

Ivone Carvalho*

Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo - 14040-903 - Ribeirão Preto - SP

Alan H. Haines

School of Chemical Sciences - University of East Anglia - NR4 7TJ - Norwich - Great Britain

Recebido em 16/11/98; aceito em 27/7/99

SYNTHESIS OF AMINOGLYCOSIDES AS PRECURSORS OF POTENTIALLY ACTIVE PSEUDODISACCHARIDES. This work describes the syntheses of *O*-protected aminoglycosides as an important block building for the preparation of potential bioactive pseudodisaccharide. The new *O*-protected methyl 3-amino-3-deoxy- α -D-glycopyranoside **4** and methyl 2-amino-2-deoxy- α -D-glycopyranoside **5** were prepared, respectively, in five and four steps. All compounds were obtained in good yield and characterized by spectral data (^1H and ^{13}C NMR, MS, IR) and elemental analysis.

Keywords: aminoglycosides; amino-sugars, *O*-protected methyl 3-amino-3-deoxy- α -D-glycopyranoside; *O*-protected methyl 2-amino-2-deoxy- α -D-glycopyranoside.

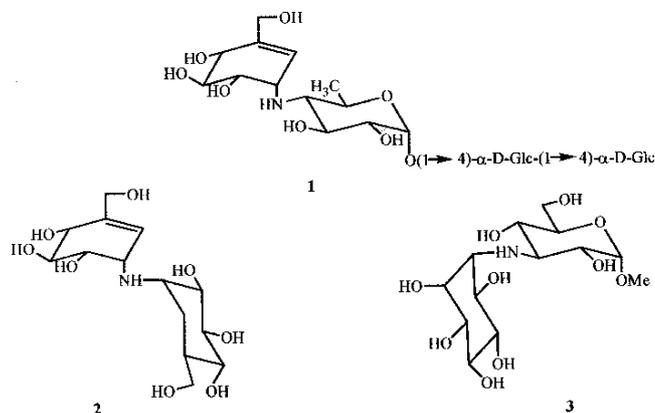
INTRODUÇÃO

Durante muitos anos as proteínas e ácidos nucleicos foram considerados os únicos constituintes de organismos vivos simples, como os vírus. Com o avanço científico da Glicobiologia, este conceito foi rapidamente modificado e os carboidratos, paralelamente aos lipídios, passaram também a ser reconhecidos como componentes essenciais de todos os seres vivos¹.

Nos sistemas biológicos, os carboidratos exercem pelo menos três funções fundamentais, (i) suporte para estabilização mecânica e proteção da integridade estrutural da célula; (ii) reserva de carbono, facilmente mobilizado, como fonte de energia e bloco de construção para produção de outras classes de produtos naturais e (iii) na forma de glicoconjugados, como agentes que alteram as propriedades químicas e físico-químicas dos constituintes das células e da matriz extracelular e funcionam como marcadores moleculares na superfície de células e microrganismos para possível interação no caso de reconhecimento celular².

O vírus HIV, em seu processo de infecção, possui grande afinidade pelos linfócitos T4 do hospedeiro devido ao alto grau de complementaridade estrutural existente entre a capa glicoproteica do vírus e a membrana celular. De fato, os carboidratos, com a sua complexidade estrutural na forma de glicoproteínas, são os responsáveis pelo armazenamento de informações na superfície do vírus e desempenham papel fundamental no reconhecimento e consequente adesão seletiva à célula normal. A gp120 é a glicoproteína essencial da capa externa do vírus HIV, formada a partir do processamento de oligossacarídeos celulares imaturos pela ação de enzimas denominadas glicosidases³.

O produto natural, acarbose **1**⁴ e os pseudo-dissacarídeos sintéticos **2**⁵ e **3**⁶ possuem, em sua estrutura química, unidades glicosídicas ligadas por um átomo de nitrogênio que fornecem produtos muito semelhantes a determinadas porções de substratos endógenos, clivadas pelas glicosidases. Produtos desta natureza apresentam atividade inibitória de glicosidase e podem, por esta razão, bloquear o processamento e a formação de carboidratos essenciais à biossíntese da glicoproteína gp120 e, conseqüentemente, alterar a composição da superfície do vírus e interromper seu ciclo de vida na célula.



Derivados aminoglicopiranosídeos, como 3-amino-3-desoxi- α -D-glicopiranosídeo de metila **4** e 2-amino-2-desoxi- α -D-glicopiranosídeo de metila **5** são unidades monossacarídicas interessantes porque podem ser usadas na geração de pseudo-dissacarídeos potencialmente ativos e, adicionalmente, são unidades estruturais presentes em diversas substâncias bioativas da classe de proteoglicanas⁷ e antibióticos aminoglicosídeos⁸, de fundamental importância, respectivamente, na manutenção da função celular e do efeito terapêutico.



Sob o ponto de vista sintético, a presença de grupo amino livre em **4** e **5** pode ser desejada para acoplamento e ligação a outras unidades de açúcar, através de um átomo de nitrogênio, e geração de pseudo-dissacarídeos. Alternativamente, a proteção dos grupos hidroxila pode ser necessária para obtenção de compostos solúveis em solventes orgânicos, mais adequados para aplicação em reações de condensação convencionais. Neste trabalho, são descritas algumas estratégias para preparação dos derivados *O*-protegidos de **4** e **5**, com geração regioselectiva de grupos amino livres.

* e-mail: carronal@usp.br

RESULTADOS E DISCUSSÃO

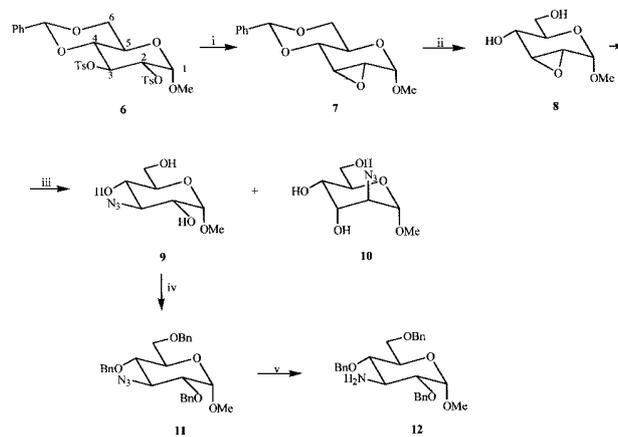
Na literatura já foram descritas três estratégias básicas para sintetizar 3-amino-glicosídeos como 4⁹⁻¹¹. Essas estratégias envolvem, normalmente, grande número de etapas e dão origem a produtos com hidroxila livres, que não servem para emprego em reações de condensação em solvente orgânico. No entanto, a adaptação de um dos procedimentos descritos¹¹ permitiu a preparação do composto **12** em apenas cinco etapas (Esquema 1) com grupo Bn (benzila), selecionado em função da sua maior propriedade lipossolúvel.

O derivado di-tosílico **6**, obtido a partir do produto comercialmente acessível 4,6-*O*-benzilideno- α -D-glicopiranosídeo de metila, foi convertido no epóxido **7** por tratamento com metóxido de sódio, que ataca o tosilato de C2 gerando o alcóxido que, por sua vez, desloca o tosilato de C3. Esta transformação havia sido descrita por Richtmyer¹², que realizou a reação a temperatura ambiente, alegando que temperaturas mais elevadas conduzem à abertura do anel de epóxido do produto. Em nossos experimentos, porém, verificamos que à temperatura ambiente o rendimento de **7** foi de apenas 50%, devido a transformação incompleta do material de partida **6**, mesmo após vários dias de reação; é necessário aquecer a 80°C (por apenas 1,2 h) para que o material de partida seja totalmente consumido, e o rendimento máximo, nessas circunstâncias, é de 65%. A abertura do anel epóxido de **7** por ataque nucleofílico com azida de sódio apresenta um problema de regioquímica: o produto desejado *glico* (2,3-diequatorial), corresponde a **9** (ataque no C3), mas a estrutura rígida de **7** leva ao ataque principalmente no C2 (abertura trans-diaxial do anel epóxido), produzindo majoritariamente o isômero indesejado *altro* (2,3-diaxial), semelhante a **10** (proporção 15:1). Para modificar esta proporção desfavorável, removemos o grupo 4,6-*O*-benzilideno de **7**, e o intermediário **8**¹³, conformacionalmente bem mais flexível do que **7**, forneceu **9** e **10** em proporção de 2,7:1 quando tratado com azida de sódio¹¹. As dificuldades encontradas na separação, em larga escala, dos isômeros em coluna cromatográfica foram contornadas através da recristalização da mistura em acetato de etila, o que possibilitou a eliminação do isômero indesejado 2-*altro* **10**. Cromatografia em silicagel foi empregada em seguida apenas para remoção de traços de impureza do produto desejado 3-*glico* **9**. Morikawa e colaboradores¹¹ descrevem a separação cromatográfica dos isômeros **9** e **10** na proporção de 2,15:1, inferior ao obtido no trabalho.

É interessante observar que um método alternativo foi descrito por Wu e colaboradores¹⁴, que afirmam obter apenas o produto desejado, quando utilizam grupos protetores adequados e condições de reação especiais. Experimentamos esse método e, ao contrário do afirmado pelos autores, obtivemos misturas de isômeros absolutamente semelhantes às obtidas na síntese acima descrita.

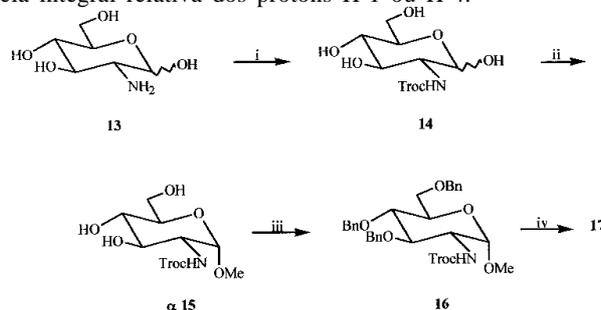
Finalmente, o derivado 3-amino *O*-protegido **12** foi preparado a partir da reação de benzilação convencional do derivado 3-azido **9** (Esquema 1), na presença de NaH e PhCH₂Br¹⁵, seguido de tratamento com trifetilfosfina/THF/H₂O (reação de Staudinger) para redução seletiva do grupo azido de **11** (70%)^{16,17}. Rendimentos semelhantes do composto **12** (75%) foram também obtidos a partir da redução de **11** na presença de LiAlH₄¹⁸.

Na série de derivados 2-aminoglicosídeos *O*-protegidos, dois procedimentos básicos estão descritos na literatura^{19,20}. Em ambos os casos, as rotas apresentadas possuem grande número de etapas, os produtos eram isolados na forma de mistura anomérica α/β e em baixo rendimento. Descrevemos uma nova estratégia, mais simples, para a preparação de **17** em quatro etapas (Esquema 2), a partir do reagente comercialmente disponível, cloridrato de glicosamina **13**. A proteção temporária e seletiva do grupamento amino **13** com grupos resistentes a condições ácidas e básicas seria necessária para a respectiva



Esquema 1. Reagentes i: NaOMe, 1,2-dicloroetano; ii: H₂SO₄ 0.01 N, MeOH; iii: NaN₃, DMF; iv: NaH, Bn, DMF; v: PPh₃, THF, H₂O.

geração do centro α anomérico e benzilação dos grupos hidroxila. Estas propriedades poderiam ser preenchidas pelo grupo Cbz (benziloxicarbonila), muito empregado em química de carboidratos²¹, mas a desproteção seletiva do grupo amino na última etapa (Esquema 2), na presença de grupos *O*-protetores Bn, poderia ser desvantajosa uma vez que o método clássico de hidrogenólise removeria ambos os grupos Cbz e Bn. Neste sentido, o grupo Troc (tricloroetoxicarbonila) foi selecionado devido a dois fatores fundamentais, resistência a ácido e remoção seletiva na presença de Zn/AcOH²². O correspondente derivado carbamato **14** foi gerado na forma de mistura anomérica α/β na proporção de 3:1²³, conforme demonstrado pela integral relativa dos protons H-1 ou H-4.



Esquema 2. Reagentes i: ClCO₂CH₂CCl₃, NaHCO₃ sat; ii: MeOH/HCl; iii: tricloroacetimidato de benzila, cat. CF₃SO₃H; iv: Zn, THF, tampão fosfato.

A metilação do centro anomérico, em diversas condições reacionais, forneceu, como esperado, o produto **15** como mistura de anomeros α/β ²⁴ com os deslocamentos químicos de RMN ¹H dos grupos OMe, respectivamente, em 3,28 ppm e 3,46 ppm. Com base na integral relativa destes sinais, foi possível observar a elevação constante da proporção α/β com o aumento do tempo e temperatura da reação até o valor máximo de 2,5:1. Um resultado muito superior, porém, foi obtido utilizando HCl anidro, gerado *in situ* pela reação de cloreto de acetila com metanol: o anomero desejado α **15** foi isolado como único produto da reação, com rendimento de 75%. Apesar das inúmeras tentativas de *O*-benzilação de **15** em condições clássicas (NaH, PhCH₂Br), o grupo Troc não se mostrou suficientemente resistente, mesmo sob condições de transferência de fase. Entretanto, o método alternativo de *O*-benzilação com o reagente tricloroacetimidato de benzila²⁵, empregando condições de catálise ácida, foi satisfatória para geração do produto *O*-protegido **16** em alto rendimento (79%). Finalmente, o grupo Troc foi removido de acordo com o método modificado de

Carson²⁶, na presença de Zn ativado/THF/tampão fosfato e o produto desejado **17** foi isolado em alto grau de pureza.

PARTE EXPERIMENTAL

As análises de RMN ¹H e ¹³C foram realizadas em espectrômetro JEOL EX270 FT, respectivamente, a 270 MHz e 67,9 MHz. As medidas de rotação ótica foram realizadas a temperatura ambiente em polarímetro Perkin-Elmer modelo 141. Os espectros de IV foram obtidos no aparelho Perkin-Elmer, modelo 298 e as amostras na forma de filme foram analisadas em janela de NaCl. Espectros de massa de alta resolução foram obtidos no EPSRC Mass Spectrometry Service Centre na Universidade College of Swansea. Análise elementar foi realizada por A. W. R. Saunders na Universidade de East Anglia. Os resultados de análise elementar e espectrometria de massa de alta resolução confirmaram as estruturas dos compostos inéditos.

2,3-Anidro-4,6-O-benzilideno- α -D-alopiranosídeo de metila 7. Uma solução resfriada de sódio (3,9g, 0,17 mol) em metanol (90 mL) foi gotejada sobre uma solução de 4,6-O-benzilideno-2,3-di-O-tosil- α -D-glicopiranosídeo de metila **6** (20g, 0,034 mol) em 1,2-dicloroetano (300 mL), mantida a 0°C. O banho de gelo foi removido e a mistura, após atingir a temperatura ambiente, foi aquecida a 80°C por 1,2 h até o completo desaparecimento do material de partida, acompanhado com placas de cromatografia de camada delgada (CCD). Água (150 mL) foi adicionada à mistura reacional e as fases formadas foram separadas. A fase aquosa foi extraída com 1,2-dicloroetano (2 x 50 mL) e os extratos orgânicos foram combinados e secos com cloreto de cálcio. O solvente foi removido e o sólido formado foi recristalizado em 1,2-dicloroetano. Rend. 6,14 g (0,023 mol, 68,3%); p.f. 190,6-193,8°C subl. (lit.¹² 199,0-200,0°C); $[\alpha]_D^{+133}$ (c 2, CHCl₃) (lit.¹² +140, c 2, CHCl₃); IV v_{\max} (nujol)/cm⁻¹ 1075 (C-O-C), 900 (epóxido), 750 e 690 (Ar); RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ 3,47 (3H, s, OCH₃), 3,49 (1H, dd, $J_{1,2}$ = 2,6 Hz, $J_{2,3}$ = 4,3 Hz, H-2), 3,52 (1H, d largo, $J_{2,3}$ = 4,3 Hz, H-3), 3,68 (1H, t, J = 10,2 Hz, H₂-6a), 3,96 (1H, dd, $J_{3,4}$ = 1,0 Hz, $J_{4,5}$ = 9,2 Hz, H-4), 4,09 (1H, ddd, $J_{4,5}$ = 9,2 Hz, $J_{5,6a}$ = 10,3 Hz, $J_{5,6b}$ = 5,0 Hz, H-5), 4,24 (1H, dd, $J_{5,6b}$ = 5,0 Hz, $J_{6a,6b}$ = 10,3 Hz, H₂-6b), 4,89 (1H, d, J = 2,6 Hz, H-1), 5,57 (1H, s, CHPh), 7,35-7,52 (5H, m, Ar-H); RMN ¹³C (84,3 MHz, CDCl₃) δ 50,83 (C-3), 53,24 (C-2), 56,00 (OCH₃), 60,17 (C-5), 69,06 (C-6), 78,06 (C-4), 95,52 (C-1), 103,00 (CHPh), 126,57, 128,58, 129,50, 137,41 (6C, Ar-C).

2,3-Anidro- α -D-alopiranosídeo de metila 8. Uma suspensão de 2,3-anidro-4,6-O-benzilideno- α -D-alopiranosídeo de metila **7** (5,0 g, 18,9 mmol) em metanol (30 mL) e ácido sulfúrico (100 mL, 0,01N) foi refluxada por 1,5 h até desaparecimento do sólido da mistura. A solução resultante foi resfriada a temperatura ambiente e concentrada até a metade do volume original. Hidróxido de bário (0,5 g) foi adicionado para tornar a solução alcalina. A mistura final foi filtrada através de camada de celite e o filtrado obtido foi extraído com diclorometano e a fase orgânica foi descartada. A camada aquosa foi concentrada e etanol (60 mL) foi adicionado ao sólido formado; a suspensão obtida foi filtrada em nova camada de celite e o filtrado concentrado. De forma diferente da literatura¹³, o produto bruto foi recristalizado em diclorometano. Rend. 2,84 g (16,1 mmol, 85,4%); p.f. 103,7-105,7°C (lit.¹³ 105,0-107,0°C); $[\alpha]_D^{+162,8}$ (c 1, MeOH) (lit.¹³ +154,2, c 1,25, MeOH); IV v_{\max} (nujol)/cm⁻¹ 3350 (OH), 1080 (C-O-C), 890 (epóxido); RMN ¹H (270 MHz, CD₃OD) δ 2,45, 3,00 (2H, s largo, OH), 3,46 (3H, s, OCH₃), 3,49 (1H, dd, $J_{2,3}$ = 4,1 Hz, $J_{1,2}$ = 2,6 Hz, H-2), 3,57 (1H, dt, $J_{2,3}$ = 4,1 Hz, $J_{3,4}$ = 1,6 Hz, H-3), 3,67 (1H, ddd, $J_{4,5}$ = 9,2 Hz, $J_{5,6a}$ = 4,6 Hz, $J_{5,6b}$ = 4,0 Hz, H-5), 3,80 (1H, dd, $J_{6a,6b}$ = 12,0 Hz, $J_{5,6a}$ = 4,6 Hz, H₂-6a), 3,86 (1H, dd, $J_{6a,6b}$ = 12,0 Hz, $J_{5,6b}$ = 4,0 Hz, H₂-6b), 3,99 (1H, dd, $J_{4,5}$ = 9,2 Hz, $J_{3,4}$ = 1,6 Hz, H-4), 4,91 (1H, d, J = 2,6 Hz, H-1); RMN ¹³C (84,3 MHz, CD₃OD) δ 55,23 (C-2 ou C-3), 55,80 (C-2 ou C-3), 56,06 (OCH₃), 62,64 (C-6), 66,54 (C-4), 71,00 (C-5), 96,18 (C-1).

3-Azido-3-desoxi- α -D-glicopiranosídeo de metila 9 e 2-azido-2-desoxi- α -D-alopiranosídeo de metila 10. Uma mistura de 2,3-anidro- α -D-alopiranosídeo de metila **8** (1,6 g, 9,08 mmol), azida de sódio (1,77 g, 27,2 mmol) e sulfato de amônio (1,2 g, 9,08 mmol) em DMF, foi vigorosamente agitada e aquecida sob refluxo a aproximadamente 110°C. O desaparecimento do material de partida e a gradual formação de dois novos componentes foi acompanhado por placa CCD (acetato de etila), o composto **8** foi totalmente consumido em 3 h. Após este período, a mistura foi resfriada à temperatura ambiente e diluída com acetona (60 mL). A mistura resultante foi filtrada através de uma camada de celite e o filtrado foi concentrado. O óleo obtido, contendo os dois isômeros, foi recristalizado a partir de acetato de etila para separação do isômero **10**. A água-mãe obtida foi concentrada e o resíduo, contendo principalmente o produto **9**, foi purificado em coluna cromatográfica contendo silicagel e fase móvel diclorometano-tolueno-metanol 10:3:1. Composto **9**: Rend. 0,94 g (4,3 mmol, 47,2%); p.f. 125,5-126,5 °C (lit.¹¹ 126,0-127,5 °C); $[\alpha]_D^{+177,6}$ (c 1, H₂O) (lit.¹¹ +178,4, c 1, H₂O); IV v_{\max} (nujol)/cm⁻¹ 3420 (OH), 2100 (N₃), 1080 (COC); RMN ¹H (270 MHz, CD₃OD) δ 3,28 (1H, t, J = 9,7 Hz, H-4), 3,38 (1H, dd, $J_{1,2}$ = 3,6 Hz, $J_{2,3}$ = 9,7 Hz, H-2), 3,42 (3H, s, OCH₃), 3,53 (1H, ddd, $J_{4,5}$ = 9,7 Hz, $J_{5,6b}$ = 2,3 Hz, H-5), 3,55 (1H, t, J = 9,7 Hz, H-3), 3,66 (1H, dd, $J_{6a,6b}$ = 11,9 Hz, $J_{5,6a}$ = 5,3 Hz, H₂-6a), 3,79 (1H, dd, $J_{6a,6b}$ = 11,9 Hz, $J_{5,6b}$ = 2,3 Hz, H₂-6b), 4,65 (1H, d, J = 3,6 Hz, H-1); RMN ¹³C (67,9 MHz, CD₃OD) δ 55,4 (OCH₃), 61,7 (C-6), 67,7 (C-3), 69,5 (C-5), 71,6 (C-2), 72,6 (C-4), 99,9 (C-1). Composto **10**: Rend. 0,335g (1,61 mmol, 17,8%); p.f. 135,0-138,0 °C (lit.¹¹ 138,0-139,0 °C); $[\alpha]_D^{+62,1}$ (c 1, H₂O) (lit.¹¹ +69,1, c 1, metanol); IV v_{\max} (nujol)/cm⁻¹ 3480, 3300 (OH), 2120 (N₃), 1100 (COC); RMN ¹H (270 MHz, CD₃OD) δ 3,42 (3H, s, OCH₃), 3,65-3,88 (6H, m, H-2, H-3, H-4, H-5, 2x H₂-6), 4,58 (1H, d, J = 3,6 Hz, H-1); RMN ¹³C (67,9 MHz, CD₃OD) δ 56,06 (OCH₃), 63,09 (C-6), 64,43 (C-2), 67,21 (C-3), 70,73 (C-5), 73,88 (C-4), 101,56 (C-1).

3-Azido-2,4,6-tri-O-benzil-3-desoxi- α -D-glicopiranosídeo de metila 11. A uma solução de 3-azido-3-desoxi- α -D-glicopiranosídeo de metila **9** (100mg, 0,46 mmol) em DMF (2 mL), sob atmosfera inerte, foi adicionado em pequenas porções, hidreto de sódio (110 mg, dispersão oleosa 60%, previamente lavado em hexano anidro, 2,73 mmol). A mistura foi agitada durante 40 min e foi resfriada em banho de gelo para adição lenta de brometo de benzila. A mistura foi mantida sob agitação por 10 min no banho de gelo e 10 min a temperatura ambiente. Após este período, quando as placas CCD indicavam o completo desaparecimento do material de partida, metanol (0,6 mL) foi adicionado lentamente sobre a mistura. Os solventes foram removidos em evaporador rotatório e a mistura obtida foi purificada em coluna cromatográfica (silicagel 60) usando inicialmente éter de petróleo para remoção do excesso de brometo de benzila, seguido da mistura hexano-acetato de etila 7:3 para eluição do produto. Rend. 203 mg (0,42 mmol, 91,2%) na forma de um líquido viscoso incolor; $[\alpha]_D^{+58,2}$ (c 1, CHCl₃); Análise Elementar C₂₈H₃₁N₃O₅ Teor. C 68,69, H 6,37, N 8,58; Obtido C 68,64, H 6,27, N 8,48; IV v_{\max} filme/cm⁻¹ 2100 (N₃), 1100 and 1040 (COC), 730 and 700 (Ar); RMN ¹H (270 MHz; CDCl₃) δ 3,33 (3H, s, OCH₃), 3,37 (1H, dd, $J_{2,3}$ = 9,9 Hz, $J_{1,2}$ = 3,3 Hz, H-2), 3,43 (1H, t, J = 9,9 Hz, H-4), 3,58 (1H, dd, $J_{5,6a}$ = 3,6 Hz, $J_{6a,6b}$ = 11,7 Hz, H₂-6a), 3,66-3,74 (2H, m, H-5 e H₂-6b), 3,89 (1H, t, J = 9,9 Hz, H-3), 4,40, 4,44, 4,76, 4,80 (2H, J = 10,7 Hz, OCH₂Ph), 4,43, 4,47, 4,58, 4,62 (2H, J = 12,0 Hz, OCH₂Ph), 4,60, 4,65, 4,75, 4,79 (2H, J = 12,2 Hz, OCH₂Ph), 4,58 (1H, d, J = 3,3 Hz, H-1), 7,18-7,39 (15H, m, 3x Ar-H); RMN ¹³C (67,9 MHz; CDCl₃) δ 55,20 (OCH₃), 65,46 (C-3), 68,04 (C-6), 69,64 (C-5), 73,17 (OCH₂Ph), 73,58 (OCH₂Ph), 74,80 (OCH₂Ph), 76,13 (C-4), 77,82 (C-2), 97,32 (C-1), 127,85, 127,90, 128,10, 128,17, 128,42, 128,51, 129,23, 129,45, 129,88, 137,80, 138,00, 138,12 (18C, 3x Ar-C).

Método a

A uma solução de 3-azido-2,4,6-tri-O-benzil-3-desoxi- α -D-glicopiranosídeo de metila **11** (224 mg, 0,46 mmol) em THF (4 mL) foi adicionado trifetilfosfina (352 mg, 1,34 mmol) e H₂O (0,4 mL). A mistura resultante foi mantida sob agitação e aquecimento a 80°C durante 7 horas. A mistura reacional foi concentrada e purificada em coluna cromatográfica contendo silicagel 60 e eluente éter etílico-trietilamina 10:1. Rend. 148 mg (0,32 mmol, 70%). O produto foi isolado como líquido incolor.

Método b

A uma suspensão de LiAlH₄ (30 mg, 0,79 mmol) em éter etílico anidro (0,7 mL) foi adicionado lentamente, com auxílio de seringa, solução de 3-azido-2,4,6-tri-O-benzil-3-desoxi- α -D-glicopiranosídeo de metila **11** (160 mg, 0,33 mmol) em éter etílico anidro (0,7 mL). A mistura foi refluxada por 1 h com eventual reposição de solvente para manutenção do volume original. Após este período, a mistura reacional foi resfriada a 0°C e o excesso de LiAlH₄ e outros sais presentes foram precipitados pela adição sequencial de H₂O (0,03 mL), solução de NaOH 15% (0,03 mL) e novamente H₂O (0,1 mL). A mistura foi mantida sob agitação em banho de gelo por 30 min e o precipitado formado foi separado por filtração e o sólido foi lavado sucessivamente com éter etílico. A solução etérea foi concentrada e o resíduo viscoso obtido foi submetido a cromatografia em coluna (silicagel 60) e eluído com mistura de solventes éter etílico-trietilamina 10:1. Rend. 113 mg (0,24 mmol, 75%). [α]_D +51,5 (c 0,5, CHCl₃), Análise Elementar C₂₈H₃₃N₅ Teor. C 72,55, H 7,17, N 3,02; Obtido C 72,38, H 7,05, N 3,07; IV v_{max}filme/cm⁻¹ 3380 (NH₂), 1100 and 1030 (COC), 740 and 700 (Ar); RMN ¹H (270 MHz; CDCl₃) δ 1,68 (2H, s largo, NH₂), 3,34 (3H, s, OCH₃), 3,33-3,38 (2H, m, H-2 and H-3), 3,42-3,47 (1H, m, H-4), 3,64-3,77 (3H, m, H-5, 2x H₂-6), 4,47, 4,52, 4,63, 4,67 (2H, J= 11,9 Hz, OCH₂Ph), 4,50, 4,54, 4,61, 4,65 (2H, J= 10,9 Hz, OCH₂Ph), 4,64 (2H, s, OCH₂Ph), 4,63 (1H, d, H-1), 7,18-7,35 (15H, m, 3x Ar-H); RMN ¹³C (67,9 MHz; CDCl₃) δ 53,76 (C-3), 55,14 (OCH₃), 68,60 (C-6), 69,86 (C-5), 72,81 (OCH₂Ph), 73,53 (OCH₂Ph), 74,53 (OCH₂Ph), 78,95 (C-4), 79,87 (C-2), 97,03 (C-1), 127,65, 127,77, 127,97, 128,01, 128,15, 128,37, 128,46, 128,49, 137,80, 138,00, 138,12 (18C, 3x Ar-C).

2-Desoxi-2-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)-D-glicopiranosídeo **14**. A uma solução de cloridrato de D-glicosamina **13** (3,4 g, 15,8 mmol) e bicarbonato de sódio (3,4 g, 40,5 mmol) em H₂O (50 mL), resfriada a 0°C, foi adicionado lentamente cloroformato de 2,2,2-tricloroetila (5,0 g, 3,25 mL, 23,6 mmol). A mistura foi agitada em banho de gelo por 2 h e a temperatura ambiente por 19 h. O precipitado branco formado foi separado por filtração e lavado com H₂O e éter etílico. O produto bruto 4,67 g foi recristalizado em etanol. Rendimento 4,02 g (11,3 mmol, 72 % (predominantemente anômero α) (lit.²³ 87%); p.f. 187,0-189,0°C, decomp. (lit.²³ 183,0-184,0°C, decomp.); [α]_D +49,2 (c 0,84, metanol) (lit.²³ +50,4, c 0,84, metanol); IV v_{max}nujol/cm⁻¹ 3350 (OH, NH), 1695 (CO), 830, 720 (CCl₃); RMN ¹H (270 MHz, CD₃OD) δ 3,34 (1H, t, J= 9,1 Hz, H-4), 3,56 (1H, dd, J_{1,2}= 3,3 Hz, J_{2,3}= 10,5 Hz, H-2), 3,64-3,82 (4H, m, H-3, H-5, H-6), 4,67, 4,72, 4,80, 4,85 (2H, J= 12,2 Hz, OCH₂CCl₃), 5,12 (1H, d, J_{1,2 α} = 3,3 Hz, H-1); RMN ¹³C (67,9 MHz, CD₃OD) δ 59,63 (C-2 α), 62,27 (C-2 β), 64,53 (C-6), 73,95 (C-4 β), 74,15 (C-4 α), 74,47 (C-3 α), 74,83 (C-5 α), 77,36 (OCH₂CCl₃), 77,63 (C-3 β), 79,72 (C-5 β), 94,54 (C-1 α), 98,84 (C-1 β), 100,69 (OCH₂CCl₃), 158,63 (CO).

2-Desoxi-2-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)- α -D-glicopiranosídeo de metila **15**. A uma suspensão de 2-desoxi-2-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)-D-glicopiranosídeo **14** (1g, 2,82 mmol) em metanol anidro (20 mL) foi adicionado, lentamente, cloreto

de acetila (1,0 mL, 14,08 mmol). A solução resultante foi aquecida a 92 °C por 8,5 h e a reação acompanhada por placa CCD. Após atingir a temperatura ambiente, a mistura reacional foi neutralizada pela introdução em porções de carbonato de chumbo (1,41 g) e a agitação foi mantida por 1 h. A suspensão resultante foi filtrada em placa porosa contendo celite e o filtrado concentrado. O produto bruto foi obtido na forma de cristais, levemente amarelos com 91% de rendimento do anômero predominantemente α . Recristalização do produto bruto em tolueno forneceu 678 mg (1,84 mmol, 65%) na forma de cristais brancos; p.f. 138,0-141,0°C; [α]_D +75,4 (c 0,3, metanol); IV v_{max}nujol/cm⁻¹ 3350 (OH, NH), 1730 (CO), 1055 (COC), 820 (CCl₃); RMN ¹H (270 MHz; CDCl₃ + CD₃OD) δ 3,39 (3H, s, OCH₃), 3,46 (1H, t, J= 9,2 Hz, H-4), 3,53-3,59 (1H, m, J_{5,6a}= 5,0 Hz, J_{5,6b}= 2,7 Hz, H-5), 3,60-3,70 (2H, m, H-2, H-3), 3,73 (1H, dd, J_{5,6a}= 5,0 Hz, J_{6a,6b}= 11,9 Hz, H₂-6a), 3,85 (1H, dd, J_{5,6b}= 2,7 Hz, J_{6a,6b}= 11,9 Hz, H₂-6b), 4,68, 4,73, 4,78, 4,83 (2H, J= 12,0 Hz, OCH₂CCl₃), 4,75 (1H, d, J= 2,7 Hz, H-1); RMN ¹³C (67,9 MHz; CDCl₃ + CD₃OD) δ 55,39 (OCH₃), 56,45 (C-2), 62,02 (C-6), 71,35 (C-4), 72,39 (C-3), 72,61 (C-5), 75,12 (OCH₂CCl₃), 95,84 (OCH₂CCl₃), 99,18 (C-1), 155,61 (CO).

3,4,6-Tri-O-benzil-2-desoxi-2-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)- α -D-glicopiranosídeo de metila **16**. A uma suspensão, mantida sob agitação, de 2-desoxi-2-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)- α -D-glicopiranosídeo de metila **15** (100 mg, 0,271 mmol) e tricloroacetimidato de benzila (0,30 mL, 1,62 mmol) em ciclohexano-diclorometano (2:1, 2,7 mL), foi adicionado quantidade catalítica de ácido trifílico (0,01 mL). A mistura foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 2,5 h. Após este período, a mistura foi filtrada, lavada com NaHCO₃ saturado e seca com MgSO₄ anidro. Após filtração e concentração o produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica usando silicagel 60 e mistura de eluentes hexano-acetato de etila 9:1, seguido de hexano-acetato de etila 7:1. Rendimento 135 mg (0,21 mmol, 78%), obtido como um óleo viscoso transparente, que cristalizava lentamente. p.f. 59,0-62,0°C; [α]_D +57,4 (c 0,8, CHCl₃); IV v_{max}filme/cm⁻¹ 3350 (NH), 1735 (CO), 1055 (COC), 825 (CCl₃), 740, 705 (Ar); RMN ¹H (270 MHz; CDCl₃) δ 3,34 (3H, s, OCH₃), 3,60-3,80 (5H, m, H-3, H-4, H-5, 2x H₂-6), 3,86-4,10 (1H, m, H-2), 4,49, 4,53, 4,60, 4,64 (2H, J= 11,4 Hz, OCH₂Ph), 4,49, 4,53, 4,76, 4,80 (2H, J= 10,5 Hz, OCH₂CCl₃), 4,60, 4,64, 4,75, 4,80 (2H, J= 12,2 Hz, OCH₂Ph), 4,67, 4,72, 4,80, 4,84 (2H, J= 11,2 Hz, OCH₂Ph), 4,73 (1H, d, J= 3,6 Hz, H-1), 7,16-7,33 (15H, m, 3x Ar-H); RMN ¹³C (67,9 MHz; CDCl₃) δ 55,03 (OCH₃ e C-2), 68,35 (C-6), 70,69 (C-5), 73,40 (OCH₂Ph), 74,59 (OCH₂Ph), 74,89 (OCH₂CCl₃), 75,12 (OCH₂Ph), 78,20 (C-3 ou C-4), 80,44 (C-3 ou C-4), 95,36 (OCH₂CCl₃), 98,61 (C-1), 127,67, 127,72, 127,77, 127,85, 127,94, 128,35, 128,82, 137,82, 137,91, 138,00 (18C, 3x Ar-C), 154,17 (CO).

2-Amino-3,4,6-tri-O-benzil-2-desoxi- α -D-glicopiranosídeo de metila **17**. A uma solução de 3,4,6-tri-O-benzil-2-desoxi-2-(2',2',2'-tricloro-etoxicarbonilamino)- α -D-glicopiranosídeo de metila **16** (440 mg, 0,69 mmol) em THF (9,4 mL) e tampão fosfato KH₂PO₄ 1 M (1,9 mL) foi introduzido zinco em pó ativado (1,09 g). A mistura resultante foi mantida sob agitação a temperatura ambiente durante 9 h e, então filtrada em celite com auxílio de THF. A solução foi concentrada e o material bruto obtido foi rediluído em diclorometano e piridina (0,8 ml). A mistura foi agitada durante 2 h. A fase orgânica foi lavada com H₂O, seca em sulfato de magnésio e novamente concentrada. O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica contendo silicagel 60 e eluente éter etílico-trietilamina (5:1). Rendimento 197,4 mg, (0,425 mmol, 62%), isolado como um óleo incolor; [α]_D +101,4 (c 0,3, CHCl₃); IV v_{max}filme/cm⁻¹ 3400 (NH), 1050 (COC), 740 and 700 (Ar); RMN ¹H (270 MHz; CDCl₃) δ 1,46 (2H, s largo, NH₂), 2,81 (1 H, dd, J_{1,2}= 3,4 Hz, J_{2,3}= 9,2 Hz, H-2), 3,35 (3H, s, OCH₃), 3,55 (1H, t, J= 9,2 Hz, H-3 ou H-4); 3,63 (1H, t, J= 9,2 Hz, H-3 ou H-4),

3,65-4,00 (3H, m, H-5, 2x H₂-6), 4,49, 4,54, 4,62, 4,67 (2H, *J* = 12,3 Hz, OCH₂Ph), 4,50, 4,55, 4,76, 4,80 (2H, *J* = 10,9 Hz, OCH₂Ph), 4,67, 4,71, 4,92, 4,97 (2H, *J* = 11,5 Hz, OCH₂Ph), 4,74 (1H, d, *J* = 3,4 Hz, H-1), 7,15-7,36 (15H, m, 3x Ar-H); RMN ¹³C (67,9 MHz; CDCl₃) δ 55,05 (OCH₃), 55,90 (C-2), 68,64 (C-6), 70,83 (C-5), 73,51 (OCH₂Ph), 74,66 (OCH₂Ph), 75,54 (OCH₂Ph), 78,79 (C-3 ou C-4), 84,06 (C-3 ou C-4), 100,64 (C-1), 127,56, 127,65, 127,77, 127,81, 127,88, 128,10, 128,17, 128,35, 128,49, 128,67, 128,87, 137,96, 138,16, 138,57 (18C, 3x Ar-C); Espectro de massa de alta resolução *m/z* (EI) (encontrado: M⁺: 463,23590, C₂₈H₃₃NO₃ teórico 463,23587).

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à FAPESP bela bolsa concedida, ao Prof. Dr Maurício Gomes Constantino pelas sugestões, ao técnico A. W. R. Saunders pelas análises elementares e ao Serviço de Espectroscopia de Massa de Swansea pelo espectro de massa de alta resolução.

REFERÊNCIAS

1. Sharon, N.; Lis, H.; *Scientific American* **1993**, 74.
2. Lehmann, J.; translated by Haines, A. H.; *Carbohydrate, Structure and Biology*, Thieme, Stuttgart, 1998, p. 67.
3. Tyms, A. S.; Taylor, D. L.; Sunkara, P. S.; Kang, M. S.; In *Design of Anti-Aids Drugs*, De Clerq E. ed, Elsevier, Amsterdam 1990, p. 257.
4. Truscheit, E.; Frommer, W.; Junge, B.; Müller, L.; Schmidt, D. D.; Wingender, W.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, 20, 1171; McAuliffe, J. C.; Stick, R.V.; Stone, B.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2479.
5. Miyamoto, Y.; Ogawa, S.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1989**, 1013.
6. Haines, A. H.; Carvalho, I.; *Chem. Comm.* **1998**, 817.
7. Collins, P.; Ferrier, R.; *Monosaccharides, Their Chemistry and Their Role in Natural Products*, John Wiley & Sons, Chichester 1995, p. 415.
8. Foye, W. O.; Lemke, T. C.; David, A.; *Principles of Medicinal Chemistry*, Willians and Wilkins Ed., Baltimore, 4^a ed. 1995, p. 789.
9. Richardson, A. C.; In *Methods in Carbohydrate Chemistry* (v.6), Whistler R. L.; Wolfrom M. L. Eds., Academic Press, London 1972, p. 218.
10. Guthrie, R. D.; Johnson, L. F.; *J. Chem. Soc.* **1961**, 4166.
11. Morikawa, T.; Tsujihara, K.; Takeda, M.; Arai, Y.; *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, 30, 4365.
12. Richtmyer, N. K.; In *Methods in Carbohydrate Chemistry* (v.1), Whistler R. L.; Wolfrom M. L. Eds., Academic Press, London 1962, p. 108.
13. Gut, M.; Prins, D. A.; *Helv. Chim. Acta* **1947**, 30, 1223.
14. Wu, X.; Kong, F.; Lu, D.; Li, G.; *Carbohydrate. Res.* **1992**, 235, 163.
15. Brimacombe, J. S.; In *Methods in Carbohydrate Chemistry* (v.6), Wistler R. L.; BeMiller J. N. Eds., Academic Press, New York 1972, p. 377.
16. Gololobov, Y. G.; Kasukhin, L. F.; *Tetrahedron* **1992**, 48, 1353.
17. Scriven, E. F. V.; Turnbull, K.; *Chem. Rev.* **1988**, 88, 297.
18. Baker, B. R.; Haines, A. H.; *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 442.
19. Tabeur, C.; Machetto, F.; Mallet, J. M.; Duchaussoy, P.; Petitou, M.; Sinay, P.; *Carbohydr. Res.* **1996**, 281, 253.
20. Varsella, A.; Witzig, C.; Waldraff, C.; Uhlmann, P.; Briner, K.; Bernet, B.; Panza, L.; Huri, R.; *Helv. Chim. Acta* **1993**, 76, 2847.
21. Heyns, K.; Paulsen, H.; *Chem. Ber.* **1955**, 88, 188.
22. Windholz, T.B.; Johnston, B.R.; *Tetrahedron Lett.* **1967**, 27, 2555.
23. Imoto, M.; Yoshimura, H.; Shimamoto, T.; Sakaguchi, N.; Kusumoto, S.; Shiba, T.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, 60, 2205.
24. Higashi, K.; Nakayama, K.; Shioya, E.; Kusama, T.; *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, 39, 2502.
25. Iversen, T.; Bundle, D. R.; *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1981**, 1240.
26. Carson, J. F.; *Synthesis* **1981**, 268.