



JOÃO VITOR DE ASSIS

**“SÍNTESE DE DERIVADOS BENZOTIAZÓLICOS, BENZIMIDAZÓLICOS E
CLORADOS DE INOSITOL A PARTIR DO L-(-)-QUEBRACHITOL”**

JUIZ DE FORA

2009

JOÃO VITOR DE ASSIS

**“SÍNTESE DE DERIVADOS BENZOTIAZÓLICOS, BENZIMIDAZÓLICOS E
CLORADOS DE INOSITOL A PARTIR DO L-(-)-QUEBRACHITOL”**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Química, Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Química.

Orientador: Prof. Dr. Mauro Vieira de Almeida

JUIZ DE FORA

2009



A presente dissertação, intitulada “**Síntese de derivados benzotiazólicos, benzimidazólicos e clorados de inositol a partir do L-(-)-quebrachitol**” de autoria de **João Vitor de Assis** submetida à Comissão Examinadora abaixo assinada, foi aprovada para obtenção do grau de **MESTRE EM QUÍMICA** em 17 de julho de 2009.

Juiz de Fora, 17 de julho de 2009.

Prof. Dr. Mauro Vieira de Almeida
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. José Dias de Souza Filho
Universidade Federal de Minas Gerais

Prof. Dr. Richard Michael Grazul
Universidade Federal de Juiz de Fora

*Dedico esse trabalho aos meus pais, João e Dita
que me ensinaram a levar a vida com amor e dignidade
e que sempre se doaram por inteiro,
renunciando aos seus sonhos para realizar os meus.
À vocês minha eterna gratidão!*

*...Também a minha irmã Mariângela
pelo amor, carinho, compreensão, incentivo e
uma força sempre presente.*

AGRADECIMENTOS

Esse trabalho é fruto de uma longa caminhada que teve início muito antes que ele fosse projetado. Caminhada pela qual muitos passaram, caminhada que muitos fizeram comigo, através do estímulo constante e força sempre presente, nos momentos de alegria e, principalmente, nos momentos de dificuldade.

Agradeço a Deus, fonte da vida e inspiração maior.

Ao meu Pai e minha Mãe pelos ensinamentos e lições de vida.

Ao Prof. Dr. Mauro Vieira de Almeida pela orientação, amizade e pelo constante estímulo no desenvolvimento de minha carreira científica.

A Prof. Dra. Mara Rubia Costa Couri pela amizade, e pelas valorosas discussões e sugestões durante a realização deste trabalho.

Ao Maurício pela amizade, paciência e dedicação na realização dos espectros de RMN e Massas, tão importantes para este trabalho, e da adaptação do forno de microondas doméstico.

A família Moreira, especialmente a minha namorada Gisa, pelo amor, pelo apoio e pelos momentos de alegria. Juntamente com seus amigos, e agora nossos, Ricardo, Silvana, Mariana, Geane e Vera.

Aos meus amigos Evandro (Cabeção), Rafael, Rulian, Léo, Tiago, Márcio (primo), Ricardo, Rosana e tanto outros que passaram ao longo desses anos.

Aos meus amigos de laboratório, mesmo aos que já se foram, com os quais não dividi somente experimentos, mas tive o privilégio de poder dividir alegrias: Sílvia (obrigado pelos ensinamentos), Aline, Simone, Giovanni, Maurício, Taís, Elaine, Débora, Cristiane, Patrícia, Lucas, Celso e Guto.

Aos demais amigos do Nupeq: Arturene, Rafael, Juliana, Roberta, Gustavo (Parceiro), Camila, Willian, Marinez, Tatiana, Heveline, Guilherme, Marcelo, Lippy, Elgte, Luciano, Vanda, Charlane, Vitor, Betinho, Vanessa, Harlem entre outros que passaram pela UFJF.

A professora Dra. Rosemeire Brondi Alves (UFMG) pela aquisição dos mapas de contornos COSY e HMQC apresentados neste trabalho.

A pesquisadora Maria Cristina S. Lourenço (FIOCRUZ), e ao National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID-EUA) pela disponibilidade na realização dos ensaios biológicos.

A todos os professores do Departamento de Química que contribuíram de forma direta para a minha formação acadêmica, em especial, aos profs. Drs. Aloísio, Mireille e Adilson.

As secretarias do Departamento de Química, Alice e Simone pela atenção, paciência e ajuda sempre que foram requisitadas.

A Capes pelo apoio financeiro.

A todos que de alguma forma compartilharam desta conquista.

“Você nunca sabe que resultados virão da sua ação. Mas se você não fizer nada, não existirão resultados”

Mahatma Gandhi

RESUMO

Nesse trabalho descreve-se, num primeiro momento, a síntese de derivados inositolis condensados com o 2-mercaptobenzotiazol ou com o 2-mercaptobenzimidazol, potenciais agentes antibacterianos. A seguir é descrita a preparação de derivados clorados de inositol. No primeiro capítulo relata-se a obtenção e a avaliação das propriedades antituberculose de derivados do 2-mercaptobenzotiazol e do 2-mercaptobenzimidazol condensados com um inositol. Tais compostos foram preparados via abertura de intermediário epóxido, o qual foi obtido a partir do L-quebrachitol, um produto natural isolável do látex da seringueira. Foram sintetizados 8 compostos inéditos, sendo quatro derivados do 2-mercaptobenzotiazol e quatro derivados do 2-mercaptobenzimidazol. Na obtenção de alguns desses compostos foi empregada irradiação de microondas como fonte de aquecimento. Utilizou-se nestas reações um aparelho de microondas doméstico adaptado em nosso laboratório. Alguns desses compostos foram testados *in vitro* contra o *Mycobacterium tuberculosis*, no laboratório de Bacteriologia (IPEC) da FioCruz-RJ. Todavia, tais compostos não se mostraram ativos contra esse microorganismo. Alguns compostos também foram enviados para avaliação da atividade antibacteriana no National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID-EUA). O segundo capítulo desse trabalho relata-se a preparação de análogos clorados nas posições C2 ou C3 do *quiro*-inositol, usando-se também como material de partida o L-quebrachitol. Tais derivados halogenados são candidatos a possíveis compostos bioativos, assim como precursores interessantes para a preparação de outras moléculas. As estruturas dos produtos obtidos foram elucidadas por espectroscopia na região do infravermelho, RMN de ^1H e RMN de ^{13}C . Algumas dessas estruturas foram também evidenciadas por experimentos de COSY, HMQC, HMBC e espectrometria de massas.

Palavras-chave: Quebrachitol. Tuberculose. Inositolis clorados. 2-mercaptobenzotiazol. 2-mercaptobenzimidazol.

ABSTRACT

In this work we describe, in a first moment, the synthesis of inositol derivatives condensed with 2-mercaptobenzothiazole or 2-mercaptobenzimidazole, potential antibacterial agents. In a second part, the preparation of chlorinated inositol derivatives is reported. In the first chapter, we describe the synthesis and antitubercular evaluation of 2-mercaptobenzothiazole and 2-mercaptobenzimidazole derivatives condensed with inositol. These compounds were prepared by opening an epoxide intermediate, which was obtained from L-quebrachitol, a natural product isolated from *Hevea brasiliensis*. Eight new compounds were synthesized: four 2-mercaptobenzothiazole and four 2-mercaptobenzimidazole derivatives. For the preparation of some compounds, microwave irradiation was used as the heating source. A domestic microwave apparatus was adapted for these reactions in our laboratory. Some compounds were evaluated *in vitro* against *Mycobacterium tuberculosis* at the laboratory of bacteriology (IPEC) of FioCruz-RJ. However, such compounds did not display biological activity against this microorganism. Some compounds were also submitted for antibacterial activity assay at National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID-USA). Chapter 2 of this work reports the preparation of inositols chlorinated at the C2 or C3 position, using as starting material L-quebrachitol. These halogenated derivatives are potential new bioactive compounds, as well as interesting precursors for the preparation of other molecules. The compounds were characterized by infrared spectroscopy, ^1H and ^{13}C NMR. Some structures were also characterized by COSY, HMQC, HMBC and mass spectrometry.

Keywords: Quebrachitol. Tuberculosis. Chlorinated inositols. 2-mercaptobenzothiazole. 2-mercaptobenzimidazole.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BK: Bacilo de Koch

CCD: Cromatografia em Camada Delgada

CCS: Cromatografia em Camada de Sílica

COSY: Correlated Spectroscopy

DMF: *N,N*-dimetilformamida

FF: Faixa de Fusão

FM: Fórmula Molecular

HMBC: *Heteronuclear Multiple Bond Correlation*

HMQC: *Heteronuclear Multiple Quantum Coherence*

HMRS: *High Resolution Mass Spectrometry*

Hz: hertz

IV: infravermelho

Lit.: Literatura

MIC: Concentração Inibitória Mínima

MM: Massa Molar

mmol: milimol

Ms: mesila

Pi: piridina

ppm: partes por milhão

Rend: rendimento

Rf: fator de retenção

RMN de ¹³C: Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13

RMN de ¹H: Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

t.a.: temperatura ambiente

TB: Tuberculose

TFA: ácido trifluoracético

THF: tetraidrofurano

TMS: tetrametilsilano

LISTA DE SÍMBOLOS

δ : deslocamento químico

d: duplete

dd: duplete duplo

J: constante de acoplamento

m: multiplete

s: simpleto

sl: simpleto largo

t: tripleto

v: número de onda

°C: graus Celsius

v/v: volume por volume

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
1.1 TUBERCULOSE	15
1.1.1 Transmissão	16
1.1.2 Tratamento.....	17
1.2 COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS COM ATIVIDADE BIOLÓGICA	21
1.2.1 Aquecimento com microondas.....	25
1.3 INOSITÓIS	26
1.3.1 Aminociclitóis	28
1.3.2 Formas de Obtenção dos inositóis.....	29
2 SÍNTESE DE DERIVADOS BENZOTIAZÓLICOS E BENZIMIDAZÓLICOS, POTENCIAIS AGENTES ANTIBACTERIANOS	31
2.1 JUSTIFICATIVAS E OBJETIVOS.....	32
2.2 PLANO DE SÍNTESE.....	33
2.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	35
2.3.1 Obtenção dos derivados 4 , 5 e 6	35
2.3.1.1 Caracterização de 4	35
2.3.1.2 Caracterização de 5	37
2.3.1.3 Caracterização de 6	39
2.3.2 Obtenção e caracterização de 7	41
2.3.3 Tentativa de substituição do grupo mesila de 7 pelos compostos 2 e 3	44
2.3.4 Obtenção e caracterização de 8	45
2.3.5 Obtenção e caracterização de 9 e 10	48
2.3.6 Obtenção e caracterização de 11 e 12	55
2.3.7 Obtenção e caracterização de 13	59
2.3.8 Obtenção e caracterização de 14	62
2.3.9 Tentativa de substituição do grupo mesila de 14 pelos compostos 2 e 3	64
2.3.10 Obtenção e caracterização de 15	64
2.3.11 Obtenção e caracterização de 16 e 17	67
2.3.12 Obtenção e caracterização de 18	78
2.3.13 Obtenção e caracterização de 19	83
2.3.14 Obtenção e caracterização de 20	86

2.3.15 Obtenção e caracterização de 21	89
3 SÍNTESE DE DERIVADOS CLORADOS A PARTIR DO	
L-(-)-QUEBRACHITOL	91
3.1 JUSTIFICATIVAS E OBJETIVOS.....	92
3.2 PLANO DE SÍNTESE.....	93
3.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	94
3.3.1 Obtenção e caracterização de 22	94
3.3.2 Obtenção e caracterização de 23	97
4 CONCLUSÕES	101
5 PARTE EXPERIMENTAL	104
5.1 MATERIAIS E MÉTODOS.....	105
5.1.1 Purificação de solventes.....	105
5.1.2 Calibração da potência do aparelho de microondas.....	106
5.1.3 Adaptação do forno de microondas doméstico	107
5.2 SÍNTESE CARACTERIZAÇÃO.....	108
5.2.1 Obtenção dos compostos 4 , 5 e 6	108
5.2.2 Obtenção do composto 7	112
5.2.3 Obtenção do composto 8	113
5.2.4 Obtenção do composto 9	114
5.2.5 Obtenção do composto 10	117
5.2.6 Obtenção do derivado benzotiazólico e benzimidazólico utilizando aquecimento de microondas.....	119
5.2.6.1 Obtenção do composto 11	119
5.2.6.2 Obtenção do composto 12	121
5.2.7 Obtenção do composto 13	122
5.2.8 Obtenção do composto 14	124
5.2.9 Obtenção do composto 15	125
5.2.10 Obtenção dos compostos 16 e 17	127
5.2.11 Obtenção do composto 18	130
5.2.12 Obtenção do composto 19	132
5.2.13 Obtenção do composto 20	134
5.2.14 Obtenção do composto 21	135
5.2.15 Obtenção do composto 22	137

5.2.16 Obtenção do composto 23	138
REFERÊNCIAS	140

1 INTRODUÇÃO

1.1 TUBERCULOSE

A tuberculose (TB) é uma doença infecto-contagiosa causada por uma bactéria que afeta principalmente os pulmões, em função de se reproduzir e desenvolver rapidamente em áreas com maior disponibilidade de oxigênio. Entretanto, podem ocorrer em outros órgãos do corpo, como ossos, rins e meninges (membranas que envolvem o cérebro). Acredita-se que esta doença já era conhecida no antigo Egito, uma vez que foram encontrados lesões em múmias (DE SOUZA; VASCONCELOS, 2005). No entanto, somente em 24 de março de 1882 foi descoberto o microorganismo responsável pela TB, o *Mycobacterium tuberculosis* (Figura 1.1), isolado pelo cientista alemão Robert Koch, que posteriormente viria a ser batizado de bacilo de Koch (BK) em sua homenagem. A partir de então, a data passou a ser assinalada como dia mundial da tuberculose (CARDOSO *et al.*, 2009).

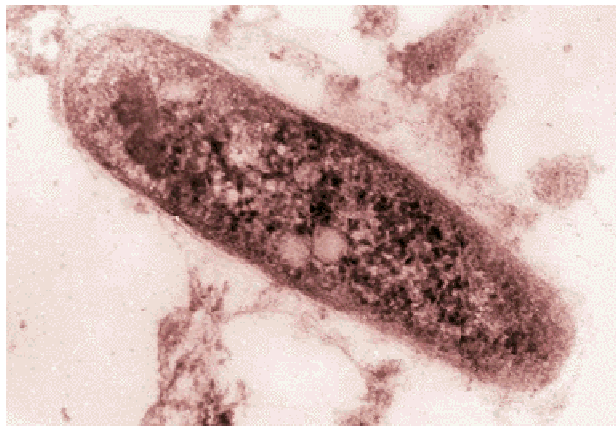


Figura 1.1 - Foto do *Mycobacterium tuberculosis*.

A TB está associada a uma doença do passado, que entre o final do século XIX e meados do XX provocou a morte de grandes poetas românticos como Castro Alves e Álvares de Azevedo, no Brasil, John Keats e Lord Byron, na Europa. Ela é vista como um mal debelado que, em determinado momento da história, obrigou centenas de pessoas a se exilar por anos em sanatórios ou em cidades de bom clima para se tratar (CORRÊA, 2009). Mas, ao contrário do que possa parecer, a tuberculose não ficou para trás. Hoje perdeu seu romantismo e deixou de ser

cantada em versos por literários tísicos (PORTO, 2007). A TB continua fazendo milhões de vítimas, sendo um sério problema de saúde pública, principalmente em países em desenvolvimento (Figura 1.2), onde as condições sanitárias costumam ser negligenciadas (RANDO *et al.*, 2002; HEARN *et al.*, 2009) sendo hoje a maior causa de morte por doença infecciosa. O Brasil ocupa o 18º lugar entre os 22 países responsáveis por 80% do total de casos de tuberculose no mundo (<http://www.agenciabrasil.gov.br/noticias/2009/03/24>). De acordo com dados oficiais do Ministério da Saúde, no Brasil existem atualmente cerca de 50 milhões de pessoas infectadas com o bacilo de Koch, mas que não desenvolveram a doença, com a contaminação de mais de 1 milhão de pessoas a cada ano pelo contato com os doentes (DE SOUZA; VASCONCELOS, 2005).

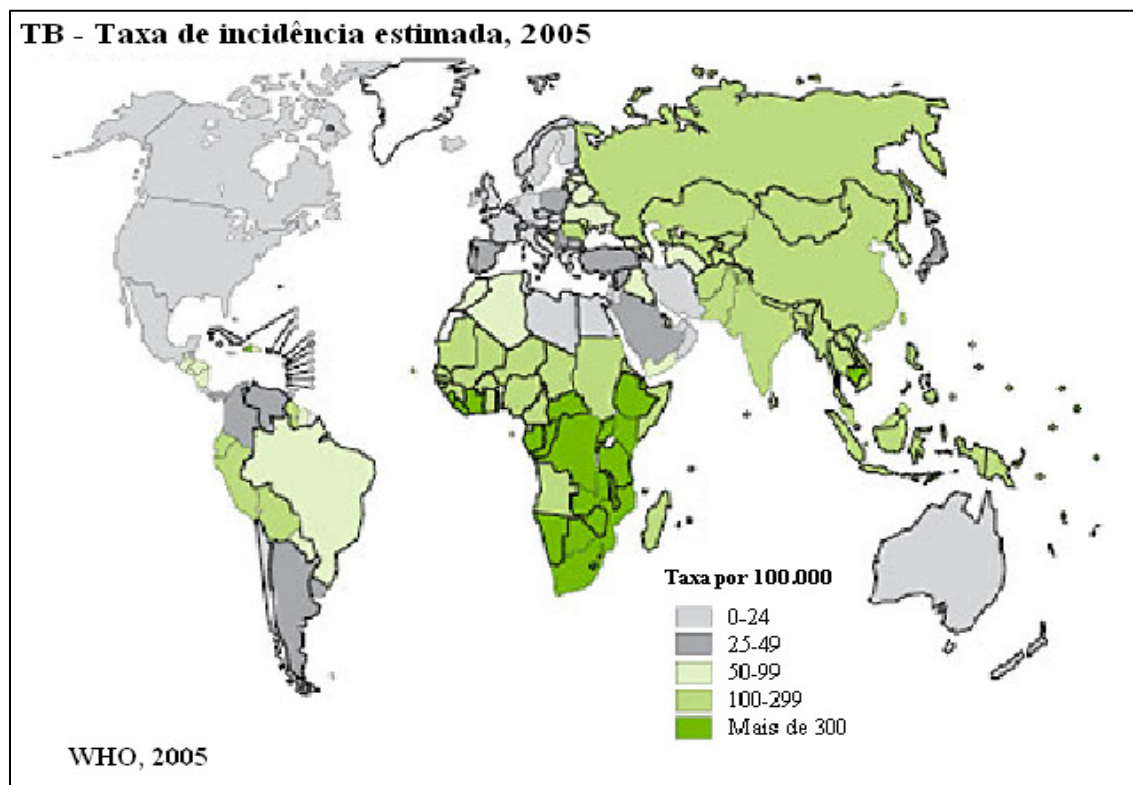


Figura 1.2 - Estimativa da incidência de casos de tuberculose no mundo em 2005.

1.1.1 Transmissão

A TB é disseminada basicamente pelo ar através da tosse, fala ou espirro de uma pessoa infectada que libera no ar milhões de bacilos que podem permanecer

em suspensão por horas. Quando um indivíduo inala essas bactérias, muitas ficam no trato respiratório superior (garganta e nariz), onde a infecção é improvável de acontecer. Contudo, se os bacilos de Kock atingirem os alvéolos pulmonares a infecção pode iniciar. Em primeiro lugar, os bacilos se multiplicam nos alvéolos e um pequeno número entra na circulação sanguínea disseminando-se por todo corpo (DE SOUZA; VASCONCELOS, 2005; CARDOSO, 2008).

Infecção e doença são coisas diferentes. A pessoa infectada é aquela que se contaminou com o bacilo da tuberculose, mas a imunidade está mantendo a bactéria sob controle. Doente é a pessoa que se contaminou e apresenta os sintomas gerais da tuberculose: tosse (em geral que persiste por mais de 15 dias), febre, suor noturno, dor no tórax, anorexia (falta de apetite) e adinamia (indisposição) (ROZMAN, 1995; FERNANDES, 2006; DE SOUZA, 2006).

Os exames usados na tentativa do diagnóstico da TB são a baciloscopia do escarro (exame mais utilizado no diagnóstico da tuberculose pulmonar), a radiologia do tórax (revela sombras características das lesões produzidas pela doença), o teste tuberculínico (PPD), que evidencia o contato prévio com o bacilo e a cultura do escarro ou outros líquidos em meio apropriado (DE SOUZA & VASCONCELOS, 2005).

A TB pode se manifestar no indivíduo quando o sistema imune não consegue se defender devido a grande quantidade de bacilos, ou em situações de baixa imunidade, como acontece com pessoas que fazem uso prolongado de alguns remédios como a cortisona e, ainda, portadores do vírus da AIDS. Quando a tuberculose compromete outros órgãos que não sejam os pulmões (tuberculose extra-pulmonar), os sintomas vão depender da localização da doença, sendo que nesses casos não há risco de contágio (FERNANDES, 2006).

1.1.2 Tratamento

O tratamento empregado nos pacientes com tuberculose é restrito aos poucos fármacos que apresentam ação bacteriostática, que inibe o crescimento da bactéria, e bactericida, causa a morte da bactéria (Tabela 1.1) (BASTOS, 2006).

Tabela 1: Fármacos de primeira linha utilizados no tratamento da tuberculose.

Fármacos	Forma de ação
Rifampicina	Bacteriostático e bactericida
Etambutol	Bacteriostático
Isoniazida	Bacteriostático e bactericida
Pirazinamida	Bactericida

Os fármacos utilizados contra a tuberculose podem ser divididos em duas categorias:

Primeira escolha. Também conhecido como primeira linha, apresenta alto nível de eficácia e níveis toleráveis de toxicidade. Esse tratamento consiste na utilização dos medicamentos isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol (Figura 1.3). Bons resultados são conseguidos em um tratamento com duração de 6 meses, sob prescrição de isoniazida, rifampicina e pirazinamida durante os dois primeiros meses, em seguida, apenas isoniazida e rifampicina. A administração dos fármacos isoniazida e rifampicina por 9 meses também se mostra eficaz quando o *Mycobacterium tuberculosis* é susceptível. Apesar do tratamento da tuberculose ser eficaz e barato, custando entre US\$ 10 e 20 por um período de seis meses dependendo do país, a taxa de abandono ao tratamento é muito elevada. Isto se deve principalmente aos efeitos colaterais, como náuseas, vômitos, icterícia, perda de equilíbrio, asma, alterações visuais, diminuição da audição, neuropatia periférica e até cegueira (DE SOUZA & VASCONCELOS, 2005; CARDOSO, 2008).

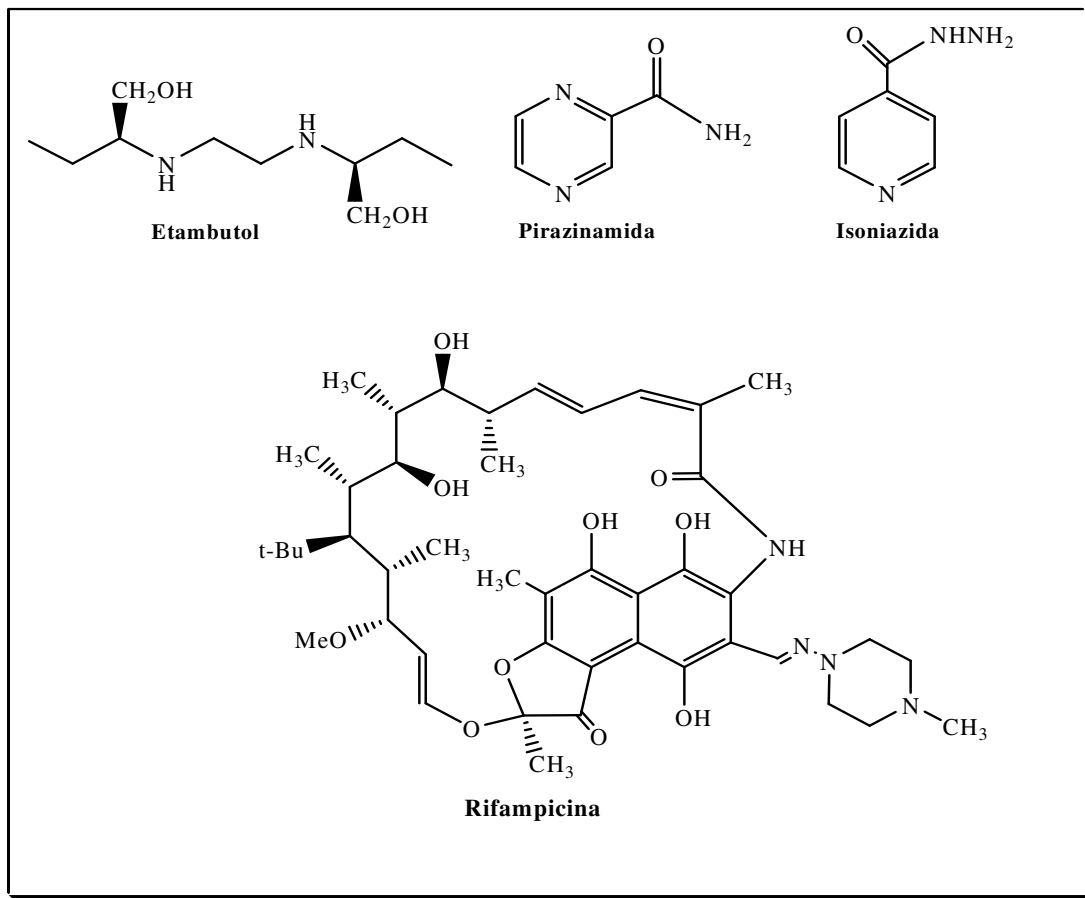


Figura 1.3 - Fármacos de primeira escolha.

Segunda escolha. Quando os fármacos utilizados no tratamento de “primeira escolha” se mostram ineficazes, devido ao surgimento de bactérias resistentes, utiliza-se os medicamentos etionamida, amicacina, tiacetazona, cicloserina, canamicina e ácido *p*-aminosalicílico (Figura 1.4). No entanto, a utilização destes fármacos, de acordo com o quadro clínico do paciente, apresenta algumas desvantagens, como maiores efeitos colaterais, uma maior duração no tratamento (entre 18 e 24 meses) e um alto custo em relação aos medicamentos de “primeira escolha” (DE SOUZA & VASCONCELOS, 2005; CARDOSO *et al.*, 2008).

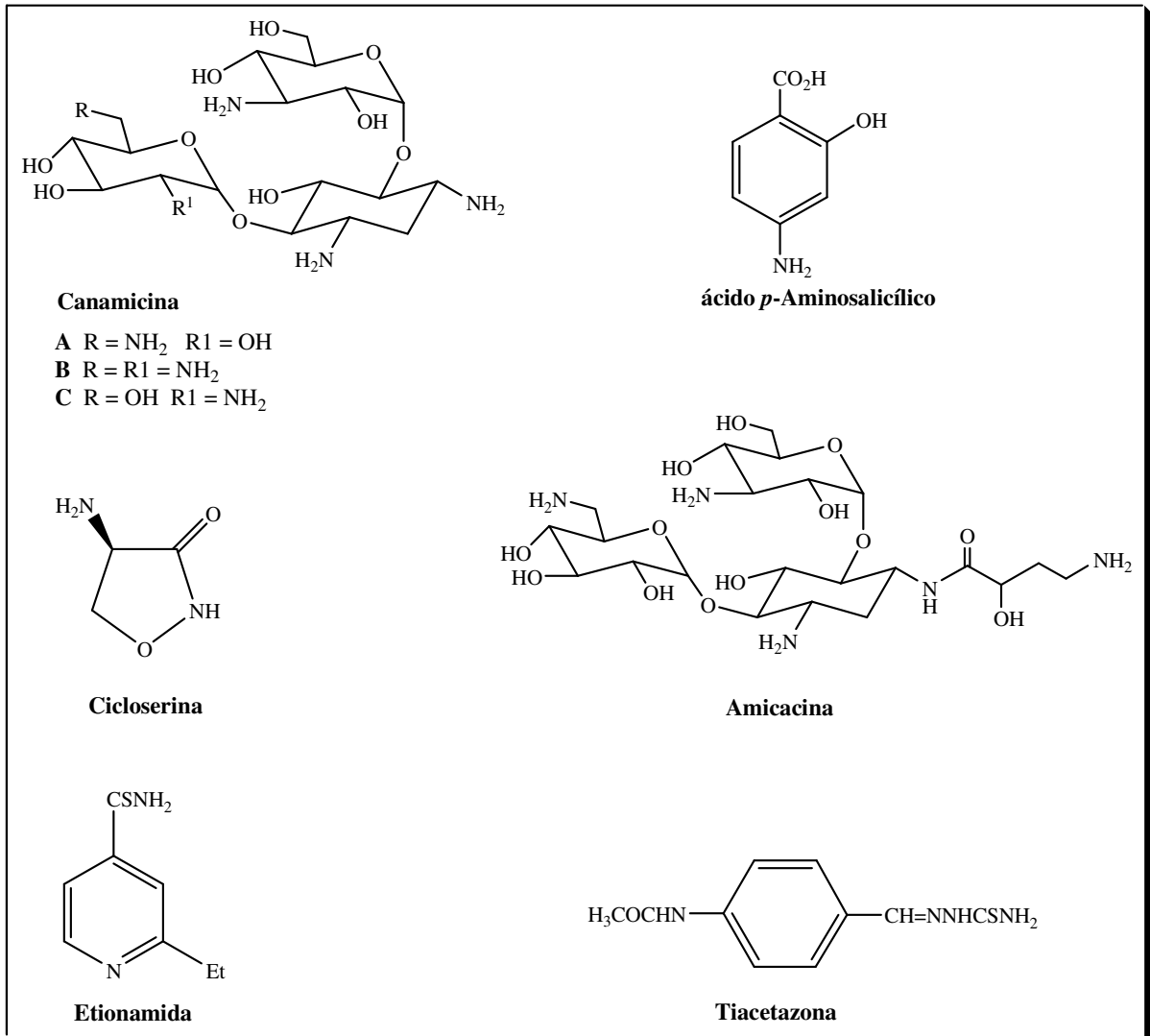


Figura 1.4 - Estrutura de fármacos de segunda escolha.

Em função das altas taxas de abandono do tratamento pelos pacientes, a partir dos anos 90 do século XX a Organização Mundial de Saúde (OMS) implantou o DOTS (Directly Observed Treatment Short-Course). Este programa foi adotado por 182 países, sendo que 77% da população mundial está sendo diagnosticada e tratada pelos métodos propostos por esse programa, que baseia-se em cinco elementos: (FERNANDES, 2006; JANIN, 2003).

- comprometimento político sustentável para aumentar os recursos humanos e financeiros;

- acesso a diagnósticos de qualidade oferecendo atenção especial para a detecção de casos entre pessoas infectadas pelo HIV e outros grupos de risco;
- padronização da quimioterapia de curto prazo para todos os casos de TB e monitoramento por uma segunda pessoa que entrega e observa a ingestão de cada dose de medicação;
- suprimento ininterrupto de fármacos com qualidade assegurada;
- sistema de registro e relatórios possibilitando avaliação global do desempenho do programa.

1.2 COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS COM ATIVIDADE BIOLÓGICA

A obtenção de compostos heterocíclicos vem se caracterizando como um importante campo de investigação dentro da química orgânica, pois mais da metade de todos os compostos conhecidos são heterociclos, com destaque para os fármacos, vitaminas e princípios ativos em plantas e organismos marinhos. Se pensarmos apenas nos fármacos, poderíamos definir a história da química medicinal pelos heterociclos. Um pequeno levantamento histórico sobre os compostos heterocíclicos nos conduz ao século XVI onde a quinina foi usada para prevenção e tratamento da malária, embora sua estrutura química fosse desconhecida. Em 1887 surge a Antipirina (Figura 1.5), um composto usado como anti-térmico.

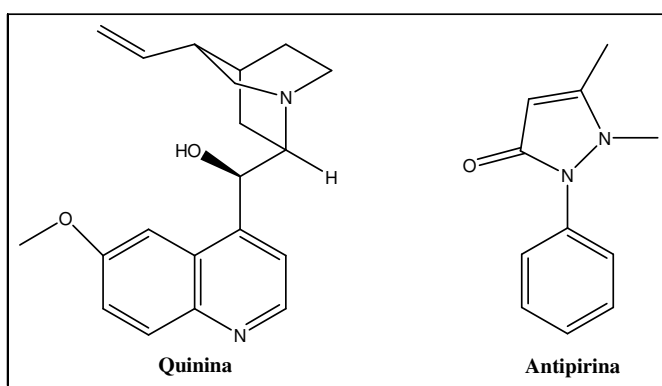


Figura 1.5 - Estruturas da quinina e da antipirina.

Mesmo antes do advento da penicilina, em 1938 surge o primeiro antibiótico denominado Sulfapiridina. Nos anos 70 o composto Tagamet® foi produzido em larga escala para o tratamento de úlceras. Mais recentemente, podemos destacar o Viagra (Figura 1.6), usado no tratamento da disfunção erétil (DE SOUZA *et al.*, 2005; DA SILVA, 2006).

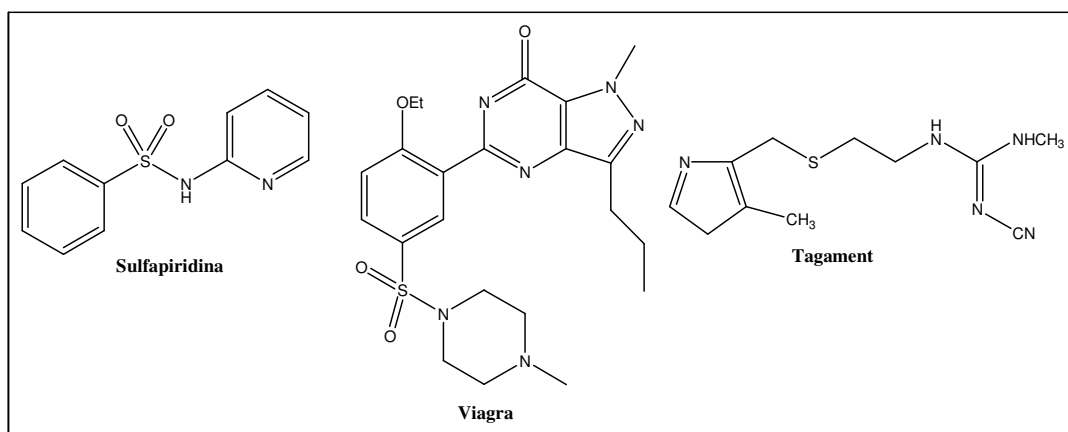


Figura: 1.6 - Heterocíclis com atividades biológicas.

Os heterocíclicos contendo núcleos tiazólicos e imidazólicos são uma importante classe de compostos que apresentam um amplo espectro de atividade biológica, tais como atividades anticâncer (ZHAN *et al.*, 2007; POMARNACKA & KEDRA, 2003), antibacteriana (ANSARI & LAL, 2009; LIU & CAO 2007), antiparasitária (VALLEJO *et al.*, 2007), herbicida (OZDEN *et al.*, 2005), dentre outras.

O núcleo tiazólico está presente como subunidade em diversas moléculas biologicamente ativas. Como exemplos, podemos mencionar o Sulfatiazol, um importante fármaco antimicrobiano e o Ritonavir (Norvir®), medicamento utilizado no combate ao vírus HIV (DE SOUZA *et al.*, 2005). Além disso, o núcleo imidazólico está presente no PA 824 (DE SOUZA, 2006), um composto que se encontra em fase de testes clínicos e tem apresentado excelentes resultados no combate ao *M. tuberculosis* (MIC de 0,03 -0,2 µg/mL) e no Econazol, um potente antifúngico que atua na inibição do citocromo P-450 (DA SILVA, 2006) (Figura 1.7).

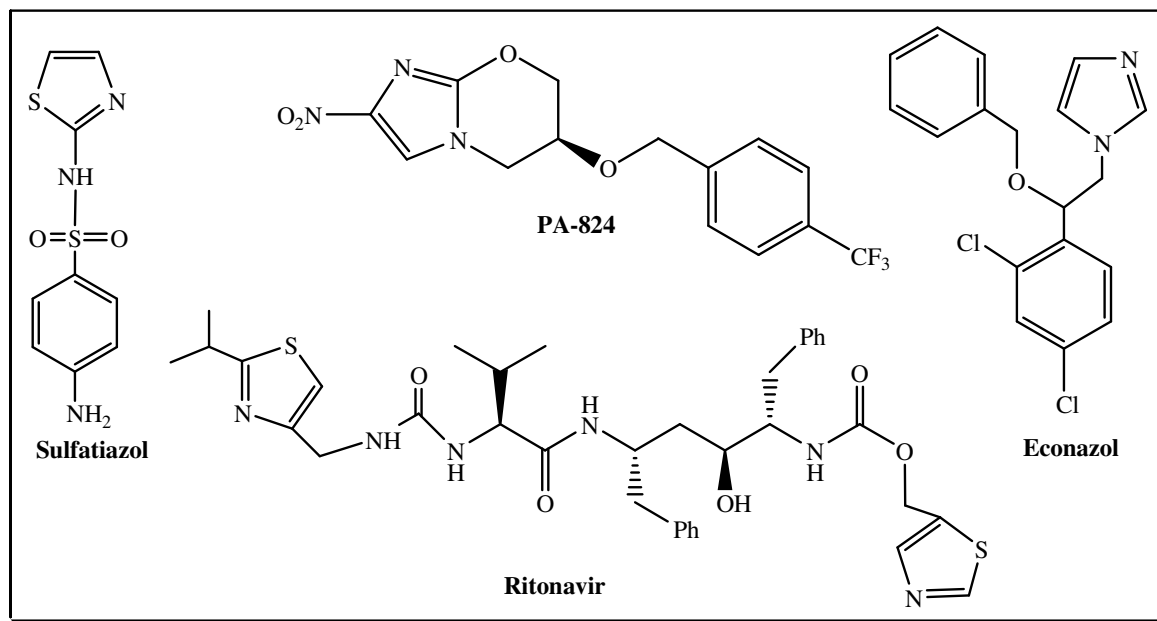


Figura 1.7 - Compostos heterocíclicos contendo núcleos tiazólicos e imidazólicos.

Os derivados do benzotiazol (apresentam o núcleo tiazólico) e do benzimidazol (apresentam o núcleo imidazol) (Figura 1.8) tem chamado a atenção de vários grupos de pesquisa por apresentarem um amplo espectro de atividade, estando presentes em vários fármacos, como é o caso do Omeprazol (Figura 1.9), medicamento utilizado no tratamento de úlceras gástricas; do Mintezol® (tiabendazol), um poderoso parasiticida; da Procaína, base orgânica empregada na preparação de penicilinas e, ainda, do Riluzol, usado no tratamento da doença de Charcot (esclerose lateral amiotrófica) (CARDOSO, 2008).

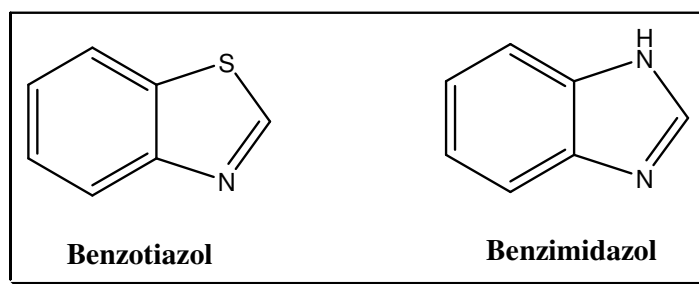


Figura 1.8 - Estrutura do benzotiazol e do benzimidazol.

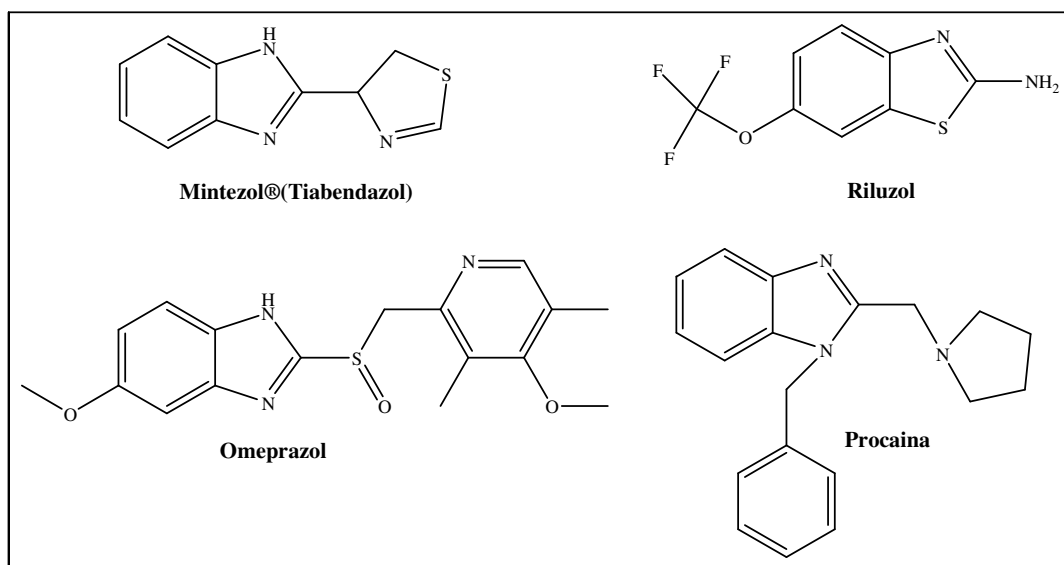


Figura 1.9 - Compostos bioativos derivados benzotiazólicos e benzimidazólicos.

Klimesová e colaboradores (KLIMESOVÁ *et al.*, 2002; JAIN & NAYYAR, 2005) sintetizaram vários derivados benzimidazólicos, como por exemplo o 2-(3,5-dinitrobenziltio)-mercaptobenzimidazol e verificaram uma significativa melhora na atividade antibacteriana quando comparado com o material de partida 2-mercaptobenzimidazol (Figura 1.10). Esse fato indica que a substituição na posição 2 do anel benzimidazólico pode contribuir na melhora da atividade biológica.

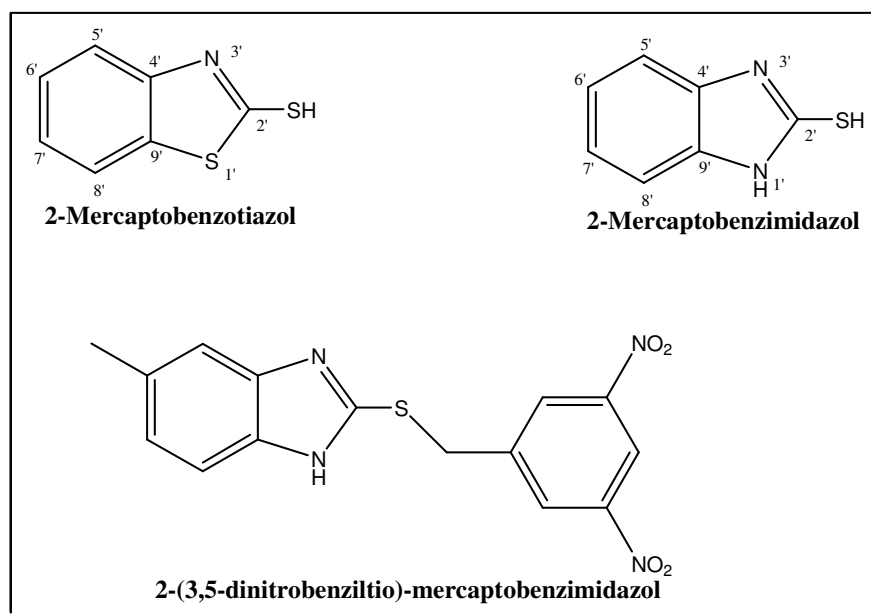


Figura 1.10 - Estrutura de análogos benzotiazólicos e benzimidazólicos.

Um amplo e moderno método que vem sendo utilizado na obtenção de diversos compostos heterociclos consiste no aquecimento com microondas, por apresentar menores tempos de reação, maiores rendimentos e menor decomposição térmica (COURI, 2007; BARBOSA *et al.*, 2001). Assim, devido a importância que este método vem desempenhando na síntese orgânica em geral, aliado a sua utilização no desenvolvimento do trabalho experimental desta dissertação, serão feitas algumas considerações sobre esse tema.

1.2.1 Aquecimento com microondas

A utilização do forno de microondas de cozinha no preparo ou aquecimento de alimentos é um fato comum nos dias atuais. O seu uso em química analítica já é conhecido desde a década de 70, sendo que entre as aplicações mais importantes podemos citar a digestão de amostras, a extração de diversas substâncias e a desorção térmica de vários compostos. O aquecimento por microondas também é largamente utilizado em escala comercial na preparação e secagem de alimentos (SANSEVERINO, 2002).

Uma microonda é uma forma de energia eletromagnética de baixa frequência no espectro eletromagnético. O aquecimento de um material por microondas decorre da interação da onda eletromagnética com o dipolo elétrico da molécula. Ao contrário de reações térmicas convencionais que se utilizam da condutividade térmica dos materiais para transferência de calor, a microonda interage diretamente com as moléculas do meio. Este processo de aquecimento é chamado de rotações de dipolo, e relaciona-se com o alinhamento das moléculas que tem dipolos permanentes ou induzidos, onde moléculas polares tentam se alinhar com o campo elétrico altamente oscilante da microonda.

O tipo de solvente utilizado em síntese assistida por microondas pode variar muito, sendo que, em geral, solventes polares, com altas constantes dielétricas interagem melhor com as microondas, como água, acetonitrila e etanol, enquanto que substâncias menos polares (hidrocarbonetos) ou substâncias com momento de dipolo nulo, como CCl_4 , absorvem microondas fracamente (COURI, 2007; BARBOSA *et al.*, 2001; SANSEVERINO, 2002). Levando em conta essas características, as reações químicas que precisam de energia térmica podem ser

aceleradas através do uso de microondas. Sistemas com microondas possibilitam completar as reações em minutos e apresentam muitas aplicações nos ambientes acadêmicos e industriais, tendo esta se tornado uma metodologia muito promissora para a síntese orgânica.

1.3 INOSITÓIS

Os Inositóis são poliálcoois cíclicos contendo um anel de seis átomos de carbono e seis grupos OH (ciclohexanopoliol) que podem ser arranjados em nove estereoisômeros: scilo, mio, neo, epi, D e L quiro, cis, muco e allo (Figura 1.11). Entre os isômeros, o *mio*-inositol (apresenta apenas uma posição em axial) é o mais abundante na natureza, sendo um importante constituinte celular, encontrado principalmente sob a forma de derivados fosforilados em tecidos animais, os quais participam da comunicação celular (DE ALMEIDA *et al.*, 2003; BENÍCIO, 1996).

Estudos têm demonstrado que o *mio*-inositol, o isômero mais abundante no cérebro, e os inositóis fosfatos podem representar uma via para o tratamento de doenças maníaco-depressivas, Alzheimer e síndrome de Down (DE ALMEIDA *et al.*, 2003).

Os inositóis são compostos orgânicos encontrados em produtos naturais e são precursores convenientes para a síntese de uma grande variedade de substâncias. Devido ao elevado número de grupos funcionais e de centros quirais, são utilizados como matéria-prima para sínteses estereoespecíficas.

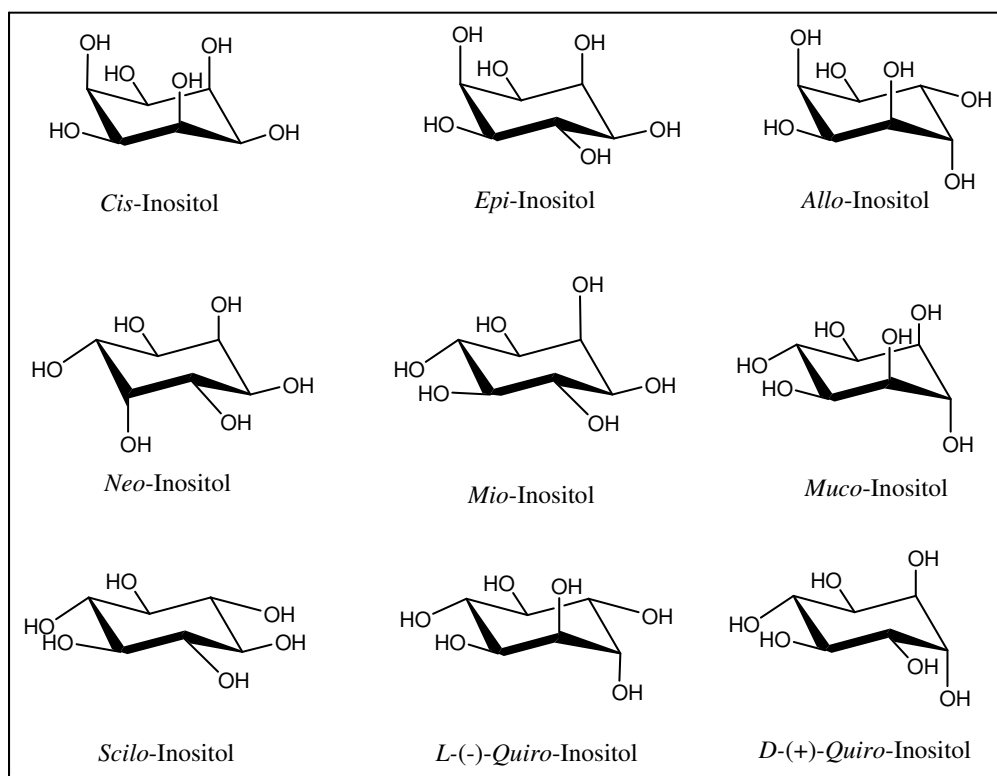


Figura 1.11 - Estereoisômero do inositol.

Compostos contendo a porção inositol são bem conhecidos devido ao amplo espectro de atividades biológicas, como é o caso do produto natural Pancratistatina (Figura 1.12) que tem apresentado bons resultados como antiviral (GAUTHIER & BENDER, 1996). Através da análise retrossintética, observa-se pela desconexão que o produto pode ser obtido pela inversão das posições C3 e C4 do *mio*-inositol.

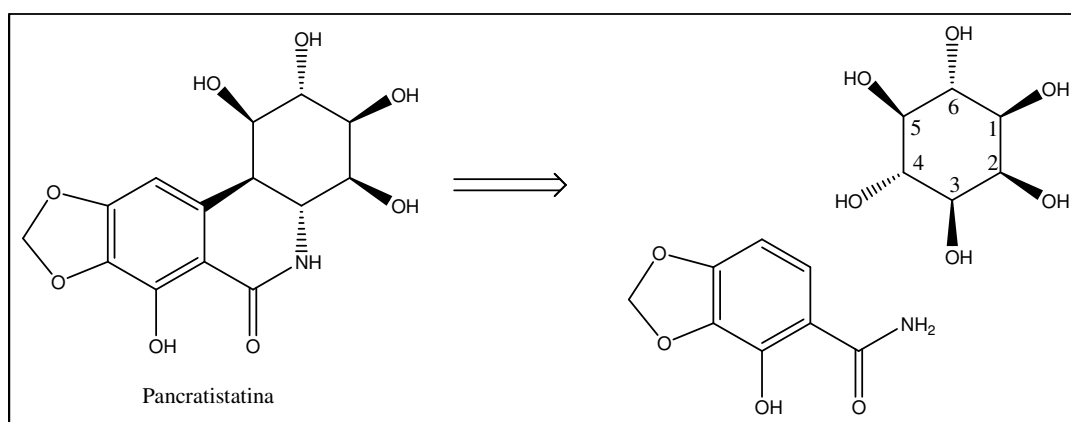


Figura 1.12 - Retrossíntese da Pancratistatina.

Outra estrutura que apresenta a porção *mio*-inositol é o micotiol (1-D-1-O-(2-[N-acetil-L-cisteinil]-amino-2-desoxi- α -D-glicopiranosil)-*mio*-inositol (Figura 1.13), um tiol encontrado em micobactérias, como o *M. tuberculosis*, sendo isolado a partir do *Streptomyces sp.* AJ9463. É um análogo da glutathione, possuindo importantes propriedades antioxidantes, sendo responsável pela proteção e manutenção do meio intracelular do estresse oxidativo e de reagentes alquilantes (DE ALMEIDA *et al.*, 2003; KNAPP *et al.*, 2002; NICHOLAS *et al.*, 2001).

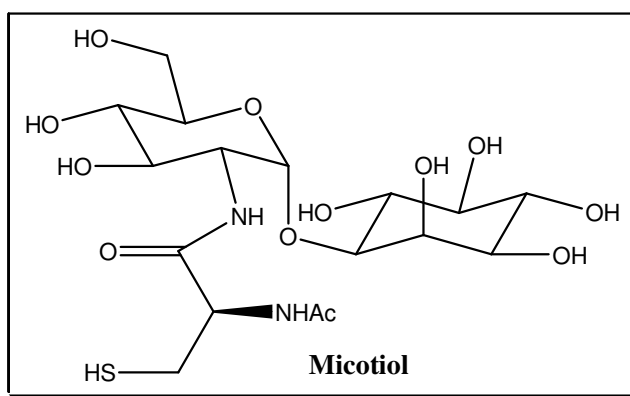


Figura 1.13 - Estrutura do micotiol.

1.3.1 Aminociclitóis

Aminociclitóis são substâncias que também apresentam um anel com seis carbonos (ciclohexanopoliol) contendo grupo amino nos seus substituintes, estando presentes na estrutura de diferentes antibióticos da classe aminoglicosídeos.

Os principais antibióticos que apresentam aminociclitóis em sua estrutura são gentamicina, paromomicina, canamicina e estreptomicina (Figura 1.14), sendo esta última o primeiro medicamento utilizado no tratamento da tuberculose, permanecendo ainda como um dos principais fármacos. Na maioria destes compostos com utilidade clínica, o grupo aminociclitol é representado pela 2-desoxiestreptamina, contudo existem aminoglicosídeos como a estreptomicina que possui como aminociclitol a estreptamina (Figura 1.15) (MORAIS, 2008).

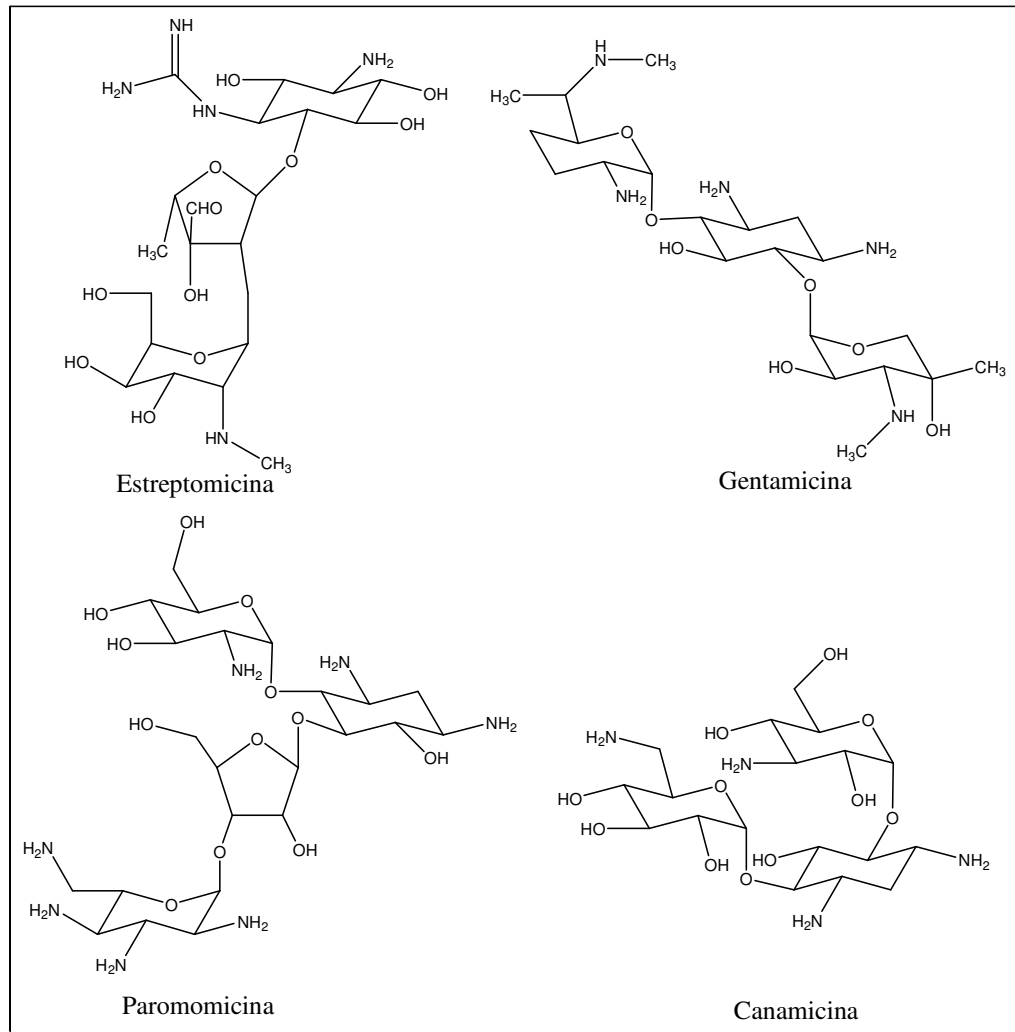


Figura 1.14 - Estruturas de alguns antibióticos aminoglicosídicos.

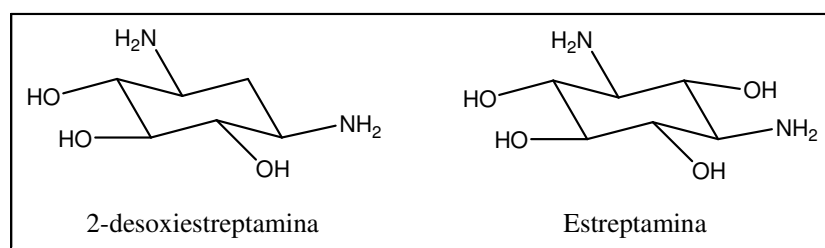


Figura 1.15 - Estruturas de aminociclitolis.

1.3.2 Formas de obtenção dos inositóis

Os inositóis podem ser extraídos de plantas, onde se pode citar o D-pinitol, o L-quebrachitol e o ácido quínico (Figura 1.16), por oxidação microbiana (*Pseudomonas putida*) ou a partir de monossacarídeos conforme exemplificado no Esquema 1.1, onde a rota sintética utiliza como etapa-chave o rearranjo de Ferrier.

Este rearranjo consiste na utilização de sais de mercúrio (II), permitindo a transformação de um monossacarídeo numa cicloexanona polidroxilada (DE ALMEIDA *et al.*, 2003).

Diante da dificuldade de isolamento, à partir de fontes naturais, em quantidades suficientes para avaliações biológicas, numerosos laboratórios têm aceito o desafio que representa suas sínteses e de seus derivados.

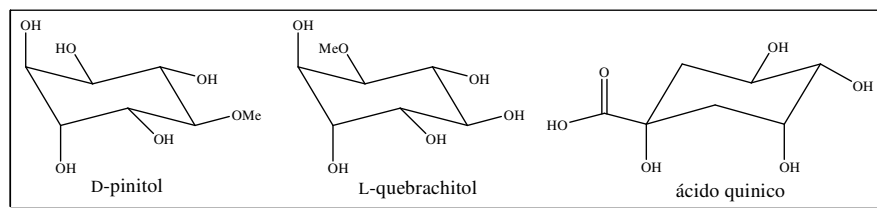
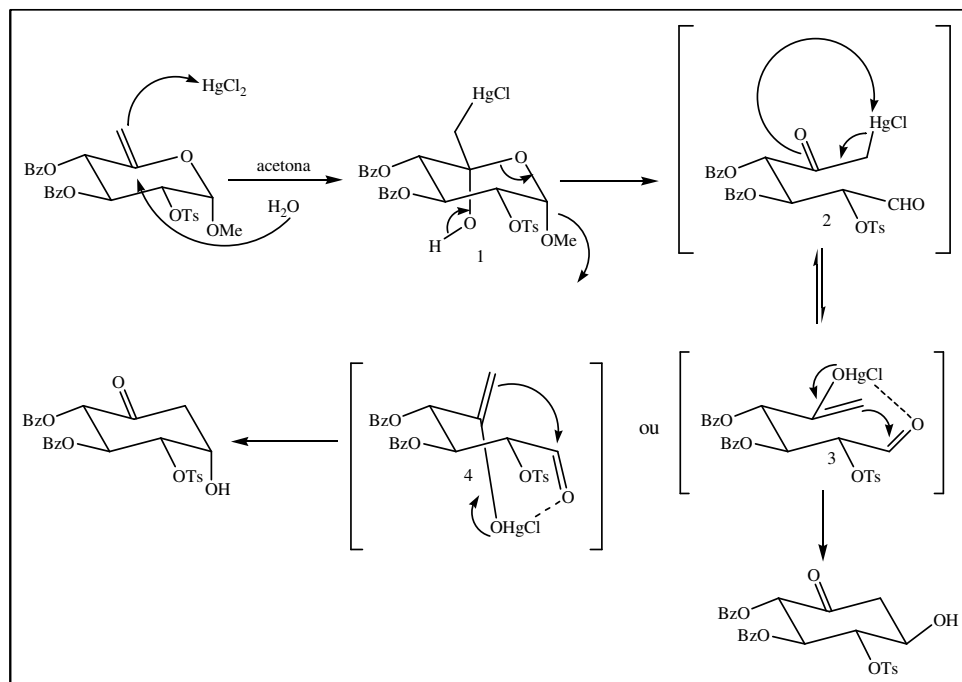


Figura 1.16 - Inositóis isolados de plantas.



Esquema 1.1 - Mecanismo do rearranjo de Ferrier.

**SÍNTESE DE DERIVADOS BENZOTIAZÓLICOS E BENZIMIDAZÓLICOS,
POTENCIAIS AGENTES ANTIBACTERIANOS**

2.1 JUSTIFICATIVAS E OBJETIVOS

Os fármacos disponíveis para o tratamento da tuberculose foram descobertos em meados do século XX, podendo-se destacar a isoniazida, em 1952, o etambutol, sintetizado em 1960 e empregado somente em 1968 e a pirazinamida, sintetizada em 1936, porém só utilizada em 1970 (DE SOUZA & VASCONCELOS, 2005; JANIN, 2003). Desde a descoberta da rifampicina (Figura 1.3, pág. 19) em 1965, nenhum outro antimicobacteriano importante foi introduzido no tratamento.

Este fato reforça a impressão de que nos últimos anos muitos laboratórios não deram prioridade no desenvolvimento de fármacos antituberculose. A principal razão por essa falta de interesse é pelo fato da tuberculose ser predominante em países em desenvolvimento com poucos recursos econômicos e, ainda, os laboratórios de indústrias são relutantes em investir na pesquisa de produtos a serem usados em áreas geográficas onde não existe proteção das patentes (FERNANDES, 2006).

Assim, alternativas que se mostrem eficientes, sob o ponto de vista da síntese de novos candidatos a agentes antibacterianos, que atuem tanto contra o *M. tuberculosis* como contra outros tipos de bactérias se fazem de suma importância. Muitos são os métodos utilizados para o desenvolvimento de novos fármacos, sendo os métodos de modificação molecular um dos mais utilizados. Baseia-se na modificação de grupos funcionais presentes em uma molécula, objetivando melhorar suas características (solubilidade, propriedade físico-químicas e atividade biológica).

Recentemente, demos início em nosso grupo de pesquisa a síntese e avaliação biológica de derivados benzotiazólicos e benzimidazólicos condensados com açúcares (Figura 2.1) (DE ALMEIDA *et al.*, 2007). Dando continuidade a esse projeto, almejamos nessa parte do trabalho o acoplamento do 2-mercaptobenzotiazol **2** e do 2-mercaptobenzimidazol **3** nas posições C3 (Esquema 2.1) ou C2 (Esquema 2.2) do quebrachitol **1**, um tipo de inositol (*quiro*-inositol) isolável do látex da seringueira, epímero em uma posição do *mio*-inositol (Figura 2.2).

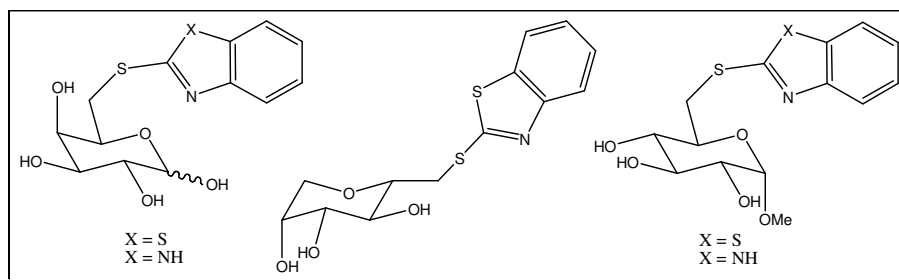


Figura 2.1 - Derivados benzotiazólicos e benzimidazólicos condensados com açúcares.

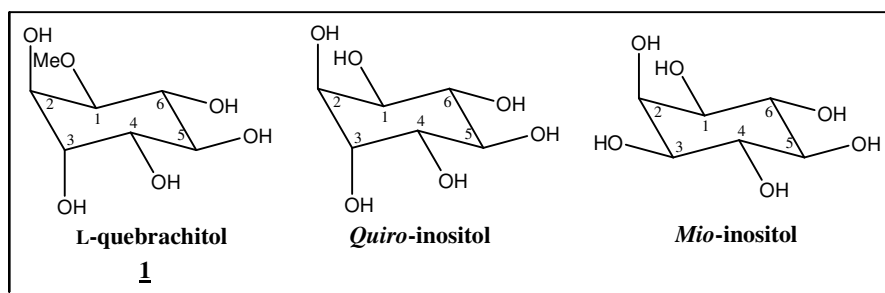
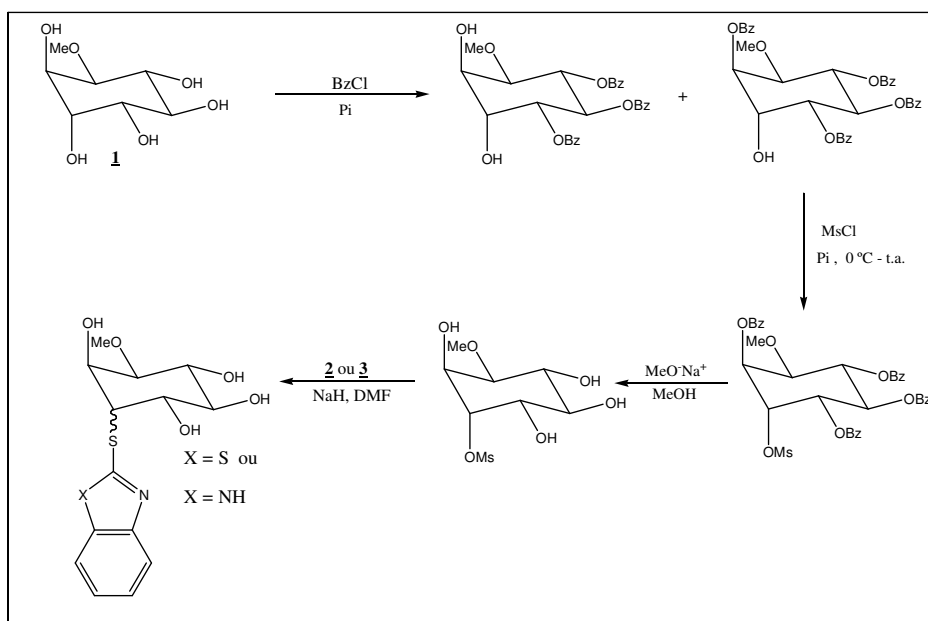


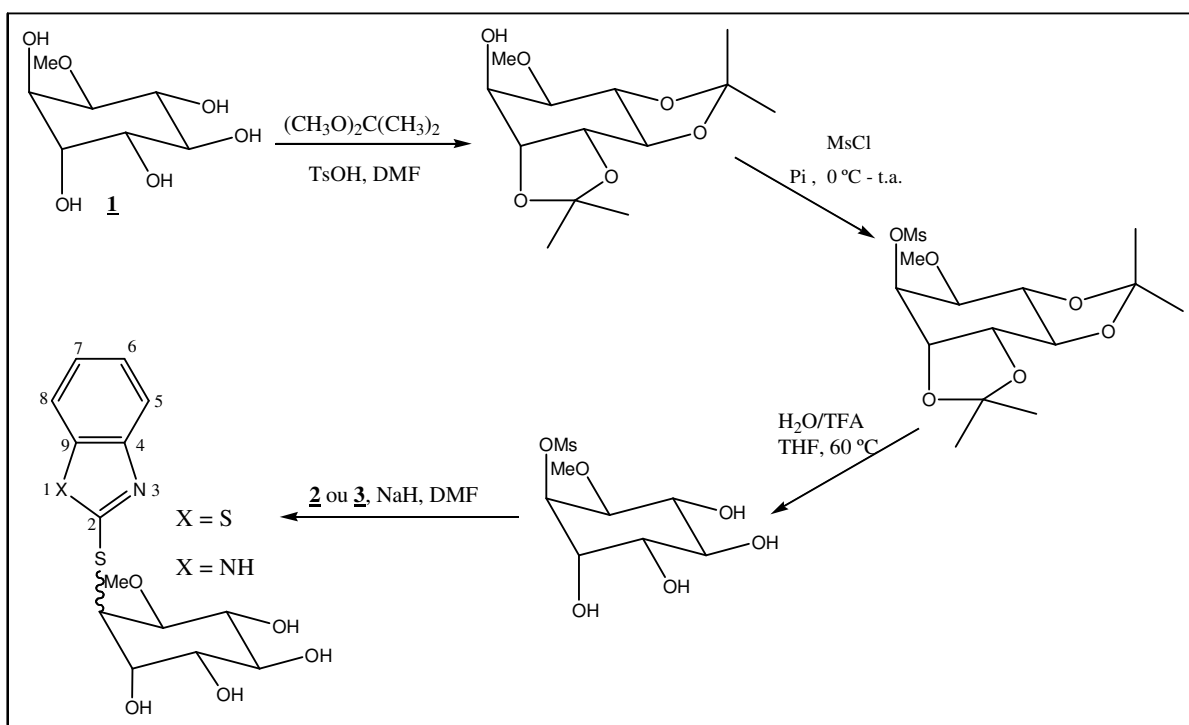
Figura 2.2 - Estrutura de inositóis e do micotiol.

2.2 PLANO DE SÍNTESE

Para a síntese dos derivados do 2-mercaptobenzotiazol **2** e do 2-mercaptobenzimidazol **3** foi planejado a transformação das hidroxilas nas posições C3 (Esquema 2.1) e C2 (Esquema 2.2) do quebrachitol **1** em um grupo de saída (mesilato). Em seguida, seria realizada a condensação desses derivados com o sal de sódio de **2** e **3**.



Esquema 2.1 - Plano de síntese de derivados benzotiazólicos e benzimidazólicos acoplados na posição 3 do quebrachitol.

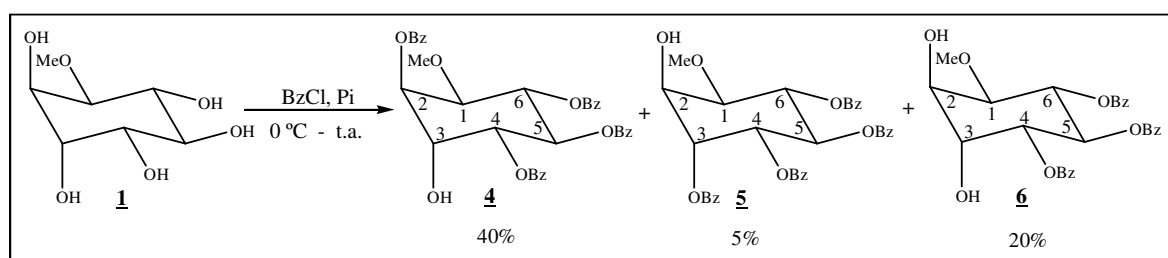


Esquema 2.2 - Plano de síntese de derivados benzotiazólicos e benzimidazólicos acoplados na posição 2 do quebrachitol.

2.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

2.3.1 Obtenção de derivados benzoilados a partir do quebrachitol

Para a preparação dos derivados benzoilados (Esquema 2.1), o quebrachitol **1** (1-*O*-metil-*qui*ro-inositol), previamente recristalizado (etanol/H₂O) e pulverizado, foi solubilizado em piridina e teve suas hidroxilas protegidas pela adição de 4,4 equivalentes de cloreto de benzoíla à 0 °C (DE ALMEIDA *et al.*, 2001). A reação foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 48 horas. Foi observado por CCD a formação de uma mistura de compostos (Esquema 2.3).



Esquema 2.3 - Preparação dos derivados benzoilados **4**, **5** e **6**.

Os derivados tetrabenzoilados **4** e **5** e o tribenzoilado **6** foram purificados por coluna cromatográfica (eluente: hexano/acetato de etila 8:2) e caracterizados por ponto de fusão e análise de seus espectros de IV, RMN de ¹H e de ¹³C.

As atribuições para a quantidade e para as posições dos grupos benzoíla foram feitas baseados, principalmente nas integrais, nos deslocamentos químicos e nas constantes de acoplamento referentes aos hidrogênios do anel inositol, presentes nos espectros de RMN ¹H desses compostos.

2.3.1.1 Caracterização do 2,4,5,6-tetra-*O*-benzoil-1-*O*-metil-L-*qui*ro-inositol **4**

No espectro no infravermelho do composto **4** (Figura 2.3) verificou-se a presença de bandas de absorção nas regiões de 3070 cm⁻¹ e 2989-2933 cm⁻¹ correspondentes aos estiramentos das ligações C-H aromático e alifático, respectivamente. Verificou-se também uma banda larga de absorção em 3430 cm⁻¹ referente ao estiramento da ligação O-H e, ainda, uma banda de grande intensidade em 1729 cm⁻¹ correspondente ao estiramento C=O dos grupos benzoíla.

No espectro de RMN de ^1H de **4** (Figura 2.4) foram observados entre δ 7,3 e 8,2 sinais referentes a vinte hidrogênios aromáticos correspondentes aos quatro grupos benzoíla evidenciando, desta maneira, a ocorrência da reação de proteção.

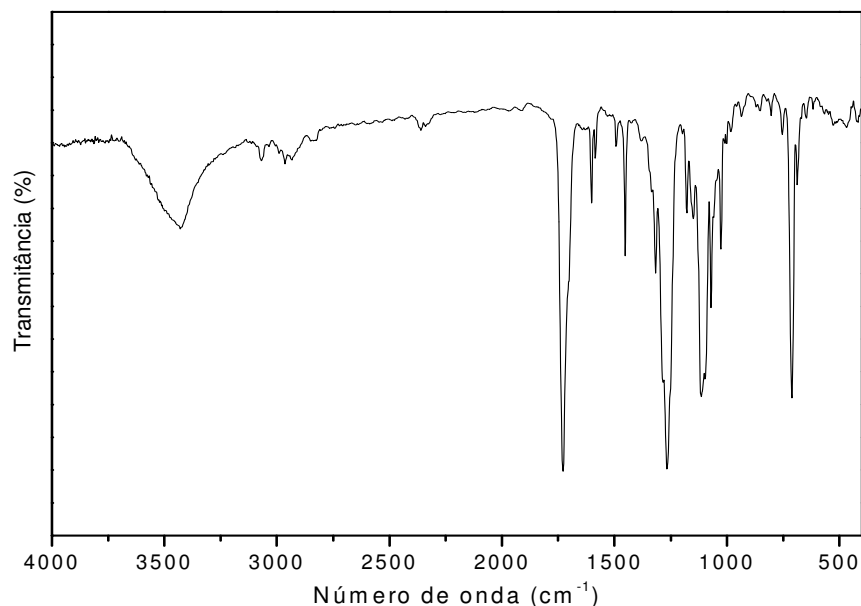


Figura 2.3 - Espectro no infravermelho de **4**.

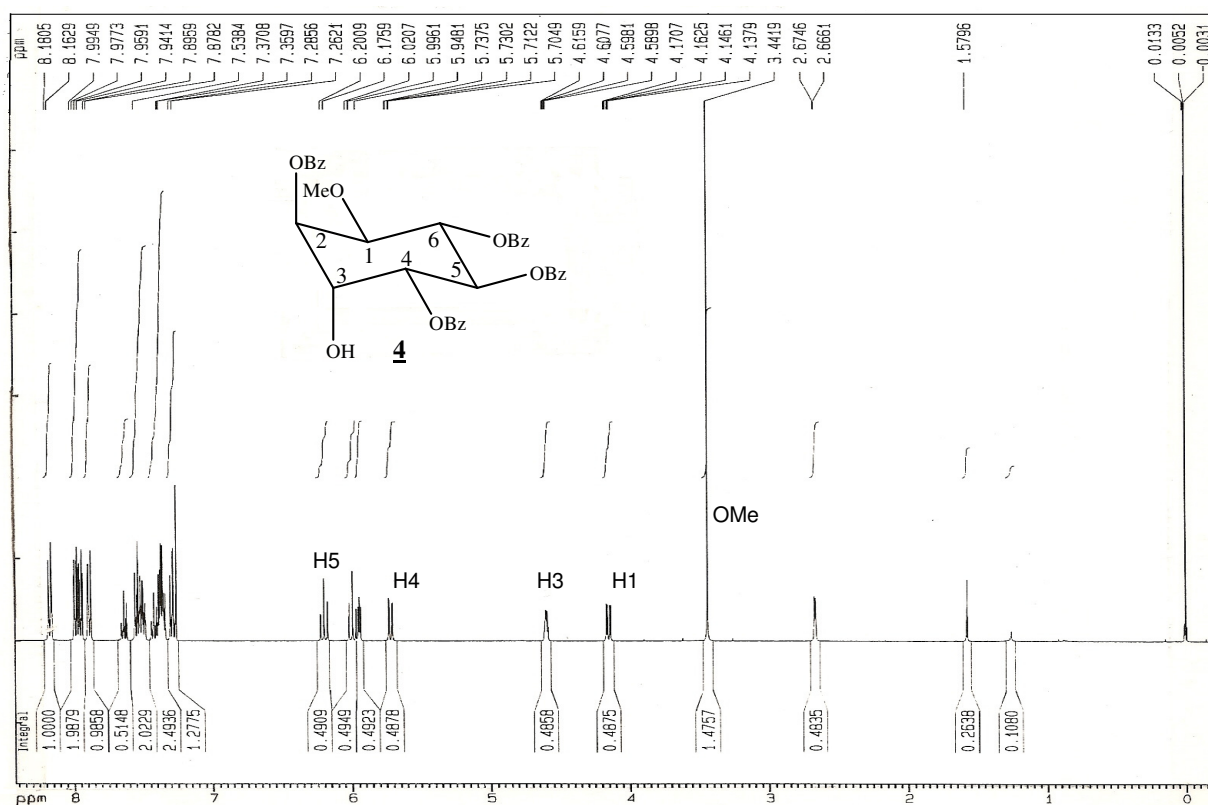


Figura 2.4 - Espectro de RMN de ^1H do composto **4** (CDCl_3 , 400 MHz).

No espectro de RMN de ^{13}C de **4** (Figura 2.5) observaram-se sinais entre δ 128,2 e 133,6 correspondentes aos carbonos do anel aromático e, ainda, os sinais referentes aos carbonos carbonílicos entre δ 165,5 e 165,8.

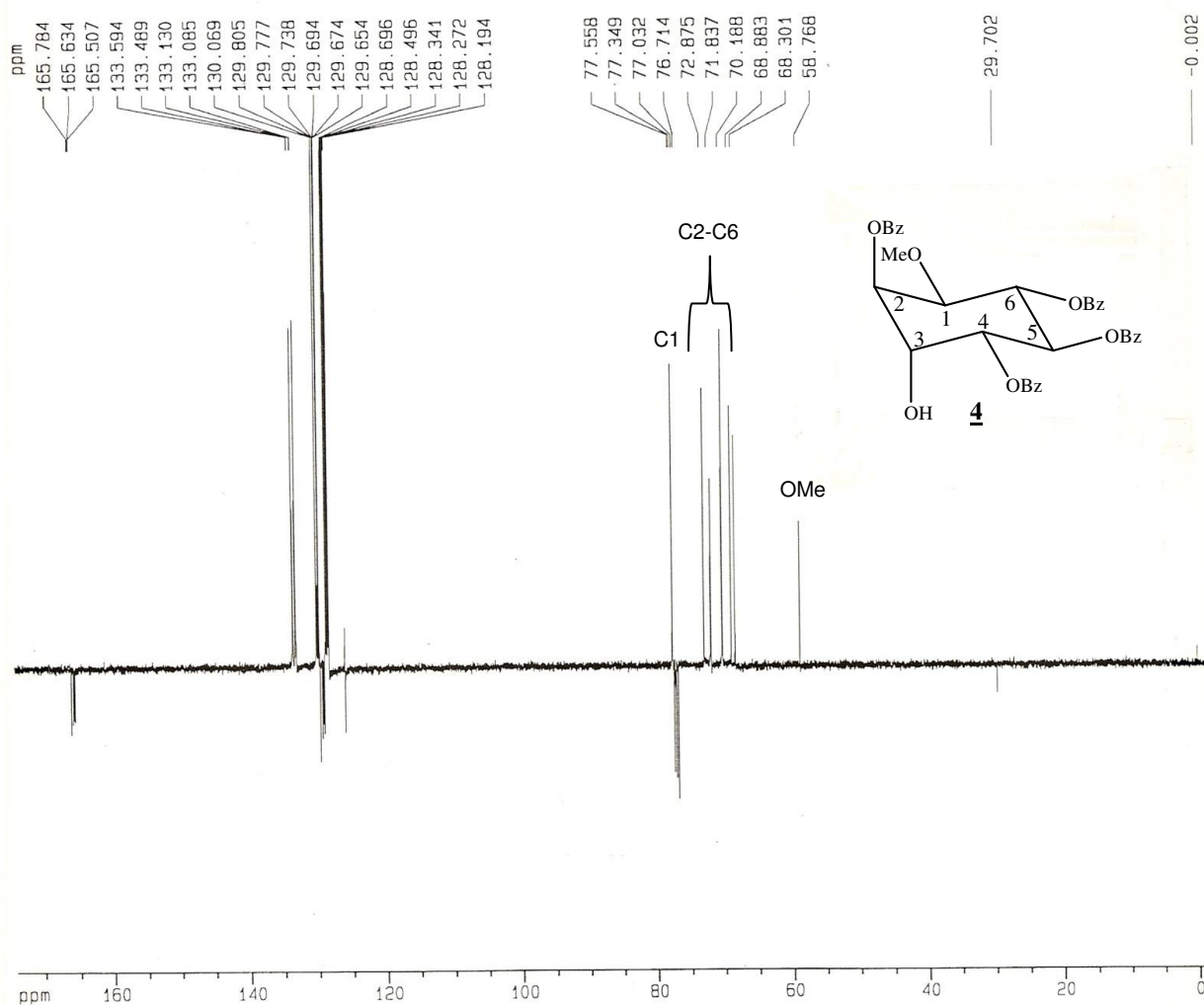


Figura 2.5 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **4** (CDCl_3 , 100 MHz).

2.3.1.2 Caracterização do 3,4,5,6-tetra-O-benzoil-1-O-metil-L-*quiro*-inositol **5**

No espectro no infravermelho do composto **5** (Figura 2.6) foi possível observar uma banda larga de absorção em 3442 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação O-H e, ainda, uma banda de grande intensidade em 1735 cm^{-1} correspondente ao estiramento C=O dos grupos benzoíla.

No espectro de RMN de ^1H de **5** (Figura 2.7) observam-se entre δ 7,2 e 8,2 sinais referentes aos hidrogênios aromáticos correspondentes aos quatro grupos benzoíla.

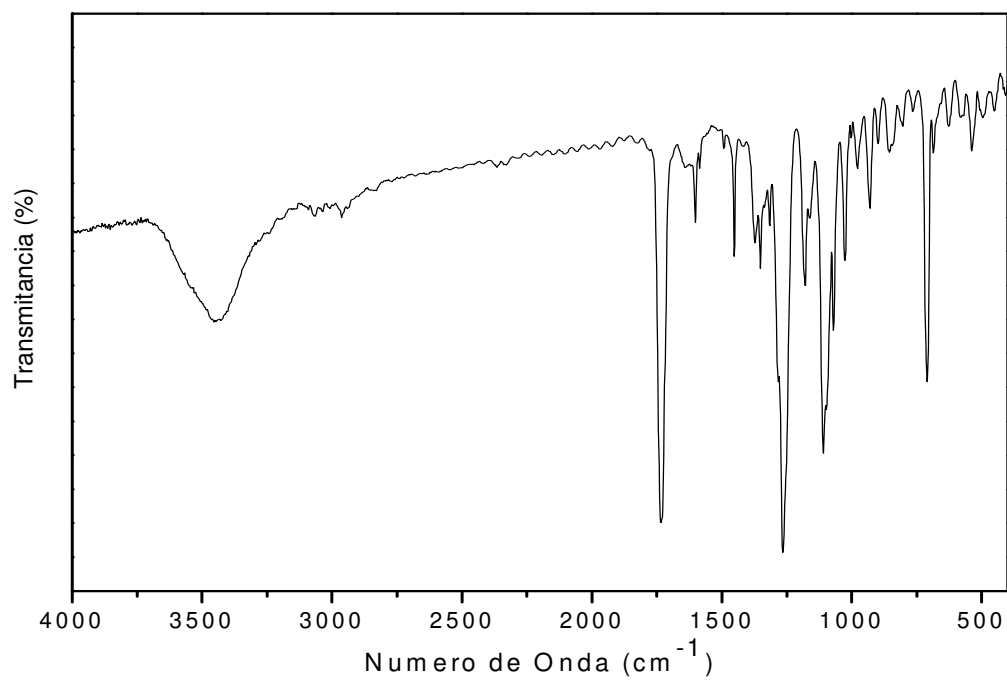


Figura 2.6 - Espectro de infravermelho de **5**.

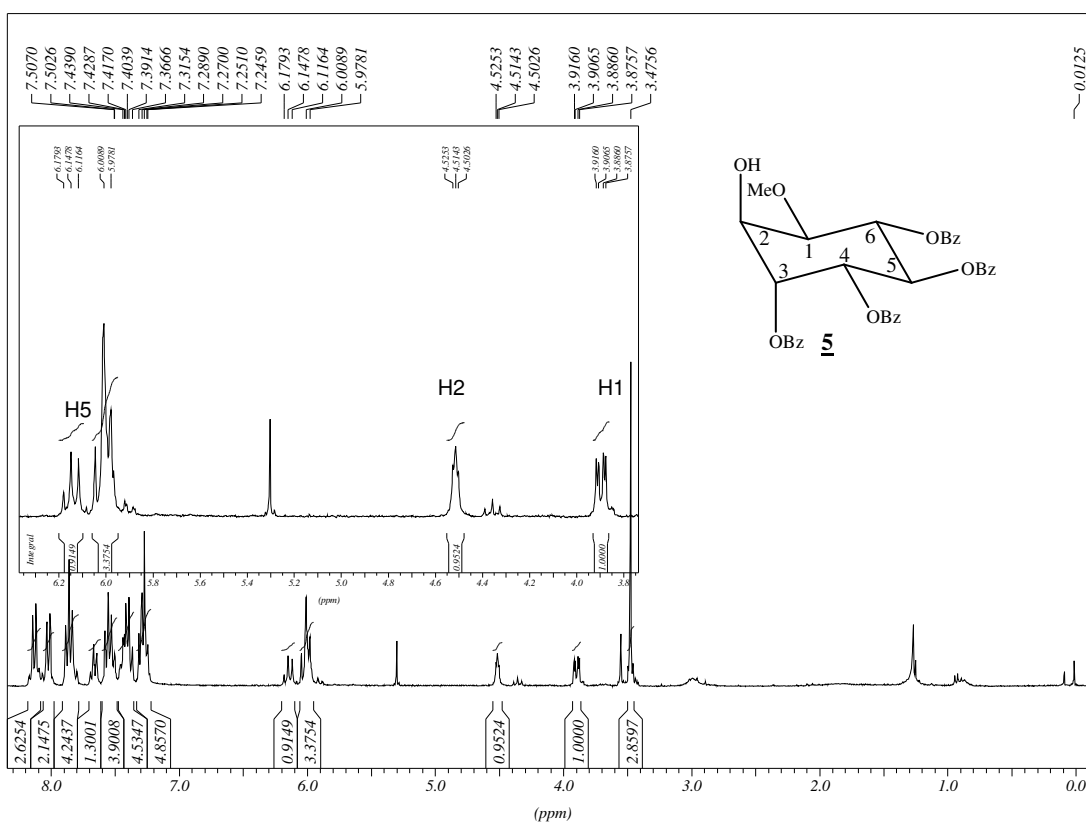


Figura 2.7 - Espectro de RMN de ¹H do composto **5** (CDCl₃, 300 MHz).

No espectro de RMN de ^{13}C de **5** (Figura 2.8) observaram-se sinais entre δ 128,5 e 133,9 correspondentes aos carbonos do anel aromático e, ainda, os sinais referentes aos carbonos carbonílicos entre δ 165,4 e 166,0.

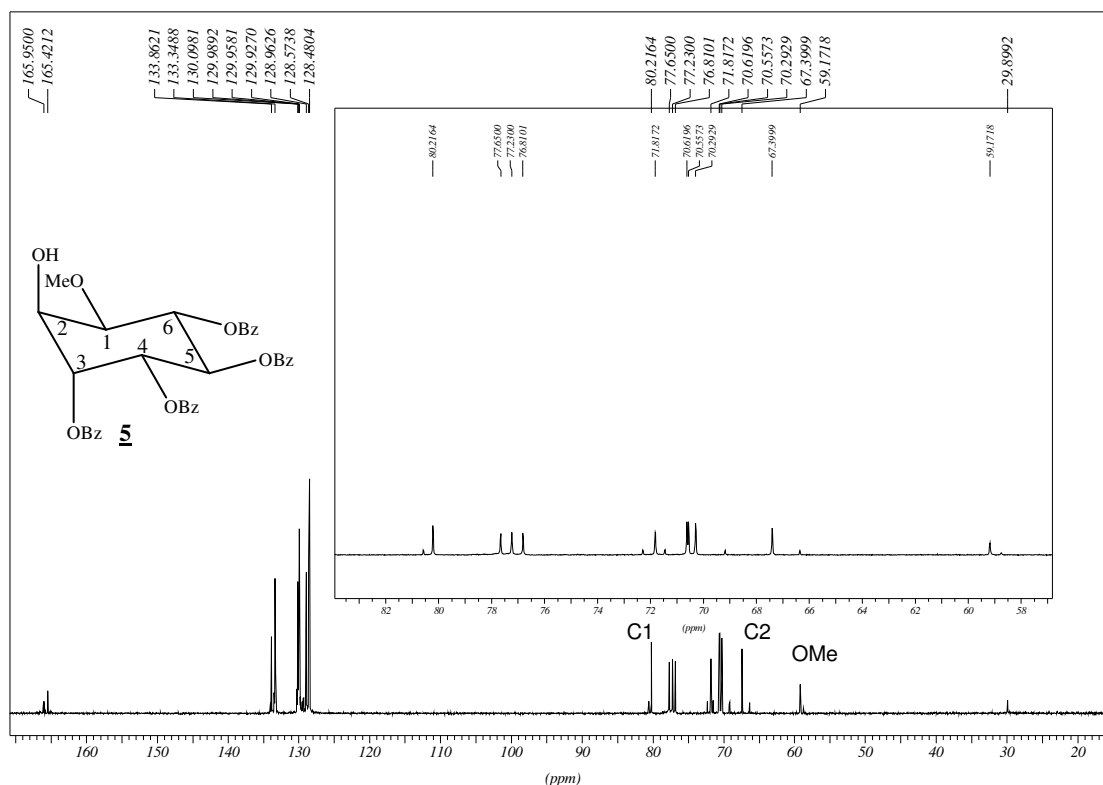


Figura 2.8 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **5** (CDCl_3 , 75 MHz).

2.3.1.3 Caracterização do 4,5,6-tri-*O*-benzoil-1-*O*-metil-L-*quiro*-inositol **6**

No espectro no infravermelho do composto **6** (Figura 2.9) observou-se, entre outras bandas, a presença de uma banda larga de absorção de maior intensidade em 3484 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação O-H e, ainda, uma banda de grande intensidade em 1727 cm^{-1} correspondente ao estiramento C=O dos grupos benzoíla.

No espectro de RMN de ^1H de **6** (Figura 2.10) observaram-se dois sinais sob a forma de tripleto em δ 4,4 e 4,6 (H2 e H3, respectivamente) que se encontram mais próximos do TMS em função do efeito de blindagem provocado pelas suas respectivas hidroxilas livres, além de um sinal sob a forma de um duplete duplo em δ 3,9 referente a H1. Essa atribuição foi possível pela comparação com os espectros

dos compostos **4** (apresenta a hidroxila da posição C3 livre) e **5** (possui a hidroxila da posição C2 livre).

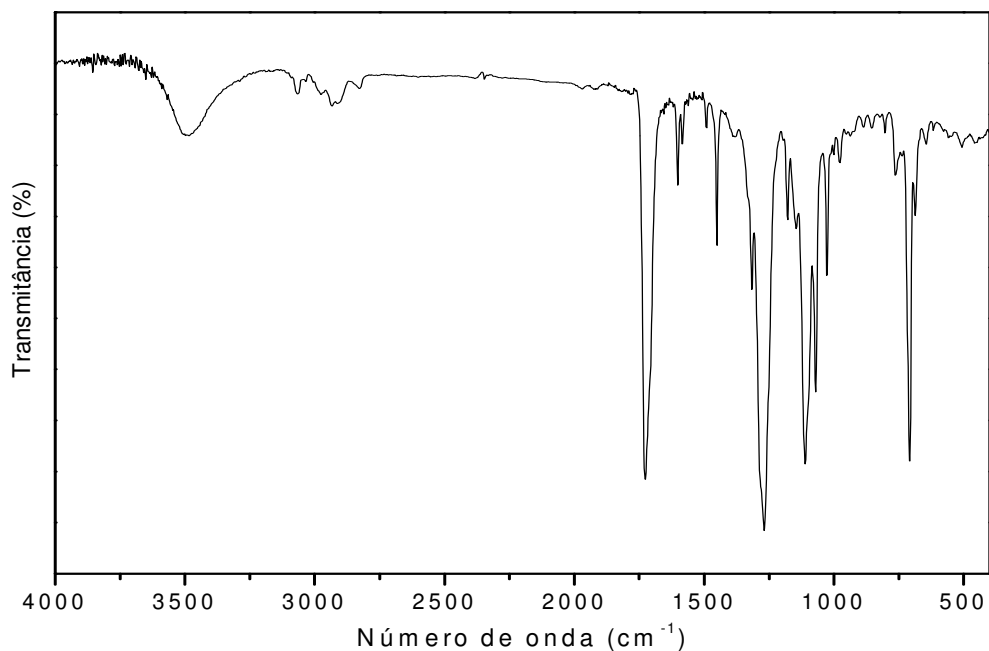


Figura 2.9. Espectro no infravermelho de **6**.

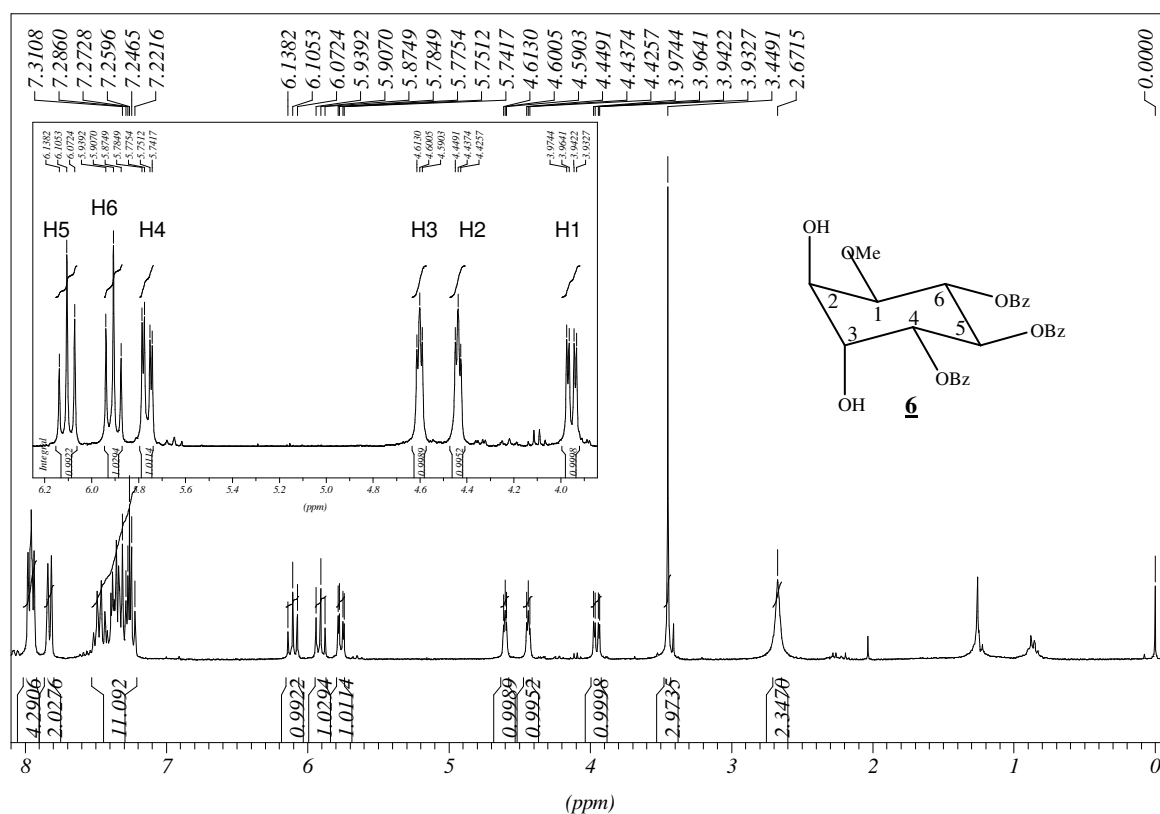
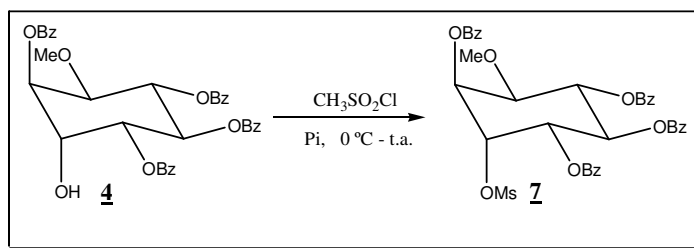


Figura 2.10. Espectro de RMN de ¹H do composto **6** (CDCl₃, 300 MHz).



Esquema 2.4 - Preparação do composto 7.

Através da análise do espectro no IV do composto 7 (Figura 2.12) observaram-se bandas de absorção nas regiões de 3065 cm^{-1} e $2960\text{-}2937\text{ cm}^{-1}$ correspondentes aos estiramentos das ligações C-H aromático e alifático, respectivamente. Verificam-se também uma banda de absorção em 1371 cm^{-1} correspondente ao estiramento da ligação O=S=O do grupo mesila.

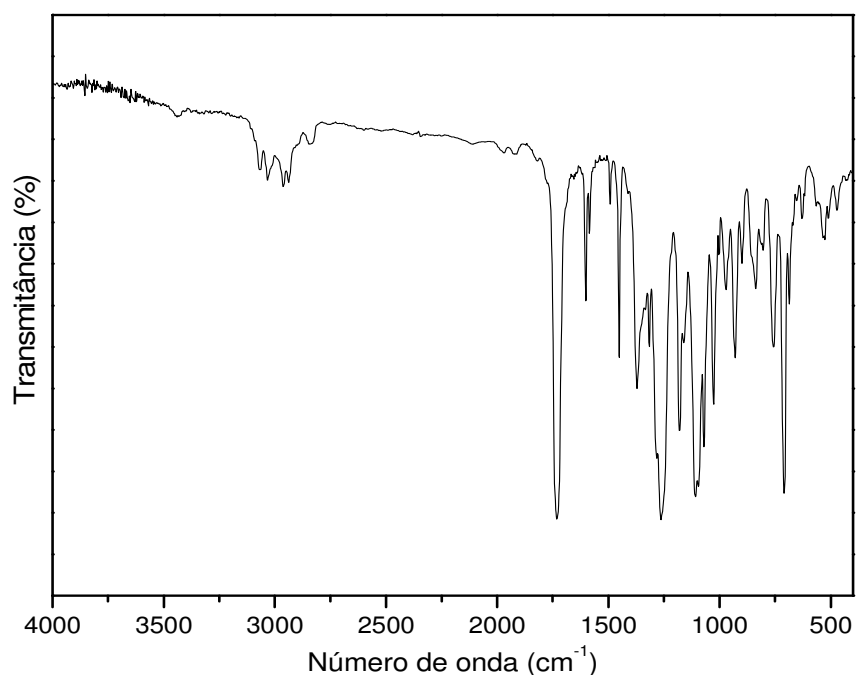


Figura 2.12 - Espectro no infravermelho de 7.

No espectro de RMN de ^1H de 7 (Figura 2.13) observou-se o deslocamento do sinal de δ 4,6 para δ 5,5 ppm referente ao hidrogênio H3, indicando um efeito de desblindagem provocado pelo grupo mesila. Observou-se também uma mudança na multiplicidade deste sinal, pois para o composto 4 verificou-se um quarteto em função do acoplamento com o hidrogênio da hidroxila ($J_{3\text{-OH}}=4$) e agora apresenta-se

como um tripleto. Observou-se, ainda, um simpleto (3H) em δ 3,1 correspondente aos hidrogênios do grupo mesila.

Com o auxílio do mapa de contornos COSY foi possível fazer as atribuições referentes aos hidrogênios do anel inositol. A análise deste foi feita tendo-se como partida o sinal correspondente ao H1 (δ 4,1) que se encontra mais próximo do TMS devido o efeito doador de elétrons do grupo metoxila, estabelecendo-se então, por intermédio das correlações, as conectividades entre H3/H4 e H3/H2 (Figura 2.14).

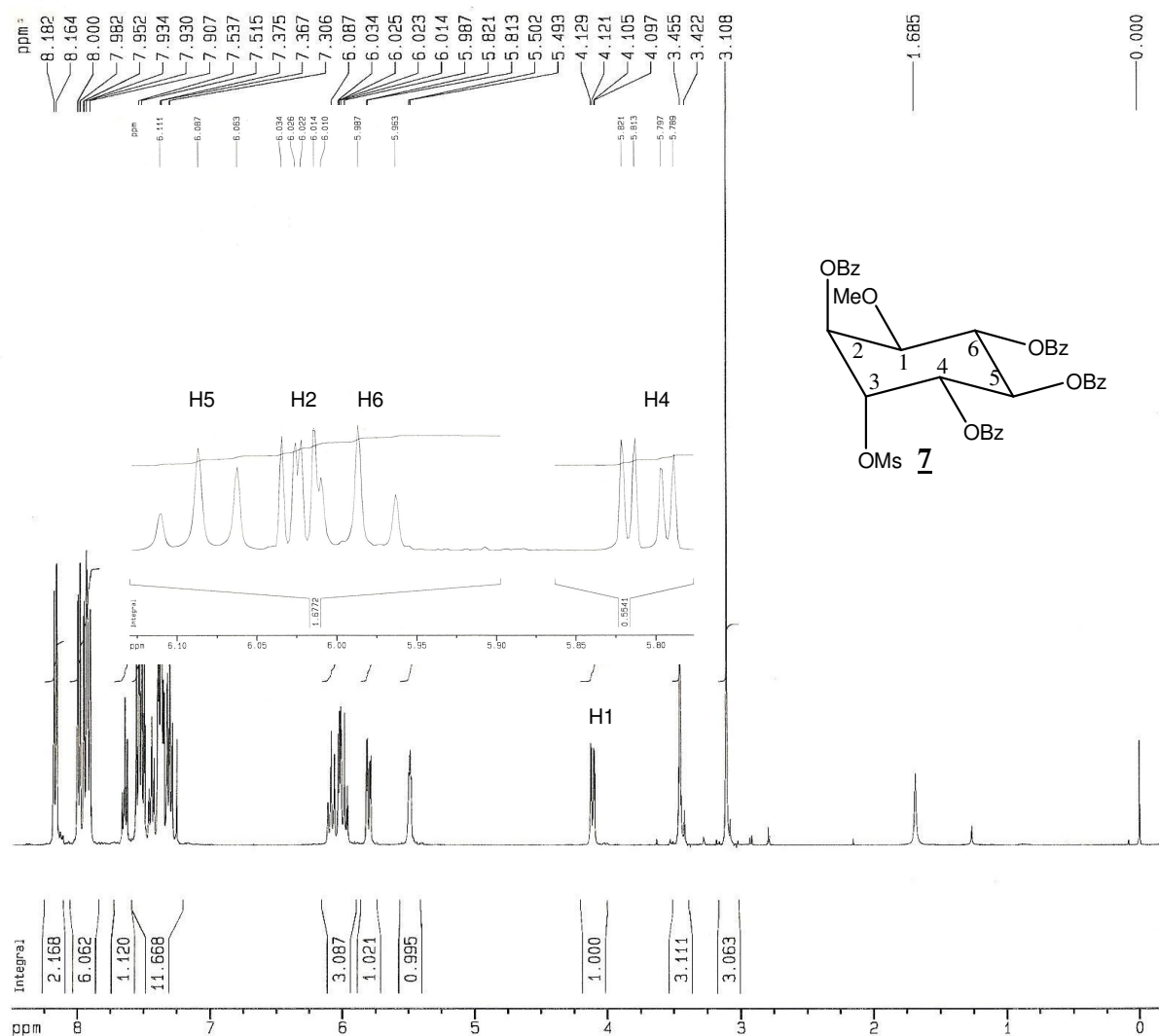


Figura 2.13 - Espectro de RMN de ^1H do composto **7** (CDCl_3 , 400 MHz).

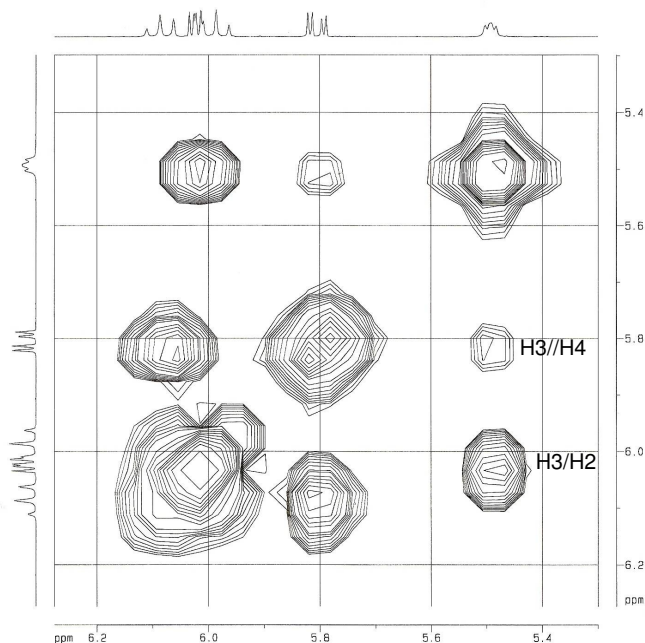
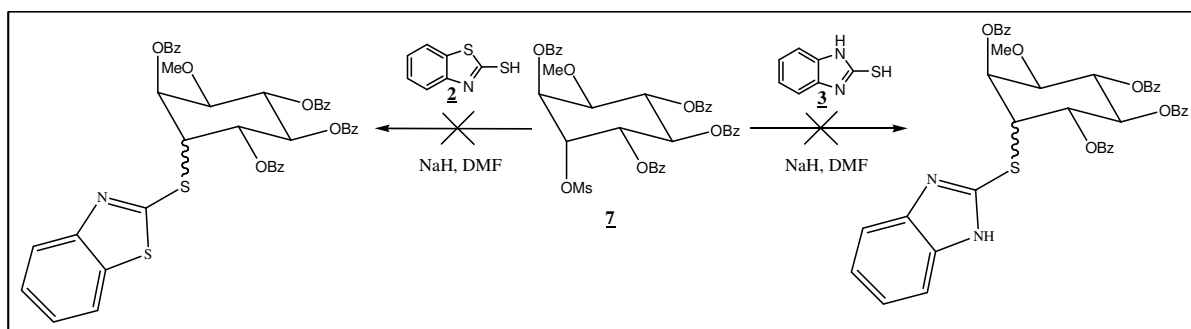


Figura 2.14 - Seção expandida do mapa de contornos COSY de **7** (CDCl_3 , 400 MHz).

2.3.3 Tentativa de substituição do grupo mesila de **7** pelos compostos 2-mercaptobenzotiazol **2** e 2-mercaptobenzimidazol **3**.

As tentativas de substituição do grupo mesila foram efetuadas primeiramente a partir da reação do 2-mercaptobenzotiazol **2** e do 2-mercaptobenzimidazol **3** com hidreto de sódio em DMF anidro durante 10 minutos para formação dos tiolatos correspondentes (DE ALMEIDA *et al.*, 2007). Em seguida, os sais de sódio formados foram adicionados, separadamente, em uma solução do mesilato **7** em DMF.



Esquema 2.5 - Tentativa de substituição do grupo mesila de **7**.

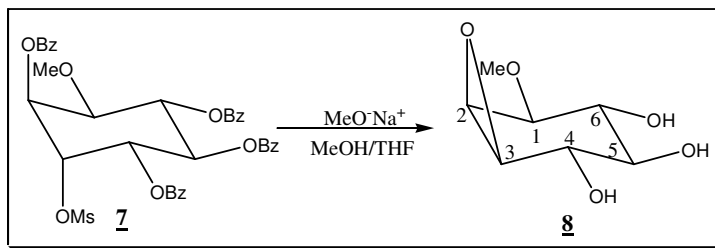
As reações foram mantidas sob agitação e refluxo por 96 horas, porem não se observou a formação dos produtos desejados. Na tentativa de solucionar esse

problema optou-se utilizar, para o aquecimento da reação, um forno de microondas doméstico adaptado com um condensador de refluxo, devido à vantagem do mesmo poder apresentar taxas de aquecimento bem maiores (dependendo do solvente ou do reagente) quando comparado com o aquecimento convencional (BARBOSA *et al.*, 2001; SANSEVERINO, 2002). Assim, realizou-se também a tentativa de substituição do grupo mesila da mesma forma daquela realizada pelo método clássico, utilizando-se agora como fonte de aquecimento um forno de microondas doméstico. Submeteu-se, então, as soluções a seis pulsos de 20 minutos na potência cinco do aparelho. Nessas condições também não foi observada a formação dos produtos.

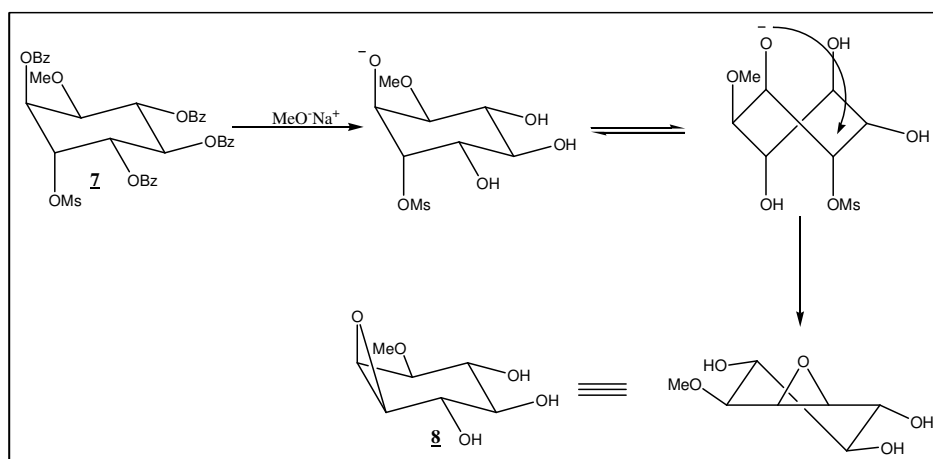
2.3.4 Obtenção e caracterização do 2S,3R-epoxil -1-O-metil-L-*quiro*-inositol **8**

Como visto anteriormente, a substituição do grupo mesila do composto **7** não foi bem sucedida, possivelmente por se tratar de um carbono secundário e, ainda, pela presença dos grupos benzoíla que dificultam a aproximação dos sais de sódio de **2** e **3**. Assim, achou-se conveniente promover o corte dos grupos benzoíla na tentativa de facilitar a reação de substituição. Desse modo, solubilizou-se o material **7** em uma mistura de metanol e tetraidrofurano e tratou-se com uma solução de metóxido de sódio. O produto formado foi purificado por coluna cromatográfica (eluente: acetato de etila/metanol 9:1), obtendo-se um óleo amarelo (rend. 70%).

Observou-se, através da análise dos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C , que além do corte dos grupos benzoíla, houve a formação de um anel epóxido (Esquema 2.6), que apresenta grande importância na química devido à reatividade frente aos diversos nucleófilos disponíveis. Os epóxidos são usualmente preparados por reações de substituição nucleofílica intramolecular envolvendo a participação de grupos hidroxila. Uma das metodologias utilizadas para formação desses compostos é o tratamento de seus ésteres sulfônicos com uma base forte, sendo necessário que o grupo hidroxila adjacente esteja em uma orientação *trans* em relação ao grupo sulfonilado (COLLINS, 1995).

Esquema 2.6 - Preparação do epóxido **8**.

O mecanismo proposto para esta reação envolve inicialmente a clivagem dos grupos benzoíla com a formação de um oxiânion. Em seguida esse intermediário assume uma conformação antiperiplanar em relação aos grupos em C2 e C3 e o ânion desloca o grupo sulfonato adjacente, conduzindo então ao epóxido com inversão de configuração do centro onde ocorreu a substituição intramolecular (Esquema 2.7).

Esquema 2.7 - Mecanismo de formação do epóxido **8**.

No espectro vibracional no infravermelho de **8** (Figura 2.15) observou-se a presença de uma banda larga de absorção em 3398 cm^{-1} que foi atribuída ao estiramento da ligação O-H. Observou-se, ainda, a ausência da banda intensa em torno de 1700 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação C=O dos grupos benzoíla.

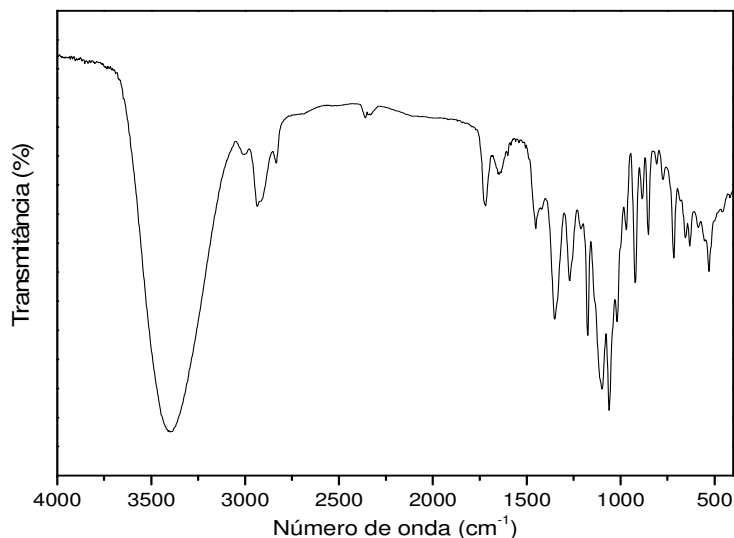


Figura 2.15 - Espectro no infravermelho de **8**.

No espectro de RMN de ^1H de **8** (Figura 2.16) observou-se que a clivagem dos grupos benzoílas promove o deslocamento dos sinais referentes aos hidrogênios do inositol para região mais próxima do TMS, além da ausência dos sinais referentes aos hidrogênios do anel aromático

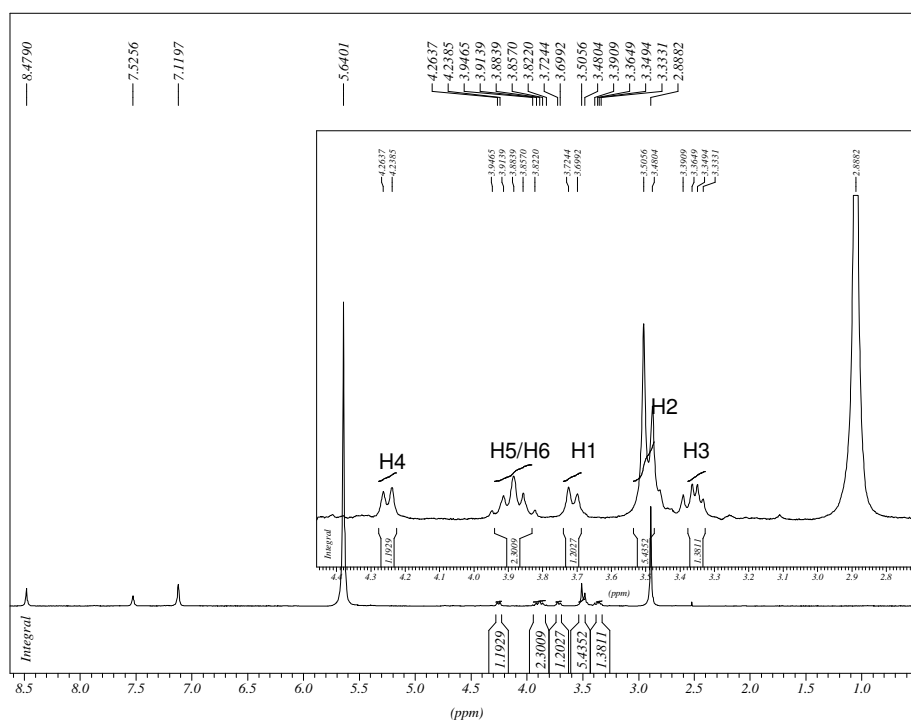


Figura 2.16 - Espectro de RMN de ^1H do composto **8** ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, 300 MHz).

No espectro de RMN de ^{13}C de **8** (Figura 2.17) foram observados os três sinais entre δ 69,9 e 76,3 correspondentes aos carbonos C4, C5 e C6. A principal evidência que sugere a formação do epóxido é o deslocamento de dois sinais para a

região mais próximo do TMS (δ 54,3 e 56,7), que pode ser atribuído aos carbonos C2 e C3 do anel de três elementos.

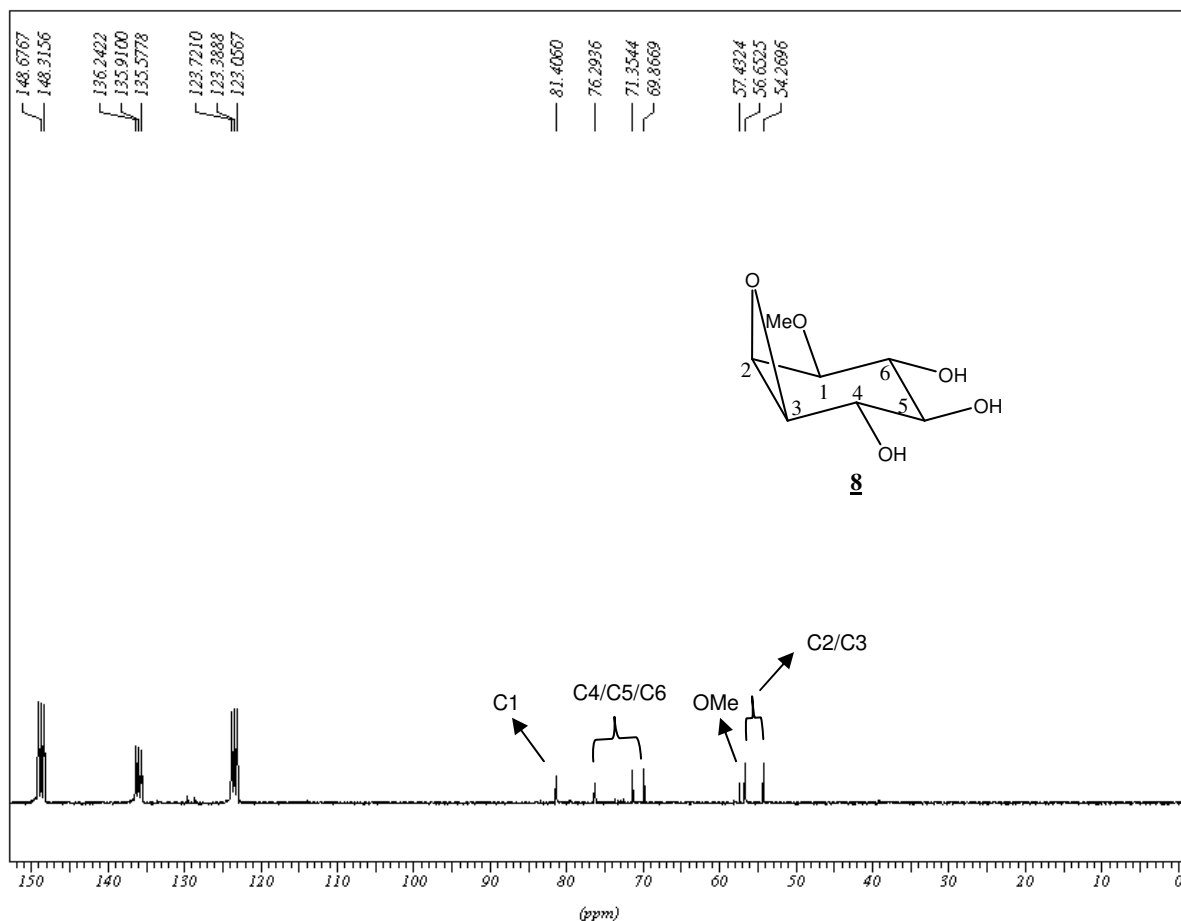
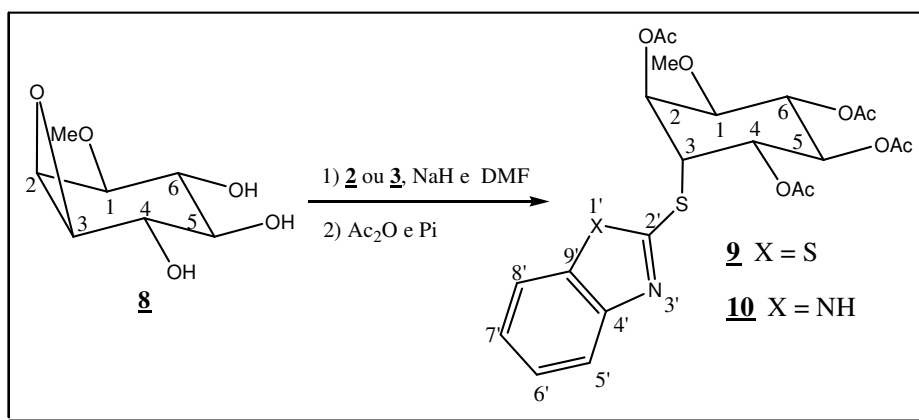


Figura 2.17. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **8** ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, 75 MHz).

2.3.5 Obtenção e caracterização do 2,4,5,6-tetra-*O*-acetil-3-desoxi-3-*S*-(2'-mercaptobenzotiazolil)-1-*O*-metil-*L*-*quiro*-inositol **9** e 2,4,5,6-tetra-*O*-acetil-3-desoxi-3-*S*-(2'-mercaptobenzimidazolil)-1-*O*-metil-*L*-*quiro*-inositol **10**

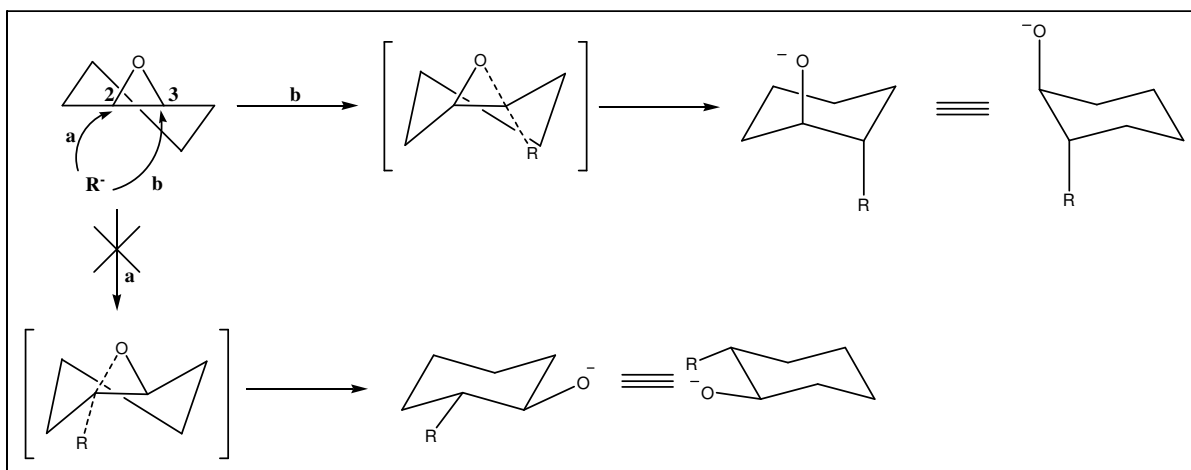
Epóxidos são substâncias que são facilmente abertas sob várias condições e as reações são usualmente regioseletivas e envolvem substituição nucleofílica de segunda ordem com inversão de configuração do átomo de carbono que sofre o ataque nucleofílico. O anel de três membros desses compostos, muito tencionado, faz com que sejam muito mais reativos que outros éteres frente aos ataques nucleofílicos. A abertura do anel de um epóxido é dependente de fatores estéricos e eletrônicos e envolve a presença de intermediários que adotam conformações adequadas para uma melhor aproximação do nucleófilo (COLLINS, 1995). Neste

trabalho foram utilizados como nucleófilos os sais de sódio dos compostos 2-mercaptobenzotiazol **2** e do 2-mercaptobenzimidazol (DE ALMEIDA, 2001) **3** para a abertura do epóxido **8** (Esquema 2.8). Essas misturas foram aquecidas à 140 °C por 48 horas, levando à formação de diferentes compostos com Rfs próximos. Diante desse problema, procedeu-se a peracetilação, *in situ*, por meio da adição de anidrido acético (excesso) e piridina à 0 °C, com o intuito de facilitar a purificação e a caracterização dos produtos.



Esquema 2.8 - Preparação dos compostos **9** e **10**.

Os compostos **9** e **10** foram obtidos após purificação por coluna cromatográfica em 40% e 42% de rendimento, respectivamente, e foram caracterizados por análise de seus espectros no IV e RMN de ^1H e de ^{13}C . A análise do espectro de RMN ^1H (deslocamentos químicos e constantes de acoplamento) evidenciou que em ambos os casos o nucleófilo atacou na posição 3 do anel epóxido, levando a formação de produtos transdiaxiais (Esquema 2.9).



Esquema 2.9 - Mecanismo de abertura do epóxido **8**.

No espectro vibracional no infravermelho de **9** (Figura 2.18) verificou-se a presença de bandas de absorção em 3063 e 2960-2939 cm^{-1} correspondentes aos estiramentos das ligações C-H de aromático e alifático, além da ausência da banda de absorção em 3398 cm^{-1} da ligação O-H. Observou-se, ainda, a presença de uma banda de grande intensidade em 1754 cm^{-1} correspondente ao estiramento C=O, evidenciando a acetilação do composto.

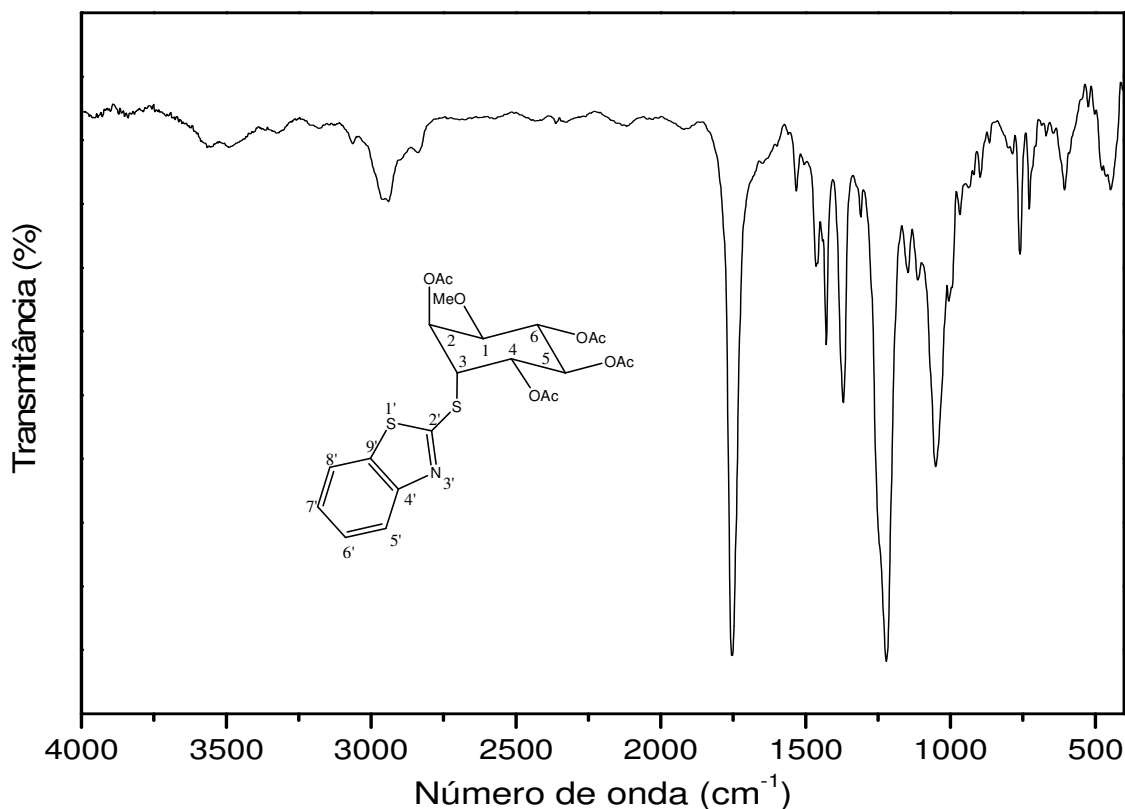


Figura 2.18 - Espectro no infravermelho de **9**.

No espectro de RMN de ^1H de **9** (Figura 2.19) observou-se a presença de quatro simpletos (12H) entre δ 1,8 e 2,2 correspondentes aos hidrogênios dos grupos acetila. Foram observados ainda os sinais referentes aos seis hidrogênios do anel inositol entre δ 3,6 e 5,8. O tripleto em δ 5,0 atribuído a H3 sugere que a substituição ocorreu na posição 3 do anel inositol, conduzindo a grupos em posições transdiaxiais. Essa atribuição pôde ser justificada pelo valor da constante de acoplamento entre os hidrogênios H3 e H4 ($J_{3,4} = 3,4$ Hz), quando comparado com os valores esperados para hidrogênios transdiaxiais ($J \approx 10$ Hz).

A formação do epóxido, seguido da abertura do anel, também foi observado em um trabalho desenvolvido anteriormente em nosso grupo de pesquisa (DE ALMEIDA *et al.*, 2001). Tal fato foi corroborado posteriormente por meio de estudos

teóricos (DOS SANTOS *et al.*, 2002). Nesse espectro, foi possível observar também a presença de dois tripletos em δ 7,3 e 7,4 atribuídos a H6' e H7' e dois dupletos em δ 7,8 e 7,9 atribuídos a H5' e H8' evidenciando a presença do anel benzotiazólico.

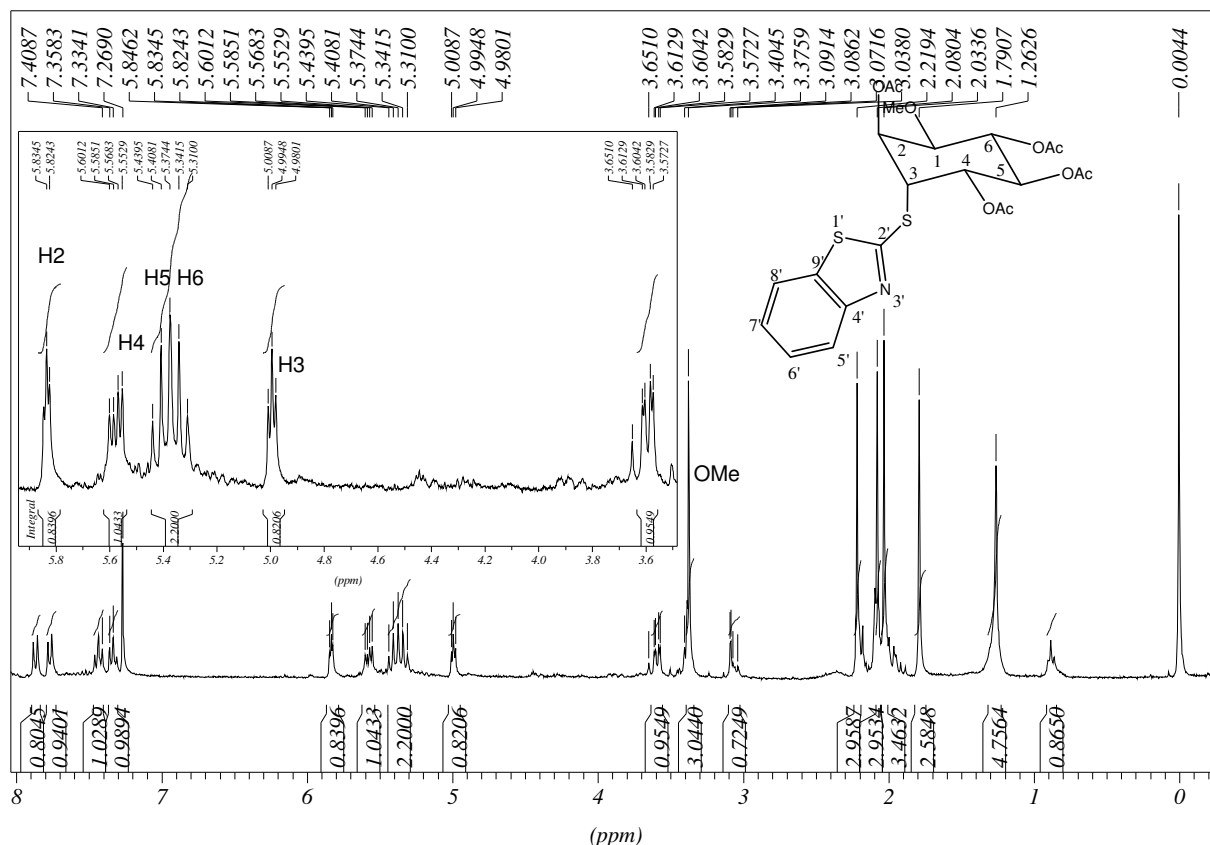


Figura 2.19 - Espectro de RMN de ^1H do composto **9** (CDCl_3 , 300 MHz).

No espectro de RMN de ^{13}C de **9** (Figura 2.20) foram observados os sinais entre δ 20,8 e 21,2 correspondentes aos carbonos dos grupos acetila; um sinal em δ 47,1 atribuído a C3, cinco sinais entre δ 68,3 e 78,0 correspondentes aos carbonos (C1; C2; C4; C5 e C6) da porção inositol, além de quatro sinais entre δ 121,3 e 126,6 que podem ser atribuídos aos carbonos C5', C6', C7' e C8' do anel aromático.

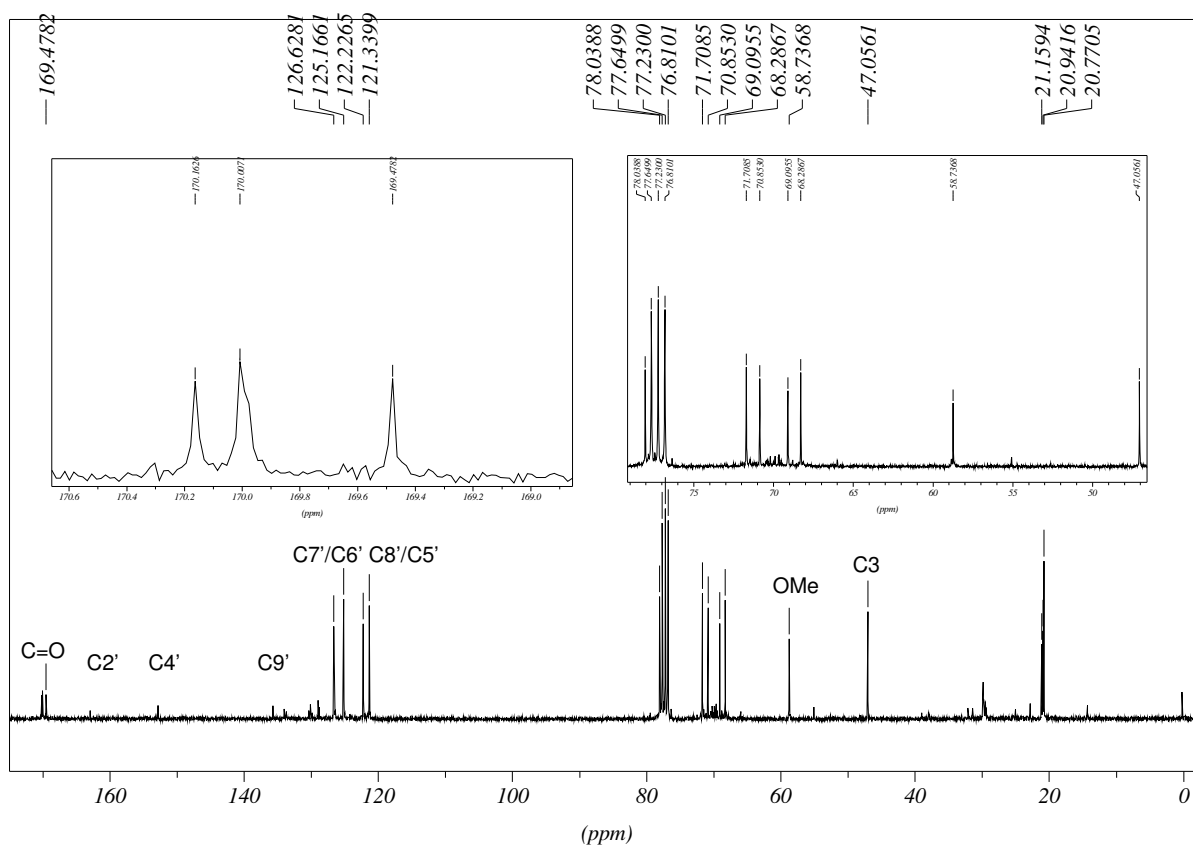


Figura 2.20 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **9** (CDCl_3 , 75 MHz).

No espectro vibracional no infravermelho de **10** (Figura 2.21) verificou-se a presença de bandas de absorção em 3060 e 2925 cm^{-1} correspondentes aos estiramentos das ligações C-H de aromático e alifático, além da ausência da banda de absorção referente à ligação O-H e a presença de uma banda de grande intensidade em 1754 cm^{-1} correspondente ao estiramento da ligação C=O.

No espectro de RMN de ^1H de **10** (Figura 2.22) observou-se a presença de três simpletos com integral para 12 hidrogênios entre δ 2,0 e 2,2 correspondentes aos grupos acetila. Também podem ser observados os sinais referentes aos seis hidrogênios da porção inositol entre δ 3,6 e 5,7, onde novamente há evidências sugerindo que os grupos em C2 e C3 se encontram em transdialaxial, pois o sinal referente a H3 em δ 4,8 é um simpleto largo, indicando que a constante de acoplamento com H4 é pequena, ou seja, o hidrogênio na posição três se encontra em equatorial e o grupo benzotiazol em axial. Os sinais atribuídos para o composto **10** foram determinados com o auxílio do mapa de contornos COSY (Figura 2.23).

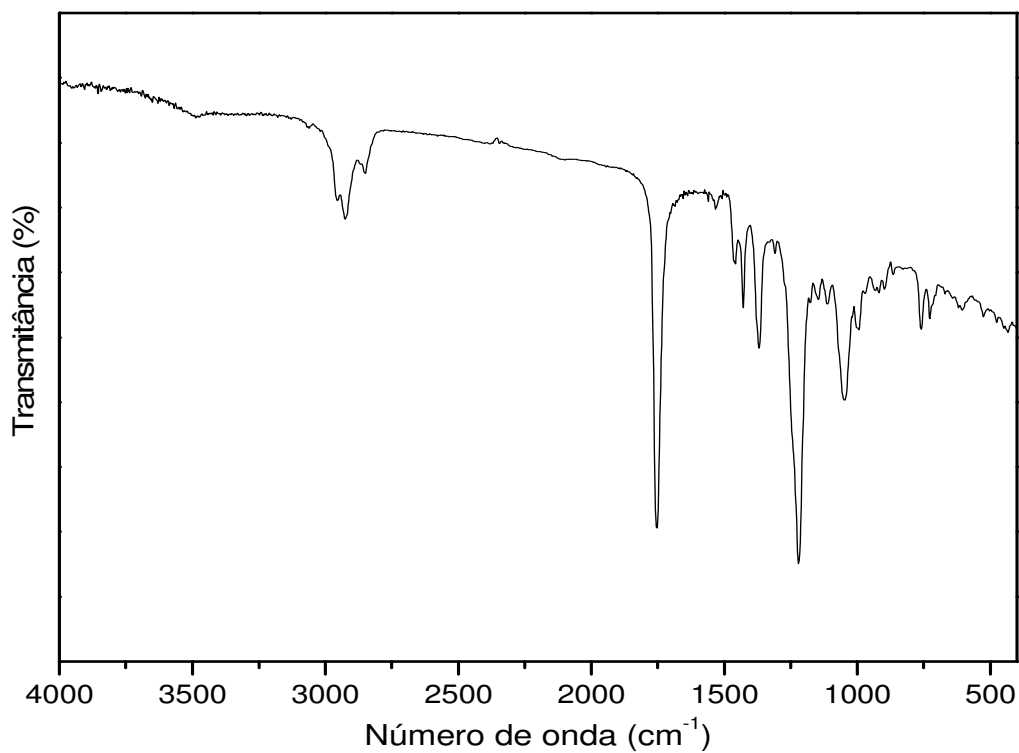


Figura 2.21 - Espectro no infravermelho de **10**.

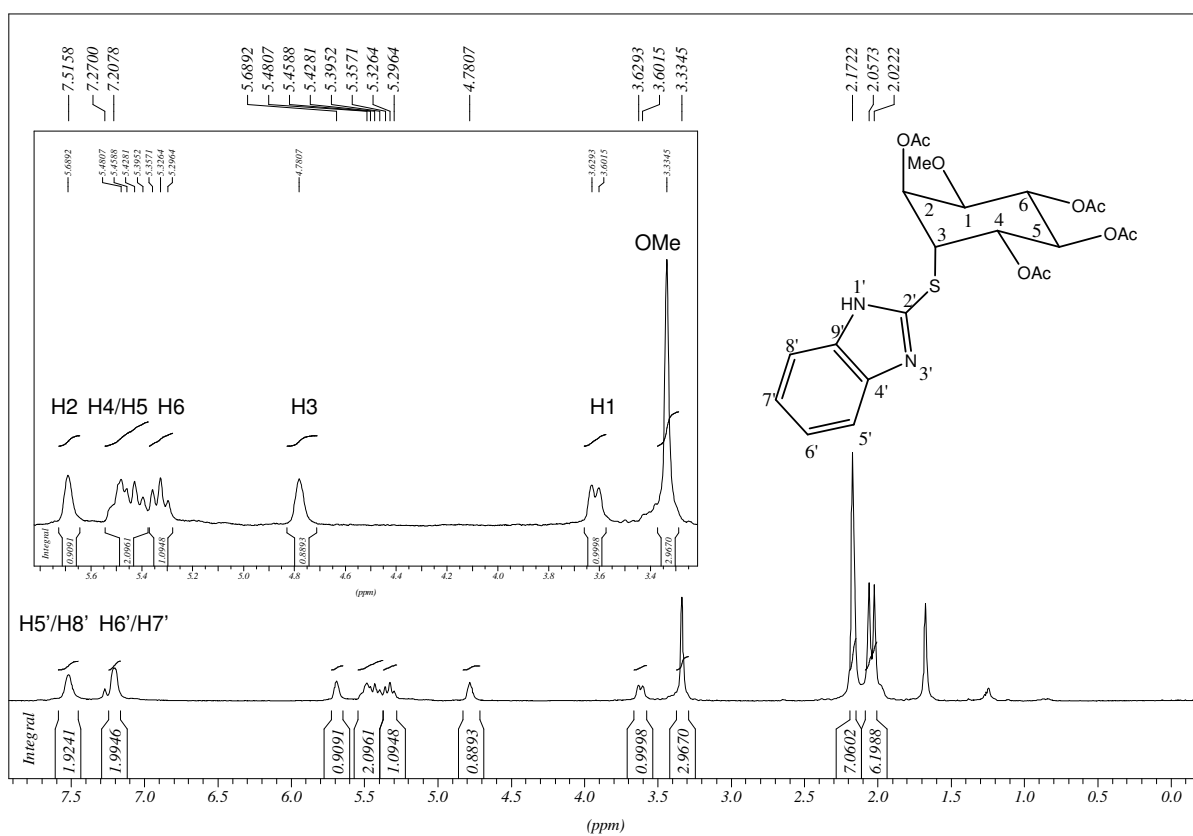


Figura 2.22. Espectro de RMN de ^1H do composto **10** (CDCl_3 , 300 MHz).

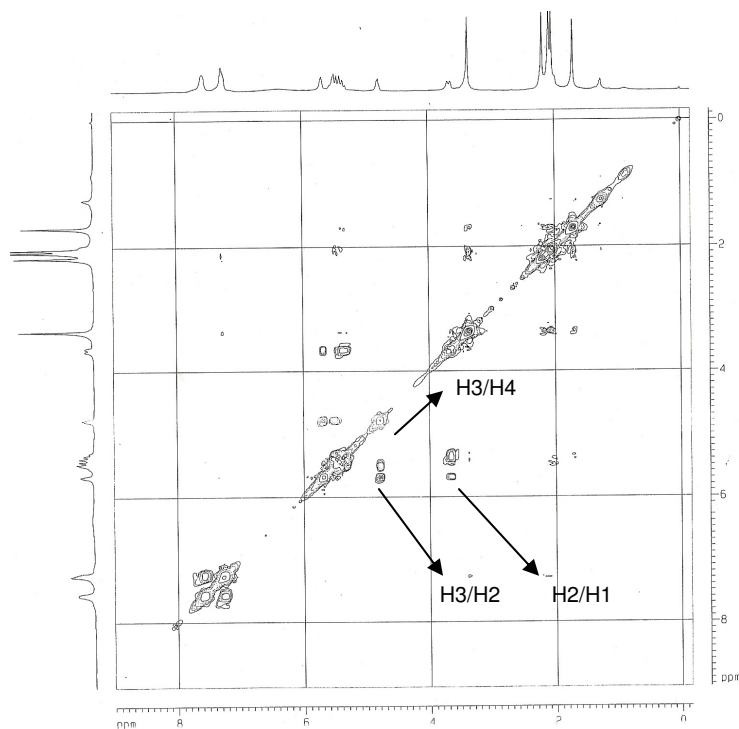


Figura 2.23 - Mapa de contornos COSY de **10** (CDCl_3 , 200 MHz).

A análise do espectro de RMN de ^{13}C de **10** (Figura 2.24) auxiliado pelo HMQC (Figura 2.25) permitiu a atribuição dos sinais de carbono através das conectividades com os seus respectivos hidrogênios, como o sinal em δ 46,3 atribuído a C3 ligado ao átomo de enxofre, e os sinais de C2 (δ 68,7), C4 (δ 68,9), C5 (δ 70,3) e C6 (δ 71,3) da porção inositol.

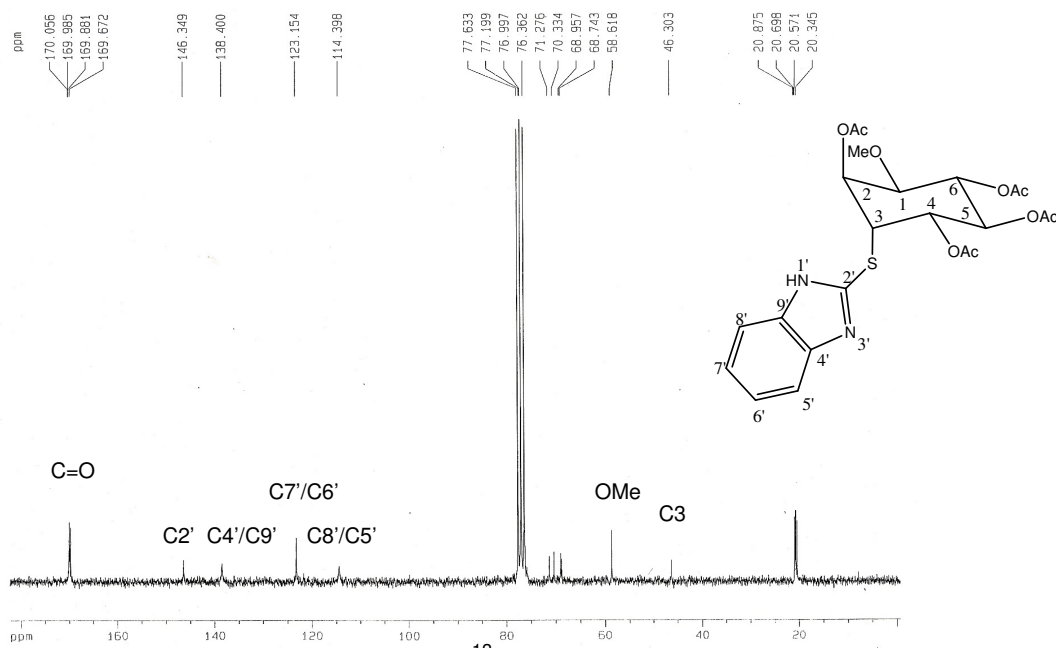


Figura 2.24 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **10** (CDCl_3 , 50 MHz).

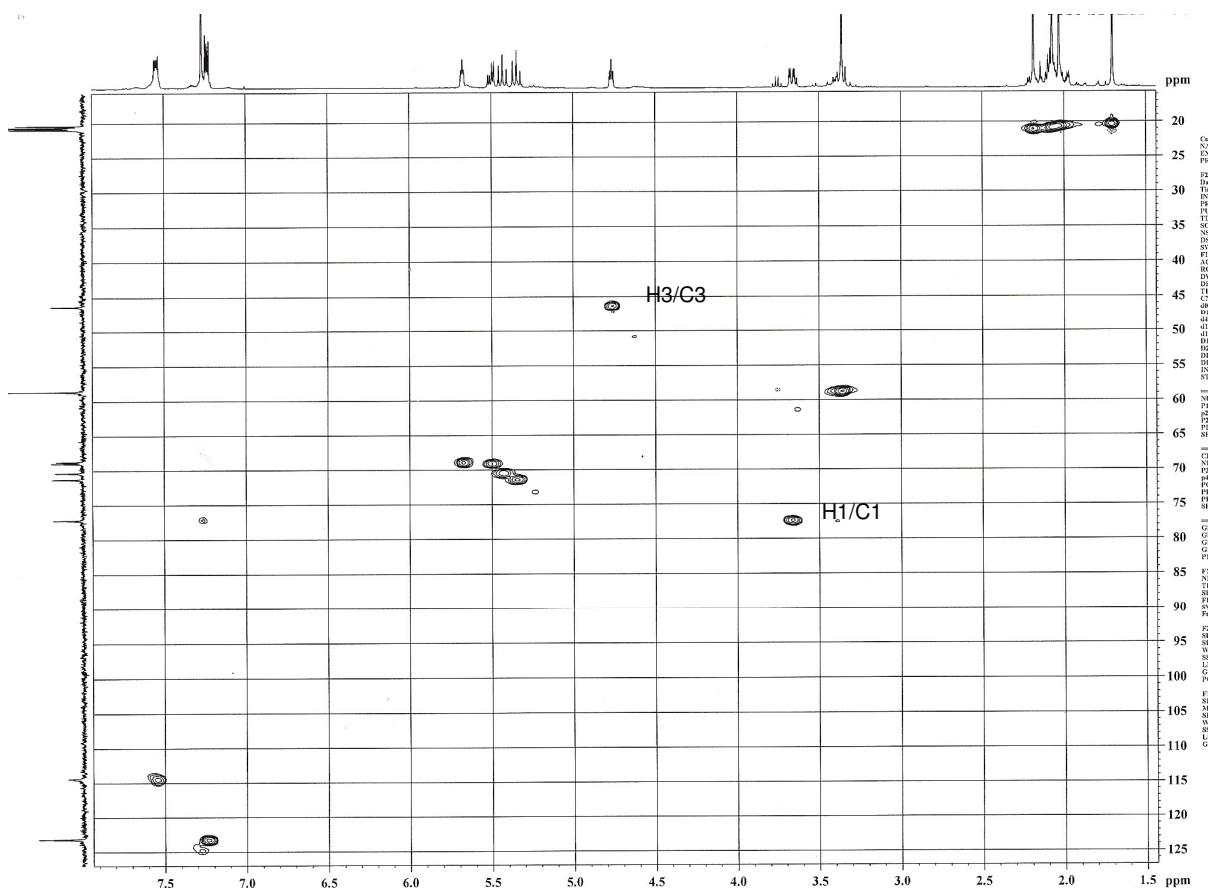


Figura 2.25 - Mapa de contornos HMQC de **10** (CDCl_3 , 200 MHz).

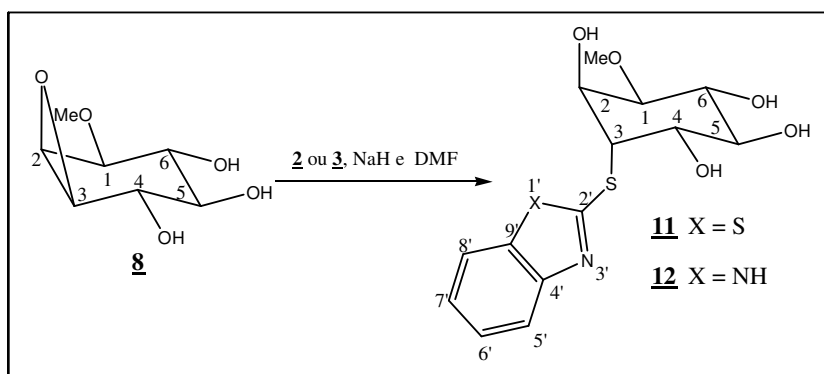
2.3.6. Obtenção e caracterização do 3-desoxi-3-S-(2'-mercaptobenzotiazolil)-1-O-metil-L-*qui*ro-inositol **11** e 3-desoxi-3-S-(2'-mercaptobenzimidazolil)-1-O-metil-L-*qui*ro-inositol **12**

Conforme foi descrito no item 2.3.5, foi necessária uma temperatura elevada por um tempo prolongado para realizar a reação de substituição no composto **8**, o que conduziu a formação de subprodutos e baixo rendimento. Assim, para obtenção dos compostos **11** e **12**, optou-se por realizar a reação utilizando-se como fonte de aquecimento um forno de microondas.

Para isso, seguiu-se o mesmo procedimento mostrado anteriormente substituindo a fonte de aquecimento e submeteu-se as soluções a 3 pulsos de 15 minutos na potência cinco do aparelho, conduzindo a uma menor formação de subprodutos, conforme observado pela análise comparativa das placas de cromatografia em camada delgada de sílica.

Os compostos **11** e **12** (Esquema 2.10) foram obtidos após purificação por coluna cromatográfica (eluente: acetato de etila/metanol 9,5:0,5) como óleos de cor

amarelada em rendimentos de 55 e 61%, respectivamente, que foram caracterizados por análise de seus espectros de IV e RMN de ^1H e de ^{13}C .



Esquema 2.10 - Preparação dos compostos **11** e **12**.

No espectro vibracional no infravermelho de **11** (Figura 2.26) observa-se a presença de uma banda larga de absorção em 3396 cm^{-1} que foi atribuído ao estiramento da ligação O-H, e a presença de uma banda de absorção em 2934 cm^{-1} correspondente ao estiramento da ligação C-H alifático.

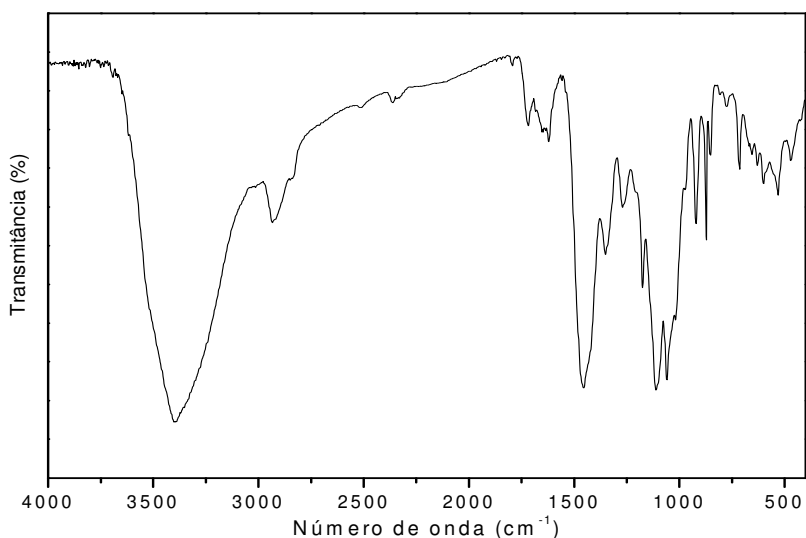


Figura 2.26. Espectro de infravermelho de **11**.

No espectro de RMN de ^1H de **11** (Figura 2.27) é possível observar que a entrada da porção benzotiazólica também ocorreu com retenção de configuração em relação ao quebrachitol, pois o tripleto atribuído a H3 em δ 4,1 apresentou uma pequena constante de acoplamento ($J_{3,2} = J_{3,4} = 3,1\text{ Hz}$). Foi possível observar também a presença de dois tripletos em δ 6,8 e 6,9 atribuídos a H6' e H7' e dois dupletos em δ 7,2 e 7,3 atribuídos a H5' e H8'.

No espectro de RMN de ^{13}C de **11** (Figura 2.28) podem ser observados os sinais entre δ 53,4 e 80,2 correspondentes aos carbonos do inositol e, ainda, os sinais entre δ 120,4 e 125,9 referentes aos carbonos aromáticos.

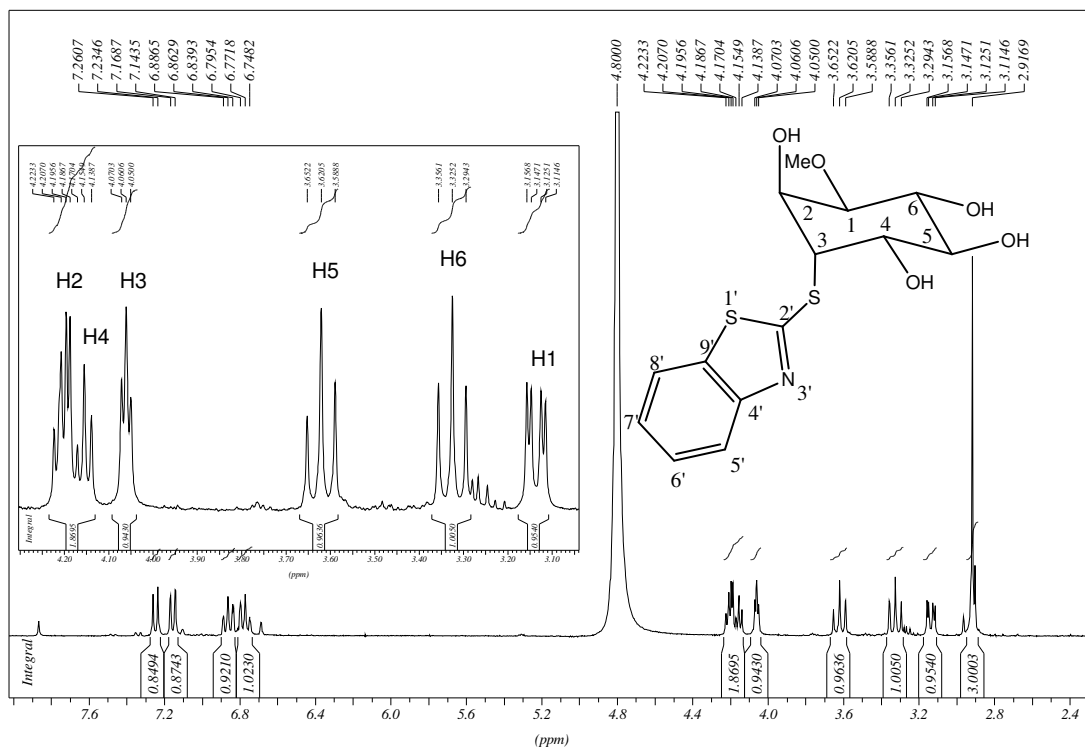


Figura 2.27 - Espectro de RMN de ^1H do composto **11** ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}/\text{D}_2\text{O}$, 300 MHz).

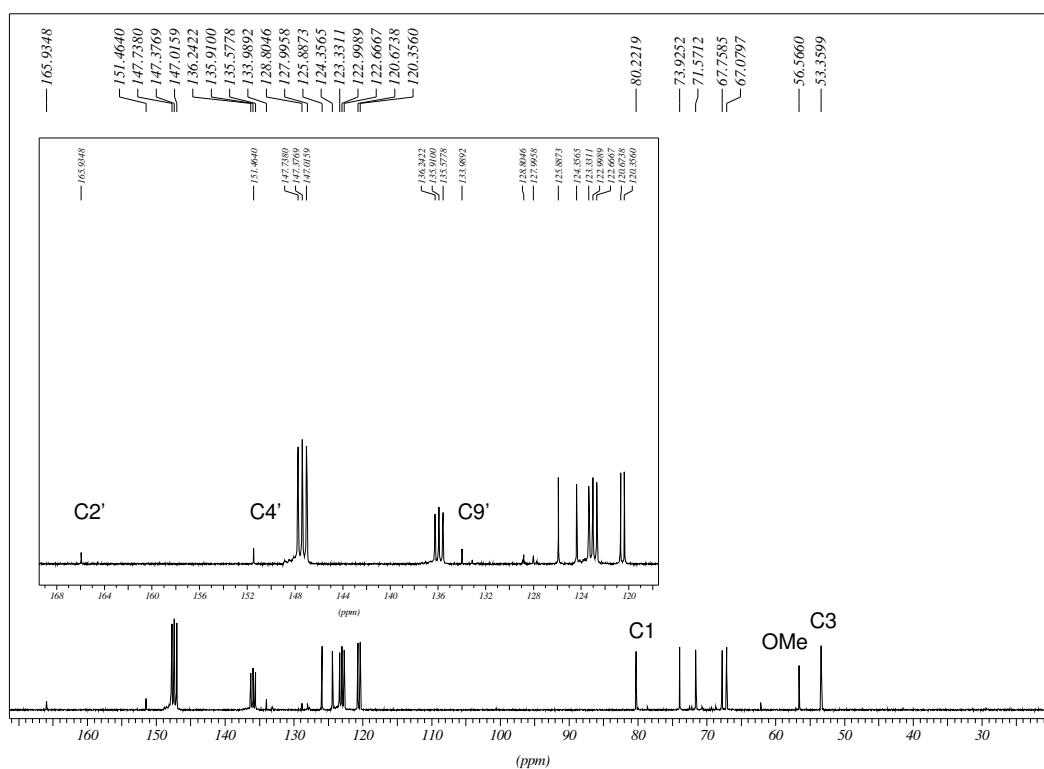


Figura 2.28 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **11** ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}/\text{D}_2\text{O}$, 75 MHz).

No espectro vibracional no infravermelho de **12** (Figura 2.29) observou-se uma banda larga de absorção em 3408 cm^{-1} que foi atribuído ao estiramento da ligação O-H, e a presença de uma banda de absorção em 2938 cm^{-1} correspondente ao estiramento da ligação C-H de alifático.

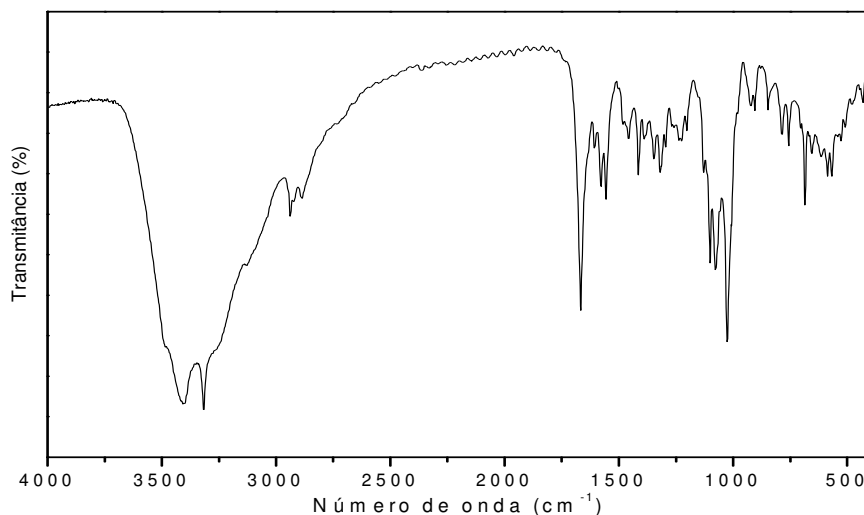


Figura 2.29 - Espectro de infravermelho de **12**.

No espectro de RMN de ^1H de **12** (Figura 2.30) observou-se a presença de um sinal em δ 3,3 correspondente ao grupo metoxila. Foram observados também os sinais referentes aos hidrogênios da unidade inositol entre δ 3,4 e 4,2, além dos sinais correspondentes à parte aromática do composto.

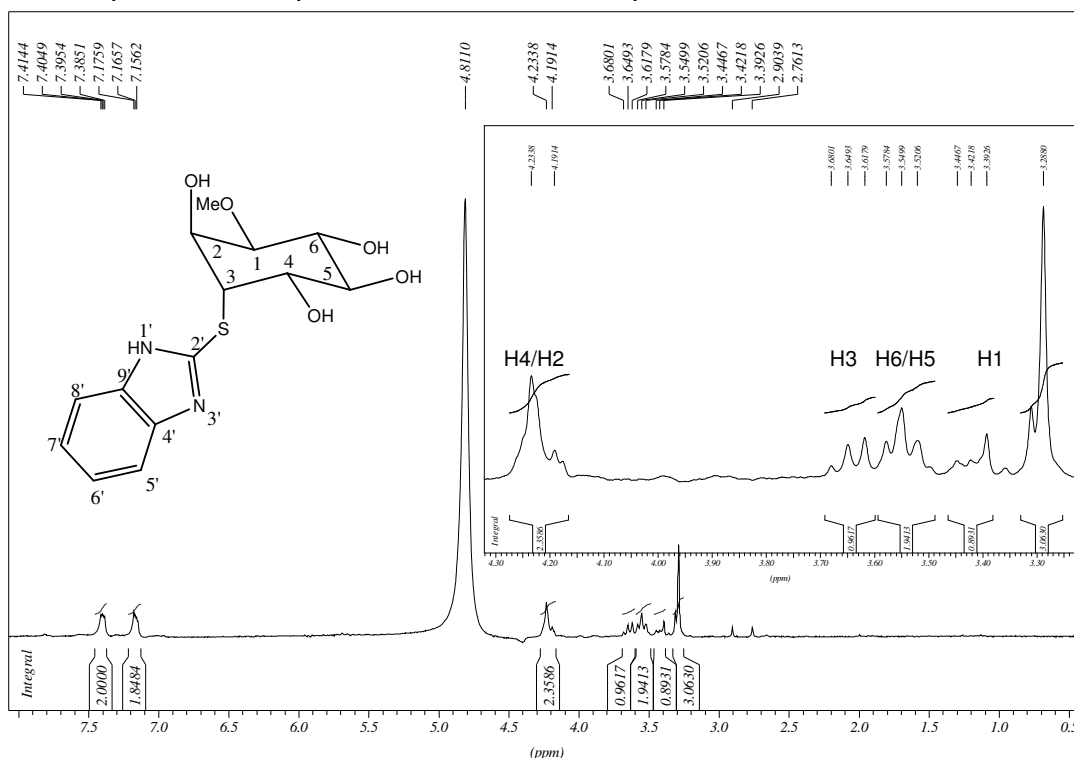


Figura 2.30 - Espectro de RMN de ^1H do composto **12** (D_2O , 300 MHz).

No espectro de RMN de ^{13}C de **12** (Figura 2.31) foram observados um sinal em δ 52,0 correspondente a C3 ligado ao enxofre; um sinal em δ 56,6 referente ao carbono do grupo metoxila; cinco sinais entre δ 66,9 e 79,6 atribuídos aos carbonos C1, C2, C4, C5 e C6 da porção inositol, além dos sinais referentes a porção aromática.

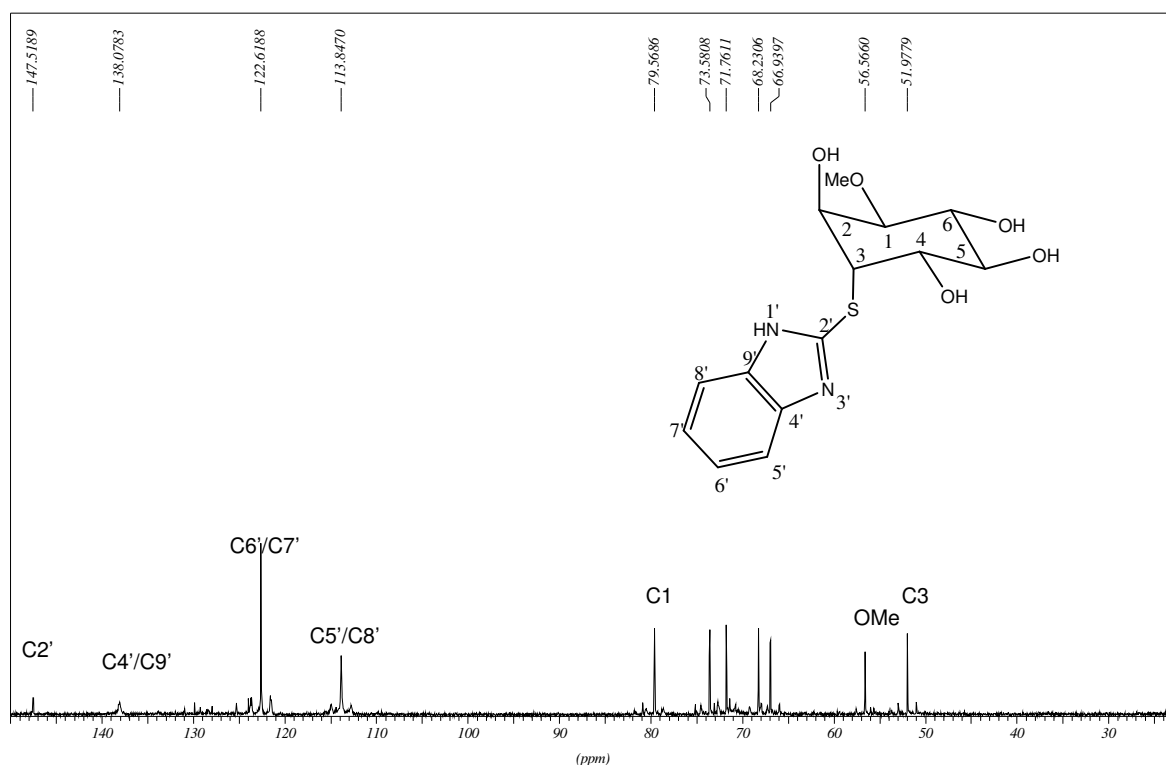
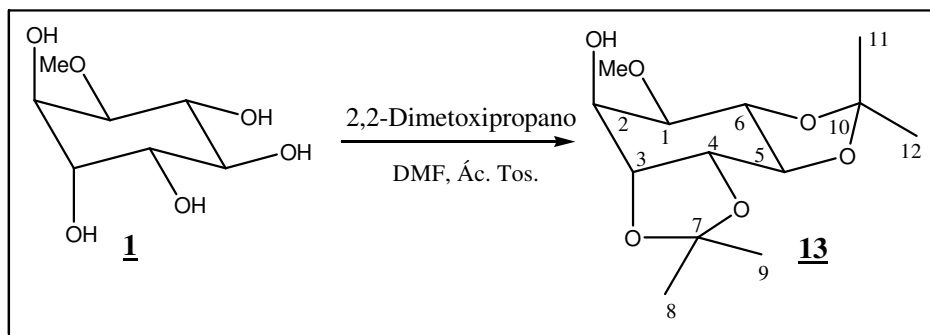


Figura 2.31 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **12** (D_2O , 75 MHz).

2.3.7. Obtenção e caracterização do 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-1-O-metil-L-*quiro*-inositol **13**

Para a obtenção dos derivados na posição C2 do inositol, a primeira etapa de síntese envolveu a proteção das hidroxilas C3/C4 e C5/C6 do quebrachitol, pelo seu tratamento com 2,2-dimetoxipropano e ácido *p*-toluenossulfônico em DMF anidro (Esquema 2.11) (KOZIKOWSKI *et al.*, 1994a; KOZIKOWSKI *et al.*, 1993; QIAO *et al.*, 2000). Essa mistura reacional ficou em aquecimento por 30 horas à 85 °C. Após esse tempo, a reação foi neutralizada com trietilamina e, após purificação por coluna cromatográfica (eluente: hexano/acetato de etila 8:2), o álcool **13** (rend. 63 %) foi

obtido como um óleo amarelo e foi caracterizado por análise de seus espectros de IV, RMN de ^1H e de ^{13}C .



Esquema 2.11 - Preparação do composto **13**.

No espectro no infravermelho (Figura 2.32) observou-se uma banda larga de absorção a 3372 cm^{-1} correspondente ao estiramento da ligação O-H, além das bandas de absorção entre 2935 a 2926 cm^{-1} referentes aos estiramentos das ligações C-H alifático .

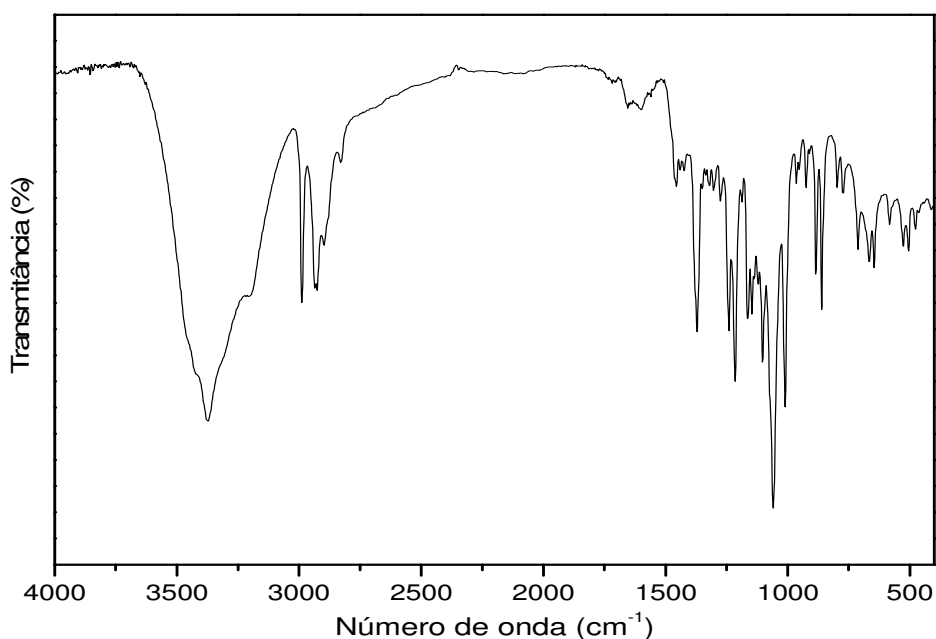


Figura 2.32 - Espectro de infravermelho de **13**.

No espectro de RMN de ^1H de **13** (Figura 2.33) observa-se na região entre δ 1,52 e 1,36 a presença de três simpletos (12H) correspondentes aos hidrogênios isopropilidênicos, evidenciando a proteção desejada, além de outros sinais que se encontram de acordo com os dados da literatura (KOZIKOWSKI *et al.*, 1993).

No espectro de RMN de ^{13}C de **13** (Figura 2.34) podem-se observar os sinais referentes aos carbonos isopropilidênicos em δ 25,6; 27,1; 28,1; 109,9 e 112,0 além dos sinais correspondentes aos carbonos da porção inositol e a metoxila.

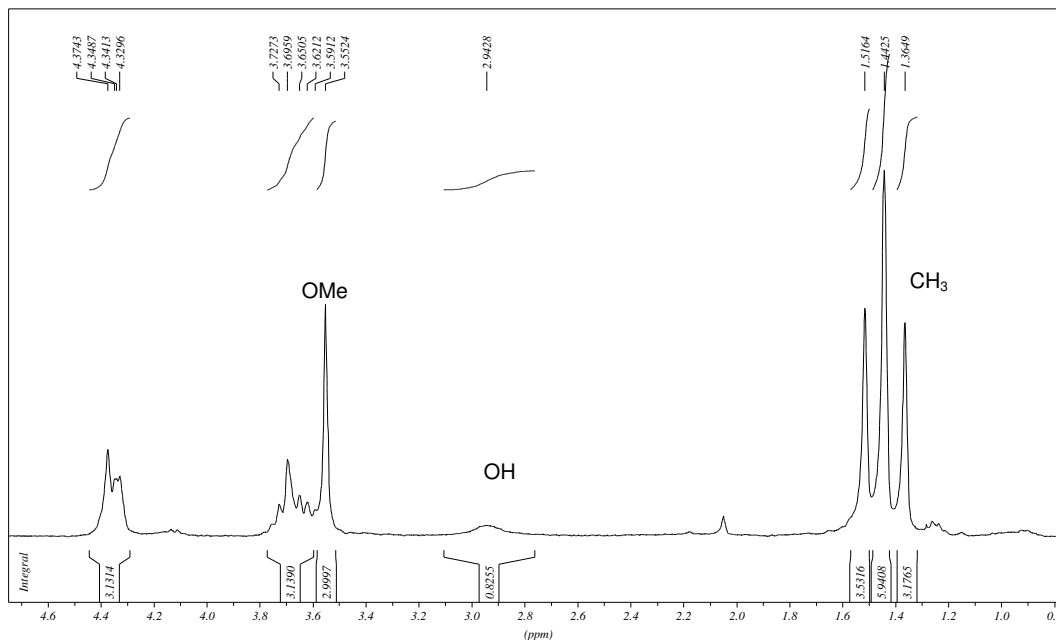


Figura 2.33 - Espectro de RMN de ^1H do composto **13** (CDCl_3 , 300 MHz).

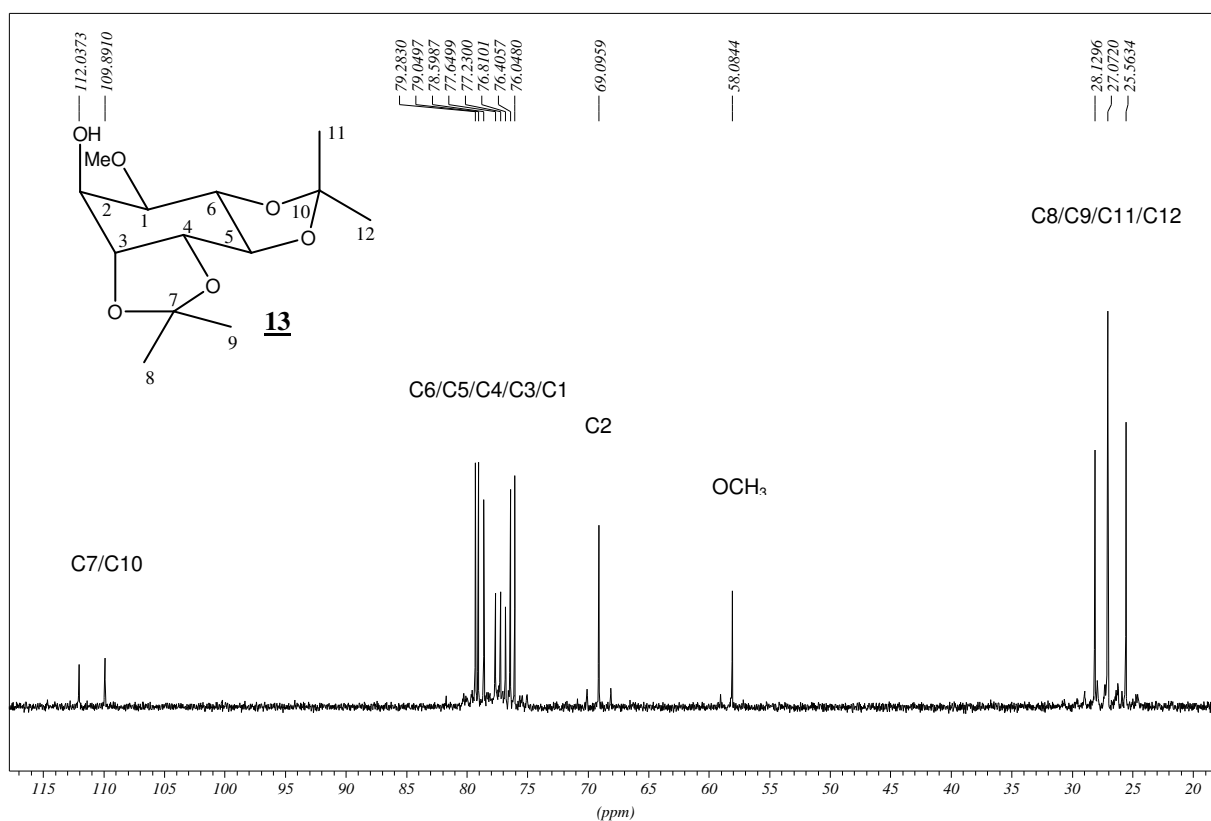
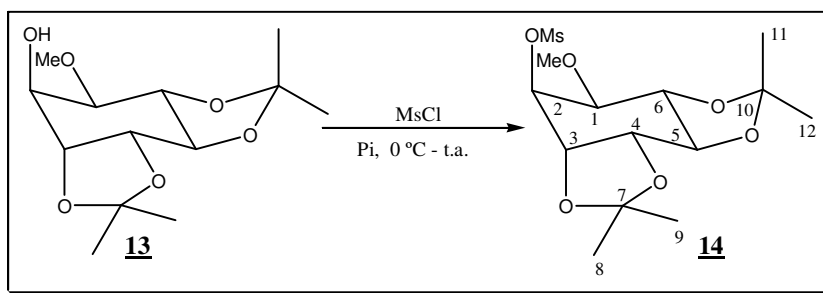


Figura 2.34 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **13** (CDCl_3 , 75 MHz).

2.3.8 Obtenção e caracterização do 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-2-O-metanossulfonil-1-O-metil-L-*quiro*-inositol **14**

O composto **14** foi preparado em 93% de rendimento pela adição lenta de cloreto de metanossulfonila no intermediário **13**, previamente solubilizado em piridina (Esquema 2.12). Após o término da reação foi realizada uma extração líquido-líquido em diclorometano e água. A fase orgânica foi evaporada e o resíduo formado foi purificado por coluna cromatográfica (eluente: hexano/acetato de etila 8:2), obtendo-se **14** como um sólido branco que foi caracterizado por ponto de fusão e análise de seus espectros de IV, RMN de ^1H e de ^{13}C .



Esquema 2.12 - Preparação do composto **14**.

Pela análise do espectro no IV do composto **14** (Figura 2.35) foi observada uma banda de absorção intensa em 1357 cm^{-1} correspondente a ligação $\text{O}=\text{S}=\text{O}$, indicando a presença do grupo mesila, além da ausência da banda referente ao estiramento da ligação $\text{O}-\text{H}$.

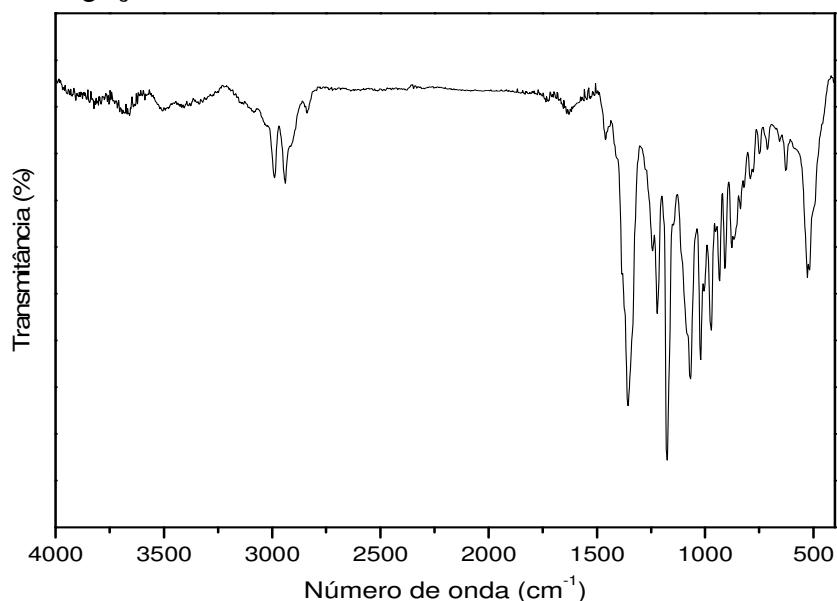


Figura 2.35 - Espectro de infravermelho de **14**.

No espectro de RMN de ^1H de **14** (Figura 2.36) observou-se o deslocamento do sinal da região de δ 4,3 para δ 5,2 referente ao hidrogênio H2, indicando um efeito de desblindagem provocado pelo grupo mesila, além de um simpleto (3H) em δ 3,1 correspondente aos hidrogênios do referido grupo. No espectro de RMN de ^{13}C de **14** (Figura 2.37) observou-se um sinal em δ 38,9 que pode ser atribuído ao carbono C_3 do grupo mesila. Verificou-se também o deslocamento do sinal referente ao carbono C2 para região mais distante do TMS, anteriormente em δ 69,1 ppm, evidenciando a mesilação da hidroxila do mesmo.

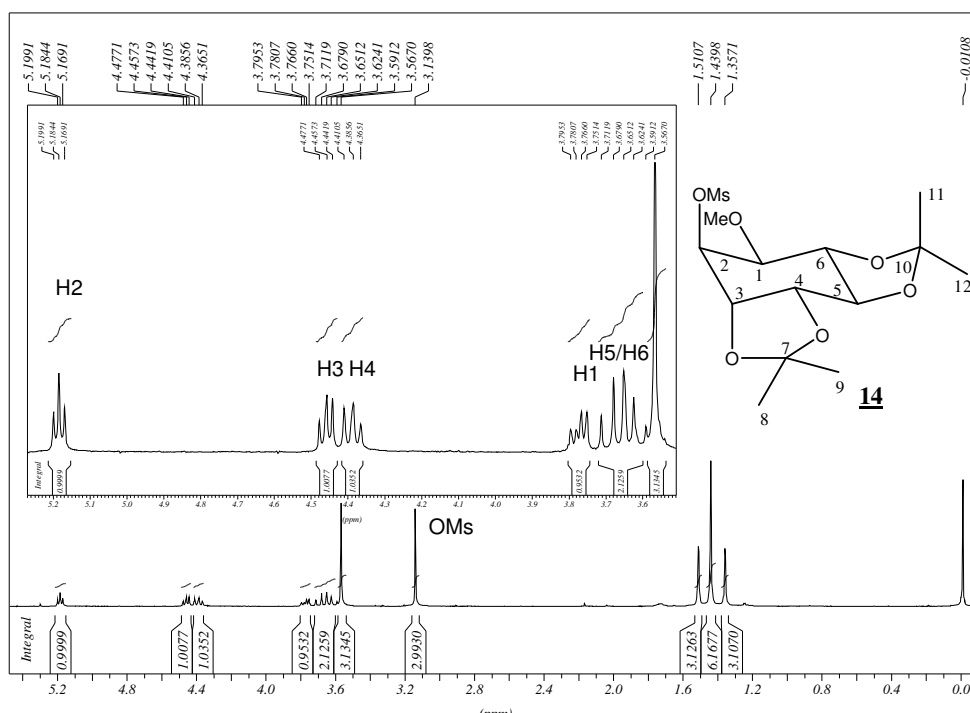


Figura 2.36 - Espectro de RMN de ^1H do composto **14** (CDCl_3 , 300 MHz).

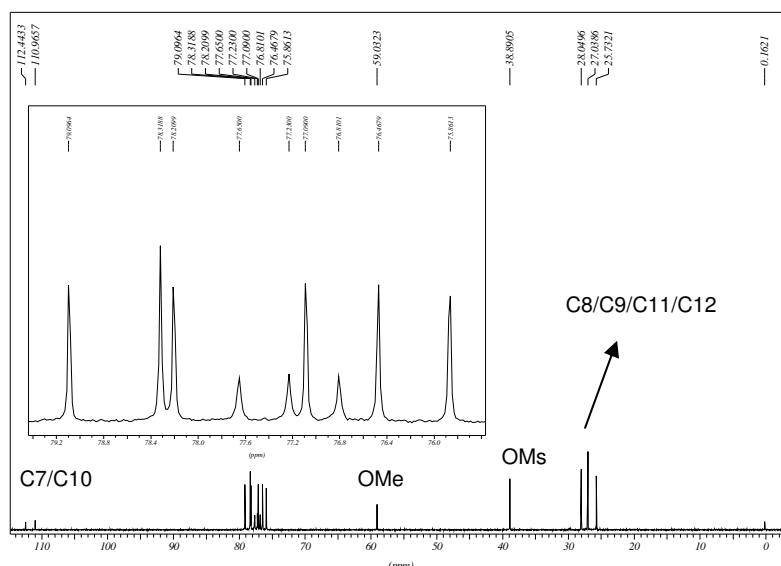
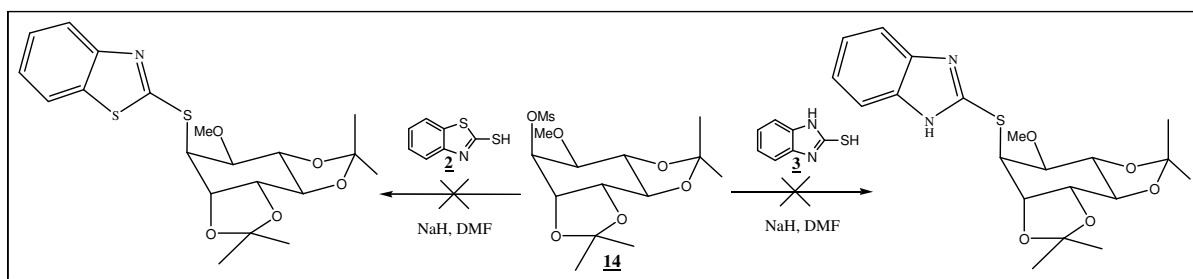


Figura 2.37 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **14** (CDCl_3 , 75 MHz).

2.3.9 Tentativa de substituição do grupo mesila de **14** pelos compostos 2-mercaptobenzotiazol **2** e 2-mercaptobenzimidazol **3**.

As tentativas de substituição do grupo mesila foram efetuadas a partir da reação do 2-mercaptobenzotiazol **2** e do 2-mercaptobenzimidazol **3**, respectivamente, com hidreto de sódio em DMF anidro durante 10 minutos com o intuito de preparar os respectivos sais de sódio. Em seguida, foi adicionado a essa solução o mesilato **14** e as reações foram mantidas sob agitação à 140 °C por 96 horas (Esquema 2.13). Nessas condições não foi observada a formação dos produtos desejados.



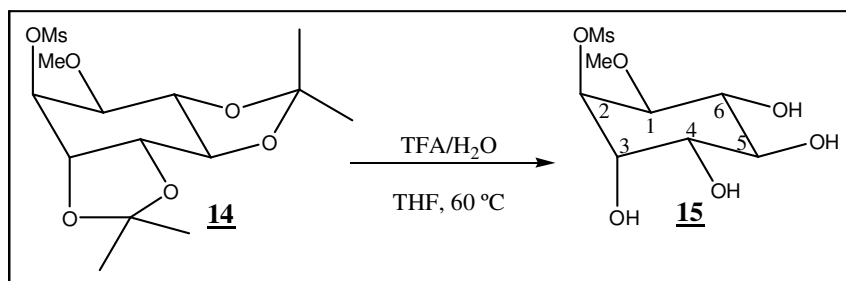
Esquema 2.13 - Tentativa de substituição do grupo mesila de **14**.

Novamente, tentando solucionar esse problema, utilizou-se como fonte de aquecimento um forno de microondas doméstico adaptado com um condensador de refluxo. Assim, seguindo o mesmo procedimento mostrado anteriormente para preparação dos compostos **11** e **12** (Esquema 2.10), as soluções foram submetidas a seis pulsos de 20 minutos na potência cinco do aparelho. Nessas condições também não foi observada a formação dos produtos, talvez por se tratar de uma substituição em um carbono secundário ou ainda pelo fato dos grupos isopropilidênicos promoverem impedimento estérico e rigidez no anel do inositol. Assim, optou-se pelo corte dos grupos protetores com o intuito de facilitar a reação de substituição.

2.3.10 Obtenção e caracterização do 2-O-metanossulfonil-1-O-metil-L-quirositol **15**

O composto **15** foi obtido pela adição de uma mistura de H₂O/ácido trifluoracético (TFA) no material **14** previamente solubilizado em tetraidrofurano. A

reação permaneceu sob agitação por 12 horas à 60 °C (Esquema 2.14). Após purificação por coluna cromatográfica, o tetrol **15** foi obtido em 89% de rendimento como um sólido branco que foi caracterizado por ponto de fusão e análise de seus espectros de IV, RMN de ^1H e de ^{13}C .



Esquema 2.14 - Preparação do composto **15**.

No espectro vibracional no infravermelho de **15** (Figura 2.38) observou-se a presença de uma banda larga e intensa de absorção em 3403 cm^{-1} que foi atribuída ao estiramento da ligação O-H, evidenciando a ocorrência da reação de desproteção. No espectro de RMN de ^1H de **15** (Figura 2.39) verificou-se a ausência dos sinais referentes aos hidrogênios isopropilidênicos e a presença de um simpleto em δ 3,2 (3H) indicando a permanência do grupo mesila na estrutura. No espectro de RMN de ^{13}C de **15** (Figura 2.40) podem-se observar os sinais entre δ 71,4 e 80,5 correspondentes aos seis carbonos do anel inositol, além de dois sinais em δ 38,8 e 59,1 referentes aos carbonos metílicos dos grupos mesila e metoxila, respectivamente.

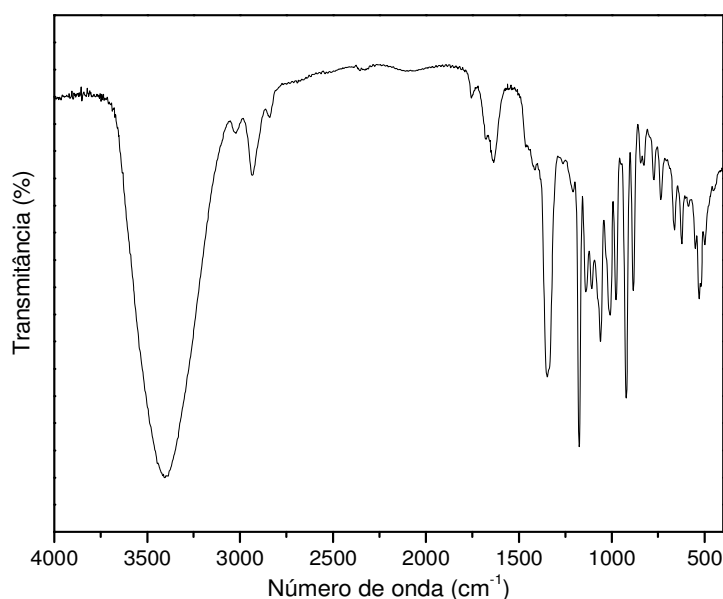


Figura 2.38 - Espectro de infravermelho de **15**.

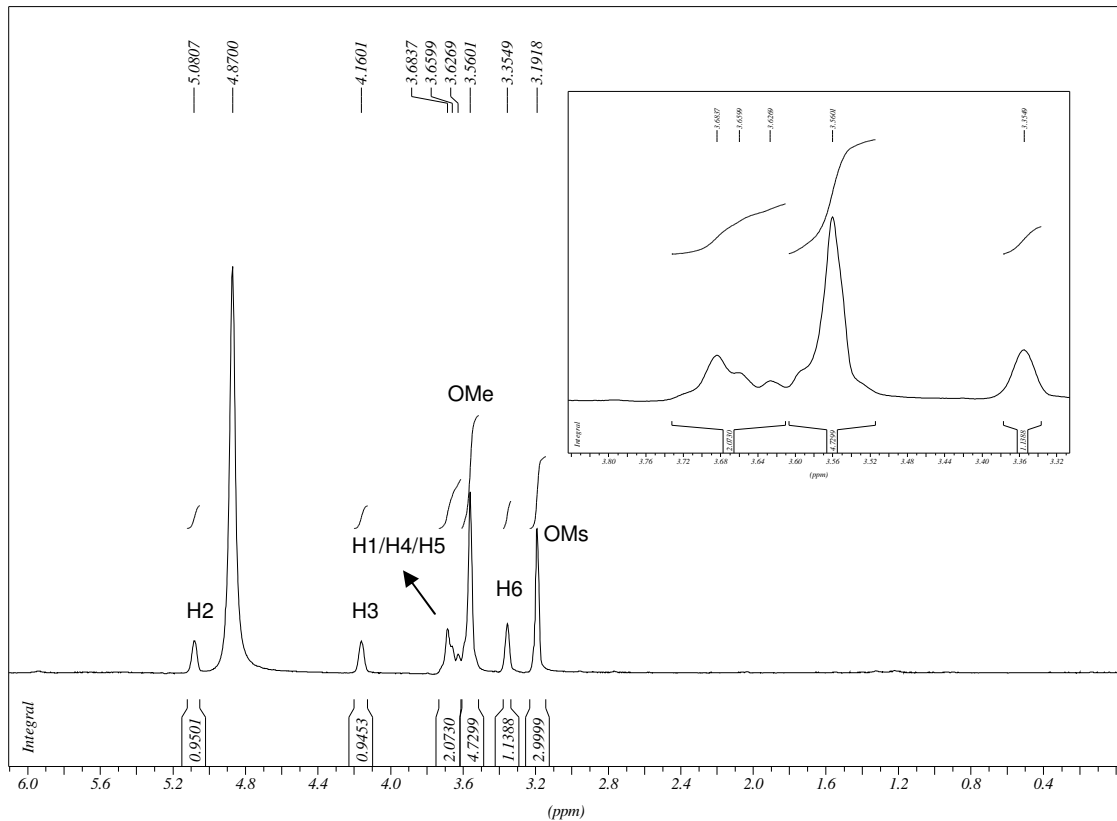


Figura 2.39 - Espectro de RMN de ^1H do composto **15** (CD_3OD , 300 MHz).

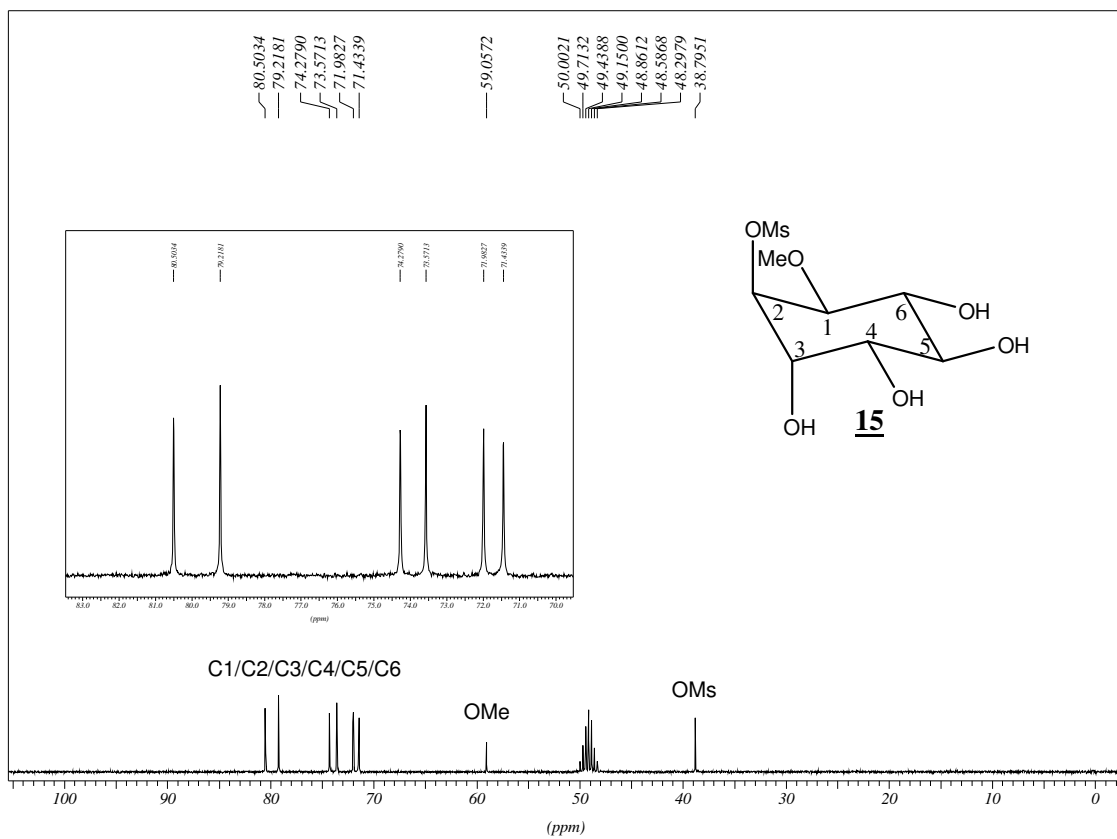
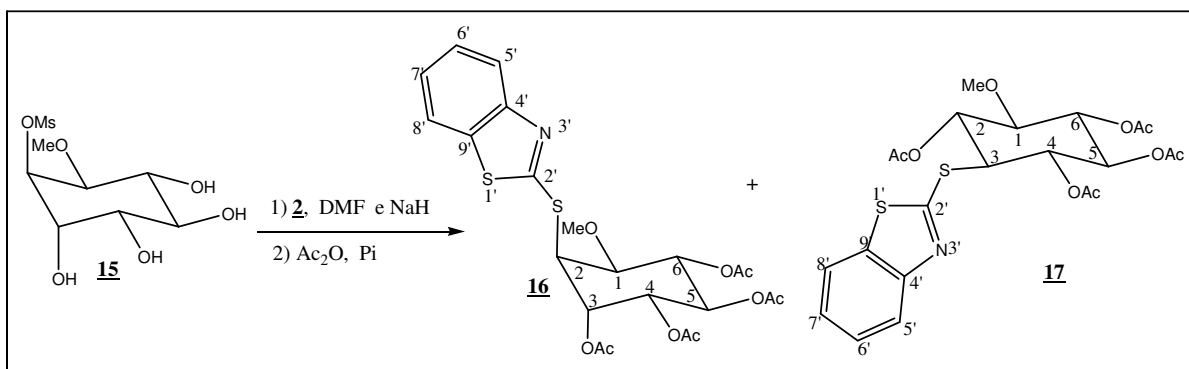


Figura 2.40 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **15** (CD_3OD , 75 MHz).

2.3.11 Síntese e caracterização do 3,4,5,6-tetra-O-acetil-2-desoxi-2-S-(2'-mercaptobenzotiazol)-1-O-metil-L-*quiro*-inositol 16 e do 3,4,5,6-tetra-O-acetil-2-desoxi-2-S-(2'-mercaptobenzotiazol)-1-O-metil-scilo-inositol 17.

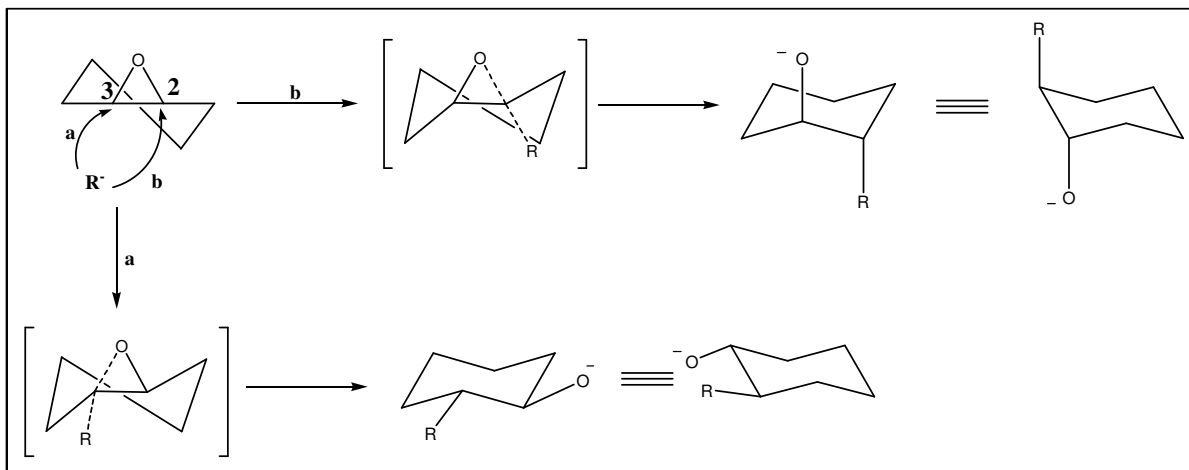
Para a síntese dos compostos 16 e 17 inicialmente foi efetuada a reação do 2-mercaptobenzotiazol 2 com hidreto de sódio em DMF anidro durante 10 minutos para que o correspondente sal sódico fosse formado. Essa mistura foi adicionada a uma solução do mesilato 15 em DMF anidro. A reação permaneceu em aquecimento por 48 horas à 140 °C levando a formação de diferentes subprodutos com Rfs próximos, que dificultou a purificação do produto desejado. Diante desse problema, achou-se conveniente promover uma peracetilação, *in situ*, através da adição de anidrido acético (excesso) e piridina a 0 °C (Esquema 2.15).



Esquema 2.15 - Preparação dos compostos 16 e 17.

Após extração líquido-líquido em diclorometano e água, a fase orgânica foi evaporada e o resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (eluente: diclorometano). Os compostos 16 e 17 foram obtidos como sólidos brancos em 34% e 23% de rendimento, respectivamente, e foram caracterizados por ponto de fusão e análise de seus espectros de IV, RMN de ¹H e de ¹³C e massas.

Uma explicação para a obtenção dos compostos 16 e 17 é a formação de um intermediário epóxido, onde a abertura de tal composto pode ocorrer de duas maneiras, como pode ser visto no Esquema 2.16. O ataque nucleofílico na posição 2 conduz a formação do produto transdiaxial, enquanto que o ataque na posição 3 fornece o produto transdiequatorial.



Esquema 2.16 - Mecanismo de abertura do intermediário epóxido.

No espectro vibracional no infravermelho de **16** (Figura 2.41) observou-se a presença de bandas de absorção em 3061 e 2942 cm^{-1} correspondentes aos estiramentos das ligações C-H de aromático e alifático, além da ausência da banda intensa de absorção em 3401 cm^{-1} referente a ligação O-H e a presença de uma banda de grande intensidade em 1755 cm^{-1} correspondente ao estiramento C=O, evidenciando a acetilação do composto.

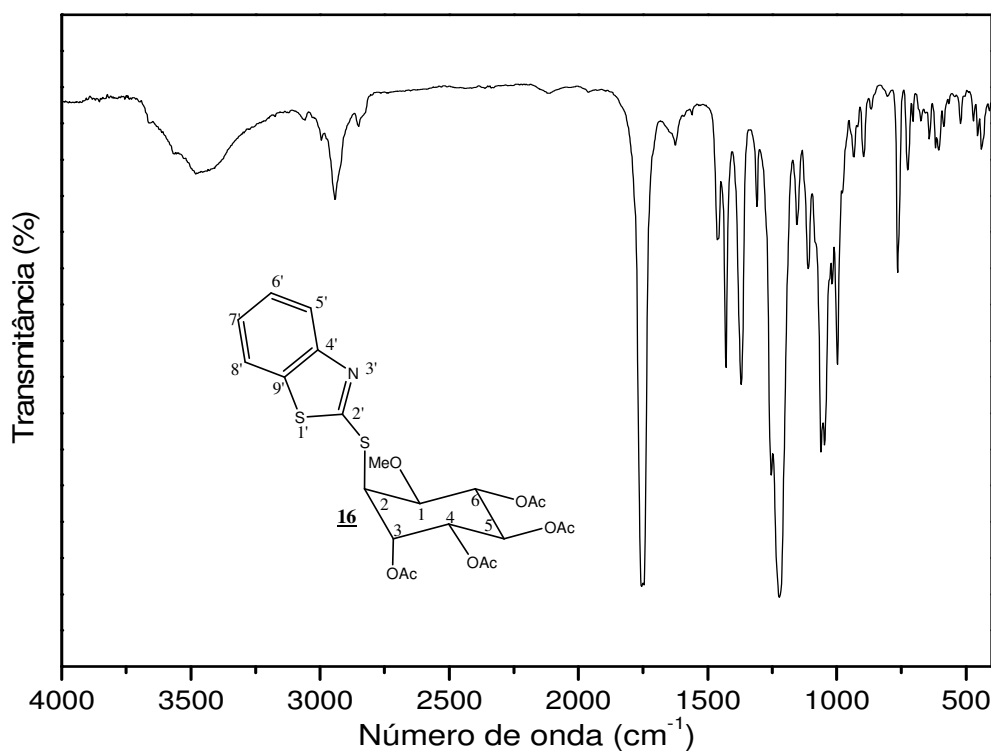


Figura 2.41 - Espectro no infravermelho de **16**.

No espectro de RMN de ^1H de **16** (Figura 2.42) observou-se a presença de quatro simpletos (12H) entre δ 1,9 e 2,2 correspondentes aos hidrogênios do CH_3 dos grupos acetila. Verificou-se, ainda, um duplete duplo em δ 4,0 atribuído a H1 com constantes de acoplamento $J_{1,2} = 4,5$ Hz e $J_{1,6} = 9,5$ Hz. Além disso, o tripleto em δ 5,0 referente a H2 também possui uma pequena constante de acoplamento ($J_{2,1} = J_{2,3} = 4,5$ Hz), evidenciando a entrada do grupo mercaptobenzotiazol na posição C2 em axial. A atribuição dos demais sinais foi realizada com auxílio do mapa de contornos COSY (Figura 2.44).

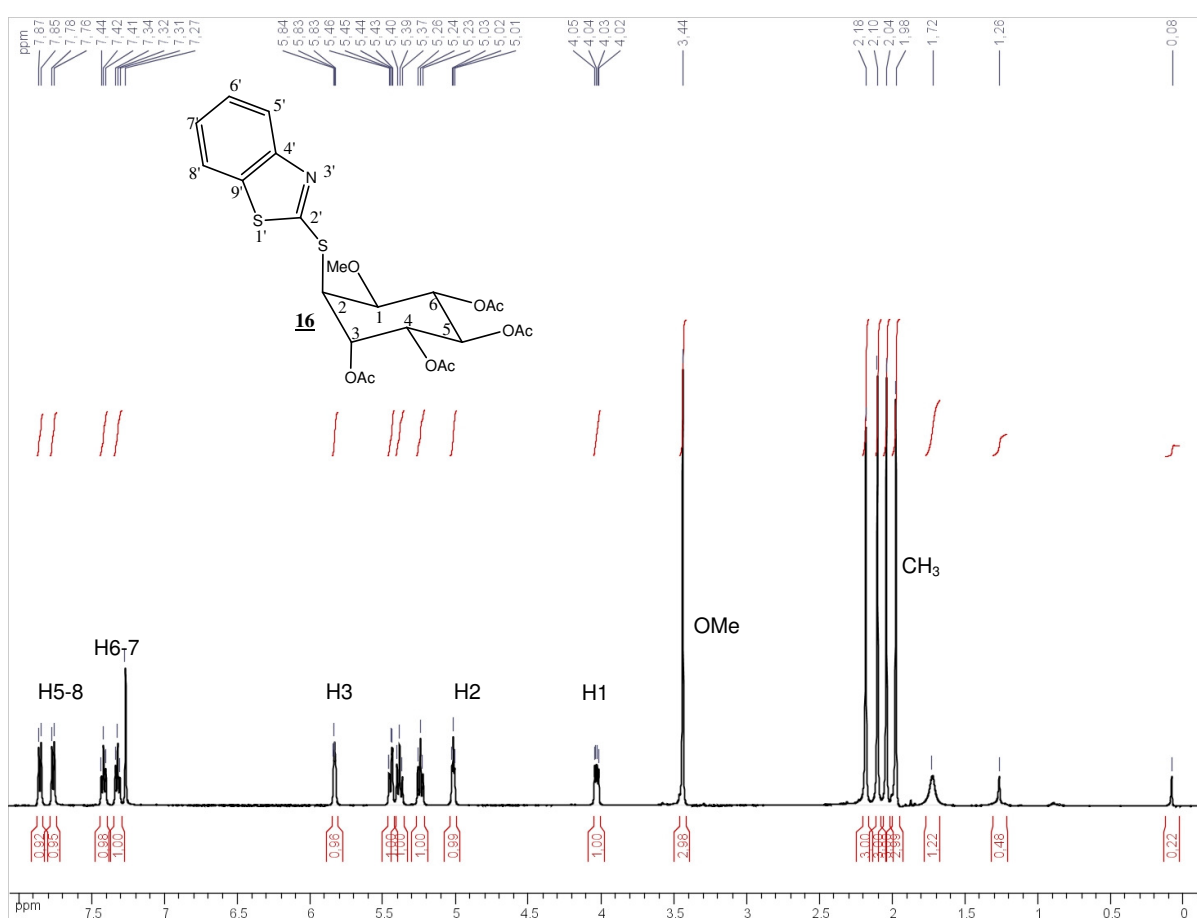


Figura 2.42 - Espectro de RMN de ^1H do composto **16** (CDCl_3 , 500 MHz).

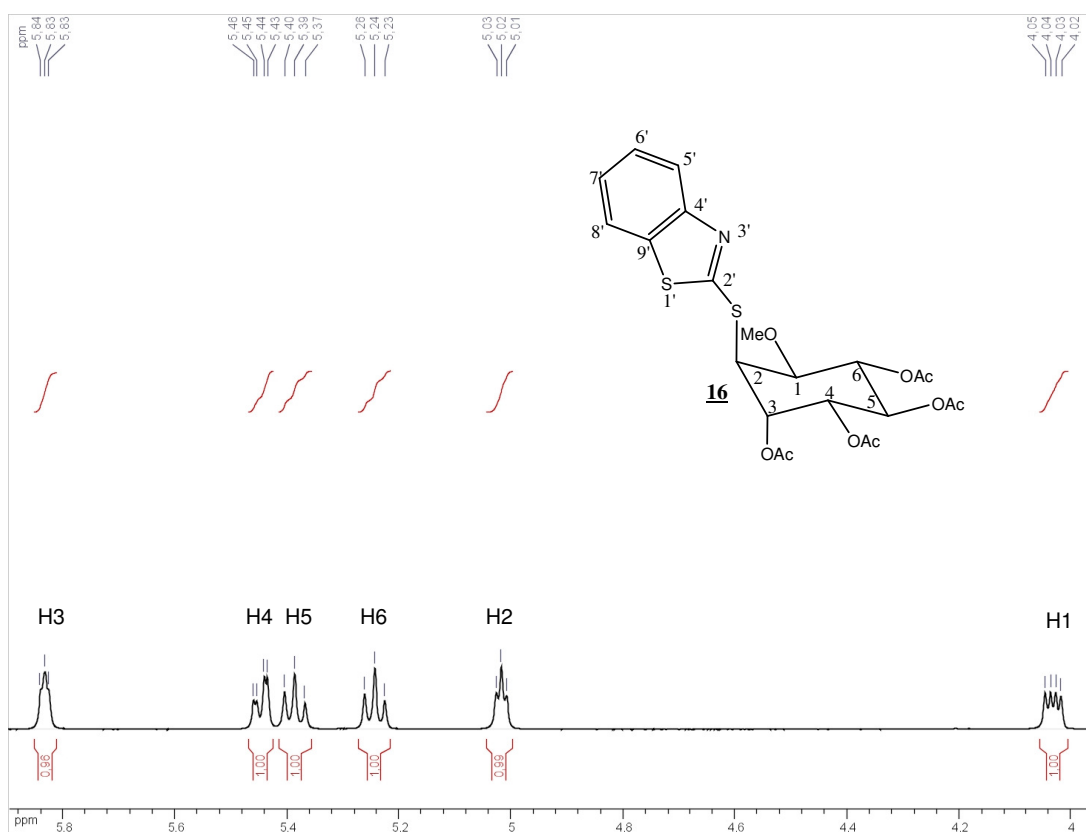


Figura 2.43 - Expansão do RMN de ^1H do composto **16**.

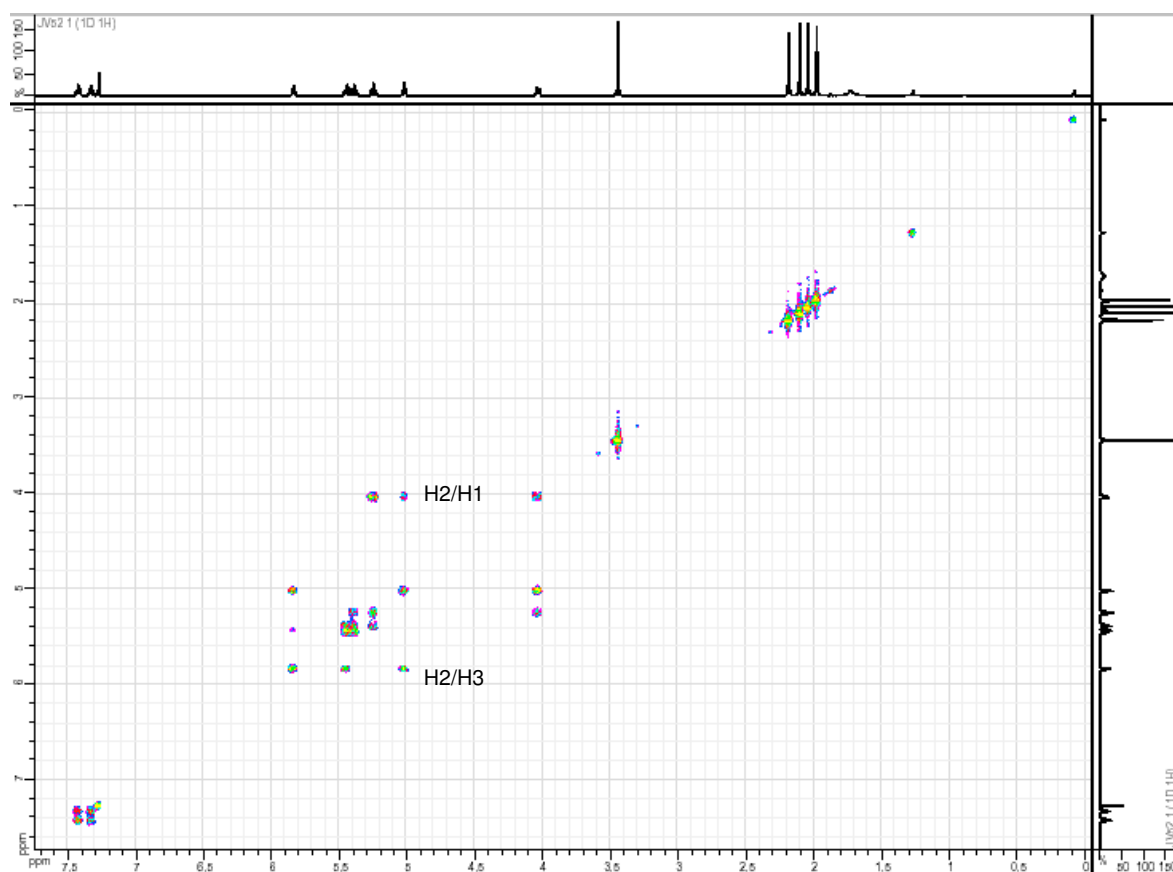


Figura 2.44 - Mapa de contornos COSY de **16** (CDCl_3 , 500 MHz).

Pelo espectro de RMN de ^{13}C de **16** (Figura 2.45) foi possível observar um sinal em δ 46,9 atribuído a C2, três sinais entre δ 69,5 e 70,2 correspondentes aos carbonos C3, C4 e C5 e, ainda, um sinal em δ 71,9 referente ao carbono C6. Os sinais de carbono foram atribuídos com o auxílio do mapa de contornos HMQC (Figura 2.46), possibilitando identificar, dentre outros, o sinal de C1 que se encontra na mesma região do sinal do solvente.

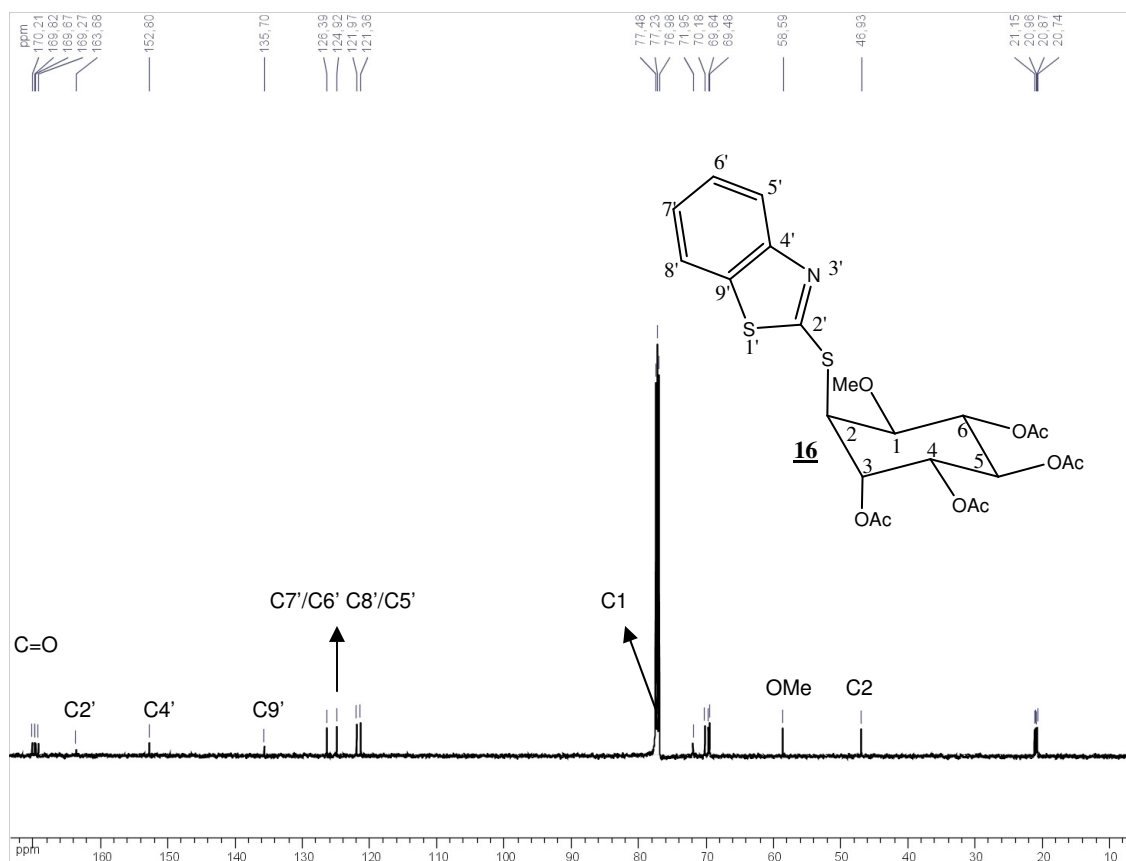


Figura 2.45 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **16** (CDCl_3 , 125 MHz).

No espectro de massas de alta resolução do composto **16** (Figura 2.47) verificou-se a presença de um pico referente ao íon molecular em 534,0873 que corresponde à fórmula mínima $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_9\text{S}_2\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}^+$], cujo valor calculado é igual a 534,0863.

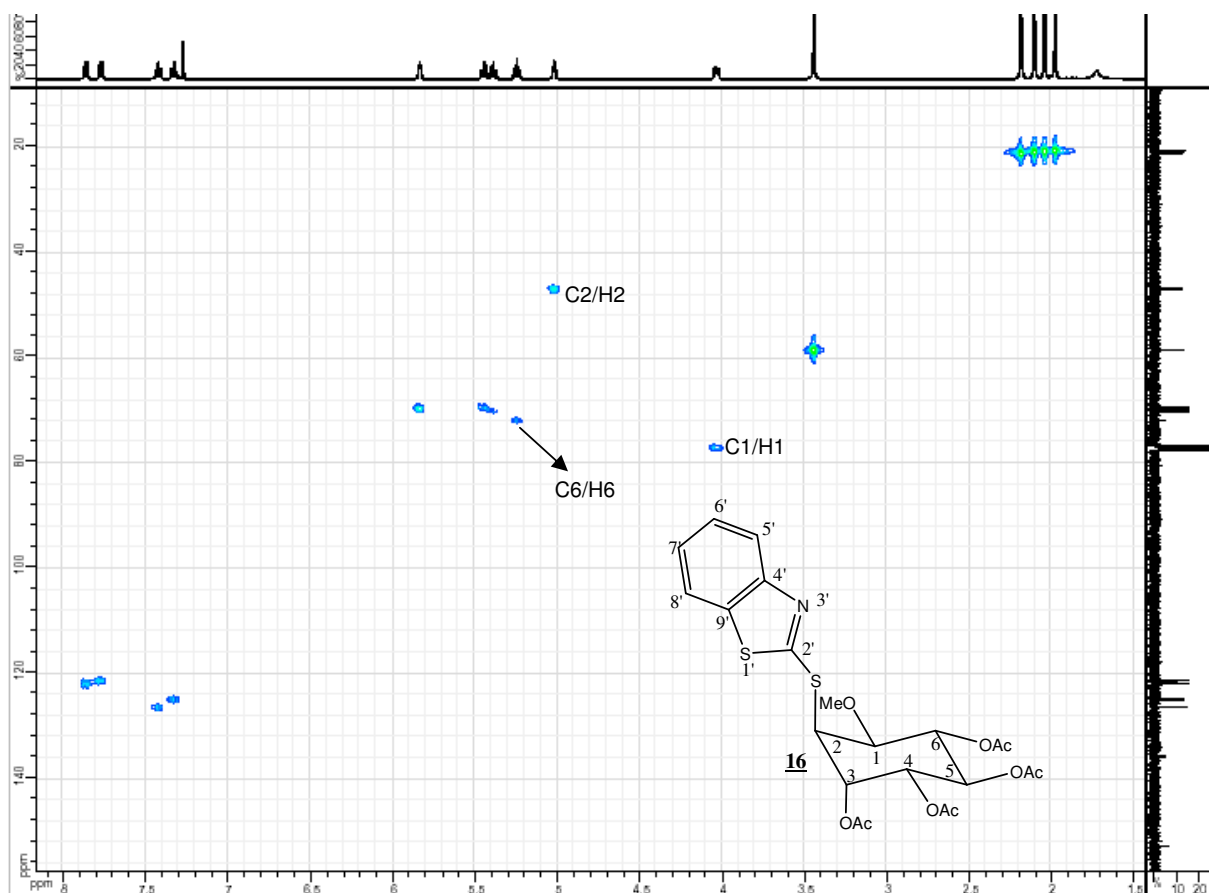


Figura 2.46 - Mapa de contornos HMBC de **16** (CDCl_3 , 500 MHz).

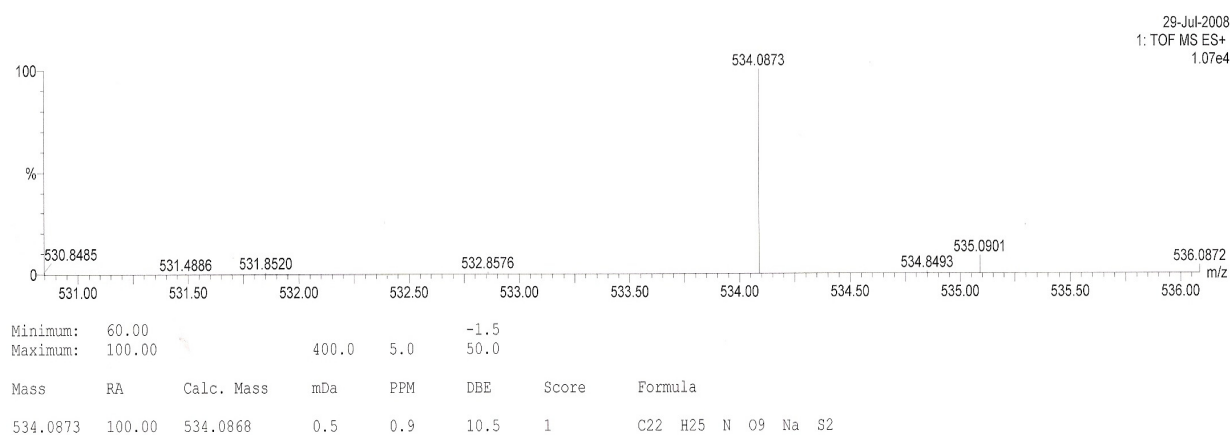


Figura 2.47 - Espectro de massas de **16**.

No espectro vibracional no infravermelho de **17** (Figura 2.48) foi possível observar a presença de bandas de absorção em 3065 e 2946-2926 cm^{-1} correspondentes aos estiramentos das ligações C-H de aromático e alifático, respectivamente, além da presença de uma banda de grande intensidade em 1756 cm^{-1} referente ao estiramento C=O.

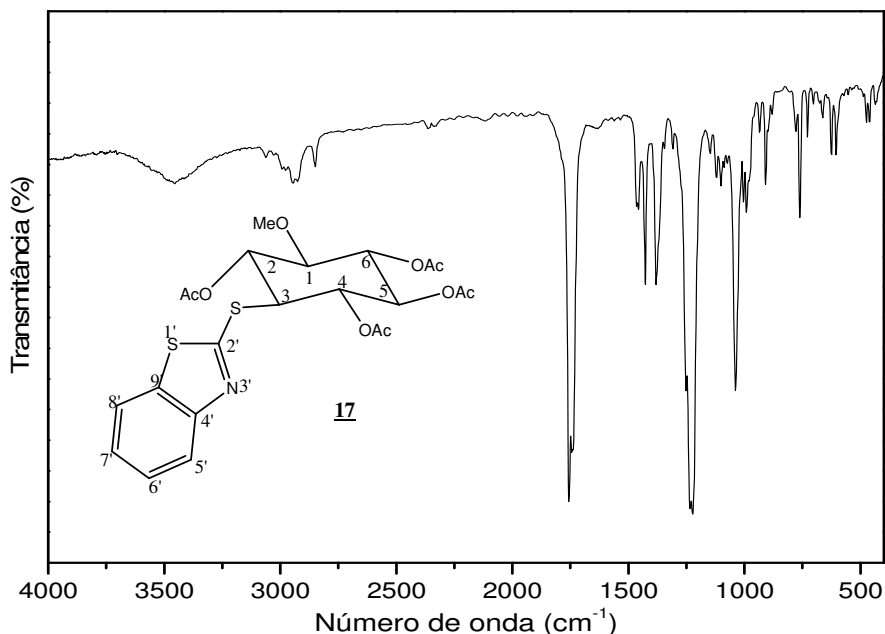


Figura 2.48 - Espectro no infravermelho de **17**.

A análise do espectro de RMN de ^1H de **17** (Figura 2.49) permitiu a atribuição do sinal de ressonância do H3 como um tripleto em δ 4,2, devido a sua multiplicidade, constante de acoplamento típica de hidrogênios axiais ($J = 11,0$ Hz) e o deslocamento para região mais próxima do TMS.

O sinal correspondente ao H1 em δ 3,6 foi atribuído por meio da análise do mapa de contornos HMBC (Figura 2.51) pela observação da correlação 3J deste sinal em δ 3,6 com o sinal do carbono da metoxila (δ 60,4). Os sinais dos demais hidrogênios foram determinados por meio da análise do mapa de contornos COSY (Figura 2.52). A análise deste foi feita tendo-se como partida o sinal correspondente ao hidrogênio H1 em δ 3,6 estabelecendo-se, então, por intermédio das correlações, as conectividades entre os hidrogênios H1/H2, H3/H4, H4/H5 e H5/H6. Esses dados sugerem fortemente a entrada do grupo mercaptobenzotiazol na posição C3 em equatorial.

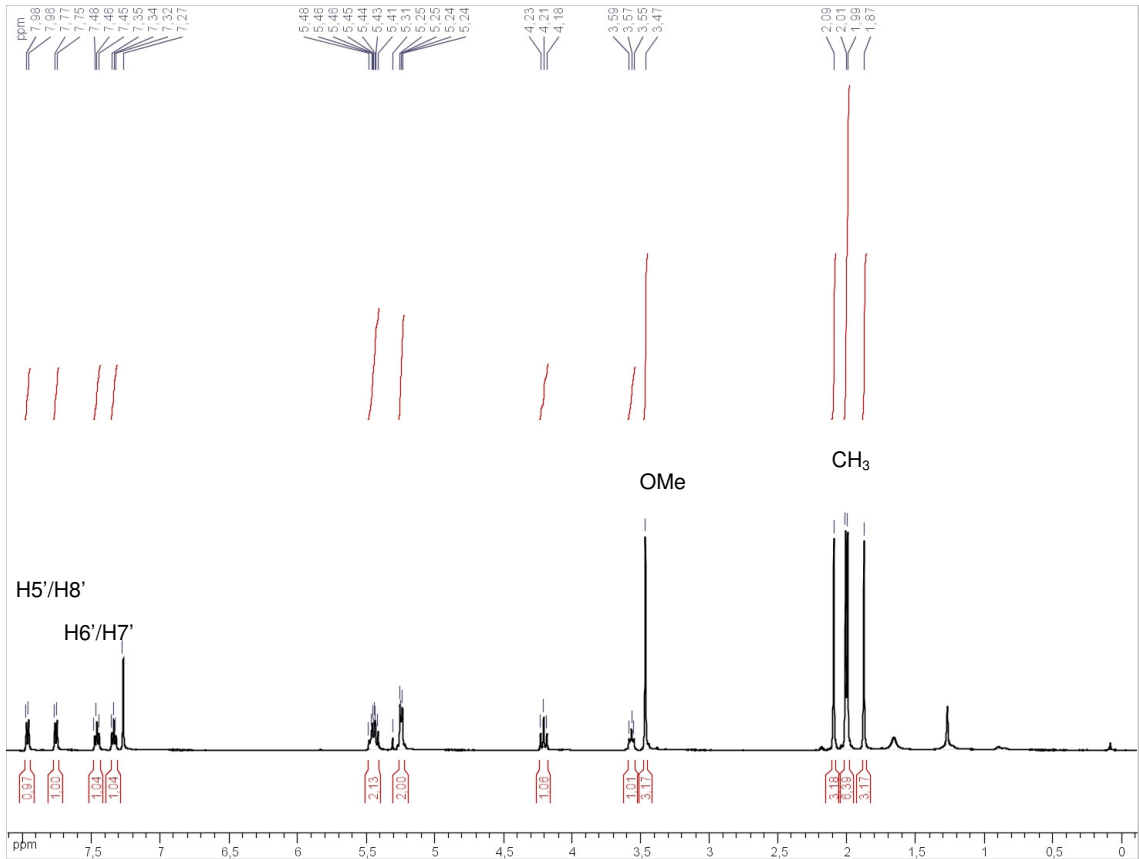


Figura 2.49 - Espectro de RMN de ^1H do composto **17** (CDCl_3 , 500 MHz).

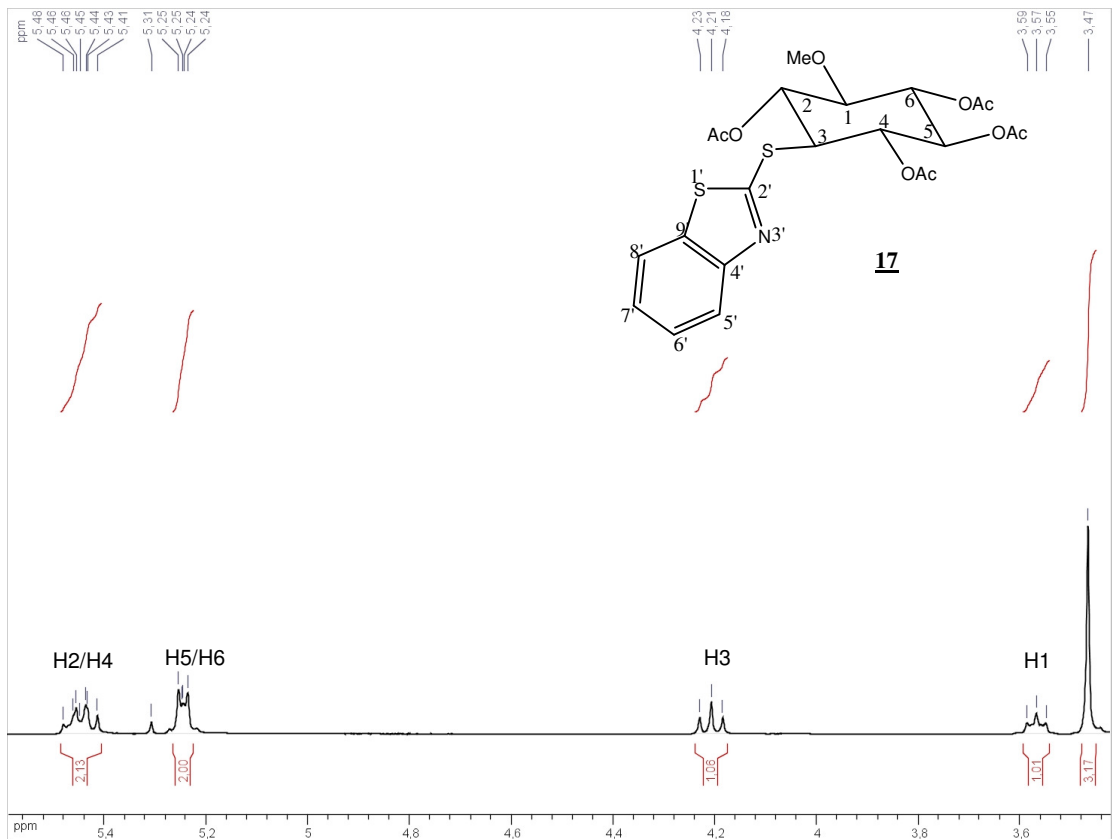


Figura 2.50 - Expansão do espectro de RMN de ^1H do composto **17**.

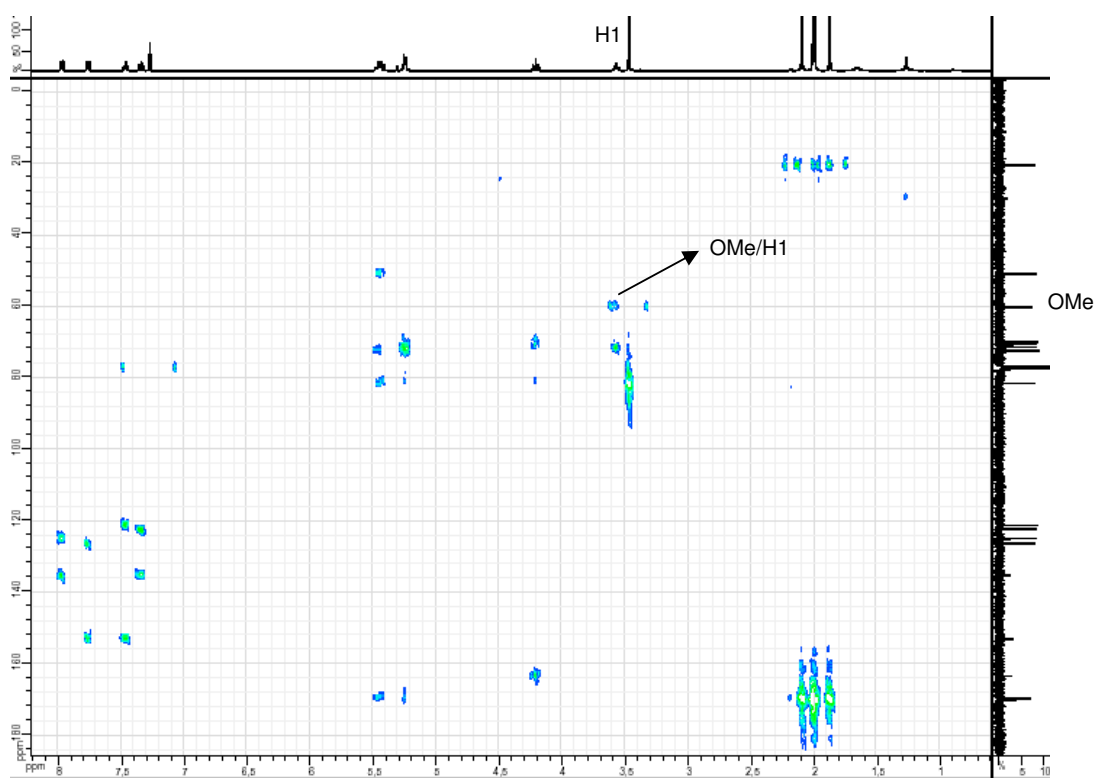


Figura 2.51 - Mapa de contornos HMBC de **17** (CDCl₃, 500 MHz).

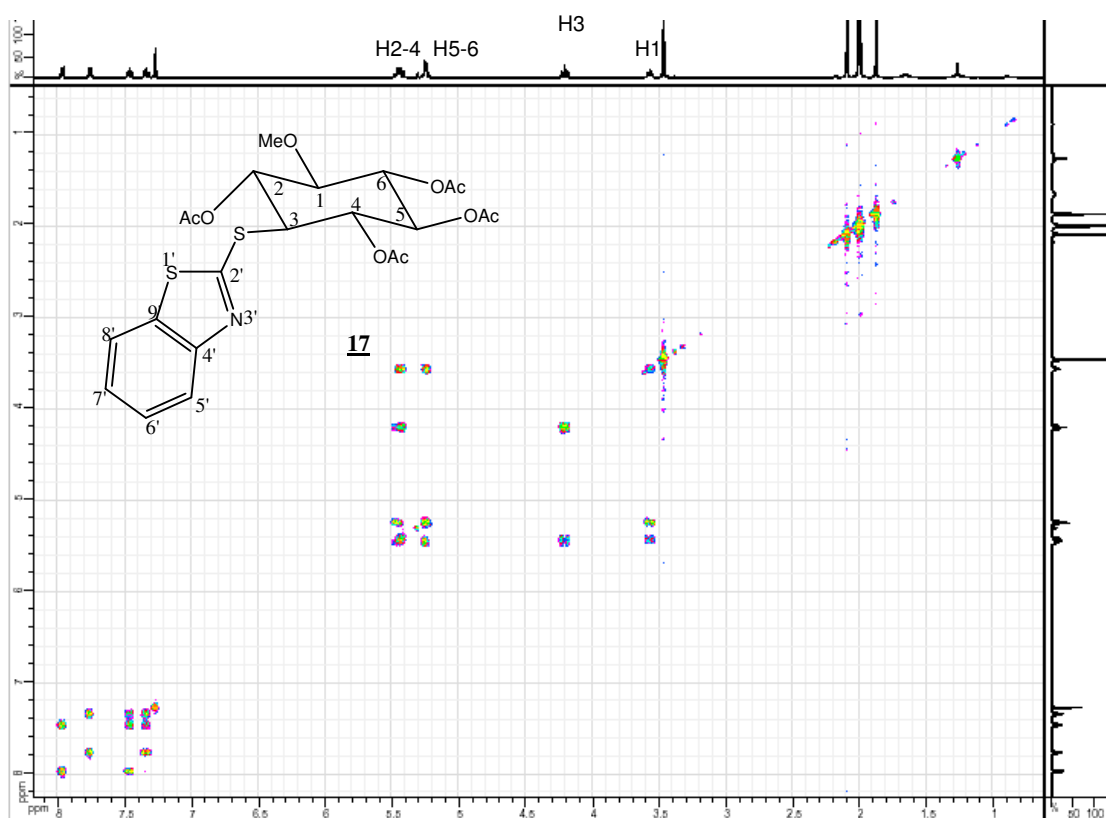


Figura 2.52 - Mapa de contornos COSY de **17** (CDCl₃, 500 MHz).

Pelo espectro de RMN de ^{13}C de **17** (Figura 2.53), com o auxílio do mapa de contornos HMQC (Figura 2.54), podem-se observar os sinais entre δ 20,6 e 20,9 correspondentes aos carbonos metílicos dos grupos acetila; um sinal em δ 51,1 atribuído a C3, e um sinal em δ 60,4 referente ao carbono metoxílico. Foi possível atribuir também os sinais entre δ 70,0 – 72,6 referentes aos carbonos C2, C4, C5 e C6 da unidade inositol, o sinal em δ 81,6 referente a C1, além dos sinais da porção benzotiazólica.

No espectro de massas de alta resolução do composto **17** (Figura 2.55) foi observada a presença de um pico de massa 534,0876 que corresponde à fórmula mínima $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_9\text{S}_2\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}^+$], cujo valor calculado é igual a 534,0868.

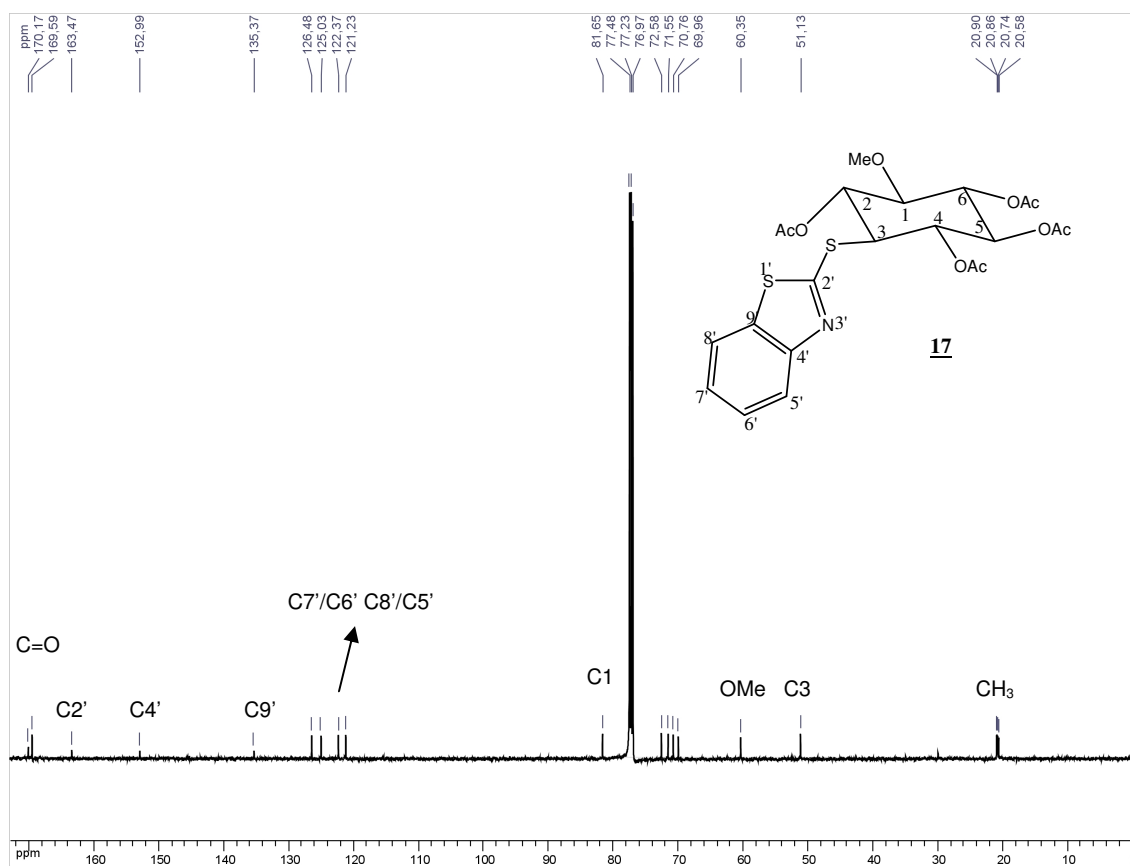


Figura 2.53 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **17** (CDCl_3 , 125 MHz).

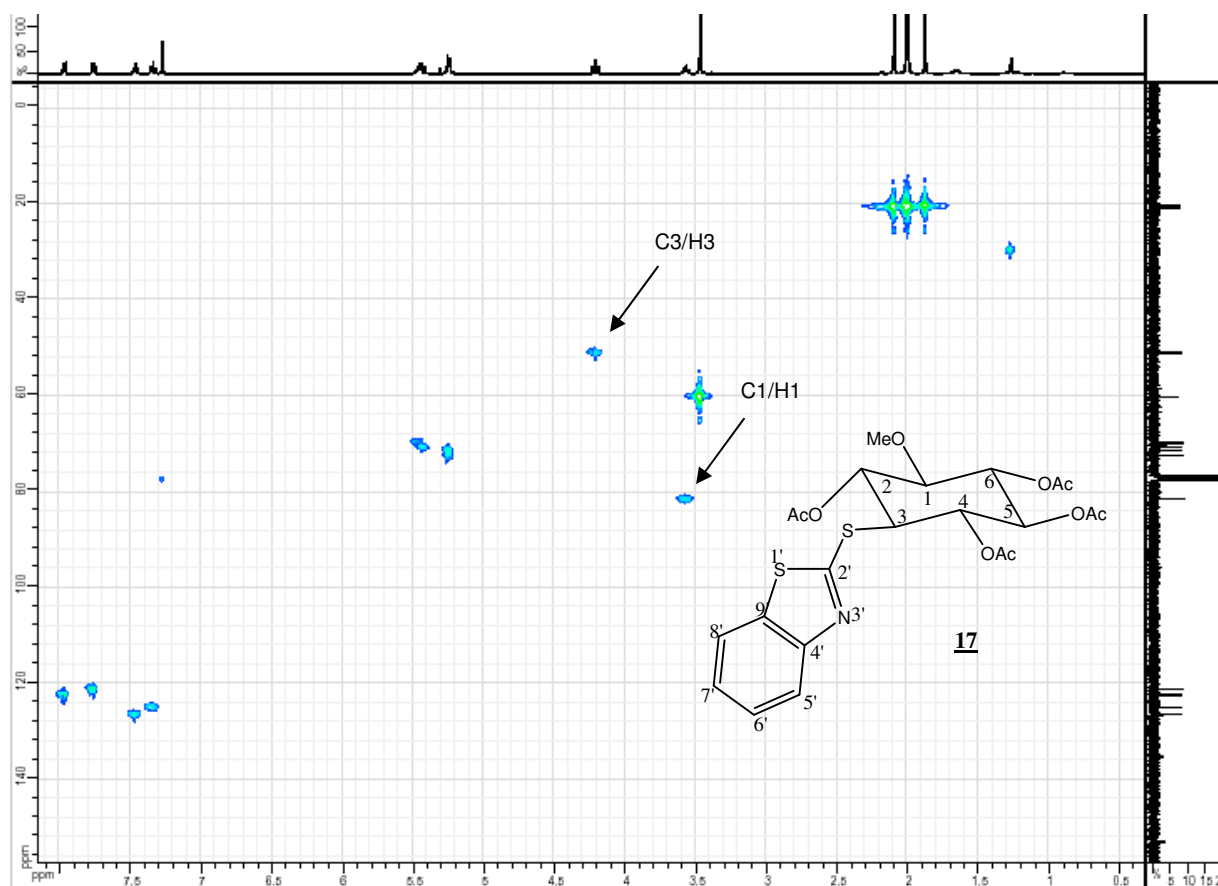


Figura 2.54 - Mapa de contornos HMBC de **17** (CDCl_3 , 500 MHz).

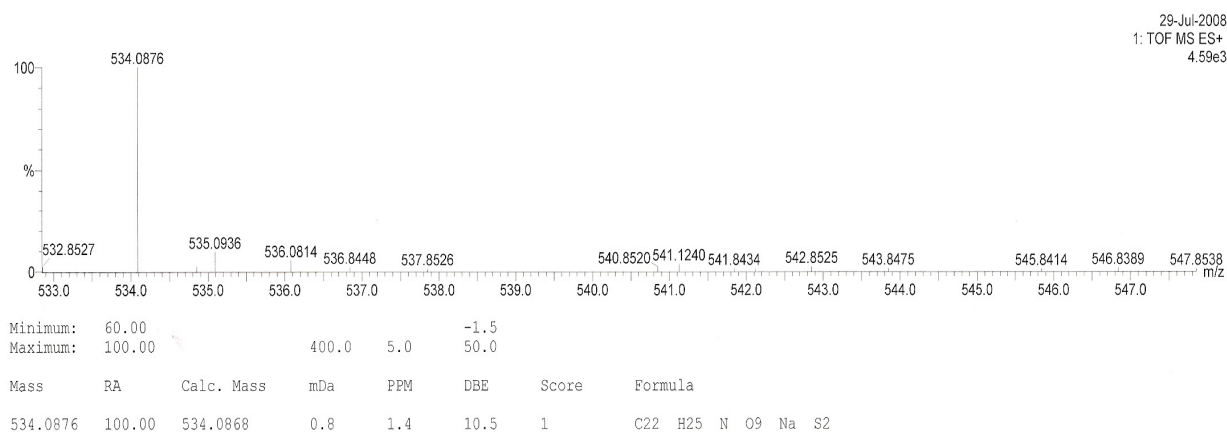
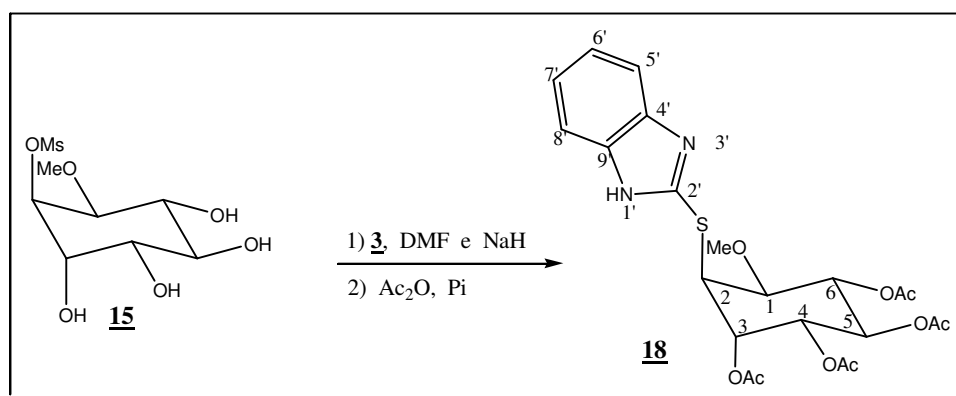


Figura 2.55 - Espectro de massas de **17**.

2.3.12 - Obtenção e caracterização do 3,4,5,6-tetra-O-acetil-2-desoxi-2-S-(2'-mercaptobenzimidazol)-1-O-metil-L-*qui*ro-inositol **18**.

Para a obtenção do composto **18**, foi efetuada a reação do 2-mercaptobenzimidazol **3** com hidreto de sódio em DMF anidro durante 10 minutos para que o sal sódico fosse formado. Essa mistura foi adicionada à uma solução do mesilato **15** em DMF anidro. A reação permaneceu em aquecimento por 48 horas à 110 °C. Em seguida, promoveu-se uma peracetilação *in situ*, através da adição de anidrido acético (excesso) e piridina à 0 °C (Esquema 2.17). A reação permaneceu sob agitação magnética a temperatura ambiente por 24 horas.



Esquema 2.17 - Preparação do composto **18**.

Após extração líquido-líquido em diclorometano e água, a fase orgânica foi evaporada e o resíduo purificado por coluna cromatográfica (eluente: hexano/acetato de etila 7:3). O composto **18** foi obtido com 33% de rendimento e caracterizado por ponto de fusão e análise de seus espectros de IV, RMN de ^1H e de ^{13}C e massas. Juntamente com o composto **18** foi obtido um produto que por meio da análise do seu espectro de RMN de ^1H sugeriu-se ser um produto de eliminação pois apresentou, além dos sinais na região de aromático, apenas cinco hidrogênios na região do inositol, sendo que um deles encontra-se próximo de δ 6,3, região característica de sinais de hidrogênios de olefinas. Por não termos dados suficientes para atribuímos sua estrutura, achou-se conveniente não apresentar esse composto.

No espectro vibracional no infravermelho de **18** (Figura 2.56) observaram-se a presença de bandas de absorção em 3024 e 2961 – 2931 cm^{-1} correspondentes aos estiramentos das ligações C-H de aromático e alifático, a presença de uma

banda de grande intensidade em 1754 cm^{-1} correspondente ao estiramento C=O, além da ausência da banda intensa de absorção referente a ligação O-H, presente no material de partida.

A análise do espectro de RMN de ^1H de **18** (Figura 2.57), auxiliado pelo mapa de contornos COSY (Figura 2.59) e por comparação com os espectros do composto **16**, permitiu inferir que o ataque ocorreu na posição C2 do intermediário epóxido (Esquema 2.16, pág. 68) formado durante a reação, conduzindo conseqüentemente a formação do produto transdiaxial. Isso pode ser justificado pelo fato do sinal referente a H2 (δ 4,9) estar mais próximo do TMS, e ter se apresentado como um sinal largo (sl), característica de uma pequena constante de acoplamento, evidenciando a posição equatorial para esse hidrogênio.

Através da análise do espectro de RMN de ^{13}C (Figura 2.60), com o auxílio dos mapas de contornos HMQC (Figura 2.61) e HMBC (Figura 2.62), foi possível atribuir o sinal em δ 47,7 a C2, três sinais entre δ 69,4 e 69,9 correspondentes aos carbonos C3, C4 e C5 e, ainda, um sinal em δ 71,8 referente ao carbono C6.

Assim como ocorreu com o composto **16**, o sinal referente a C1 encontrou-se na mesma região do sinal do solvente. No espectro de massas de alta resolução do composto **18** (Figura 2.63) verificou-se a presença de um pico referente ao íon molecular em 517,1257 que corresponde à fórmula mínima $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_9\text{SNa}$ [$M + \text{Na}^+$], cujo valor calculado é igual a 517,1257.

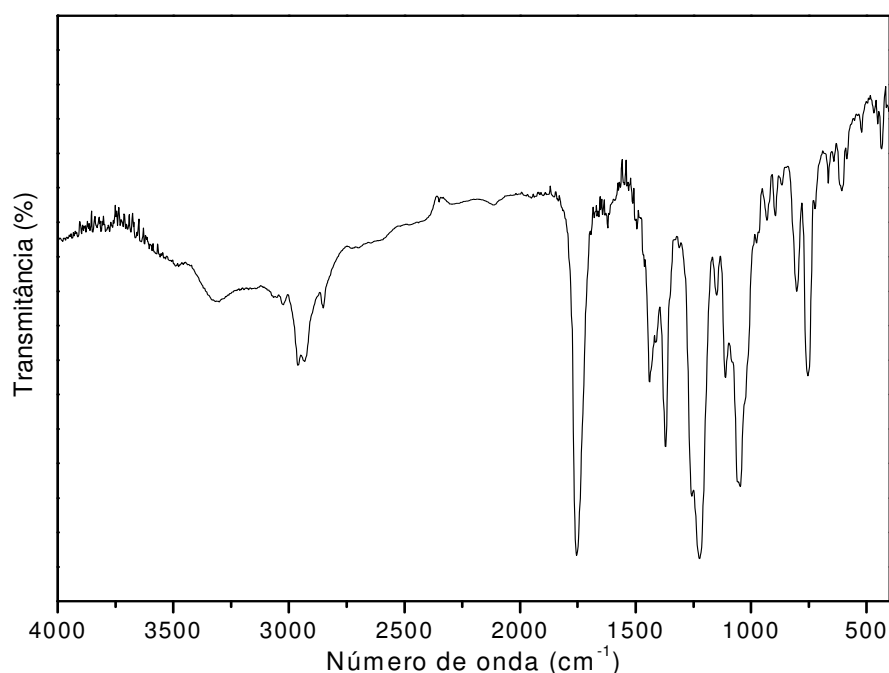


Figura 2.56 - Espectro no infravermelho de **18**.

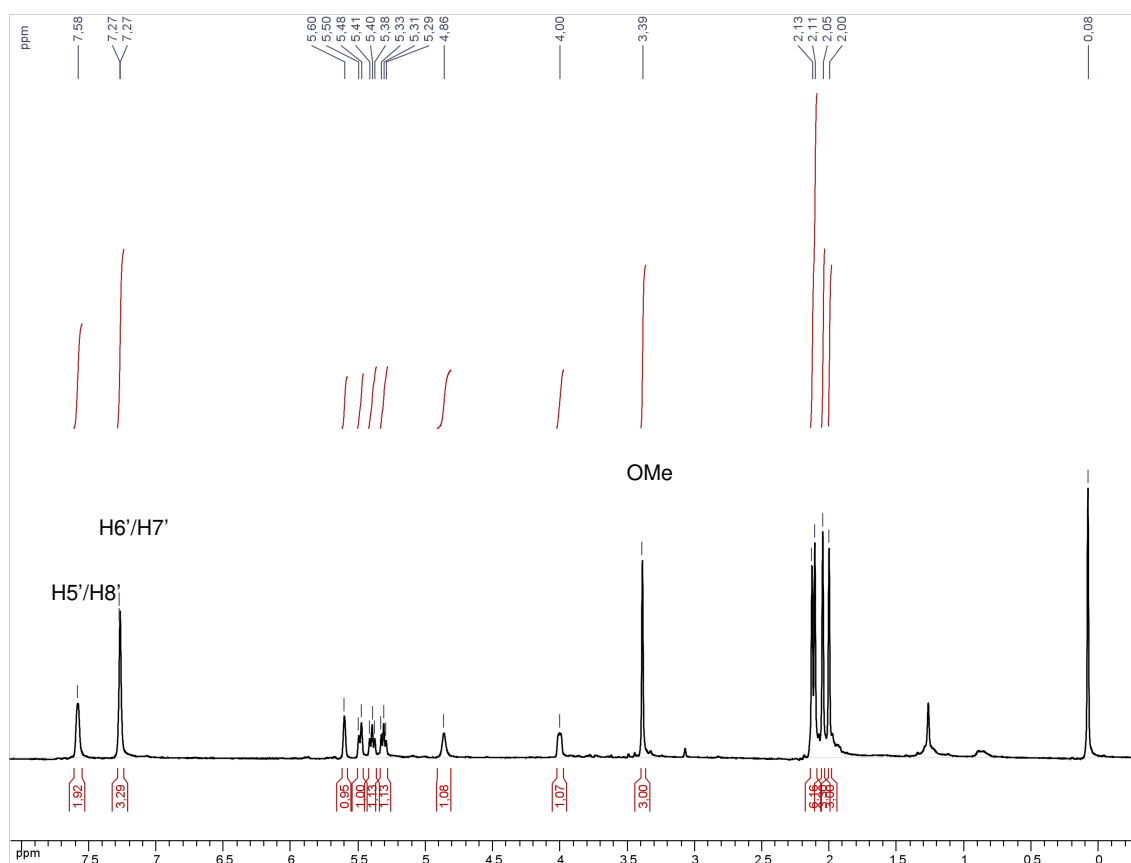


Figura 2.57 - Espectro de RMN de ^1H do composto **18** (CDCl_3 , 500 MHz).

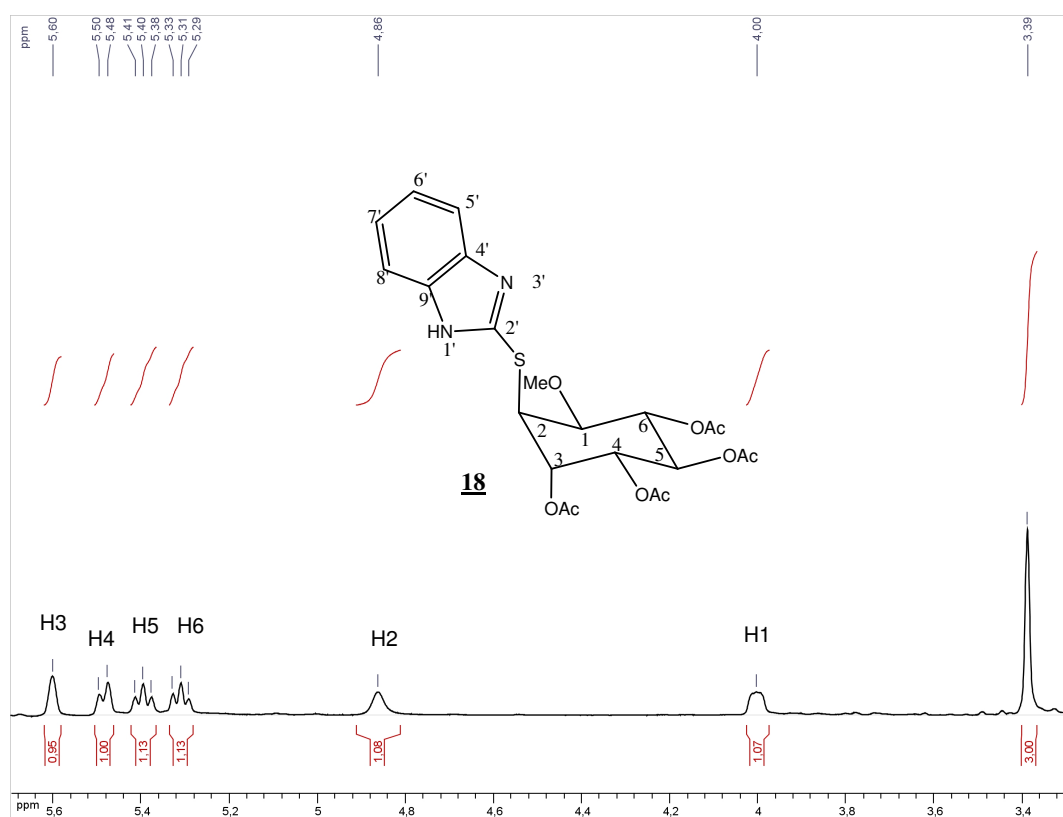


Figura 2.58 - Expansão do RMN de ^1H do composto **18**.

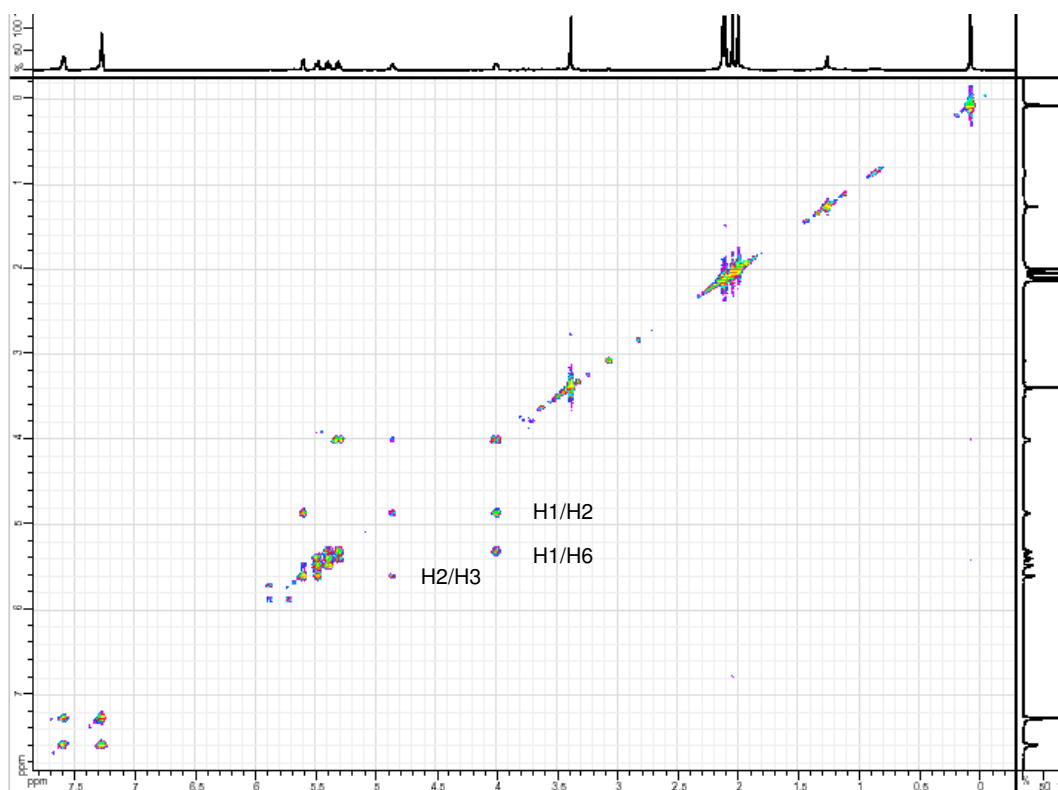


Figura 2.59 - Mapa de contornos COSY de **18** (CDCl₃, 500 MHz).

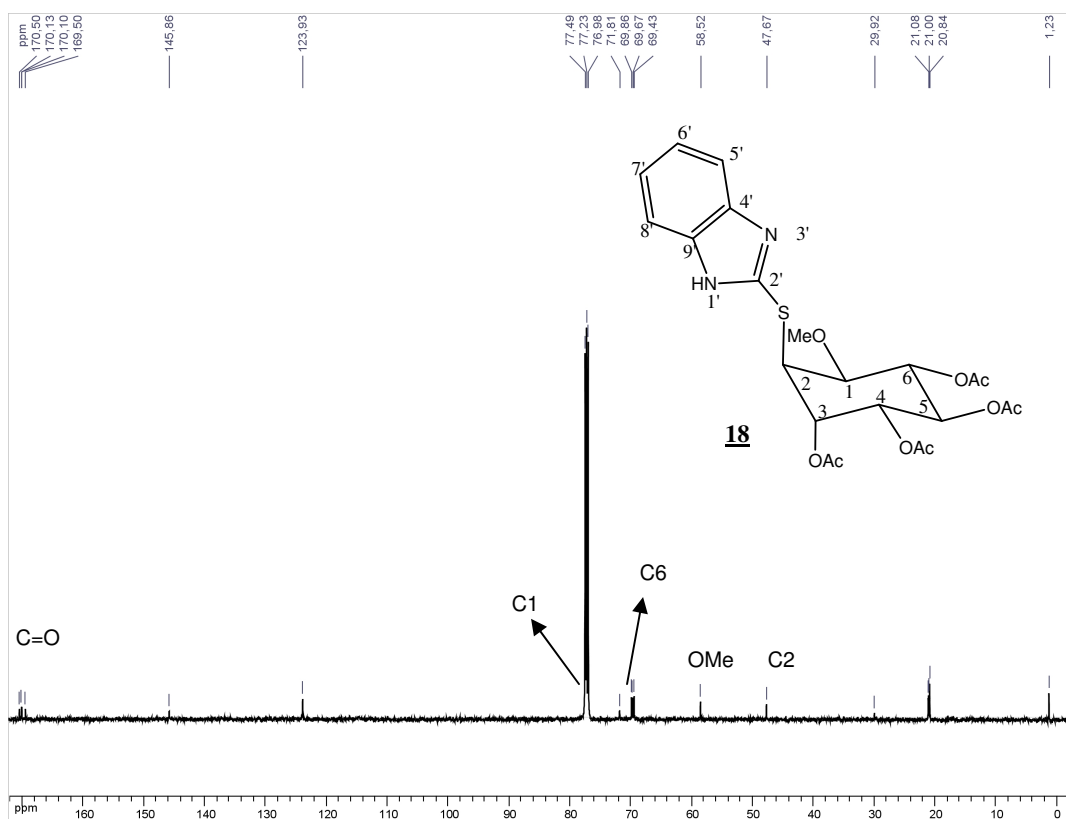


Figura 2.60 - Espectro de RMN de ¹³C do composto **18** (CDCl₃, 125 MHz).

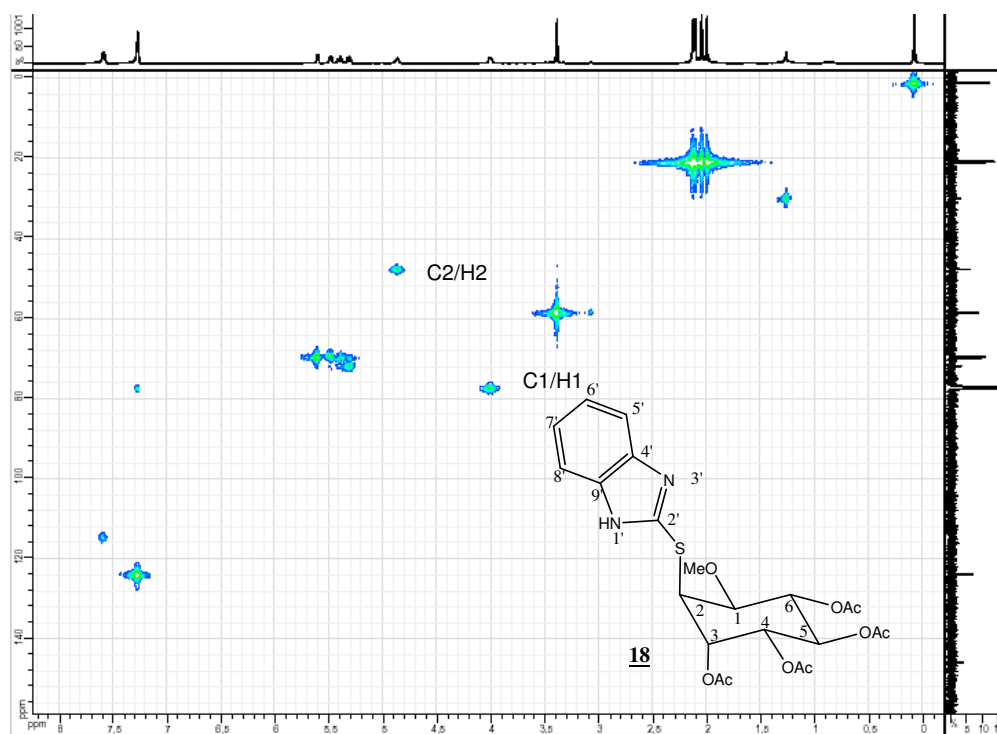


Figura 2.61 - Mapa de contornos HMQC de **18** (CDCl₃, 500 MHz).

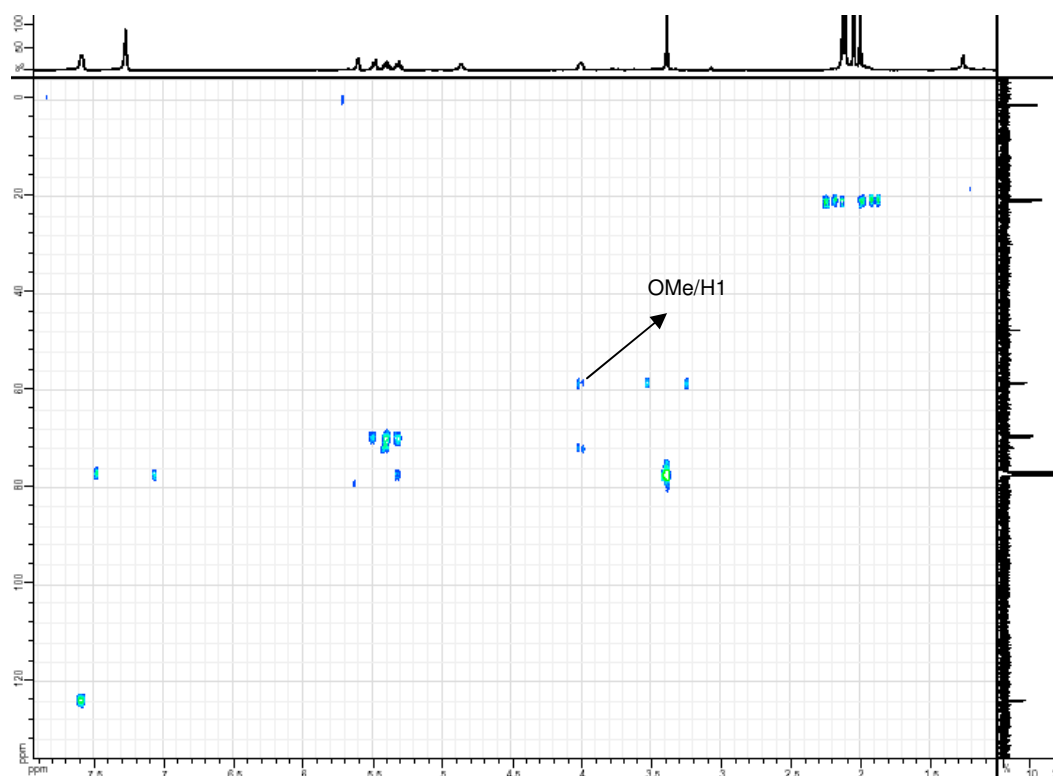


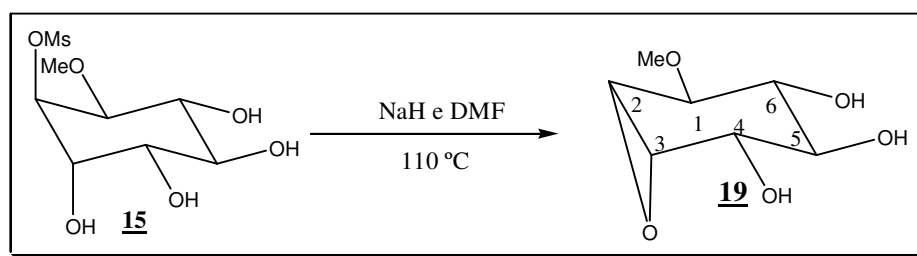
Figura 2.62 - Mapa de contornos HMBC de **18** (CDCl₃, 500 MHz).



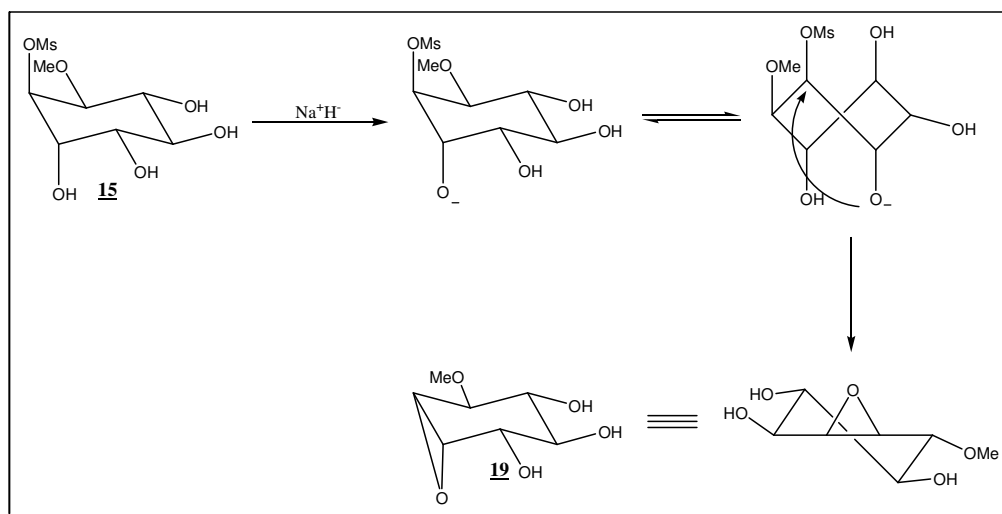
Figura 2.63 - Espectro de massas de **18**.

2.3.13 Obtenção e caracterização do 2*R*,3*S*-epóxil-1-*O*-metil-L-*quiro*-inositol **19**

Como comentado anteriormente, acredita-se que as reações de substituição do mesilato **15** ocorrem via um intermediário epóxido, seguido da abertura do anel para a formação dos compostos **16**, **17** e **18**. Assim, no intuito de isolar esse epóxido, realizou-se a reação do mesilato **15** com o hidreto de sódio em DMF anidro. A reação permaneceu sob agitação magnética por 48 horas à 110 °C (Esquemas 2.18 e 2.19).



Esquema 2.18 - Preparação do epóxido **19**.



Esquema 2.19 - Mecanismo para formação do epóxido **19**.

Após o término da reação, o solvente foi evaporado e o resíduo obtido foi purificado por coluna cromatográfica (acetato de etila), conduzindo ao composto **19** (Rend. 62%) que foi caracterizado por análise de seus espectros de IV, RMN de ^1H e de ^{13}C e massas.

No espectro vibracional no infravermelho de **19** (Figura 2.64) foi verificada a presença de uma banda larga de absorção em 3390 cm^{-1} que foi atribuída ao estiramento da ligação O-H. Observou-se, ainda, o estiramento da ligação C-H de alifático em 2927 cm^{-1} .

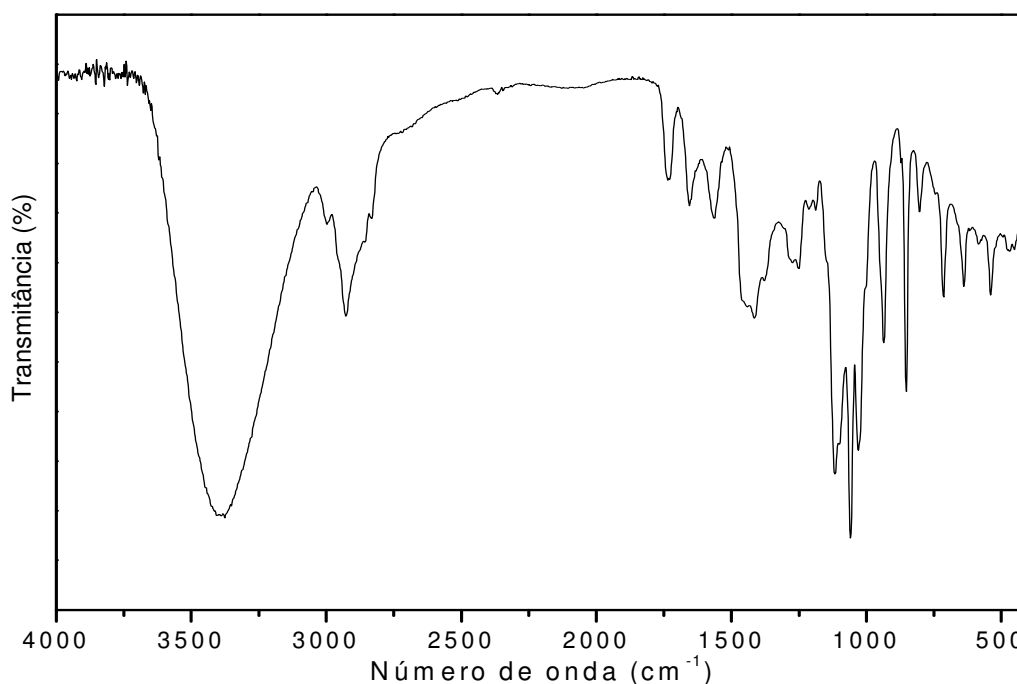


Figura 2.64 - Espectro no infravermelho de **19**.

No espectro de RMN de ^1H de **19** (Figura 2.65) observou-se a ausência do grupo mesila presente no seu precursor e o deslocamento, para região mais próxima do TMS, dos sinais atribuído a H2 (δ 3,6) e H3 (δ 3,3) referentes à formação do anel epóxido. No espectro de RMN de ^{13}C de **19** (Figura 2.66) foi possível observar três sinais entre δ 72,4 e 76,2 correspondentes aos carbonos C4, C5 e C6. Uma evidência para a formação do epóxido é o deslocamento de dois sinais para a região mais próximo do TMS (δ 54,5 e 58,4), que podem ser atribuídos aos carbonos C2 e C3 do anel epóxido.

Outra evidência indicando a formação do epóxido é o espectro de massas (Figura 2.67), onde é possível observar um pico referente ao íon molecular em 199,0 correspondente a fórmula mínima $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_5\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}^+$] cujo valor calculado é 199,0.

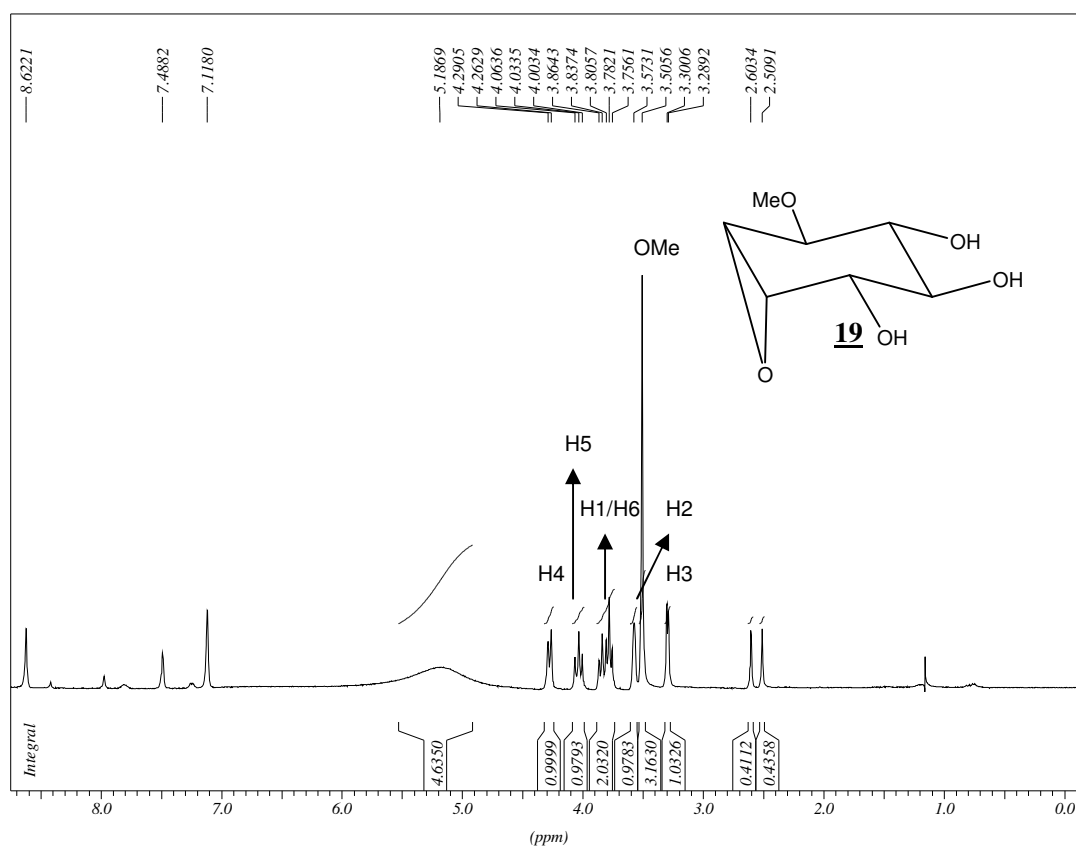


Figura 2.65 - Espectro de RMN de ¹H do composto **19** (C₅D₅N, 300 MHz).

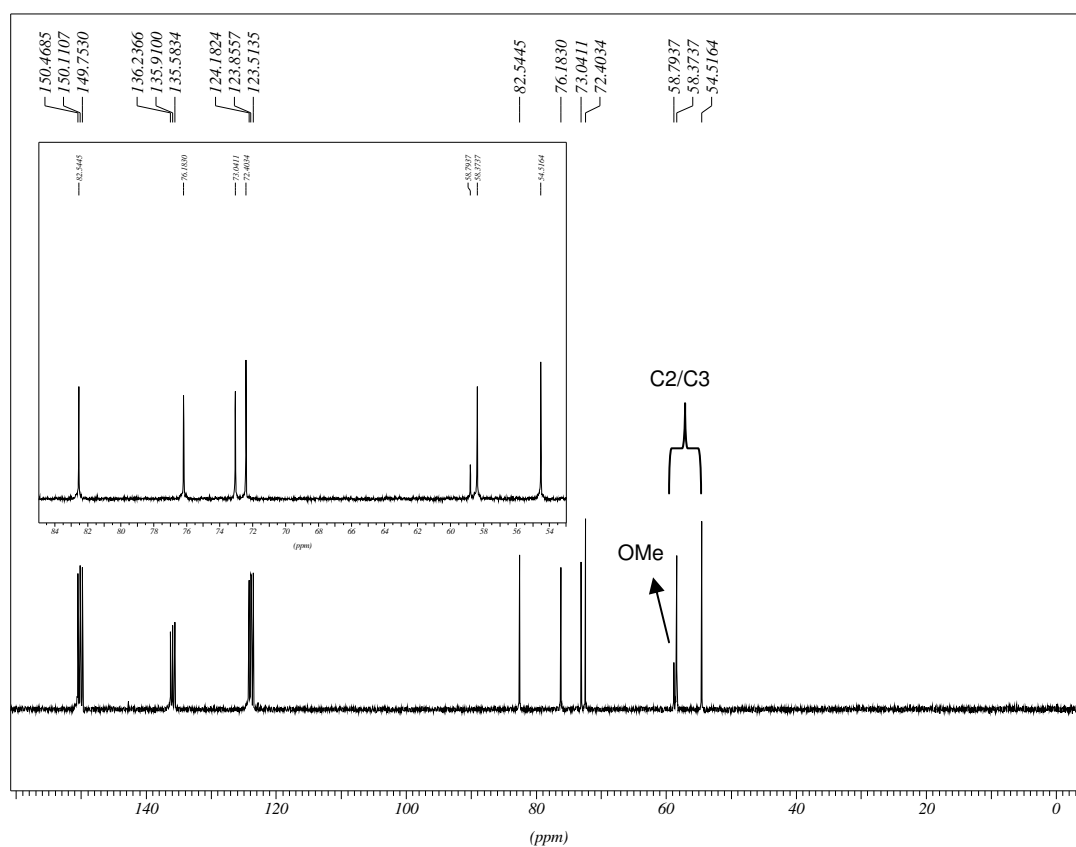


Figura 2.66 - Espectro de RMN de ¹³C do composto **19** (C₅D₅N, 75 MHz).

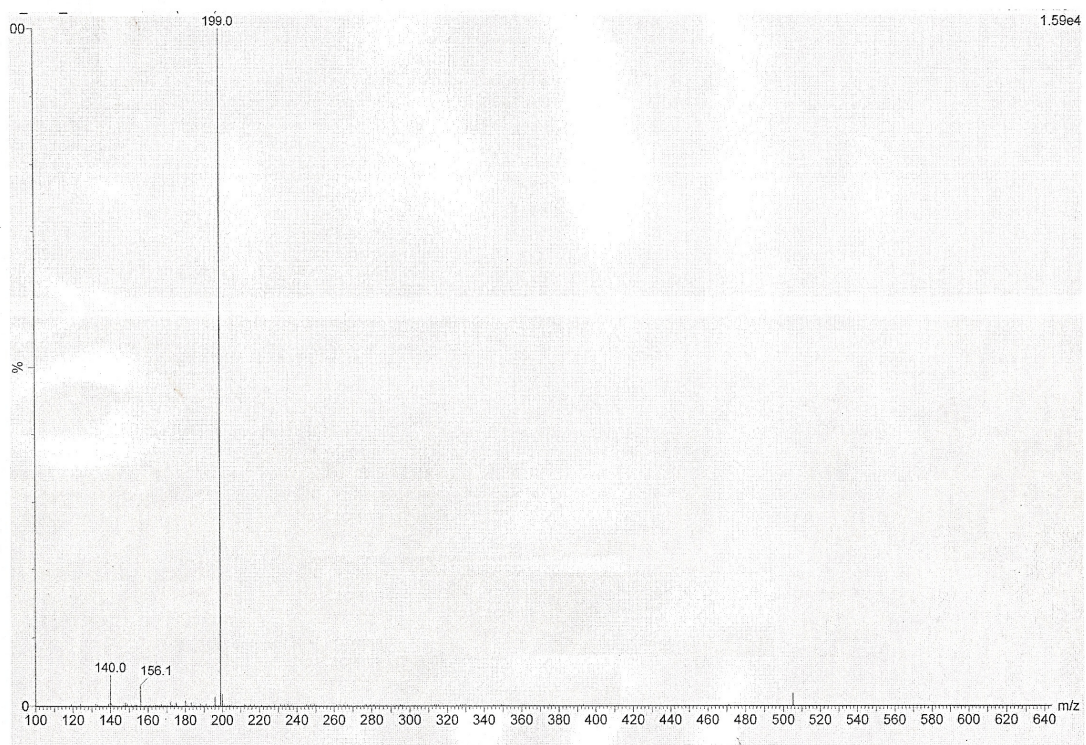
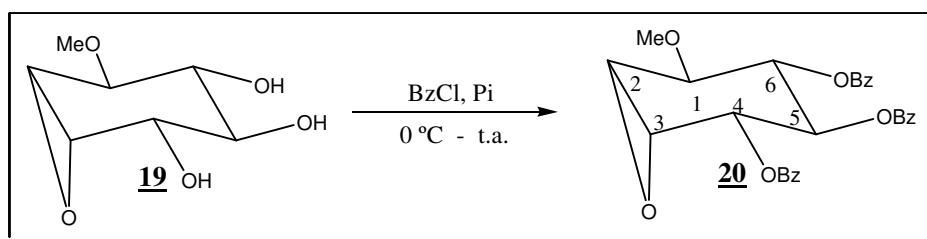


Figura 2.67 - Espectro de massas de **19**.

2.3.14 Obtenção e caracterização do 4,5,6-tri-*O*-benzoil-2*R*,3*S*-epóxido-1-*O*-metil-*L*-quiro-inositol **20**.

Com o intuito de se obter mais informações que corroborassem a formação do epóxido **18**, particularmente a obtenção de cristais para difração de raio X, realizou-se a benzoilação, por meio da solubilização do material **19** em piridina e adição de cloreto de benzoíla à 0 °C (Esquema 2.20). A reação foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 24 horas.



Esquema 2.20. Preparação do composto **20**.

O derivado benzoilado **20** foi purificado por coluna cromatográfica (eluente: hexano/acetato de etila 8:2) e caracterizado pela análise de seus espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C .

No espectro no infravermelho do composto **20** (Figura 2.68) observou-se a ausência da banda larga de absorção referente ao estiramento da ligação O-H e, ainda, a presença de uma banda de grande intensidade em 1731 cm^{-1} correspondente ao estiramento C=O dos grupos benzoíla.

No espectro de RMN de ^1H de **20** (Figura 2.69) observou-se a presença dos sinais referentes aos hidrogênios aromáticos correspondentes aos grupos benzoíla evidenciando, desta maneira, a ocorrência da reação de proteção. Observou-se também que não houve alterações significativas nos deslocamentos químicos dos sinais atribuídos a H2 (δ 3,7) e H3 (δ 3,3), evidenciando a existência do anel epóxido.

No espectro de RMN de ^{13}C de **20** (Figura 2.70) observaram-se dois sinais em δ 54,7 e 53,9 (C2 e C3) que se encontraram mais próximos do TMS em função do efeito de blindagem provocado pelo anel epóxido, quando comparado com o seu precursor **15**. Foram verificados, ainda, os sinais entre δ 128,4 e 134,1 correspondentes aos carbonos do anel aromático e os sinais referentes aos carbonos carbonílicos entre δ 165,8 e 166,2.

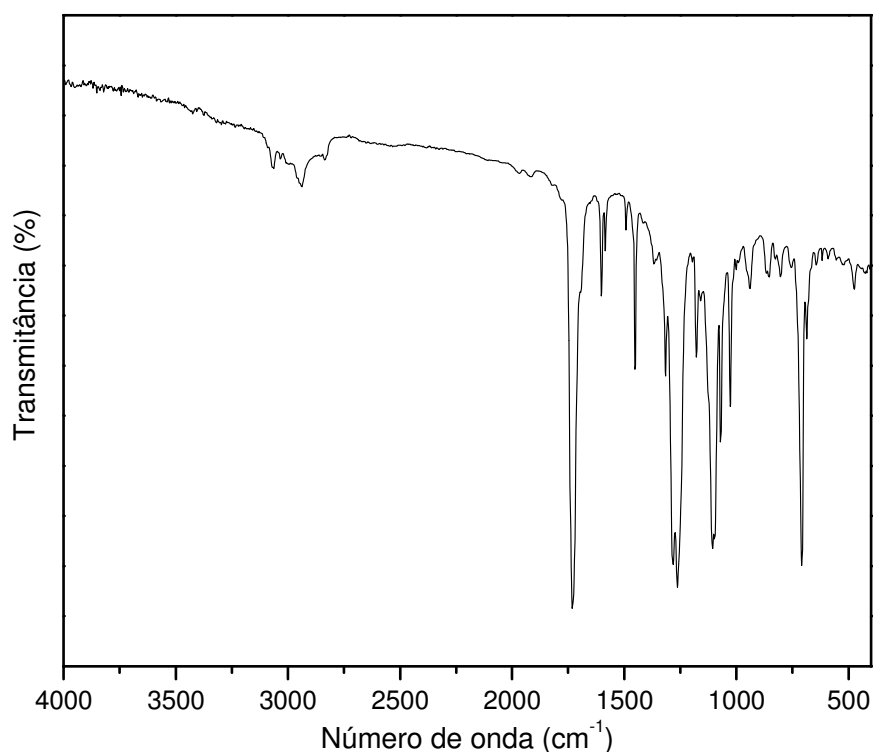


Figura 2.68 - Espectro no infravermelho de **20**.

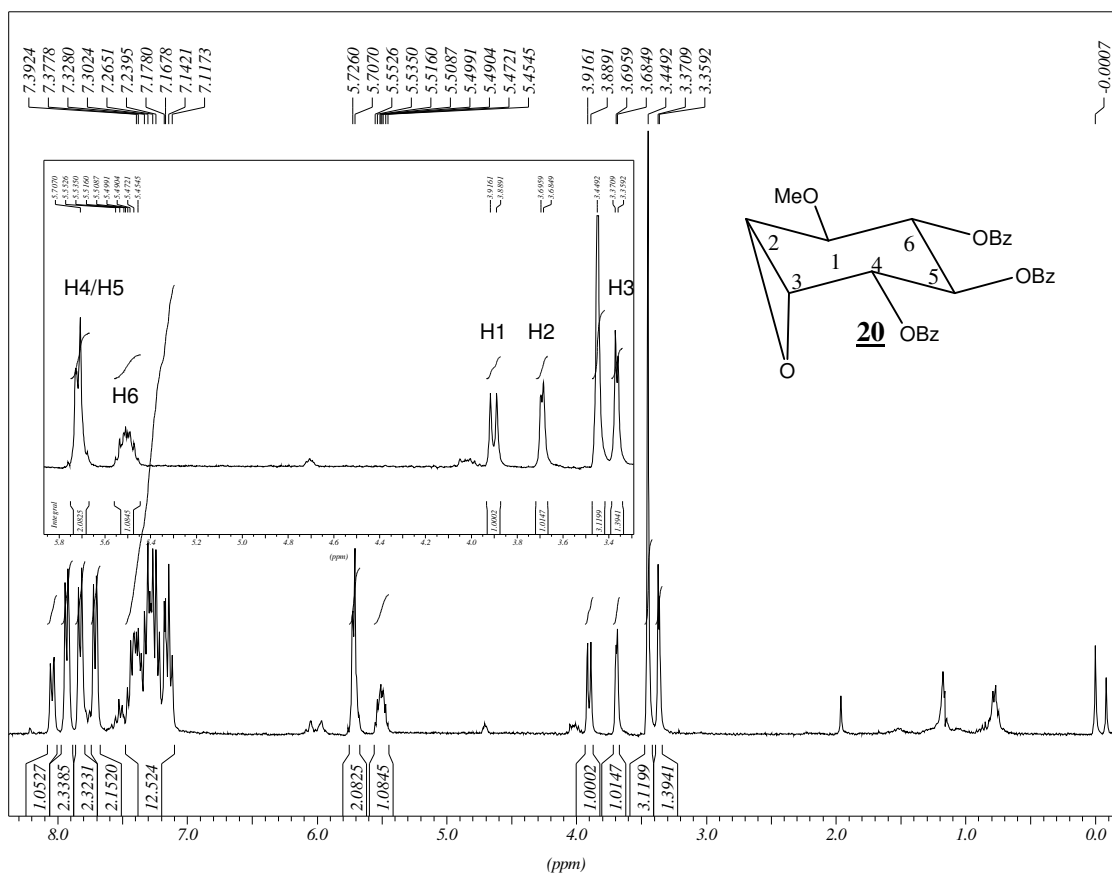


Figura 2.69 - Espectro de RMN de ¹H do composto **20** (CDCl₃, 300 MHz).

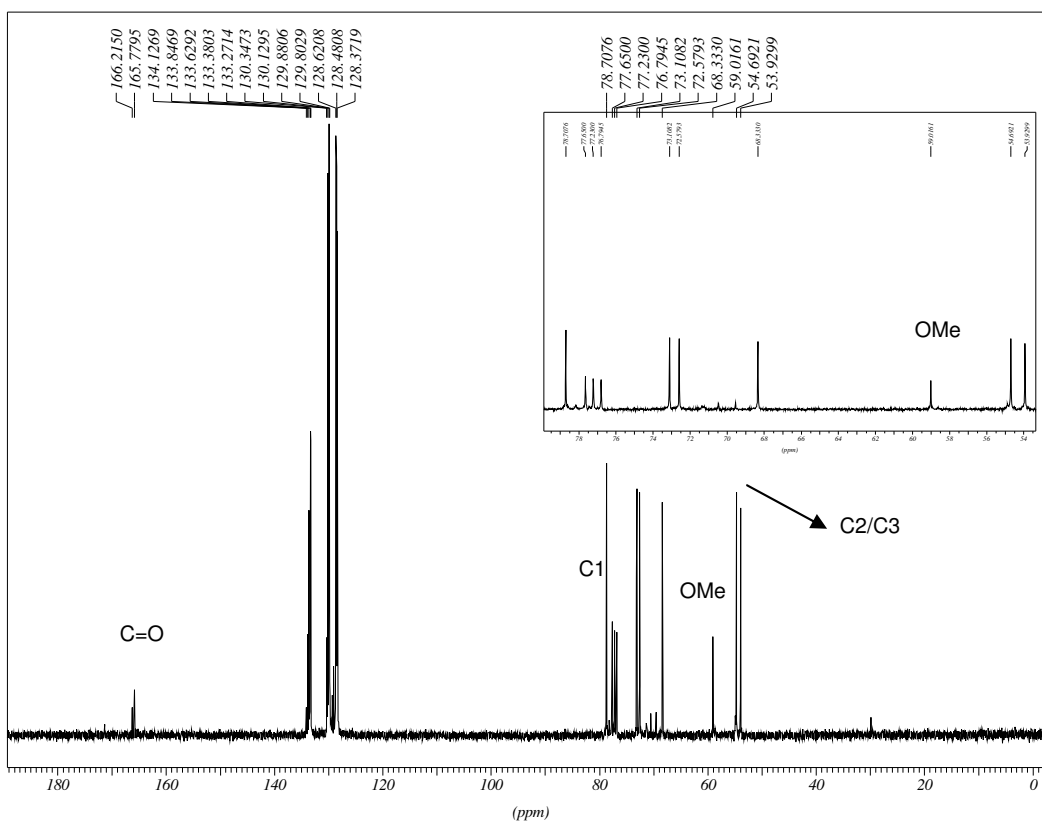
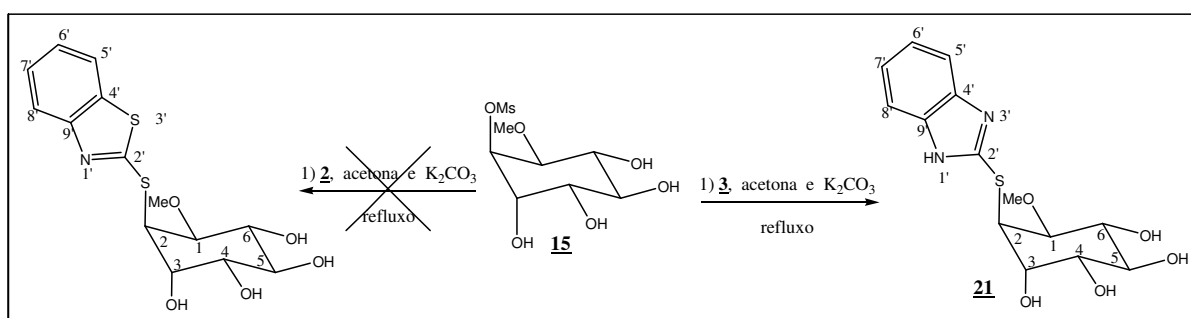


Figura 2.70 - Espectro de RMN de ¹³C do composto **20** (CDCl₃, 75 MHz).

2.3.15. Obtenção e caracterização do 2-desoxi-2-S-(2'-mercaptobenzimidazol)-1-O-metil-L-*quiro*-inositol 21

Kazimierzuk e colaboradores (2005), desenvolveram um trabalho utilizando K_2CO_3 como base para obtenção do sal de derivados do composto 2-mercaptobenzimidazol 2. Assim, no intuito de se obter melhores rendimentos, procedeu-se a reação do 2-mercaptobenzotiazol 2 e do 2-mercaptobenzimidazol 3, respectivamente, em acetona com K_2CO_3 durante 10 minutos e, em seguida, adicionaram-se essas misturas a uma solução do mesitato 15 (Esquema 2.21)..



Esquema 2.21 - Preparação do composto 21.

Essas misturas reacionais permaneceram em refluxo por 96 h. Após esse tempo, não foi observado a formação do produto derivado do 2-mercaptobenzotiazol, recuperando-se, então, o material de partida 15. Uma explicação para esse fato seria, que a base utilizada não é suficientemente forte para promover a desprotonação do 2-mercaptobenzotiazol 2.

Comparando-se este método com aquele em que as reações foram realizadas em DMF como solvente, este mostrou-se mais eficiente uma vez que não houve a formação de subprodutos para a reação com o 2-mercaptobenzimidazol 2. Isto facilitou a purificação do produto sem a necessidade de promover sua peracetilação.

O composto 21 foi purificado por coluna cromatográfica (eluente: acetato de etila/metanol 9:1) e obtido como um óleo (rend. 43%), que foi caracterizado por análise de seus espectros de RMN de 1H e de ^{13}C .

A análise do espectro de RMN de 1H de 21 (Figura 2.71), com a devida expansão, sugere fortemente que a entrada da porção benzimidazólica ocorreria na posição C2 do intermediário epóxido, levando a formação do produto transdialaxial. O sinal atribuído a H2 em δ 4,9 apresentou-se como um simpleto largo, característico de um pequeno valor de constante de acoplamento. Foi possível observar também a

presença de dois multipletos em δ 7,3 e 7,9 atribuídos aos hidrogênios H6'/H7' e H5'/H8', respectivamente.

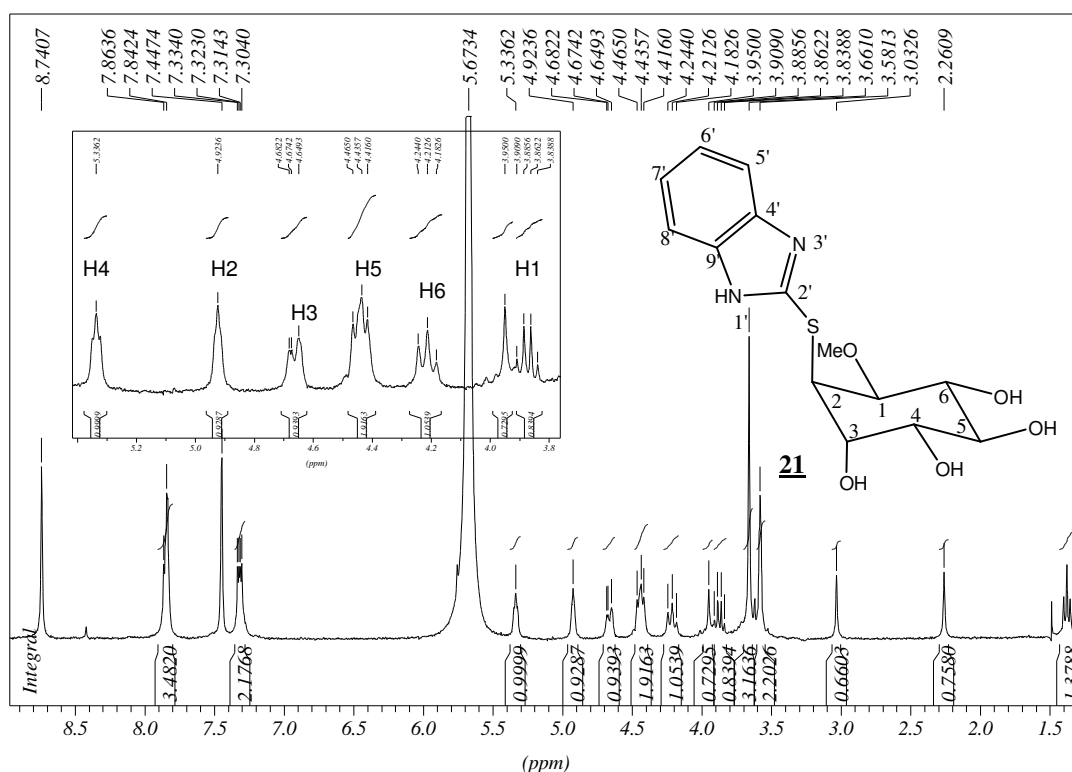


Figura 2.71 - Espectro de RMN de ^1H do composto **21** ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}/\text{CD}_3\text{OD}$, 300 MHz).

No espectro de RMN de ^{13}C de **21** (Figura 2.72), foi possível observar, dentre outros sinais, em δ 55,9 um sinal referente ao grupo metoxila e cinco sinais entre δ 71,9 e 78,9 atribuídos aos carbonos C1, C3, C4, C5 e C6 da porção inositol, além dos sinais referentes a porção aromática.

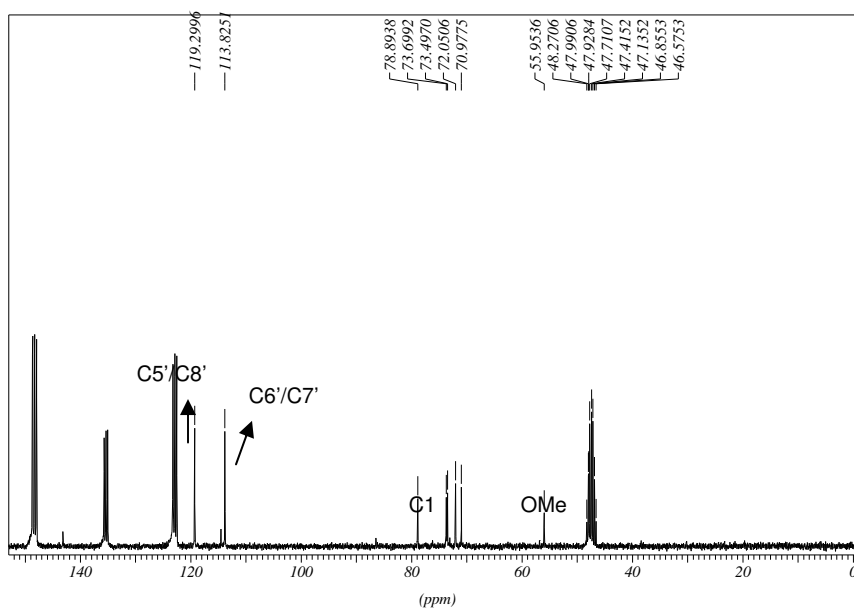


Figura 2.72 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **21** ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}/\text{CD}_3\text{OD}$, 75 MHz).

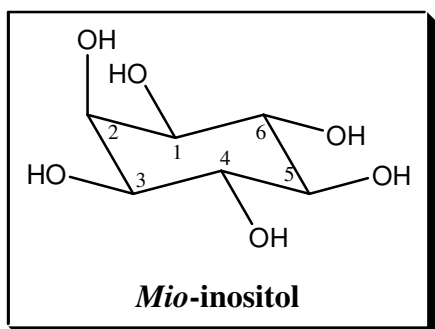
**SÍNTESE DE DERIVADOS CLORADOS A PARTIR DO
L-(-)-QUEBRACHITOL**

3.1 JUSTIFICATIVAS E OBJETIVOS

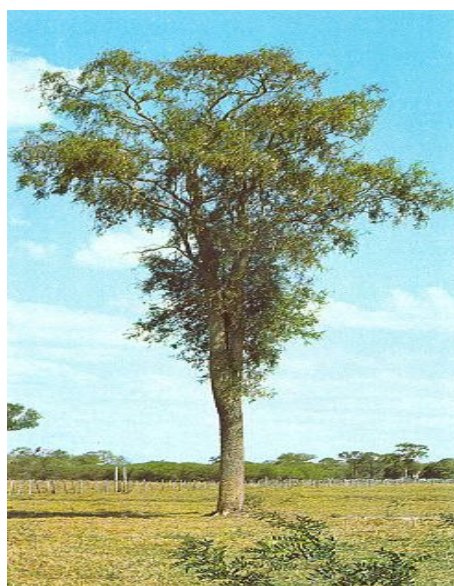
Estudos indicam que derivados do *mio*-inositol (Figura 3.1a) envolvidos no processo de transdução celular não requerem a presença do grupo hidroxila na posição C3 para o seu reconhecimento ou para sua atividade funcional sendo, na sua maioria, inibidores específicos de enzimas fosfatases e quinases envolvidas na cascata de fosfoinosítídeos (BENÍCIO, 1996; DE ALMEIDA *et al.*, 2003).

Alguns trabalhos têm mostrado que análogos halogenados na posição C3 do *mio*-inositol apresentam atividade na inibição do crescimento de algumas células como NIH 3T3 (fibroblastos embrionários de ratos), por serem inibidores da enzima 3-quinase e exercerem um controle sobre a liberação de cálcio intracelular (KOZIKOWSKI *et al.*, 1995; KOZIKOWSKI *et al.*, 1994b).

Assim, o objetivo desta parte do trabalho é a obtenção de análogos clorados do inositol nas posições C3 e C2 dos composto **4** e **5** (preparados no capítulo 2, pág. 20) respectivamente, usando-se como material de partida o L-(-)-quebrachitol, um inositol facilmente isolado do extrato aquoso do látex de seringueiras (http://www.rain-tree.com/Plant-Images/Hevea_brasilie) (Figura 3.1b), que poderá nos fornecer possíveis candidatos a fármacos, assim como precursores interessantes para a preparação de outras moléculas importantes.



a

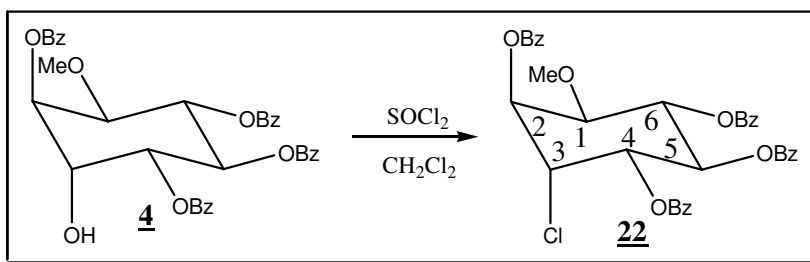


b

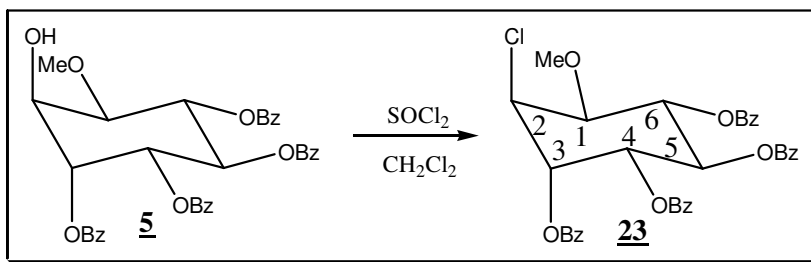
Figura 3.1 - a) Estrutura do *mio*-inositol. b) Foto da seringueira da espécie *Hevea brasiliensis*).

3.2 PLANO DE SÍNTESE

Para a síntese dos derivados clorados **22** e **23** foi planejado a substituição das hidroxilas nas posições C3 (Esquema 3.1) e C2 (Esquema 3.2) do quebrachitol por um átomo de cloro utilizando-se para tal o reagente cloreto de tionila.



Esquema 3.1 - Plano de síntese para obtenção do derivado clorado na posição C3 do quebrachitol.

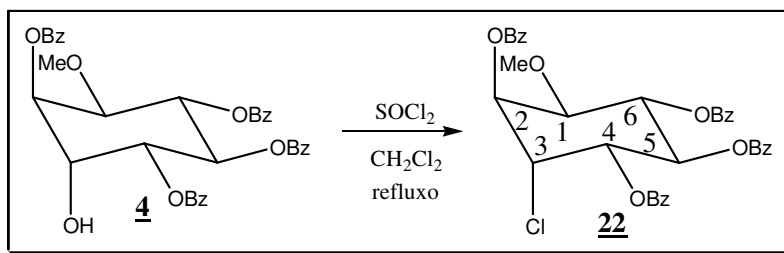


Esquema 3.2. Plano de síntese para obtenção do derivado clorado na posição C2 do quebrachitol.

3.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.3.1. Obtenção do 2,4,5,6-tetra-*O*-benzoil-3-cloro-3-desoxi-1-*O*-metil-L-*quiro*-inositol 22

O composto 22 foi obtido pela adição lenta de cloreto de tionila (excesso) no material de partida 4 previamente solubilizado em diclorometano, permanecendo a reação em refluxo por 48 horas (Esquema 3.3). Após o término da reação foi realizada uma extração líquido-líquido em diclorometano e água. A fase orgânica foi evaporada e o resíduo purificado por coluna cromatográfica (eluente: hexano/acetato de etila 8:2). O produto foi obtido como um sólido branco (rend. 56%) que foi caracterizado por ponto de fusão e análise de seus espectros de IV e RMN de ^1H e de ^{13}C e massas.



Esquema 3.3 - Preparação do composto 22.

No espectro no infravermelho de 22 (Figura 3.2) verificou-se a presença de bandas de absorção nas regiões de 3064 cm^{-1} e 2961 cm^{-1} correspondentes aos estiramentos das ligações C-H aromático e alifático, respectivamente, e uma banda de grande intensidade em 1733 cm^{-1} correspondente ao estiramento C=O dos grupos benzoíla.

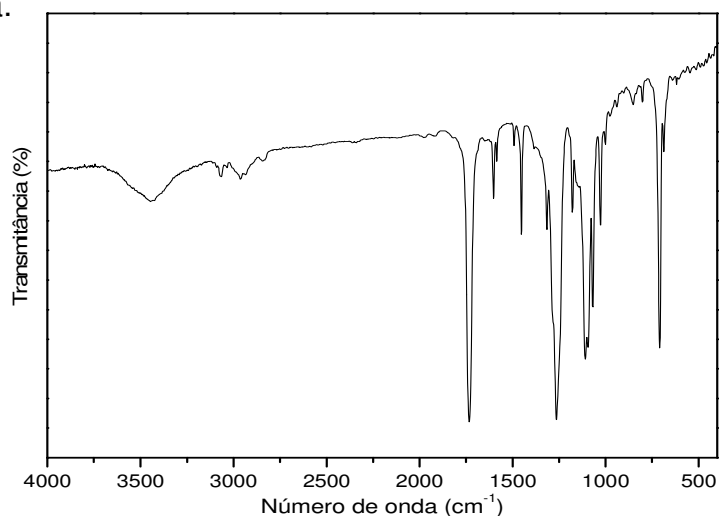


Figura 3.2 - Espectro no infravermelho de 22.

Por meio da análise do espectro de RMN de ^1H do composto **22** (Figura 3.3) foi possível inferir que o átomo de cloro se ligou na posição C3 em axial. Isso pode ser corroborado pelo sinal de H3, cuja constante de acoplamento $J_{3,4}$ é da ordem de 3,9 Hz. As atribuições dos sinais dos hidrogênios foram realizadas com o auxílio do mapa de contornos COSY (Figura 3.4).

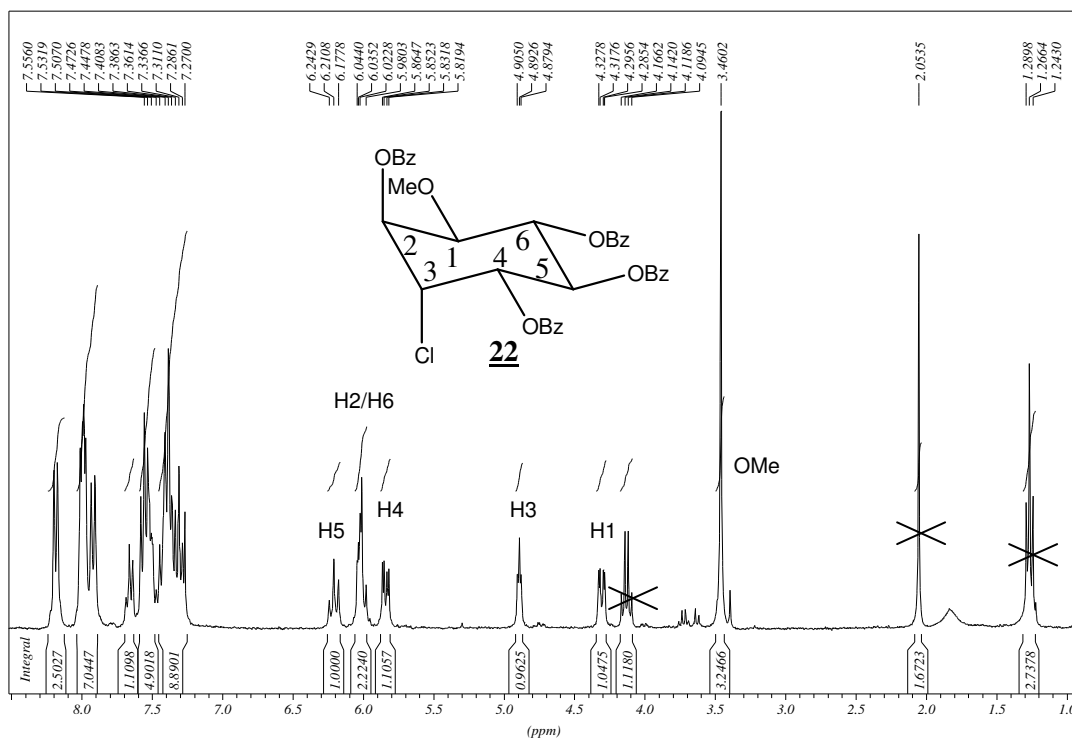


Figura 3.3 - Espectro de RMN de ^1H do composto **22** (CDCl_3 , 300 MHz).

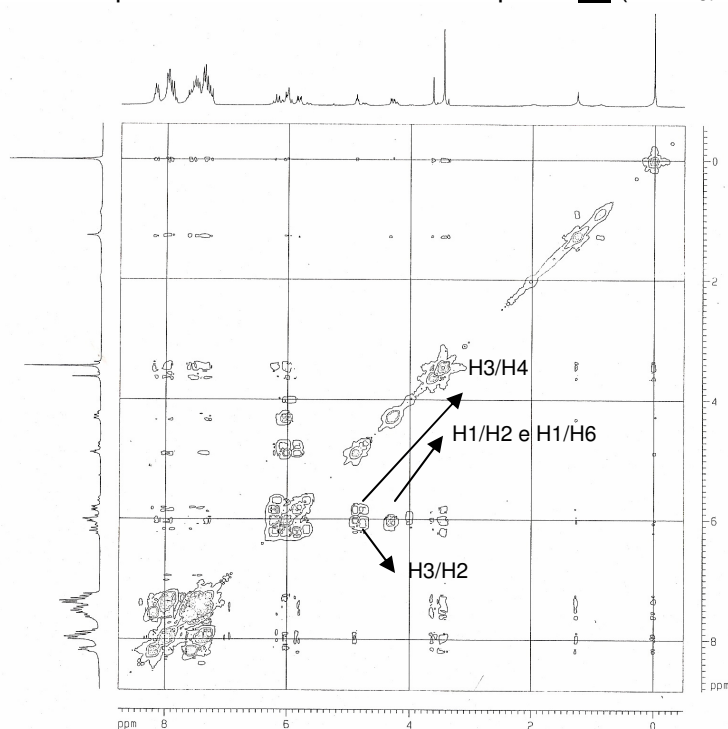


Figura 3.4 - Mapa de contornos COSY de **22** (CDCl_3 , 200 MHz).

A análise comparativa do espectro de RMN de ^{13}C de **22** (Figura 3.5) com o do seu precursor **4** (Fig. 2.3, pág. 20), mostrou que a principal modificação ocorrida foi o deslocamento para região mais próxima de TMS, do sinal de C3, devido a menor eletronegatividade do átomo de cloro em relação à hidroxila. Os demais sinais de carbono foram atribuídos com auxílio do mapa de contornos heteronuclear HMQC (Figura 3.6).

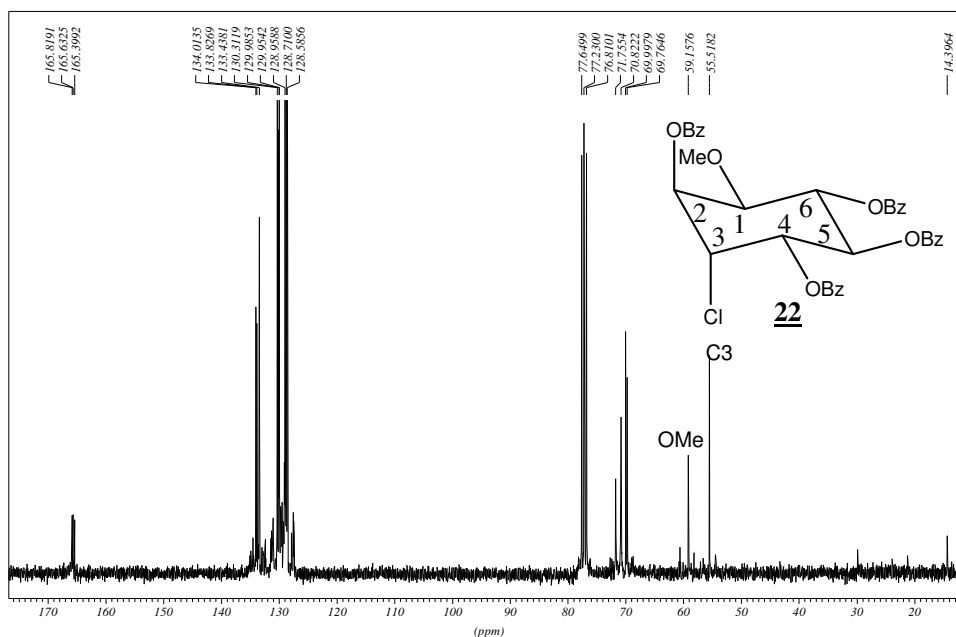


Figura 3.5 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **22** (CDCl_3 , 75 MHz).

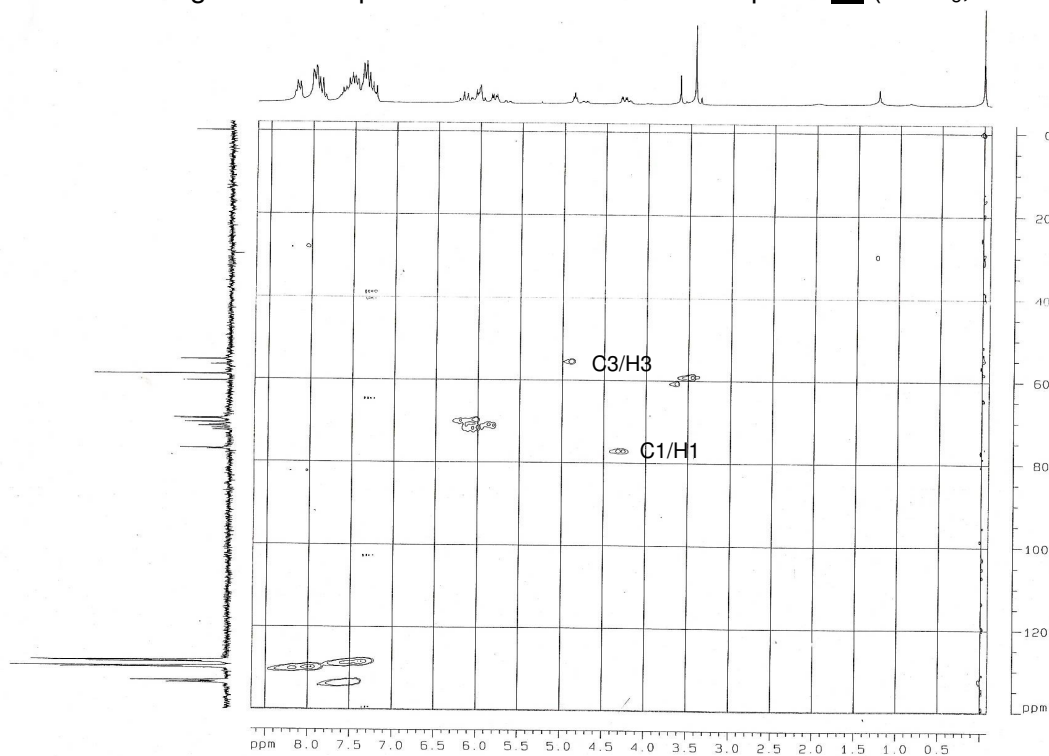


Figura 3.6 - Mapa de contornos HMQC de **22** (CDCl_3 , 200 MHz).

A maior evidência da introdução do átomo de cloro foi pelo espectro de massas de alta resolução do composto **22** (Figura 3.7), onde foi possível verificar a presença dos picos referentes aos íons moleculares em 651,1383 e 653,1372 correspondentes as fórmulas mínimas $C_{35}H_{29}O_9Na^{35}Cl$ $[M + Na^+]$ e $C_{35}H_{29}O_9Na^{37}Cl$ $[M + Na^+]$, cujos valores calculados são 651,1398 e 653,1368, respectivamente.

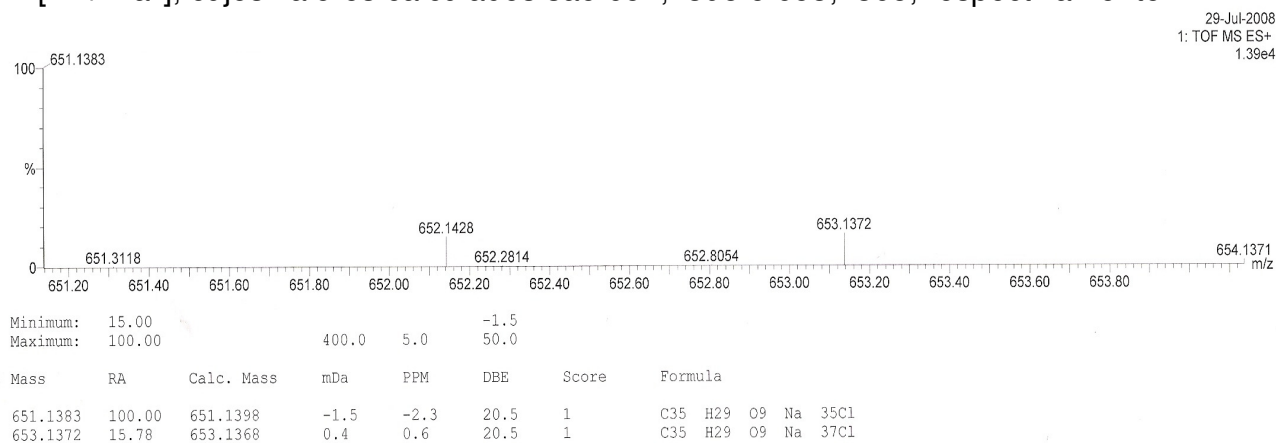
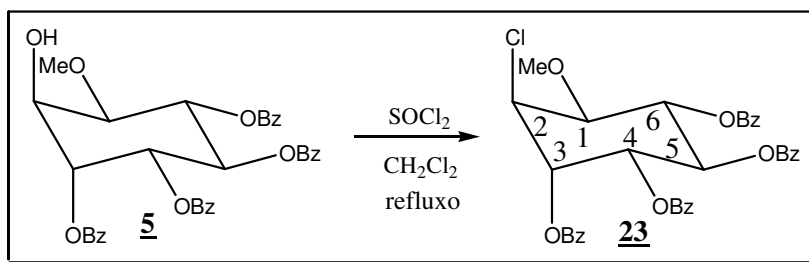


Figura 3.7 - Espectro de massas de **22**.

3.3.2 Obtenção e caracterização do 3,4,5,6-tetra-*O*-benzoil-2-cloro-2-desoxi-1-*O*-metil-L-*quiro*-inositol **23**

O derivado clorado **23** foi obtido pela adição lenta de cloreto de tionila (excesso) no composto benzoilado **5** previamente solubilizado em diclorometano. A reação permaneceu sob agitação magnética em refluxo por 48 horas (Esquema 3.4). Após o término da reação foi realizada uma extração líquido-líquido em diclorometano e água. A fase orgânica foi evaporada e o resíduo purificado por coluna cromatográfica (eluente: hexano/acetato de etila 8:2), obtendo-se um óleo (rend. 50%) que foi caracterizado por RMN de 1H e de ^{13}C e Massas.



Esquema 3.4 - Preparação do composto **23**.

Conforme observado para o composto **22**, a constante de acoplamento de H1 ($J_{1,2} = 3,5$ Hz) no espectro de RMN de ^1H do composto **23** (Figura 3.8) indicou a posição C2 em axial para o átomo de cloro. Outro indício que corrobora essa constatação é o sinal largo atribuído à H2 (característico de constante de acoplamento pequena). A atribuição dos sinais de hidrogênio foi feita com o auxílio do mapa de contornos COSY (Figura 3.10).

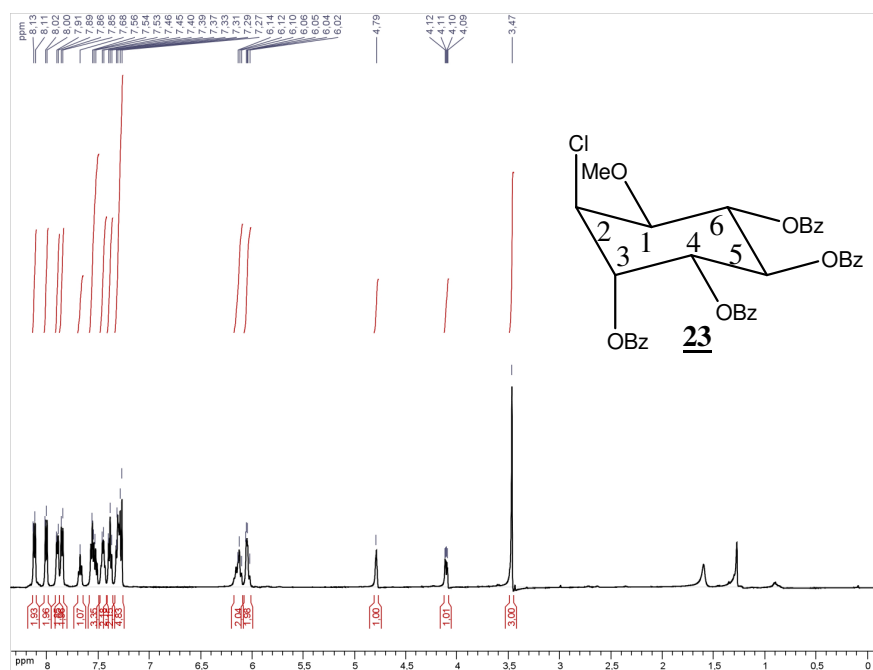


Figura 3.8 - Espectro de RMN de ^1H do composto **23** (CDCl_3 , 500 MHz).

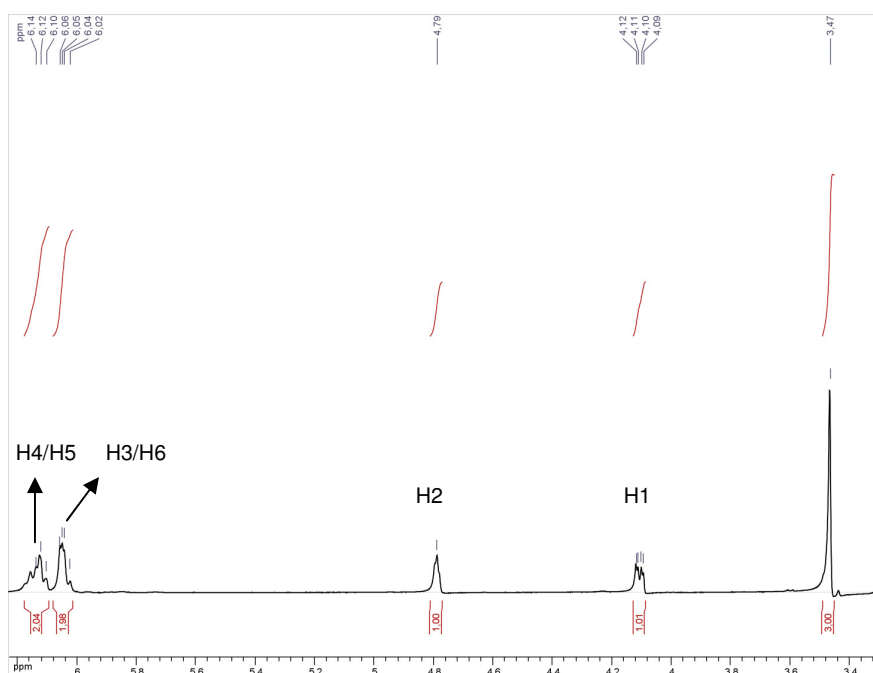


Figura 3.9 - Expansão do RMN de ^1H do composto **23**.

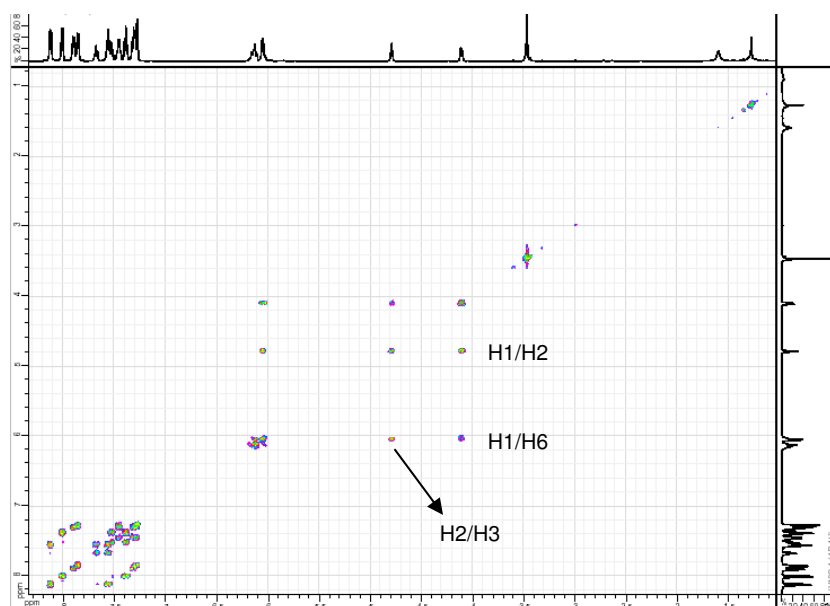


Figura 3.10 - Mapa de contornos COSY de **23** (CDCl_3 , 500 MHz).

Pelo espectro de RMN de ^{13}C de **23** (Figura 3.11), com auxílio do mapa de contornos HMQC (Figura 3.12), observou-se o deslocamento do sinal atribuído a C2 para região mais próxima do TMS (δ 54,9), em função da ligação com o átomo de cloro. O espectro de massas do composto **23** (Figura 3.13) mostrou picos referentes aos íons moleculares em 651,2 e 653,2 correspondentes as fórmulas mínimas $\text{C}_{35}\text{H}_{29}\text{O}_9\text{Na}^{35}\text{Cl}$ [$\text{M} + \text{Na}^+$] e $\text{C}_{35}\text{H}_{29}\text{O}_9\text{Na}^{37}\text{Cl}$ [$\text{M} + \text{Na}^+$], cujos valores calculados são 651,1 e 653,1, respectivamente, confirmando a presença do átomo cloro.

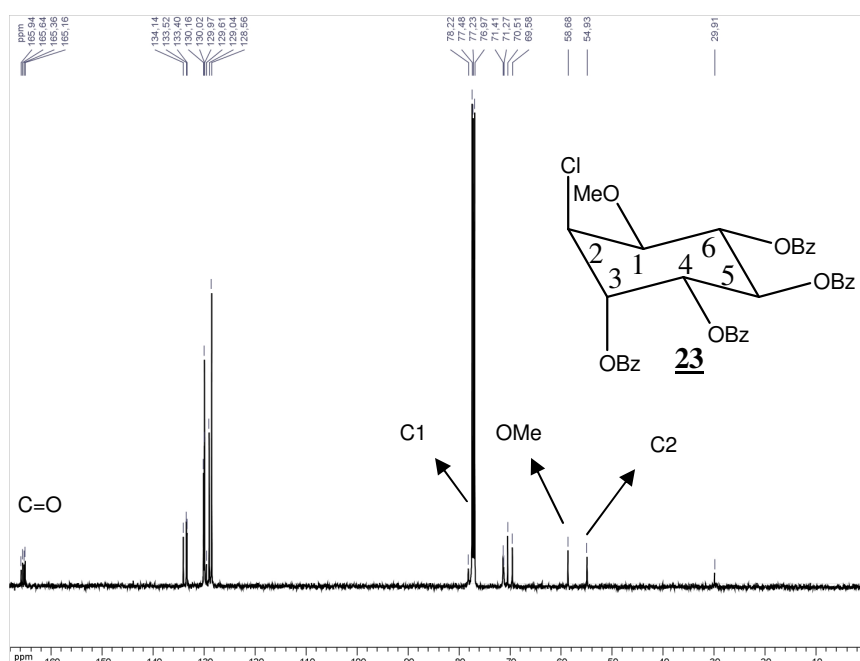


Figura 3.11 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **23** (CDCl_3 , 125 MHz).

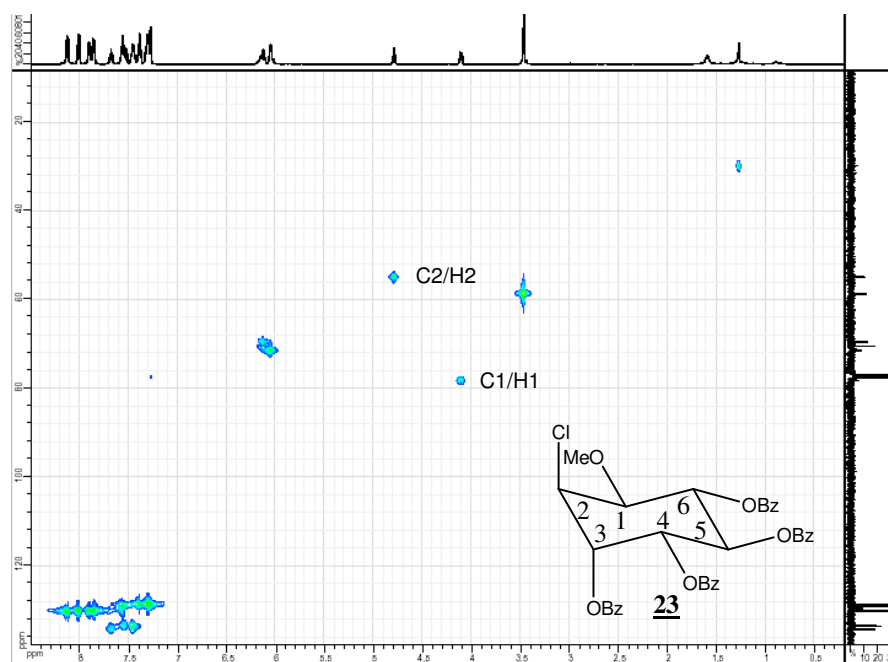


Figura 3.12 - Mapa de contornos HMQC de **23** (CDCl₃, 500 MHz).

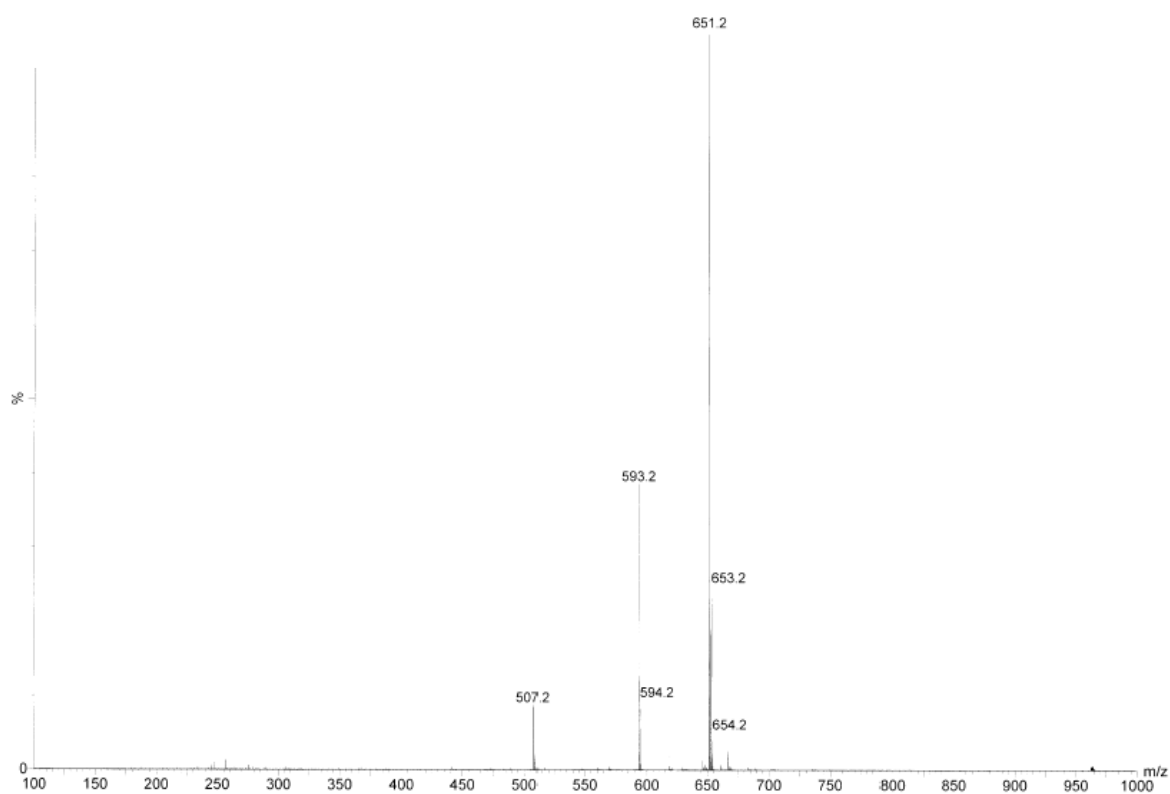


Figura 3.13 - Espectro de massas de **23**.

CONCLUSÕES

4 CONCLUSÕES

Neste trabalho descrevemos a síntese de vinte substâncias, sendo doze inéditas, a saber: quatro derivados benzotiazólicos (**9**, **11**, **16** e **17**), quatro derivados bezimidazólicos (**10**, **12**, **18** e **21**), dois derivados clorados (**22** e **23**) e dois epóxidos (**8** e **19**). Todos compostos foram sintetizados utilizando-se de uma metodologia simples que forneceu derivados de inositóis em rendimentos de moderados a satisfatórios. Esses compostos foram devidamente caracterizados por IV, RMN de ^1H e RMN de ^{13}C , sendo utilizado também técnicas de COSY, HMQC, HMBC e massas para alguns compostos.

Os compostos benzotiazólicos e bezimidazólicos do capítulo 1 foram obtidos via abertura de epóxidos, sendo que no epóxido **8** (Figura 4.1) o ataque nucleofílico ocorreu somente na posição três do anel levando a formação dos produtos transdiaxiais **9**, **10**, **11** e **12**. A abertura do epóxido **19** ocorreu, preferencialmente, na posição dois, conduzindo aos compostos transdiaxiais **16**, **18** e **21**, e na posição três levando ao produto transdiequatorial **17** (Figura 4.2).

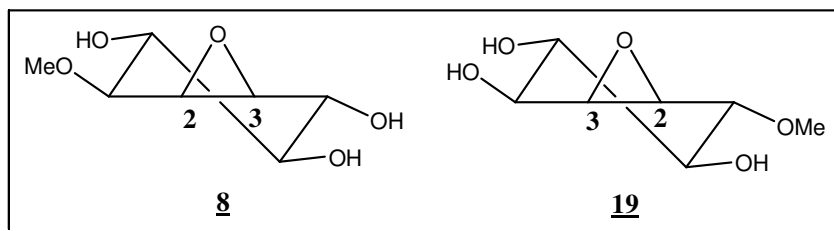


Figura 4.1 - Epóxidos obtidos neste trabalho.

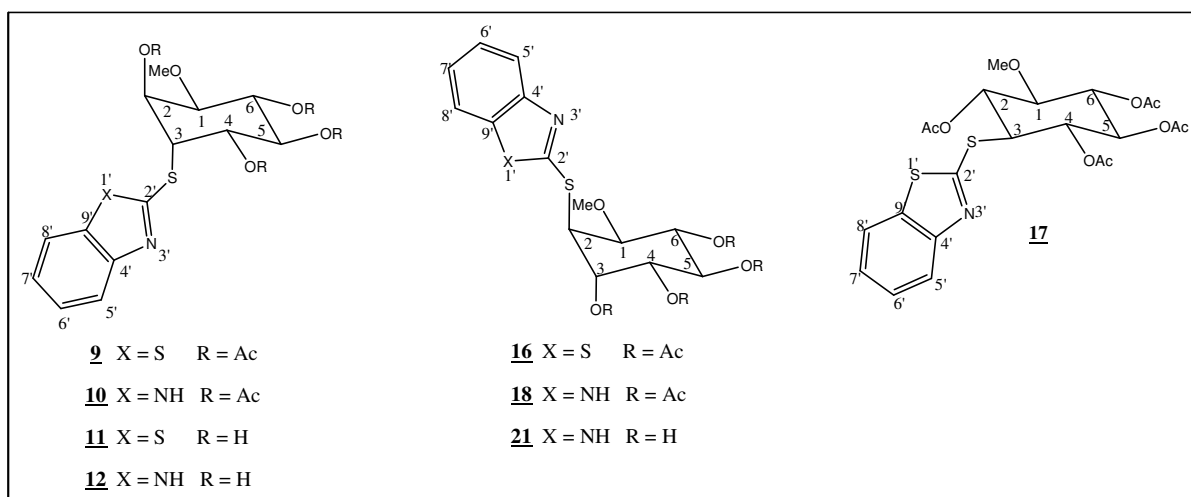


Figura 4.2 - Estrutura dos derivados benzotiazólicos e benzimidazólicos.

Os derivados clorados **22** e **23** do capítulo 2 (Figura 4.3) foram obtidos com retenção de configuração.

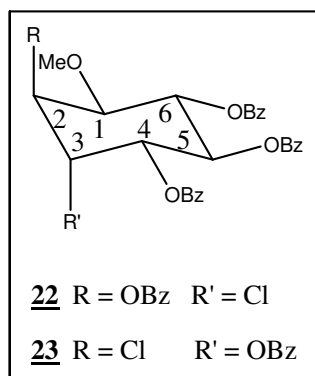


Figura 4.3 - Estrutura dos derivados clorados.

Os compostos de **9** a **12**, **16** e **17** foram testados quanto a sua atividade antibacteriana contra *Mycobacterium tuberculosis* “in vitro” usando-se a metodologia Alamar Blue no laboratório de Bacteriologia (IPEC) da Fundação Oswaldo Cruz. Todavia, tais compostos não se mostraram ativos contra tal microorganismo.

Os compostos **10**, **11**, **16** a **18** e **21** foram submetidos à avaliação de suas propriedades antibacterianas no National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID-EUA).

PARTE EXPERIMENTAL

5 PARTE EXPERIMENTAL

5.1 MATERIAIS E MÉTODOS

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e de carbono ¹³ foram obtidos nos espectrofotômetros BRUKER AVANCE DRX/300 no Departamento de Química da UFJF, BRUKER AVANCER DRX/400 e DPX/200 no Departamento de Química da UFMG e no BRUKER AC500 do ICSN-CNRS em Gif-sur-yvette-França. Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão e referenciados pelo TMS ($\delta = 0$).

Os pontos de fusão apresentados neste trabalho foram obtidos em aparelho digital MQAPF-Microquímica no Departamento de Química da UFJF.

Os espectros de Infravermelho foram registrados em um espectrofotômetro BOMEM-FTIR MB-120 no Departamento de Química da UFJF.

Os espectros de massas foram obtidos no ICSN (França) com um aparelho Kratos MS-80 spectrometer por injeção direta das amostras.

Para as reações conduzidas com aquecimento usando a irradiação por microondas utilizou-se o aparelho de microondas NEWTECH[®] MO1180, alimentação 120V, com frequência das microondas 2450 MHz, que foi adaptado para uso no laboratório.

Para cromatografia em coluna de sílica utilizou-se sílica-gel 60G 0,063-0,200mm (70-230 mesh ASTM) e sílica-gel 60G 0,2-0,5mm.

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

5.1.1 Purificação de solventes

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

Dimetilformamida e Piridina: destilação fracionada em presença de KOH e estocagem em frasco com peneira molecular de 4 Å.

Diclorometano: destilação sob CaH₂

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

5.1.2 Calibração da potência do aparelho de microondas (PERCORARO *et al.*, 1997)

A determinação da potência de um forno de microondas pode ser feita pela medida da elevação da temperatura de uma determinada quantidade de água sob aquecimento por um tempo estabelecido. Esta determinação é necessária já que a potência P (em Watts) descrita pelos fabricantes dos aparelhos de microondas nem sempre condiz com a potência na qual o aparelho funciona (BARBOSA *et al.*, 2001).

Para a determinação da potência do forno utilizou-se a fórmula:

$$P = k.c.m \frac{(T_f - T_i)}{t}$$

P = Potência (W)

k = Fator de correção de cal/s para Watts (4,184 cal/s)

c = Calor específico da água (1 cal/g °C)

m = Massa de água utilizada em gramas (g)

T_f = Temperatura final

T_i = Temperatura inicial

T = Tempo de aquecimento (s)

Tabela 5.1 - Cálculo da potência elétrica P (Watts) do forno de microondas NEWTECH® MO1180.

Potência programada (% da potência máxima)	Variação de temperatura (°C)	Potência determinada (W)
P10	18,0	628
P9	16,0	558 (89)
P8	14,5	506 (81)
P7	13,5	471 (75)
P6	12,0	419 (67)
P5	10,0	349 (56)
P4	8,7	304 (48)
P3	6,5	227 (36)
P2	4,5	157 (25)
P1	2,5	87 (14)

() % da potência máxima determinada

Nas reações envolvendo microondas, como fonte de energia, utilizou-se a potência correspondente a 50% da potência máxima do forno (potência programada P=5).

5.1.3 Adaptação do forno de microondas doméstico NEWTECH® MO1180

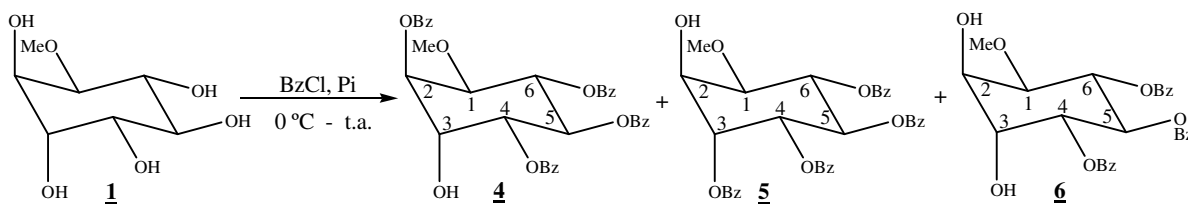
Foi adaptado um tubo de vidro na parte superior do forno (Figura 5.1), por meio de um furo com diâmetro de 4 cm, menor que a metade do comprimento de onda ($\lambda/2$), para evitar vazamento da radiação. A este tubo foi adaptado um condensador de refluxo. Na parte superior do forno adaptou-se um “cooler” para resfriamento. Para realização das reações foi necessário desativar o giro do prato.



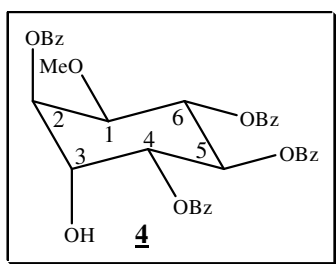
Figura 5.1. Foto do forno de microondas adaptado.

5.2 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO

5.2.1 Obtenção do 2,4,5,6-tetra-*O*-benzoil-1-*O*-metil-L-*qui*ro-inositol (**4**), 3,4,5,6-tetra-*O*-benzoil-1-*O*-metil-L-*qui*ro-inositol (**5**) e do 4,5,6-tri-*O*-benzoil-1-*O*-metil-L-*qui*ro-inositol (**6**)



Em um balão de fundo redondo dissolveram-se 9,7 g (50 mmol) de quebrachitol **1**, previamente puerizado, em 40 mL de piridina anidra. Após a completa solubilização adicionou-se lentamente, sob banho de gelo, cloreto de benzoíla (25,6 mL, 220 mmol). A mistura foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 48 horas. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por intermédio de CCD (eluente: hexano/acetato de etila 7:3 v/v; reveladores: UV e solução etanólica de H₂SO₄ 20% v/v, seguido de aquecimento). Após o fim da reação, transferiu-se a solução para um funil de separação e foram adicionados 200 mL de água destilada. Procedeu-se a extração com três porções de 100 mL de diclorometano. A fase orgânica foi seca usando-se sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida. Os compostos de maiores interesses nesse trabalho foram separados por CCS (20% de acetato de etila em hexano), sendo obtidos os compostos **4**, **5** e **6**.



Rendimento: 40% (12,2 g; 20mmol)

Aspecto físico: sólido branco

FM: C₃₅H₃₀O₁₀

MM: 610,2 g/mol

F.F.: 162 -165 °C

F.F. lit. (DE ALMEIDA *et al.*, 2001): 162 – 164 °C

Tabela 5.2 - Dados do espectro no IV (KBr) do intermediário **4**

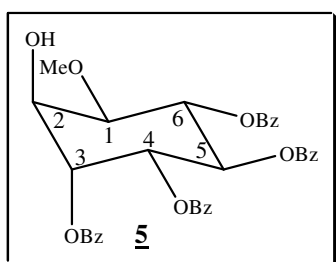
Ligações Químicas	ν (cm ⁻¹)
O-H (est.)	3430
C-H arom. (est.)	3070
C-H alif. (est.)	2989 – 2933
C=O (est.)	1729
C-H arom. monosub. (def.)	713

Tabela 5.3 - Dados do espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) de **4**

Atribuição	δ /ppm	M	J(Hz)	Integral
OMe	3,4	s		3H
H1	4,2	dd	3,6($J_{1,2}$); 9,8($J_{1,6}$)	1H
H3	4,6	q	3,6($J_{3,2} = J_{3,4} = J_{3-OH}$)	1H
H4	5,7	dd	9,8($J_{4,5}$)	1H
H2	5,9	t	3,6($J_{2,1} = J_{2,3}$)	1H
H6	6,0	t	9,8($J_{6,5}$)	1H
H5	6,2	t	9,8($J_{5,4}$)	1H
H _{arom.}	8,2 – 7,3	m		20H

Tabela 5.4 - Dados do espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) de **4**

Tipo de Carbono	δ /ppm
OMe	58,8
C2/C3/C4/C5/C6	68,3 - 72,9
C1	77,6
C-H (arom.)	128,2 – 133,6
C=O	165,5 - 165,8



Rendimento: 5% (1,5 g; 2,5mmol)

Aspecto físico: óleo

FM: C₃₅H₃₀O₁₀

MM: 610,2 g/mol

Tabela 5.5 - Dados do espectro no IV (KRS-5) do intermediário **5**

Ligações Químicas	ν (cm ⁻¹)
O-H (est.)	3442
C-H arom. (est.)	3068
C-H alif. (est.)	2963
C=O (est.)	1735
C-H arom. monossub. (def.)	710

Tabela 5.6 - Dados do espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) de **5**

Atribuição	δ /ppm	M	J(Hz)	Integral
OMe	3,5	s		3H
H1	3,9	dd	3,0($J_{1,2}$); 9,0($J_{1,6}$)	1H
H2	4,5	t	3,0($J_{3,2} = J_{3,4}$)	1H
H3/H4/H6	6,0	m		3H
H5	6,1	t	9,0($J_{5,4} = J_{5,6}$)	1H
H _{arom.}	8,2 – 7,2	m		20H

Tabela 5.7 - Dados do espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) de **5**

Tipo de Carbono	δ /ppm
OMe	59,2
C2	67,4
C3/C4/C5/C6	70,3 - 71,8
C1	79,7
C-H (arom.)	128,5 - 133,9
C=O	165,4 - 166,0

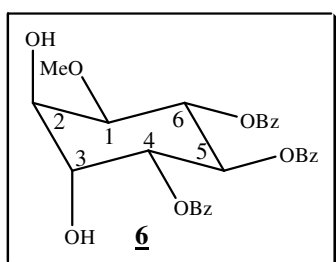
**Rendimento:** 20% (5,1 g; 10mmol)**Aspecto físico:** óleo**FM:** C₂₈H₂₆O₉**MM:** 506,2 g/mol

Tabela 5.8 - Dados do espectro no IV (KRS-5) do intermediário **6**

Ligações Químicas	ν (cm ⁻¹)
O-H (est.)	3484
C-H arom. (est.)	3066
C-H alif. (est.)	2975 – 2910
C=O (est.)	1727
C-H arom. monosub. (def.)	708

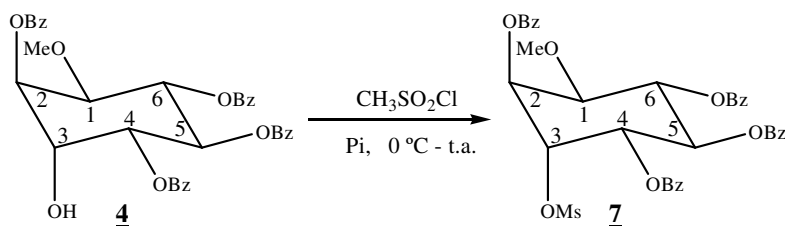
Tabela 5.9 - Dados do espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) de **6**

Atribuição	δ /ppm	M	J(Hz)	Integral
OMe	3,4	s		3H
H1	3,9	dd	3,2($J_{1,2}$); 9,7($J_{1,6}$)	1H
H2	4,4	t	3,2($J_{2,3}$)	1H
H3	4,6	t	3,2($J_{3,4}$)	1H
H4	5,8	dd	9,7($J_{4,5}$)	1H
H6	5,9	t	9,7($J_{6,5}$)	1H
H5	6,1	t	9,7($J_{5,6}$)	1H
H-arom.	7,3 – 5,7	m		15H

Tabela 5.10. Dados do espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) de **6**

Tipo de Carbono	δ /ppm
OMe	58,9
C2/C3/C4/C5/C6	68,9 - 73,0
C1	80,2
C-H (arom.)	128,4 - 133,5
C=O	165,7 – 166,2

5.2.2 Obtenção de 2,4,5,6-tetra-*O*-benzoil-3-*O*-metanossulfonil-1-*O*-metil-L-*quiro*-inositol 7



Em um balão de fundo redondo dissolveram-se 6,1 g (10,0 mmol) do intermediário 4 em 20 mL de piridina anidra. Adicionaram-se, sob banho de gelo, 1,3 mL (15,9 mmol) de cloreto de metanossulfonila. A reação foi mantida sob agitação magnética por 24 h à temperatura ambiente e foi acompanhada por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 7:3 v/v; reveladores: UV e solução etanólica de H₂SO₄ 20% v/v, seguido de aquecimento). Após o final da reação, procedeu-se a extração com 100 mL de água destilada gelada e 3 x 50 mL de diclorometano. As fases orgânicas recolhidas foram secas com sulfato de sódio anidro e evaporadas sob pressão reduzida, obtendo-se um óleo que foi purificado por CCS (20% de acetato de etila em hexano) conduzindo ao intermediário 7.

Rendimento: 95% (6,5 g; 9,5mmol)

Aspecto físico: sólido branco

FM: C₃₆H₃₂O₁₂S

MM: 688,2 g/mol

F.F.: 145 -148 °C

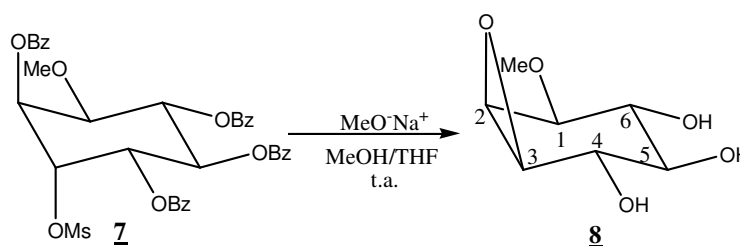
Tabela 5.11 - Dados do espectro no IV (KBr) do intermediário 7

Ligações Químicas	ν (cm ⁻¹)
C-H arom. (est.)	3065
C-H alif. (est.)	2960 – 2937
C=C arom. (est.)	1451
S(=O) ₂ (est.)	1371

Tabela 5.12 - Dados do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de 7

Atribuição	δ/ppm	M	J(Hz)	Integral
OMs	3,1	s		3H
OMe	3,5	s		3H
H1	4,1	dd	3,6($J_{1,2}$); 9,6($J_{1,6}$)	1H
H3	5,5	t	3,6($J_{3,2} = J_{3,4}$)	1H
H4	5,8	dd	9,6($J_{4,5}$)	1H
H6	5,9	t	9,6($J_{6,5}$)	1H
H2	6,0	dd	3,6($J_{2,1}$)	1H
H5	6,1	t	9,6($J_{5,6}$)	1H

5.2.3 Obtenção de 2S,3R-epoxil -1-O-metil-L-quirositol 8



Em um balão de fundo redondo foram solubilizados 3,2 g (4,7 mmol) do intermediário 7 em uma mistura de 30 mL de metanol e 5 mL de THF. Em seguida, sob agitação magnética e à temperatura ambiente, adicionou-se uma solução de metóxido de sódio preparada pela adição de 0,5 g de sódio metálico em 10 mL de metanol. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD (eluentes: hexano/acetato de etila 7:3 v/v, acetato de etila/metanol 8:2 v/v; reveladores: UV e solução etanólica de H_2SO_4 20% v/v, seguido de aquecimento). Após 24 h de reação o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e purificado por CCS (20% de metanol em acetato de etila), conduzindo ao composto 8.

Rendimento: 70% (0,57 g; 3,25 mmol)

Aspecto físico: óleo

FM: $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_8\text{S}$

MM: 176,1 g/mol

Tabela 5.13 - Dados do espectro no IV (KRS-5) do intermediário **8**

Ligações Químicas	ν (cm ⁻¹)
O-H (est.)	3398
C-H alif. (est.)	2934

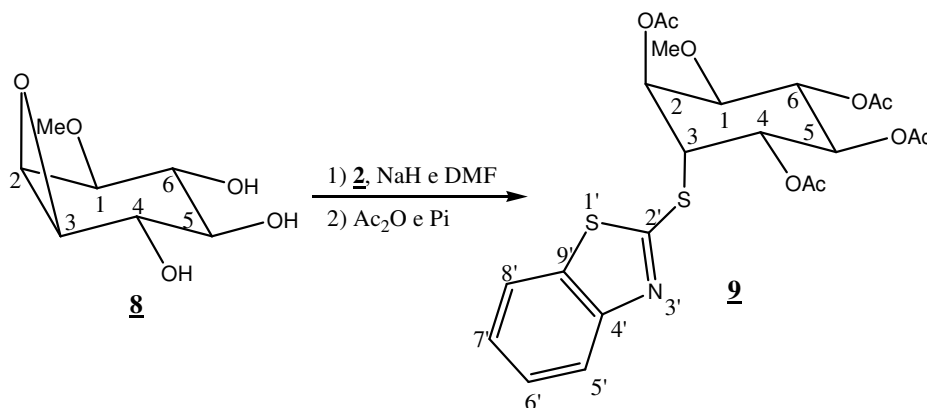
Tabela 5.14 - Dados do espectro de RMN de ¹H (C₅D₅N, 300 MHz) de **8**

Atribuição	δ /ppm	M	J(Hz)	Integral
H3	3,3	sl		1H
H2	3,4	sl		1H
OMe	3,5	s		3H
H1	3,7	d	7,6($J_{1,6}$)	1H
H5/H6	3,9	m		1H
H4	4,2	d	7,6($J_{4,5}$)	1H

Tabela 5.15 - Dados do espectro de RMN de ¹³C (C₅D₅N, 75 MHz) de **8**

Tipo de Carbono	δ /ppm
C2/C3	54,3; 56,7
OMe	57,4
C4/C5/C6	69,9-76,3
C1	81,4

5.2.4 Obtenção do 2,4,5,6-tetra-O-acetil-3-desoxi-3-S-(2'-mercaptobenzotiazol)-1-O-metil-L-*quiro*-inositol **9**



Em um balão de fundo redondo adicionaram-se 0,24 g (1,42 mmol) de 2-mercaptobenzotiazol **2** e 0,06g (2,27 mmol) de hidreto de sódio em 5,0 mL de DMF anidra. Essa mistura foi deixada sob agitação magnética por 10 minutos à temperatura ambiente e o sal sódico assim formado foi adicionado a uma solução de 0,25 g (1,42 mmol) do epóxido **8** em 5,0 mL de DMF. A mistura reacional foi deixada sob agitação magnética à 140 °C. A reação foi acompanhada por CCD (eluente: acetato de etila/metanol 8:2 v/v; reveladores: UV e solução etanólica de H₂SO₄ 20% v/v, seguido de aquecimento). Após 48 h de reação interrompeu-se o aquecimento e foram adicionados 3,0 mL de piridina e 1,0 mL de anidrido acético sob banho de gelo. A mistura foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 24 h e foi acompanhada por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 7:3 v/v; reveladores: UV e solução etanólica de H₂SO₄ 20% v/v, seguido de aquecimento). Após o término da reação, adicionaram-se 40 mL de água destilada sobre a mistura reagente e, em seguida, extraiu-se com três porções de 50 mL de diclorometano. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida obtendo-se um óleo que foi purificado por CCS (20% de acetato de etila em hexano) conduzindo ao composto **9**.

Rendimento: 40% (0,28 g; 0,55 mmol)

Aspecto físico: óleo

FM: C₂₂H₂₅NO₉S₂

MM: 511,6 g/mol

Tabela 5.16. Dados do espectro no IV (KRS-5) do intermediário **9**

Ligações Químicas	ν (cm ⁻¹)
C-H arom. (est.)	3063
C-H alif. (est.)	2960 – 2939
C=O (est.)	1754

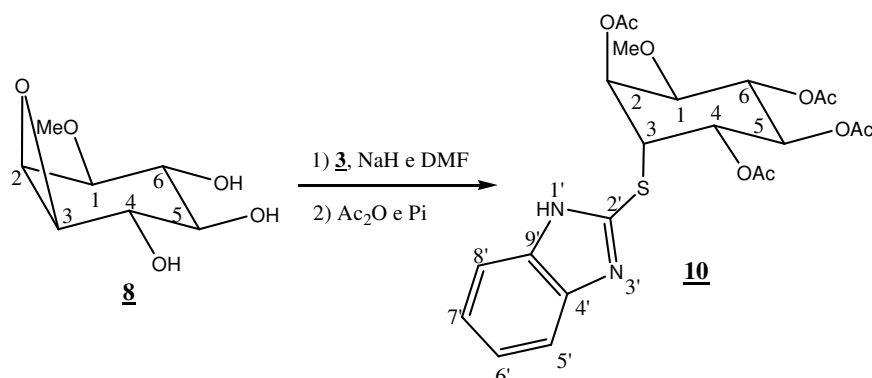
Tabela 5.17. Dados do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **9**

Atribuição	δ/ppm	M	J(Hz)	Integral
4 CH_3COO	1,8; 2,0; 2,1; 2,2	4s		3H; 3H; 3H; 3H
OMe	3,4	s		3H
H1	3,6	dd	3,4($J_{1,2}$); 9,5($J_{1,6}$)	1H
H3	5,0	t	3,4($J_{3,2} = J_{3,4}$)	1H
H6	5,3	t	9,5($J_{6,5}$)	1H
H5	5,4	t	9,5($J_{5,4}$)	1H
H4	5,6	dd	3,4($J_{4,3}$)	1H
H2	5,8	t	3,4($J_{2,1}$)	1H
H6'	7,3	t	7,5($J_{6',7'} = J_{6',5'}$)	1H
H7'	7,4	t	7,5($J_{7',8'} = J_{7',6'}$)	1H
H5'	7,8	d	7,5($J_{5',6'}$)	1H
H8'	7,9	d	7,5($J_{8',7'}$)	1H

Tabela 5.18. Dados do espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **9**

Tipo de Carbono	δ/ppm
4 x CH_3COO	20,8 – 21,2
C3	47,1
OMe	58,7
C2/C4/C5/C6	68,3; 69,1; 70,1; 71,7
C1	78,0
C5'/C8'	121,3; 122,2
C6'/C7'	125,1; 126,6
C9'	136,1
C4'	152,6
C2'	162,5

5.2.5 Obtenção do 2,4,5,6-tetra-O-acetil-3-desoxi-3-S-(2'-mercaptobenzimidazol) -1-O-metil-L-*quiro*-inositol 10



Em um balão de fundo redondo adicionaram-se 0,13 g (0,85 mmol) de 2-mercaptobenzimidazol 3 e 0,03 g (1,36 mmol) de hidreto de sódio em 5,0 mL de DMF anidra. Essa mistura foi deixada sob agitação magnética por 10 minutos à temperatura ambiente e o sal sódico assim formado foi adicionado a uma solução de 0,15 g (0,85 mmol) do epóxido 8 em 5,0 mL de DMF. A mistura reacional foi deixada sob agitação magnética à 140 °C. A reação foi acompanhada por CCD (eluente: acetato de etila/metanol 8:2 v/v; reveladores: UV e solução etanólica de H₂SO₄ 20% v/v, seguido de aquecimento). Após 48 h de reação interrompeu-se o aquecimento e foram adicionados 3,0 mL de piridina e 1,0 mL de anidrido acético sob banho de gelo. A mistura foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 24 h e foi acompanhada por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 7:3 v/v; reveladores: UV e solução etanólica de H₂SO₄ 20% v/v, seguido de aquecimento). Após o término da reação, foram adicionados 30 mL de água destilada sobre a mistura reagente e, em seguida, extraiu-se com três porções de 50 mL de diclorometano. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida obtendo-se um óleo que foi purificado por CCS (20% de acetato de etila em hexano) conduzindo ao composto 10.

Rendimento: 42% (0,17 g; 0,36 mmol)

Aspecto físico: óleo amarelo

FM: C₂₂H₂₆N₂O₉S

MM: 494,1 g/mol

Tabela 5.19 - Dados do espectro no IV (KRS-5) do intermediário **10**

Ligações Químicas	ν (cm ⁻¹)
C-H arom. (est.)	3060
C-H alif. (est.)	2925
C=O (est.)	1754

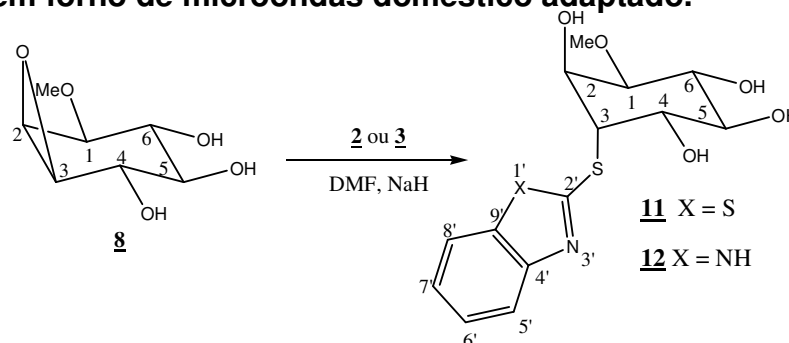
Tabela 5.20 - Dados do espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) de **10**

Atribuição	δ /ppm	M	J(Hz)	Integral
4 CH ₃ COO	2,0; 2,1, 2,2	3s		6H; 3H; 3H
OCH ₃	3,3	s		3H
H1	3,6	d	9,2(<i>J</i> _{1,6})	1H
H3	4,8	sl		1H
H6	5,3	t	9,2(<i>J</i> _{6,5})	1H
H5	5,4	t	9,2(<i>J</i> _{5,4} = <i>J</i> _{5,6})	1H
H4	5,5	sl		1H
H2	5,7	sl		1H
H6'/H7'	7,2	sl		2H
H5'/H8'	7,5	sl		2H

Tabela 5.21 - Dados do espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) de **10**

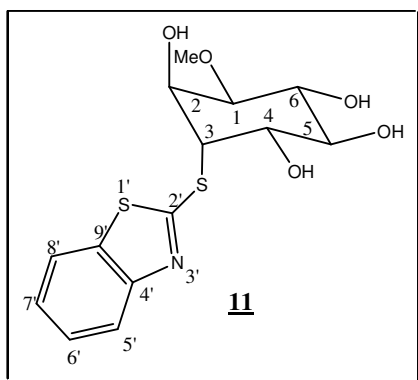
Tipo de Carbono	δ /ppm
4 x CH ₃ COO	20,3; 20,6; 20,7; 20,9
C3	46,3
OMe	58,6
C2/C4	68,7; 68,9
C5/C6	70,3; 71,3
C5'/C8'	114,4
C6'/C7'	123,2
C4'/C9'	138,4
C2'	146,3
4 x C=O	169,7; 169,9; 170,0; 170,1

6.2.6 Obtenção do derivado benzotiazólico **11** e benzimidazólico **12** utilizando aquecimento em forno de microondas doméstico adaptado.



Em um balão de fundo redondo adicionaram-se os heterociclos **2** ou **3** (0,68mmol) e o hidreto de sódio (1,10 mmol) em 5,0 mL de DMF anidra. Essa mistura foi deixada sob agitação magnética por 10 minutos à temperatura ambiente e o sal sódico assim formado foi adicionado a uma solução de 0,10 g (0,57 mmol) do epóxido **8** em 5,0 mL de DMF. A mistura reacional foi submetida a 3 pulsos de 15 minutos em um forno de microondas adaptado. A reação foi acompanhada por CCD (eluente: acetato de etila/metanol 8:2 v/v; reveladores: UV e solução etanólica de H₂SO₄ 20% v/v, seguido de aquecimento). Após o término da reação, o solvente foi removido em um evaporador rotatório e o resíduo foi purificado por CCS (0,5% de metanol em acetato de etila) conduzindo aos compostos **11** e **12**.

5.2.6.1 3-desoxi-3-S-(2'-mercaptobenzotiazolil)-1-O-metil-L-quiuro-inositol **11**



Rendimento: 55% (0,11 g; 0,31 mmol)

Aspecto físico: óleo

FM: C₁₄H₁₇NO₅S₂

MM: 343,1 g/mol

Tabela 5.22 - Dados do espectro no IV (KRS-5) do intermediário **11**

Ligações Químicas	ν (cm ⁻¹)
O-H (est.)	3396
C-H alif. (est.)	2934

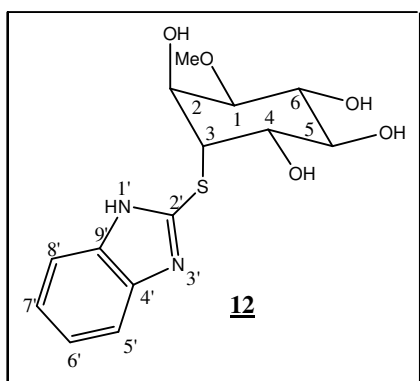
Tabela 5.23 - Dados do espectro de RMN de ¹H (C₅D₅N/ D₂O, 300 MHz) de **11**

Atribuição	δ /ppm	M	J(Hz)	Integral
OCH ₃	2,9	s		3H
H1	3,1	dd	3,1($J_{1,2}$); 9,5($J_{1,6}$)	1H
H6	3,3	t	9,5($J_{6,5}$)	1H
H5	3,6	t	9,5($J_{5,4}$)	1H
H3	4,1	t	3,1($J_{3,2} = J_{3,4}$)	1H
H4	4,2	t	3,1($J_{4,3}$)	1H
H2	4,3	m		1H
H6'	6,8	t	7,6($J_{6',7'} = J_{6',5'}$)	1H
H7'	6,9	t	7,6($J_{7',8'} = J_{7',6'}$)	1H
H5'	7,2	d	7,6($J_{5',6'}$)	1H
H8'	7,3	d	7,6($J_{8',7'}$)	1H

Tabela 5.24 - Dados do espectro de RMN de ¹³C (C₅D₅N/ D₂O, 75 MHz) de **11**

Tipo de Carbono	δ /ppm
C3	53,4
OMe	56,6
C2/C4/C5/C6	67,1; 67,8; 71,6; 73,9
C1	80,2
C5'/C8'	120,3; 120,7
C6'/C7'	124,4; 125,9
C9'	134,0
C4'	151,5
C2'	165,9

5.2.6.2 3-desoxi-3-S-(2'-mercaptobenzimidazoil)-1-O-metil-L-*quiro*-inositol 12



Rendimento: 61 % (0,11 g; 0,35 mmol)

Aspecto físico: óleo

FM: C₁₄H₁₈N₂O₅S

MM: 326,1 g/mol

Tabela 5.25 - Dados do espectro no IV (KRS-5) do intermediário 12

Ligações Químicas	ν (cm ⁻¹)
O-H (est.)	3408
C-H alif. (est.)	2938

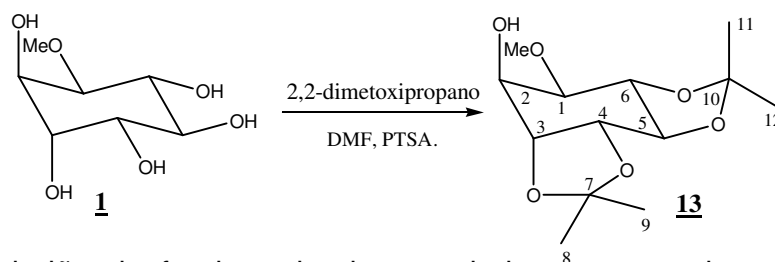
Tabela 5.26 - Dados do espectro de RMN de ¹H (D₂O, 300 MHz) de 12

Atribuição	δ /ppm	M	J(Hz)	Integral
OMe	3,3	s		3H
H1	3,4	m		1H
H5/H6	3,5	m		2H
H3	3,6	m		1H
H2/H4	4,2	m		2H
H6'/H7'	7,1	m		2H
H5'/H8'	7,4	m		2H

Tabela 5.27 - Dados do espectro de RMN de ^{13}C (D_2O , 75 MHz) de **12**

Tipo de Carbono	δ/ppm
C3	52,0
OMe	56,6
C2/C4/C5/C6	66,9; 68,2; 71,8; 73,6
C1	79,6
C5'/C8'	113,8
C6'/C7'	122,6
C4'/C9'	138,1
C2'	147,5

5.2.7 Obtenção do 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-1-O-metil-L-*qui*ro-inositol **13**



Em um balão de fundo redondo, acoplado a um condensador de refluxo, foram adicionados à uma solução de quebrachitol (3,0 g, 5,50 mmol) em DMF anidro (20,0 mL) 15,7 mL (127,7 mmol) de 2,2-dimetoxipropano e 0,471 g (2,5 mmol) de ácido *p*-toluenossulfônico. Essa mistura ficou sob agitação magnética à 85 °C por 30h e foi acompanhada por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 7:3 v/v; revelador: solução etanólica de H_2SO_4 20% v/v, seguido de aquecimento). Após o final da reação, procedeu-se a neutralização com 0,50 mL de trietilamina e realizou-se a extração com 50 mL de água destilada e três porções de 50 mL de diclorometano. As fases orgânicas foram reunidas e secas com sulfato de sódio anidro. Em seguida filtrou-se e eliminou-se o solvente sob pressão reduzida obtendo-se um óleo que foi purificado por CCS (20% de acetato de etila em hexano) conduzindo ao intermediário **13**.

Rendimento: 63% (2,66 g; 9,7 mmol)

Aspecto físico: óleo

FM: $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_6$

MM: 274,1 g/mol

Tabela 5.28 - Dados do espectro no IV (KRS-5) do intermediário **13**

Ligações Químicas	ν (cm ⁻¹)
O-H (est.)	3372
C-H alif. (est.)	2935 – 2926
C-H alif. (def.)	1370

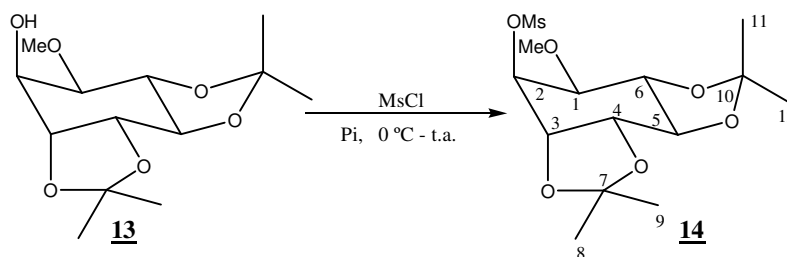
Tabela 5.29 - Dados do espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) de **13**

Composto 13				Literatura (KOZIKOWSKI <i>et al.</i> , 1993)		
Atribuição	Integral	M	δ /ppm	Integral	M	δ /ppm
-	3H	m	4,37 – 4,33	3H	m	4,40-4,30
-	3H	m	3,72- 3,59	3H	m	3,79-3,58
OMe	3H	s	3,55	3H	s	3,56
OH	1H	sl	2,94	1H	d	2,81
4 CH ₃ (isop)	3H	s	1,52-1,36	3H	s	1,52-1,37

Tabela 5.30 - Dados do espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) de **13**

Tipo de Carbono	δ /ppm
C8; C9; C11; C12	25,6 – 28,1
OMe	58,1
C2	69,1
C1/C3/C4/C5/C6	76,0-79,6
C10	109,9
C7	112,0

5.2.8 Obtenção e caracterização do 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-2-O-metanossulfonil-1-O-metil-L-*quiro*-inositol **14**



A uma solução do álcool **13** (2,295, 8,380 mmol) em piridina (8 mL) adicionou-se, sob banho de gelo, 0,97 mL (12,57 mmol) de cloreto de metanossulfonila. A reação permaneceu sob agitação magnética por 24 h à temperatura ambiente e foi acompanhada por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 7:3 v/v; revelador: solução etanólica de H₂SO₄ 20% v/v, seguido de aquecimento). Após o final da reação, procedeu-se a extração com 50 mL de água destilada gelada e três porções de 50 mL de diclorometano. As fases orgânicas recolhidas foram secas com sulfato de sódio anidro e, em seguida, filtrou-se e eliminou o solvente sob pressão reduzida obtendo-se um óleo que foi purificado por CCS (30% de acetato de etila em hexano) conduzindo ao mesilato **14**.

Rendimento: 93 % (2,73 g; 7,76 mmol)

Aspecto físico: sólido branco

FM: C₁₄H₂₄O₈S

MM: 352,1 g/mol

P.F.: 95,4 °C

Tabela 5.31 - Dados do espectro no IV (KRS-5) do intermediário **14**

Ligações Químicas	ν (cm ⁻¹)
C-H alif.(est.)	2989 - 2939
S(=O) ₂ (est.)	1357

Tabela 5.32 - Dados do espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) de **14**

Atribuição	δ /ppm	M	J(Hz)	Integral
CH ₃ (isop.)	1,3; 1,4; 1,5	3s		3H; 6H; 3H
OMs	3,1	s		3H
OMe	4,4	s		3H

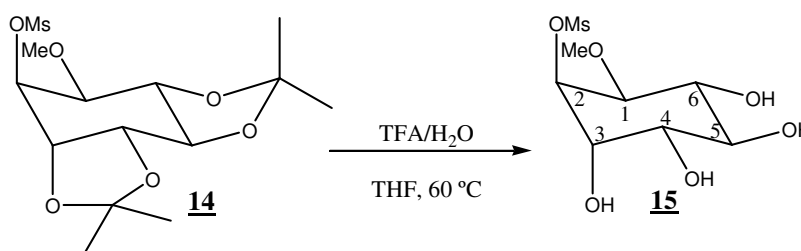
Tabela 5.32 - Continuação

Atribuição	δ /ppm	M	J(Hz)	Integral
H6	3,6	t	9,0($J_{6,5} = J_{6,1}$)	1H
H5	3,7	t	9,0($J_{5,4}$)	1H
H1	3,8	dd	4,5($J_{1,2}$)	1H
H4	4,4	t		1H
H3	4,5	t	4,5($J_{3,4} = J_{3,2}$)	1H
H2	5,2	t		1H

Tabela 5.33 - Dados do espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **14**

Tipo de Carbono	δ /ppm
C8; C9; C11; C12	25,7 – 28,0
OMs	38,9
OMe	59,0
C1/C2/C3/C4/C5/C6	75,9-79,1
C10	111,0
C7	112,4

5.2.9 Obtenção do 2-O-metanossulfonil-1-O-metil-L-*qui*ro-inositol **15**



Em um balão de fundo redondo foram solubilizados 2,241 g (6,36 mmol) do intermediário **14** em 10,0 mL de THF. Adicionou-se lentamente à temperatura ambiente 1 mL de uma solução de ácido trifluoracético/água destilada 1:1 v/v. A mistura permaneceu sob agitação magnética à 60 °C por 12 horas. A reação foi acompanhada por CCD (eluentes: hexano/acetato de etila 7:3 v/v; acetato de etila/metanol 8:2 v/v; revelador: solução etanólica de H_2SO_4 20% v/v, seguido de aquecimento). Após o final da reação o solvente foi eliminado sob pressão reduzida

obtendo-se um resíduo que foi purificado por CCS (10% de metanol em acetato de etila) conduzindo ao intermediário **15**.

Rendimento: 89% (1,54 g; 5,66 mmol)

Aspecto físico: sólido brando

P.F: 84,2 °C

FM: C₈H₁₆O₈S

MM: 272,1 g/mol

Tabela 5.34 - Dados do espectro no IV (KBr) do intermediário **15**

Ligações Químicas	ν (cm ⁻¹)
O-H alif. (est.)	3403
C-H alif. (est.)	2935
S(=O) ₂ (est.)	1348

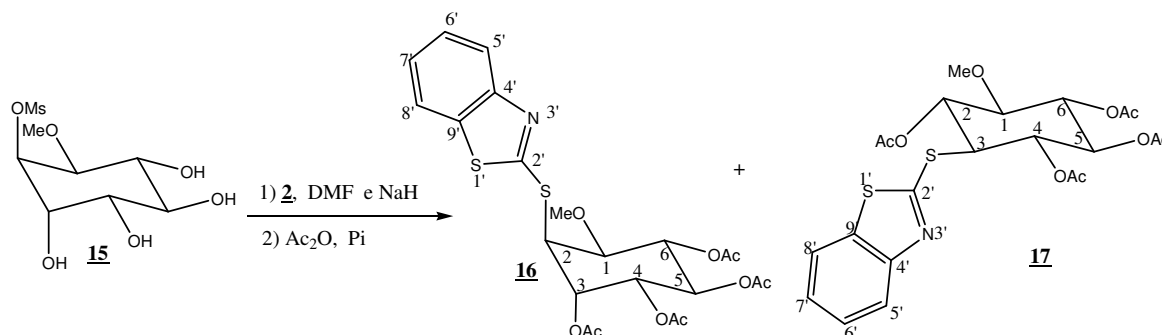
Tabela 5.35 - Dados do espectro de RMN de ¹H (CD₃OD, 300 MHz) de **15**

Atribuição	δ /ppm	M	J(Hz)	Integral
OMs	3,2	s		3H
H6	3,4	sl		1H
OMe	3,5	s		3H
H1/H4/H5	3,6	m		3H
H3	4,2	sl		1H
H2	5,1	sl		1H

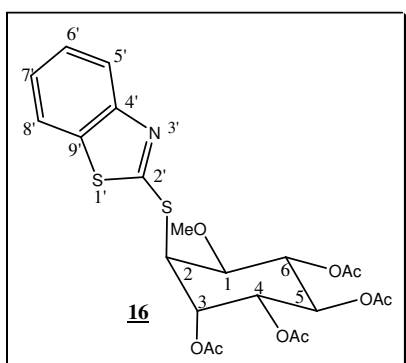
Tabela 5.36 - Dados do espectro de RMN de ¹³C (CD₃OD, 75 MHz) de **15**

Tipo de Carbono	δ /ppm
OMs	38,8
OMe	59,1
C3/C4/C5/C6	71,4-74,3
C1	79,2
C2	80,5

5.2.10 Obtenção do 3,4,5,6-tetra-*O*-acetil-2-desoxi-2-*S*-(2'-mercaptobenzotiazol)-1-*O*-metil-L-*qui*ro-inositol **16** e do 3,4,5,6-tetra-*O*-acetil-2-desoxi-2-*S*-(2'-mercaptobenzotiazol)-1-*O*-metil-scilo-inositol **17**



Em um balão de fundo redondo acoplado a um condensador de refluxo, solubilizaram-se 0,217 g (1,30 mmol) de 2-mercaptobenzotiazol **2** e 0,053 g (2,20 mmol) de hidreto de sódio em 5,0 mL de DMF anidra. Essa mistura foi deixada sob agitação magnética por 10 minutos à temperatura ambiente e o sal sódico formado foi adicionado à uma solução de 0,272 g (1,00 mmol) do mesilato **15** em 5,0 mL de DMF. A reação foi acompanhada por CCD (eluente: acetato de etila/metanol 8:2 v/v; reveladores: UV e solução etanólica de H₂SO₄ 20% v/v, seguido de aquecimento). Após 48 h sob agitação magnética à 140 °C, interrompeu-se o aquecimento, e foram adicionados 3,0 mL de piridina e 1,0 mL de anidrido acético sob banho de gelo. A mistura foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 24 h e foi acompanhada por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 7:3 v/v; reveladores: UV e solução etanólica de H₂SO₄ 20% v/v, seguido de aquecimento). Após o término da reação, foram adicionados 30 mL de água destilada sobre a mistura reagente e, em seguida, extraiu-se com três porções de 50 mL de diclorometano. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, e filtrada e evaporada sob pressão reduzida obtendo-se um óleo que foi purificado por CCS (diclorometano) conduzindo aos compostos **16** e **17**.



Rendimento: 34% (0,17 g; 0,34 mmol)

Aspecto físico: sólido branco

FM: C₂₂H₂₅NO₉S₂

MM: 511,1 g/mol

P.F.: 117,4 °C

HRMS (ES⁺, m/z) : calculado: 534,0868 (M + Na⁺)

encontrado: 534,0873 (M + Na⁺)

Tabela 5.37 - Dados do espectro no IV (KBr) do intermediário **16**

Ligações Químicas	ν (cm ⁻¹)
C-H arom. (est.)	3061
C-H alif. (est.)	2942
C=O (est.)	1755

Tabela 5.38 - Dados do espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) de **16**

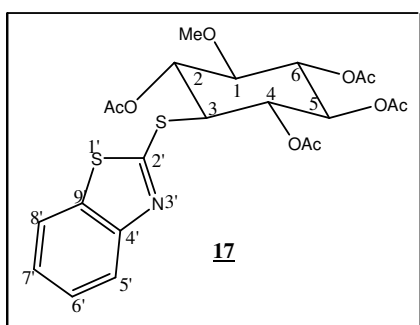
Atribuição	δ /ppm	M	J(Hz)	Integral
4 CH ₃ COO	1,9; 2,0; 2,1; 2,2	4s		3H; 3H, 3H; 3H
OMe	3,4	s		3H
H1	4,0	dd	4,5($J_{1,2}$); 9,5($J_{1,6}$)	1H
H2	5,0	t	4,5($J_{2,3} = J_{2,1}$)	1H
H6	5,2	t	9,5($J_{6,1} = J_{6,5}$)	1H
H5	5,4	t	9,5($J_{5,6} = J_{5,4}$)	1H
H4	5,5	dd	9,5($J_{4,5}$); 4,5($J_{4,3}$)	1H
H3	5,8	t	4,5($J_{3,2} = J_{3,4}$)	1H
H6'	7,3	t	7,5($J_{6',7'} = J_{6',5'}$)	1H
H7'	7,4	t	7,5($J_{7',8'} = J_{7',6'}$)	1H
H5'	7,8	d	7,5($J_{5',6'}$)	1H
H8'	7,9	d	7,5($J_{8',7'}$)	1H

Tabela 5.39 - Dados do espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) de **16**

Tipo de Carbono	δ /ppm
4 x CH ₃ COO	20,7; 20,8; 21,0; 21,1
C2	46,9
OMe	58,6
C3/C4/C5	69,5; 69,6; 70,2
C6	71,9
C5'/C8'	121,4; 122,0
C6'/C7'	124,9; 126,4

Tabela 5.39 - Continuação

Tipo de Carbono	δ /ppm
C9'	135,7
C4'	152,8
C2'	163,7
4 x $\underline{\text{C}}=\text{O}$	169,3; 169,7; 169,8; 170,2



Rendimento: 23% (0,12 g; 0,23 mmol)

Aspecto físico: sólido branco

FM: C₂₂H₂₅NO₉S₂

MM: 511,1 g/mol

P.F.: 196,1 °C

HRMS (ES⁺, m/z) : calculado: 534,0868 (M + Na⁺)

encontrado: 534,0876 (M + Na⁺)

Tabela 5.40 - Dados do espectro no IV (KBr) do intermediário **17**

Ligações Químicas	ν (cm ⁻¹)
C-H arom. (est.)	3065
C-H alif. (est.)	2946 – 2926
C=O (est.)	1756

Tabela 5.41 - Dados do espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) de **17**

Atribuição	δ /ppm	M	J(Hz)	Integral
4 $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{COO}$	1,9; 2,0; 2,0; 2,1	4s		3H; 3H; 3H; 3H
OCH ₃	3,5	s		3H
H1	3,6	t	9,5($J_{1,2} = J_{1,6}$)	1H
H3	4,2	t	11,0($J_{3,2} = J_{3,4}$)	1H
H5/H6	5,2	m		2H
H2/H4	5,5	m		2H

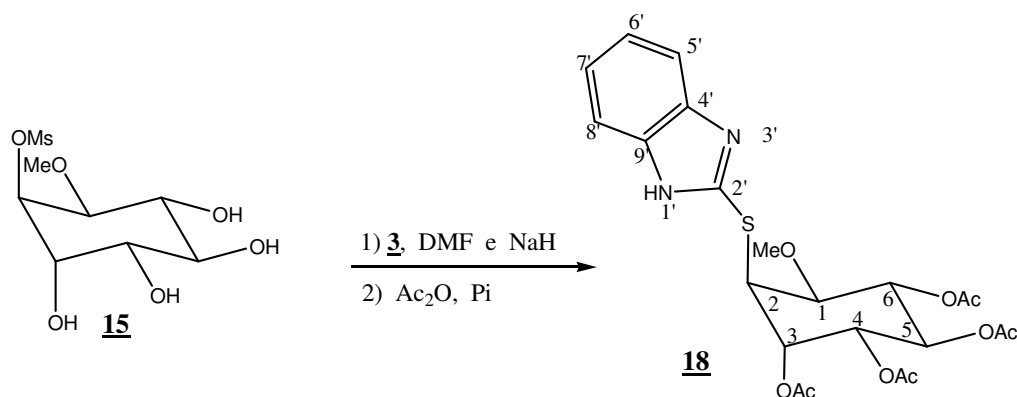
Tabela 5.41 - Continuação

Atribuição	δ /ppm	M	J(Hz)	Integral
H6'	7,3	t	7,5($J_{6',7'} = J_{6',5'}$)	1H
H7'	7,5	t	7,5($J_{7',8'} = J_{7',6'}$)	1H
H5'	7,7	d	7,5($J_{5',6'}$)	1H
H8'	8,0	d	7,5($J_{8',7'}$)	1H

Tabela 5.42 - Dados do espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) de **17**

Tipo de Carbono	δ /ppm
4 x CH_3COO	20,6; 20,7; 20,8; 20,9
C3	51,1
OMe	60,4
C2/C4	70,0; 70,1
C5/C6	71,5; 72,6
C1	81,6
C5'/C8'	121,2; 122,4
C6'/C7'	125,0; 126,5
C9'	135,4
C4'	153,0
C2'	163,5
4 x $\text{C}=\text{O}$	169,6 - 170,2

5.2.11. Obtenção do 3,4,5,6-tetra-O-acetil-2-desoxi-2-S-(2'-mercaptobenzimidazol)-1-O-metil-L-*qui*ro-inositol **18**



Em um balão de fundo redondo acoplado a um condensador de refluxo solubilizaram-se 0,108 g (0,72 mmol) de 2-mercaptobenzimidazol **3** e 0,029 g (1,2 mmol) de hidreto de sódio em 5,0 mL de DMF anidra. Essa mistura foi deixada sob agitação magnética por 10 minutos à temperatura ambiente e o sal sódico formado foi adicionado a uma solução de 0,150 g (0,55 mmol) do mesilato **15** em 5,0 mL de DMF. A reação foi acompanhada por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 8:2 v/v; reveladores: UV e solução etanólica de H₂SO₄ 20% v/v, seguido de aquecimento). Após 48 h sob agitação magnética à 110 °C interrompeu-se o aquecimento e foram adicionados 3,0 mL de piridina e 1,0 mL de anidrido acético sob banho de gelo. A mistura foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 24 h e foi acompanhada por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 7:3 v/v; reveladores: UV e solução etanólica de H₂SO₄ 20% v/v, seguido de aquecimento). Após o término da reação, adicionaram-se 30 mL de água destilada sobre a mistura reagente e, em seguida, extraiu-se com três porções de 50 mL de diclorometano. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada sob pressão reduzida obtendo-se um óleo que foi purificado por CCS (diclorometano) conduzindo ao composto **18**.

Rendimento: 33% (0,09 g; 0,18 mmol)

Aspecto físico: óleo

FM: C₂₂H₂₆N₂O₉S

MM: 494,1 g/mol

HRMS (ES+, m/z) : calculado: 517,1257 (M + Na⁺)

encontrado: 517,1257 (M + Na⁺)

Tabela 5.43 - Dados do espectro no IV (KRS-5) do intermediário **18**

Ligações Químicas	ν (cm ⁻¹)
C-H arom. (est.)	3024
C-H alif. (est.)	2961 – 2931
C=O (est.)	1754

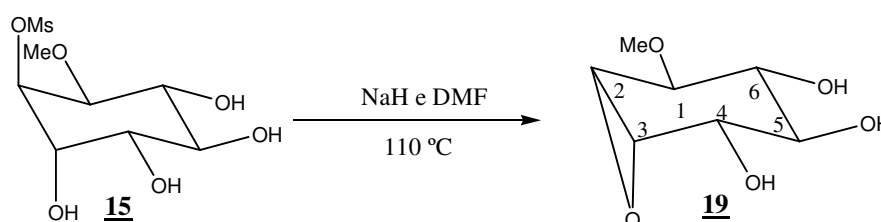
Tabela 5.44 - Dados do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de **18**

Atribuição	δ/ppm	M	J(Hz)	Integral
4 CH_3COO	2,0; 2,0; 2,1; 2,1	4s		3H; 3H, 3H; 3H
OCH_3	3,4	s		3H
H1	4,0	sl		1H
H2	4,9	sl		1H
H6	5,3	t	9,5($J_{6,1} = J_{6,5}$)	1H
H5	5,4	t	9,5($J_{5,6} = J_{5,4}$)	1H
H4	5,5	d	9,5($J_{4,3}$)	1H
H3	5,6	sl		1H
H6'/H7'	7,3	sl		2H
H5'/H8'	7,6	sl		2H

Tabela 5.45 - Dados do espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) de **18**

Tipo de Carbono	δ/ppm
4 x CH_3COO	20,9 - 21,1
C2	47,7
OMe	58,5
C3/C4/C5	69,4; 69,7; 69,9
C6	71,8
C5'/C8'	116,0
C6'/C7'	123,9
C4'/C9'	145,9,7
4 x $\text{C}=\text{O}$	169,5; 170,1; 170,1; 170,5

5.2.12 Obtenção do 2R,3S-epoxil-1-O-metil-L-*quiro*-inositol **19**



Em um balão de fundo redondo acoplado a um condensador de refluxo foram adicionados 0,22 g (0,82 mmol) do mesitato **15** e 0,032 g (1,32 mmol) de hidreto de

sódio em 5,0 mL de DMF anidra. Essa mistura foi deixada sob agitação magnética à 110 °C. A reação foi acompanhada por CCD (eluente: acetato de etila; revelador: solução etanólica de H₂SO₄ 20% v/v, seguido de aquecimento). Após 48 h de reação, interrompeu-se o aquecimento e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida obtendo-se um resíduo que foi purificado por CCS (acetato de etila) conduzindo ao intermediário **19**.

Rendimento: 62% (0,09 g; 0,51 mmol)

Aspecto físico: óleo

FM: C₇H₁₂O₅

MM: 176,1 g/mol

Tabela 5.46 - Dados do espectro no IV (KRS-5) do intermediário **19**

Ligações Químicas	ν (cm ⁻¹)
O-H (est.)	3390
C-H alif. (est.)	2927

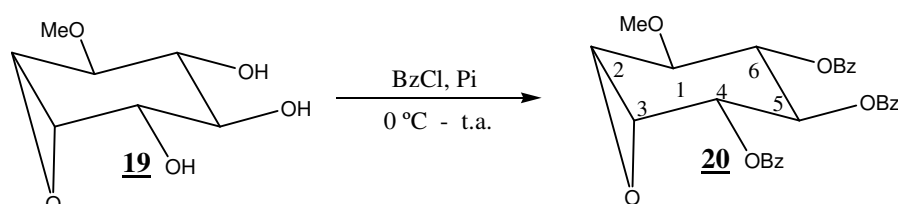
Tabela 5.47 - Dados do espectro de RMN de ¹H (CD₃OD, 300 MHz) de **19**

Atribuição	δ /ppm	M	J(Hz)	Integral
H3	3,3	d	3,4($J_{3,2}$)	1H
OCH ₃	3,5	s		3H
H2	3,6	sl		1H
H6	3,8	t	9,0($J_{6,1} = J_{6,5}$)	1H
H1	3,9	d	9,0($J_{1,6}$)	1H
H5	4,0	t	9,0($J_{5,4}$)	1H
H4	4,3	d	9,0($J_{4,5}$)	1H

Tabela 5.48 - Dados do espectro de RMN de ^{13}C (CD_3OD , 75 MHz) de **19**

Tipo de Carbono	δ/ppm
C2/C3	54,5; 58,4
OMe	58,8
C4/C5/C6	72,4-76,2
C1	82,5

5.2.13 Obtenção e caracterização do 4,5,6-tri-*O*-benzoil-2*R*,3*S*-epóxido-1-*O*-metil-L-*quiro* inositol **20**



Em um balão de fundo redondo solubilizou-se 0,050 g (0,17 mmol) do epóxido **29** em 5,0 mL de piridina anidra, e adicionou-se lentamente, sob banho de gelo, o cloreto de benzoíla (excesso). Essa mistura foi deixada sob agitação magnética à temperatura ambiente por 24 h e foi acompanhada por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 7:3 v/v; reveladores: UV e solução etanólica de H_2SO_4 20% v/v, seguido de aquecimento). Após o término da reação foram adicionados 20 mL de água destilada e extraiu-se com três porções de 30 mL de diclorometano. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada sob pressão reduzida obtendo-se um óleo que foi purificado por CCS (20% de acetato de etila em hexano) conduzindo ao composto **20**.

Rendimento: 90% (0,12 g; 0,26 mmol)

Aspecto físico: óleo amarelo

FM: $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{O}_8$

MM: 488,1 g/mol

Tabela 5.49 - Dados do espectro no IV (KRS-5) do intermediário **20**

Ligações Químicas	ν (cm ⁻¹)
C-H arom. (est.)	3063
C-H alif. (est.)	2937
C=O (est.)	1731

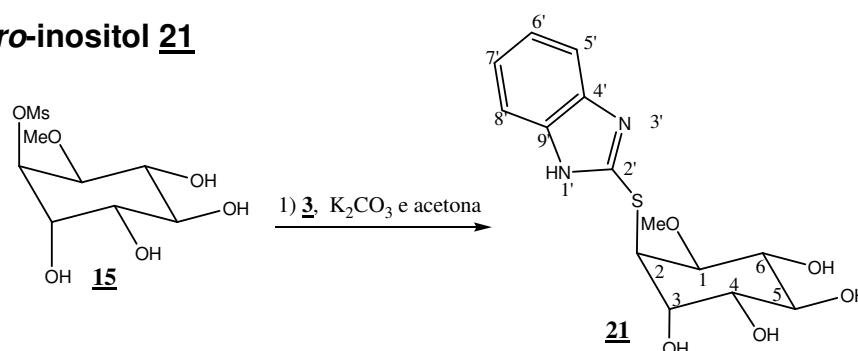
Tabela 5.50 - Dados do espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) de **20**

Atribuição	δ /ppm	M	J(Hz)	Integral
H3	3,3	sl		1H
OMe	3,5	s		3H
H2	3,7	sl		1H
H1	3,9	d	8,1 ($J_{1,6}$)	1H
H6	5,5	m		1H
H4/H5	5,7	m		2H

Tabela 5.51 - Dados do espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) de **20**

Tipo de Carbono	δ /ppm
C2/C3	53,9; 54,7
OMe	59,0
C4/C5/C6	68,3-73,1
C1	78,7
C-H(arom.)	128,4 – 134,1
C=O	165,8 – 166,2

5.2.14 Obtenção e caracterização do 2-desoxi-2-S-(2'-mercaptobenzimidazol)-1-O-metil-L-*qui*ro-inositol **21**



Em um balão de fundo redondo foram adicionados 0,078 g (0,52 mmol) de 2-mercaptobenzimidazol **3** e 0,072 g (0,52 mmol) de carbonato de potássio em 15 mL de acetona anidra. Essa mistura foi deixada sob agitação magnética por 10 minutos à temperatura ambiente e o sal sódico assim formado foi adicionado a uma solução de 0,140 g (0,51 mmol) do mesilato **15** em 10 mL de acetona. A mistura reacional ficou sob refluxo e agitação magnética e foi acompanhada por CCD (eluente: acetato de etila/metanol 8:2 v/v; reveladores: UV e solução etanólica de H₂SO₄ 20% v/v, seguido de aquecimento). Após 96 h de reação interrompeu-se o aquecimento e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida, obtendo-se um resíduo que foi purificado por CCS (10 % de metanol em acetato de etila) conduzindo ao composto **21**.

Rendimento: 43% (0,72 g; 0,22 mmol)

Aspecto físico: óleo

FM: C₁₄H₁₈N₂O₅S

MM: 326,1 g/mol

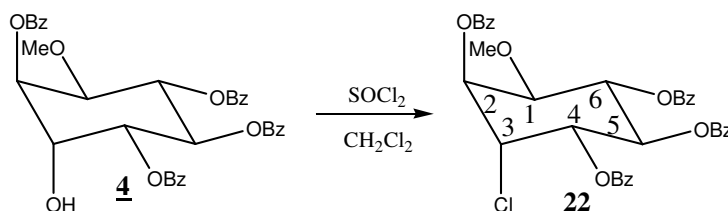
Tabela 5.52 - Dados do espectro de RMN de ¹H (C₅D₅N/CD₃OD, 300 MHz) de **21**

Atribuição	δ/ppm	M	J(Hz)	Integral
OCH ₃	3,7	s		3H
H1	3,8	m		1H
H6	4,2	t	9,4(<i>J</i> _{6,5} = <i>J</i> _{6,1})	1H
H5	4,4	t	9,4(<i>J</i> _{5,4})	1H
H3	4,7	m		1H
H2	4,9	sl		1H
H4	5,3	sl		1H
H6'/H7'	7,3	m		2H
H5'/H8'	7,9	m		2H

Tabela 5.53 - Dados do espectro de RMN de ^{13}C ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}/\text{CD}_3\text{OD}$, 75 MHz) de **21**

Tipo de Carbono	δ/ppm
C2	47,9
OMe	55,9
C3/C4/C5/C6	71,9; 72,1; 73,5; 73,7
C1	78,9
C5'/C8'	113,8
C6'/C7'	119,3
C2'	143,3

5.2.15 Obtenção do (1S,2S,3R,4S,5R,6S)-2,4,5,6-tetra-O-benzoil-1-O-metil-3-desoxi-3-cloro-L-qui-ro-inositol **22**



Em um balão de fundo redondo solubilizou-se 0,480 g (0,787 mmol) do intermediário **4** em 20 mL de diclorometano anidro. Em seguida adicionou-se lentamente, sob banho de gelo, 1,00 mL de cloreto de tionila. A reação foi mantida sob agitação magnética e refluxo por 48 h e foi acompanhada por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 7:3 v/v; reveladores: UV e solução etanólica de H_2SO_4 20% v/v, seguido de aquecimento). Após o término da reação, procedeu-se a extração com 30 mL de água destilada e três porções de 30 mL de diclorometano. As fases orgânicas recolhidas foram secas com sulfato de sódio anidro, filtradas e evaporadas sob pressão reduzida, obtendo-se um óleo que foi purificado por CCS (20% de acetato de etila em hexano) conduzindo ao intermediário **22**.

Rendimento: 56% (0,28 g; 0,44 mmol)

Aspecto físico: sólido branco

FM: $\text{C}_{35}\text{H}_{29}\text{ClO}_9$

MM: 628,2 g/mol

P.F.: 72 °C

HRMS (ES+, m/z) : calculado: 651,1398 [$\text{M}^{(35}\text{Cl}) + \text{Na}^+$] e 653,1368 [$\text{M}^{(37}\text{Cl}) + \text{Na}^+$]

encontrado: 651,1383 [$\text{M}^{(35}\text{Cl}) + \text{Na}^+$] e 653,1372 [$\text{M}^{(37}\text{Cl}) + \text{Na}^+$]

Tabela 5.54 - Dados do espectro no IV (KBr) do intermediário **22**

Ligações Químicas	ν (cm ⁻¹)
C-H arom. (est.)	3064
C-H alif. (est.)	2961
C=O (est.)	1733
C-H arom. monossub. (def.)	708

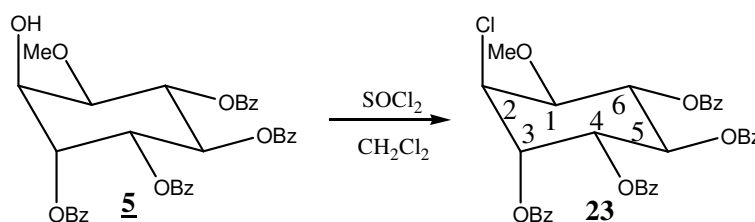
Tabela 5.55 - Dados do espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) de **22**

Atribuição	δ /ppm	M	J(Hz)	Integral
OMe	3,4	s		3H
H1	4,3	dd	3,1($J_{1,2}$); 9,5($J_{1,6}$)	1H
H3	4,9	t	3,9($J_{3,2} = J_{3,4}$)	1H
H4	5,9	dd	9,5($J_{4,5}$)	1H
H2/H6	6,0	m		1H
H5	6,2	t		1H

Tabela 5.56 - Dados do espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) de **22**

Tipo de Carbono	δ /ppm
C3	55,5
OMe	58,9
C2/C4/C5/C6	69,6 - 72,6
C-H (arom.)	128,3 - 133,8
C=O	165,2 - 165,7

5.2.16 Obtenção do (1*S*,2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5,6-tetra-*O*-benzoil-1-*O*-metil-2-desoxi-2-cloro-*L*-quiro-inositol **23**



Em um balão de fundo redondo solubilizou-se 0,110 g (0,180 mmol) do intermediário **5** em 10 mL de diclorometano anidro. Em seguida adicionou-se, sob banho de gelo, 1,0 mL de cloreto de tionila. A reação foi mantida sob agitação magnética e refluxo por 48 h e foi acompanhada por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 7:3 v/v; reveladores: UV e solução etanólica de H₂SO₄ 20% v/v, seguido de aquecimento). Após o final reação, procedeu-se a extração com 30 mL de água destilada e três porções de 30 mL de diclorometano. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida, obtendo-se um óleo que foi purificado por CCS (20% de acetato de etila em hexano) conduzindo ao composto **23**.

Rendimento: 50 % (0.057 g; 0,09 mmol)

Aspecto físico: óleo

FM: C₃₅H₂₉ClO₉

MM: 628,2 g/mol

Tabela 5.57 - Dados do espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) de **23**

Atribuição	δ/ppm	M	J(Hz)	Integral
OCH ₃	3,5	s		3H
H1	4,3	dd	3,5(J _{1,2}); 9,0(J _{1,6})	1H
H2	4,8	sl		1H
H3/H6	6,0	m		2H
H4/H5	6,1	m		2H

Tabela 5.58 - Dados do espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) de **23**

Tipo de Carbono	δ/ppm
C2	54,9
OMe	58,7
C3/C4/C5/C6	69,6 – 71,4
C1	78,2
C-H (arom.)	128,6 – 134,1
C=O	165,2 – 166,0

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

ANSARI, K. F.; LAL, C. Synthesis, physicochemical properties and antimicrobial activity of some new benzimidazoles derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry, in press*, 2009.

BARBOSA, A. C. R. N.; CRUZ, C. V. M. S.; GRAZIANI, M. B.; LORENZETTI, M. C. F.; SABADINI, E. Aquecimento em forno de microondas/desenvolvimento de alguns conceitos fundamentais. *Química Nova*, v.24, p.901-904, 2001.

BASTOS, D. A Estrutura do *Mycobacterium tuberculosis* catalase-peroxidase e os mecanismos de ação da isoniazida: um estudo para novos ligantes. Dissertação de mestrado. UnB, Brasília, 2006.

BENÍCIO, A. A. A. Síntese de Moduladores da Cascata de Fosfoinositídeos: Análogos fluorados, clorados, azido e derivados polifosfatados do mioinositol, Tese de Doutorado, UFMG, Belo Horizonte, 1996.

CARDOSO, S. H. Síntese de derivados do 2-mercaptobenzotiazol, do 2-mercaptobenzimidazol, da isoniazida e da etionamida, candidatos a novos agentes antimicrobianos e estudo visando a síntese da aloenduracidina. Tese de doutorado, UFJF, Juiz de Fora, 2008.

CARDOSO, S. H.; DE SOUZA, M. V. N.; DE ASSIS, J. V.; DE ALMEIDA, M. V.; LOURENÇO, M. C. S.; VICENTE, F. R. C. Synthesis and antitubercular activity of isoniazid condensed with carbohydrate derivatives. *Química Nova, in press*, 2009.

CARDOSO, S. H.; DE ALMEIDA, M. V.; DE ASSIS, J. V.; DINIZ, R.; SPEZIALI, N. L.; DE SOUZA, M. V. N. Synthesis and characterization of n-hydroxyalkyl and oxazolinyl ethionamide derivatives. *Journal of Sulfur Chemistry*, v.29, p.1-6, 2008.

COLLINS, P. M. FERRIER, R. J. Monosaccharides. Their chemistry and their roles in natural products. *New York: John Wiley & Sons Inc.*, p.203, 1995.

CORRÊA, T. A. Síntese de amino-álcoois derivados de carboidratos, potenciais agentes antituberculose. Dissertação de mestrado, UFJF, Juiz de Fora, 2009.

COURI, M. R. C. Síntese de tetrazois e oxadiazóis a partir de glicosídeos das séries D-galactopiranosídeo e D-glicopiranosídeo. Tese de doutorado, UFMG, Belo Horizonte, 2007.

DA SILVA, L. E. Heterociclos aromáticos nitrogenados – síntese e potencial quimioterápico. Tese de doutorado, UFSC, Florianópolis, 2006.

DE ALMEIDA, M. V. ; BENÍCIO, A. A. A. ; DA SILVA, A. D. ; DE SOUZA, M. V. N. A cascata dos fosfoinositídeos. *Química Nova*, v.26, p.105-111, 2003.

DE ALMEIDA, M. V. ; DE SOUZA, M. V. N.; CARDOSO, S. H ; DE ASSIS, J. V. Synthesis of 2-mercaptobenzimidazole derivatives condensed with carbohydrates as a potential antimicrobial agents. *Journal of Sulfur Chemistry*, v.28, p.17-22, 2007.

DE ALMEIDA, M. V.; FIGUEIREDO, R. M.; DOS SANTOS, H. F.; DA SILVA, A. D.; DE ALMEIDA, W. B. Synthesis and theoretical study of azido and amino inositol derivatives from L-quebrachitol. *Tetrahedron Letters*, v.42, p.2767-2769, 2001.

DE SOUZA, M. V. N. Promising drugs against tuberculosis. *Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery*, v.1, p.33-44, 2006.

DE SOUZA, M. V. N.; FERREIRA, S. B.; MENDONÇA, J. S. COSTA, M.; REBELLO, R. Métodos de obtenção e aplicações sintéticas de tiazóis, uma importante classe de compostos heterocíclicos. *Química Nova*, v.28, p.77-84, 2005.

DE SOUZA, M. V. N.; VASCONCELOS, T. R. A. Fármacos no combate a tuberculose, passado, presente e futuro. *Química Nova*, v.28, p.678-682, 2005.

DOS SANTOS, H. F.; DE ALMEIDA, M. V.; DE ALMEIDA, W. B. A theoretical

investigation of the mechanism for the reaction between a quebrachitol derivatives and N_3^- . *Theoretical Chemistry Accounts*, v.107, p. 229-240, 2002.

FERNANDES, J. P. S. Síntese e atividade antimicrobacteriana de ésteres do ácido pirazinóico e quinolonas. Dissertação de mestrado em farmácia, USP, São Paulo, 2006.

GAUTHIER, D. R.; BENDER, S. L. An approach to pancrastatin from *myo*-inositol *Tetrahedron Letters*, v.37, p.13-16, 1996.

HEARN, M. J.; CYNAMOM, M. H.; CHEN, M. F.; COPPINS, R.; DAVIS, J; KANG, H. J.; NOBLE, A. Preparation and antitubercular activities in vitro and in vivo of novel schiff bases of isoniazid. *European Journal of Medicinal Chemistry*, in press, 2009.

http://portal.saude.gov.br/saude/visualizar_texto, acessada em 03/01/2009.

<http://www.agenciabrasil.gov.br/noticias/2009/03/24/materia>, acessada em 01/05/2009.

http://www.poandpo.com/s308/tbc_2v.jpg, acessada em 06/01/2009.

http://www.rain-tree.com/Plant-Images/Hevea_brasilie, acessada em 20/05/2009.

JAIN, R.; NAYYAR, A. *Curr.* Recent advances in new structural classes of anti-tuberculosis agents. *Current Medicinal Chemistry*, v.12, p.1873-1886, 2005.

JANIN, Y. L. Antituberculosis drugs: Ten years of research. *Bioorg. Med. Chem.* v.15, p.2479-2513, 2003.

KAZIMIEREZUK, Z.; ANDRZEJEWSKA, M.; KAUSTOVA, J.; KLIMESOVA, V. Synthesis and antimycobacterial activity of 2-substituted halogenbenzimidazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v.40, p.203-208, 2005.

KLIMESOVÁ, V. KOCI, J.; POUR, M.; STACHEL, J.; WAISSER, K.; KAUSTOVÁ, J. Synthesis and preliminary evaluation of benzimidazole derivatives as antimicrobial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v.37, p.409-418, 2002.

KNAPP, S.; GONZALEZ, S.; MYERS, D. Shortcut to mycothil analogues. *Organic Letters*, v.4, p.4337-4339, 2002.

KOZIKOWSKI, A. P.; FAUQ A. H.; WILCOX, R. A. Chemical synthesis and biological evaluation of 1_D-1,2,4,5-InsP₄ and its 3-fluorinated counterpart 1_D-3-F-1,2,4,5-InsP₄-potet 1_D-1,4,5-InsP₃-like calcium mobilizing analogues. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v.5, p.1295-1300, 1995.

KOZIKOWSKI, A. P.; FAUQ A. H.; WILCOX, R. A. Tools for cell signaling: synthesis of the 3-phosphatase-resistant 1,3,4,5-InsP₄ Mimic, 1_D-myo-inositol 1,4,5-triphosphate 3-phosphorothioate. *Journal of Organic Chemistry*, v.59, p.2279-2281, 1994a.

KOZIKOWSKI, A. P.; POWIS T. G.; FAUQ A. H.; CICKMANTE1 W. T. GALLEGOST A. Synthesis and biological activity of the D-3-deoxy-3-fluoro and D-3-chloro-3-deoxy analogues of phosphatidylinositol. *Journal of Organic Chemistry*, v.59, p.963-971, 1994b.

KOZIKOWSKI, A. P.; OGNYANOV, V. L.; FAUQ A. H.; NAHORSKI, S. R. Synthesis of 1_D-3-deoxy-, 1_D-2,3,6-trideoxy-myo-inositol 1,4,5-trisphosphate from quebrachitol, their binding affinities, and calcium release activity. *Journal of the American Chemical Society*, v.115, p.4429-4434, 1993.

LIU, Y. H.; CAO, L. H. Synthesis and bioactivity of novel methyl 6-deoxy-6-(*N*-alkyl/aryl-*N'*-benzothiazol-2-yl)guanidino- α -D-glucopyranosides. *Carbohydrate Research*, v.343, p.615-625, 2008.

MORAIS, P. A. B. Síntese e atividade biológica da 2-desoxiestreptamina, Mestrado em Farmácia, USP, Ribeirão Preto, 2008.

NICHOLAS, G.; KOVAC, P.; BEWLEY, C. Total synthesis and proof of structure of mycothiol bimane. *Journal of the American Chemical Society*, v.124, p.3492-3493, 2001.

OZDEN, S.; ATABEY, D.; YILDIZ, S.; GOKER, H. Synthesis and potent antimicrobial activity of some novel methyl or ethyl 1*H*-benzimidazole-5-carboxilates derivatives carrying amide or amidine groups. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v.13, p.1587-1597, 2005.

PERCORARO, E.; DAVOLOS, M.R.; JUNIOR, M.J. Adaptações em forno de microondas doméstico para utilização em laboratório. *Química Nova*, v. 20, p.89-92, 1997.

POMARNACKA, E; KEDRA, I. K. Synthesis of 1-(6-chloro-1,1-dioxo-1,4,2-benzodithiazin-3-yl)semi-carbazides and their transformation into 4-chloro-2-mercapto-*N*-(4,5-dihydro-5-oxo-4-phenyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)benzenesulfonamides as potential anticancer and anti-HIV agents. *IL Farmo*, v.58, p.423-429, 2003.

PORTO, A. Representações sociais da tuberculose: estigma e preconceito. *Revista de Saúde Pública*, v.41, p.43-49, 2007.

QIAO, L.; HU, Y.; NAN, F.; POWIS, G.; KOZIKOWSKI, A. P. A versatile approach to PI(3,4)P₂, PI(4,5)P₂, and PI(3,4,5)P₃ from L-(-)-quebrachitol. *Organic Letters*, v.2, p.115-117, 2000.

RANDO, D. G.; SATO, D. N.; SIQUEIRA, L.; MALVEZZI, A.; LEITE, C. Q. F.; AMARAL, A. T.; FERREIRA, E. I.; TAVARES, L. C. Potential tuberculostatic agents. Topliss application on benzoic acid [(5-Nitro-thiophen-2-yl)-methylene]-hydrazide series. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v.10, p. 557-560, 2002.

ROZMAN, M. A. Aids e tuberculose na casa de detenção de São Paulo. Dissertação de mestrado em medicina, USP, São Paulo, 1995.

SANSEVERINO, A. M. Microondas em síntese orgânica. *Química Nova*. v.25, p.660-667, 2002.

VALLEJO, F.L.; FRANCO, J. L. M.; CAMPOS, A. H.; MORALES, S. R.; YÉPEZ, L.; CEDILLO, R.; CASTILO, R. Molecular modeling of some 1*H*-benzimidazole derivatives with biological activity against *Entamoeba histolytica*: A comparative molecular field analysis study. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v.15, p.1117-1126, 2007.

ZHAN, T; LOU, H. Synthesis of azole nucleoside analogues of D-pinitol as potential antitumor agents. *Carbohydrate Research*, v.342, p.865-869, 2007.