

REAÇÕES DE CARBOCICLIZAÇÃO RADICALAR DE *ORTO*-IODOALILOXIBENZOATOS DERIVADOS DE D-GLICOSE E D-GALACTOSE E COMPARAÇÃO COM AS REAÇÕES DE SEUS ANÁLOGOS BENZAMIDAS

Idefonso Binatti, Rosemeire Brondi Alves e José Dias de Souza Filho

Departamento de Química, Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais, CP 702, 31270-901 Belo Horizonte - MG

Danielle Ferreira Dias, Maria Auxiliadora Fontes Prado\* e Ricardo José Alves

Departamento de Produtos Farmacêuticos, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Olegário Maciel, 2630, 30180-112 Belo Horizonte - MG

Recebido em 28/10/04; aceito em 21/3/05; publicado na web em 24/8/05

RADICAL CARBOCYCLIZATION REACTIONS OF *ORTHO*-IODOALLYLOXYBENZOATE DERIVATIVES OF D-GLUCOSE AND D-GALACTOSE AND COMPARISON WITH THE REACTIONS OF THEIR BENZAMIDE ANALOGS. Two *ortho*-iodoallyloxybenzoates, methyl 4-*O*-allyl-2,3-di-*O*-benzyl-6-*O*-(2-iodobenzoyl)- $\alpha$ -D-glucopyranoside (**3**) and methyl 4-*O*-allyl-2,3-di-*O*-benzyl-6-*O*-(2-iodobenzoyl)- $\alpha$ -D-galactopyranoside (**4**) were synthesized in seven conventional steps from methyl  $\alpha$ -D-glucopyranoside and methyl  $\alpha$ -D-galactopyranoside, respectively.  $Bu_3SnH$ -mediated aryl radical cyclization of **3** provided exclusively the hydrogenolysis product **12**. The reaction of **4** gave the reduced uncyclized product **13** and only traces of **4A**, resulting from 11-*endo* aryl radical cyclization. In previous papers we described that in similar  $Bu_3SnH$ -mediated radical reaction of *ortho*-iodoallyloxybenzamides, analogs of **3** and **4**, we obtained macrolactams resulting from 11-*endo* cyclization. An hypothesis to explain the differences is presented. It was assumed that in the aryl radical formed from iodobenzamides there is a suitable conformation to cyclization, which is stabilized by an intramolecular hydrogen bond.

Keywords: aryl radical cyclization; 11-membered macrocycles; 2-iodobenzoates.

INTRODUÇÃO

Na química orgânica moderna, reações de carbociclicação radicalar adquiriram um importante papel na síntese de heterociclos<sup>1-5</sup>. Reações de ciclicação radicalar têm sido extensivamente investigadas nos últimos anos e o método mais usado é aquele em que se utiliza o hidreto de tri-*n*-butilestanho<sup>6</sup>. Um produto cíclico reduzido é formado *via* mecanismo radicalar a partir de um precursor contendo halogênio e insaturação. Nestas reações o  $Bu_3SnH$  atua como gerador de um radical inicial no precursor, por meio da quebra homolítica da ligação carbono halogênio, e como redutor do radical cíclico<sup>7</sup>.

Halobenzenos substituídos em posição *orto* com grupos alquenila têm sido amplamente utilizados para síntese de compostos contendo ciclos fundidos a anéis aromáticos<sup>8-26</sup>. São obtidos os produtos provenientes das ciclicações dos modos *endo* e/ou *exo* e os de hidrogenólise (Figura 1).

Encontram-se registradas na literatura a dificuldade ou mesmo

a impossibilidade de se obter, por ciclicação radicalar mediada por  $Bu_3SnH$ , macrociclos denominados “menores” (10 a 12 membros), ao contrário do que se observa no caso de macrociclos “maiores” (14 a 16 membros)<sup>27,28</sup>. É conhecido também que a formação de radicais arila a partir de *ortho*-halobenzamidas contendo hidrogênio ligado a carbono saturado em posição 5 em relação ao radical, pode ser seguida de transferência do hidrogênio do carbono saturado para o grupo arila, com a conseqüente formação de um radical  $\alpha$ -amidoíla (Figura 2). O novo radical formado pela transferência radicalar 1,5 pode conduzir ao correspondente produto de hidrogenólise e, dependendo da estrutura do substrato, a produtos de ciclicação envolvendo o radical *N*-amidoíla<sup>29</sup>.

A despeito de os dados da literatura revelarem aspectos negativos da síntese de macrociclos “menores” e da ciclicação de radicais arila em substratos contendo hidrogênio ligado a carbono saturado  $\alpha$ -amidoílico, decidimos utilizar reações de carbociclicação radicalar mediadas por  $Bu_3SnH$  para sintetizar as benzomacrolactamas **1A** e/ou **1B** e **2A** e/ou **2B** a partir das *ortho*-

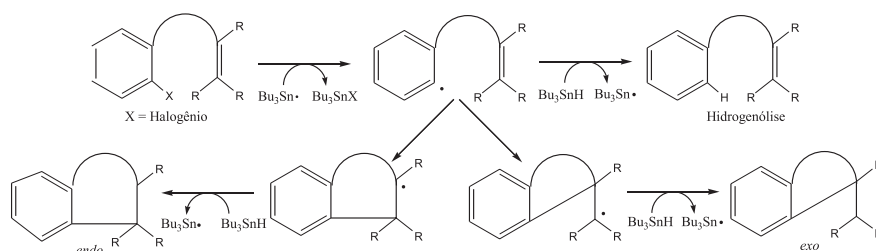


Figura 1. Produtos de reação de *ortho*-haloalquenilbenzenos com  $Bu_3SnH$

\*e-mail: pradora@farmacia.ufmg.br

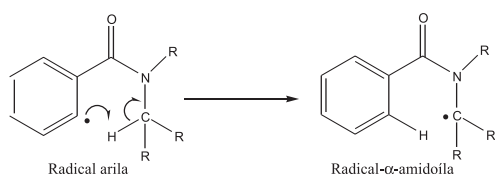


Figura 2. Mecanismo da transferência de radical 1,5

aliliodobenzamidas **1** e **2**, respectivamente (Figura 3). Tínhamos a expectativa de que a presença de unidades sacarídicas conferisse aos substratos conformações adequadas para a ciclização e que a presença do oxigênio do grupo aliloxila nas cadeias laterais dos substratos (**1** e **2**) tornasse as ciclizações mais rápidas, em relação às transferências 1,5 e às reduções dos radicais arila. Esta última hipótese baseia-se no relato de que a velocidade de reações de ciclização de precursores contendo oxigênio na cadeia lateral é muito maior que a de seus análogos de carbono<sup>30-33</sup>.

As *orto*-iodobenzamidas **1** e **2** submetidas à reação com  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  conduziram às respectivas benzomacrolactamas **1A** e **2A** (Figura 3), provenientes de ciclização 11-*endo*, com rendimentos de 40 e 35%, respectivamente<sup>33,34</sup>. Uma macrolactama formada por ciclização 11-*endo* foi obtida, com rendimento de 14%, por reação radicalar do substrato *N*-(3-aliloxipropil)-2-iodobenzamida, que não possui a unidade sacarídica<sup>33</sup>. Estes resultados indicaram que nossa hipótese de que a restrição conformacional imposta pela presença da unidade sacarídica deveria estar correta e que a estereoquímica de C-4 do anel piranosídico não influenciava no modo de ciclização e nem, de forma significativa, nos rendimentos dos produtos ciclizados<sup>33,34</sup>.

Tendo em vista o sucesso obtido nas reações de ciclização das iodobenzamidas **1** e **2**, decidimos utilizar a reação de carbociclização radicalar mediada por  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  para sintetizar as benzomacrolactonas **3A** e/ou **3B** e **4A** e/ou **4B** a partir dos *orto*-iodoaliloxibenzoatos **3** e **4**, respectivamente (Figura 3).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os *orto*-iodoaliloxibenzoatos 4-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil-6-*O*-(2-iodobenzoil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**3**) e 4-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil-6-*O*-(2-iodobenzoil)- $\alpha$ -D-galactopiranosídeo de metila (**4**) foram obtidos a partir de  $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**5**) e  $\alpha$ -D-galactopiranosídeo de metila (**5'**), respectivamente, em sete etapas (Figura 4), utilizando-se reações clássicas da química de carboidratos. Protegeram-se as hidroxilas de C-4 e C-6 na forma de acetal benzilidênico, as hidroxilas de C-2 e C-3 foram benziladas, o grupo acetal benzilidênico foi removido e a hidroxila de C-6 foi protegida de forma regioseletiva como éter de *tert*-butildimetilsilila. Em seguida, a hidroxila de C-4 foi alilada e o grupo protetor da hidroxila de C-6 foi removido. Posteriormente, por reação de **11** e **11'** com cloreto de 2-iodobenzoíla foram obtidas, respectivamente, os *orto*-iodoaliloxibenzoatos **3** e **4**.

Inicialmente, as reações de ciclização radicalar foram desenvolvidas utilizando-se as condições preconizadas para se minimizar a formação dos produtos de hidrogenólise e a ocorrência de reações intermoleculares, ou seja, alta diluição e adição lenta da solução de  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  e quantidade catalítica de AIBN em benzeno, sobre as soluções dos substratos (**3** ou **4**) em benzeno, sob refluxo<sup>28,35,36</sup>.

Após eliminação do solvente, os resíduos obtidos foram submetidos à separação dos produtos em cromatografia em coluna de sílica. Da reação desenvolvida com o substrato **3** foi possível isolar apenas um produto, caracterizado pelos espectros de RMN como sendo o 4-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil-6-*O*-benzoil- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**12**). Da reação radicalar desenvolvida com 500 mg (0,77 mmol) de **4** isolaram-se o 4-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil-6-*O*-benzoil- $\alpha$ -D-galactopiranosídeo de metila (**13**) e apenas 30 mg de uma mistura, que não foi possível purificar. No entanto, nos espectros de RMN uni e bidimensionais ( $^1\text{H}$ , de  $^{13}\text{C}$ , DEPT, COSY e HMQC) da mistura observam-se sinais e manchas de correlação que indicam a presença da macrolactona **4A**, proveniente da ciclização 11-*endo* (Figura 5).

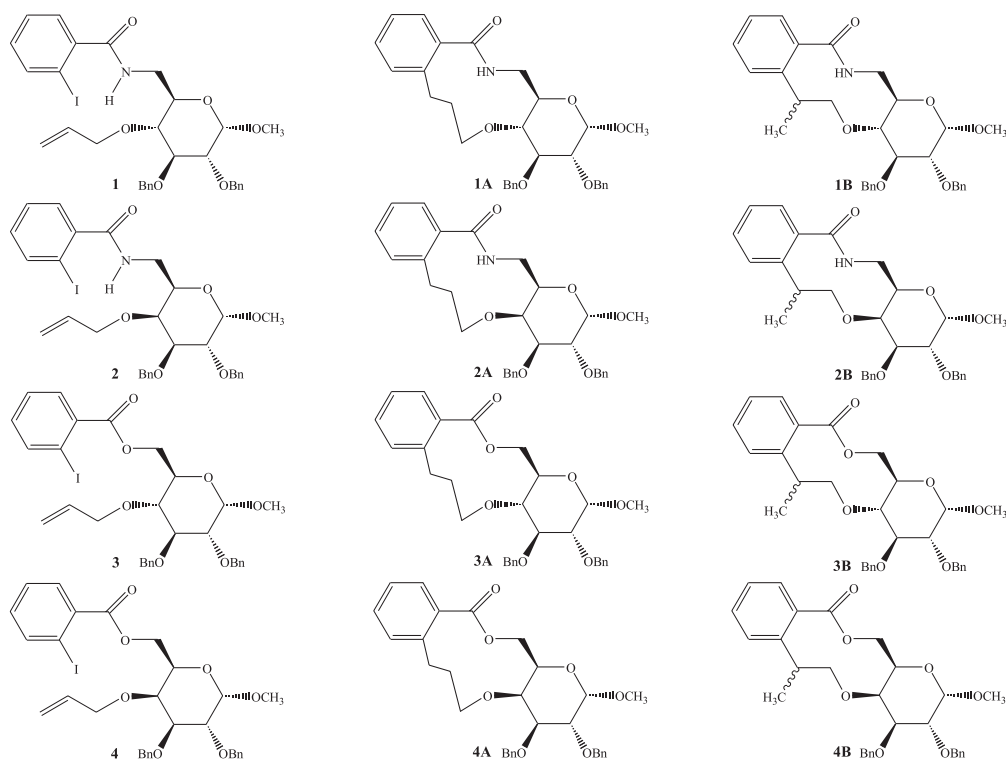
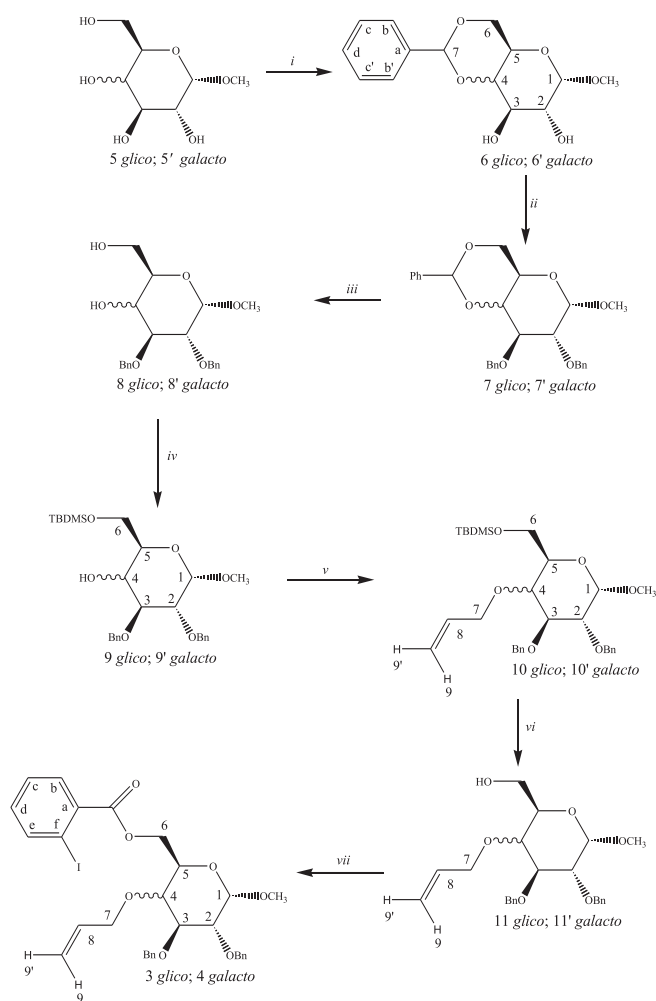


Figura 3. Estruturas das benzamidas, benzoatos e seus possíveis produtos de ciclização



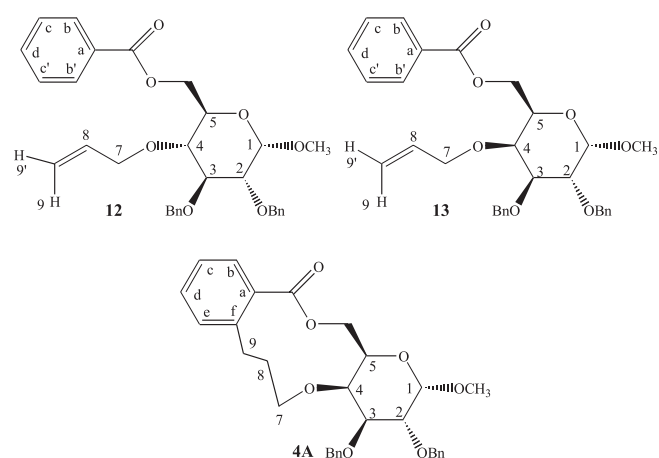
**Reagentes e condições:** i) benzaldeído, cloreto de zinco, 25 °C; ii) brometo de benzila, brometo de tetrabutilamônio, diclorometano, hidróxido de sódio 50% p/v, 25 °C (para obtenção de 6), cloreto de benzila, KOH, refluxo (para obtenção de 6'); iii) HCl, acetona, água, refluxo; iv) cloreto de tert-butildimetilsilila, trietilamina, 4-*N*-dimetilaminopiridina, 25 °C; v) brometo de alila, brometo de tetrabutilamônio, diclorometano, hidróxido de sódio 50% p/v, 25 °C; vi) TBFA, THF anidro, 25 °C e, vii) cloreto de 2-iodobenzoila, trietilamina, diclorometano anidro, 25 °C

**Figura 4.** Rota de síntese dos *orto*-iodoaliloxibenzoatos 3 e 4

Tendo em vista o insucesso na obtenção dos macrociclos desejados, desenvolveu-se a reação do substrato **3** utilizando-se o hexabutildiestanila como agente de ciclização, seguindo-se metodologia descrita na literatura<sup>37,38</sup>. Também neste caso não se obteve o macrociclo e sim, o produto de hidrogenólise **12**.

É possível propor uma explicação para as diferenças das reações de ciclização radicalar das *orto*-iodoaliloxibenzamidas (**1** e **2**) e dos correspondentes *orto*-iodoaliloxibenzoatos (**3** e **4**).

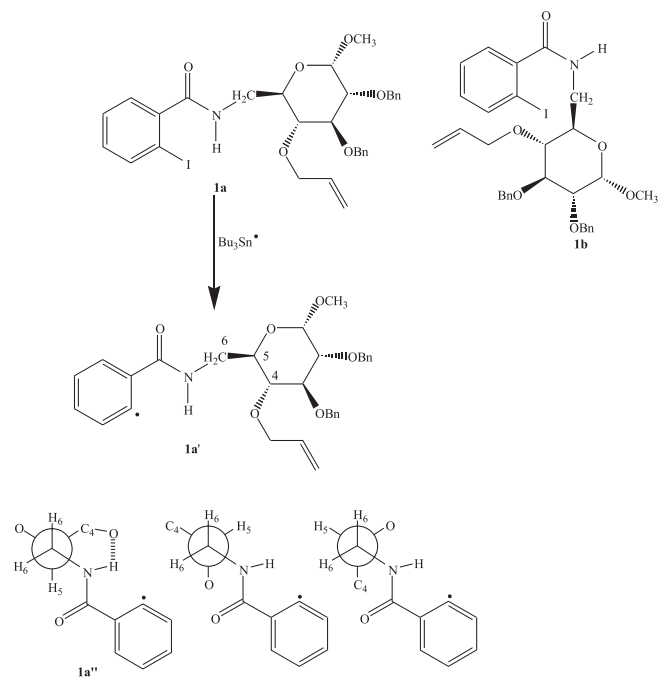
Nas *orto*-halobenzamidas, além da restrição de rotação da ligação C-N, característica das amidas, há restrição da rotação da ligação Ph-C, atribuída ao efeito estérico do halogênio em *orto*, com predominância do rotâmero no qual o anel aromático e a carbonila não se apresentam coplanares<sup>39</sup>. No que se refere às possíveis conformações relativas à ligação C-N, predomina o conformêro no qual o grupo mais volumoso ligado ao nitrogênio se encontra *syn* em relação ao oxigênio carbonílico<sup>39</sup>. Portanto, no caso da benzamida **1**, por ex., predominaria o conformêro **1a** (Figura 6). O tempo de vida de radicais arila não excede 10<sup>-5</sup> s, sendo muito menor que o tempo



**Figura 5.** Produtos isolados das reações de **3** e **4** com Bu<sub>3</sub>SnH

gasto para interconversão dos rotâmeros *syn* e *anti* de amidas<sup>29</sup>, o que suporta a hipótese de que não há rotação da ligação C-N durante a existência dos radicais arila. Assumindo que as reatividades dos rotâmeros **1a/1b** da benzamida **1** seriam aproximadamente iguais frente ao radical tributilestanila, as quantidades relativas dos radicais formados por abstração de um átomo de iodo seriam determinadas pelas concentrações dos rotâmeros, portanto, seria formado predominantemente o radical **1a'** (Figura 6). Em relação à ligação C6-C5, no rotâmero **1a'** há três conformações alternadas, representadas na projeção de Newman (Figura 6). Em uma das conformações (**1a''**) há possibilidade de estabilização por formação de ligação de hidrogênio entre o hidrogênio ligado ao nitrogênio e o oxigênio do grupo aliloxila, formando-se um ciclo de seis membros (Figura 6). Possivelmente, esta seja a conformação adequada para que ocorra o ataque do radical arila à dupla ligação, com formação subsequente do produto ciclizado.

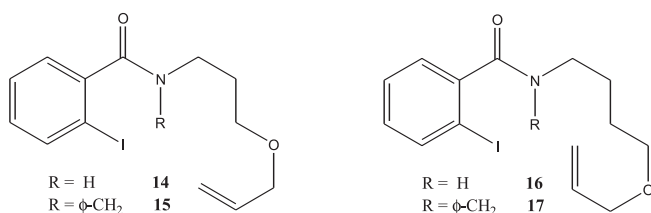
Ao contrário do que se pode prever nas benzamidas, nos benzoésteres **3** e **4** por não haver restrição de rotação da ligação C-O e nem estabilização de nenhuma das conformações em rela-



**Figura 6.** Conformações da *orto*-iodoaliloxibenzamida **1** e do radical correspondente

ção à ligação C6-C5, um grande número de conformêros dos radicais arila deve coexistir. Assim, a probabilidade de ocorrência de radicais arila cuja conformação seja adequada para o ataque à dupla ligação é muito pequena, o que pode ser a justificativa para não se ter indício de formação de produto ciclizado a partir de **3** e de que da reação de **4** com  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  obteve-se pequena quantidade de uma mistura na qual, possivelmente, há um produto proveniente de ciclização 11-*endo* (**4A**).

A hipótese de que a presença de ligação de hidrogênio intramolecular no radical arila é um fator importante para que haja formação de produtos de ciclização é corroborada pelos resultados obtidos nas reações radiculares mediadas por  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ , realizadas com as amidas secundárias **14** e **16** e as correspondentes benzamidas *N*-benziladas **15** e **17**. As *orto*-iodobenzamidas **14** e **16**, em que há possibilidade de formação de ligação de hidrogênio intramolecular, como proposto para o radical **1a**' (Figura 4), levaram às lactamas provenientes de ciclização 11-*endo*<sup>33</sup> e 12-*endo*<sup>40</sup>, respectivamente. Por outro lado, as amidas terciárias (**15** e **17**) conduziram apenas aos correspondentes produtos de hidrogenólise<sup>41</sup>.



## PARTE EXPERIMENTAL

### Procedimentos gerais

As temperaturas de fusão foram determinadas em um aparelho Mettler FP82HT e não foram corrigidas. Os poderes rotatórios específicos,  $[\alpha]_D$ , foram medidos em polarímetro Perkin-Elmer 341 a 25 °C. Os espectros de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C foram registrados nos espectrômetros Bruker Avance DPX 200 ou DRX 400. Como referência interna foi utilizado o tetrametilsilano. Os espectros no infravermelho foram registrados em aparelho Mattson Instruments Galaxy 3000. As análises elementares foram realizadas em aparelho Perkin-Elmer 2400 CHN. As cromatografias em coluna foram realizadas com sílica gel 60, 70-230 mesh (Merck). O termo “*elaboração usual*” significa que as fases orgânicas foram reunidas, lavou-se com água destilada, manteve-se a fase orgânica em contato com sulfato de sódio anidro durante cerca de 15 min, filtrou-se e o solvente foi removido sob pressão reduzida em evaporador rotatório. Os procedimentos de síntese e os dados físico-químicos dos intermediários **6**, **6'**, **7**, **7'**, **8** e **8'** encontram-se descritos na literatura<sup>42-46</sup>. Os procedimentos seguidos para sínteses das outras substâncias foram adaptados e as referências utilizadas encontram-se relacionadas após o nome da substância cuja metodologia de síntese é descrita.

### 2,3-di-*O*-benzil-6-*O*-*tert*-butildimetilsilil- $\alpha$ -D-galactopiranosídeo de metila (**9'**)<sup>47</sup>

A uma solução de 2,3-di-*O*-benzil- $\alpha$ -D-galactopiranosídeo de metila (**8'**) (2,00 g, 5,34 mmol) em diclorometano (20 mL), sob agitação e banho de gelo, foram adicionados trietilamina (7,5 mL), cloreto de *tert*-butildimetilsilila (870 mg, 5,8 mmol) e 4-*N*-dimetilaminopiridina (20 mg, 0,16 mmol). O sistema foi vedado e mantido sob agitação magnética, à temperatura ambiente, por 12 h. Adicionou-se solução aquosa de HCl 3 mol/L, separou-se a fase or-

gânica, extraiu-se a fase aquosa com diclorometano e seguiu-se o procedimento de “*elaboração usual*”. O resíduo obtido foi submetido à purificação em CCS e o produto foi eluído da coluna com hexano/acetato 8:2. Foram obtidos 2,00 g (4,13 mmol, 78%) de 2,3-di-*O*-benzil-6-*O*-*tert*-butildimetilsilil- $\alpha$ -D-galactopiranosídeo de metila (**9'**). Óleo incolor.  $[\alpha]_D +6,8$  (*c* 1,00,  $\text{CHCl}_3$ ). **IV** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 3500, 3100, 3050, 2900, 2850, 1500, 1450, 1100, 1050, 750, 700. **RMN** <sup>1</sup>H (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,30-7,23 (m, 10 H-aromáticos), 4,75 (dl,  $J_{\text{gem}} = 11,5$  Hz, 2 H-benzílicos), 4,64 (d,  $J_{\text{gem}} = 11,9$  Hz, H-benzílico), 4,60 (d,  $J_{\text{gem}} = 11,9$  Hz, H-benzílico), 4,60 (d,  $J_{1,2} = 2,8$  Hz, H-1), 3,97-3,96 (m, H-4), 3,82-3,75 (m, H-2, H-3, H-6), 3,71-3,75 (m, H-5, H-6'), 3,30 (s,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 2,56 (sl, OH), 0,82 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0,01 (s,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ). **RMN** <sup>13</sup>C (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 138,33, 138,18 (C *ipso*), 128,39, 128,28, 127,95, 127,72, 127,67 (C-aromáticos), 98,41 (C-1), 77,73 (C-3), 75,74, (C-2), 73,42, 72,67 (C-benzílicos), 69,63 (C-5), 67,64 (C-4), 62,50 (C-6), 55,04 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 25,78 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 18,19 (C-Si), -5,49 e -5,55 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ). **Análise elementar**: encontrado: C 66,69%, H 7,65%; requerido para  $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_6\text{Si}$ : C 66,36%, H 8,25%.

### 2,3-di-*O*-benzil-6-*O*-*tert*-butildimetilsilil- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**9'**)<sup>47</sup>

O tratamento do 2,3-di-*O*-benzil- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**8**) (1,36 g, 3,60 mmol) com cloreto de *tert*-butildimetilsilila, nas mesmas condições descritas para o composto **8'**, conduziu ao produto **9** (1,67 g, 3,43 mmol, 95%) como um óleo incolor.  $[\alpha]_D +21,8$  (*c* 3,96,  $\text{CHCl}_3$ ). **IV** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 3600, 3100, 3050, 2920, 2870, 1490, 1450, 1100, 1050, 750, 700. **RMN** <sup>1</sup>H (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,40-6,97 (m, 10 H-aromáticos), 5,00 (d,  $J_{\text{gem}} = 11,4$  Hz, H-benzílico), 4,79 (d,  $J_{\text{gem}} = 12,1$  Hz, H-benzílico), 4,78 (d,  $J_{\text{gem}} = 11,4$  Hz, H-benzílico), 4,67 (d,  $J_{\text{gem}} = 12,1$  Hz, H-benzílico), 4,63 (d,  $J_{1,2} = 3,5$  Hz, H-1), 3,87-3,75 e 3,65-3,49 (2 m, H-3, H-4, H-5, 2 H-6), 3,51 (dd,  $J_{2,3} = 9,6$  Hz,  $J_{2,1} = 3,5$  Hz, H-2), 3,39 (s,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 2,18 (sl, OH), 0,90 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0,80 (s,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ). **RMN** <sup>13</sup>C (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 139,05, 138,33 (C *ipso*), 128,76, 128,67, 128,31, 128,25, 128,12, 128,01 (C-aromáticos), 98,23 (C-1), 80,70, 71,79, 70,97 (C-3, C-4, C-5), 79,81 (C-2), 76,62, 75,72 (C-benzílicos), 63,93 (C-6), 55,29 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 26,14 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 18,59 (C-Si), -5,17 e -5,21 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ). **Análise elementar**: encontrado: C 66,27%, H 8,72%; requerido para  $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_6\text{Si}$ : C 66,36%, H 8,25%.

### 4-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil-6-*O*-*tert*-butildimetilsilil- $\alpha$ -D-galactopiranosídeo de metila (**10'**)<sup>48</sup>

A uma mistura de 2,3-di-*O*-benzil-6-*O*-*tert*-butildimetilsilil- $\alpha$ -D-galactopiranosídeo de metila (**9'**) (200 mg, 0,41 mmol), brometo de tetrabutilamônio (64 mg, 0,20 mmol), diclorometano (3 mL) e solução de hidróxido de sódio a 50% p/v (9 mL), foi adicionado, sob agitação magnética e banho de gelo, brometo de alila (0,12 mL, 0,17 mg, 1,40 mmol). A mistura foi deixada sob agitação, à temperatura ambiente, por 24 h. Separou-se a fase orgânica, extraiu-se a fase aquosa com diclorometano (3 x 10 mL) e seguiu-se o procedimento de “*elaboração usual*”. O resíduo obtido foi submetido à purificação em CCS (hexano/acetato 9:1), obtendo-se 2,00 g (4,13 mmol, 67%) de 4-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil-6-*O*-*tert*-butildimetilsilil- $\alpha$ -D-galactopiranosídeo de metila (**10'**). Sólido amorfo.  $[\alpha]_D +101,7$  (*c* 1,00,  $\text{CHCl}_3$ ). **IV** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 3350, 3100, 3050, 2900, 2850, 1500, 1450, 1250, 1050, 850, 750, 700. **RMN** <sup>1</sup>H (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,38-7,27 (m, 10 H-aromáticos), 5,94 (dtd,  $J_{8,9} = 17,2$  Hz,  $J_{8,9'} = 10,2$  Hz,  $J_{8,7} = J_{8,7'} = 5,8$  Hz, H-8), 5,21 (ddd,  $J_{9,8} = 17,2$  Hz,  $J_{\text{gem}} = 3,3$  Hz,  $J_{9,7} = 1,3$  Hz, H-9), 5,12 (ddd,  $J_{9,8} = 10,2$  Hz,  $J_{\text{gem}} = 3,3$  Hz,  $J_{9,7'} = 1,3$  Hz, H-9'), 4,83 (d,  $J_{\text{gem}} = 11,4$  Hz, H-benzílico), 4,78 (d,  $J_{\text{gem}} = 11,4$  Hz, H-benzílico), 4,72 (d,

$J_{\text{gem}} = 12,2$  Hz, H-benzílico), 4,66 (d,  $J_{\text{gem}} = 12,2$  Hz, H-benzílico), 4,65 (d,  $J_{1,2} = 3,4$  Hz, H-1), 4,62 (dtd,  $J_{\text{gem}} = 12,5$  Hz,  $J_{7,8} = 5,8$  Hz,  $J_{7,9} = J_{7,9'} = 1,3$  Hz, H-7), 4,41 (dtd,  $J_{\text{gem}} = 12,5$  Hz,  $J_{7,8} = 5,8$  Hz,  $J_{7,9} = J_{7,9'} = 1,3$  Hz, H-7'), 4,02 (dd,  $J_{2,3} = 9,6$  Hz,  $J_{2,1} = 3,4$  Hz, H-2), 3,86 (m, 2 H-6), 3,77-3,59 (m, H-3, H-4, H5), 3,36 (s,  $\text{OCH}_3$ ), 0,88 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0,41 (s,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 138,80, 138,57 (C *ipso*), 135,51 (C-8), 128,26, 127,96, 127,56, 127,44 (C-aromáticos), 116,62 (C-9), 98,74 (C-1), 78,94, 74,61, 70,75 (C-3, C-4, C-5), 76,57 (C-2), 73,90 (C-7), 73,53, 73,09 (C-benzílicos), 61,42 (C-6), 55,16 ( $\text{OCH}_3$ ), 25,80 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 18,16 (C-Si), -5,47 e -5,54 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ). **Análise elementar**: encontrado: C 67,81%, H 8,63%; requerido para  $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{O}_6\text{Si}$ : C 68,15%, H 8,39%.

#### 4-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil-6-*O*-*tert*-butildimetilsilil- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**10**)<sup>48</sup>

Submetendo-se o derivado **9** (0,42 g, 0,86 mmol) às mesmas condições descritas para o derivado *galacto* **9'** obteve-se 0,32 g (0,61 mmol, 70%) de 4-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil-6-*O*-*tert*-butildimetilsilil- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**10**). Óleo incolor.  $[\alpha]_{\text{D}} + 67,3$  (c 1,11,  $\text{CHCl}_3$ ). **IV** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 3350, 2900, 2850, 1600, 1580, 1500, 1450, 1270, 1050, 850, 700. **RMN  $^1\text{H}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,37-7,30 (m, 10 H-aromáticos), 6,03-5,83 (m, H-8), 5,26 (dd,  $J_{9,8} = 17,2$  Hz,  $J_{\text{gem}} = 1,5$  Hz, H-9), 5,16 (d,  $J_{9,8} = 11,5$  Hz, H-9'), 4,97-4,63 (m, 4 H-benzílicos), 4,61 (d,  $J_{1,2} = 3,5$  Hz, H-1), 4,35 (dd,  $J_{\text{gem}} = 12,3$  Hz,  $J_{7,8} = 5,6$  Hz, H-7), 4,14 (dd,  $J_{\text{gem}} = 12,3$  Hz,  $J_{7,8} = 5,6$  Hz, H-7'), 3,94 (t,  $J_{3,4} = J_{3,2} = 9,2$  Hz, H-3), 3,81 (d,  $J_{6,5} = 2,9$  Hz, 2 H-6), 3,60 (td,  $J_{5,4} = 9,2$  Hz,  $J_{5,6} = 2,9$  Hz, H-5), 3,47 (dd,  $J_{2,3} = 9,2$  Hz,  $J_{2,1} = 3,5$  Hz, H-2), 3,44-3,35 (m, H-4), 3,38 (s,  $\text{OCH}_3$ ), 0,90 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0,61 (s,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 139,01, 138,49 (C *ipso*), 135,22 (C-8), 128,62, 128,36, 128,25, 128,04, 127,84 (C-aromáticos), 116,87 (C-9), 98,13 (C-1), 82,29 (C-3), 80,29 (C-2), 77,70 (C-4), 71,73 (C-5), 76,04 (C-7), 73,98, 73,57 (C-benzílicos), 62,40 (C-6), 55,13 ( $\text{OCH}_3$ ), 26,14 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 18,54 (C-Si), -4,97 e -5,18 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ). **Análise elementar**: encontrado: C 68,57%, H 8,74%; requerido para  $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{O}_6\text{Si}$ : C 68,15%, H 8,39%.

#### 4-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil- $\alpha$ -D-galactopiranosídeo de metila (**11**)<sup>49</sup>

A uma solução do 4-*O*-alil-6-*O*-*tert*-butildimetilsilil-2,3-di-*O*-benzil- $\alpha$ -D-galactopiranosídeo de metila (**10'**) (300 mg, 0,57 mmol) em de THF anidro (3,3 mL) foi adicionado, a 0 °C, TBFA (530 mg, 1,63 mmol). Após atingir a temperatura ambiente, a mistura foi mantida sob agitação por mais 2 h. Ao se observar o término da reação, destilou-se o solvente e adicionaram-se 20 mL de água ao resíduo. Em seguida, procedeu-se à extração da fase aquosa com diclorometano (3 x 40 mL) e à "elaboração usual". O resíduo obtido foi submetido à CCS, obtendo-se 170 mg (0,40 mmol, 70%) de 4-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil- $\alpha$ -D-galactopiranosídeo de metila (**11'**), que foi eluído com hexano/acetato 6:4. Óleo incolor.  $[\alpha]_{\text{D}} + 34,6$  (c 1,20,  $\text{CHCl}_3$ ). **IV** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 3500, 3100, 3050, 2900, 1500, 1450, 1050, 750, 700. **RMN  $^1\text{H}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,39-7,24 (m, 10 H-aromáticos), 5,90 (dtd,  $J_{8,9} = 17,2$  Hz,  $J_{8,9'} = 10,0$  Hz,  $J_{8,7} = 6,8$  Hz,  $J_{8,7} = 4,1$  Hz, H-8), 5,22 (dd,  $J_{9,8} = 17,2$  Hz,  $J_{\text{gem}} = 1,5$  Hz, H-9), 5,17 (d,  $J_{9,8} = 10,0$  Hz, H-9'), 4,83 (d,  $J_{\text{gem}} = 11,8$  Hz, 2 H-benzílicos), 4,71 (d,  $J_{\text{gem}} = 12,0$  Hz, H-benzílico), 4,70 (d,  $J_{1,2} = 3,8$  Hz, H-1), 4,66 (d,  $J_{\text{gem}} = 12,0$  Hz, H-benzílico), 4,46 (dd,  $J_{\text{gem}} = 12,6$  Hz,  $J_{7,8} = 4,1$  Hz, H-7), 4,10 (dd,  $J_{\text{gem}} = 12,6$  Hz,  $J_{7,8} = 6,8$  Hz, H-7), 3,98 (dd,  $J_{2,3} = 10,1$  Hz,  $J_{2,1} = 3,8$  Hz, H-2), 3,88 (dd,  $J_{3,2} = 10,1$  Hz,  $J_{3,4} = 2,9$  Hz, H-3), 3,85-3,80 (m, H-4, H-6), 3,78-3,75 (m, H-5), 3,69-3,66 (m, H-6'), 3,37 (s,  $\text{OCH}_3$ ), 2,23 (s, OH). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 138,67, 138,48 (C *ipso*), 134,99 (C-8), 128,41, 128,36, 128,60, 127,54 (C-aromáticos),

117,80 (C-9), 98,86 (C-1), 78,79 (C-3), 76,49 (C-2), 75,87 (C-4), 70,26 (C-5), 73,86 (C-7), 73,66, 73,40 (C-benzílicos), 62,69 (C-6), 55,37 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ). **Análise elementar**: encontrado: C 70,03%, H 7,01%; requerido para  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_6$ : C 69,55%, H 7,30%.

#### 4-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**11**)<sup>49</sup>

O 4-*O*-alil-6-*O*-*tert*-butildimetilsilil-2,3-di-*O*-benzil- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**10**) (300 mg, 0,57 mmol) foi submetido às mesmas condições descritas para o derivado **10'**, conduzindo ao 4-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**11**) (170 mg, 0,40 mmol, 70%). Sólido branco, PF = 67,2-68,9.  $[\alpha]_{\text{D}} + 38,4$ , (c 1,00,  $\text{CHCl}_3$ ). **IV** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 3300, 2900, 1470, 1450, 1200, 1100, 1050, 750, 730, 700. **RMN  $^1\text{H}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,41-7,30 (m, 10 H-aromáticos), 5,91 (dtd,  $J_{8,9} = 18,0$  Hz,  $J_{8,9'} = 10,3$  Hz,  $J_{8,7} = J_{8,7'} = 5,9$  Hz, H-8), 5,24 (d,  $J_{9,8} = 17,4$  Hz, H-9), 5,15 (d,  $J_{9,8} = 10,3$  Hz, H-9'), 4,94 (d,  $J_{\text{gem}} = 10,0$  Hz, H-benzílico), 4,80 (d,  $J_{\text{gem}} = 10,0$  Hz, H-benzílico), 4,79 (d,  $J_{\text{gem}} = 12,0$  Hz, H-benzílico), 4,64 (d,  $J_{\text{gem}} = 12,0$  Hz, H-benzílico), 4,56 (d,  $J_{1,2} = 3,5$  Hz, H-1), 4,38 (dd,  $J_{\text{gem}} = 12,4$  Hz,  $J_{7,8} = 5,9$  Hz, H-7), 4,10 (dd,  $J_{\text{gem}} = 12,4$  Hz,  $J_{7,8} = 5,9$  Hz, H-7'), 3,98 (t,  $J_{3,2} = J_{3,4} = 9,2$  Hz, H-3), 3,86 (dd,  $J_{\text{gem}} = 11,6$  Hz,  $J_{6,5} = 2,8$  Hz, H-6), 3,76 (dd,  $J_{\text{gem}} = 11,6$  Hz,  $J_{6,5} = 3,9$  Hz, H-6'), 3,74-3,63 (m, H-5), 3,50 (dd,  $J_{2,3} = 9,2$  Hz,  $J_{2,1} = 3,5$  Hz, H-2), 3,48-3,36 (m, H-4), 3,42 (s,  $\text{OCH}_3$ ), 1,91 (s, OH). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 138,98, 138,37 (C *ipso*), 134,96 (C-8), 128,66, 128,57, 128,29, 128,20, 128,12, 127,81 (C-aromáticos), 117,32 (C-9), 98,42 (C-1), 82,01 (C-3), 80,06 (C-2), 77,90 (C-4), 70,90 (C-5), 76,63, 73,63 (C-benzílicos), 74,08 (C-7), 62,07 (C-6), 55,40 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ). **Análise elementar**: encontrado: C 69,95%, H 7,47%; requerido para  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_6$ : C 69,55%, H 7,30%.

#### 4-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil-6-*O*-(2-iodobenzoil)- $\alpha$ -D-galactopiranosídeo de metila (**4**)<sup>47</sup>

A uma solução de cloreto de 2-iodobenzoíla (482 mg, 1,81 mmol), preparado pela reação de ácido 2-iodobenzoico com cloreto de tioníla<sup>50</sup>, em 2 mL de diclorometano anidro, em banho de gelo, foi adicionado 0,5 mL de trietilamina (363 mg, 3,36 mmol). A mistura foi submetida à agitação magnética e, em seguida, adicionou-se, gota-a-gota, solução de 4-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil- $\alpha$ -D-galactopiranosídeo de metila (**11'**) (500 mg, 1,21 mmol) em 2 mL de diclorometano anidro. Após o término da reação, a fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (3 x 10 mL). As fases orgânicas foram reunidas e lavadas com solução de HCl 3 mol/L. Em seguida, foi realizada a "elaboração usual". O resíduo obtido foi submetido à CCS e 700 mg (1,09 mmol, 89%) de 4-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil-6-*O*-(2-iodobenzoil)- $\alpha$ -D-galactopiranosídeo de metila (**4**) foram eluídos com hexano/acetato 8:2. Óleo amarelado.  $[\alpha]_{\text{D}} + 34,4$  (c 1,00,  $\text{CHCl}_3$ ). **IV** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 3100, 3050, 3000, 2900, 1750, 1600, 1500, 1450, 1250, 1050, 750, 700. **RMN  $^1\text{H}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,00 (dl,  $J_{\text{e,d}} = 8,0$  Hz, H-e), 7,78 (dd,  $J_{\text{b,c}} = 8,0$  Hz,  $J_{\text{b,d}} = 1,6$  Hz, H-b), 7,41-7,26 (m, 11 H-aromáticos), 7,16 (dt,  $J_{\text{d,c}} = 8,0$ ,  $J_{\text{d,e}} = 8,0$  Hz,  $J_{\text{d,b}} = 1,6$  Hz, H-d), 5,95-5,87 (m, H-8), 5,23 (dd,  $J_{9,8} = 17,2$  Hz,  $J_{\text{gem}} = 1,6$  Hz, H-9), 5,15 (d,  $J_{9,8} = 11,2$  Hz, H-9'), 4,85 (d,  $J_{\text{gem}} = 12,0$  Hz, H-benzílico), 4,84 (d,  $J_{\text{gem}} = 12,0$  Hz, H-benzílico), 4,72 (d,  $J_{\text{gem}} = 12,0$  Hz, H-benzílico), 4,70 (d,  $J_{1,2} = 3,6$  Hz, H-1), 4,67 (d,  $J_{\text{gem}} = 12,0$  Hz, H-benzílico), 4,50-4,40 (m, 2 H-6, H-7), 4,13 (dd,  $J_{\text{gem}} = 12,4$  Hz,  $J_{7,8} = 6,8$  Hz, H-7'), 4,06 (t,  $J_{5,6} = J_{5,4} = 6,4$  Hz, H-5), 4,01 (dd,  $J_{2,3} = 10,0$  Hz,  $J_{2,1} = 3,6$  Hz, H-2), 3,91 (dd,  $J_{3,2} = 10,0$  Hz,  $J_{3,4} = 2,8$  Hz, H-3), 3,87 (sl, H-4), 3,37 (s,  $\text{OCH}_3$ ). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 166,26 (C=O), 141,59 (C-e), 138,79, 138,62 (C *ipso*), 135,16 (C-8), 134,85 (C-a), 132,98 (C-d), 131,13 (C-b), 128,56, 128,51, 128,20, 128,06,

127,89, 127,76, 127,71 (C-aromáticos), 117,80 (C-9), 99,99 (C-1), 94,33 (C-f), 78,80, 76,57, 75,28, 68,33 (C-2, C-3, C-4, C-5), 74,16, 73,84, 73,58 (C-benzílicos, C-7), 64,91 (C-6), 55,65 (CH<sub>3</sub>O). **Análise elementar:** encontrado: C 59,38%, H 6,93%; requerido para C<sub>31</sub>H<sub>33</sub>IO<sub>7</sub>: C 57,77%, H 5,16%.

#### 4-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil-6-*O*-(2-iodobenzoil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**3**)<sup>47</sup>

O 4-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**11**) (260 mg, 0,68 mmol) foi submetido às mesmas condições descritas para o derivado galacto **11'** e conduziu ao 4-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil-6-*O*-(2-iodobenzoil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**3**) (0,13 g 0,20 mmol, 75%). Óleo incolor. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> +50,8 (c 0,51, CHCl<sub>3</sub>). **IV** (KBr, cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$ : 2900, 1730, 1600, 1500, 1450, 1300, 1250, 1100, 1050, 750, 700. **RMN** <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,99 (dd,  $J_{e,d}$  = 7,8 Hz,  $J_{e,c}$  = 1,0 Hz, H-e), 7,80 (dd,  $J_{b,c}$  = 7,8 Hz,  $J_{b,d}$  = 1,7 Hz, H-b), 7,41-7,25 (m, 11 H-aromáticos), 7,14 (dt,  $J_{d,c}$  = 7,8 Hz,  $J_{d,e}$  = 7,8 Hz,  $J_{d,b}$  = 1,7 Hz, H-d), 5,98-5,79 (m, H-8), 5,23 (dd,  $J_{g,8}$  = 17,3 Hz,  $J_{gem}$  = 1,7 Hz, H-9), 5,13 (dd,  $J_{g,7}$  = 11,2 Hz,  $J_{gem}$  = 1,7 Hz, H-9'), 4,99-4,62 (m, 4 H-benzílicos), 4,60 (d,  $J_{1,2}$  = 3,6 Hz, H-1), 4,56 (dd,  $J_{gem}$  = 11,9 Hz,  $J_{6,5}$  = 2,4 Hz, H-6), 4,48 (dd,  $J_{gem}$  = 11,9 Hz,  $J_{6,5}$  = 4,8 Hz, H-6'), 4,36 (dd,  $J_{gem}$  = 12,2 Hz,  $J_{7,8}$  = 5,6 Hz, H-7), 4,12 (dd,  $J_{gem}$  = 12,2 Hz,  $J_{7,8}$  = 6,0 Hz, H-7'), 3,97 (t,  $J_{3,2}$  =  $J_{3,4}$  = 9,2 Hz, H-3), 3,91 (ddd,  $J_{5,4}$  = 9,2 Hz,  $J_{5,6}$  = 2,4 Hz,  $J_{5,6}$  = 4,8 Hz, H-5), 3,51 (dd,  $J_{2,3}$  = 9,2 Hz,  $J_{2,1}$  = 3,6 Hz, H-2), 3,48-3,39 (m, H-4), 3,39 (s, OCH<sub>3</sub>). **RMN** <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 166,28 (C=O), 141,71 (C-e), 138,74, 138,28 (C *ipso*), 134,68 (C-8), 133,03 (C-a), 131,28 (C-d), 128,71, 128,67, 128,35, 128,30, 128,19, 128,13, 127,97 (C-aromáticos), 117,74 (C-9), 98,28 (C-1), 94,53 (C-f), 82,12 (C-3), 80,02 (C-2), 77,83 (C-4), 68,83 (C-5), 76,13, 74,24, 73,65 (C-benzílicos, C-7), 64,48 (C-6), 55,61 (CH<sub>3</sub>O). **Análise elementar:** encontrado: C 58,13%, H 4,87%; requerido para C<sub>31</sub>H<sub>33</sub>IO<sub>7</sub>: C 57,77%, H 5,16%.

#### Reação radicalar com 4-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil-6-*O*-(2-iodobenzoil)- $\alpha$ -D-galacto-piranosídeo de metila (**4**)<sup>28,35,36</sup>

A um balão bitubulado adaptado a um condensador de refluxo com tubo de nujol e um funil de adição contendo solução de 4-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil-6-*O*-(2-iodobenzoil)- $\alpha$ -D-galactopiranosídeo de metila (**4**) (500 mg, 0,77 mmol) em benzeno anidro (75 mL), sob agitação magnética, refluxo e pressão positiva de nitrogênio, adicionou-se, gota-a-gota, por um período de 1,5 h, uma solução de hidreto de tributilestanho (0,31 mL, 1,25 mmol) e AIBN (10 mg) em benzeno anidro (25 mL). Terminada a adição manteve-se o refluxo por mais 1 h. Decorrido este tempo, o solvente foi destilado e o resíduo submetido à CCS. Isolaram-se 62 mg (0,12 mmol, 19%) do produto de hidrogenólise (**13**), 30 mg de uma mistura contendo a macrolactona (**4A**) e 86 mg (0,13 mmol, 17%) do material de partida **4**, eluídos, respectivamente, com hexano/acetato 9:1, hexano/acetato 8,5:1,5 e hexano/acetato 8:2.

Macrolactona (**4A**): **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,76 (dl,  $J_{b,c}$  = 7,6 Hz, H-b), 7,43-7,22 (m, 13 H-aromáticos), 4,86 (d,  $J_{gem}$  = 12,0 Hz, H-benzílico), 4,81 (d,  $J_{gem}$  = 11,7 Hz, H-benzílico), 4,74 (d,  $J_{1,2}$  = 3,7 Hz, H-1), 4,71 (d,  $J_{gem}$  = 12,0 Hz, H-benzílico), 4,69 (d,  $J_{gem}$  = 11,7 Hz, H-benzílico), 4,75-4,62 (m, H-6), 4,26 (dd,  $J_{gem}$  = 11,7 Hz,  $J_{6,5}$  = 5,7 Hz, H-6'), 4,07-4,04 (m, H-5), 3,97-3,86 (m, H-2, H-3, H-4, H-7), 3,74-3,69 (m, H-7'), 3,38 (s, CH<sub>3</sub>O), 3,27-3,21 (m, H-9), 2,70-2,64 (m, H-9'), 1,98-1,93 (m, H-8), 1,82-1,77 (m, H-8'). **RMN** <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 169,38 (C=O), 142,90 (C-a), 138,61, 131,27 (C *ipso*), 131,80, 130,92, 129,97, 128,38, 128,34, 128,03, 127,95, 127,69, 127,59, 127,57, 126,02 (C-aromáticos),

99,05 (C-1), 79,18, 79,55, 76,39 (C-2, C-3, C-4), 66,74 (C-5), 73,70, 73,21 (C-benzílicos), 70,08 (C-7), 64,32 (C-6), 55,56 (CH<sub>3</sub>O), 31,63 (C-8), 30,52 (C-9).

Produto de hidrogenólise (**13**): Óleo incolor. **RMN** <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8,04 (dd,  $J_{b,c}$  = 7,0 Hz,  $J_{b,d}$  = 0,8 Hz, H-b), 7,65 (dd,  $J_{d,c}$  = 7,0 Hz,  $J_{d,b}$  = 0,8 Hz, H-d), 7,50 (dt,  $J_{c,b}$  = 7,0 Hz,  $J_{c,d}$  = 7,0 Hz,  $J_{c,c}$  = 1,4 Hz, H-c), 7,38-7,28 (m, 11 H-aromáticos), 5,91 (dddd,  $J_{g,9}$  = 17,2 Hz,  $J_{g,9}$  = 10,3 Hz,  $J_{8,7}$  = 6,7 Hz,  $J_{8,7}$  = 5,4 Hz, H-8), 5,22 (dd,  $J_{g,8}$  = 17,2 Hz,  $J_{gem}$  = 1,6 Hz, H-9), 5,13 (d,  $J_{g,8}$  = 10,3 Hz,  $J_{gem}$  = 1,3 Hz, H-9'), 4,86 (d,  $J_{gem}$  = 11,8 Hz, H-benzílico), 4,85 (d,  $J_{gem}$  = 12,0 Hz, H-benzílico), 4,75-4,70 (m, H-benzílico, H-1), 4,62 (d,  $J_{gem}$  = 12,0 Hz, H-benzílico), 4,50-4,40 (m, 2 H-6, H-7), 4,14 (dd,  $J_{gem}$  = 11,8 Hz,  $J_{7,8}$  = 6,7 Hz, H-7'), 4,05-3,87 (m, H-2, H-3, H-4, H-5), 3,37 (s, CH<sub>3</sub>O). **RMN** <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 168,35 (C=O), 147,99 (C-a), 138,89, 138,69 (C-*ipso*), 137,32 (C-8), 135,27, 132,11, 129,75, 128,59, 128,28, 128,10, 127,95, 127,75 (C-aromáticos), 117,74 (C-9), 98,99 (C-1), 79,04, 76,67, 75,30, 68,48 (C-2, C-3, C-4, C-5), 74,24, 73,92, 73,66 (C-benzílicos, C7), 64,10, (C-6), 55,51 (CH<sub>3</sub>O).

#### Reação radicalar com 4-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil-6-*O*-(2-iodobenzoil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**3**)<sup>28,35,36</sup>

Submetendo-se o derivado **3** (0,40 g, 0,62 mmol) às mesmas condições descritas para o derivado galacto **4**, obteve-se o 4-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil-6-*O*-benzoil- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**12**) (95 mg, 0,18 mmol, 30%). Óleo incolor. **RMN** <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8,02 (dd,  $J_{b,c}$  = 8,0 Hz,  $J_{b,d}$  = 1,6 Hz e H-b'), 7,59-7,19 (m, 13 H-aromáticos), 5,87 (dddd,  $J_{g,9}$  = 17,2 Hz,  $J_{g,9}$  = 10,3 Hz,  $J_{8,7}$  = 5,5 Hz,  $J_{8,7}$  = 5,8 Hz, H-8), 5,21 (dd,  $J_{g,8}$  = 17,2 Hz,  $J_{gem}$  = 1,6 Hz, H-9), 5,11 (dd,  $J_{g,8}$  = 10,3 Hz,  $J_{gem}$  = 1,6 Hz, H-9'), 4,99-4,63 (m, 4 H-benzílicos), 4,61 (d,  $J_{1,2}$  = 3,6 Hz, H-1), 4,58 (dd,  $J_{gem}$  = 12,0 Hz,  $J_{6,5}$  = 2,3 Hz, H-6), 4,47 (dd,  $J_{gem}$  = 12,0 Hz,  $J_{6,5}$  = 4,6 Hz, H-6'), 4,36 (dd,  $J_{gem}$  = 12,3 Hz,  $J_{7,8}$  = 5,6 Hz, H-7), 4,11 (dd,  $J_{gem}$  = 12,3 Hz,  $J_{7,8}$  = 5,8 Hz, H-7), 3,97 (t,  $J_{3,2}$  =  $J_{3,4}$  = 9,2 Hz, H-3), 3,91 (m, H-5), 3,53 (dd,  $J_{2,3}$  = 9,2 Hz,  $J_{2,1}$  = 3,6 Hz, H-2), 3,46 (m, H-4), 3,32 (s, CH<sub>3</sub>O). **RMN** <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 166,49 (C=O), 138,77, 138,32 (C-*ipso*), 134,68 (C-8), 133,29, 130,16, 129,84, 128,69, 128,65, 128,61, 128,36, 128,26, 128,15, 127,95 (C-aromáticos), 117,62 (C-9), 98,27 (C-1), 82,18, 80,15, 77,87, 68,98 (C-2, C-3, C-4, C-5), 76,16, 74,21, 73,65 (C-benzílicos, C7), 63,77, (C-6), 55,44 (CH<sub>3</sub>O).

## CONCLUSÕES

Tentativas de síntese de macrolactonas por meio de reações radicalares foram realizadas com os *orto*-aliloxibenzoésteres **3** e **4**. No entanto, ao contrário do que ocorreu com os análogos benzamidas, não foram isolados os macrociclos desejados. Possivelmente estes diferentes resultados se devem ao fato de que nos benzoésteres a rotação da ligação C-O é livre, havendo radicais em várias conformações. Além disso, com relação aos conformêmeros relacionados à ligação C6-C5, não se observa nenhum tipo de estabilização da conformação adequada para ciclicização. Devido à restrição de rotação da ligação C-N das benzamidas, os radicais arila são formados predominantemente em uma das conformações. Além disso, em relação aos rotâmeros relativos à ligação C6-C5, a conformação apropriada para o ataque do radical arila à ligação dupla da cadeia lateral deve ser estabilizada por ligação de hidrogênio.

## AGRADECIMENTOS

Ao CNPq pelo suporte financeiro. M. A. F. Prado e R. J. Alves agradecem ao CNPq pelas bolsas de produtividade em pesquisa e

D. F. Dias agradece à FAPEMIG pela concessão da bolsa de iniciação científica e à CAPES pela concessão da bolsa de mestrado.

## REFERÊNCIAS

1. Bowman, W. R.; Mann, M.; Parr, J.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 291.
2. Escolano, C.; Jones, K.; *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 8951.
3. Porter, N. A.; Chang, V. H. T.; *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 4976.
4. Perkins, M. J.; *Radical Chemistry*, New York: Ellis Horwood, 1995.
5. Curran, D. P.; *Synthesis* **1988**, 417.
6. Jessop, C. N.; Parsons, A. F.; Routledge, A.; Irvine, D.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 479.
7. Allin, S. M.; Barton, W. R. S.; Bowman, W. R.; McNally, T.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4191.
8. Ishibashi, H.; Sato, T.; Ikeda, M.; *Synthesis* **2002**, 695.
9. Ishibashi, H.; Kawanami, H.; Ikeda, M.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 817.
10. Jones, K.; Wilkinson, J.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1767.
11. Schultz, A. G.; Holoboski, M. A.; Smith, M. S.; *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 7904.
12. Jones, K.; Wilkinson, J.; Ewin, R.; *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7673.
13. Beckwith, A. L. J.; Gara, W.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1975**, 593.
14. Brunton, S. A.; Jones, K.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 763.
15. Ishibashi, H.; Kato, I.; Takeda, Y.; Kogure, M.; Tamura, O.; *Chem. Commun.* **2000**, 1527.
16. Ishibashi, H.; Kobayashi, T.; Machida, N.; Tamura, O.; *Tetrahedron* **2000**, 56, 1469.
17. Ishibashi, H.; Kato, I.; Takeda, Y.; Tamura, O.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 931.
18. Berger, D. L.; Boyce, C. W.; *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4088.
19. Jia, G.; Lown, J. W.; *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, 8, 1607.
20. Gibson, S. E.; Guillo, N.; Tozer, M. J.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1997**, 637.
21. Ghosh, A. K.; Ghosh, K.; Pal, S.; Ghatak, U. R.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 809.
22. Ghosh, K.; Ghosh, A. K.; Ghatak, U. R.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 629.
23. Ghosh, K.; Ghatak, U. R.; *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4897.
24. Chattopadhyay, P.; Mukherjee, M.; Ghosh, S.; *Chem. Commun.* **1997**, 2139.
25. Nandi, A.; Mukhopadhyay, R.; Chattopadhyay, P.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 3346.
26. Nandi, A.; Chattopadhyay, P.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5977.
27. Lamas, C.; Saá, L.; Castedo, L.; Domínguez, D.; *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5653.
28. Baldwin, J. E.; Adlington, R. M.; Ramcharitar, S. H.; *Tetrahedron* **1992**, 48, 3413.
29. Snieckus, V.; Cuevas, J. C.; Sloan, C. P.; *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 896.
30. Abeywickrema, A. N.; Beckwith A. L. J.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 464.
31. Beckwith A. L. J.; Glover, S. A.; *Aust. J. Chem.* **1987**, 40, 157.
32. Beckwith A. L. J.; Bowry, V. W.; Moad, G.; *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1632.
33. Prado, M. A. F.; Alves, R. J.; Souza Filho, J. D.; Alves, R. B.; Pedrosa, M. T. C.; Prado, R. F.; Faraco, A. A. G.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1853.
34. Binatti, I.; Prado, M. A. F.; Alves, R. J.; Souza-Filho, J. D.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2002**, 13, 570.
35. Beckwith, A. L. J.; Drok, K.; Mailard, B. Degueil-castaing, M.; Philippon, A.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1997**, 499.
36. Marinovic, N. N.; Ramanathan, H.; *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 1871.
37. Curran, D. P.; Chang, C.; *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 3140.
38. Curran, D. P.; Tamine, J.; *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2746.
39. Lewin, A. H.; Frucht, M.; Chen, K. V. J.; *Tetrahedron* **1975**, 31, 207.
40. Faraco, A. A. G.; Prado, M. A. F.; Alves, R. J.; Souza-Filho, J. D.; Alves, R. B.; Faraco, R. F. P.; *Synth. Commun.* **2003**, 33, 463.
41. Faraco, A. A. G.; *Tese de Doutorado*, Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil, 2001.
42. Hall, D. M.; *Carbohydr. Res.* **1980**, 86, 158.
43. Robertson, J. G.; Lamb, A. R.; *J. Chem. Soc.* **1934**, 1321.
44. Fréchet, M. J.; Baer, H. H.; *Can. J. Chem.* **1975**, 54, 67.
45. Bell, D. J.; Lorber, J.; *J. Chem. Soc.* **1940**, 453.
46. Kiss, J.; Burkhardt, S.; *Helv. Chim. Acta* **1970**, 53, 1000.
47. Dufour, M.; Gramain, J. C.; Husson, H. P.; Sinibaldi, M. E.; Troyn, Y.; *Synth. Commun.* **1992**, 22, 189.
48. Pietraszkiewicz, M.; Jurczak, J.; *Tetrahedron* **1984**, 40, 2967.
49. Corey, E. J.; Venkateswarlu, A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6190.
50. Beak, P.; Musick, T. J.; Chen, C.; *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 3538.