

SÍNTESE DE ALILOXI-ORTHO-IODOBENZAMIDA DERIVADA DE D-GLICOSE E REAÇÃO DE CICLIZAÇÃO RADICALAR MEDIADA POR HIDRETO DE TRI-*N*-BUTILESTANHO

Danielle Ferreira Dias, Maria Auxiliadôra Fontes Prado* Gleydson Daniel Pinto e Ricardo José Alves

Departamento de Produtos Farmacêuticos, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Presidente Antônio Carlos, 6627, 31270-901 Belo Horizonte - MG, Brasil

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, Brasil

Recebido em 19/1/05; aceito em 19/8/05; publicado na web em 14/3/06

SYNTHESIS OF ALLYLOXY-ORTHO-IODOBENZAMIDE DERIVATIVE FROM D-GLUCOSE AND TRI-*N*-BUTYLITIN HYDRIDE MEDIATED RADICAL CYCLIZATION REACTION. Methyl 6-*O*-allyl-2,3-di-*O*-benzyl-4-deoxy-4-(2-iodobenzoylamino)- α -D-glucopyranoside was synthesized in nine conventional steps from methyl α -D-glucopyranoside. Its Bu_3SnH -mediated aryl radical cyclization provided a benzomacrolactam, resulting from 11-*endo* aryl radical cyclization and the reduced uncyclized product methyl 6-*O*-allyl-4-benzoylamino-2,3-di-*O*-benzyl-4-deoxy- α -D-glucopyranoside. The structures of the three new products were supported by ^1H and ^{13}C NMR spectroscopy and DEPT, COSY and HMQC experiments.

Keywords: aryl radical cyclization; 11-membered macrolactam; 2-iodobenzamide.

INTRODUÇÃO

A síntese de moléculas com pureza enantiomérica é um dos principais alvos da síntese orgânica moderna¹. Metodologias relativamente simples, associadas a materiais de partida facilmente acessíveis e baratos são requisitos para sínteses orgânicas eficientes. Neste contexto, carboidratos como matérias-primas² e reação radicalar mediada por hidreto de tri-*n*-butilestanho como método de formação de ligação carbono-carbono³ são especiais. As sínteses de compostos cíclicos enantiomericamente puros e altamente funcionalizados por reação de carbociclicação radicalar⁴ demonstram o sucesso dessa metodologia. Na reação de ciclização radicalar há conservação da integridade estereoquímica de todos os estereocentros do precursor do radical, o que é importante para manutenção da pureza enantiomérica de compostos com vários centros quirais, como os açúcares⁵.

Em nossos estudos de reações de carbociclicação radicalar mediadas por Bu_3SnH visando à síntese de heterociclos⁶⁻¹², mais especialmente de benzomacrolactamas e benzomacrolactonas quirais, temos usado como precursores *orto*-iodobenzamidas e *orto*-iodobenzoatos derivados de carboidratos contendo um grupo aliloxila como substituinte no anel piranosídico^{6-8,11}. Nessas reações poderiam ser formados produtos provenientes das ciclizações dos modos *endo* e/ou *exo* e os de hidrogenólise¹³ (Figura 1).

Da reação de carbociclicação radicalar desenvolvida com 4-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil-6-desoxi-6-(2-iodobenzoilamino)- α -D-glicopiranosídeo de metila (**1**) foram isolados, após cromatografia em coluna de sílica, a benzomacrolactama **2**, proveniente de carbociclicação 11-*endo*, e o produto de hidrogenólise **3**, com rendimentos de 40 e 42%, respectivamente⁶ (Figura 2). Utilizando-se o precursor 4-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil-6-desoxi-6-(2-iodobenzoilamino)- α -D-galactopiranosídeo de metila (**4**) foram obtidos a benzomacrolactama de 11 membros **5** (33%) e o produto reduzido não ciclizado **6** (22%)⁷ (Figura 2).

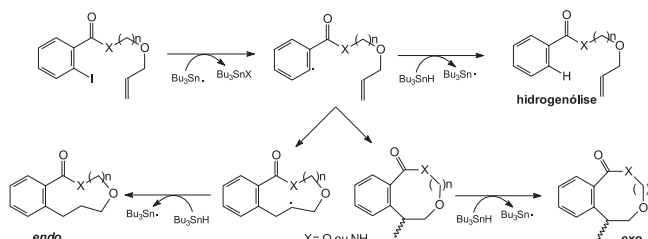


Figura 1. Produtos possíveis de serem obtidos por reação de orto-aliliodobenzamidas e orto-aliliodobenzoatos com Bu_3SnH

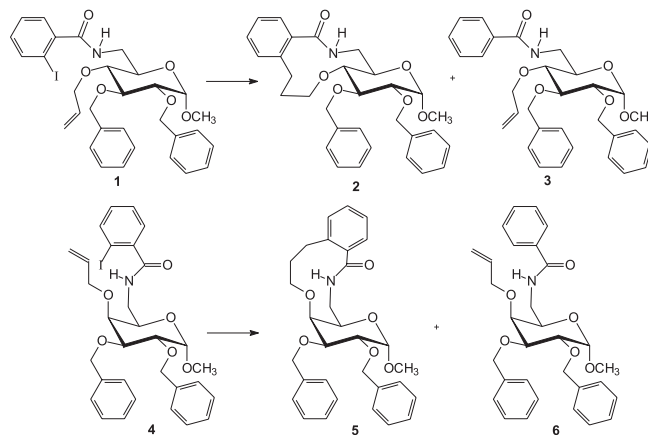


Figura 2. Produtos obtidos das reações de **1** e **4** com Bu_3SnH

Tendo em vista o sucesso obtido nas reações das iodobenzamidas **1** e **4**, decidiu-se utilizar a reação de carbociclicação radicalar mediada por Bu_3SnH para sintetizar benzomacrolactonas a partir dos *orto*-iodoaliloxibenzoatos de configuração *glico* **7** e *galacto* **8**¹¹ (Figura 3). Utilizando-se **7** como substrato isolou-se apenas o produto de

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

hidrogenólise 4-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil-6-*O*-benzoil- α -D-glicopiranosídeo de metila (**9**)¹¹ (Figura 3). Da reação radicalar desenvolvida com 500 mg (0,77 mmol) de **8** isolaram-se o 4-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil-6-*O*-benzoil- α -D-galactopiranosídeo de metila (**10**) e apenas 30 mg de uma mistura, que não foi possível purificar. No entanto, nos espectros de RMN uni e bidimensionais (de ¹H, de ¹³C, DEPT, COSY e HMQC) da mistura observam-se sinais e manchas de correlação que indicam a presença da macrolactona **11**, proveniente da ciclização 11-*endo*¹¹ (Figura 3).

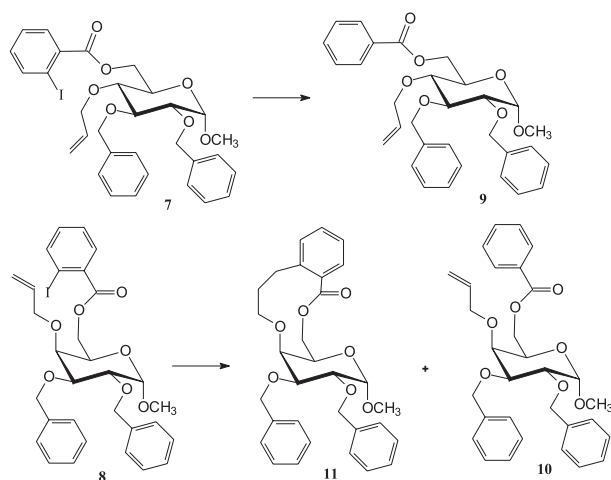


Figura 3. Produtos obtidos das reações de **7** e **8** com Bu_3SnH

É possível apresentar uma hipótese para explicar as diferenças das reações de ciclização radicalar das *orto*-iodoaliloxibenzamidas **1** e **4** e dos correspondentes *orto*-iodoaliloxibenzoatos **7** e **8**¹¹. Levando-se em conta que nas *orto*-iodobenzamidas há restrição de rotação das ligações Ph-C, atribuída ao efeito estérico do halogênio em *orto*, o que leva à predominância do rotâmero no qual o anel aromático e a carbonila não se apresentam coplanares¹⁴, e da ligação C-N, característica das amidas, com predominância do rotâmero no qual o grupo mais volumoso ligado ao nitrogênio se encontra *syn* em relação ao oxigênio carbonílico¹⁴, considerou-se que na benzamida **1**, por ex., predominaria o conformero **1a**¹¹ (Figura 4). Tendo em vista que o tempo de vida de radicais arila não excede 10^{-5} s, sendo muito menor que o tempo gasto para a interconversão dos rotâmeros *syn* e *anti* de amidas¹⁵, o que suporta a hipótese de que não há rotação da ligação C-N durante a existência dos radicais arila, e assumindo que as reatividades dos rotâmeros *syn* (**1a**) e *anti* (**1b**) da benzamida **1** seriam aproximadamente iguais frente ao radical tributilestanila, considerou-se que as quantidades relativas dos radicais formados por abstração do átomo de iodo seriam determinadas pelas concentrações dos rotâmeros. Portanto, seria formado predominantemente o radical correspondente ao rotâmero **1a**¹¹. Em relação à ligação C6-C5, considerou-se que há uma conformação que seria estabilizada por formação de ligação de hidrogênio entre o hidrogênio amídico e o oxigênio do grupo aliloxila, formando-se um ciclo de seis membros (**1a'**, Figura 4), e que esta conformação seria apropriada para o ataque do radical arila à dupla ligação, com formação subsequente do produto ciclizado (**2**)¹¹. Por outro lado, considerou-se que nos benzoésteres **7** e **8**, por não haver restrição de rotação da ligação C-O e nem estabilização de nenhuma das conformações em relação à ligação C6-C5, um grande número de conformeros dos radicais arila deveria coexistir¹¹. Assim, a probabilidade de ocorrência de radicais arila cuja conformação fosse adequada para o ataque à dupla ligação seria muito pequena, o que poderia ser a justificativa para não ter sido formado

produto ciclizado a partir de **7** e para se ter obtido o macrociclo de 11 membros **11**, em pequena quantidade, pela reação de **8** com Bu_3SnH ¹¹.

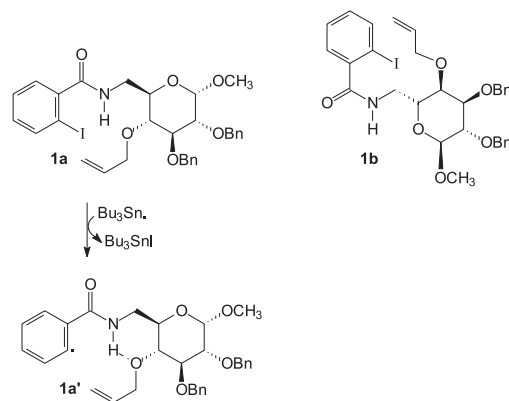


Figura 4. Rotâmeros *syn* e *anti* da benzamida **1** e conformação do radical estabilizada por ligação de hidrogênio

Da reação da benzamida 3-*O*-alil-4,6-di-*O*-benzil-2-desoxi-2-(2-iodobenzoilamino)- α -D-glicopiranosídeo de metila (**12**) com Bu_3SnH isolaram-se a dilactama inesperada **13**, formada, possivelmente, por reação radicalar intermolecular seguida de ciclização 20-*endo*, e o produto de hidrogenólise **14**⁸ (Figura 5).

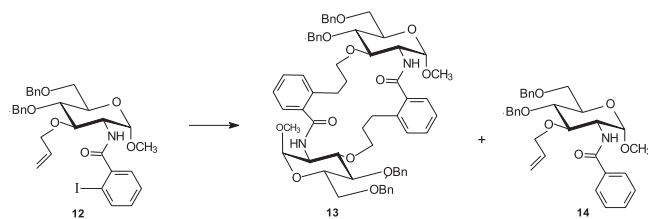


Figura 5. Produtos obtidos da reação de **12** com Bu_3SnH

Os trabalhos iniciais foram realizados utilizando *orto*-iodobenzamidas derivadas de carboidratos considerando-se a premissa de que o anel sacarídico poderia favorecer a ciclização e minimizar a redução. Para confirmar esta hipótese sintetizaram-se os substratos não sacarídicos **15**, **16** e **17** para submetê-los à reação com Bu_3SnH ^{6,12}. Como produto da reação de **15** isolou-se apenas o produto reduzido **18**¹². Por outro lado, **16** e **17** conduziram às lactamas **19** (14%) e **20** (19%) e aos produtos de hidrogenólise **21** e **22**, respectivamente^{6,12} (Figura 6).

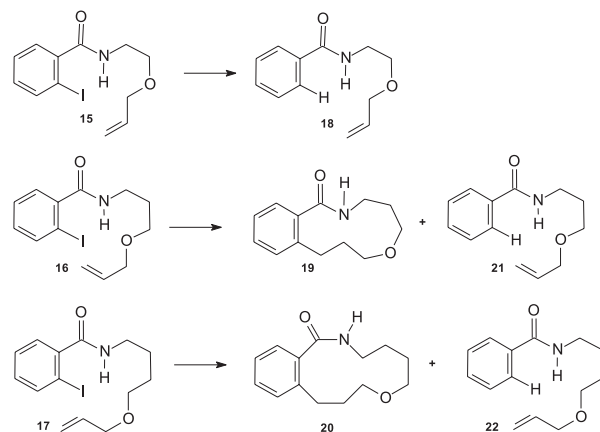


Figura 6. Produtos obtidos das reações de **15**, **16** e **17** com Bu_3SnH

Os resultados dos trabalhos realizados^{6-8,11,12} demonstraram o potencial das reações radiculares mediadas por Bu_3SnH para a obtenção de compostos cíclicos a partir de substratos do tipo 2-iodobenzamidas contendo um grupo aliloxila na cadeia lateral. Foi possível também verificar que as ciclizações ocorreram conforme o estabelecido para macrociclizações (modo *endo* é preferencial em relação ao *exo*)¹⁶, uma vez que em todos os casos foram obtidos em ciclos provenientes de ciclização *endo*. Além disso, a comparação dos rendimentos dos produtos ciclizados de 11 membros (**2**, **5** e **19**) indica que a restrição conformacional imposta pela unidade sacarídica favorece a ciclização e que a estereoquímica de C-4 não exerce influência no modo e nem, substancialmente, nos rendimentos de produtos ciclizados. Confirmou-se a dificuldade, ou mesmo a impossibilidade de formação de ciclos de 10 membros, conforme é relatado^{17,18}, uma vez que **12** e **15** não conduziram aos correspondentes ciclos provenientes de ciclização 10-*endo*. Além disso, o fato de que foram obtidos os benzomacrociclos de 11 membros **2** e **5** a partir das benzamidas **1** e **4**, enquanto que os análogos benzoésteres **7** e **8** não conduziram às respectivas lactonas, é indicativo de que tanto a restrição conformacional da ligação C-N presente nas amidas, quanto a presença do hidrogênio amídico favorecem a ciclização.

Dando continuidade ao estudo de reações de carbociclização radicalar mediadas por Bu_3SnH com *orto*-iodobenzamidas contendo o grupo aliloxila como substituinte no anel piranosídico, planejou-se a síntese de 6-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil-4-desoxi-4-(2-iodobenzoilamino)- α -D-glicopiranosídeo de metila (**23**), que poderia conduzir às benzomacrolactamas 11-*endo* (**24**) e/ou 10-*exo* (**25**) por reação com hidreto de tri-*n*-butilestanho (Figura 7).

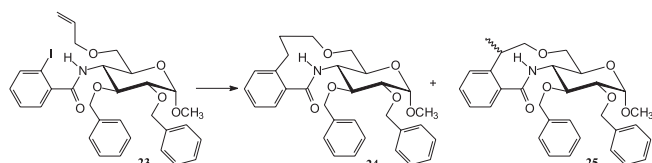
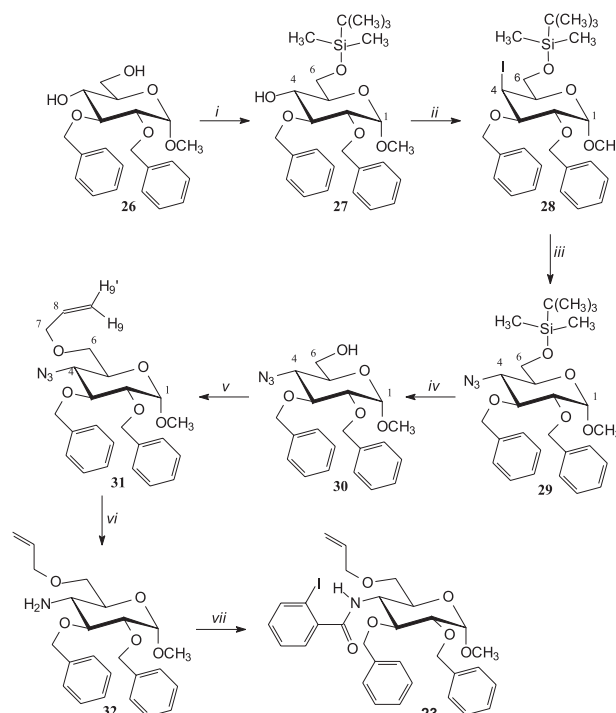


Figura 7. Benzomacrolactamas possíveis de serem formadas por reação de **23** com Bu_3SnH

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A benzamida **23** seria obtida em sete etapas (Figura 8) a partir do 2,3-di-*O*-benzil- α -D-glicopiranosídeo de metila (**26**), que foi obtido por reações clássicas da química de carboidratos utilizando-se o α -D-glicopiranosídeo de metila como material de partida¹⁹⁻²². Para se substituir de forma regioseletiva a hidroxila em C-4 pelo grupo 2-iodobenzoilamino seria necessário, inicialmente, proteger a hidroxila de C-6. Planejou-se a proteção na forma de éter *tert*-butildimetilsilílico²³. Este é um grupo volumoso que se liga preferencialmente ao oxigênio de C-6, menos impedido estericamente que o de C-4, além de ser facilmente removido por tratamento com fluoreto de tetrabutylamônio^{24,25}. Estando as hidroxilas de C-2, C-3 e C-6 protegidas seria, então, possível substituir a hidroxila de C-4 por grupo azido, forma potencial de grupo amino. Para tanto, planejou-se substituir a hidroxila por iodo, utilizando-se uma metodologia que levasse à inversão de configuração²⁶, e substituir o iodo pelo grupo azido²⁷, com nova inversão de configuração. Remoção do grupo *tert*-butildimetilsilila com fluoreto de tetrabutylamônio^{24,25} e subsequente reação da hidroxila livre com brometo de alila²⁰ levariam ao 6-*O*-alil-4-azido-2,3-di-*O*-benzil-4-desoxi- α -D-glicopiranosídeo de metila (**31**). Em seguida, redução quimiosseletiva do grupo azido a amino²³ e reação com cloreto de

2-iodobenzofila²⁸ conduziram à benzamida desejada (**23**), que seria então submetida à reação com hidreto de tri-*n*-butilestanho²⁹⁻³¹.



Reagentes e condições: i) cloreto de *tert*-butildimetilsilila, NEt_3 , DMAP, 25 °C, ii) I_2 , PPh_3 , imidazol, tolueno, refluxo, iii) NaN_3 , DMF, 60 °C, iv) TBAF, THF, v) brometo de alila, brometo de tetrabutylamônio, diclorometano, NaOH aq. 50% p/v, 25 °C, vi) LiAlH_4 , THF, 25 °C, vii) cloreto de 2-iodobenzofila, NaOH aq. 2 mol/L, diclorometano, 25 °C

Figura 8. Rota de síntese planejada para obtenção de **23**, reagentes e condições

As duas primeiras etapas foram realizadas com sucesso. No entanto, na reação de **28** com azida de sódio, em presença de dimetilformamida, houve formação de dois produtos contendo hidroxila em C-6: a azida **30** e o derivado insaturado **33** (Figura 9). Embora fosse possível prever que paralelamente à reação de substituição de iodo por azida poderia ocorrer a eliminação *trans*-diaxial de HI, não se esperava que ocorresse a remoção do grupo *tert*-butildimetilsilila.

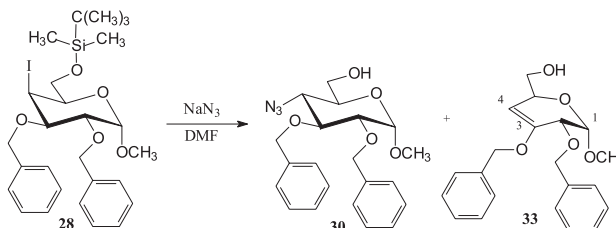


Figura 9. Produtos formados na reação de **28** com NaN_3

Os produtos **30** e **33** apresentam R_f em CCD muito próximos e a separação das duas substâncias por cromatografia em coluna de sílica levou a apenas traços de **30** e **33** puros. Todas as tentativas de se minimizar a reação de eliminação, alterando-se tempo de reação, temperatura, solvente e quantidade de azida de sódio foram infrutíferas. Além disso, aventando-se a possibilidade de que a eli-

minação estaria ocorrendo em razão de o grupo volumoso *tert*-butildimetilsilila estar dificultando a reação de substituição do átomo de iodo pelo grupo azida, o que poderia favorecer a reação de eliminação, procedeu-se à remoção do grupo protetor de **28** com fluoreto de tetrabutylamônio^{24,25} e submeteu-se o produto obtido à reação com azida de sódio²⁷. Também neste caso formaram-se **30** e **33**. Sendo assim, deu-se prosseguimento à rota de síntese utilizando-se a mistura de **30** e **33**, cuja relação era de aproximadamente 2/1, conforme determinada por RMN de ¹H.

Na etapa seguinte, *O*-alilação²⁰, obtiveram-se também dois produtos de Rf próximos, **31** e **34** (Figura 10), na proporção de 2/1 (determinada por RMN de ¹H). Os dois produtos alilados foram separados utilizando-se cromatografia em coluna de sílica, apenas para caracterização de **31**.

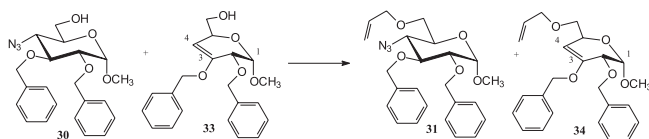


Figura 10. Produtos formados na reação da mistura de **30** e **33** com brometo de alila

A redução²³ da mistura de **31** e **34**, seguida de acoplamento com cloreto de 2-iodobenzofila²⁸, levou a uma mistura de substâncias, da qual foi possível separar, por cromatografia em coluna de sílica, a *orto*-iodobenzamida desejada **23**, com rendimento de 40% em relação a **31** e considerando-se que na mistura de **31** e **34** a proporção era de 2/1.

A benzamida **23** foi submetida à reação de ciclização radicalar nas condições preconizadas para se minimizar a formação do produto de hidrogenólise e a ocorrência de reações intermoleculares (alta diluição e adição lenta da solução de Bu₃SnH e quantidade catalítica de AIBN em benzeno sobre a solução de **23** em benzeno, sob refluxo²⁹⁻³¹).

Após eliminação do solvente, o resíduo obtido foi submetido à cromatografia em coluna de sílica. Foram isolados dois produtos, cujos espectros de RMN (de ¹H, de ¹³C, DEPT, COSY e HMQC) indicaram tratar-se do produto de hidrogenólise 6-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil-4-benzoilamino-4-desoxi-α-D-glicopiranosídeo de metila (**35**) e da macrolactama **24**, proveniente de carbociclicização 11-*endo* (Figura 11). Os rendimentos de **24** e **35** foram, respectivamente, 17 e 48%. Na Tabela 1 encontram-se os principais dados dos espectros de RMN de ¹³C de **23**, **24** e **35**, que foram essenciais para a elucidação estrutural.

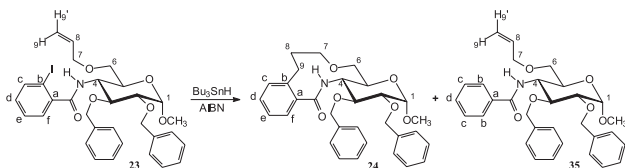


Figura 11. Produtos formados na reação de **23** com Bu₃SnH

Considerando-se a falha na rota de síntese planejada, que inviabilizou a obtenção do derivado **29**, foi proposto outro caminho para sua síntese (Figura 12), utilizando-se o 2,3-di-*O*-benzil-α-D-galactopiranosídeo de metila (**36**) como material de partida (sintetizado a partir do α-D-galactopiranosídeo de metila^{19,21,32,33}). Protegeu-se a hidroxila de C-6 na forma de éter *tert*-butildimetilsilílico²³ e, em seguida, promoveu-se a mesilação da hidroxila de C-4³⁴. O

Tabela 1. Valores de δ (ppm) selecionados dos espectros de RMN ¹³C de **23**, **24** e **35**

Carbono	Substância		
	23 ^a	24 ^b	35 ^b
C=O	169,1	171,41	167,56
C-aromáticos	141,5 (C-a)	140,73 (C-a)	134,32 (C-a)
	140,1 (C-c)	136,72 (C-f)	131,52 (C-d)
	92,31 (C-b)		
C-7	74,7	73,33	72,40
C-8	134,6	30,87	134,48
C-9	117,2	29,83	116,99

a- 50 MHz, b- 100 MHz

intermediário mesilado **38** foi submetido à reação com azida de sódio, utilizando-se DMF como solvente. O 4-azido-2,3-di-*O*-benzil-6-*O*-*tert*-butildimetilsilil-4-desoxi-α-D-glicopiranosídeo (**29**) foi obtido com pureza adequada, após purificação por cromatografia em coluna de sílica, com rendimento de 65%.

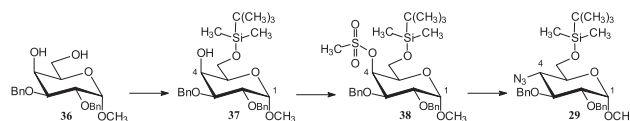


Figura 12. Rota de síntese de **29**

As condições de reação a que foram submetidos os derivados iodado **28** e mesilado **38** foram as mesmas (NaN₃, DMF e aquecimento). No entanto, com **28** ocorreram, além da substituição desejada do iodo por azida, reação de eliminação, previsível, e a remoção do grupo protetor *tert*-butildimetilsilila, inesperada. Por outro lado, da reação desenvolvida com **38** só foi isolado o produto de substituição **29**. Essas observações indicam que a eliminação *trans*-diaxial é mais favorecida quando se tem iodo em C-4 em posição axial do que quando o grupo é o mesiloxila e que a remoção do grupo protetor dos produtos de substituição e eliminação formados a partir de **28** deve ter sido promovida pelo iodeto de hidrogênio originado da reação de eliminação *trans*-diaxial (Figura 13).

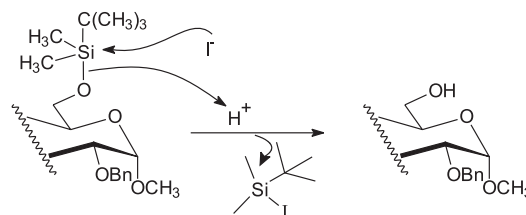


Figura 13. Proposta de mecanismo para remoção do grupo *tert*-butildimetilsilila

Os resultados obtidos neste trabalho permitem confirmar que a ciclização do modo 11-*endo* é preferencial em relação à 10-*exo*, o que está de acordo com nossos relatos anteriores^{6,7,11}, com o previsto pelas regras de macrociclicização (nas macrociclicizações o modo *endo* é favorecido em relação ao *exo*¹⁶) e com outros dados descritos na literatura³⁵⁻⁴¹. Pode-se concluir também que a ciclização é mais favorecida quando os grupos *O*-alil e 2-iodobenzilamino encontram-se, respectivamente, nas posições 4 e 6 do anel piranosídico, uma vez que o rendimento da lactama **24** (17%) foi menor que o da macrolactama **2** (40%)⁶.

Como hipótese apresentada para explicar as diferenças das re-

ações das benzamidas **1** e **4** e de seus análogos benzoésteres **7** e **8** considerou-se que no caso das benzamidas se formariam radicais arila em que haveria uma conformação preferencial, estabilizada por formação de ligação de hidrogênio entre o hidrogênio amídico e o oxigênio do grupo aliloxila¹¹ (**1a'**, Figura 4).

Partindo-se dos mesmos pressupostos apresentados anteriormente para explicar a ciclização de **1**, esperar-se-ia que a benzamida **23** originasse a benzomacrolactama **24** com rendimento similar ao de **2**, uma vez que no radical originado do precursor *syn* (**23a**, Figura 14) também há uma conformação estabilizada por ligação de hidrogênio (**23a''**, Figura 14). No entanto, observa-se que no radical proveniente do rotâmero *anti* da benzamida **1** (**1b**, Figura 14) há uma conformação estabilizada por ligação de hidrogênio formada entre o hidrogênio amídico e o oxigênio do anel piranosídico (**1b'**). Por outro lado, as conformações relativas à ligação *N-C4* do radical formado a partir do rotâmero *anti* de **23** (**23b**), nas quais a ligação dupla da cadeia lateral se aproxima do radical arila são altamente desestabilizadas por interações estéricas, como a observada em **23b'** (Figura 14). Portanto, embora seja estabelecido que nas *orto*-halobenzamidas predomina o conformêro no qual o grupo mais volumoso ligado ao nitrogênio se encontra *syn* em relação ao oxigênio carbonílico¹⁴ e que o tempo de vida de radicais arila é muito menor que o tempo gasto para a interconversão dos rotâmeros *syn* e *anti*¹⁵, pode-se supor que as diferenças nos rendimentos de produtos ciclizados das benzamidas **1** e **23** devem-se ao fato de o rotâmero *anti* de **1** também originar um radical possível de ciclizar, o que não ocorre com **23**.

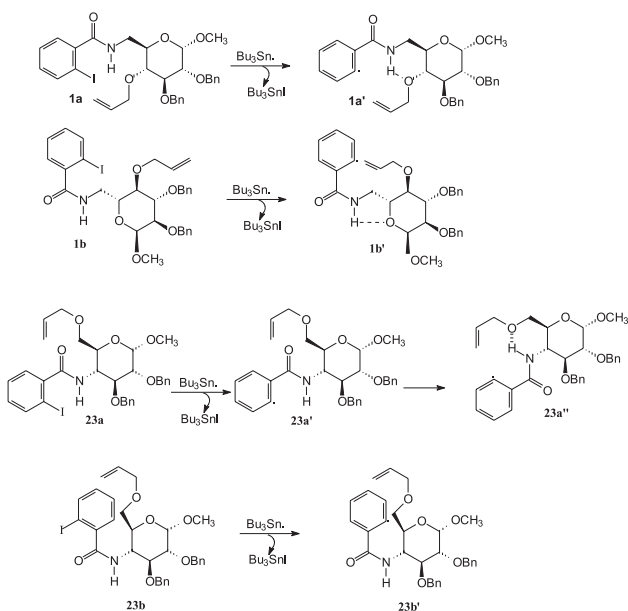


Figura 14. Rotâmeros *syn* e *anti* das benzamidas **1** e **23** e conformações de seus radicais

PARTE EXPERIMENTAL

Procedimentos gerais

As temperaturas de fusão foram determinadas em aparelho Microquímica MQAPF 301 e não foram corrigidas. Os poderes rotatórios específicos, $[\alpha]_D^{25}$, foram medidos em polarímetro P20 Bellingham + Stanley ou Perkin-Elmer 341 a 25 °C. Os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C foram registrados nos espectrômetros Bruker Avance DPX-200 ou DRX 400. Como referência interna foi utili-

zando o tetrametilsilano. Os espectros no infravermelho foram registrados em aparelho Shimadzu IR-400. As cromatografias em coluna foram realizadas com sílica gel 60, 70-230 mesh (Merck).

2,3-di-*O*-benzil-6-*O*-*tert*-butildimetilsilil- α -D-glicopiranosídeo de metila (**27**) e 2,3-di-*O*-benzil-6-*O*-*tert*-butildimetilsilil- α -D-galactopiranosídeo de metila (**37**)²³

Em um balão de fundo redondo, em banho de gelo, foram adicionados 0,5 g (1,3 mmol) de **26**, 10 mL de diclorometano, 0,005 g (0,04 mmol) de DMAP, 1,8 mL (1,31 g; 13 mmol) de trietilamina e 0,3 g (1,95 mmol) de cloreto de *tert*-butildimetilsilila. A mistura de reação foi deixada sob agitação magnética e à temperatura ambiente por aproximadamente 24 h. Após o término da reação adicionou-se água, separou-se a fase orgânica e extraiu-se a fase aquosa com diclorometano. Reuniram-se as fases orgânicas, lavou-se com 10 mL de água, secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro, filtrou-se e o solvente foi eliminado em evaporador rotatório. O resíduo obtido foi submetido à purificação por cromatografia em coluna de sílica e o produto foi eluído com hexano/acetato de etila 9:1. Foi obtido 0,57 g (1,17 mmol) de **27**, o que corresponde a 90% de rendimento. Óleo. $[\alpha]_D^{25}$: +21,8 (*c* 3,96, CHCl_3). **IV** (NaCl , cm^{-1}) ν_{max} : 3500, 3050, 2920, 2870, 1490, 1450, 1250, 1200, 850, 750, 700. **RMN de ^1H** (200 MHz, CDCl_3) δ : 7,38-7,29 (m, 10 H, H-aromáticos), 4,96 (d, 1 H, $J_{\text{gem}} = 10,9$ Hz, H-benzílico), 4,76 (d, 1 H, $J_{\text{gem}} = 10,9$ Hz, H-benzílico), 4,71 (d, 1 H, $J_{\text{gem}} = 12,1$ Hz, H-benzílico), 4,65 (d, 1 H, $J_{\text{gem}} = 12,1$ Hz, H-benzílico), 4,61 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3,6$ Hz, H-1), 3,81-3,76 (m, 3 H), 3,58-3,45 (m, 3H), 3,37 (s, 3 H, OCH_3), 2,60 (s, OH), 0,88 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0,06 (s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). **RMN de ^{13}C** (50 MHz, CDCl_3) δ : 138,8, 138,1 (C *ipso*), 128,5, 128,4, 128,0, 127,9, 127,8, 127,7 (C-aromáticos), 97,9 (C-1), 81,4, 79,5, 75,5, 70,7 (C-2, C-3, C-4, C-5), 73,1, 71,5 (C-benzílicos), 63,6 (C-6), 55,0 (OCH_3), 25,9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18,6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), -5,5 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -5,2 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

Submeteu-se o derivado **36** (2,38 g, 6,36 mmol) ao mesmo procedimento descrito para **26**. Foram obtidos 2,30 g (4,74 mmol) de **37** (74%), eluídos da coluna cromatográfica de sílica com hexano/acetato de etila 8:2. **RMN de ^1H** (200 MHz, CDCl_3) δ : 7,37-7,31 (m, 10 H, H-aromáticos), 4,82 (d, 1 H, $J_{\text{gem}} = 11,8$ Hz, H-benzílico), 4,76 (d, 1 H, $J_{\text{gem}} = 11,6$ Hz, H-benzílico), 4,69-4,63 (m, 3 H, H-benzílico e H-1), 4,03 (sl, 1 H), 3,86-3,70 (m, 5 H), 3,37 (s, 3 H, OCH_3), 2,64 (sl, 1 H, OH), 0,89 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0,05 (s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). **RMN de ^{13}C** (50 MHz, CDCl_3) δ : 138,4, 138,2 (C *ipso*), 128,5, 128,3, 127,9, 127,8, 127,7 (C-aromáticos), 98,5 (C-1), 77,8, 79,5, 75,8, 69,7, 67,7 (C-2, C-3, C-4, C-5), 73,5, 72,7 (C-benzílicos), 62,5 (C-6), 55,1 (OCH_3), 25,8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18,2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), -5,4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -5,5 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

2,3-di-*O*-benzil-6-*O*-*tert*-butildimetilsilil-4-desoxi-4-iodo- α -D-galactopiranosídeo de metila (**28**)²⁶

A uma solução de 1,02 g (2,08 mmol) de **27** em 100 mL de tolueno foram adicionados 0,61 g (8,97 mmol) de imidazol, 1,26 g (4,80 mmol) de trifetilfosfina e 1,17 g (4,59 mmol) de iodo. A mistura foi deixada sob refluxo (aproximadamente 120 °C) por cerca de 24 h. Após o término da reação, a solução foi resfriada até a temperatura ambiente, sendo mantida sob agitação. Foram adicionados 100 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio e manteve-se sob agitação por cerca de 5 min. Após esse tempo, separou-se a fase orgânica e a esta adicionou-se iodo até que persistisse a coloração amarelada mantendo-se a agitação por mais 10 min. Logo após foi adicionada solução aquosa de tiosulfato de sódio até o desaparecimento da coloração da fase toluênica. Separou-se a fase orgânica, a fase aquosa foi extraída com tolueno, as fases orgâni-

cas foram reunidas e lavou-se com água. Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio, filtrou-se e destilou-se o solvente em evaporador rotatório. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica e o produto foi eluído com hexano/acetato de etila 9:1. Foi obtido 0,81 g (1,35 mmol) de **28** puro (65% de rendimento). Óleo. $[\alpha]_D^{25}$: + 73,3 (*c* 2,62, CHCl₃). **IV** (NaCl, cm⁻¹) ν_{\max} : 3040, 2950, 2850, 1600, 1500, 1450, 1210, 1100, 1040, 840, 720. **RMN de ¹H** (200 MHz, CDCl₃) δ : 7,44-7,25 (m, 10 H, H-aromáticos), 4,85 (d, 1 H, $J_{gem} = 12,2$ Hz, H-benzílico), 4,74 (d, 1 H, $J_{gem} = 11,8$ Hz, H-benzílico), 4,65 (d, 1 H, $J_{gem} = 12,2$ Hz, H-benzílico), 4,63 (d, 1 H, $J_{gem} = 11,8$ Hz, H-benzílico), 4,68-4,54 (m, 2 H, H-1 e H-4), 3,85 (dd, 1 H, $J = 9,4$, $J = 3,8$ Hz, H-3 ou H-2), 3,70 (dd, 1 H, $J_{6,6} = 9,9$, $J_{6,5} = 6,0$ Hz, H-6), 3,55 (dd, 1 H, $J_{6,6} = 9,9$, $J_{6,5} = 6,4$ Hz, H-6'), 3,37 (s, 3 H, OCH₃), 3,19 (dd, 1 H, $J = 9,4$, $J = 3,9$ Hz, H-2 ou H-3), 3,08 (m, 1 H, H-5), 0,88 (s, 9 H, Si(CH₃)₃), 0,09 (s, 3 H, SiCH₃), 0,07 (s, 3 H, SiCH₃). **RMN de ¹³C** (50 MHz, CDCl₃) δ : 138,3, 137,9 (C *ipso*), 128,4, 128,5, 127,8, 127,7, 127,7 (C-aromáticos), 98,9 (C-1), 77,9, 75,8 (C-2, C-3), 73,9, 71,3 (C-benzílicos), 68,6 (C-5), 67,1 (C-6), 55,2 (OCH₃), 41,4 (C-4), 25,9 (C(CH₃)₃), 18,2 (C(CH₃)₃), -5,4 (SiCH₃), -5,3 (SiCH₃).

4-azido-2,3-di-O-benzil-4-desoxi- α -D-glicopiranosídeo de metila (30) e 2,3-di-O-benzil-3,4-didesoxi- α -D-eritro-hex-3-enopiranosídeo de metila (33)²⁷

Em um balão de fundo redondo foram adicionados 0,37 g (0,61 mmol) de **28**, 0,25 g (3,7 mmol) de azida de sódio e 7 mL de DMF anidra. A mistura de reação foi mantida sob aquecimento (aproximadamente 65 °C) e agitação magnética por 24 h. A DMF foi retirada por destilação à pressão reduzida, adicionou-se água e extraiu-se com diclorometano. A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro, filtrou-se e eliminou-se o solvente em evaporador rotatório. O resíduo foi submetido à cromatografia em coluna de sílica (clorofórmio). Foi obtido 0,15 g de uma mistura de **30** e **33** (relação 2/1, determinada pelo RMN de ¹H da mistura). Cromatografias em coluna de sílica consecutivas conduziram a 20 mg de **30** e 20 mg de **33**, com os quais foram obtidos os espectros no IV e de RMN.

30 – Óleo. **IV** (NaCl, cm⁻¹) ν_{\max} : 3450, 3025, 2940, 2850, 2125, 1500, 1460, 1210, 1060, 750. **RMN de ¹H** (200 MHz, CDCl₃) δ : 7,39-7,14 (m, 10 H, H-aromáticos), 4,95 (d, 1 H, $J_{gem} = 10,6$ Hz, H-benzílico), 4,82 (d, 1 H, $J_{gem} = 10,6$ Hz, H-benzílico), 4,73 (d, 1 H, $J_{gem} = 12,1$ Hz, H-benzílico), 4,63 (d, 1 H, $J_{gem} = 12,1$ Hz, H-benzílico), 4,58 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3,4$ Hz, H-1), 3,89 (t, 1 H, $J_{3,2} = J_{3,4} = 9,2$ Hz, H-3), 3,81-3,77 (m, 1 H, H-6), 3,74-3,69 (m, 1 H, H-6'), 3,54-3,45 (m, 3 H, H-2, H-4, H-5), 3,36 (s, 3 H, OCH₃), 1,86 (t, 1 H, $J_{OH,6} = J_{OH,6'} = 6,3$ Hz, OH). **RMN de ¹³C** (50 MHz, CDCl₃) δ : 137,9, 137,8 (C *ipso*), 128,5, 128,4, 128,3, 128,06, 128,0, 127,8 (C-aromáticos), 98,2 (C-1), 79,9, 79,8 (C-2, C-3), 75, 7, 73,3 (C-benzílicos), 69,8 (C-5), 61,9 (C-6), 61,5 (C-4), 55,4 (OCH₃).

33 – Óleo. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ : 7,35-7,24 (m, 10 H, H-aromáticos), 4,99-4,59 (m, 6 H, 4 H benzílicos e H-1), 4,17-4,15 (m, 1 H), 3,99 (sl, 2 H), 3,76-3,74 (m, 1 H), 3,48 (s, 3 H, OCH₃), 2,14 (s, 1 H, OH). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ : 151,33 (C-3), 138,25, 137,99 (C *ipso*), 128,33, 128,3, 127,97, 127,77, 127,64, 127,56 (C-aromáticos), 99,47 (C-1), 97,35 (C-4), 75,89, 72,96 (C-5, C-2), 73,05, 71,16 (C-benzílicos), 62,05 (C-6), 56,67 (OCH₃).

6-O-alil-4-azido-2,3-di-O-benzil-4-desoxi- α -D-glicopiranosídeo de metila (31) e 6-O-alil-2,3-di-O-benzil-3,4-didesoxi- α -D-eritro-hex-3-enopiranosídeo de metila (34)²⁰

A uma mistura de **30** e **33** (0,77 g) adicionaram-se 20 mL de

diclorometano, 0,48 g (1,5 mmol) de brometo de tetrabutilamônio e 6,4 mL de solução aquosa de hidróxido de sódio 50% p/v. Manteve-se sob agitação durante 30 min e adicionou-se 0,5 mL (0,69 g; 5,8 mmol) de brometo de alila. Acompanhou-se o desenvolvimento da reação por CCD. Após 24 h, separou-se a fase orgânica, extraiu-se a fase aquosa com diclorometano, reuniram-se as fases orgânicas e lavou-se com água. A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro, filtrou-se e concentrou-se em evaporador rotatório. O resíduo obtido foi submetido à purificação em cromatografia em coluna de sílica e a mistura de **31** e **34** (0,61 g) foi eluída com hexano/acetato de etila 8,5:1,5. Cromatografias em coluna de sílica consecutivas foram realizadas com o objetivo de isolar **31** (20 mg) puro para caracterização por RMN.

31 – Óleo. **IV** (NaCl, cm⁻¹) ν_{\max} : 3050, 2900, 2050, 1500, 1460, 1050, 740, 700. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ : 7,38-7,25 (m, 10 H, H-aromáticos), 5,89 (m, 1 H, H-8), 5,27 (qd, 1H, $J_{9,8} = 17,2$, $J_{9,9} = J_{9,7} = J_{9,7} = 1,5$ Hz, H-9), 5,19 (qd, 1 H, $J_{9,8} = 10,8$, $J_{9,9} = J_{9,7} = 1,5$ Hz, H-9'), 4,95 (d, 1 H, $J_{gem} = 10,6$ Hz, H-benzílico), 4,81 (d, 1 H, $J_{gem} = 10,6$ Hz, H-benzílico), 4,76 (d, 1 H, $J_{gem} = 12,1$ Hz, H-benzílico), 4,62 (d, 1 H, $J_{gem} = 12,1$ Hz, H-benzílico), 4,60 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3,6$ Hz, H-1), 4,06 (dtd, 1 H, $J_{7,7} = 12,8$, $J_{7,8} = 5,8$, $J_{7,9} = J_{7,9} = 1,5$ Hz, H-7), 4,00 (dtd, 1 H, $J_{7,7} = 12,8$, $J_{7,8} = 5,6$, $J_{7,9} = J_{7,9} = 1,5$ Hz, H-7), 3,84 (t, 1 H, $J_{3,2} = J_{3,4} = 9,4$ Hz, H-3), 3,56-3,52 (m, 4 H, H-4, H-5, 2 H-6), 3,54 (dd, 1 H, $J_{2,3} = 9,4$, $J_{2,1} = 3,6$ Hz, H-2), 3,36 (s, 3 H, OCH₃). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ : 138,20, 137,96 (C *ipso*), 134,36 (C-8), 128,52, 128,41, 128,26, 128,15, 128,03, 127,80 (C-aromáticos), 117,53 (C-9), 98,36 (C-1), 79,97 (C-3), 79,73 (C-2), 75,70, 75,37 (C-benzílicos), 72,59 (C-7), 69,33 (C-5), 68,73 (C-6), 61,89 (C-4), 55,41 (CH₃O).

6-O-alil-4-amino-2,3-di-O-benzil-4-desoxi- α -D-glicopiranosídeo de metila (32)²³

Em um balão bitubulado foi colocado 0,12 g (3,1 mmol) de hidreto de lítio e alumínio. Sob banho de gelo, atmosfera de nitrogênio e agitação magnética, foram adicionados, aos poucos, 8 mL de THF anidro. Uma solução de 0,67 g da mistura de **31** e **34** (relação 2/1, 0,43 g, 0,99 mmol de **31**) em THF anidro (10 mL) foi adicionada lentamente com auxílio de uma seringa. Após 3,5 h à temperatura ambiente, observou-se por CCD que a reação não mais evoluía. Adicionaram-se 2 mL de água e 3,5 mL de solução aquosa de hidróxido de sódio 2 mol/L. Adicionou-se diclorometano, separou-se a fase orgânica e extraiu-se a fase aquosa com diclorometano. As fases orgânicas foram reunidas, lavou-se com água, secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro, filtrou-se e eliminou-se o solvente em evaporador rotatório. O resíduo obtido foi utilizado na reação seguinte sem prévia purificação.

6-O-alil-2,3-di-O-benzil-4-desoxi-4-(2-iodobenzoilamino)- α -D-glicopiranosídeo de metila (23)²⁸

A uma solução de cloreto de 2-iodobenzoíla (3,1 mmol), preparado pela reação de ácido 2-iodobenzoico com cloreto de tioníla²⁸, em diclorometano (10 mL), foram adicionados 6 mL de solução aquosa de hidróxido de sódio 2 mol/L. Colocou-se a mistura de reação em banho de gelo e sob agitação magnética. Em seguida, adicionou-se, lentamente, solução do resíduo obtido da reação descrita no item anterior em diclorometano (10 mL). A mistura foi mantida sob agitação magnética e à temperatura ambiente por aproximadamente 24 h. Separou-se a fase orgânica, extraiu-se a fase aquosa com diclorometano, reuniram-se as fases orgânicas, lavou-se com água, secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro, filtrou-se e eliminou-se o solvente em evaporador rotatório. O re-

síduo foi submetido à cromatografia em coluna de sílica e o produto foi eluído em hexano/acetato de etila 6,5:3,5. Foi obtido 0,27 g (0,42 mmol) de **23**, correspondendo a 42% de rendimento em relação à azida **31**. Sólido branco. **PF**: 151,5-152,4 °C. $[\alpha]_D^{25}$: +39,1 (c 1,18, MeOH). **IV** (KBr, cm^{-1}) ν_{max} : 3275, 2875, 1640, 1550, 1500, 1450, 1060. **RMN de ^1H** (200 MHz, CDCl_3) δ : 7,84 (d, 1 H, $J = 7,9$ Hz, H-f ou H-c), 7,33-7,04 (m, 13 H, H-aromáticos), 5,99-5,79 (m, 1 H, H-8), 5,46 (d, 1 H, $J_{\text{NH},4} = 8,2$ Hz, NH), 5,24 (d, 1 H, $J_{9,8} = 17,2$ Hz, H-9), 5,13 (d, 1 H, $J_{9,8} = 10,4$ Hz, H-9'), 4,96 (d, 1 H, $J_{gem} = 11,9$ Hz, H-benzílico), 4,79 (d, 1 H, $J_{gem} = 11,9$ Hz, H-benzílico), 4,75 (d, 1 H, $J_{1,2} = 4,0$ Hz, H-1), 4,71 (d, 1 H, $J_{gem} = 10,8$ Hz, H-benzílico), 4,66 (d, 1 H, $J_{gem} = 10,8$ Hz, H-benzílico), 4,14-3,62 (m, 8 H, H-2, H-3, H-4, H-5, 2 H-6, H-7 e H-7'), 3,45 (s, 3 H, OCH_3). **RMN de ^{13}C** (50 MHz, CDCl_3) δ : 169,1 (C=O), 141,5 (C-a), 140,1 (C-c), 138,3, 137,8 (C *ipso*), 134,6 (C-8), 131,2, 128,5, 128,4, 128,2, 128,0, 127,6 (C-aromáticos), 117,2 (C-9), 97,9 (C-1), 92,3 (C-b), 80,2, 77,5 (C-2, C-3), 74,7 (C-7), 73,2, 72,5 (C-benzílicos), 70,2 (C-5), 69,9 (C-6), 55,33 (CH_3O), 52,1 (C-4).

Reação radicalar com 6-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil-4-desoxi-4-(2-iodobenzoilamino)- α -D-glicopiranosídeo de metila (**23**)²⁸⁻³⁰

A um balão bitubulado adaptado a um condensador de refluxo com tubo de nujol e um funil de adição contendo solução de 6-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil-4-desoxi-4-(2-iodobenzoilamino)- α -D-glicopiranosídeo de metila (**23**) (130 mg, 0,20 mmol) em benzeno anidro (20 mL), sob agitação magnética, refluxo e pressão positiva de nitrogênio, adicionou-se, gota-a-gota, por um período de 2 h, uma solução de hidreto de tributilestanho (0,09 mL, 97,7 mg, 0,35 mmol) e AIBN (13 mg) em benzeno anidro (7 mL). Terminada a adição manteve-se o refluxo por mais 1 h. Decorrido este tempo, o solvente foi destilado e o resíduo submetido à cromatografia em coluna de sílica. Isolaram-se 50 mg (0,09 mmol, 48%) do produto de hidrogenólise (**35**) e 17 mg (0,03 mmol, 17%) da benzomacrolactama **24**.

Benzomacrolactama (**24**)

Sólido branco. **PF**: 148,0-148,6 °C. $[\alpha]_D^{25}$: +12,5 (c 1,36, CHCl_3). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,57-7,12 (m, H-aromáticos), 5,37 (d, 1 H, $J_{\text{NH},4} = 9,7$ Hz, NH), 4,94 (d, $J_{gem} = 11,7$ Hz, H-benzílico), 4,82 (d, $J_{gem} = 11,2$ Hz, H-benzílico), 4,79 (d, $J_{gem} = 11,2$ Hz, H-benzílico), 4,68 (d, $J_{gem} = 11,7$ Hz, H-benzílico), 4,58 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3,3$ Hz, H-1), 4,25 (q, 1 H, $J_{4,5} = J_{4,\text{NH}} = J_{4,3} = 9,7$ Hz, H-4), 3,84 (t, 1 H, $J_{3,2} = J_{3,4} = 9,7$ Hz, H-3), 3,77-3,56 (m, 6 H, 2 H-7, 2 H-6, H-2, H-5), 3,41-3,37 (m, 3 H, OCH_3), 3,05-2,97 (m, 1 H, H-9'), 1,89-1,83 (m, 1 H, H-8), 1,66-1,61 (m, 1 H, H-8'), 1,36-1,29 (m, 1 H, H-9). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ : 171,41 (C=O), 140,73 (C-a), 138,62, 138,08 (C *ipso*), 136,72 (C-f), 131,13, 129,99, 128,47, 128,44, 128,28, 128,16, 128,14, 128,12, 127,98, 127,95, 127,61, 126,91, 126,02 (C-aromáticos), 98,56 (C-1), 80,27 (C-2), 78,45, (C-3), 75,26, 73,49 (C-benzílicos), 73,33 (C-7), 70,92 (C-6), 67,96 (C-5), 55,64 (C-4), 55,36 (CH_3O), 30,87 (C-8), 29,83 (C-9).

6-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil-4-benzoilamino-4-desoxi- α -D-glicopiranosídeo de metila (**35**)

Sólido branco. **PF**: 106,7-108,6 °C. $[\alpha]_D^{25}$: -9,3 (c 2,44, CHCl_3). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,58 (dd, 2 H, $J_{b,c} = 8,5$, $J_{b,d} = 1,4$ Hz, H-b), 7,49 (t, 1 H, $J_{d,c} = 7,3$ Hz, H-d), 7,40-7,05 (m, 12 H, H-aromáticos), 5,87-5,75 (m, 2 H, H-8 e NH), 5,17 (dd, 1 H, $J_{9,8} = 17,2$, $J_{9,9} = 1,5$ Hz, H-9), 5,07 (dd, 1 H, $J_{9,8} = 10,4$, $J_{9,9} = 1,5$ Hz, H-9'), 4,86 (d, 1 H, $J_{gem} = 11,8$ Hz, H-benzílico), 4,80 (d, 1 H, $J_{gem} =$

12,0 Hz, H-benzílico), 4,70-4,65 (m, 3 H, 2 H-benzílico, H-1), 4,09 (q, 1 H, $J_{4,3} = J_{4,5} = J_{4,\text{NH}} = 9,7$ Hz, H-4), 3,99-3,88 (m, 4 H, 2 H-7, H-3, H-5), 3,64 (dd, 1 H, $J_{2,3} = 9,1$, $J_{2,1} = 3,5$ Hz, H-2), 3,58 (dd, 1 H, $J_{6,6} = 10,8$, $J_{6,5} = 2,9$ Hz, H-6), 3,54 (dd, 1 H, $J_{6,6} = 10,8$, $J_{6,5} = 5,7$ Hz, H-6'), 3,41 (s, CH_3O). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ : 167,56 (C=O), 138,26, 137,97 (C-*ipso*), 134,48 (C-8), 134,32 (C-a), 131,52 (C-d), 128,47, 128,44, 128,26, 128,20, 128,11, 127,92, 127,55, 126,86 (C-aromáticos), 116,99 (C-9), 98,09 (C-1), 80,34 (C-2), 77,55, 70,28 (C-3, C5), 74,61, 73,27 (C-benzílicos), 72,40 (C-7), 69,91 (C-6), 55,27 (CH_3O), 52,03 (C-4).

2,3-di-*O*-benzil-6-*O*-*tert*-butildimetilsilil-4-*O*-metanossulfonil- α -D-galactopiranosídeo de metila (**38**)³⁴

A uma solução de **37** (1,30g, 2,7 mmol) em piridina anidra (13 mL) adicionou-se 0,7 mL (1,03 g, 9,0 mmol) de cloreto de mesila. Manteve-se a mistura de reação sob agitação magnética, em um balão fechado com um tubo de cloreto de cálcio durante 24 h. Adicionou-se solução de ácido clorídrico 2 mol/L até pH 1, extraiu-se com três porções de 30 mL de diclorometano, lavou-se a fase orgânica com 10 mL de água e secou-se a solução orgânica com sulfato de sódio anidro. Filtrou-se, eliminou-se o solvente em evaporador rotatório e submeteu-se o resíduo à cromatografia em coluna de sílica. Foi obtido 1,02 g (1,8 mmol) de **38**, que foi eluído com hexano/acetato de etila 8:2. O rendimento de produto puro foi de 67%. **RMN de ^1H** (200 MHz, CDCl_3) δ : 7,41-7,26 (m, 10 H, H-aromáticos), 5,23 (d, 1 H, $J_{4,3} = 2,9$ Hz, H-4), 4,85-4,67 (m, 5 H, H-benzílicos e H-1), 3,98 (dd, 1 H, $J_{3,2} = 10,2$, $J_{3,4} = 2,9$ Hz, H-3), 3,89-3,68 (m, 4 H, H-2, H-5, 2 H-6), 3,41 (s, 3 H, OCH_3), 2,95 (s, 3 H, CH_3SO_2), 0,91 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0,09 (s, 3 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0,08 (s, 3 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). **RMN de ^{13}C** (50 MHz, CDCl_3) δ : 137,9, 137,5 (C *ipso*), 128,4, 128,3, 128,1, 127,9, 127,8 (C-aromáticos), 98,4 (C-1), 78,2, 76,1, 75,1, 69,4 (C-2, C-3, C-4, C-5), 73,4, 73,3 (C-benzílicos), 61,5 (C-6), 55,5 (OCH_3), 39,0 (CH_3SO_2), 25,8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18,2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), -5,6 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -5,5 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

4-azido-2,3-di-*O*-benzil-6-*O*-*tert*-butildimetilsilil-4-desoxi- α -D-glicopiranosídeo de metila (**29**)²⁷

Em um balão de fundo redondo foram adicionados 1,00 g (1,7 mmol) de **38**, 1,1 g (17 mmol) de azida de sódio e 100 mL de DMF anidra. A mistura de reação foi mantida sob aquecimento (aproximadamente 90 °C) e agitação magnética por 24 h. A DMF foi retirada por destilação à pressão reduzida, adicionou-se água e extraiu-se com diclorometano. Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro, filtrou-se e eliminou-se o solvente em evaporador rotatório. O resíduo foi submetido à cromatografia em coluna de sílica. Foi obtido 0,57 g (1,1 mmol) de **29**, eluído da coluna com hexano/acetato de etila 9:1. O rendimento foi de 65%. Óleo. **RMN de ^1H** (200 MHz, CDCl_3) δ : 7,39-7,35 (m, 10 H, H-aromáticos), 4,90 (d, 1 H, $J_{gem} = 10,7$ Hz, H-benzílico), 4,87 (d, 1 H, $J_{gem} = 10,7$ Hz, H-benzílico), 4,78 (d, 1 H, $J_{gem} = 11,8$ Hz, H-benzílico), 4,64 (d, 1 H, $J_{gem} = 11,8$ Hz, H-benzílico), 4,62 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3,3$ Hz, H-1), 3,89-3,83 (m, 3 H), 3,57-3,39 (m, 3 H), 3,35 (s, 3 H, OCH_3), 0,92 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0,07 (s, 3 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0,06 (s, 3 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). **RMN de ^{13}C** (50 MHz, CDCl_3) δ : 138,2, 138,1 (C *ipso*), 128,7, 128,6, 128,3, 128,2, 128,1 (C-aromáticos), 98,3 (C-1), 80,4, 80,1 (C-2, C-3), 76,1, 73,5 (C-benzílicos), 70,1 (C-5), 62,7 (C-6), 61,7 (C-4), 55,4 (OCH_3), 26,2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18,6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), -5,3 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -5,2 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

CONCLUSÕES

Pode-se concluir que a ciclização do modo 11-*endo* é preferen-

cial em relação à 10-*exo*, uma vez que da reação radicalar desenvolvida com a benzamida **23** foi isolado apenas um produto de ciclização, a benzomacrolactama **24**, proveniente da ciclização 11-*endo*. É possível concluir também que a ciclização é mais favorecida quando os grupos *O*-alil e 2-iodobenzoilamino encontram-se, respectivamente, nas posições 4 e 6 do anel piranosídico, uma vez que o rendimento da lactama **24** (17%) foi menor que o da macrolactama **2** (40%)⁶.

AGRADECIMENTOS

Ao CNPq pelo suporte financeiro e pelas bolsas de produtividade em pesquisa (M. A. F. Prado e R. J. Alves). À CAPES e FAPEMIG pelas bolsas de mestrado (D. F. Dias) e de IC (G. D. Pinto), respectivamente.

REFERÊNCIAS

1. Procter, G.; *Asymmetric Synthesis*, Oxford: New York, 1996; Hanessian, S.; *Total Synthesis of Natural Products: The Chiron Approach*, Pergamon: New York, 1983.
2. Hanessian, S.; *Preparative Carbohydrate Chemistry*, Marcel Dekker: New York, 1997; Collins, F.; Ferrier, R. J.; *Monosaccharides: their chemistry and roles in natural products*, John Wiley: Chichester, 1995; Martínez-Grau, A.; Marco-Contelles, J.; *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 27, 155.
3. Giese, B.; *Radical in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds*, Pergamon Press: New York, 1986; Bowman, W. R.; Mann, M.; Parr, J.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 2991; Escolano, C.; Jones, K.; *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 8951; Perkins, M. J.; *Radical Chemistry*, Ellis Horwood: New York, 1995; Jessop, C. N.; Parsons, A. F.; Routledge, A.; Irvine, D.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 479; Allin, S. M.; Barton, W. R. S.; Bowman, W. R.; McNally, T.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4191; Ishibashi, H.; Sato, T.; Ikeda, M.; *Synthesis* **2002**, 695; Curran, D. P.; Yang, F.; Cheong, J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 14993.
4. Ferrier, R. J.; Middleton, S.; *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2779; Ishibashi, H.; Sato, T.; Ikeda, M.; *Synthesis* **2002**, 695; Ishibashi, H.; Kawanami, H.; Ikeda, M.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 817; Jones, K.; Wilkinson, J.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1767; Beckwith, A. L. J.; Gara, W.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1975**, 593; Brunton, S. A.; Jones, K.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 763; Ishibashi, H.; Kato, I.; Takeda, Y.; Kogure, M.; Tamura, O.; *Chem. Commun.* **2000**, 1527.
5. Marco-Contelles, J.; Alhambra, C.; Martínez-Grau, A.; *Synlett* **1998**, 693.
6. 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.
7. Binatti, I.; Prado, M. A. F.; Alves, R. J.; Souza-Filho, J. D.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2002**, 13, 570.
8. Faraco, A. A. G.; Prado, M. A. F.; Alves, R. J.; Souza Filho, J. D.; Alves, R. B.; Prado, R. F.; Meurer, E. C.; Eberlin, M. N.; *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 3317.
9. Oliveira, R. B.; Prado, M. A. F.; Alves, R. J.; Souza Filho, J. D.; Meurer, E. C.; Eberlin, M. N.; Santos, L. S.; *Tetrahedron* **2004**, 60, 9901.
10. Oliveira, R. B.; Prado, M. A. F.; Alves, R. J.; Souza Filho, J. D.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2003**, 14, 442.
11. Binatti, I.; Alves, R. B.; Prado, M. A. F.; Alves, R. J.; Souza-Filho, J. D.; Dias, D. F.; *Quim. Nova* **2005**, 28, 1023.
12. 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.
13. Curran, D. P.; *Synthesis* **1988**, 417.
14. Lewin, A. H.; Frucht, M.; Chen, K. V. J.; *Tetrahedron* **1975**, 31, 207.
15. Snieckus, V.; Cuevas, J. C.; Sloan, C. P.; *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 896.
16. Porter, N. A.; Chang, V. H. T.; *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 4976.
17. Baldwin, J. E.; Adlington, R. M.; Ramcharitar, S. H.; *Tetrahedron* **1992**, 48, 3413.
18. Lamas, C.; Saá, L.; Castedo, L.; Domínguez, D.; *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5653.
19. Hall, D. M.; *Carbohydr. Res.* **1980**, 86, 158.
20. Pietraszkiewicz, M.; Jurczak, J.; *Tetrahedron* **1984**, 40, 2967.
21. Bell, D. J.; Lorber, J.; *J. Chem. Soc.* **1940**, 453.
22. Dias, D. F.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil, 2005.
23. Dufour, M.; Gramain, J. C.; Husson, H. P.; Sinibaldi, M. E.; Troyn, Y.; *Synth. Commun.* **1992**, 22, 189.
24. Corey, E. J.; Snider, B. B.; *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 2549.
25. Corey, E. J.; Venkateswarlu, A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6190.
26. Garegg, P. J.; Samuelson, B.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 2866.
27. Umezawa, S.; Nishimura, Y.; Hata, Y.; Tsuchiya, T.; *J. Antibiot.* **1974**, 27, 722.
28. Beak, P.; Musick, T. J.; Chen, C.; *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 3538.
29. Marinovic, N. N.; Ramanathan, H.; *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 1871.
30. Beckwith, A. L. J.; Drok, K.; Mailard, B. Degueil-castaing, M.; Philippon, A.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1997**, 499.
31. Curran, D. P.; Tamine, J.; *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2746.
32. Fréchet, J. M. J.; Baer, H. H.; *Can. J. Chem.* **1975**, 53, 670.
33. Binatti, I.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil, 2001.
34. Hill, J.; Hough, L.; Richardson, A. C.; *Carbohydr. Res.* **1968**, 8, 7.
35. Gibson, S. E.; Guillo, N.; Tozer, M. J.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1997**, 637.
36. Chattopadhyay, P.; Mukherjee, M.; Ghosh, S.; *Chem. Commun.* **1997**, 2139.
37. Ghosh, A. K.; Ghosh, K.; Pal, S.; Ghatak, U. R.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 809.
38. Ghosh, K.; Ghosh, A. K.; Ghatak, U. R.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 629.
39. Ghosh, K.; Ghatak, U. R.; *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4897.
40. Nandi, A.; Mukhopadhyay, R.; Chattopadhyay, P.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 3346.
41. Nandi, A.; Chattopadhyay, P.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5977.