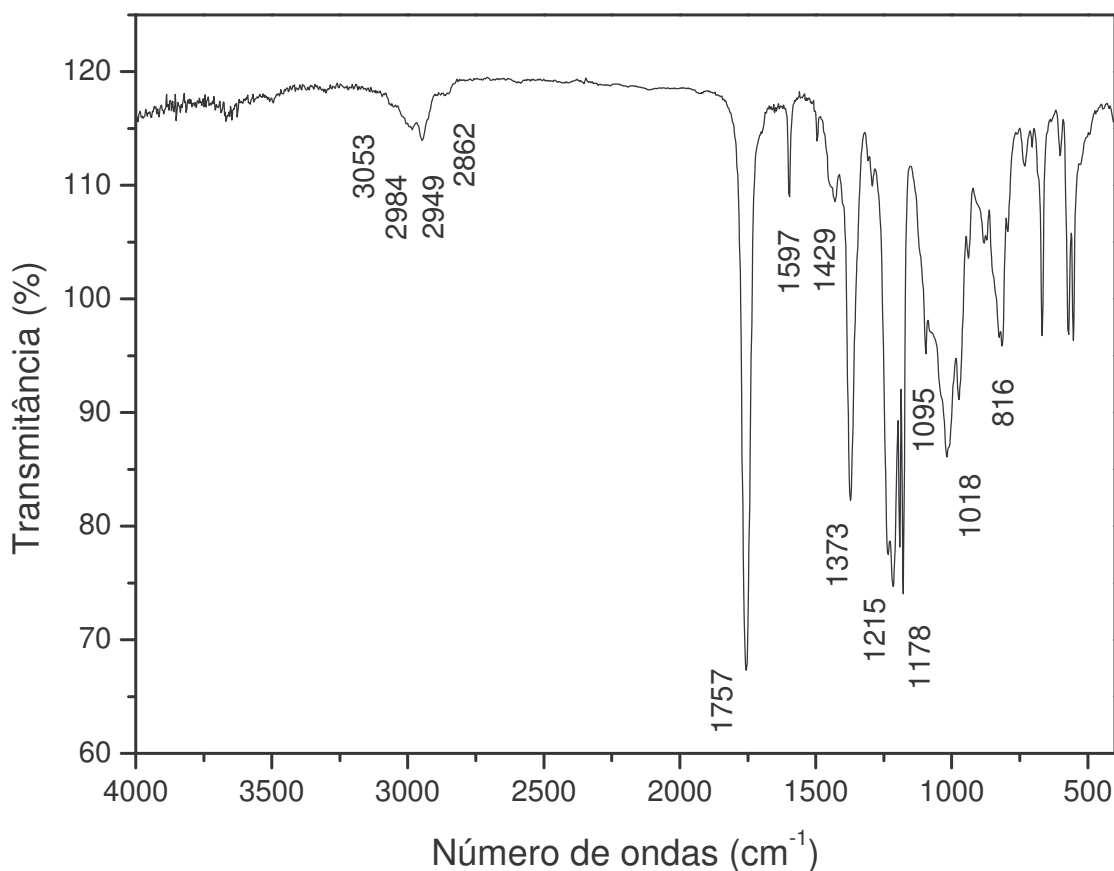


Figura 42. Espectro de IV do composto **9**.

No espectro de RMN de ¹H do composto **9** (figura 43) observou-se, dentre outros sinais, dois simpletos em δ 2,04 e 2,06 ppm (3H cada) referentes aos hidrogênios metílicos dos grupos acetila. No material de partida, o composto **6**, H-2 apresenta um deslocamento em δ 4,74 ppm e para o composto **9** o sinal apresentou deslocamento químico igual à δ 5,12 ppm, que é uma forte indicação da troca do grupo protetor isopropilideno pelo grupo acetato.

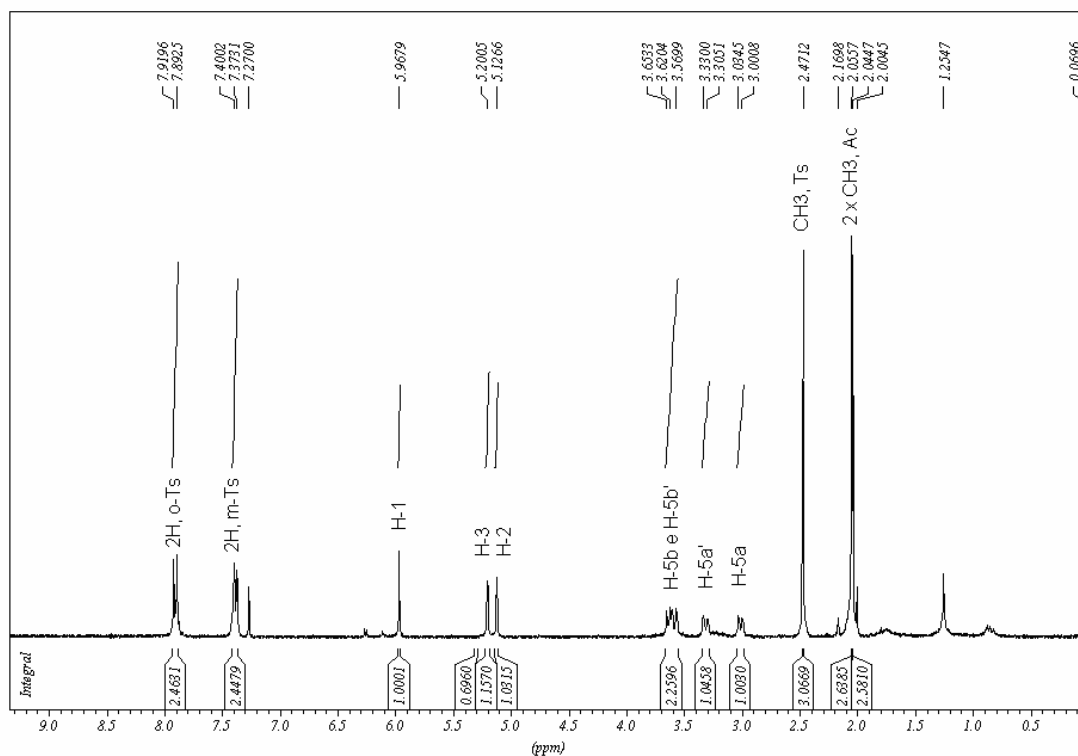


Figura 43. Espectro de RMN de ^1H do composto **9** (CDCl_3 , 300 MHz).

No espectro de RMN de ^{13}C do composto **9** (figura 44) observou-se, dentre outros, dois sinais em δ 168,9 e 169,4 ppm referentes as duas carbonilas dos grupos acetila e em δ 20,8 e 21,2 ppm os sinais correspondentes aos carbonos metílicos dos mesmos grupos acetila. Verificou-se também uma blindagem do sinal de deslocamento químico do carbono 1 em comparação ao material de partida, blindagem essa causada pela presença do grupo acetila.

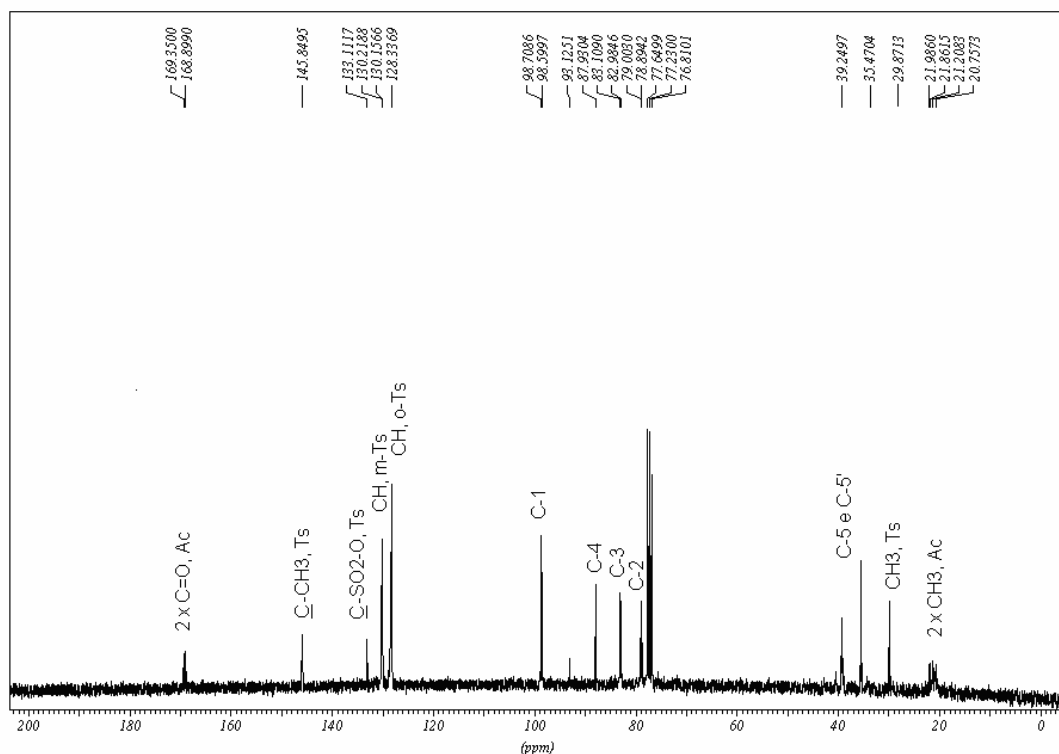
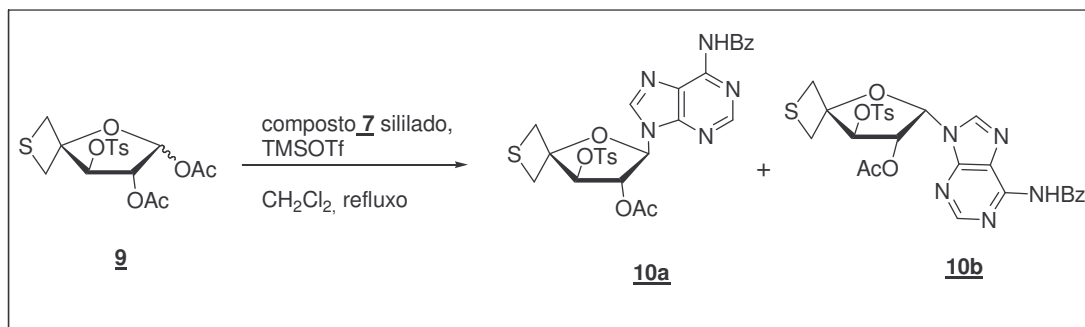


Figura 44. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **9** (CDCl_3 , 75 MHz).

3.10 – Síntese e Caracterização de 6-*N*-benzoil-9-[2'-*O*-acetil-4',4'-*C*-tietano-3'-*O*-tosil- β -D-treofuranosil]-adenina **10a** e de 6-*N*-benzoil-9-[2'-*O*-acetil-4',4'-*C*-tietano-3'-*O*-tosil- α -D-treofuranosil]-adenina **10b**

A reação de acoplamento de bases nitrogenadas com açúcares acilados nas posições C-1 e C-2 é bem conhecida na literatura^{22,34-39}. A reação de adenilação do composto **9** foi realizada com a base nitrogenada **7** (previamente siliada em HMDS), em diclorometano sob refluxo, utilizando trifluorometano sulfonato de trimetilsilila (TMSOTf) como ácido de Lewis³⁴ (esquema 12).



Esquema 12

A mistura de isômeros **10a** e **10b** foi submetida à purificação por HPLC usando como fase móvel água e metanol e obteve-se 65% de rendimento, numa relação de 25/75 da mistura alfa e beta, respectivamente.

A maior proporção do isômero β pode ser explicada pela formação do intermediário de reação, o aciloxônio^{35,40}, que é mostrado na figura a seguir (figura 45).

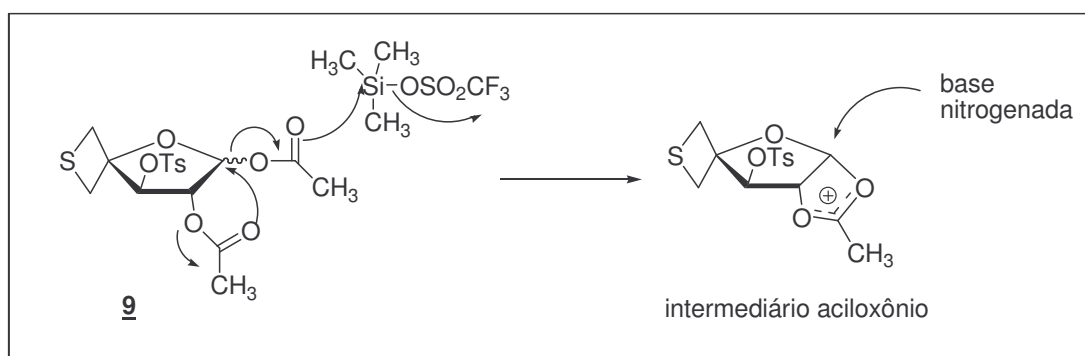


Figura 45. Ilustração do intermediário aciloxônio, na reação de acoplamento, que favorece a formação do produto com conformação β .

No espectro de massas a partir da mistura de isômeros α e β (figura 46) verificou-se a presença de um pico que corresponde à $[M + Na]^+ = 618,2$ m/z e um pico $[M + H]^+ = 596,2$ m/z, o que evidencia a efetividade da reação de acoplamento.

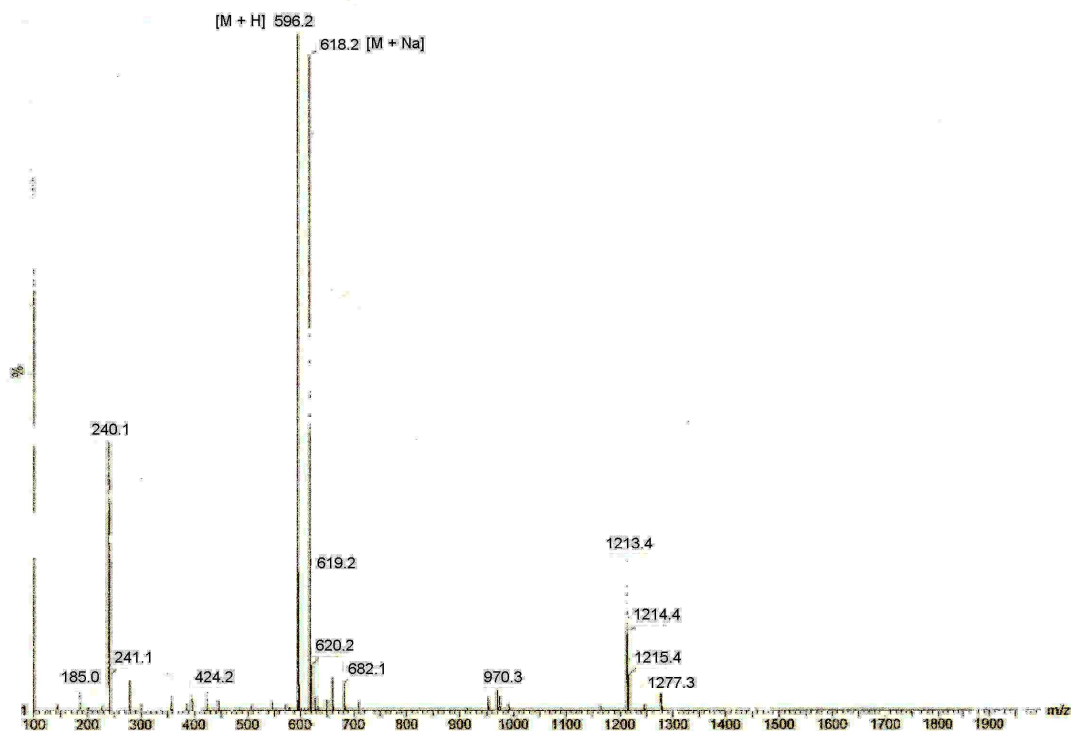


Figura 46. Espectro de massas da mistura **10a** e **10b**.

Os isômeros **10a** e **10b** foram caracterizados pela análise de seus espectros de infravermelho, de RMN de ^1H e de ^{13}C , DEPT e pelos mapas de contorno COSY, NOESY e HMQC.

Primeiramente serão analisados os dados dos espectros do isômero majoritário, **10a**.

No espectro de infravermelho do composto **10a** (figura 47) observou-se, a presença de dois sinais em 1757 e 1637 cm^{-1} referentes às carbonilas de éster do grupo acetila e de amida do grupo benzoíla, respectivamente, o que indica a presença das porções carboidrato e base nitrogenada na molécula, evidenciando a efetividade da reação de acoplamento. Observou-se ainda bandas referentes ao grupo tosila em 1363 e 1175 cm^{-1} , correspondentes aos estiramentos assimétricos e simétricos do grupamento S=O, e a banda em 1065 cm^{-1} referente ao estiramento C-O-C do anel furanosídico.

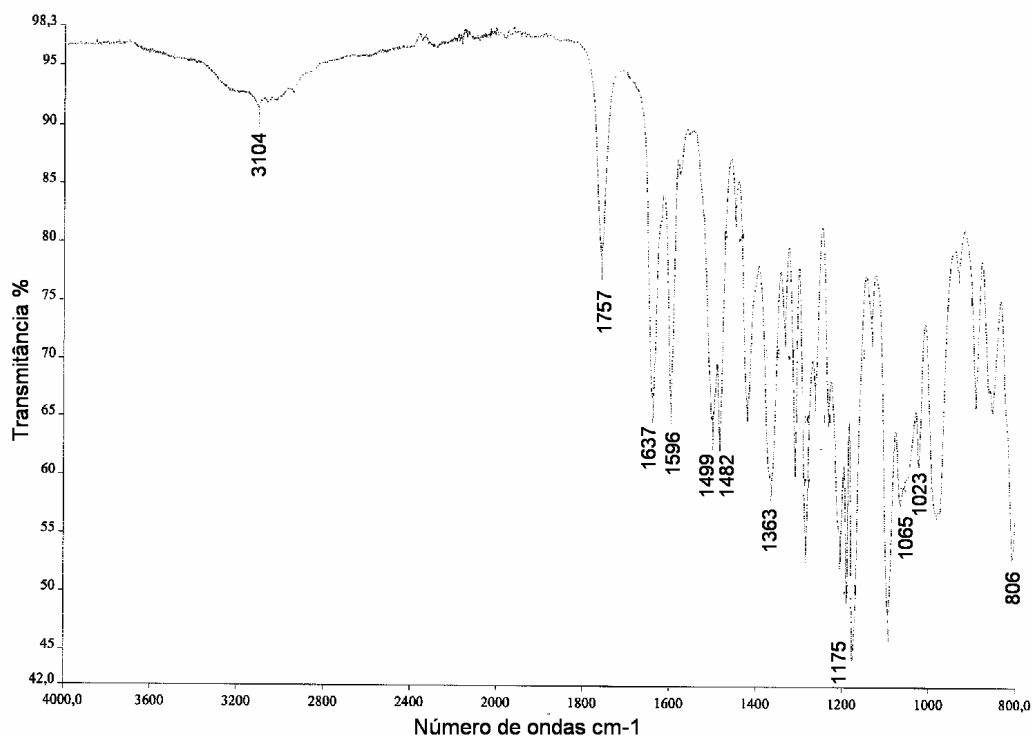


Figura 47. Espectro de IV do composto **10a**.

No espectro de RMN de ^1H do composto **10a** (figura 48) observou-se, dentre outros sinais, um simpleto em δ 2,09 ppm (3H) referente aos hidrogênios metílicos do grupo acetila, confirmando a presença de apenas um grupo acetila, como previsto.

O simpleto em δ 5,34 ppm (1H) é referente ao sinal de H-2' e em δ 6,62 ppm (1H) referente ao sinal de H-1', sendo que estes no material de partida apareciam na forma de dupletos. Acredita-se que isso ocorrera porque a estrutura apresenta uma conformação na qual H-1' e H-2' estão em um ângulo diedro, em que a constante de acoplamento aproxima-se de zero.

Além disto, o sinal de H-1' aparece mais desblindado do que no material de partida, devido à desblindagem causada pela base nitrogenada sendo isso também uma indicação de que a reação de acoplamento ocorrera efetivamente.

A maior evidência da eficácia da reação de acoplamento está na presença de sinais referentes à base nitrogenada, como os simpletos em δ 8,19 ppm (1H),

8,35 ppm (1H) e 12,80 ppm (1H), correspondentes à H-2, H-8 e N-H, respectivamente.

Outra evidência do acoplamento está nos sinais referentes ao grupo benzoíla ligado à base nitrogenada. Entre estes sinais tem-se o tripleto em δ 7,44 ppm (2H), referentes aos hidrogênios aromáticos em meta do anel benzoíl e o duplete em δ 8,10 ppm (2H), referente aos hidrogênios em orto do anel benzoíla.

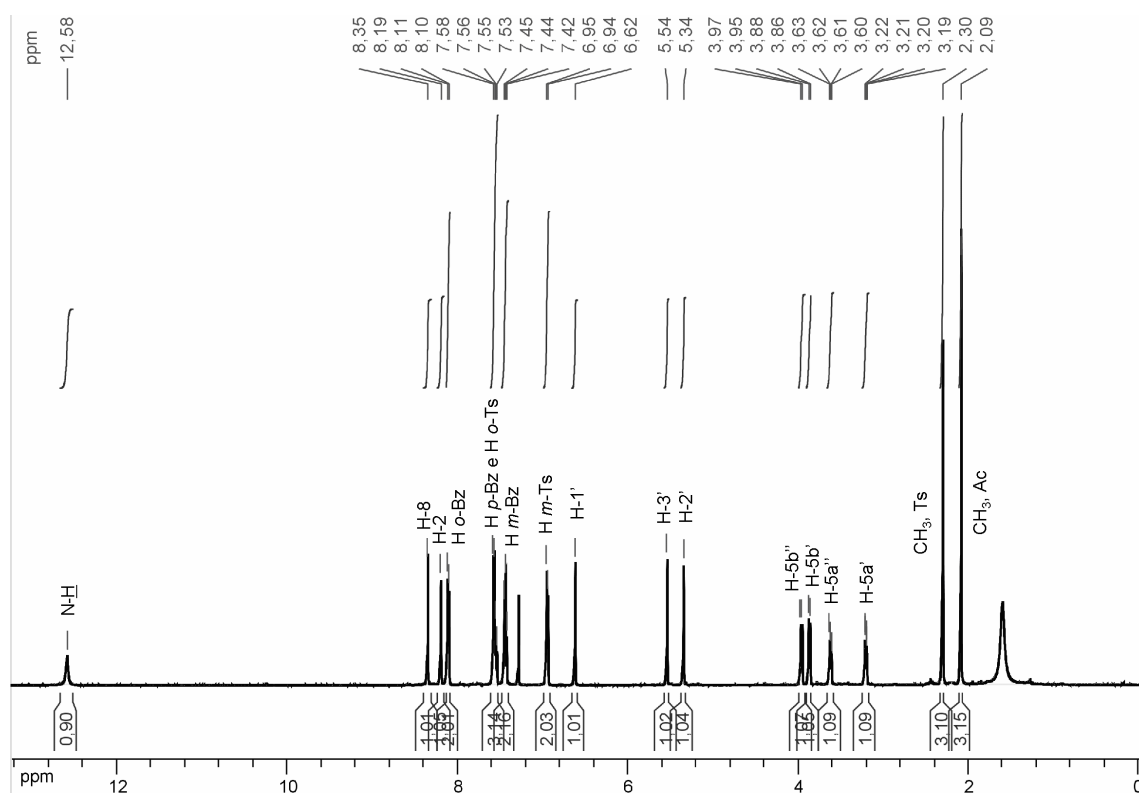


Figura 48. Espectro de RMN de ^1H do composto **10a** (CDCl_3 , 500 MHz).

Por intermédio do mapa de contornos COSY do composto **10a** (figura 49), pôde-se estabelecer a origem de acoplamentos escalares, observados no espectro de RMN de ^1H .

Observa-se que o duplete duplo em δ 3,20 ppm (1H, H-5a') possui mancha de correlação com o duplete duplo em δ 3,61 ppm (1H, H-5a'') e uma forte mancha de correlação com o duplete duplo em δ 3,87 ppm (1H, H-5b'). Por outro lado têm-se o duplete duplo em δ 3,61 ppm (1H, H-5a'') que apresenta forte mancha de

correlação com o duplete em δ 3,96 ppm (1H, H-5b'') e fraca mancha de correlação com o sinal em 3,20 ppm, confirmando a correlação já identificada pelas análises das constantes de acoplamento no espectro de RMN de ^1H e a existência do ciclo de 4 membros.

O simpleto em δ 5,34 ppm (1H, H-2') possui mancha de correlação com o simpleto em δ 5,54 ppm (1H, H-3') e com o simpleto em δ 6,62 ppm (1H, H-1').

Outra mancha de correlação importante é apresentada entre o tripleto em δ 7,44 ppm (2H, H m-Bz) e o duplete em δ 8,10 ppm (2H, H p-Bz). A partir desta mancha de correlação é que confirmou-se os outros sinais dos hidrogênios aromáticos dos grupos benzoíla e tosila.

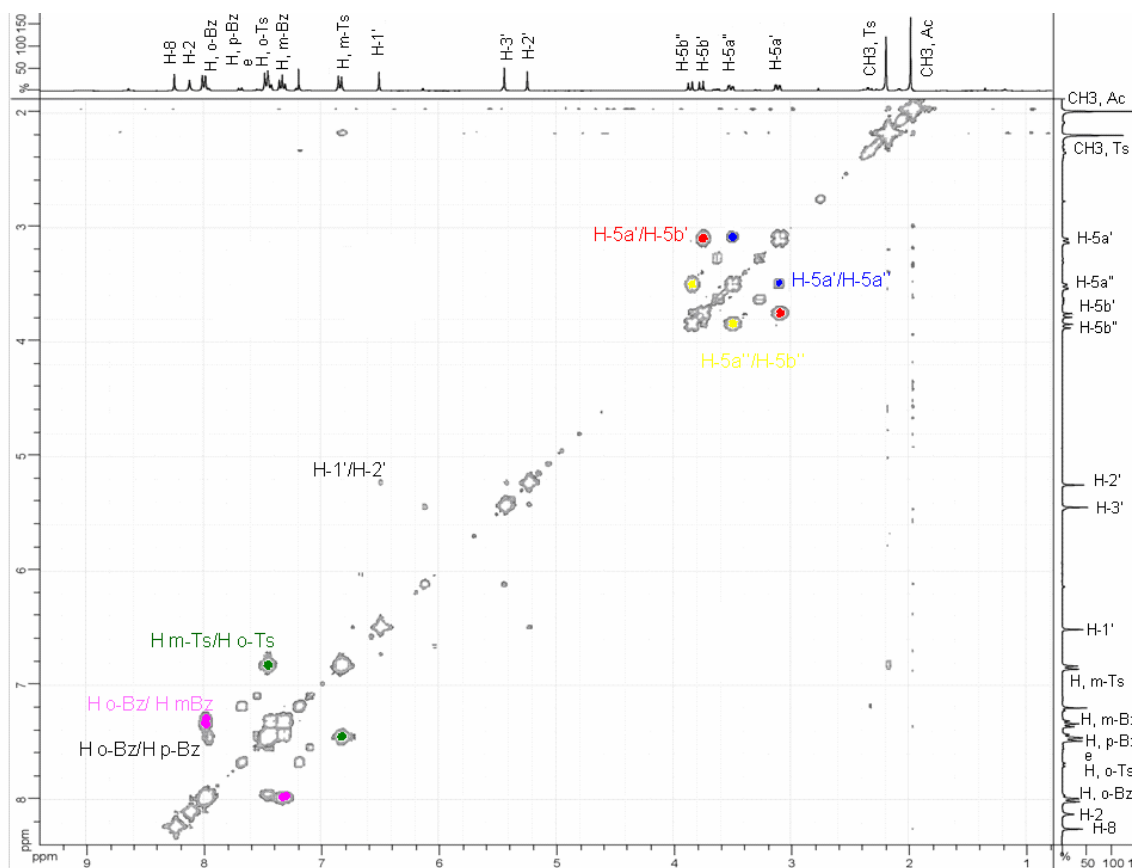


Figura 49. Mapa de contornos COSY do composto **10a** (CDCl_3 , 500 MHz).

A técnica de dupla dimensão NOESY está baseada na interação dipolar que se produz entre os pares de núcleos, no caso prótons próximos

especialmente. A partir das interações apresentadas no mapa de contornos NOESY do composto **10a**, tentará se definir o arranjo espacial da molécula.

Observa-se que o duplete duplo em δ 3,20 ppm (1H, H-5a') possui mancha de correlação com o simpleto em δ 2,09 ppm (3H, CH₃, Ac). Isso nos indica que os hidrogênios H-5a' e H-5b' estão voltados para baixo do plano do anel furanosídico. Outra correlação importante ocorre entre H-1' e H-5' e H-5b', o que indica tratar-se do isômero β .

A figura 50 abaixo indica uma tentativa de visão espacial proposta a partir dos dados adquiridos pelo espectro NOESY de **10a**.

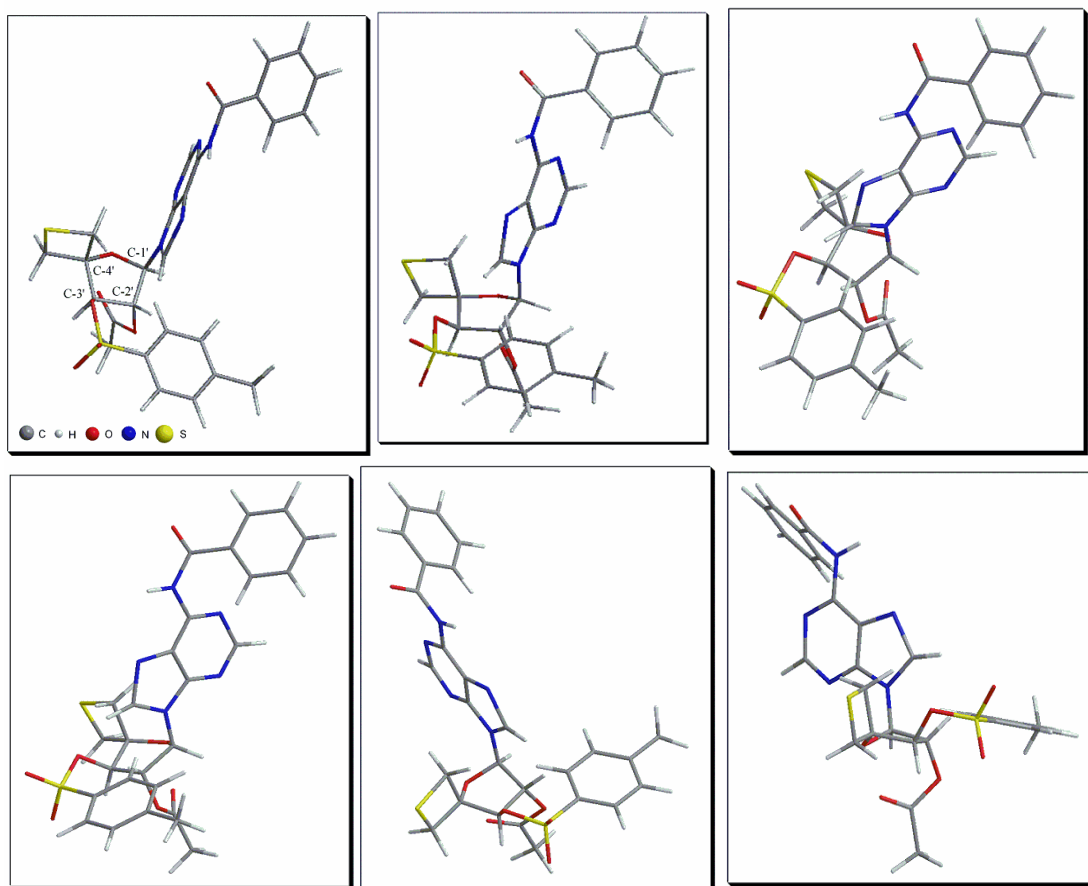


Figura 50. Tentativa de descrição espacial do composto **10a**.

Outras correlações estão indicadas na figura representada pelo mapa de contornos NOESY de **10a** (figura 51).

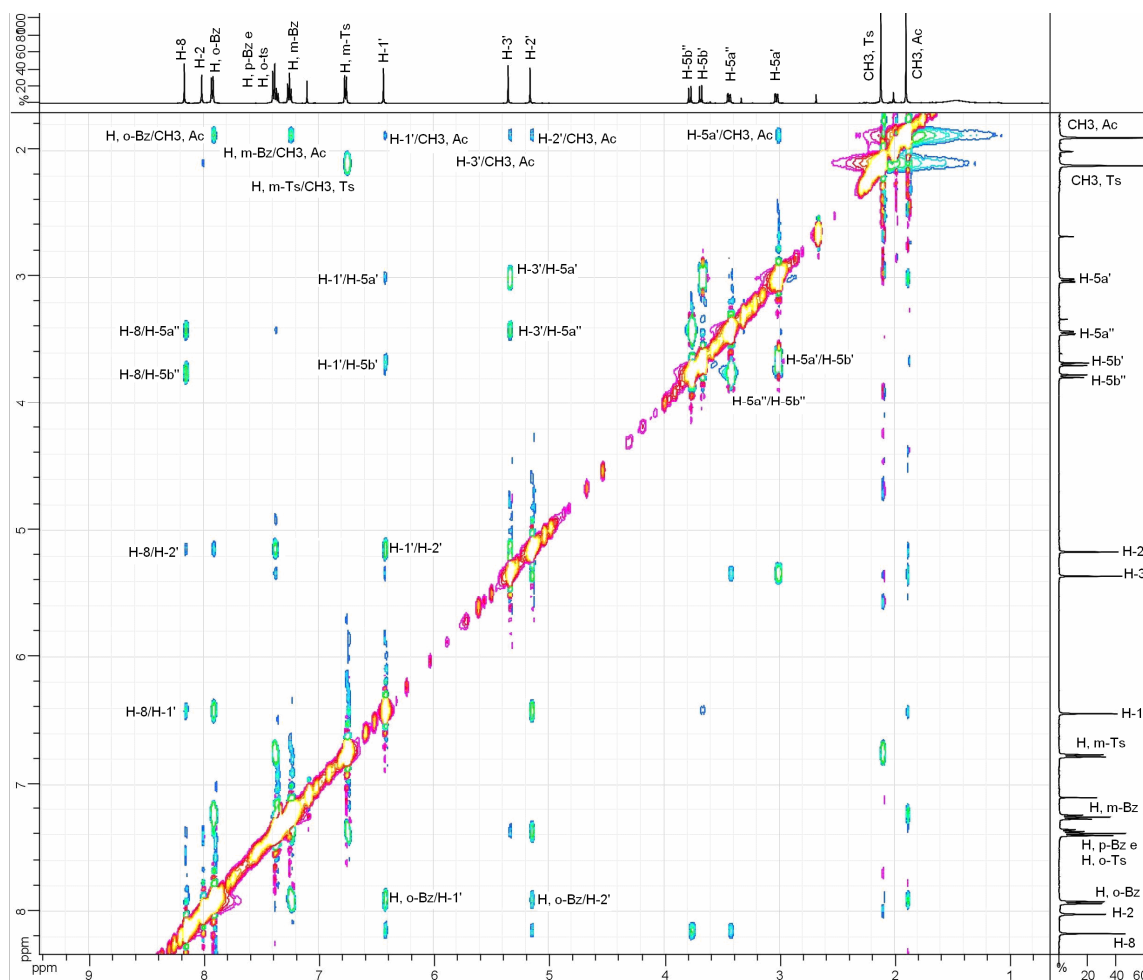


Figura 51. Mapa de contornos NOESY do composto **10a** (CDCl₃, 500 MHz).

No espectro de RMN de ¹³C do composto **10a** (figura 52) observou-se, dentre outros, um sinal em δ 20,8 ppm referente à existência de apenas um carbono metílico de acetila, evidenciando a reação de acoplamento com a base nitrogenada. Outra evidência da reação de nucleosidação é o sinal referente à C-1' em δ 92,5 ppm, estar em campo mais blindado do que C-1' no material de partida (δ 98,7 ppm).

A maior evidência de que a reação de acoplamento tenha ocorrido efetivamente é a presença de sinais de carbono referentes à base nitrogenada.

São exemplos os sinais em δ 114,6, 148,2 e 157,8 ppm referentes aos carbonos C-5, C-4 e C-6, respectivamente. Outra indicação é a presença de sinais referentes aos carbonos do grupo benzoíla ligado à base como, por exemplo, o sinal em δ 168,1 ppm referente à carbonila.

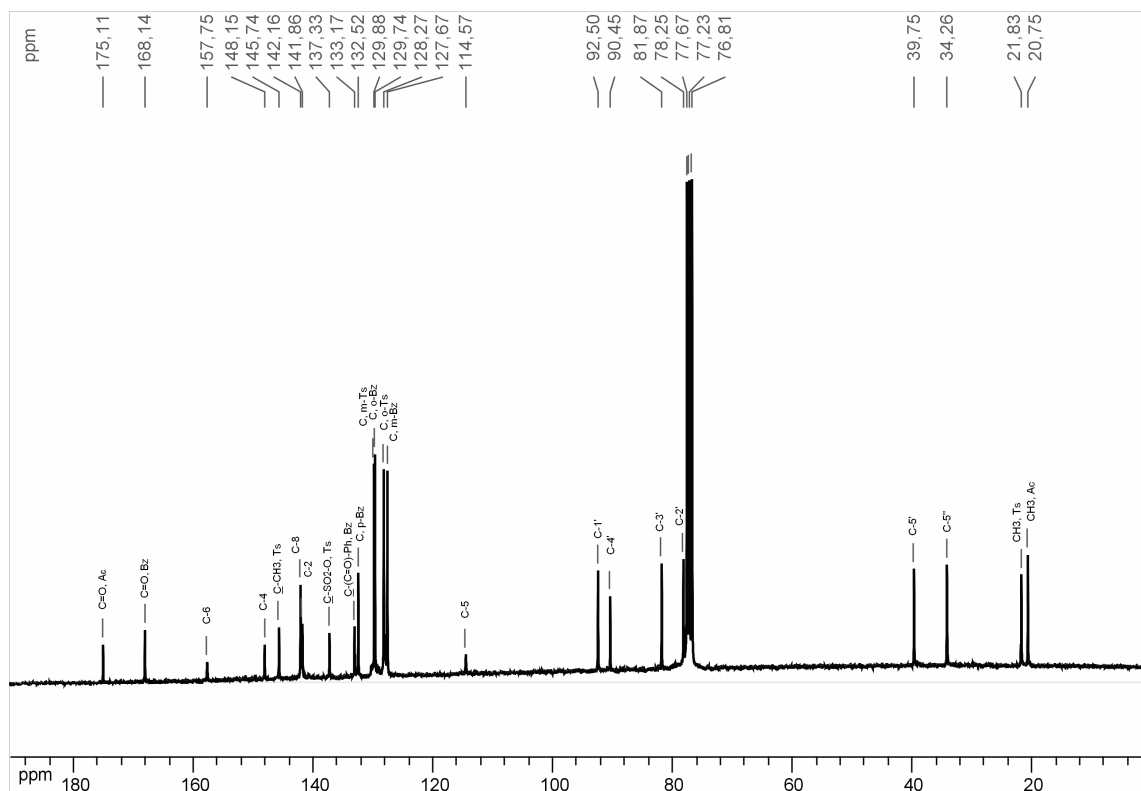


Figura 52. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **10a** (CDCl_3 , 100 MHz).

No espectro de DEPT 135 $^\circ$ (figura 53) observou-se, a presença dos sinais referentes aos carbonos hidrogenados, sendo que os sinais correspondentes aos carbonos metilênicos estão invertidos como, por exemplo, os sinais em δ 34,3 e 39,8 ppm referentes aos carbonos metilênicos do anel tetano.

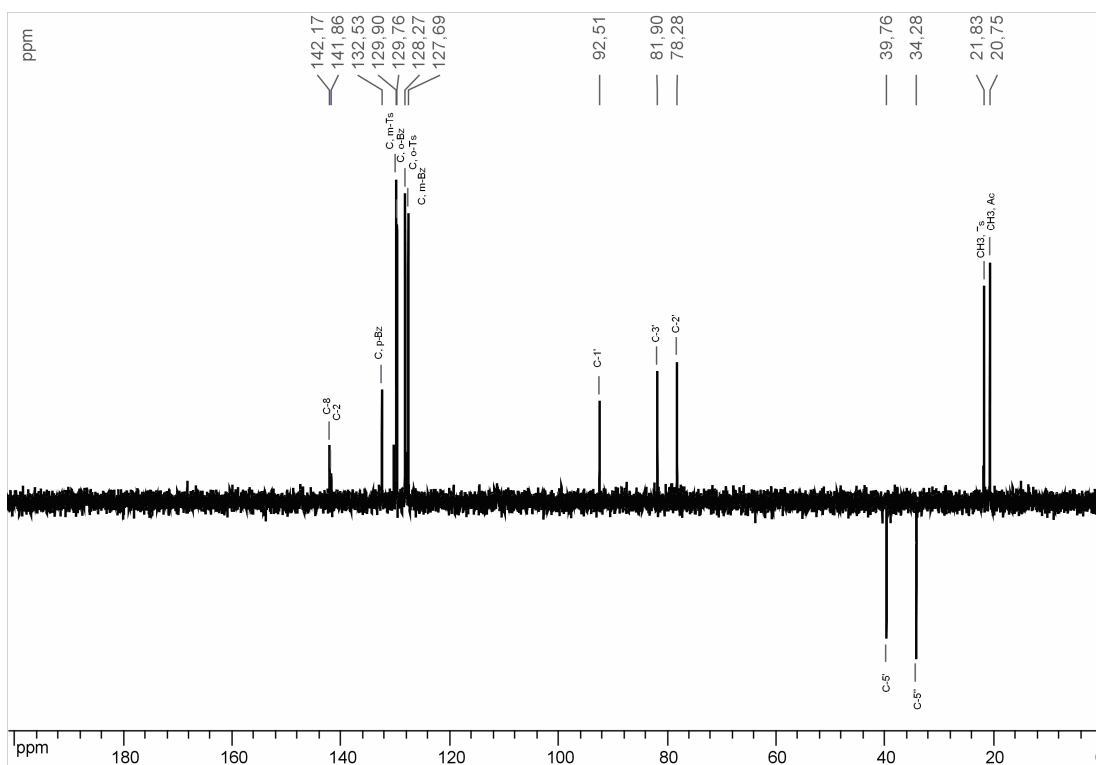


Figura 53. Espectro DEPT 135^o do composto **10a**.

A técnica de dupla dimensão denominada HMQC permite observar a correlação entre os sinais dos prótons e os sinais dos carbonos. Por intermédio do mapa de contorno HMQC de **10a** pôde-se estabelecer a origem dos acoplamentos escalares entre os hidrogênios já atribuídos e os carbonos que se desejava atribuir.

Logo se tem que, H-5a' e H-5b' possuem correlação com o sinal de ^{13}C em δ 39,8 ppm, denominado então C-5'.

Os hidrogênios H-5a'' e H-5b'' possuem correlação com o sinal de ^{13}C em δ 34,3 ppm, denominado então C-5''.

O hidrogênio H-2 possui mancha de correlação com o sinal de ^{13}C em δ 141,9 ppm, denominado então C-2.

O hidrogênio H-8 possui mancha de correlação com o sinal de ^{13}C em δ 142,2 ppm, denominado então C-8.

As outras correlações estão indicadas na figura 54 representada pelo mapa de contornos HMQC de **10a**,

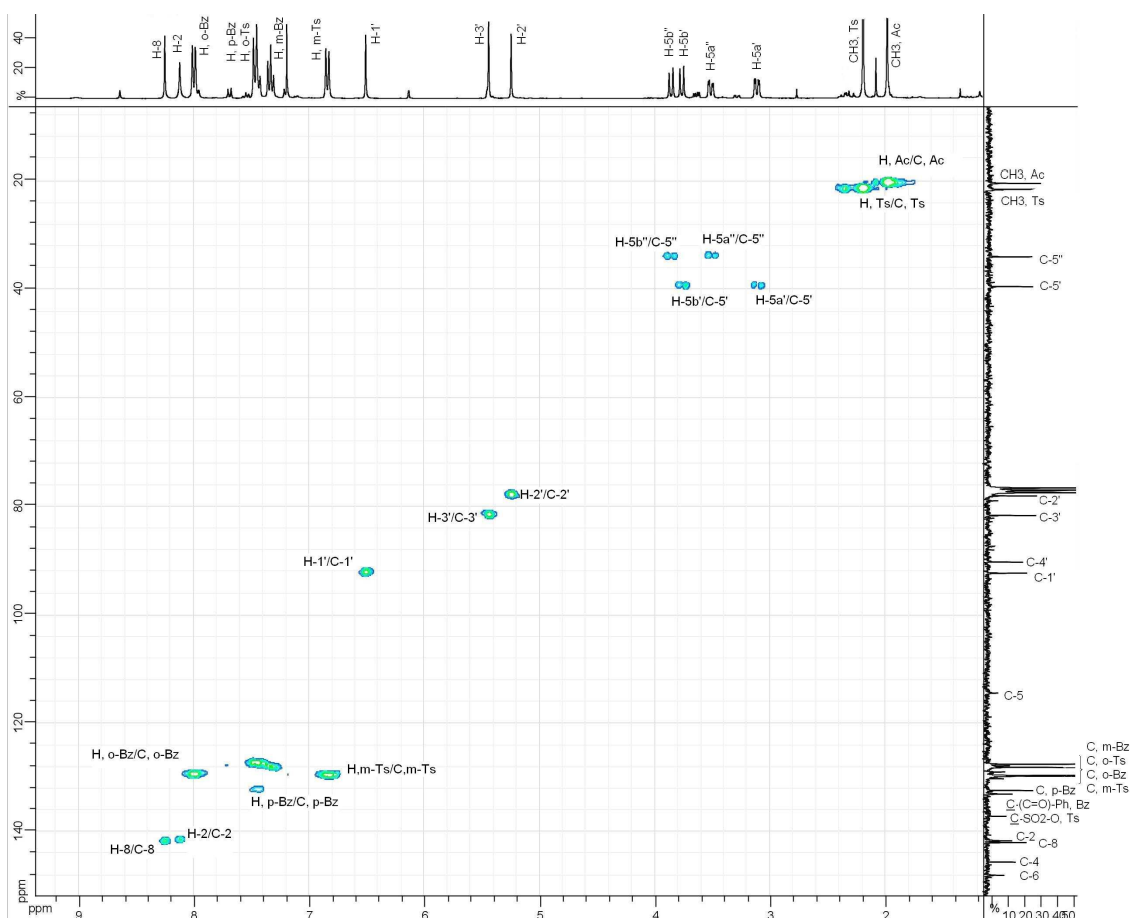


Figura 54. Mapa de contornos HMBC do composto **10a**.

Análise dos dados dos espectros do isômero minoritário, **10b**.

No espectro de infravermelho do composto **10b** (figura 55) observa-se a presença de dois sinais em 1755 e 1633 cm^{-1} referentes às carbonilas de éster do grupo acetila e de amida do grupo benzoíla, respectivamente, indicando a presença das porções carboidrato e base nitrogenada na molécula, evidenciando a efetividade da reação de acoplamento.

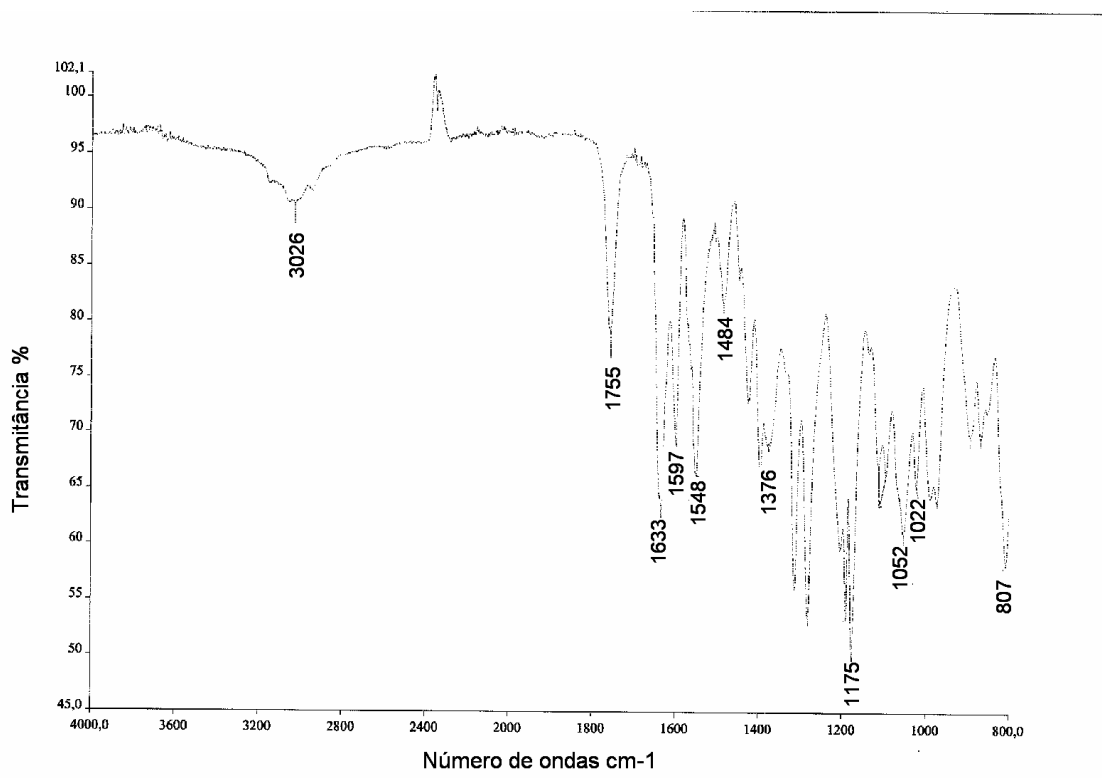


Figura 55. Espectro de IV do composto **10a**.

Assim como no espectro de RMN de ^1H do composto **10a** no espectro de RMN de ^1H do composto **10b** (figura 56), observou-se, dentre outros sinais, os referentes à confirmação da reação de acoplamento. Uma forte indicação de se tratar do isômero alfa advém do sinal referente ao hidrogênio H-1' do anel furanosídico, pois o simpleto em δ 6,93 ppm referente à H-1' aparece mais desblindado do que o H-1' do composto na conformação em β , composto **10a**.

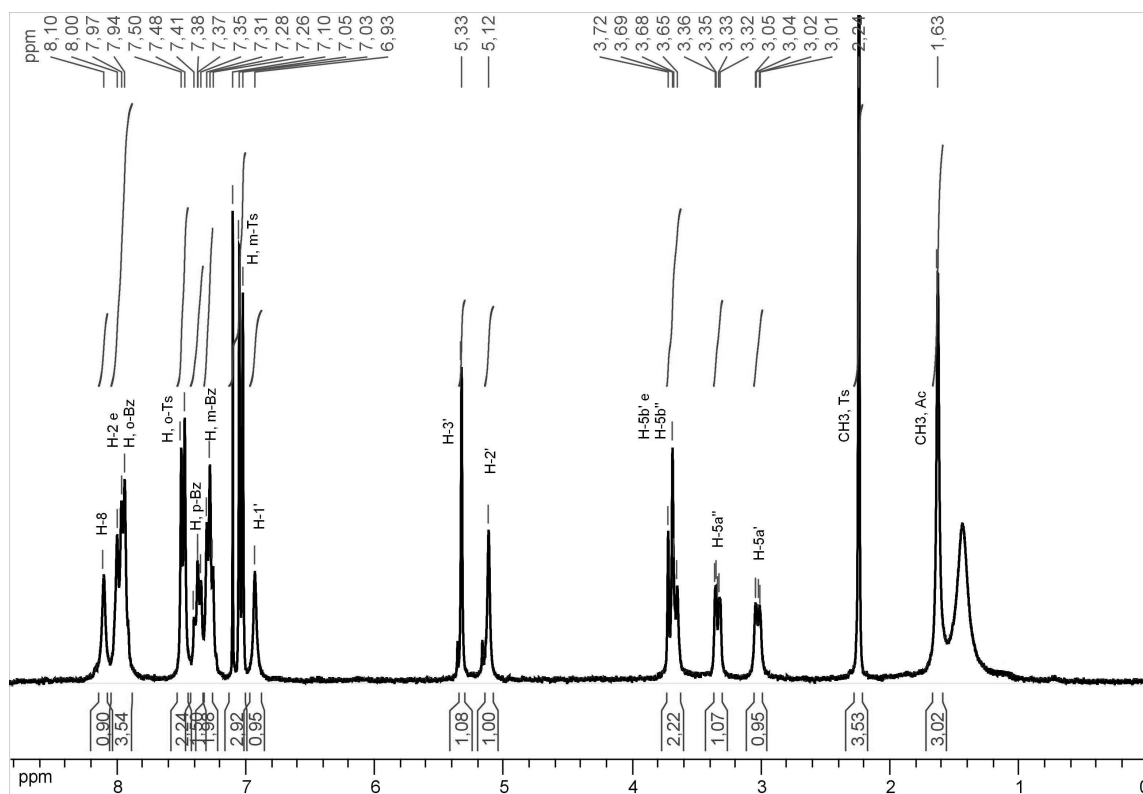


Figura 56. Espectro de RMN de ^1H do composto **10b** (CDCl_3 , 500 MHz).

Por intermédio do mapa de contornos COSY do composto **10b** (figura 57) pôde-se estabelecer a origem de acoplamentos escalares, observados no espectro de RMN de ^1H . As correlações estão apresentadas na figura representada pelo mapa de contornos COSY do composto **10b**.

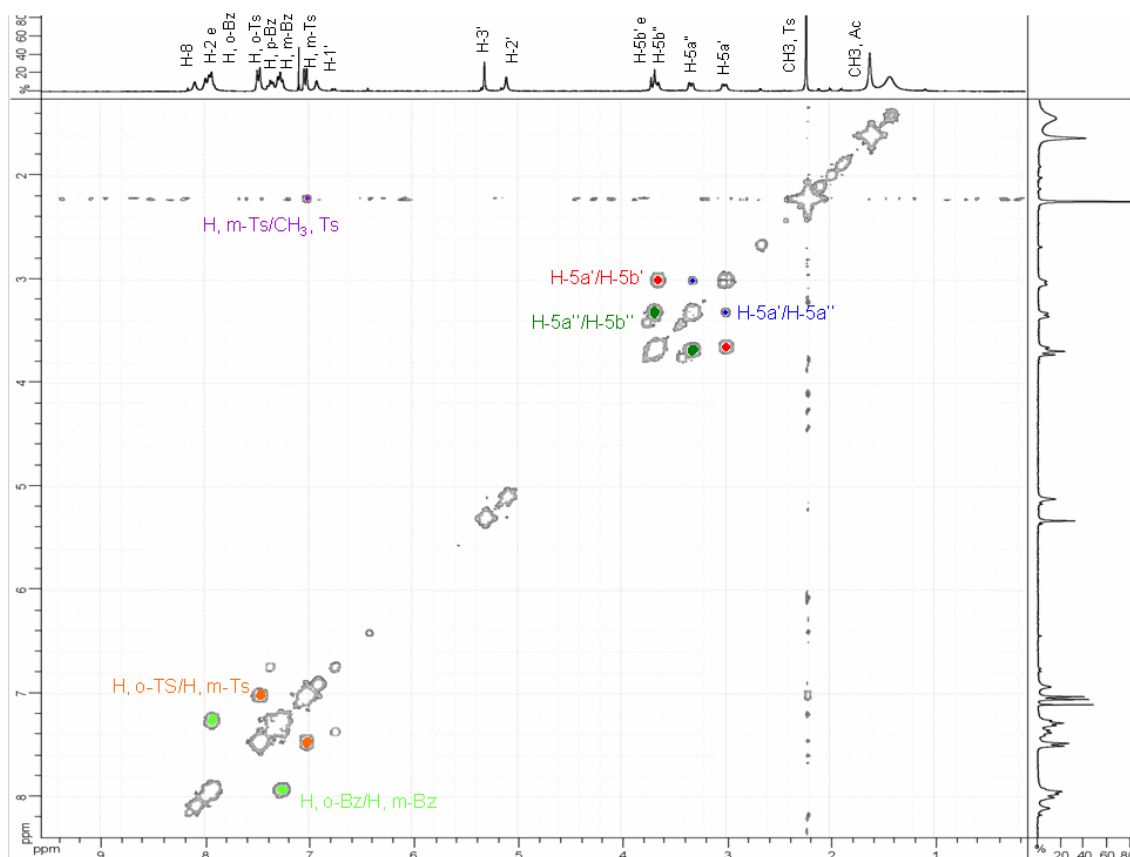


Figura 57. Mapa de contornos COSY do composto **10b** (CDCl₃, 500 MHz).

O espectro de RMN de ¹³C do composto **10b** (figura 58) confirma as atribuições realizadas para o composto **10a**.

A maior diferença observada entre o espectro de **10b** (isômero α) e **10a** (isômero β) é que o sinal referente ao carbono C-1' do anel furanosídeo, no espectro de **10b** (91,0 ppm), aparece mais blindado do que no espectro do composto **10a** (93,0 ppm).

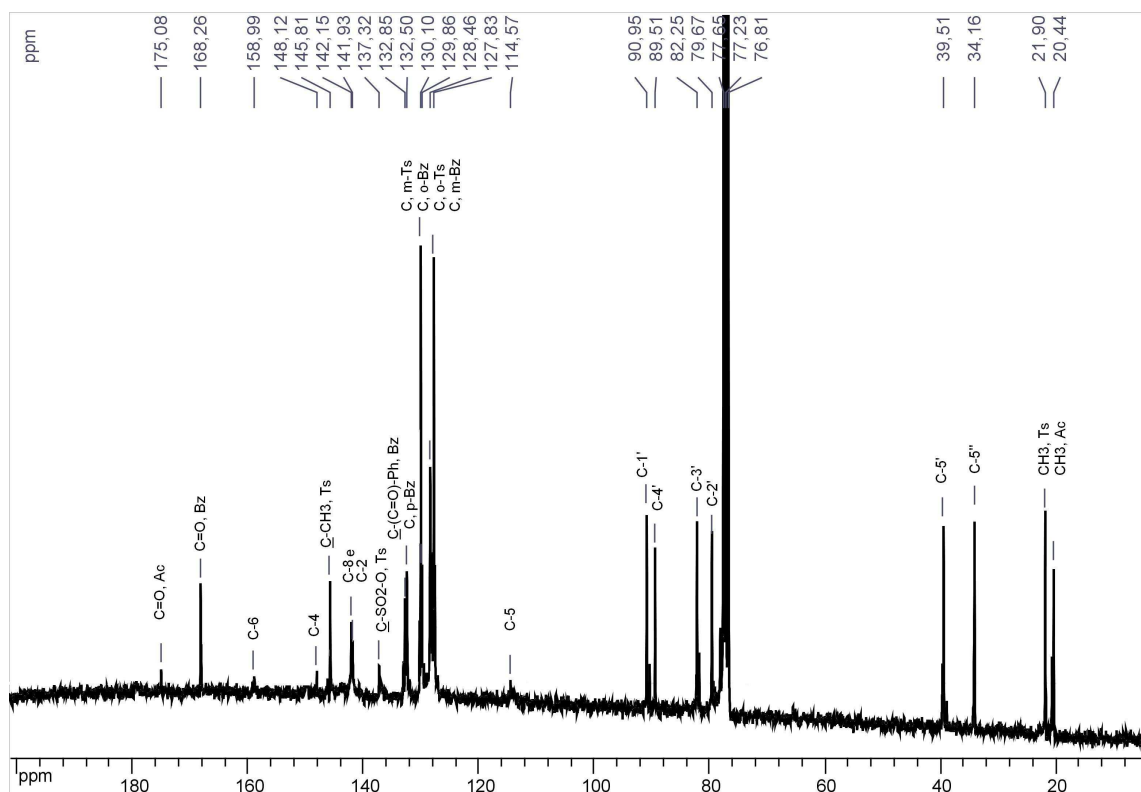


Figura 58. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **10b** (CDCl_3 , 100 MHz).

Por intermédio do mapa de contornos HMQC de **10b**, pôde-se estabelecer a origem dos acoplamentos escalares entre os hidrogênios já atribuídos e os carbonos que se desejava atribuir.

Logo temos que, H-5a' e H-5b' possuem correlação com o sinal de ^{13}C em δ 39,5 ppm, denominado então C-5'.

Os hidrogênios H-5a'' e H-5b'' possuem correlação com o sinal de ^{13}C em δ 34,2 ppm, denominado então C-5''.

O hidrogênio H-8 possui mancha de correlação com o sinal de ^{13}C em δ 142,2 ppm, denominado então C-8.

As outras correlações estão indicadas na figura representada pelo mapa de contornos HMQC de **10b** (figura 59).

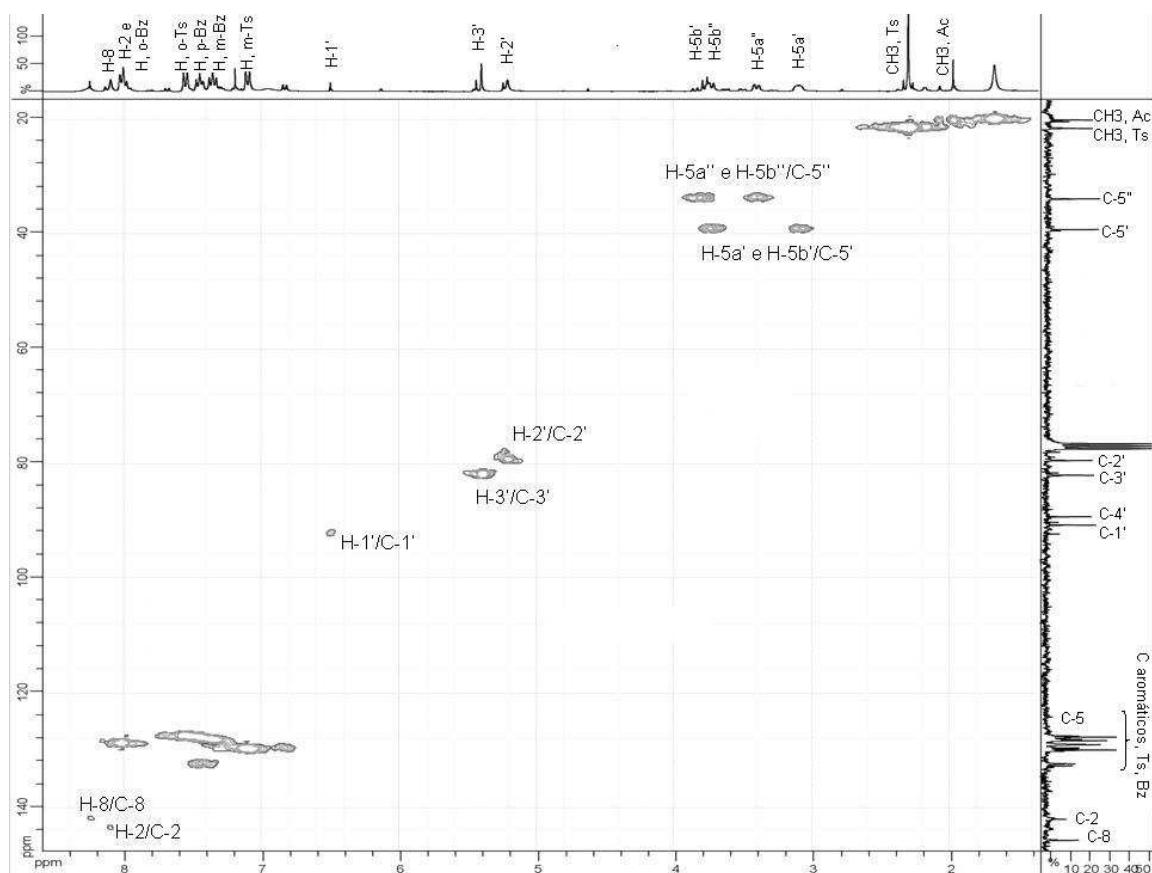
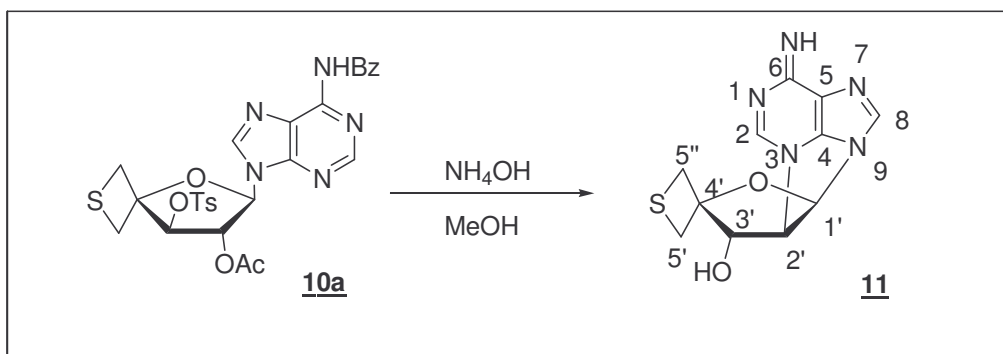


Figura 59. Mapa de contornos HMQC do composto **10b**.

3.11 – Síntese e Caracterização de 9,2'-anidro-[4',4'-C-tietano- β -D-eritrofuransil]-adenina **11**

Esta etapa da síntese consiste na remoção dos grupos tosila, acetila e benzoíla do composto **10a**. É uma reação de desproteção e foi utilizada a metodologia clássica, pelo tratamento com hidróxido de amônio em metanol²² (esquema 13).



Esquema 13

Vale ressaltar que a reação de desproteção resultou em um produto de ciclização inesperado, produzindo um 2'-anidro nucleosídeo.

Sugere-se, como proposta de mecanismo (figura 60) que primeiramente ocorre a deproteção do grupo benzoíla e do grupo acetila, conforme esperado, resultando no intermediário **A**. Então, como há um bom grupo abandonador em C-3', o alcóxido em C-2' realiza uma substituição nucleofílica interna com a liberação do grupo tosila, resultando em uma epoxidação (intermediário **B**). Finalmente, a partir de um ataque do par de elétrons não-ligantes do nitrogênio em N-3, tem-se a abertura do epóxido e formação do composto **11**.

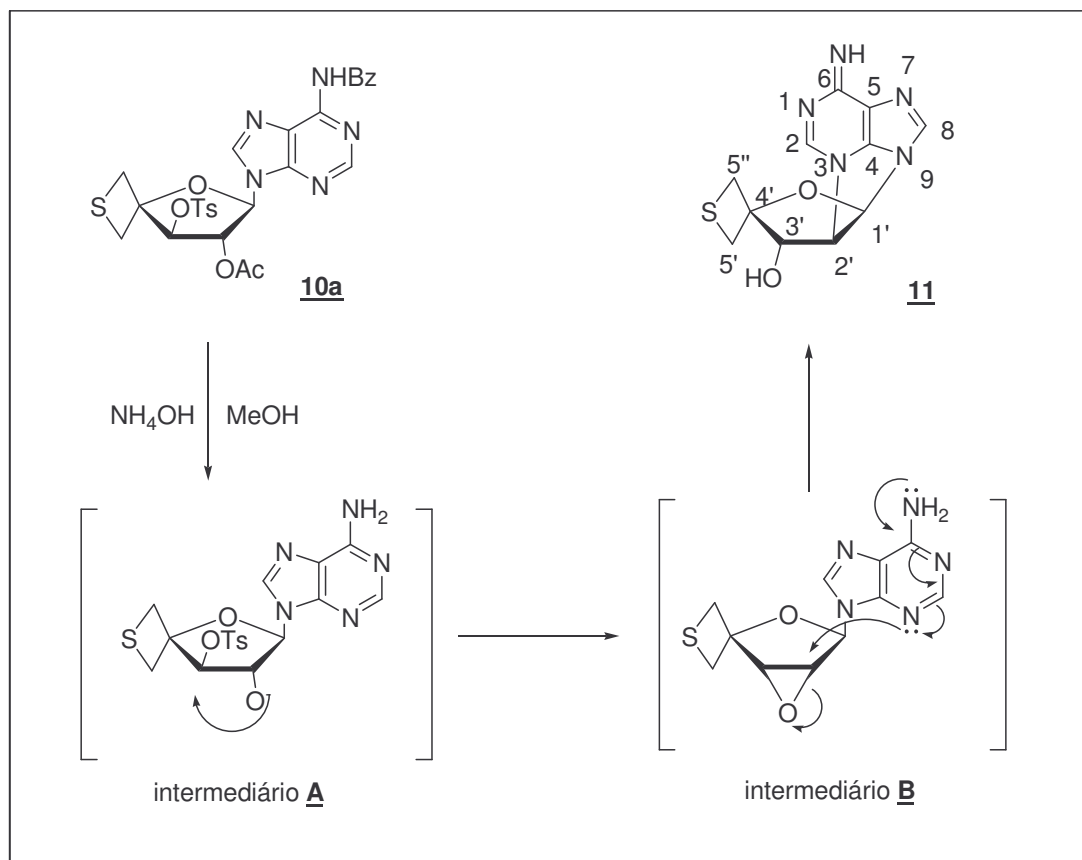


Figura 60. Mecanismo de reação proposto para a síntese de **11**.

O composto **11** foi obtido em 46,6% de rendimento e caracterizado pela análise de seus espectros de RMN de ¹H e de ¹³C, espectro de massas e mapas de contornos COSY e NOESY.

No espectro de RMN de ¹H do composto **11** (figura 61) como não se observou mais os simpletos referentes aos hidrogênios metílicos do grupo toсила, temos mais uma evidência de que a reação de desproteção e ciclização foi efetiva.

Em δ 7,97 e 8,25 ppm (1H cada) temos dois simpletos referentes à H-2 e H-8 da base nitrogenada, respectivamente. Como não há presença de outros hidrogênios aromáticos, indica-se que a reação de desproteção dos grupos toсила e benzoíla foi efetiva. Vale ressaltar que o deslocamento do sinal referente à H-2' δ 4,69 ppm está mais blindado do que o sinal referente à H-3' δ 4,77 ppm, o que não seria esperado para um composto de simples desproteção. A blindagem de H-

2' se deve ao fato do mesmo estar ligado à purina. Além disso, tem-se o acoplamento H-2' e H-1' ($J = 6,0$ Hz) confirmado pelo cálculo das constantes de acoplamento, não observado anteriormente no material de partida.

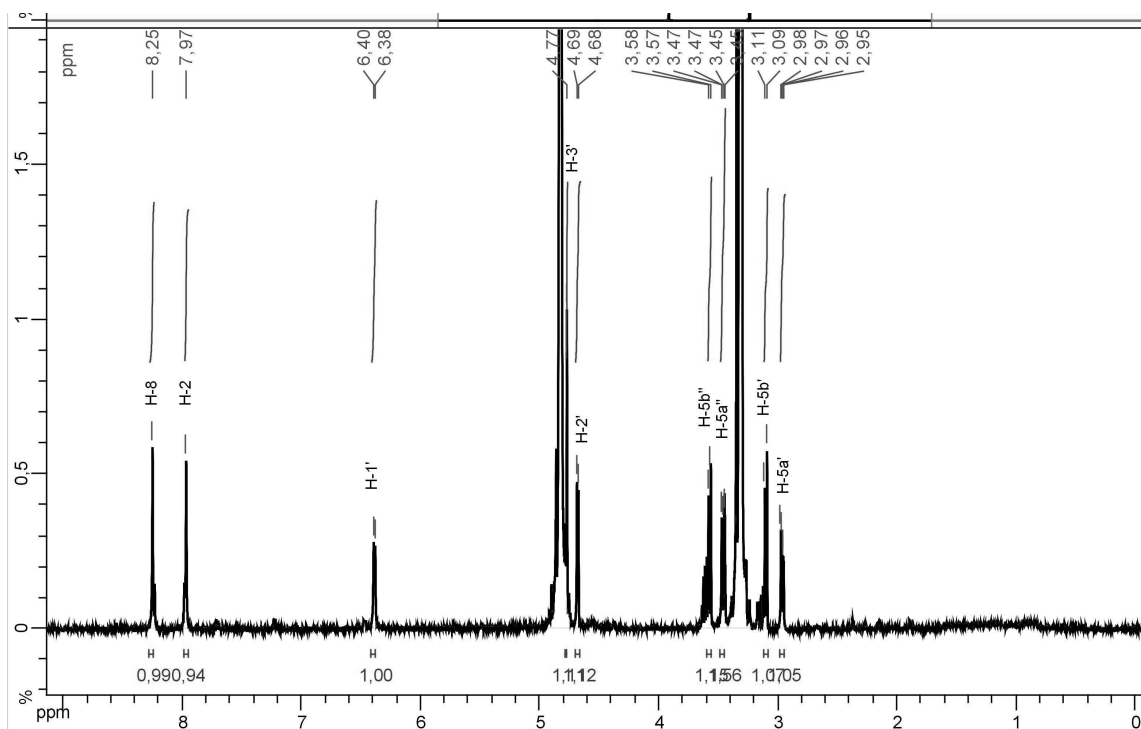


Figura 61. Espectro de RMN de ^1H do composto **11** (CD_3OD , 500 MHz).

Por intermédio do mapa de contornos COSY do composto **11** (figura 62) pôde-se estabelecer a origem dos acoplamentos escalares, observados no espectro de RMN de ^1H .

Observou-se, que o sinal em δ 2,95 ppm (1H, H-5a') possui mancha de correlação com o sinal em δ 3,10 ppm (1H, H-5b'). Observou-se também que o sinal em δ 3,45 ppm (1H, H-5a'') possui mancha de correlação com o sinal em δ 3,57 ppm (1H, H-5b''). Verificou-se também que o sinal em δ 4,69 ppm (1H, H-2') possui mancha de correlação com o sinal em δ 6,39 ppm (1H, H-1'). O que confirma as correlações já identificadas pelas análises das constantes de acoplamento do espectro de RMN de ^1H .

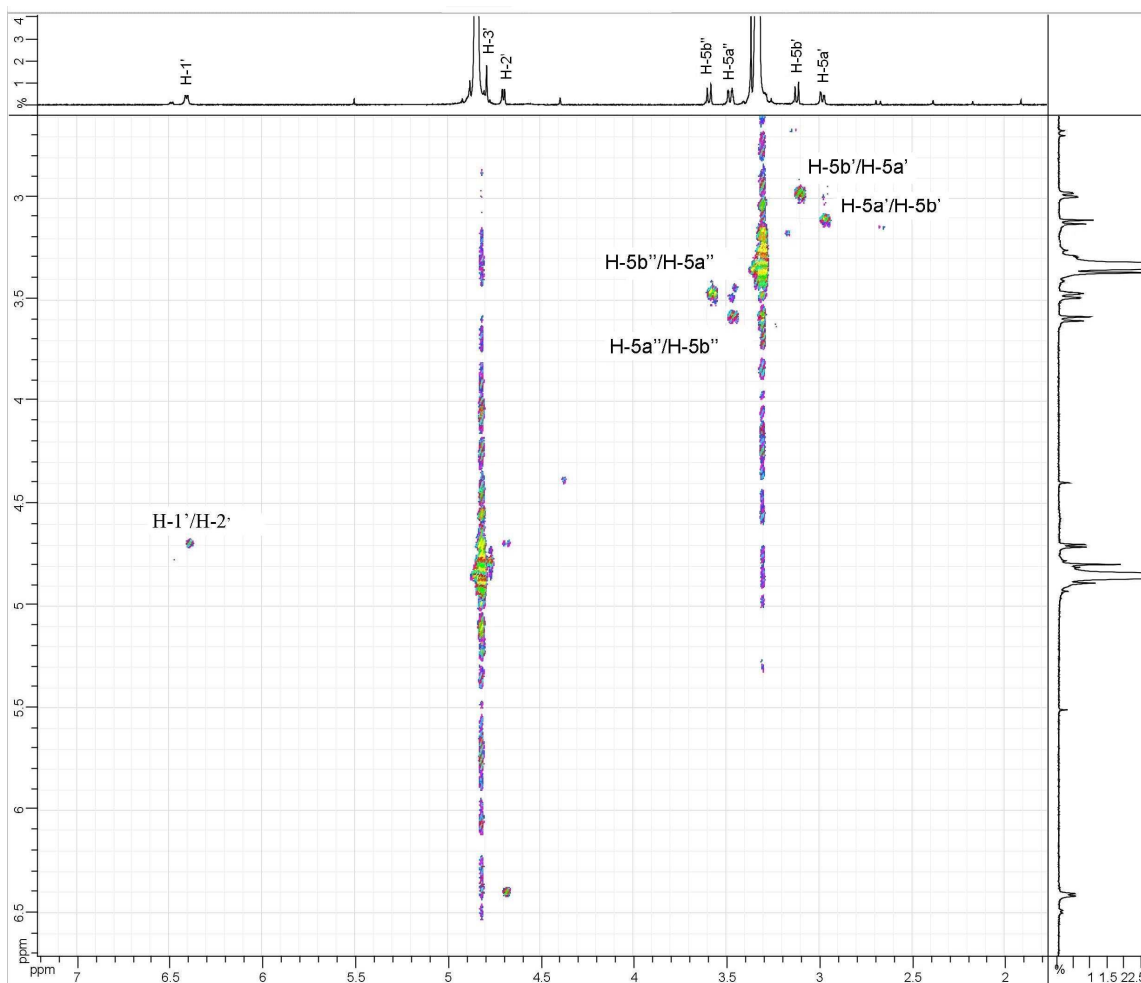


Figura 62. Mapa de contornos COSY do composto **11** (CD₃OD, 500 MHz).

Pela análise do mapa de contornos NOESY do composto **11** (figura 63) pôde-se estabelecer a origem das interações à longa distância podendo, desta forma, tentar descrever a maneira como a molécula se porta no espaço.

É interessante notar que a mancha de correlação entre H-1' e H-8, demonstra o acoplamento do açúcar com a base nitrogenada.

As manchas de correlação estão todas apresentadas na figura abaixo.

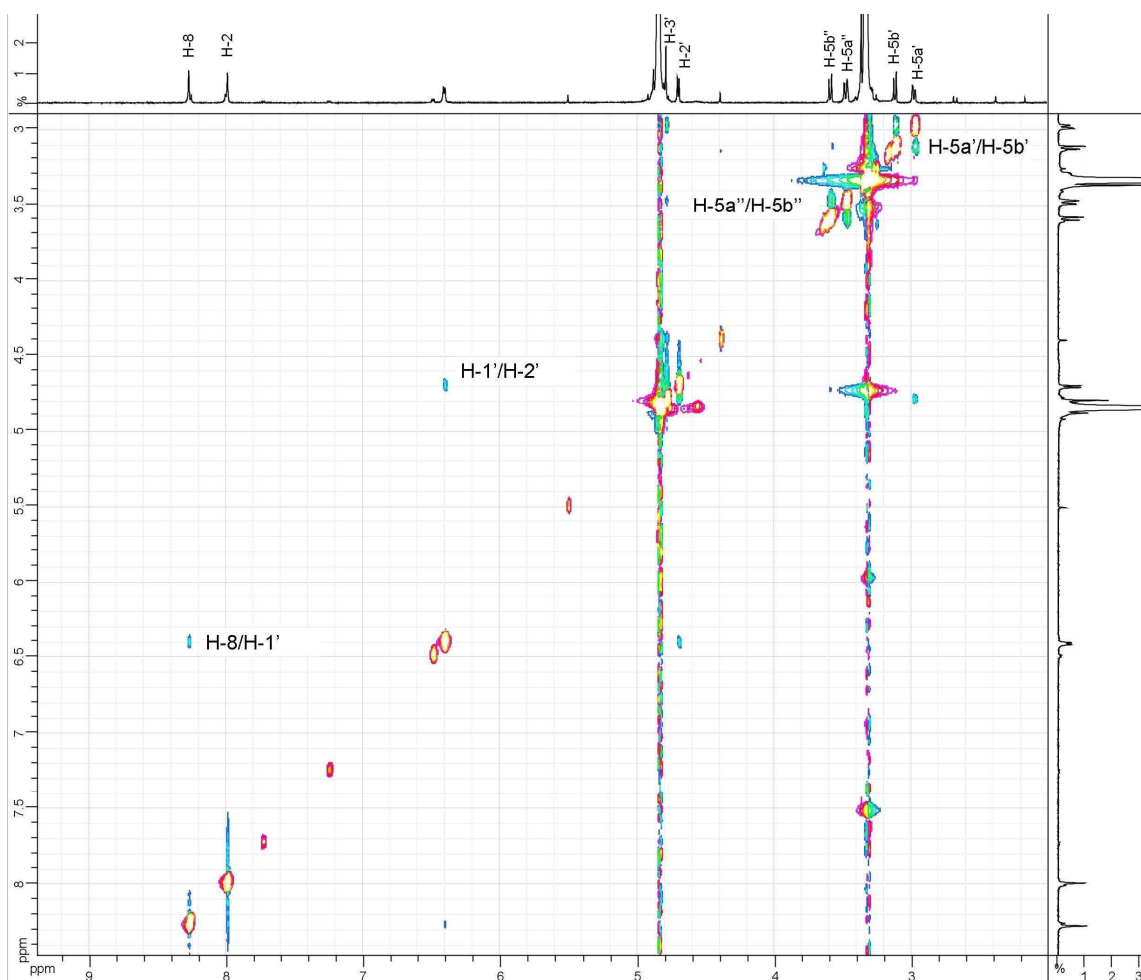


Figura 63. Mapa de contornos NOESY do composto **11** (CD₃OD, 500 MHz).

No espectro de RMN de ¹³C do composto **11** (figura 64) observou-se, dentre outros, sinais referentes ao anel tetano, como em δ 34,0 e 39,3 ppm referentes aos carbonos C-5' e C-5''.

Temos os sinais referentes ao anel furanosídeo como, por exemplo, os sinais em δ 72,6 e 78,1 ppm referentes aos carbonos C-2' e C-3', respectivamente. Além disso, tais sinais estão em campos mais desblindados, possivelmente evidenciando a saída dos grupos acetila e tosila que estavam em C-2' e C-3'.

Na região de sinais de carbonos aromáticos só há a presença dos carbonos referentes à base nitrogenada como, por exemplo, em δ 116,5 e 153,5 ppm correspondentes à C-5 e C-6 respectivamente. Não há sinais dos carbonos referentes ao grupo tosila, benzoíla e nem do acetila.

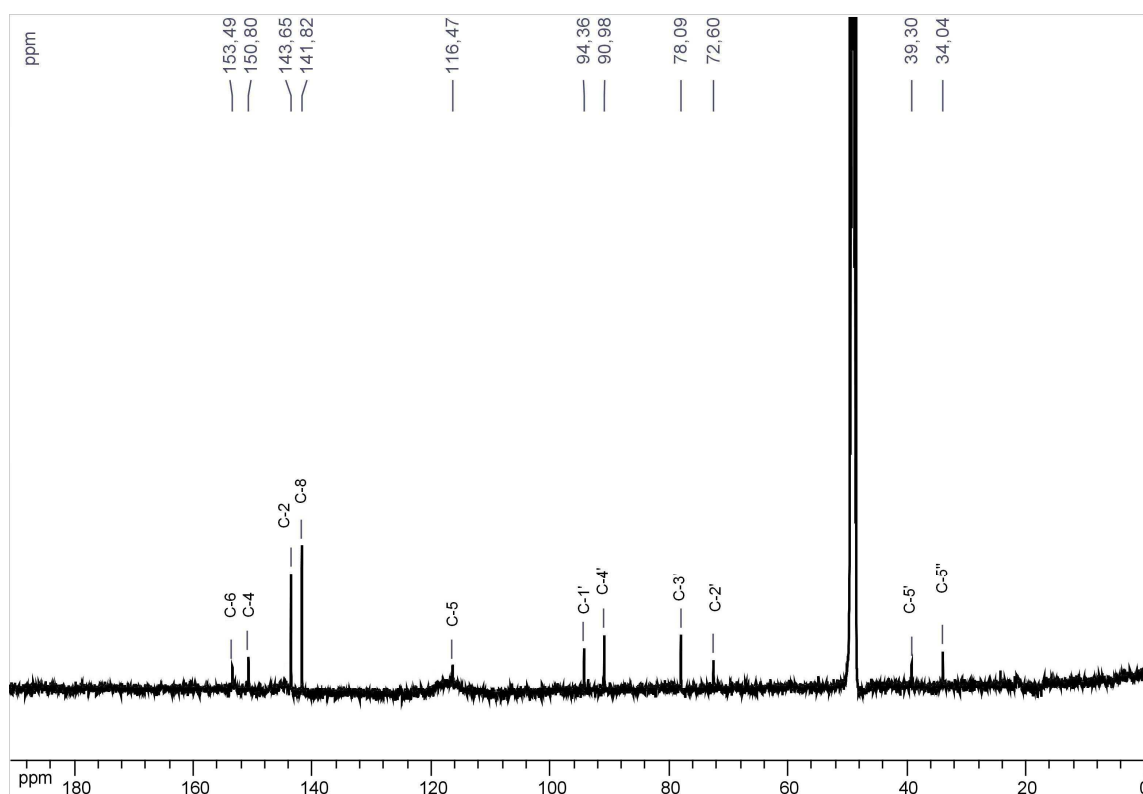


Figura 64. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **11** (CD_3OD , 100 MHz).

O espectro de massas confirma a massa molar do composto **11** (figura 65) com a presença de um pico que corresponde a 278,2 m/z, que está muito próximo do valor teórico $[\text{M} + \text{H}]^+ = 278,1$ m/z.

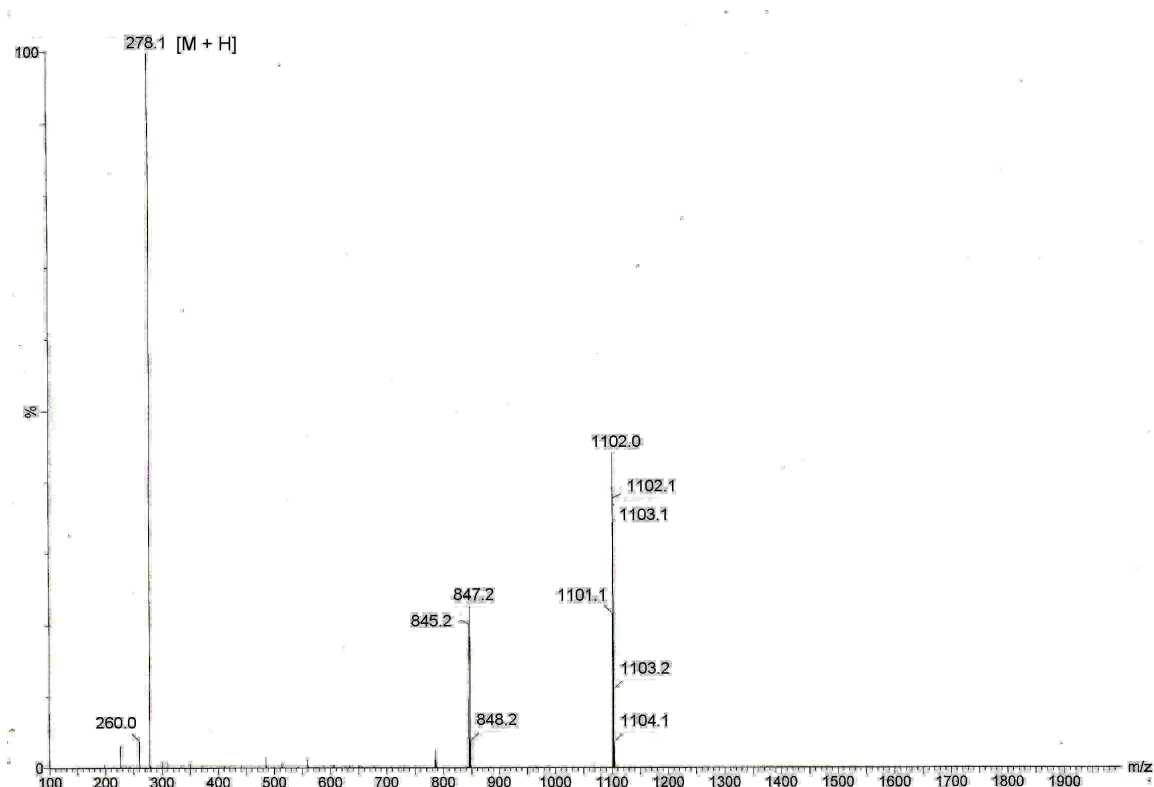


Figura 65. Espectro de massas do composto **11**.

A partir dos dados até agora apresentados, acredita-se que a molécula possui uma geometria espacial parecida com a descrita pela figura 66 abaixo.

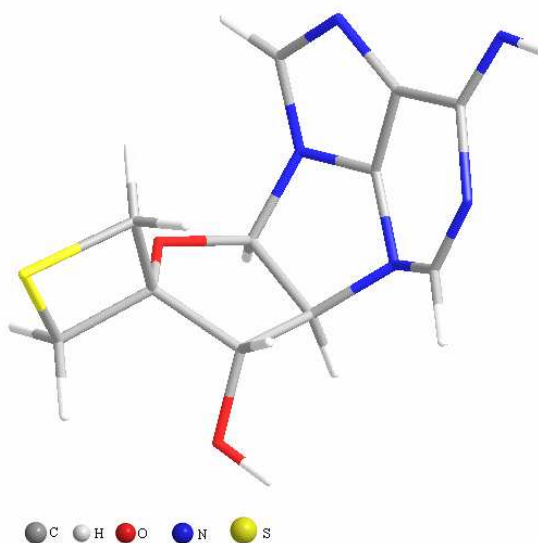
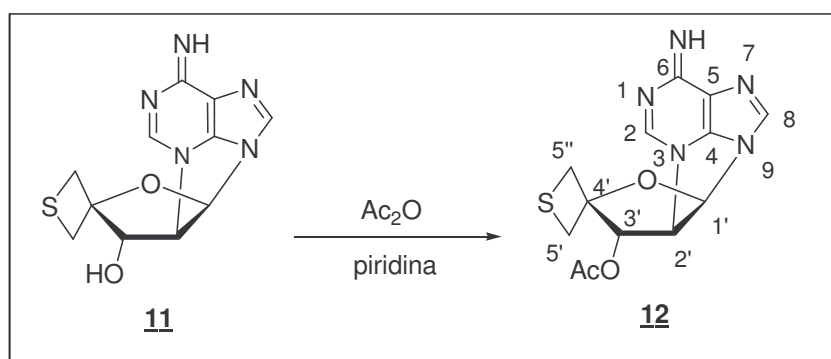


Figura 66. Possível conformação espacial do composto **11**.

3.12 – Síntese e Caracterização de 9,2'-anidro-[3'-O-acetil-4',4'-C-tietano-β-D-eritrofuranosil]-adenina 12

Esta etapa da síntese tem como objetivo a acetilação do produto 11, a fim de comprovarmos a estrutura proposta para o mesmo. Utilizou-se para tal a metodologia convencional, com anidrido acético e piridina (esquema 14).



Esquema 15

O composto 12 foi obtido em 90% de rendimento e caracterizado pela análise de seus espectros de RMN de ^1H e ^{13}C , pelo espectro de massas e pelos mapas de contornos HMQC e HMBC.

No espectro de RMN de ^1H do composto 12 (figura 67) observou-se, além de outros sinais, um simpleto em δ 2,28 ppm, o que confirma a presença de apenas um grupo acetila.

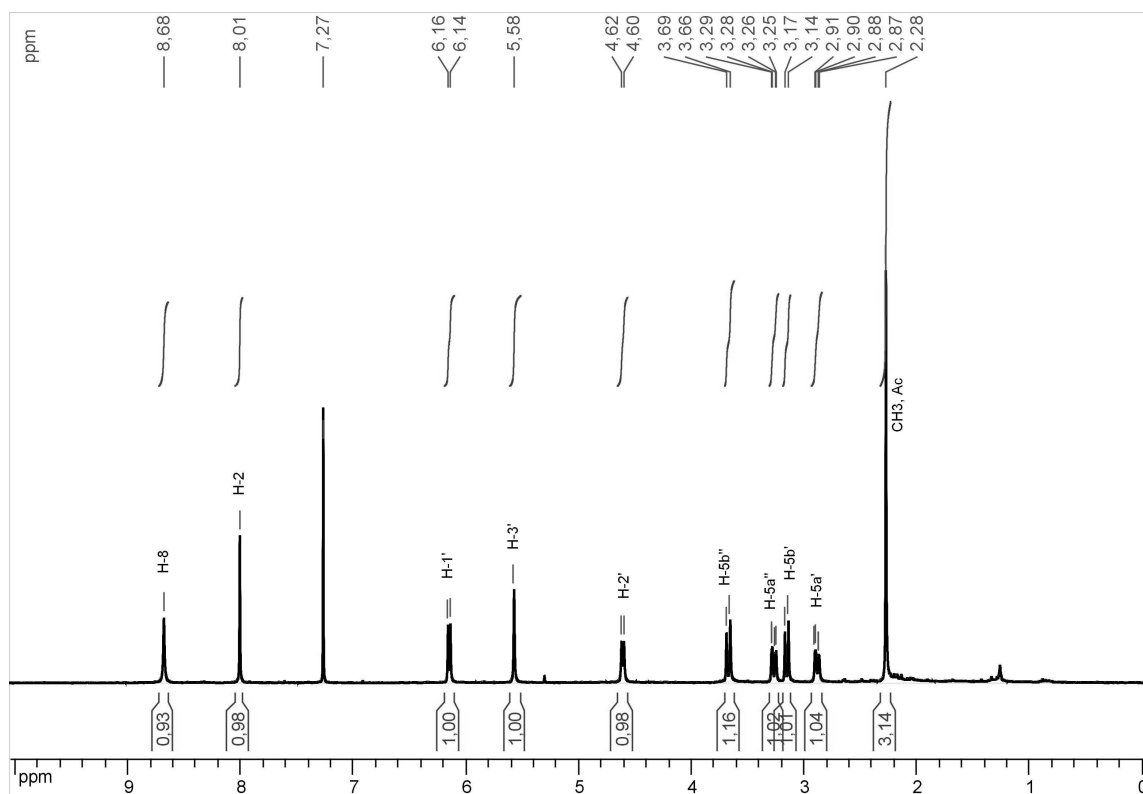


Figura 67. Espectro de RMN de ^1H do composto **12** (CDCl_3 , 500 MHz).

No espectro de RMN de ^{13}C do composto **12** (figura 68) observou-se, dentre outros, um sinal referente a um CH_3 de acetila em δ 21,3 ppm e um sinal em δ 170,7 ppm referente à carbonila do mesmo grupo acetila, comprovando a entrada de apenas um grupo acetila na molécula.

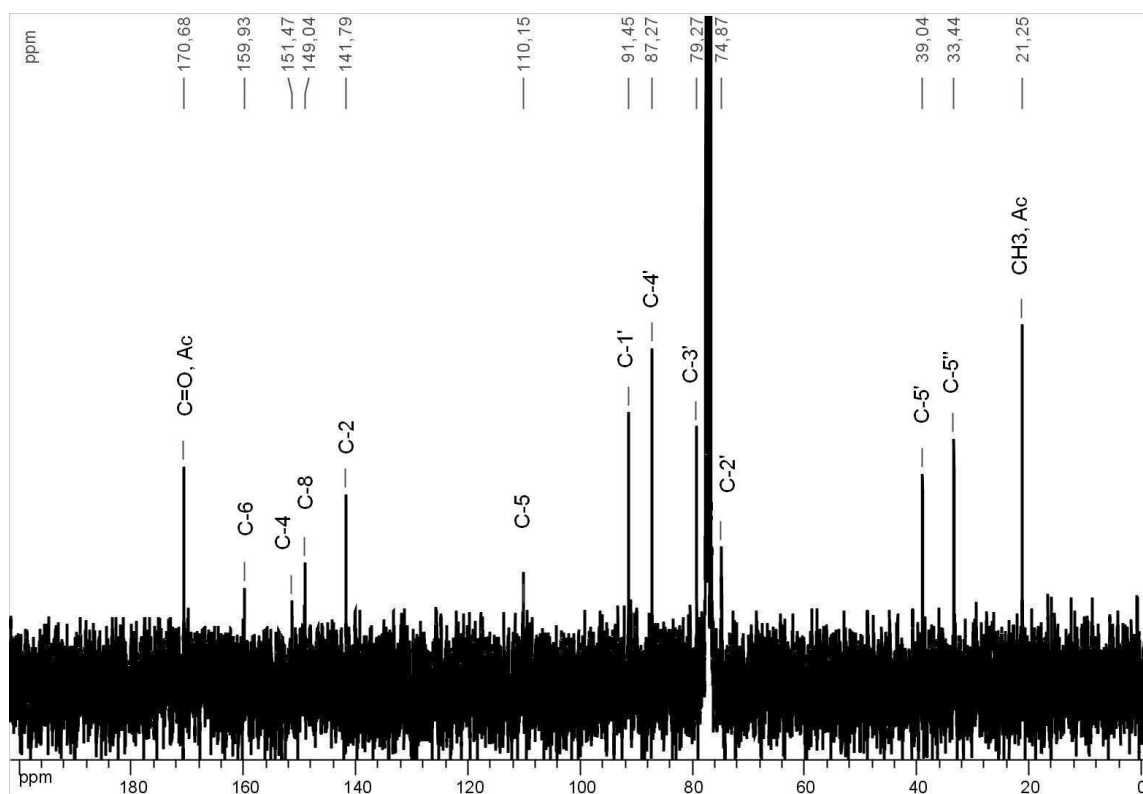


Figura 68. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **12** (CDCl_3 , 100 MHz).

Por intermédio do mapa de contorno HMQC de **12**, pôde-se estabelecer a origem dos acoplamentos escalares entre os hidrogênios já atribuídos e os carbonos que se desejava atribuir.

Logo se tem que, H-5a' e H-5b' possuem correlação com o sinal de ^{13}C em δ 39,1 ppm, denominado então C-5'.

Os hidrogênios H-5a'' e H-5b'' possuem correlação com o sinal de ^{13}C em δ 33,5 ppm, denominado então C-5''.

O hidrogênio H-2 possui mancha de correlação com o sinal de ^{13}C em δ 141,8 ppm, denominado então C-2.

O hidrogênio H-8 possui mancha de correlação com o sinal de ^{13}C em δ 149,1 ppm, denominado então C-8.

As outras correlações estão indicadas na figura 69 representada pelo mapa de contornos HMQC de **12**.

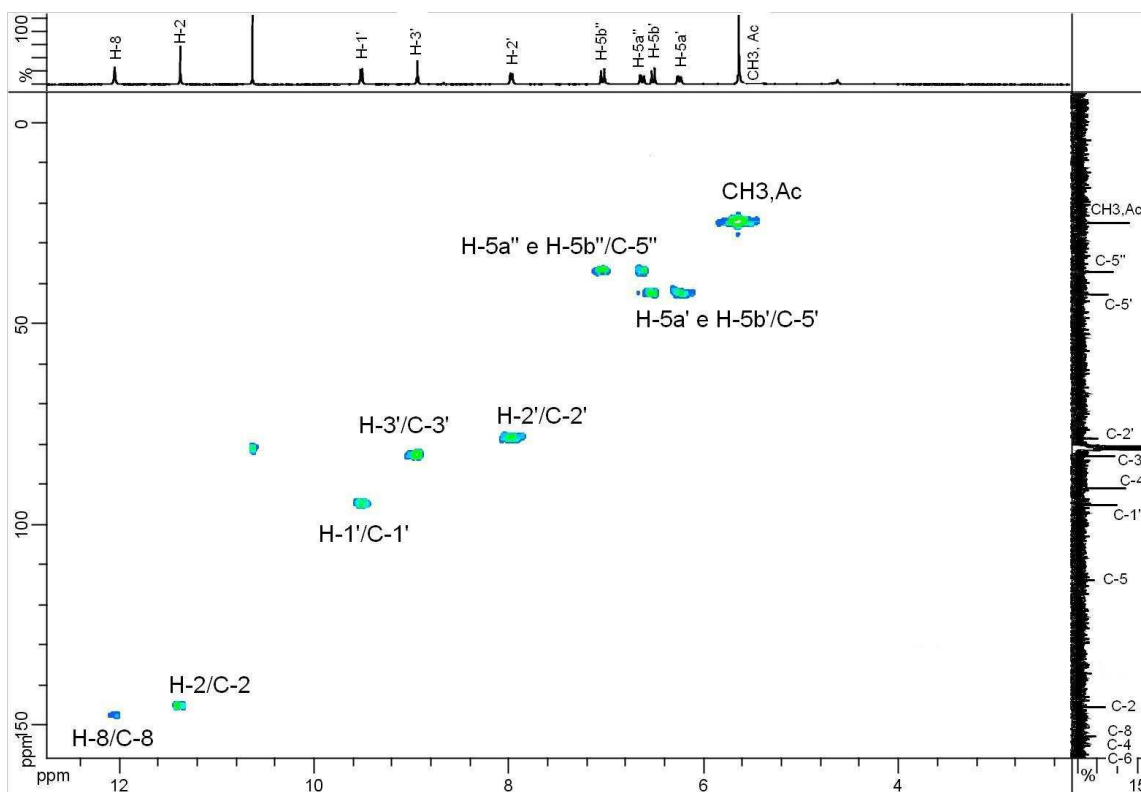


Figura 69. Mapa de contornos HMBC do composto **12**.

A técnica de dupla dimensão denominada HMBC é uma poderosa ferramenta que permite observar a correlação entre os núcleos dos prótons e os núcleos dos carbonos, separados por mais de uma ligação. Pode-se dizer que é um HMQC a longa distância. Por intermédio do mapa de contornos HMBC de **12** pôde-se estabelecer a formação do nucleosídeo cíclico em C-2', o que evidencia a estrutura proposta para o composto.

Logo, se tem que o hidrogênio H-2' possui mancha de correlação com o sinal de ^{13}C em δ 151,5 ppm, denominado C-4, o que comprova a existência de um anel entre C-2' e a base nitrogenada.

O hidrogênio H-1' possui mancha de correlação com o sinal de ^{13}C em δ 149,05 ppm, denominado C-8.

As outras correlações estão indicadas na figura 70 representada pelo mapa de contornos HMBC de **12**.

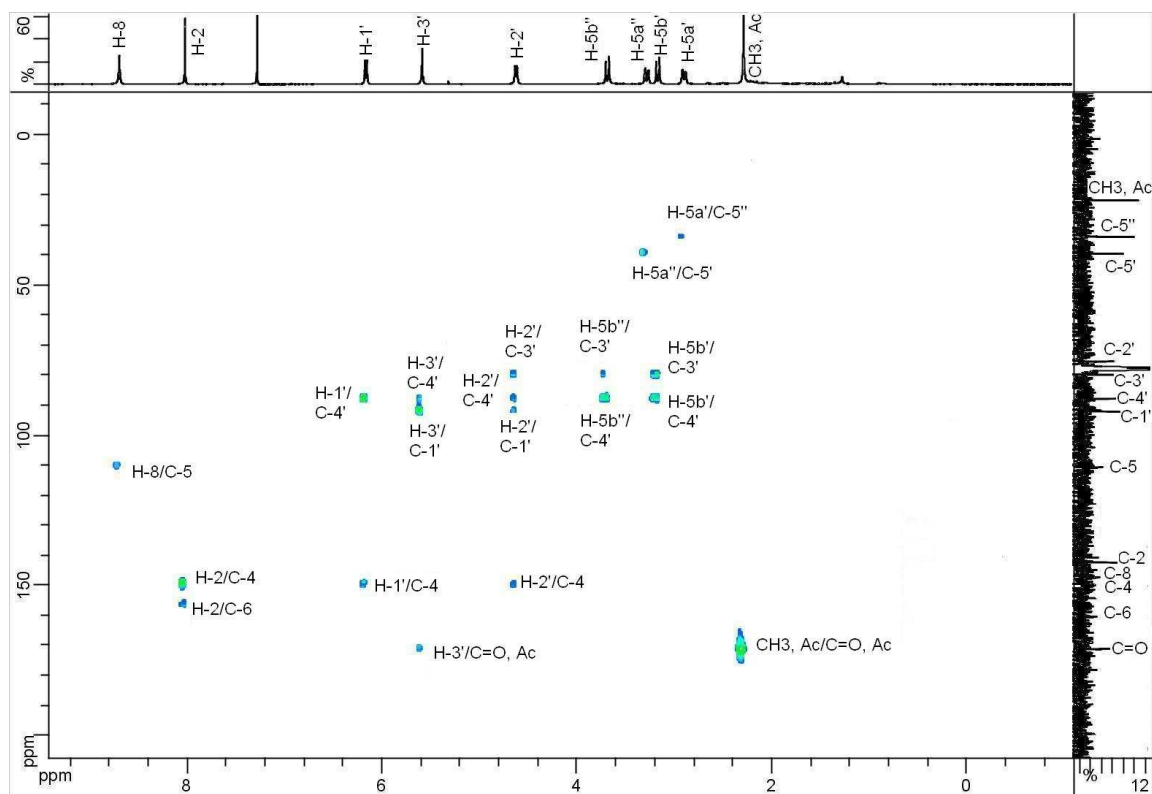


Figura 70. Mapa de contornos HMBC do composto **12**.

No espectro de massas do composto **12** (figura 71) verificou-se a presença de um pico que corresponde à $[M + Na]^+ = 342,0$ m/z e um pico $[M + H]^+ = 320,1$ m/z, o que evidencia a formação de um produto monoacetilado, que por final sugere a formação de um nucleosídeo cíclico em 2'.

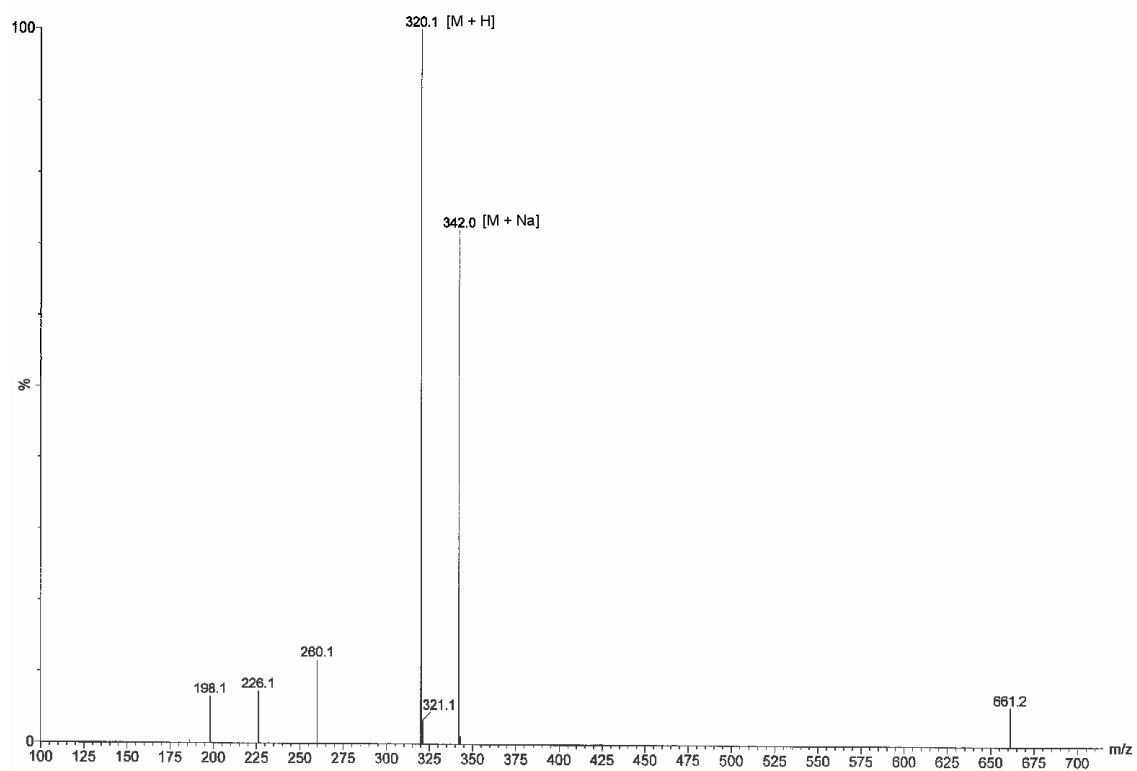


Figura 71. Espectro de massas do composto **12**.

Capítulo 4

Reações tentativas

4. Reações tentativas

Introdução:

Este capítulo descreve de forma breve, algumas reações e tentativas que não obtiveram sucesso ou que levaram a produtos com baixo rendimento, com as quais se visava obter a inversão de configuração da hidroxila em C-3 do anel furanosídico. Esta inversão de configuração em C-3 levaria a obtenção de análogos da MTA (figura 72). Estas tentativas foram essenciais na busca da melhor metodologia, por fim adotada.

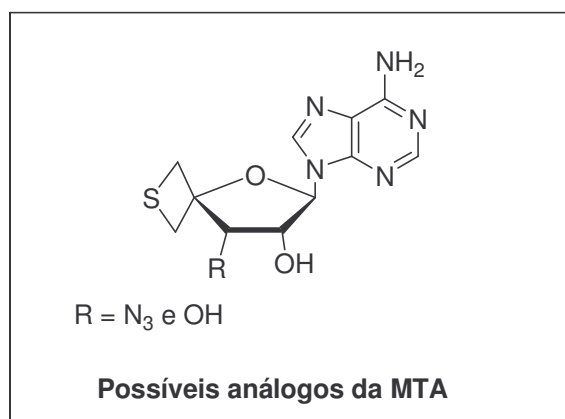
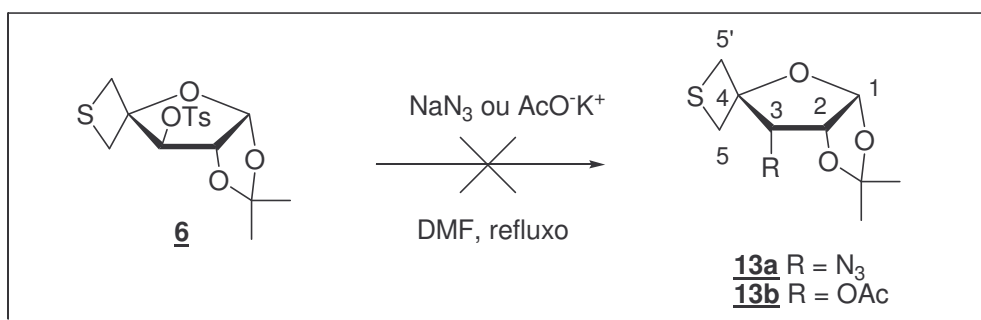


Figura 72. Análogos almejados da MTA.

4.1 – Tentativa de síntese do 3-desoxi-3-azido-1,2-*O*-isopropilideno-4,4-*C*-tietano- α -D-eritrofuranoose **13a** e 3-*O*-acetil-1,2-*O*-isopropilideno-4,4-*C*-tietano- α -D-eritrofuranoose **13b**

Esta reação consiste na tentativa de inversão de configuração da posição C-3, através de ataque nucleofílico via S_N2. Para tal inversão foram utilizados como nucleófilos a azida sódica e o acetato de potássio.

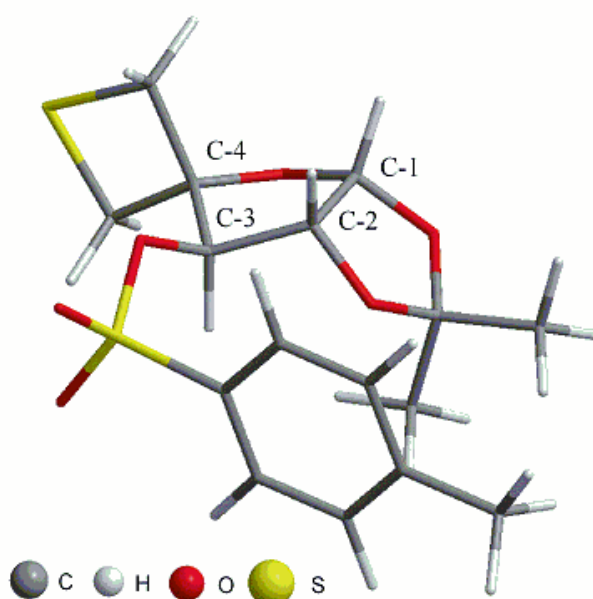
A tentativa de síntese dos compostos **13a** e **13b** foi realizada a partir da reação do intermediário **6** com o nucleófilo apropriado (azida sódica ou acetato de potássio), em DMF e refluxo⁴¹ (esquema 16).



Esquema 16

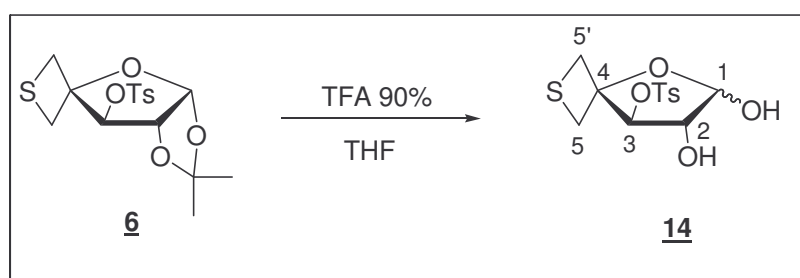
Mesmo ficando sobre estas condições por vários dias (14 dias), e com a adição de excesso de nucleófilo, verificou-se por CCDS que a reação não evoluiu. Uma das explicações para que esta reação não tenha ocorrido, pode estar no impedimento estérico, que seria causado pela estrutura espacial da molécula de partida (figura 73), blindando a posição C-3 de ataques nucleofílicos. Além do mais a posição C-3 é secundária e, portanto, menos reativa que uma posição primária.

A partir destes resultados adotaram-se outras vias para realizar a inversão de configuração da hidroxila da posição C-3. Tais vias serão apresentadas nas discussões a seguir.

Figura 73. Possível conformação espacial do composto **6**.

4.2 – Síntese do 4,4-*C*-tietano-3-*O*-tosil- α,β -D-treofuranose **14**

A reação de desproteção do grupo isopropilideno em C-1 e C-2 foi idealizada para que, subsequentemente, se fizesse a acetilação das hidroxilas então livres. Esperava-se com essas modificações um menor impedimento estérico, em C-3, para realizar-se o ataque nucleofílico, que se mostrou falha nas tentativas em presença do isopropilideno. A reação de desproteção foi realizada pelo tratamento com ácido trifluoroacético 90% (TFA 90%) em THF (esquema 17).



Esquema 17

Apesar de por CCDS (hexano/AcOEt 8:2) ter sido verificado o consumo do material de partida, não se conseguiu uma separação eficiente, para que então se realizasse uma caracterização efetiva.

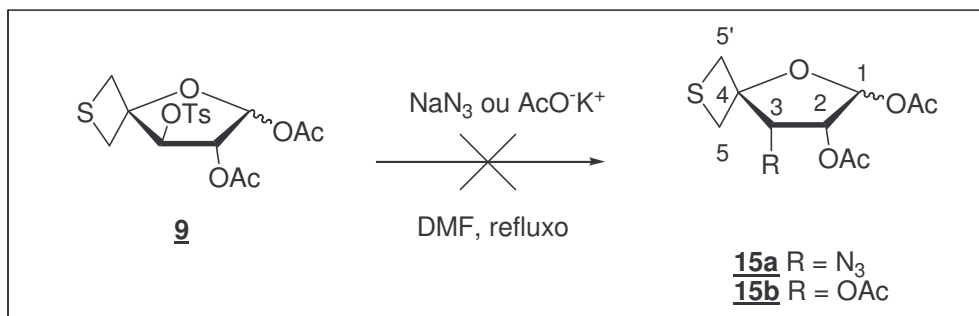
Esta reação foi abandonada, pois, foi realizada a reação de desproteção dos grupos acetilas e uma acetilação das hidroxilas livres *in situ*. Nesta metodologia utilizou-se uma solução 1:1 de ácido acético/anidrido acético e ácido sulfúrico como catalisador que levou ao produto diacetilado em 1,2, com um rendimento global de 60%.

4.3 – Tentativa de síntese do 1,2-di-*O*-acetil-3-azido-3-desoxi-4,4-*C*-tietano- α -D-eritrofuranoose **15a** e 1,2,3-tri-*O*-acetil-4,4-*C*-tietano- α -D-eritrofuranoose **15b**

Esta etapa da reação repete a tentativa de inversão de configuração da posição C-3, através de ataque nucleofílico via S_N2 . Porém, após realização

da acetilação em C-1 e C-2, esperava-se um composto mais suscetível a ataques nucleofílicos do que o composto **6**.

As tentativas de síntese dos compostos **15a** e **15b** foram realizadas nas mesmas condições de **13a** e **13b**⁴¹ (esquema 18).



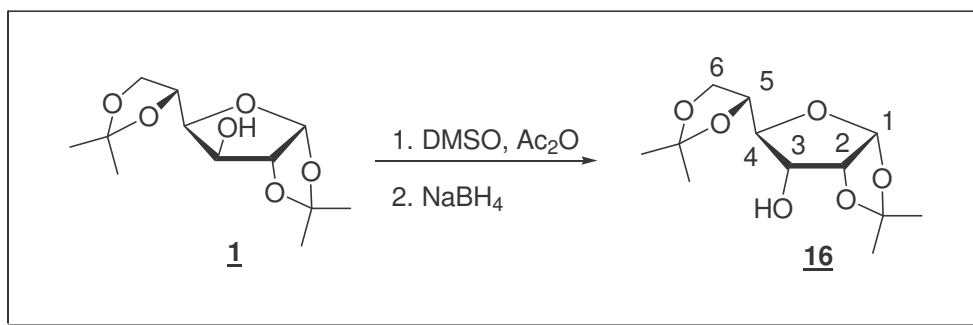
Esquema 18

Assim como na tentativa anterior (4.1), a inversão de configuração da posição C-3 não foi presenciada. Neste caso em questão, apesar de verificarmos o consumo do material de partida, houve uma grande quantidade de produtos de decomposição.

Então após várias tentativas, variando o tempo, a temperatura, resolveu-se abandonar esta metodologia de inversão de configuração em C-3.

4.4 – Síntese e caracterização do 1,2;5,6-di-*O*-isopropilideno- α -D-alofuranose **16**

Esta etapa da síntese consiste na inversão de configuração da hidroxila em C-3, a partir do composto **1**. A reação de inversão foi realizada em duas etapas, primeiro realizou-se uma oxidação de Swern, com anidrido acético e dimetil sufóxido (DMSO). Após oxidação do material de partida, adicionou-se borohidreto de sódio (NaBH₄), para que se reduzisse a cetona formada, porém com a configuração invertida do material de partida, conforme descrito na literatura⁴² (esquema 19).

**Esquema 19**

O composto **16** foi obtido em 30% de rendimento e caracterizado pela comparação de sua faixa de fusão com a descrita na literatura, pela análise de seus espectros de infravermelho, RMN de ¹H e de ¹³C.

A faixa de fusão encontrada foi de 75,1 – 76,0°C, este valor corresponde com o descrito na literatura⁴², 77,0 – 78,0°C.

No espectro de infravermelho de **16** (figura 74), verificou-se a presença de uma banda em 3475 cm⁻¹, referente ao estiramento da ligação O-H em ligação de hidrogênio intermolecular fraca, e uma banda em 2993 cm⁻¹ referente ao estiramento assimétrico da ligação C-H do grupamento CH₃. Em 1626 e em 1456 cm⁻¹ observa-se igualmente bandas referentes às deformações angulares simétricas e assimétricas de C-H, respectivamente.

Verificou-se também as bandas em 1068 cm⁻¹ referentes ao estiramento assimétrico da ligação C-O-C, e em 1020 cm⁻¹ referente ao estiramento da ligação C-C-O. Essas bandas são correspondentes a porção carboidrato.

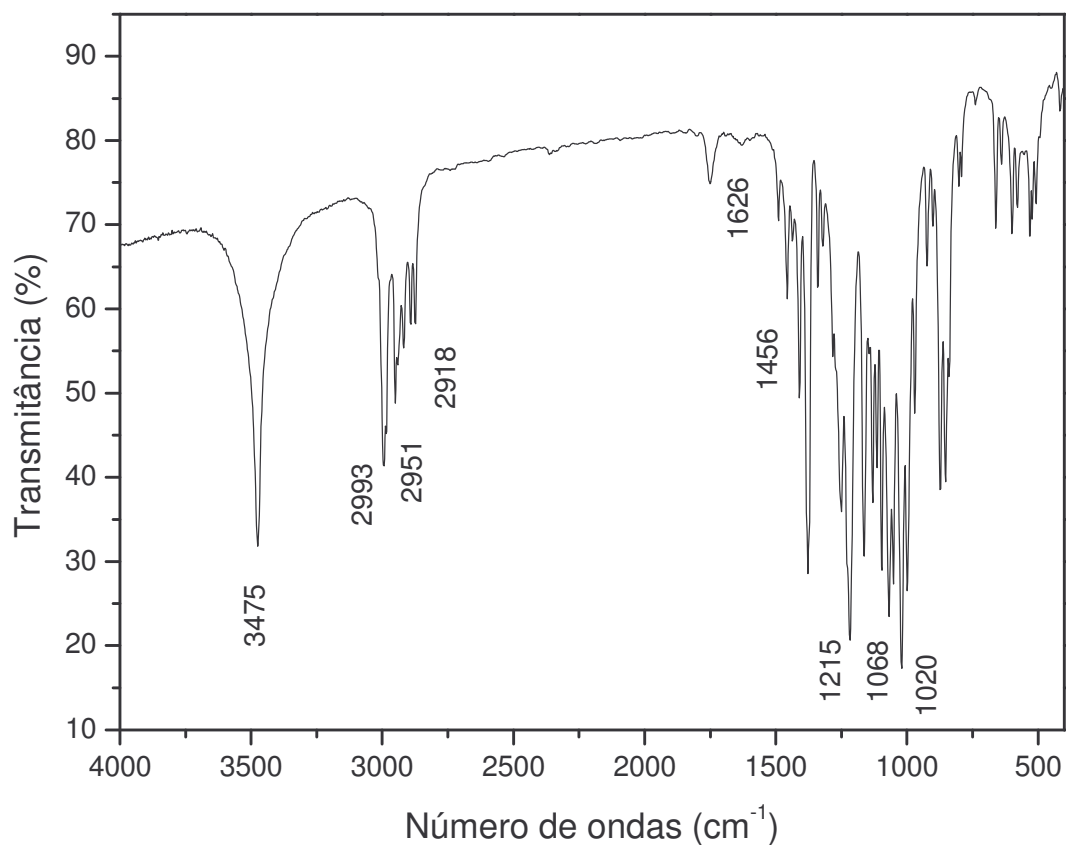


Figura 74. Espectro de IV do composto **16**.

No espectro de RMN de ¹H do composto **16** (figura 75), observou-se além de outros sinais, um duplete duplo deformado em δ 4,61 ppm (1H) referente à H-2, indicando a inversão de configuração em C-3. Pois pela análise dos cálculos das constantes de acoplamento, tem-se que H-2 acopla com H-1 ($J = 4$) e com H-3 ($J = 10$), e no material de partida apenas com H-1, aparecendo como um duplete.

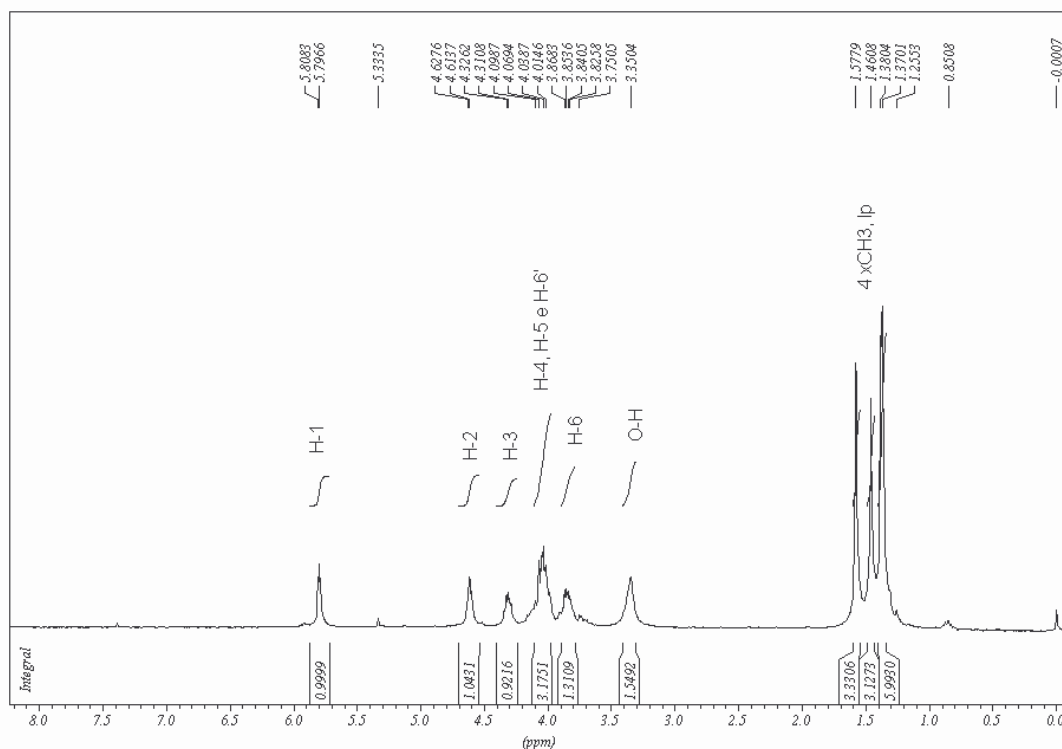


Figura 75. Espectro de RMN de ^1H do composto **16** (CDCl_3 , 300 MHz).

No espectro de RMN de ^{13}C de **16** (figura 76) observou-se, além de outros sinais, os sinais referentes aos quatro carbonos metílicos do grupo isopropilideno entre δ 25,5 e 26,9 ppm. Além dos sinais de dois carbonos não hidrogenados em δ 110,1 e 113,1 ppm, o que evidencia a presença de dois grupos isopropilidenos na molécula.

Os sinais referentes ao anel furanosídico foram observados, porém, não foi identificada nenhuma alteração significativa, que comprove a inversão.

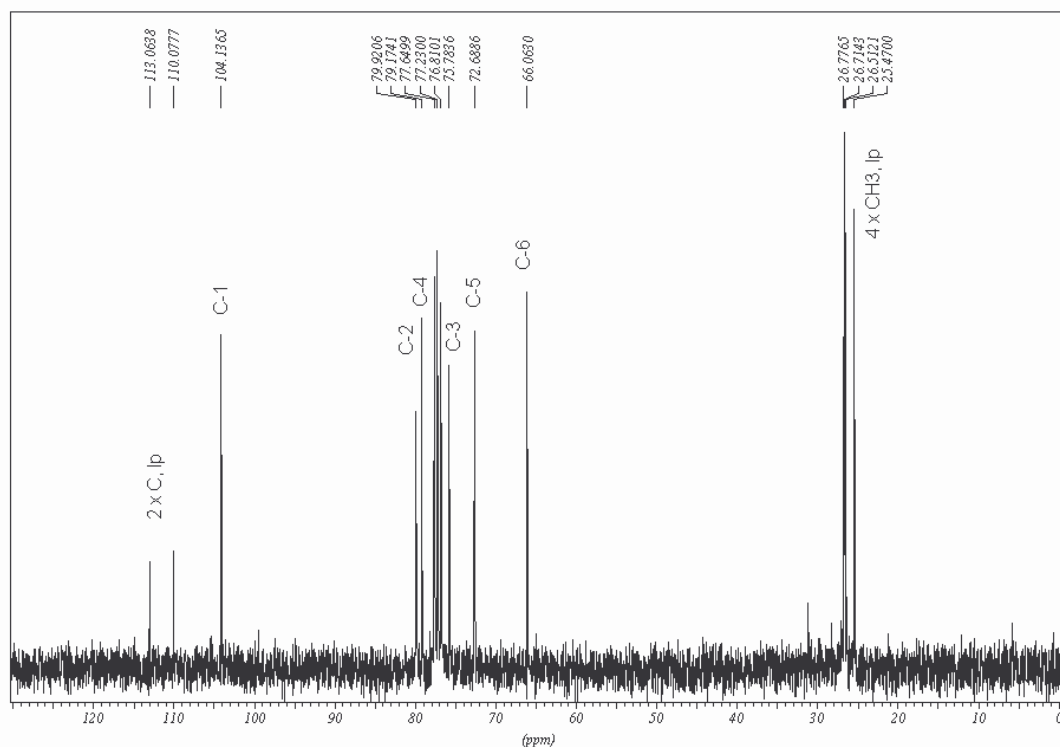
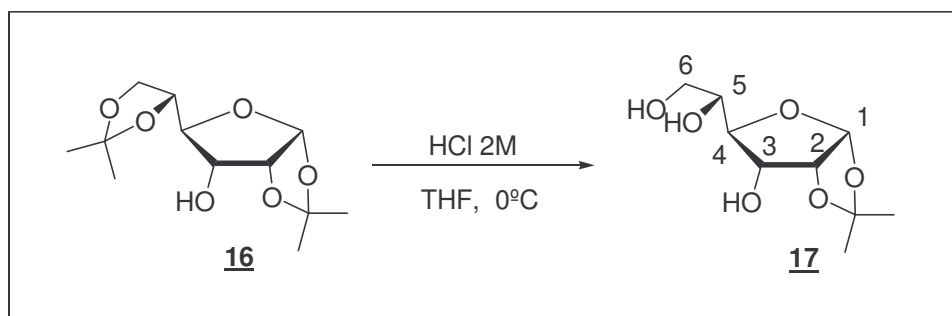


Figura 76. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **16** (CDCl_3 , 75 MHz).

4.5 – Síntese e caracterização do 1,2-*O*-isopropilideno- α -D-glicofuranose **17**

A reação de desproteção do grupo isopropilideno, sobre as posições C-5 e C-6 do 1,2;5,6-di-*O*-isopropilideno- α -D-alofuranose **16**, foi realizada em presença de uma solução de tetrahidrofurano (THF) e ácido clorídrico à 2M (HCl 2M), por 4 h à 0°C ²⁹ (esquema 20).



Esquema 20

O intermediário **17** foi obtido em 90% de rendimento e caracterizado pela análise de seus espectros de infravermelho, de RMN de ^1H e de ^{13}C .

No espectro de infravermelho de **17** (figura 77), verificou-se a presença de duas bandas em 3279 e 3186 cm^{-1} referentes ao estiramento de O-H em ligação de hidrogênio intra e intermolecular. Pelo alargamento da banda causado pelas interações intramoleculares, tem-se a indicação da quebra de pelo menos um grupo isopropilideno. As bandas em 2999 cm^{-1} referente ao estiramento assimétrico da ligação C-H do grupo CH_3 evidenciam a presença de um grupo isopropilideno na molécula. Em 1084 cm^{-1} tem-se uma banda referente ao estiramento assimétrico da ligação C-O-C, correspondente ao anel furanosídico.

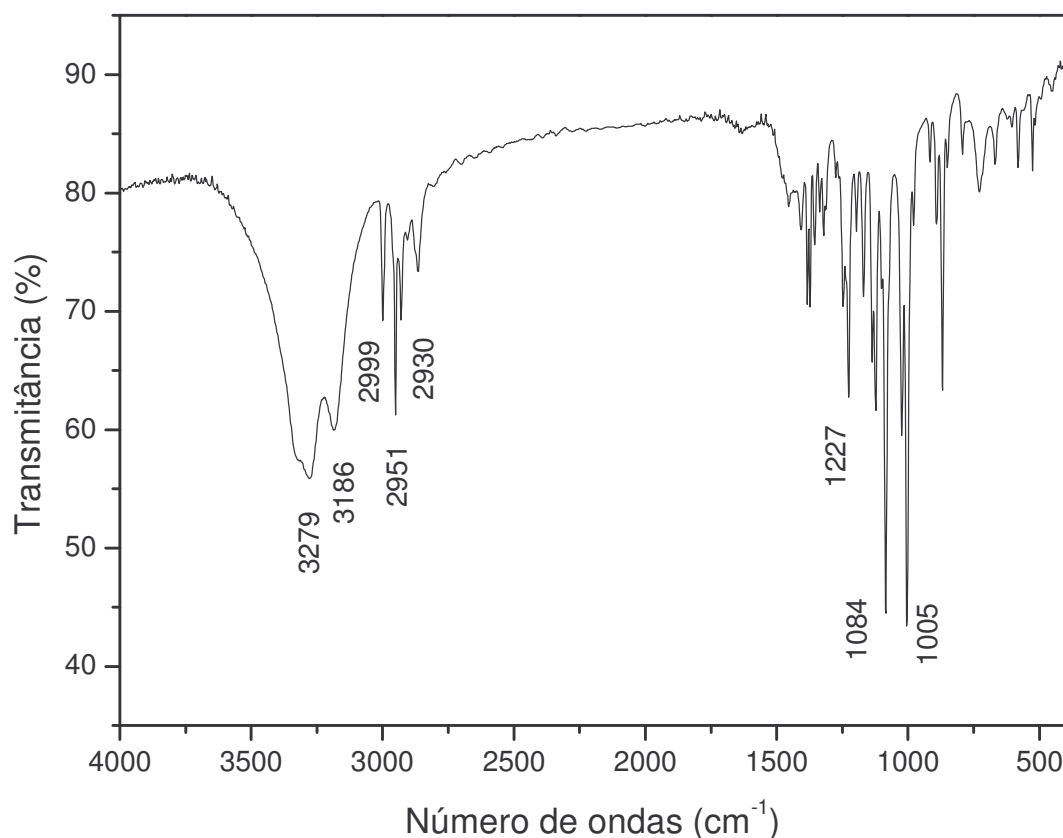


Figura 77. Espectro de IV do composto **17**.

No espectro de RMN de ^1H do composto **17** (figura 78), observou-se além de outros sinais, a presença de dois simpletos (3H cada) em δ 1,37 e 1,57 ppm correspondentes aos hidrogênios metílicos do grupo isopropilideno,

evidenciando desta maneira a ocorrência da reação de desproteção de apenas um grupo isopropilideno.

Os sinais referentes ao anel furanosídico também foram identificados.

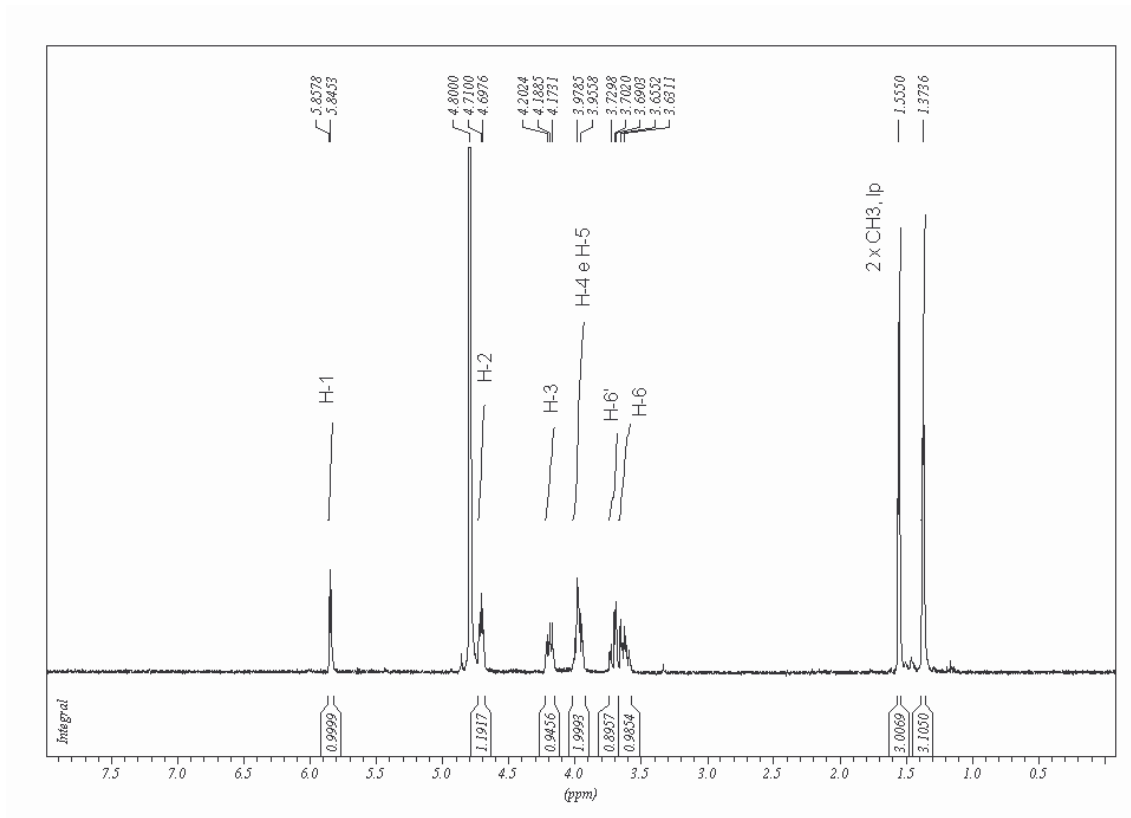


Figura 78. Espectro de RMN de ^1H do composto **17** (D_2O , 300 MHz)

No espectro de RMN de ^{13}C de **17** (figura 79) observou-se dentre outros, dois sinais em δ 24,8 e 25,2 ppm referentes aos carbonos metílicos de um grupo isopropilideno. Enquanto em δ 113,0 ppm tem um sinal referente ao carbono não hidrogenado do mesmo grupo isopropila, evidenciando mais uma vez a presença de apenas um grupo isopropilideno na molécula.

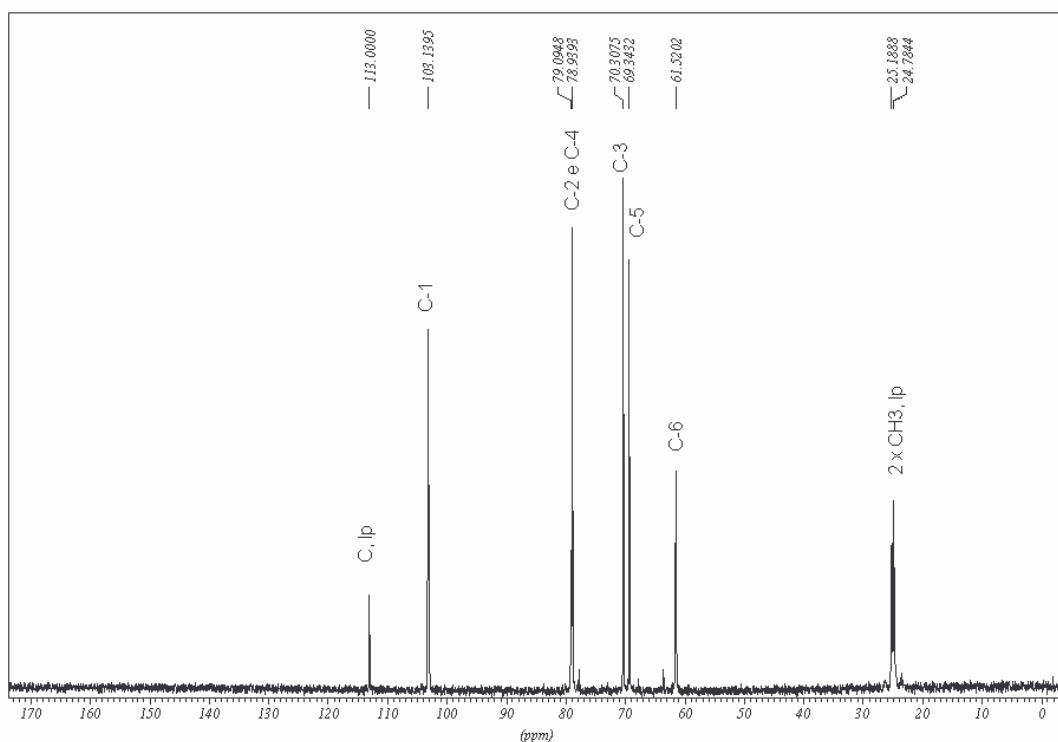


Figura 79. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **17** (D_2O , 75 MHz).

Conclusões:

Este capítulo, no qual mostrou-se reações e tentativas de inversão de configuração em C-3', foi abandonada temporariamente e fará parte de um projeto em andamento em nosso grupo de pesquisa. Pois mostrou-se ineficaz como no caso das tentativas com azida sódica e acetato de potássio, ou então em baixo rendimento como no caso da inversão através da oxidação de Swern. Além do que foi realizado a inversão de configuração em C-3', no produto final (composto **11**), quando se fez a desproteção dos grupos acilas do precursor **10a**, devido à presença do grupo tosila em C-3', sem a necessidade de alterar a rota.

Capítulo 5

Conclusões

5. Conclusões

Este trabalho permitiu descrever a metodologia para a obtenção de análogos nucleosídicos da 5'-metil-tioadenosina, modificados na posição 4', a partir da D-glicose. A partir da rota sintética apresentada neste trabalho foi possível a síntese de seis compostos inéditos, a saber: **6**, **9**, **10a**, **10b**, **11** e **12**. Sintetizou-se também os compostos **1**, **2**, **3**, **4**, **5**, **7**.

Todos os compostos foram obtidos em rendimentos satisfatórios, empregando-se metodologias simples e reagentes pouco sofisticados, o que viabiliza a metodologia. O rendimento global alcançado foi de 4,35%, considerando um alto rendimento para uma rota sintética completa.

A reação de síntese do composto **11** foi realizada em meio básico (hidróxido de amônio e metanol 1:3). Então, acredita-se que a conformação do material de partida, no qual se tem um grupo tosila em C-3', foi essencial para que se obtivesse a estrutura adquirida, um 2'-anidro nucleosídeo. Esta ciclização é muito interessante do ponto de vista sintético e atualmente está sendo explorada pelo nosso grupo de pesquisa.

Todos os compostos inéditos foram caracterizados a partir de modernas técnicas de RMN, como por exemplo, NOESY, HMQC e HMBC, e de massas, sendo essenciais para que se definissem as estruturas.

Finalmente este trabalho permitiu o aprendizado em síntese orgânica, através da preparação dos vários meios reacionais aqui descritos e também em espectroscopia, através das análises espectrais das diversas categorias, envolvidas na obtenção e caracterização dos compostos deste trabalho.

Os compostos finais obtidos estão sendo submetidos a análises, que permitirão avaliar seus potenciais como antimaláricos, antibacterianos, antivirais e antitumorais.

Capítulo 6

Parte Experimental

6. Parte Experimental

6.1 Métodos Gerais

As faixas de fusão foram obtidas em aparelho digital MQAPF-Microquímica no Departamento de Química, ICE, UFJF.

Os espectros no infravermelho foram registrados em espectrômetro BOMEM-FTIR MB-102 no Departamento de Química, ICE, UFJF e no espectrômetro PERKIN ELMER SPECTRUM BX, FTIR SYSTEM no Institut de Chimie des Substances Naturelles de Gif – sur - Yvette/França.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio, carbono 13, mapa de contornos COSY, NOESY, HMBC e HMQC foram obtidos em espectrômetro BRUKER AVANCE DRX300 no Departamento de Química, ICE, UFJF e no espectrômetro BRUKER AVANCE 500 e BRUKER AVANCE 300 no Institut de Chimie des Substances Naturelles de Gif – sur - Yvette/França.

Os espectros de massas foram obtidos com um “LCT Micromass spectrometer”, no Institut de Chimie des Substances Naturelles de Gif – sur - Yvette/França.

A separação da mistura de isômeros α/β foi realizada em aparelho de HPLC injetor WATERS 600 controller detector UV WATER 2996 PDA e coletor WATER factions no Institut de Chimie des Substances Naturelles de Gif – sur - Yvette/França.

Para cromatografia em coluna de sílica utilizou-se sílica-gel 60G 0,063-0,200mm (70-230 mesh ASTM) MERCK.

Para cromatografia em camada delgada de sílica utilizou-se sílica-gel 60G MERCK em lâminas de vidro.

Os solventes abaixo foram purificados e/ou secados seguindo os seguintes procedimentos:

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

Diclorometano: refluxo em presença de pentóxido de fósforo, seguido de destilação fracionada e estocagem em frasco com peneira molecular 4 Å.

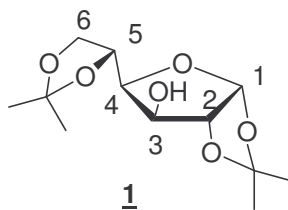
Dimetilformamida (DMF) e piridina: refluxo em presença de hidróxido de sódio, seguido de destilação fracionada e estocagem em frasco com peneira molecular 4Å.

Nos procedimentos de purificação, por extração ou coluna cromatográfica, foram utilizados solventes P.A. VETEC.

6.2 Sínteses

6.2.1 – Síntese de 1,2;5,6-di-*O*-isopropilideno- α -D-glicofuranose **1**

Em um balão de 1000 mL adicionou-se 10 g (55,5 mmol) de D-glicose e 800 mL de acetona anidra, em seguida gotejaram-se 2 mL de ácido sulfúrico ($\text{H}_2\text{SO}_{4\text{conc}}$). A reação permaneceu sob agitação constante e à temperatura ambiente por 24 h, quando se verificou por CCDS (hexano/AcOEt 1:1) o consumo do material de partida e a formação de um produto com R_f maior. A reação foi neutralizada com bicarbonato de sódio (NaHCO_3), filtrada e evaporada. Ao resíduo foi realizada uma extração com diclorometano (300 mL) e água destilada (50 mL). A fase orgânica foi evaporada e o produto da evaporação foi cristalizado em hexano, obtendo-se 14 g (53,8 mmol) do produto (97% de rendimento).



F.M. = $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_6$

M.M. = 260,30 g/mol

Característica física = sólido branco

F.F. (experimental) = 109,5 – 110,2 °C P.F. (literatura)²⁹ = 110,0 °C

R_f = 0,6 (hexano/AcOEt 1:1); Revelador: 20% H_2SO_4 em etanol.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J (Hz): 1,29, 1,35, 1,43, 1,48 (4 x s, 4 x 3H, 4 x CH_3 , lp), 3,01 (d, 1H, OH, $J_{\text{OH,H-3}} = 3,72$), 3,96 - 4,04 (m, 2H, H-6 e H-6'), 4,11 - 4,17 (m, 1H, H-5), 4,29 – 4,35 (m, 2H, H-3 e H-4), 4,50 (d, 1H, H-2, $J_{\text{H-2,H-1}} = 3,51$), 5,90 (d, 1H, H-1).

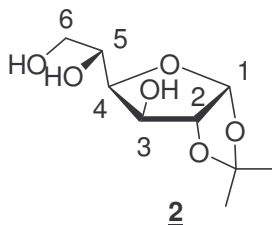
RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ (ppm): 25,3, 26,3, 26,9, 27,0 (4 x CH_3 , lp), 67,7 (C-6), 73,7 (C-5), 75,0 (C-3), 81,3 (C-4), 85,3 (C-2), 105,4 (C-1), 109,8 e 112,0 (2 x C, lp).

I.V. (KBr), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3429 (estiramento de O-H, em ligação de hidrogênio intermolecular), 2985 (estiramento assimétrico CH₃), 2874 (estiramento assimétrico CH₂), 2903 (estiramento CH), 1628 (deformação angular simétrica CH₃), 1462 (deformação assimétrica CH₃), 1223 (deformação angular simétrica e assimétrica CH₂ fora do plano), 1070 (estiramento assimétrico C-O-C), 1007 (estiramento C-C-O).

6.2.2 – Síntese de 1,2-O-isopropilideno- α -D-glicofuranose **2**

Em um balão de 500 mL solubilizou-se 10 g (38,42 mmol) de **1** em 100 mL de tetrahidrofurano (THF) e sob banho de gelo adicionou-se 50 mL de HCl 2M.

A reação ficou sob estas condições por 4 h até confirmação, por CCDS (AcOEt), do consumo do material de partida. Então neutralizou-se a reação com bicarbonato de sódio e evaporou-se o solvente. Purificou-se em CCS, em hexano e AcOEt como eluentes, obtendo-se 8,05 g (36,5 mmol) do produto com 95% de rendimento.



F.M. = C₉H₁₆O₆

M.M. = 220,60 g/mol

Característica física = sólido branco

F.F. (experimental) = 158,3 – 159,0 °C P.F. (literatura)²⁹ = 160,0 °C

R_f = 0,33 (AcOEt); Revelador: H₂SO₄ 20 % em etanol.

RMN ¹H (300 MHz, D₂O) δ (ppm), J (Hz): 1,37, 1,52 (2 x s, 2 x 3H, 2 x CH₃, lp), 3,61 – 3,67 (dd, 1H, H-6, $J_{H-6,H-6'}$ = 12,03, $J_{H-6,H-5}$ = 6,03), 3,78 – 3,83 (dd, 1H, H-6', $J_{H-6',H-5}$ = 2,64), 3,87 – 3,95 (ddd, 1H, H-5, $J_{H-5,H-4}$ = 8,80), 4,08 –

4,12 (dd, 1H, H-4, $J_{H-4,H-3} = 2,50$), 4,32 (d, 1H, H-3), 4,71 (d, 1H, H-2, $J_{H-2,H-1} = 3,6$), 6,01 (d, 1H, H-1).

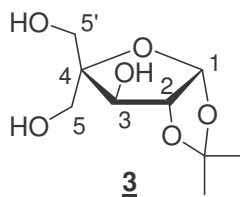
RMN ^{13}C (75MHz, D_2O) δ (ppm): 25,3, 25,5 (2 x CH_3 , lp), 63,8 (C-6), 68,7 (C-3), 73,9 (C-5), 80,1 (C-4), 84,7 (C-2), 105,0 (C-1), 112,9 (C, lp).

I.V. (KBr), $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3433 e 3319 (estiramento O-H, em ligação de hidrogênio intra e intermolecular), 2991 (estiramento assimétrico CH_3), 2937 (estiramento assimétrico CH_2), 2881 (deformação C-H), 1618 (deformação angular simétrica CH_3), 1458 (deformação angular assimétrica CH_3), 1225 (deformação angular simétrica e assimétrica CH_2 fora do plano), 1090 (estiramento assimétrico C-O-C), 1009 (estiramento C-C-O).

6.2.3 – Síntese de 4-C-hidroximetil-1,2-O-isopropilideno- α -D-xilofuranose 3

Em um balão de fundo redondo de 250 mL solubilizou-se 5 g (22,67 mmol) de 1,2-O-isopropilideno- α -D-glicofuranose, em 50 mL de água destilada e a 0 °C adicionou-se 4,85 g (22,67 mmol) de periodato de sódio (NaIO_4). A reação ficou sob estas condições por 30 minutos, até que por CCDS (AcOEt) verificou-se o consumo do material de partida. Adicionou-se então 4,26 mL de uma solução aquosa de formaldeído a 30% (HCHO 30%) e 42,60 mL de hidróxido de sódio 1N (NaOH 1N). O banho de gelo foi mantido por mais 1 h, então deixou-se a reação sob temperatura ambiente. Após 18 h verificou-se por CCDS o consumo do material de partida, neutralizou-se com ácido fórmico e evaporou-se o solvente até a secura.

O resíduo foi levado para purificação em CCS, utilizando-se como solvente uma mistura de AcOEt /hexano 9:1. Foi obtido 2,55 g (11,58 mmol) do produto com rendimento de aproximadamente 50%.



F.M. = C₉H₁₆O₆

M.M. = 220,2 g/mol

Característica física = sólido branco

F.F. = 100,3 – 101,5 °C F.F. (literatura)²² = 98,0-100,0 °C

R_f = 0,41 (AcOEt); Revelador = H₂SO₄ 20% em etanol.

RMN ¹H (300 MHz, D₂O) δ (ppm), J (Hz): 1,34 e 1,54 (2 x s, 2 x 3H, 2 x CH₃, lp), 3,62 – 3,74 (m, 4H, H-5a e H-5b, H-5a' e H-5b'), 4,25 (s, 1H, H-3), 4,75 (d, 1H, H-2, J_{H-2,H-1} = 4,0), 6,02 (d, 1H, H-1).

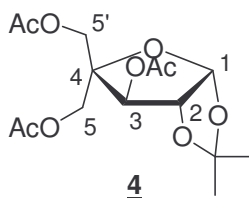
RMN ¹³C (75MHz, D₂O) δ (ppm): 26,2, 26,7 (2 x CH₃, lp), 61,2 e 61,8 (C-5 e C-5'), 76,7 (C-3), 88,2 (C-2), 91,4 (C-4), 105,2 (C-1), 114,2 (C, lp).

I.V. (KBr), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3394 (estiramento O-H, em ligação de hidrogênio intra e intermolecular), 2991 (estiramento assimétrico CH₃), 2960 (estiramento assimétrico CH₂), 2901 (estiramento CH), 1635 (deformação angular simétrica CH₃), 1466 (deformação angular assimétrica CH₃), 1217 (deformação angular simétrica e assimétrica CH₂ fora do plano), 1049 (estiramento assimétrico C-O-C), 1007 (estiramento C-C-O).

ESI-MS (TOF), m/z: teórico [M + Na]⁺ 243,1; experimental [M + Na]⁺ 243,1 e [2M + Na]⁺ 463,2.

6.2.4 – Síntese de 3,5-di-O-acetil-4-C-acetoximetil-1,2-O-isopropilideno- α -D-xilofuranose **4**

Em um balão de 50 mL de fundo redondo solubilizou-se 500 mg (2,25 mmol) de **3** em 3 mL de piridina e sob banho de gelo adicionou-se 1,95 mL (20,47 mmol) de anidrido acético. A reação foi deixada sob agitação constante à temperatura ambiente e após 2 h verificou-se por CCDS (hexano/AcOEt 7:3), o consumo do material de partida e a formação de um único produto com Rf superior. A solução foi evaporada até a secura e o resíduo foi extraído com diclorometano (300 mL) e lavado três vezes com água (50 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄) e evaporada obtendo 700 mg (2,04 mmol) do produto **4**, com rendimento de 90%.



F.M. = C₁₅H₂₂O₉

M.M. = 346,33 mol/g

Característica física = óleo amarelado

Rf = 0,81 (hexano/AcOEt 7:3); Revelador = 20% H₂SO₄ em etanol.

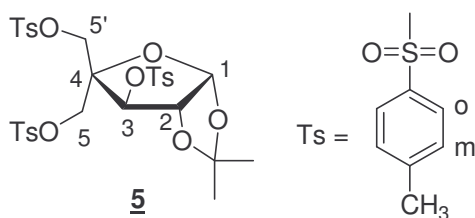
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm), J (Hz): 1,32 e 1,59 (2 x s, 2 x 3H, CH₃, lp), 2,06, 2,08 e 2,09 (3 x s, 3 x 3H, 3 x CH₃, Ac), 4,08 – 4,12 (d, 1H, H-5a, $J_{H-5a,H-5b}$ = 11,52), 4,25 – 4,29 (d, 1H, H-5b), 4,27 – 4,31 (d, 1H, H-5a', $J_{H-5a',H-5b'}$ = 11,31), 4,35 – 4,38 (d, 1H, H-5b'), 4,60 (d, 1H, H-2, $J_{H-2,H-1}$ = 4,00), 5,30 (s, 1H, H-3), 5,98 (d, 1H, H-1).

RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) δ (ppm): 20,5, 20,7 e 29,7 (3 x CH₃, Ac), 26,7 e 26,7 (CH₃, lp), 62,3 e 63,1 (C-5 e C-5'), 76,7 (C-3), 84,5 e 85,6 (C-4 e C-2), 105,2 (C-1), 113,5 (C, lp), 160,1, 169,3, 170,2 (C=O, Ac).

I.V. (Csl), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 2991 (estiramento assimétrico CH₃), 2943 (estiramento assimétrico CH₂), 1745 (estiramento C=O), 1645 (deformação angular simétrica CH₃), 1462 (deformação angular assimétrica CH₃), 1223 (deformação angular simétrica e assimétrica CH₂ fora do plano), 1053 (estiramento assimétrico C-O-C), 1018 (estiramento C-C-O).

6.2.5 – Síntese e caracterização do 1,2-*O*-isopropilideno-3,5-di-*O*-tosil-4-*C*-tosiloximetil- α -D-xilofuranose 5

Em um balão de fundo redondo de 250 mL solubilizou-se 2,75 g (12,47 mmol) de 4-*C*-hidroximetil-1,2-*O*-isopropilideno- α -D-xilofuranose em 70 mL de diclorometano. Em seguida adicionou-se 8,1 g (66,30 mmol) de DMAP e sob banho de gelo, adicionou-se lentamente 9,5 g (49,83 mmol) de cloreto de tosila (TsCl). A reação ficou sob esta temperatura por mais 30 minutos. Então foi deixada à temperatura ambiente por 18 h, quando por CCDS (hexano/AcOEt 1:1) confirmou-se o consumo do material de partida. A essa solução foi adicionado diclorometano (300 mL) e lavado com água, a fase orgânica foi evaporada até a secura, formando um sólido amorfo amarelado que foi purificado em CCS com uma mistura de hexano/AcOEt 7:3. Como resultado da purificação obteve-se 7,66 g (11,22 mmol) com 90% de rendimento.



M.M. = C₃₀H₃₄O₁₂S₃

P.M. = 682,78 mol/g

Característica física = sólido branco

F.F. = 124,8 – 126,1 °C

R_f = 0,6 (hexano/AcOEt 1:1); Revelador = H₂SO₄ 20% em etanol.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J (Hz): 1,25 e 1,35 (2 x s, 2 x 3H, 2 x CH_3 , lp), 3,62 (d, 1H, H-5a, $J_{\text{H-5a,H-5b}} = 10,32$), 3,85 (d, 1H, H-5b, $J_{\text{H-5b,H-5a}} = 10,32$), 3,92 (d, 1H, H-5'a, $J_{\text{H-5'a,H-5'b}} = 9,87$), 4,03 (d, 1H, H-5'b, $J_{\text{H-5'b,H-5'a}} = 9,87$), 4,87 (d, 1H, H-2, $J_{\text{H-2,H-1}} = 3,80$), 4,84 (s, 1H, H-3), 5,80 (d, 1H, H-1), 7,32 – 7,36 (m, 4H, H aromáticos Ts), 7,41 (d, 2H, H aromáticos Ts, $J = 8,20$), 7,67 – 7,70 (m, 4H, H aromáticos Ts), 7,79 (d, 2H, H aromáticos Ts).

RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ (ppm): 21,8, 22,0 e 29,9 (3 x CH_3 , Ts), 26,1 e 26,4 (2 x CH_3 , lp), 66,5 e 67,2 (C-5 e C-5'), 82,4 (C-3), 85,2 e 85,2 (C-4 e C-2), 105,5 (C-1), 113,8 (C, lp), 128,3, 130,2, 130,6, 130,7, 131,7, 132,1, 132,2, 145,4, 145,6, 146,6 (C, do anel aromático Ts).

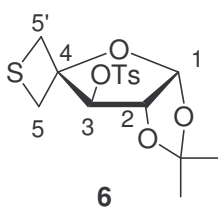
I.V. (KBr), $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3059 (estiramento C-H aromático), 2991 (estiramento assimétrico CH_3), 2949 (estiramento assimétrico CH_2), 2877 (estiramento CH alifático), 1599 (estiramento C=C do anel aromático), 1452 (deformação angular assimétrica CH_3), 1375 (estiramento assimétrico S=O), 1211 (deformação simétrica e assimétrica CH_2 fora do plano), 1176 (estiramento simétrico S=O), 1093 (estiramento assimétrico C-O-C), 1005 (estiramento C-C-O), 808 (deformação angular C-H aromático fora do plano).

ESI-MS (TOF), m/z : teórico $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 705,1; experimental $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 705,1.

6.2.6 – Síntese de 1,2-*O*-isopropilideno-4,4-*C*-tietano-3-*O*-tosil- α -D-treofuranose **6**

Em um balão de fundo redondo de 100 mL solubilizou-se 5,00 g (7,32 mmol) de **5** e 4,26 g (36,77 mmol) de tioacetato de potássio em 15 mL de DMF e deixou a reação sob refluxo por 3 h. Verificou-se o consumo do material de partida por CCDS (hexano/AcOEt 8:2) e a formação de um produto mais apolar.

Evaporou-se o solvente até a secura e o resíduo foi extraído com AcOEt (500 mL) e água destilada (100 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e evaporada até a secura. A purificação foi realizada em CCS, (eluente hexano/AcOEt 9:1), fornecendo 2,1 g (5,64 mmol) do produto com 77% de rendimento.



F.M. = $C_{16}H_{20}O_6S_2$

M.M. = 372,46 mol/g

Característica física = sólido

F.F. = 80,0 – 82,0 °C

Rf = 0,7 (hexano/AcOEt 8:2); Revelador = H_2SO_4 20% em etanol.

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm), J (Hz): 1,25 e 1,44 (2 x s, 2 x 3H, 2 x CH_3 , lp), 2,46 (s, 3H, CH_3 , Ts), 2,86 – 2,90 (dd, 1H, H-5a, $J_{H-5a,H-5'a} = 3,0$, $J_{H-5a,H-5b} = 10,0$), 3,18 – 3,20 (dd, 1H, H-5'a, $J_{H-5'a,H-5'b} = 9,0$), 3,50 (d, 1H, H-5b), 3,60 (d, 1H, H-5'b), 4,72 (d, 1H, H-2, $J_{H-2,H-1} = 3,7$), 5,33 (s, 1H, H-3), 5,81 (d, 1H, H-1), 7,38 (d, 2H, H aromático m-Ts, $J_{o,m} = 8,0$), 7,86 (d, 2H, H aromático o-Ts).

RMN ^{13}C (75MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 25,8 (CH_3 , Ts), 26,4 e 26,5 (2 x CH_3 , lp), 34,1 e 40,7 (C-5 e C-5'), 83,6 (C-3), 83,8 (C-4), 87,1 (C-2), 105,5 (C-1), 112,8 (C, lp), 128,2 (CH, o-Ts), 130,3 (CH, m-Ts), 132,9 (\underline{C} - SO_2 -O, Ts), 145,8 (\underline{C} - CH_3 , Ts).

I.V. (CsI), $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3059 (estiramento C-H aromático), 2991 (estiramento assimétrico CH_3), 2947 (estiramento assimétrica CH_2), 2852 (estiramento C-H alifático), 1597 (estiramento C=C do anel aromático), 1456 (deformação angular assimétrica CH_3), 1377 (estiramento assimétrico S=O),

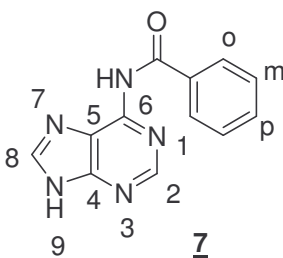
1215 (deformação angular simétrica e assimétrica CH₂ fora do plano), 1178 (estiramento simétrico S=O), 1074 (estiramento assimétrico C-O-C), 1018 (estiramento C-C-O), 845 (deformação angular C-H aromático fora do plano).

ESI-MS (TOF), m/z: teórico [M + Na]⁺ 395,1; experimental [M + Na]⁺ 395,1.

6.2.7 – Síntese de 6-*N*-benzoil-adenina **7**

Em um balão de 250 mL solubilizou-se 6,0 g (44,41 mmol) de adenina em 25 mL de piridina seca, (previamente tratada com hidróxido de potássio, KOH). Em seguida adicionou-se 15,48 mL (133,23 mmol) de cloreto de benzoíla. A reação ficou sob agitação constante e refluxo por 2 h, então foi desligado o aquecimento e, à temperatura ambiente, adicionou-se 15 mL de uma solução de bicarbonato de sódio saturada, causando uma separação de fases.

A fase aquosa foi evaporada e o resíduo foi recristalizado em etanol, fornecendo 6,375 g (26,65 mmol) do produto com 60% de rendimento.



F.M. = C₁₂H₉N₅O

M.M. = 239,23 g/mol

Característica física = cristal branco

F.F. (experimental) = 243,5 – 244,3 °C F.F. (literatura)³² = 240,0 – 240,5

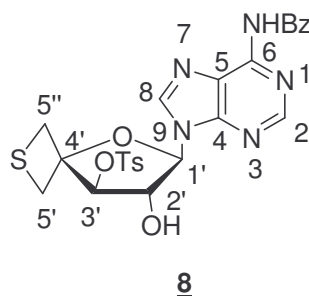
°C

R_f = 0,57 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1); Revelador: U.V.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J (Hz): 7,60 (t, 2H, H m-Bz, $J_{m,o} = 7,7$, $J_{m,p} = 7,2$), 7,70 (t, 1H, H p-Bz), 8,00 (d, 2H, H o-Bz), 8,40 (s, 1H, H-2), 8,80 (s, 1H, H-8).

I.V. (KBr), $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3371 (estiramento assimétrico de NH), 3257 (estiramento simétrico de NH), 3151 e 3064 (estiramento de C-H aromático), 1687 (estiramento de C=O), 1599, 1552 e 1524 (estiramento C=C do anel aromático), 1267 (estiramento CN), 704 (deformação angular CH aromático fora do plano).

6.2.8 – Tentativa de síntese de 6-*N*-benzoil-9-[4',4'-*C*-tietano-3'-*O*-tosil- β -*D*-treofuranosil]- adenina **8**



Em um balão de fundo redondo pesou-se 100 mg (0,42 mmol) de 6-*N*-benzoil-adenina, em seguida adicionou-se, sob atmosfera de argônio, 3,55 mL de HMDS e 0,2 ml (1,67 mmol) de cloreto de trimetil silila (TMSCl). A reação ficou sob agitação constante à 120°C por 14 h, quando o material volátil foi evaporado até a secura. Em seguida adicionou-se 100 mg (0,27 mmol) do açúcar, dissolvidos em acetonitrila seca e sob banho de gelo adicionou-se 0,5 mL (2,77 mmol) de TMSOTf. A reação ficou sob atmosfera de argônio em agitação constante e temperatura ambiente por 24 horas. Verificou-se por CCDS (AcOEt), que a reação não evoluiu.

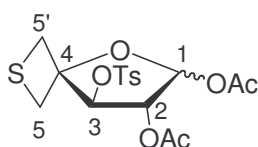
Várias tentativas em condições diferentes (solvente e temperatura) foram realizadas, porém sem sucesso.

6.2.9 – Síntese de 1,2-di-*O*-acetil-4,4-*C*-tietano-3-*O*-tosil- α,β -D-treofuranose **9**

Em um balão de fundo redondo solubilizou-se 2,5 g (6,71 mmol) de **6** em 15 mL de anidrido acético e sob banho de gelo adicionou-se 10 mL de ácido acético e 10 gotas de ácido sulfúrico.

A reação ficou sob banho de gelo por 1 h e então à temperatura ambiente por 3 h, quando confirmou-se por CCDS (hexano/AcOEt 8:2) o consumo do material de partida. Então foram adicionados 50 mL de água destilada e bicarbonato de sódio até a neutralização.

A solução foi extraída com AcOEt (500 mL) e lavada com água destilada (50 mL), a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e evaporada até a *secura*. A purificação foi realizada em CCS, utilizando hexano e AcOEt como eluentes, obtendo-se 1,68 g (4,03 mmol), 60% de rendimento do composto **9**.

**9**

F.M. = C₁₇H₂₀O₈S₂

M.M. = 416,47 mol/g

Característica física = óleo marrom

R_f = 0,65 (hexano/AcOEt 8:2); Revelador = H₂SO₄ 20% em etanol.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm), J (Hz): 2,04 e 2,06 (2 x s, 2 x 3H, 2 x CH₃, Ac), 2,47 (s, 3H, CH₃, Ts), 2,99 – 3,03 (dd, 1H, H-5a, J_{H-5a,H-5a'} = 2,6, J_{H-5a,H-5b} = 10,0), 3,30 – 3,60 (dd, 1H, H-5a', J_{H-5a',H-5b'} = 9,6), 3,60 (d, 1H, H-5b), 3,65 (d, 1H, H-5b'), 5,12 (d, 1H, H-2, J_{H-2,H-1} = 2,0), 5,20 (s, 1H, H-3), 5,97 (d, 1H, H-1), 7,40 (d, 2H, H aromático m-Ts, J_{o,m} = 8,0), 7,90 (d, 2H, H aromático o-Ts).

RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) δ (ppm): 20,8 e 21,2 (2 x CH₃, Ac), 29,9 (CH₃, Ts), 35,5 e 39,2 (C-5 e C-5'), 79,0 (C-2), 83,1 (C-3), 87,9 (C-4), 98,7 (C-1),

128,3 (CH, o-Ts), 130,2 (CH, m-Ts), 133,1 (C-SO₂-O, Ts), 145,9 (C-CH₃, Ts), 168,9 e 169,4 (2 x C=O, Ac).

I.V. (Csl), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3053 (estiramento CH aromático), 2986 (estiramento assimétrico CH₃), 2949 (estiramento assimétrico CH₂), 2862 (estiramento CH alifático), 1757 (estiramento C=O), 1596 (estiramento C=C do anel aromático), 1429 (deformação angular assimétrica CH₃), 1373 (estiramento assimétrico S=O), 1215 (deformação angular simétrica e assimétrica CH₂ fora do plano), 1178 (estiramento simétrico S=O), 1095 (estiramento assimétrico C-O-C), 1018 (estiramento C-C-O), 815 (deformação angular CH aromático fora do plano).

6.2.10 – Síntese de 6-*N*-benzoil-9-[2'-*O*-acetil-4',4'-*C*-tietano-3'-*O*-tosil-β-*D*-treofuranosil]-adenina **10a** e do 6-*N*-benzoil-9-[2'-*O*-acetil-4',4'-*C*-tietano-3'-*O*-tosil-α-*D*-treofuranosil]-adenina **10b**

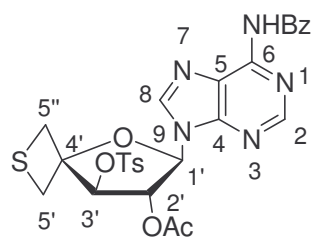
Em um balão de 100 mL, previamente seco, adicionou-se 240 mg (1,0 mmol) de 6-*N*-benzoil-adenina em 2,0 mL de HMDS. A solução ficou sob agitação constante, refluxo e atmosfera de argônio por 7 h. A solução foi então resfriada, diluída em tolueno (3 x 5 mL) e evaporada para eliminação do excesso de HMDS.

Então adicionou-se 300 mg (0,72 mmol) do açúcar **9**, dissolvidos em 5 mL de diclorometano, juntamente com a base previamente sililada, e sob banho de gelo adicionou-se 0,10 mL (0,553 mmol) de TMSOTf.

Após 24 h sob agitação constante e temperatura de refluxo, verificou-se por CCDS (CH₂Cl₂/MeOH 95:05) a formação de dois produtos com o R_f menor que o do material de partida. Adicionou-se então uma solução saturada de cloreto de amônio (3 mL) e deixou-se em agitação por 30 min. A mistura de solventes foi diluída em diclorometano (200 mL) e solução saturada de bicarbonato de sódio (20 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio (20 mL), água destilada (50 mL), seca com sulfato de sódio anidro e evaporada até a secura.

O resíduo foi purificado em CCS (eluentes: diclorometano e metanol), fornecendo 280 mg de uma mistura de isômeros α e β com 65,3% de rendimento.

A mistura foi separada por HPLC fase móvel (60/40, MeOH/H₂O + 0,1% HCOOH), fase estacionária (coluna fase inversa SUNFIRE PRE C18 μ m, tamanho 19 x 150 μ m) e detector de UV (WATERS 1996 PDA). Para 100 mg da mistura, obteve-se 75 mg do isômero β e 25 mg do isômero α .

**10a**

F.M. = C₂₇H₂₅N₅O₇S₂

M.M. = 595,65 mol/g

Característica física = cristal

F.F. = 158,0 – 168,0 °C

R_f = 0,4 (CH₂Cl₂/MeOH 95:05); Reveladores = anisaldeído, 20% H₂SO₄ em etanol e U.V.

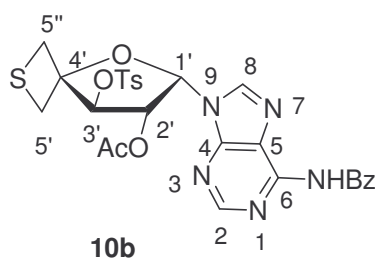
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm), J (Hz): 2,09 (s, 3H, CH₃, Ac), 2,30 (s, 3H, CH₃, Ts), 3,19 – 3,22 (dd, 1H, H-5a', $J_{H-5a',H-5a''} = 3,7$, $J_{H-5a',H-5b'} = 11,0$), 3,61 – 3,63 (dd, 1H, H-5a'', $J_{H-5a'',H-5b''} = 11,0$), 3,87 (d, 1H, H-5b'), 3,96 (d, 1H, H-5b''), 5,34 (s, 1H, H-2'), 5,54 (s, 1H, H-3'), 6,62 (s, 1H, H-1'), 6,94 (d, 2H, H aromático m-Ts, $J_{o,m} = 8,0$), 7,44 (t, 2H, H aromático m-Bz, $J_{m,o} = 9,4$, $J_{m,p} = 6,0$), 7,57 (m, 3H, 2H aromático o-Ts e 1H aromático p-Bz), 8,10 (d, 2H, H aromático o-Bz), 8,19 (s, 1H, H-2), 8,35 (s, 1H, H-8), 12,80 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (100MHz, CDCl₃) δ (ppm): 20,8 (CH₃, Ac), 21,8 (CH₃, Ts), 34,3 (C-5''), 39,8 (C-5'), 78,3 (C-2'), 81,9 (C-3'), 90,5 (C-4'), 92,5 (C-1'), 114,6 (C-5), 127,7 (CH, m-Bz), 128,3 (CH, o-Ts), 129,7 (CH, o-Bz), 129,9 (CH, m-Ts), 132,5 (CH, p-Bz), 133,2 (C-C(=O)-Ph, Bz), 137,3 (C-SO₂-O, Ts), 141,9 (C-2), 142,2

(C-8), 145,7 (C-CH₃, Ts), 148,2 (C-4), 157,8 (C-6), 168,1 (C=O, Bz), 175,1 (C=O, Ac).

I.V. (NaCl), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3104 (estiramento CH aromático), 1757 (estiramento C=O de éster), 1638 (estiramento C=O de amida), 1596, 1499, 1482 (estiramento C=C de anel aromático), 1363 (estiramento assimétrico S=O), 1175 (estiramento simétrico S=O), 1065 (estiramento assimétrico C-O-C), 1023 (estiramento C-C-O), 806 (deformação angular CH aromático fora do plano).

ESI-MS (TOF), m/z: teórico [M + Na]⁺ 618,1; experimental [M + Na]⁺ 618,2. Outro pico: teórico [M + H]⁺ 596,1; experimental [M + H]⁺ 596,2.



F.M. = C₂₇H₂₅N₅O₇S₂

M.M. = 595,65 mol/g

Característica física = cristal

F.F. = 136,0 – 142,0 °C

R_f = 0,4 (CH₂Cl₂/MeOH 95:05); Revelador = anisaldeído, 20% H₂SO₄ em etanol e U.V.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm), J (Hz): 1,63 (s, 3H, CH₃, Ac), 2,24 (s, 3H, CH₃, Ts), 3,01 – 3,05 (dd, 1H, H-5a', J_{H-5a',H-5a''} = 3,0, J_{H-5a',H-5b'} = 10,7), 3,32 – 3,36 (dd, 1H, H-5a'', J_{H-5a'',H-5b''} = 10,7), 3,65 – 3,72 (m, 2H, H-5b' e H-5b'), 5,12 (s, 1H, H-2'), 5,33 (s, 1H, H-3'), 6,93 (s, 1H, H-1'), 7,04 (d, 2H, H aromático m-Ts, J_{o,m} = 8,0), 7,31 (t, 2H, H aromático m-Bz, J_{m,p} = 7,8, J_{m,o} =

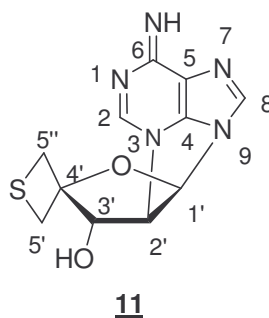
9,0), 7,37 (t, 1H, H aromático p-Bz), 7,50 (d, 2H, H aromático o-Ts), 7,97 (m, 3H, H aromático o-Bz e H-2), 8,10 (s, 1H, H-8), 15,17 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (100MHz, CDCl_3) δ (ppm): 20,4 (CH_3 , Ac), 21,9 (CH_3 , Ts), 34,2 (C-5''), 39,5 (C-5'), 79,7 (C-2'), 82,3 (C-3'), 89,5 (C-4'), 91,0 (C-1'), 114,6 (C-5), 127,8 (CH, m-Bz), 128,5 (CH, o-Ts), 129,9 (CH, o-Bz), 130,1 (CH, m-Ts), 132,5 (CH, p-Bz), 132,9 ($\underline{\text{C}}\text{-C(=O)-Ph}$, Bz), 137,3 ($\underline{\text{C}}\text{-SO}_2\text{-O}$, Ts), 141,9 (C-2), 142,2 (C-8), 145,8 ($\underline{\text{C}}\text{-CH}_3$, Ts), 148,1 (C-4), 159,0 (C-6), 168,3 (C=O, Bz), 175,1 (C=O, Ac).

I.V. (NaCl), $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3026 (estiramento CH aromático), 1754 (estiramento C=O), 1633 (estiramento C=O de amida), 1597, 1548, 1484 (estiramento C=C de anel aromático), 1376 (estiramento assimétrico S=O), 1175 (estiramento simétrico S=O), 1052 (estiramento assimétrico C-O-C), 1022 (estiramento C-C-O), 807 (deformação angular CH aromático fora do plano).

6.2.11 – Síntese de 9,2'-anidro-[4',4'-C-tietano- β -D-eritrofuranosil]-adenina **11**

Em um balão de fundo redondo solubilizou-se 200 mg (0,336 mmol) do composto **10a** em 3 mL de metanol, então adicionou-se 1 mL de NH_4OH . A solução ficou sob agitação constante e temperatura ambiente por 24 h, quando por CCDS (diclorometano/metanol 75:25) verificou-se o término da reação, através do aparecimento de um produto com o R_f menor do que do material de partida. A solução foi neutralizada e evaporada em rota-evaporador até seca. O resíduo foi purificado por CCS, utilizando-se diclorometano e metanol como eluentes. Obteve-se 43,4 mg (0,157 mmol) do produto puro, rendimento de 46,6%.



F.M. = C₁₁H₁₁N₅O₂S

M.M. = 277,30 mol/g

Característica física = óleo

R_f = 0,3 (CH₂Cl₂/MeOH 75:25); Revelador = anisaldeído, 20% H₂SO₄ em etanol e U.V.

RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ (ppm), J (Hz): 2,95 – 2,98 (dd, 1H, H-5a', J_{H-5a',H-5a''} = 2,5, J_{H-5a',H-5b'} = 9,2), 3,10 (d, 1H, H-5b'), 3,45 – 3,47 (dd, 1H, H-5a', J_{H-5a'',H-5b''} = 9,8), 3,57 (d, 1H, H-5b''), 4,69 (d, 1H, H-2', J_{H-2',H-1'} = 6,0), 4,77 (s, 1H, H-3'), 6,39 (d, 1H, H-1'), 7,97 (s, 1H, H-2), 8,25 (s, 1H, H-8).

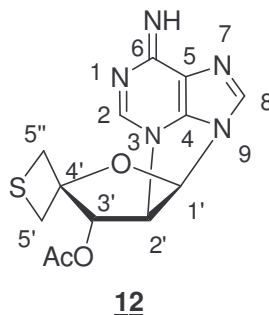
RMN ¹³C (100MHz, CD₃OD) δ (ppm): 34,0 (C-5''), 39,3 (C-5'), 72,6 (C-2'), 78,1 (C-3'), 91,0 (C-4'), 94,4 (C-1'), 116,5 (C-5), 141,8 (C-8), 143,7 (C-2), 150,8 (C-4), 153,5 (C-6).

ESI-MS (TOF), m/z: teórico [M + H]⁺ 278,1; experimental [M + H]⁺ 278,1.

6.2.12 – Síntese de 9,2'-anidro-[3'-O-acetil-4',4'-C-tietano-β-D-eritrofuranosil]-adenina **12**

Em um balão de fundo redondo solubilizou-se 50 mg (0,180 mmol) do composto **11** em 3 mL de piridina seca, então adicionou-se 1 mL de anidrido acético. A solução ficou sob agitação constante e temperatura ambiente por 3 h, quando por CCDS (diclorometano/metanol 90:10) verificou-se o término da reação.

A solução foi evaporada em rota-evaporador até secura. O resíduo foi purificado por CCS, utilizando-se diclorometano e metanol como eluentes. Obteve-se 52 mg (0,163 mmol) do produto puro, rendimento de 90,0%.



F.M. = C₁₃H₁₃N₅O₃S

M.M. = 319,34 mol/g

Característica física = óleo

R_f = 0,5 (CH₂Cl₂/MeOH 90:10); Revelador = anisalaldeído, 20% H₂SO₄ em etanol e U.V.

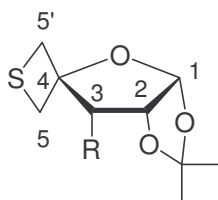
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm), J (Hz): 2,28 (CH₃, Ac), 2,87 – 2,91 (dd, 1H, H-5a', J_{H-5a',H-5a''} = 2,1, J_{H-5a',H-5b'} = 9,5), 3,15 (d, 1H, H-5b'), 3,25 – 3,29 (dd, 1H, H-5a'', J_{H-5a'',H-5b''} = 9,6), 3,67 (d, 1H, H-5b''), 4,61 (d, 1H, H-2', J_{H-2',H-1'} = 5,6), 5,58 (s, 1H, H-3'), 6,12 (d, 1H, H-1'), 8,01 (s, 1H, H-2), 8,68 (s, 1H, H-8).

RMN ¹³C (100MHz, CDCl₃) δ (ppm): 21,3 (CH₃, Ac), 33,5 (C-5''), 39,1 (C-5'), 74,9 (C-2'), 79,3 (C-3'), 87,3 (C-4'), 91,5 (C-1'), 110,2 (C-5), 141,8 (C-2), 149,0 (C-8), 151,5 (C-4), 159,9 (C-6), 170,7 (C=O, Ac).

ESI-MS (TOF), m/z: teórico [M + Na]⁺ 342,0; experimental [M + Na]⁺ 342,1. Outro pico: teórico [M + H]⁺ 320,1; experimental [M + H]⁺ 320,1.

6.2.13 – Tentativa de síntese de 3-azido-3-desoxi-1,2-*O*-isopropilideno-4,4-*C*-tietano- α -D-eritrofuranoose **13a** e de 3-*O*-acetil-1,2-*O*-isopropilideno-4,4-*C*-tietano- α -D-eritrofuranoose **13b**

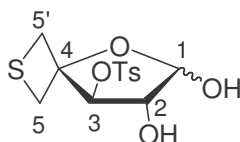
Em um balão de fundo redondo foi solubilizado 100 mg (0,27 mmol) do material de partida em 5 mL de DMF, e sob agitação constante adicionou-se 175 mg (2,70 mmol) de azida sódica e 1 mL de água destilada. A reação ficou sob agitação constante e refluxo por 14 dias, e mesmo com a adição de excesso de azida sódica verificou-se por CCDS (hexano/AcOEt 8:2; revelador: H₂SO₄ 20% em etanol) que a reação não evoluiu. A reação foi então abandonada. Foi feita uma tentativa trocando o nucleófilo, no lugar de azida sódica utilizou-se acetato de potássio, também sem sucesso.



13a R = N₃
13b R = OAc

6.2.14 – Síntese de 4,4-*C*-tietano-3-*O*-tosil- α,β -D-treofuranoose **14**

Em um balão de 50 mL foram solubilizados 300 mg (0,81 mmol) do material de partida em 3 mL de THF, e sob banho de gelo e agitação constante adicionou-se, lentamente, 10 mL de TFA 90%. A reação ficou sob estas condições por 4 h, quando por CCDS (hexano/AcOEt 8:2) verificou-se o consumo do material de partida e a formação de um produto mais polar. A solução foi neutralizada com bicarbonato de sódio, e o solvente foi evaporado até a secura. O resíduo foi extraído com diclorometano (300 mL) e água destilada (100 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, e rota-evaporada. As tentativas de purificação foram realizadas em CCS, utilizando-se como eluentes AcOEt, hexano, diclorometano, não se obtendo sucesso nas mesmas.

**14**

F.M. = C₁₃H₁₆O₆S₂

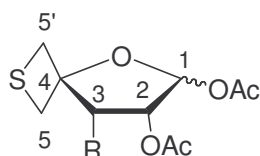
M.M. = 332,39 mol/g

Característica física = óleo

R_f = 0,5 (hexano/AcOEt 8:2); Revelador = H₂SO₄ 20% em etanol

6.2.15 – Tentativa de síntese de 1,2-di-*O*-acetil-3-desoxi-3-azido-4,4-*C*-tietano- α -D-eritrofuranoose **15a** e de 1,2,3-tri-*O*-acetil-4,4-*C*-tietano- α -D-eritrofuranoose **15b**

Foi realizada nas mesmas condições de **13a** e **13b**. Em um balão de fundo redondo foi solubilizado 100 mg (0,24 mmol) do material de partida em 5 mL de DMF, e sob agitação constante adicionou-se 175 mg (2,70 mmol) de azida sódica e 1 mL de água destilada. A reação ficou sob agitação constante e refluxo por 14 dias, e mesmo com a adição de excesso de azida sódica verificou-se por CCDS (hexano/AcOEt 8:2; revelador: H₂SO₄ 20% em etanol) que a reação não evoluiu. A reação foi então abandonada. Foi feita uma tentativa trocando o nucleófilo, no lugar de azida sódica utilizou-se acetato de potássio, também sem sucesso.



15a R = N₃

15b R = OAc

6.2.16 – Síntese de 1,2;5,6-di-O-isopropilideno- α -D-alofuranose 16

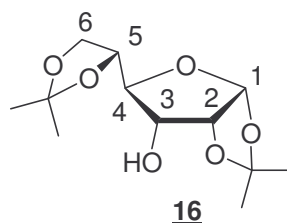
Em um balão de 500 mL solubilizou-se 10 g (38,46 mmol) do composto 1 em 50 mL de DMSO e logo em seguida adicionou-se 30 mL de anidrido acético.

A reação ficou sob agitação constante e temperatura ambiente por três dias, até que o material de partida fosse consumido. A reação foi acompanhada por CCDS (hexano/AcOEt 7:3).

Assim, logo após adicionou-se, lentamente, à reação 7,3 g (192,92 mmol) de borohidreto de sódio, sob agitação constante e banho de gelo, conforme descrito na literatura⁴². Após 1 h retirou-se o banho de gelo e a reação permaneceu sob temperatura ambiente por 24 h. Então parou-se a reação e, sob pressão reduzida, evaporou-se o solvente até a secura.

O resíduo foi extraído em diclorometano (500 mL) e água destilada (100 mL). A fase orgânica, contendo o produto, foi seca com sulfato de sódio anidro e evaporada.

A purificação do produto foi realizada em CCS, utilizando-se hexano e AcOEt como eluentes, fornecendo 3,1 g (11,92 mmol) do composto 16 com 30% de rendimento.



F.M. = C₁₂H₂₀O₆

M.M. = 260,30 g/mol

Característica física = cristal branco

F.F. (experimental) = 75,1–76,0°C F.F. (literatura)⁴² = 77,0–78,0°C

R_f = 0,4 (hexano/AcOEt 7:3); Revelador: H₂SO₄ 20% em etanol.

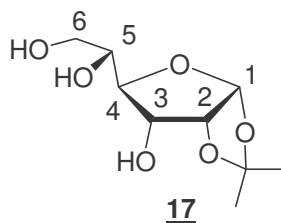
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J (Hz): 1,25, 1,37, 1,46, 1,57 (4 x s, 4 x 3H, 4 x CH_3 , lp), 3,35 (s, 1H, OH), 3,82 - 3,86 (dd, 1H, H-6, $J_{\text{H-6,H-6}'} = 8,50$, $J_{\text{H-6,H-5}} = 4,50$), 3,98 - 4,07 (m, 3H, H-4, H-5 e H-6'), 4,31 (t, 1H, H-3, $J_{\text{H-3,H-2}} = 10,00$, $J_{\text{H-3,H-4}} = 4,50$), 4,61 (t, 1H, H-2, $J_{\text{H-2,H-1}} = 4,00$), 5,80 (d, 1H, H-1).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 25,5, 26,5, 26,7, 26,9 (4 x CH_3 , lp), 66,1 (C-6), 72,7 (C-5), 75,9 (C-3), 79,2 (C-4), 79,9 (C-2), 104,1 (C-1), 110,1 e 113,1 (2 x C, lp).

I.V. (KBr), $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3475 (estiramento de O-H, em ligação de hidrogênio intermolecular fraca), 2993 (estiramento assimétrico CH_3), 2951 (estiramento assimétrico CH_2), 2918 (estiramento CH), 1624 (deformação angular simétrica CH_3), 1456 (deformação assimétrica CH_3), 1215 (deformação angular simétrica e assimétrica CH_2 fora do plano), 1068 (estiramento assimétrico C-O-C), 1020 (estiramento C-C-O).

6.2.17 – Síntese de 1,2-*O*-isopropilideno- α -D-glicofuranose **17**

Em um balão de 500 mL solubilizou-se 2,0 g (7,69 mmol) de **16** em 100 mL de tetrahidrofurano (THF) e sob banho de gelo adicionou-se 50 mL de HCl 2M. A reação ficou sob estas condições por 4 h até confirmação, por CCDS (AcOEt), do consumo do material de partida. Então se neutralizou a reação com bicarbonato de sódio. Após a evaporação do solvente a purificação foi realizada em CCS, utilizando-se hexano e AcOEt como eluentes, obtendo-se 1,52 g (6,89 mmol) do produto com 90% de rendimento.



F.M. = $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_6$

M.M. = 220,60 g/mol

Característica física = sólido branco

P.F. (experimental) = 134,0°C

Rf = 0,3 (AcOEt); Revelador: H₂SO₄ 20 % em etanol.

RMN ¹H (300 MHz, D₂O) δ (ppm), J (Hz): 1,37 e 1,57 (2 x s, 2 x 3H, 2 x CH₃, lp), 3,59 - 3,66 (ddd, 1H, H-6, $J_{H-6,H-6'} = 12,00$, $J_{H-6,H-5} = 7,20$, $J = 3,50$), 3,69 - 3,74 (dd, 1H, H-6', $J = 3,50$), 3,94 - 4,00 (m, 2H, H-4 e H-5), 4,17 - 4,22 (dd, 1H, H-3, $J_{H-3,H-2} = 8,50$, $J_{H-3,H-4} = 4,60$), 4,71 (t, 1H, H-2, $J_{H-2,H-1} = 4,00$), 5,85 (d, 1H, H-1).

RMN ¹³C (75 MHz, D₂O) δ (ppm): 24,8, 25,2 (2 x CH₃, lp), 61,5 (C-6), 69,3 (C-5), 70,3 (C-3), 78,9 e 79,3 (C-2 e C-4), 103,1 (C-1), 113,0 (C, lp).

I.V. (KBr), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3279 e 3186 (estiramento O-H, em ligação de hidrogênio intra e intermolecular), 2999 (estiramento assimétrico CH₃), 2951 (estiramento assimétrico CH₂), 2930 (deformação C-H), 1227 (deformação angular simétrica e assimétrica CH₂ fora do plano), 1084 (estiramento assimétrico C-O-C), 1005 (estiramento C-C-O).

Capítulo 7

Referências Bibliográficas

7. Referencias Bibliográficas

1. <http://www.sucen.sp.gov.br> acessado em 05/2007
2. <http://www.rbm.who.int> acessado em 05/2007
3. <http://www.malaria.org> acessado em 05/2007
4. <http://pt.wikipedia.org> acessado em 05/2007
5. Zangh, H.; Pagvio, M.; Roepe, P.D.; *Biochem.*, **2004**, *43*, 8290 – 8296.
6. Fidock, D.A.; Rosenthal, P.J.; Croft, S.L.; Brun, R.; Nwaka, S.; *Nature Rev.*, **2004**, *3*, 509-520.
7. Lee, J.E.; Settembre, E.C.; Cornell, K.A.; Riscoe, M.K.; Sufrin, J.R.; Ealick, S.E.; Howell, P.L.; *Biochem.*, **2004**, *43*, 5159 – 5169 e referencias citadas.
8. Becker, K.; Kirk, K.; *Trends in Parasitology*, **2004**, *20*, 12, 590 – 596.
9. Birkholtz, L.M.; *Biochem. J.*, **2004**, *279*, 18103 – 18106.
10. Pankaski, M.C.; *J. Med. Chem.*, **1985**, *28*, 1117-1119.
11. Wnuk, S.F.; *Mini Rev. in Med. Chem.*, **2001**, *1*, 307-316.
12. Wnuk, S.F.; *J. Med. Chem.*, **2006**, *49*, 2096-2102.
13. a. Perigaud, C.; Gosselin, G.; Imbach, J. L.; *Nucleosides & Nucleotides*, **1992**, *11*, 903. b. Levene, P. A.; Jacobs, W. A.; *Chem Ber.*, **1909**, *42*, 2474. c. Mizuno, Y.; *The Organic Chemistry of Nucleic Acids*; série Studies in Organic Chemistry vol. 24; Elsevier; Amsterdam, **1986**, 19.
14. Collins, P.; Ferrier, R.; *Monossacarides – Their Chemistry and Their Roles in Natural Products*; John Wiley & Sons; London, **1995**. b. Isono, K.; *J. Antib.*, **1988**, *16*, 1711. c. Montgomery, J. A.; *Antiviral Res.*, **1989**, *12*, 113.
15. De Siqueira, F.A.; Síntese de Análogos Nucleosídicos, Potenciais Agentes Farmacológicos, dissertação de mestrado, UFJF, **2003**.
16. Strayer, L.; *Bioquímica*, **1992**, *22*, 528.
17. Bruce, A.; Bruce, D.; Johnson, A.; Walter, P.; *Biologia Molecular da Célula*, **2004**.
18. *Química Farmacêutica*, *34*, 618.
19. De Clerq, E.; *Nature Rev.*, **2002**, *1*, 13.
20. Cool, E.T.; *Chem. Rev.*, **1997**, *97*, 1473 – 1488.
21. Pankiewiez, K.W.; *Carbohydr. Res.*, **2000**, *327*, 87.

22. Youssefieh, R.; Verheyden, J.P.H.; Moffat, J.G.; *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, nº 8, 1301 – 1308.
23. Yoshimura, Y.; Kitano, K.; Yamada, K.; Satoh, H.; Watanabe, M.; Miura, S.; Sakata, T.; Sasaki, T.; Matsuda, A.; *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 3140 – 3152.
24. Savy, P.; *Stabilization de double et triple-helices d'acides nucleiques. Synthese et evaluation de nouveaux analogues de nucleosides*. Tese de doutorado, Paris, Universite Paris, **2001**.
25. Rosenbohm, C.; *Bioorg. Med. Chem.*, **2004**, *12*, 2385 – 2396 e referencias citadas.
26. Prasad, A. K.; *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 1333 – 1338.
27. Koshkin, A. A.; *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 8504 – 8512.
28. Chattopadhyaya, J.; *J. Chem. Soc., Perkin Tans.*, **2001**, *2*, 402 - 408.
29. Hanessian, S.; *Preparative Carbohydrate Chemistry*, Marcel Dekker, New York, **1997**, 18.
30. Savy, P.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2000**, *10*, 2287 - 2289.
31. Nakano, H.; *Tetrahedron: Assymetry*, **2003**, *14*, 2361 - 2368.
32. Bullock, M.W.; *J. Org. Chem.*, **1957**, *22*, 568 - 569.
33. Damha, M.J., Wilds, C.J.; *Nucleic Acids Res.*, **2000**, *28*, 3625 - 3635.
34. Van Straten, N. C. R.; *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 6509 - 6522.
35. Ferreira, V. F.; Soares, M. C.; De Souza, M. C. B. V.; *Quím. Nova*, **2001**, *24*, 206 – 219.
36. Zhong, M., Robins, M. J.; *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 9327 - 9330.
37. Kotra, L.P.; *Carbohydr. Res.*, **1998**, *306*, 69 – 80.
38. Hong, J.H.; *Carbohydr. Res.*, **2000**, *328*, 37 – 48.
39. Vorbrüggen, H., Krolkiewicz, K., Bennua-Skalmowki, B., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 7845 – 7848.
40. Boryski, J.; *J. Soc. Chem., Perkin Trans. 2*, **1997**, 649 – 652.
41. Nayak, U.G.; Whistler, R.L.; *J. Org. Chem.*, **1969**, *34*, 3819 – 3822.
42. Christensen, S.M.; Hansen, H.F.; Koch, T.; *Organic Process Research and Development*, **2004**, *8*, 777-780.