



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**SÍNTESE DE GLICOLICEROLIPÍDIOS CONTENDO  
PIRIMIDINAS A PARTIR DO GLICEROL E TRI-O-  
ACETIL-D-GLUCAL**

Bruna Martins Guimarães

Recife

Março/2018

Bruna Martins Guimarães\*

**SÍNTESE DE GLICOLICEROLIPÍDIOS CONTENDO  
PIRIMIDINAS A PARTIR DO GLICEROL E TRI-O-  
ACETIL-D-GLUCAL**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Química pela Universidade Federal Rural de Pernambuco.

Orientador: Prof. Dr. Ronaldo Nascimento de Oliveira

\*Bolsista Capes

Recife

Março/2018

Bruna Martins Guimarães\*

**SÍNTESE DE GLICOLIPÍDIOS CONTENDO  
PIRIMIDINAS A PARTIR DO GLICEROL E TRI-O-  
ACETIL-D-GLUCAL**

DISSERTAÇÃO AVALIADA E APROVADA PELA BANCA EM:

07/03/2018

---

Prof. Dr. Ronaldo Nascimento de Oliveira (DQ-UFRPE)

**Orientador**

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Ivani Malvestiti (DQF-UFPE)

**1º Examinador**

---

Prof. Dr. João Rufino de Freitas Filho (DQ-UFRPE)

**2º Examinador**

## **DEDICATÓRIA**

Dedico inicialmente a minha família, em especial a minha mãe (Maria Tereza Martins Luiz Guimarães) pela força e determinação em enfrentar as dificuldades que a vida nos trouxe e sempre me dando apoio e estimulando meus estudos, agradeço também a meus irmãos (Everton Martins e Amanda Martins) pelo amor incondicional.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu orientador professor Dr. Ronaldo Nascimento de Oliveira pela oportunidade de participar e integrar seu grupo de pesquisa no laboratório LSCB na UFRPE. Agradeço pela paciência e confiança nesses anos de pesquisa e pelos ensinamentos em química.

Aos professores Arnaud Tatiboüet e Marie Schuler pelo convite e oportunidade de integrar seu grupo de pesquisa no laboratório UMR 7311, situado no Institute de Chimie Organique et Analytique – ICOA na Université d'Orléans na França durante 6 meses.

Ao CNPq e FACEPE-PRONEM pelo apoio financeiro.

As Centrais Analíticas CENAPESQ-UFRPE e DQF-UFPE pela realização das análises.

A CAPES pela bolsa concedida.

Ao Labex e Université d'Orléans pelo apoio financeiro.

Aos meus amigos do laboratório LSCB pela amizade e diversão durante o trabalho.

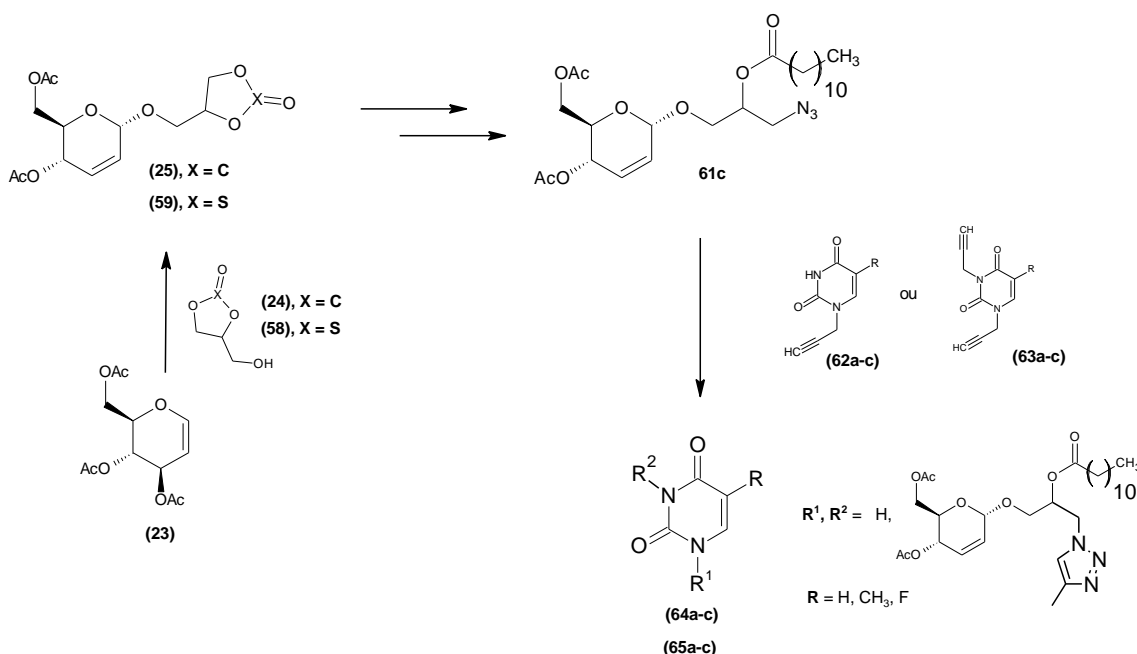
Aos amigos do ICOA pela recepção e ensinamentos durante minha estadia na França, em especial a Maria, Giuliano, Guillaume e Laura.

Aos Professores da UFRPE pelas contribuições para minha formação acadêmica e profissional.

Enfim a todos que de alguma forma contribuíram para minha formação e tornaram essa trajetória possível.

## RESUMO

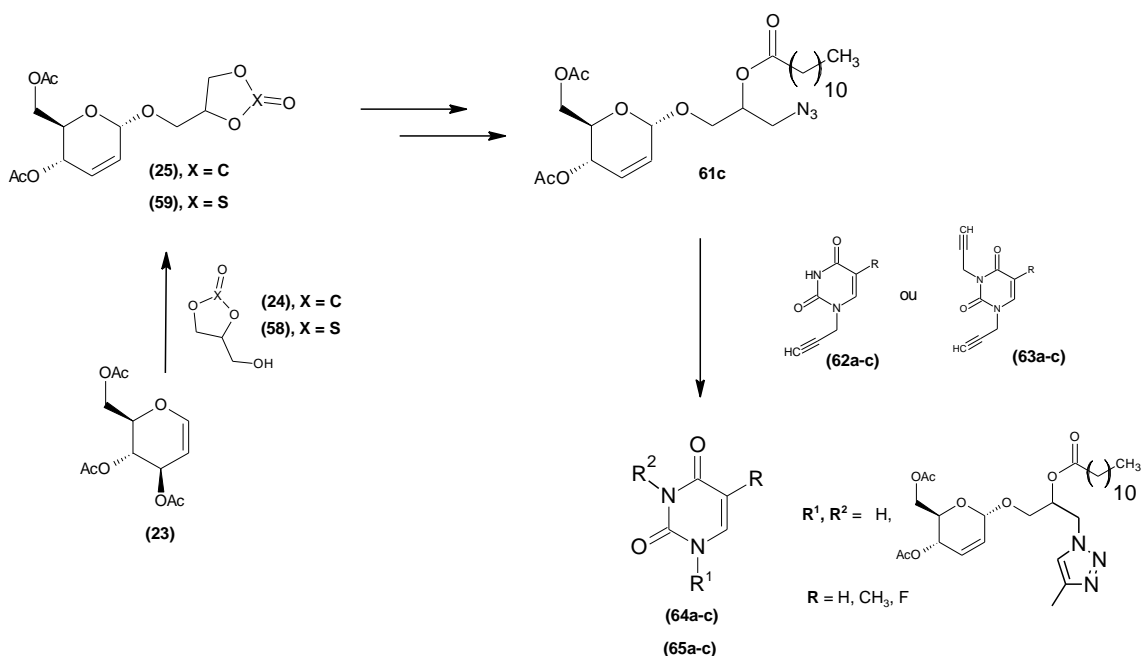
Neste trabalho, foram realizadas as sínteses de novos glicoglicerolipídios contendo os heterociclos 1,2,3-triazol e pirimidina. Primeiramente, o tri-*O*-acetil-D-glucal **23** reagiu com o sulfito de glicerol **58** na presença de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  para fornecer uma mistura de distereoisômeros do glicosídeo 2,3-insaturado **59** com 78% de rendimento. Em seguida, reação com azida de sódio formou o azido-glicero-glicosídeo 8-*R,S*-**60** com rendimento de 85%. Em seguida foi preparado o azido-glicoglicerolipídio **61c** (56%) após reação com o cloreto de lauroila na presença de DMAP/ $\text{Et}_3\text{N}$ . As bases uracila, timina e flúor-uracila reagiram com brometo propargílico empregando  $\text{DMF}/\text{K}_2\text{CO}_3$  a temperatura ambiente, formando as bases mono- e bis-alkiladas **62-63** com rendimentos de 20-35% e 74-86%, respectivamente. Na sequência, as bases propargílicas reagiram com o azido-glicoglicerolipídio **61c** via reação catalisada por cobre formando os glicoglicerolipídios **64a-c** e **65a-c** com rendimentos de 67-75% e 43-48%, respectivamente.



**Palavras-chaves:** glicerol, glicoglicerolipídios, tri-*O*-acetil-D-glucal, reação de Ferrier, 1,2,3-triazol, pirimidina.

## ABSTRACT

In this work, new glyco-glycerolipids conjugates with triazole and pyrimidines were synthesized. Firstly, tri-*O*-acetyl-D-glucal **23** reacted with glycerol sulfite **58** in the presence of  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  to leads to diastereoisomers mixture of 2,3-unsaturated *O*-glucoside in 78% yield. Afterwards, reaction with sodium azide afforded the azido-glycero-glucoside 8-*R,S*-**60** in 85% yield. Next, azido-glyco-glycerolipid **61c** was obtained in 56% yield after reaction with lauroyl chloride in the presence of DMAP/ $\text{Et}_3\text{N}$ . The reaction of propargyl bromide with uracile, thymine or fluor-uracile, using  $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{DMF}$  at room temperature leads to mono- and bis-alkylated pyrimidines **62-63** with yields of 20-35% and 74-86%, respectively. Thus, the propargylated pyrimidines were coupled with azido-glyco-glycerolipid **61c** via  $\text{Cu}^I$ -catalysis to furnish glyco-glycerolipids **64a-c** and **65a-c** in yields ranging from 67 to 75% and from 43 to 48%, respectively.



**Keywords:** glycerol, glyco-glycerolipids, tri-*O*-acetyl-D-glucal, Ferrier reaction, 1,2,3-triazol, pyrimidine.

## SUMÁRIO

Resumo .....	i
Abstract.....	ii
1. INTRODUÇÃO .....	1
1.1. Glicoglicerolipídios (GGL) e suas aplicações .....	1
1.2. Derivados pirimidínicos e suas atividades biológicas (antitumorais e antivirais).....	6
2. Revisão da literatura.....	8
2.1. Uso de glicerol em síntese orgânica .....	8
2.2. Reação de Ferrier .....	11
2.3. Reação de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen.....	12
2.4. Triazóis pirimidínicos.....	14
3. Objetivos .....	17
3.1. Geral .....	17
3.2. Específicos.....	17
3.3. Planejamento sintético .....	17
4. Materiais e métodos .....	19
4.1. Procedimentos gerais .....	19
4.2. Equipamentos .....	19
4.3. Síntese do tri- <i>O</i> -acetil- <i>D</i> -glucal (23) .....	19
4.4. Síntese do 4-(hidroximetil)-1,3-dioxolan-2-ona - Carbonato de Glicerol (24) 20	
4.5. Síntese do 1-(4,6-di- <i>O</i> -acetil-2,3-dideoxi- $\alpha$ - <i>D</i> - <i>eritro</i> -hex-2-enopiranosil)-(4'S)-1',3'-dioxolan-2'-ona (25) [CAS Reg. N° 2043019-21-0].....	21



4.6.	Síntese de 1'-O-(4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi- $\alpha$ -D- <i>eritro</i> -hex-2-enopiranosil)-(2'R-acetiloxi)-3'-azido-glicerol (2'R-60) [CAS Reg. N° 2043019-21-0]	22
4.7.	Síntese dos glicoglicero-triazóis (26a-d)	23
4.8.	Síntese do 4-( <i>Hidroximetil</i> )-1,3-dioxatiolan-2-ona (58) [CAS Reg. N°13897-37-5]	26
4.9.	Síntese do 1-(4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi- $\alpha$ -D- <i>eritro</i> -hex-2-enopiranosil)-(8-R,S)-1',3'-dioxotiolan-2'-ona (59)	27
4.10.	Síntese de 7-O-(4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi- $\alpha$ -D- <i>eritro</i> -hex-2-enopiranosil)-(8-R,S)-9-azido-glicerol (8R,S)-60	28
4.11.	Síntese dos derivados glicosídicos (61a-c)	29
4.12.	Síntese dos derivados pirimidínicos (62a-c) e (63a-c)	32
4.13.	Síntese dos derivados triazólicos monossustituídos (64a-c)	35
4.14.	Síntese dos derivados triazólicos dissustituídos (65a-c)	38
5.	Resultados e discussão	42
5.1.	Síntese do Sulfito de glicerol (58)	42
5.2.	Reação entre o sulfito de glicerol e o carbonato de glicerol (59)	44
5.3.	Síntese do Azido-glicosídeo (60)	45
5.4.	Síntese dos ésteres glicerol-glicosídicos (61a-c)	47
5.5.	Síntese dos derivados pirimidínicos (62a-c) e (63a-c)	55
5.6.	Síntese de análogos glicoglicerolipídicos triazólicos-alquil/alcool	59
5.7.	Síntese dos derivados triazólicos-pirimidínicos monossustituídos (64a-c)	60
5.8.	Síntese dos derivados triazólicos-pirimidínicos dissustituídos (65a-c)	63
6.	CONCLUSÃO	68

7. PERSPECTIVAS .....	68
8. REFERÊNCIAS .....	70
9. Anexos .....	75

## Lista de Figuras

<b>Figura 1:</b> Exemplo de derivados do glicerol e nucleobases .....	7
<b>Figura 2:</b> Exemplos de agentes antitumorais e antivirais <b>31-35</b> .....	8
<b>Figura 3:</b> Rotas metodológicas na produção do Carbonato de glicerol.....	9
<b>Figura 4:</b> Estrutura do Carbonato de glicerol e seus sítios eletrófilos .....	10
<b>Figura 5:</b> Equilíbrio conformacional .....	12
<b>Figura 6:</b> Equilíbrio entre os 1,2,3 e 1,2,4-triazóis .....	13
<b>Figura 7:</b> Exemplos de triazóis comercializados com atividades biológicas....	13
<b>Figura 8:</b> Expansão do RMN <sup>1</sup> H (400MHz) .....	43
<b>Figura 9:</b> Expansão do RMN <sup>1</sup> H (400MHz) do composto <b>58</b> .....	44
<b>Figura 10:</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H de 400 MHz do composto ( <b>60</b> ).....	46
<b>Figura 11:</b> CCD da reação para obtenção do composto <b>61c</b> (acetato de etila/éter de petróleo, 2:8) .....	49
<b>Figura 12:</b> Resultado de Massa de Alta resolução para os compostos <b>61c.2</b> e <b>61c</b> .....	51
<b>Figura 13:</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H de 400 MHz do composto ( <b>64b</b> ) .....	63
<b>Figura 14:</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H de 400 MHz do composto ( <b>65b</b> ).....	67

## Lista de Esquemas

<b>Esquema 1:</b> Síntese de glicoglicerolipídios de N-oxilamidas. ....	2
<b>Esquema 2:</b> Síntese do $\beta$ -galactosil e $\beta$ -glicosil-1,2-mono e diacil-gliceróis .....	3
<b>Esquema 3:</b> Síntese de glicoglicerolipídios enantiomericamente puros .....	4
<b>Esquema 4:</b> Síntese de glicoglicerolipídios de $\alpha$ -galactosídeos .....	5
<b>Esquema 5:</b> Estratégia sintética dos derivados glicoglicero-1,2,3-triazólicos. ..	6
<b>Esquema 6:</b> Síntese dos N-substituídos aziridinas.....	11
<b>Esquema 7:</b> Mecanismo da reação de Ferrier.....	11
<b>Esquema 8:</b> Síntese dos 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos.....	14
<b>Esquema 9:</b> Bis-triazóis pirimidínicos. ....	15
<b>Esquema 10:</b> Síntese dos derivados triazol-pirimidínicos mono e dissubstituídos .....	16
<b>Esquema 11:</b> Síntese de isatinas conjugadas com pirimidinas .....	16
<b>Esquema 12:</b> Estratégia sintética deste trabalho.....	18
<b>Esquema 13:</b> Síntese do sulfito de glicerol.....	42
<b>Esquema 14:</b> Proposta mecanística para o rearranjo de Ferrier .....	44
<b>Esquema 15:</b> Síntese dos derivados glicosídicos <b>61a-c</b> .....	47
<b>Esquema 16:</b> Proposta mecanística para formação do composto <b>61c</b> .....	50
<b>Esquema 17:</b> Proposta mecanística para formação do composto <b>61c.2</b> .....	52
<b>Esquema 18:</b> Tentativas de obtenção de novos derivados glicosídicos .....	53
<b>Esquema 19:</b> Síntese dos alcinos terminais nitrogenados ( <b>62a-c</b> ) e ( <b>63a-c</b> )..	55
<b>Esquema 20:</b> Síntese de análogos glicoglicerolipídicos <b>26a-d</b> .....	59
<b>Esquema 21:</b> Síntese dos derivados triazólicos mono-alquilados <b>64a-c</b> .....	61
<b>Esquema 22:</b> Síntese dos derivados triazólicos bis-alquilados <b>65a-c</b> .....	64

## Lista de Tabelas

<b>Tabela 1:</b> Comparação entre os substratos carbonato e sulfito de glicerol .....	45
<b>Tabela 2:</b> Síntese dos derivados glicosídicos <b>61a-c</b> .....	47
<b>Tabela 3:</b> Tentativas de obtenção de novos derivados glicosídicos com brometo propargílico .....	53
<b>Tabela 4:</b> Tentativas de obtenção de novos derivados glicosídicos com TBDMSCl .....	54
<b>Tabela 5:</b> Síntese dos alcinos derivados das bases pirimidínicas .....	56
<b>Tabela 6:</b> Dados espectroscópicos de RMN <sup>1</sup> H ( <b>62a-c</b> ) e ( <b>63a-c</b> )* .....	58
<b>Tabela 7:</b> Síntese dos derivados triazólicos-alkil/álcool .....	60
<b>Tabela 8:</b> Síntese dos derivados triazólicos monossubstituídos .....	61
<b>Tabela 9:</b> Síntese dos derivados triazólicos dissustituídos .....	65

## Lista de Símbolos e Abreviaturas

<b>ap.</b>	Aparente
<b>AL</b>	Ácido de Lewis
<b>AcOEt</b>	Acetato de etila
<b>CCD</b>	Cromatografia em Camada Delgada
<b>CDCl<sub>3</sub></b>	Clorofórmio deuterado
<b>DMF</b>	Dimetilformamida
<b>DMAP</b>	Dimetilaminopiridina
<b>DMC</b>	Dimetilcarbonato
<b>DCM</b>	Diclorometano
<b>DCC</b>	Dicicloexilcarbodiimida
<b>DMSO</b>	Dimetilsulfóxido
<b>DIPEA</b>	N,N-Diisopropiletilamina
<b>dd</b>	duplo duplete
<b>dt</b>	duplo tripleto
<b>eq.</b>	Equivalente
<b><i>J</i></b>	Constante de acoplamento
<b>MDR</b>	Resistência a múltiplos medicamentos
<b>m</b>	Multiplete
<b>ppm</b>	partes por milhão
<b>RMN</b>	Ressonância Magnética Nuclear
<b>s</b>	simpleto
<b>sl</b>	simpleto largo

<b>TBDMSCI</b>	Cloreto de terc-butil dimetil silano
<b>TMSOTf</b>	Trimetilsililtriflato
<b>TBAI</b>	Brometo de tetra-n-butilamônio
<b>TEA</b>	Trietilamina
<b>t.a.</b>	Temperatura ambiente
<b>t</b>	tripleto
<b>δ</b>	Deslocamento químico

# 1. INTRODUÇÃO

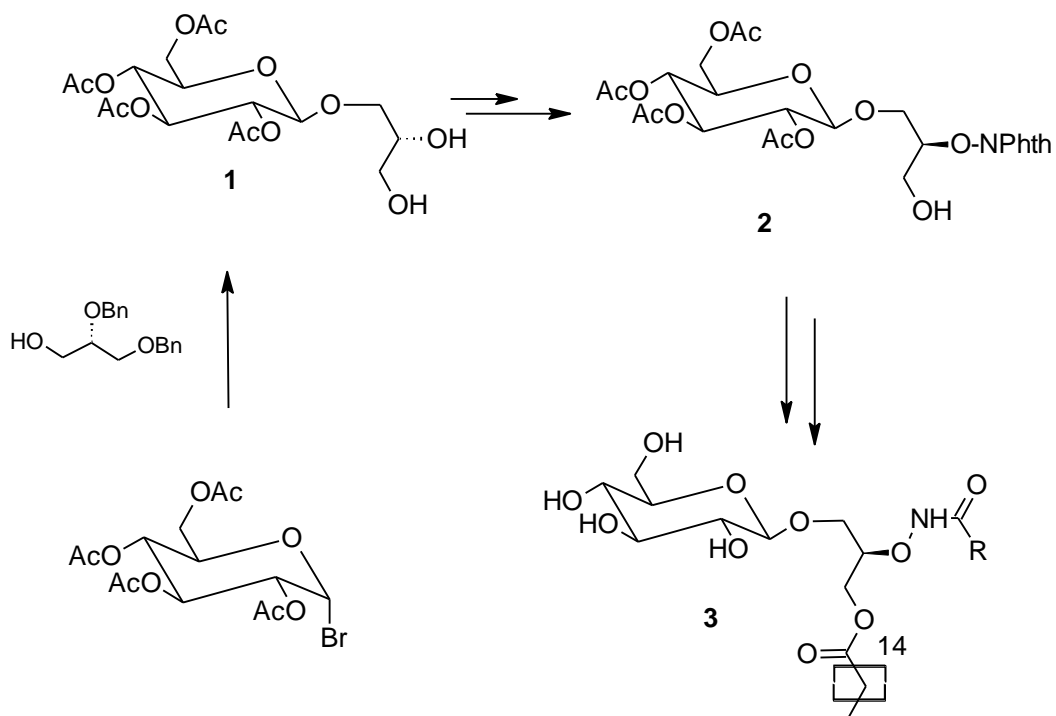
## 1.1. Glicoglicerolipídios (GGL) e suas aplicações

Glicoconjugados são biomoléculas responsáveis por diversos fenômenos biológicos e consistem de carboidratos covalentemente ligados a proteínas, peptídeos e lipídios (glicolipídios). Apesar da complexidade destas moléculas, a síntese de pequenas moléculas visando estudos de atividades biológicas tem sido um ramo de exploração da química de carboidratos (CRUCHO *et al.*, 2015).

Glicolipídios de acordo com a IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) são estruturas de carboidratos conjugados via ligação glicosídica com lipídios, e comumente apresentam em sua estrutura química esteróides, terpenos, ácidos graxos, alcóois e aminoalcóois (CHESTER, 1998; KOPITZ, 2017). Estas biomoléculas estão presentes principalmente em plantas, algas e bactérias, caracterizando a sua parte lipídica por um diacilglicerol (KOPITZ, 2017). Pode ser encontrado na membrana plasmática das células e por isso apresenta grande importância na interação célula-célula (CHEN e XIE, 2014).

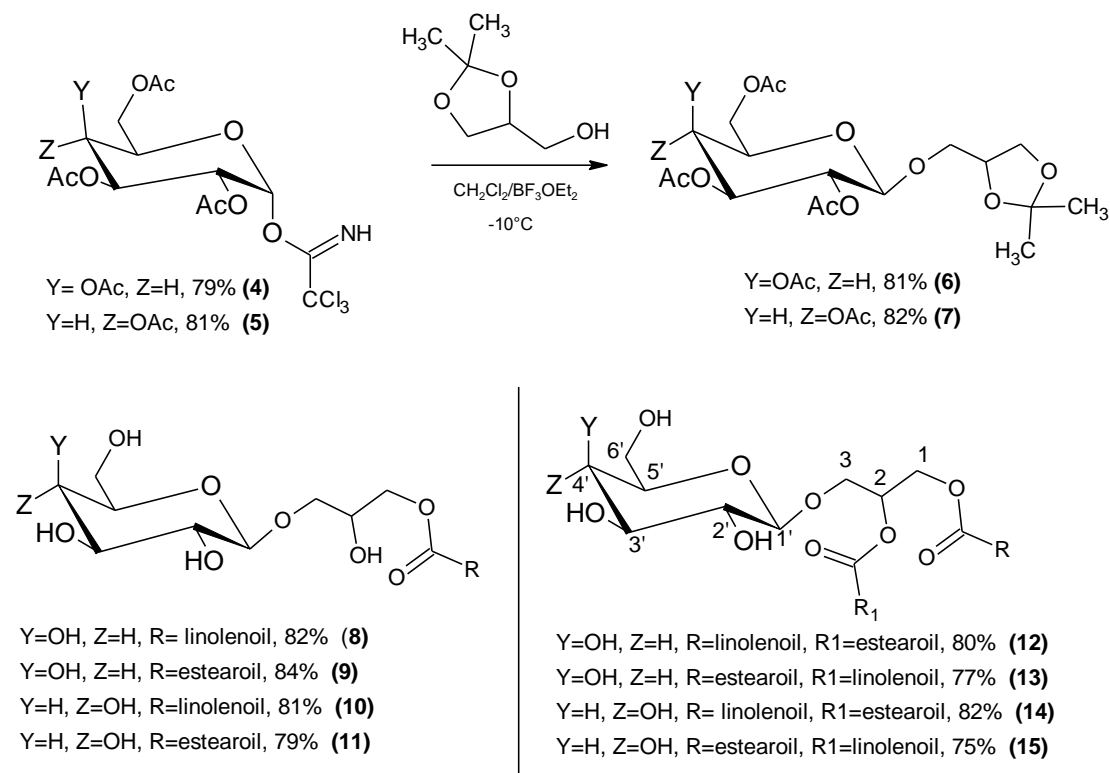
Carboidratos conjugados com as estruturas do glicerol e ácidos graxos – glicoglicerolipídios - vêm sendo preparados recentemente. Chen e Xie (2014) sintetizaram neoglicoglicerolipídios de *N*-oxilamidas (Esquema 1). Inicialmente foi realizada a preparação do  $\beta$ -glicosídeo do glicerol **1** a partir da reação entre a 1-bromo *per-O*-acetil- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo e o glicerol dibenzilado. Para garantir a estereoquímica do glicerol dibenzilado, o mesmo foi preparado a partir do D-(+) manitol após sete etapas reacionais. Na sequência foi aplicada reação de Mitsunobu com *N*-hidroxi-ftalimida formando o composto **2** com inversão de configuração. Para finalmente formar os glicoglicerolipídios de *N*-oxilamidas **3**, etapas de proteção/desproteção foram envolvidas, além da última etapa através da reação com ácidos graxos e cloretos ácidos.





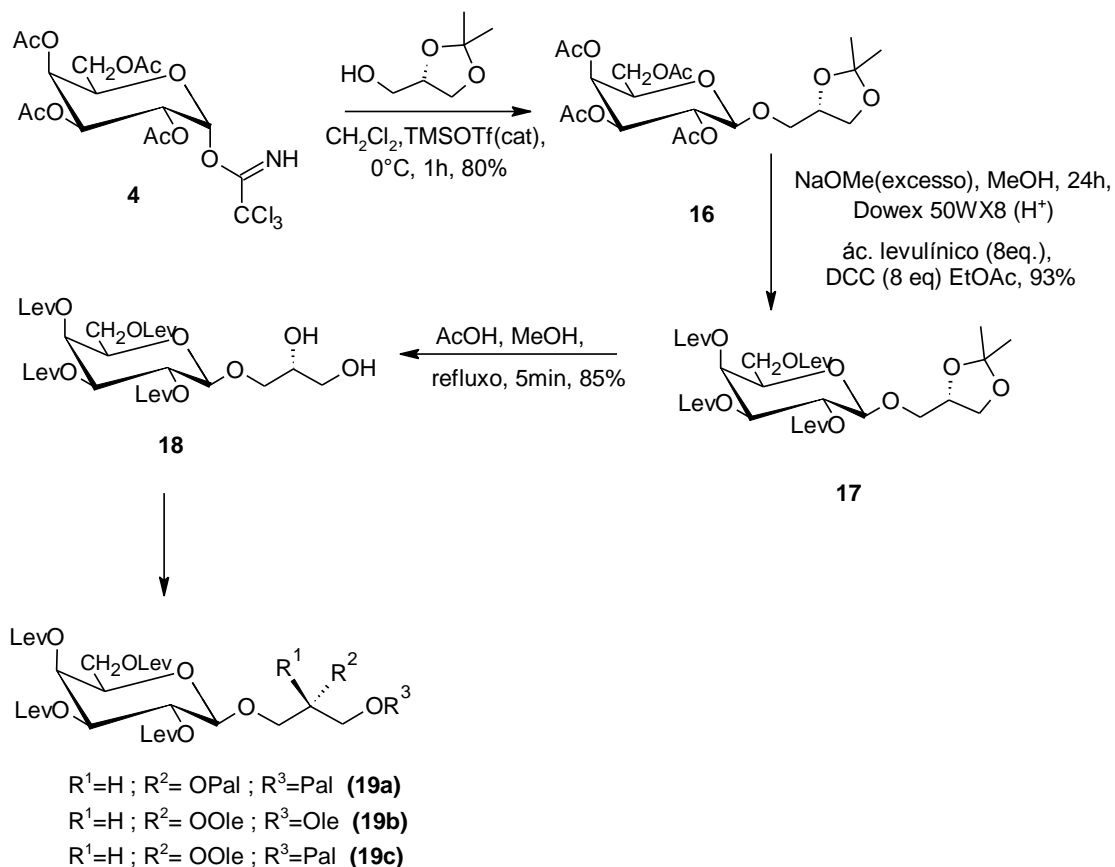
**Esquema 1:** Síntese de glicoglicerolipídios de *N*-oxilamidas (CHEN e XIE, 2014).

Manzo e colaboradores (2012) sintetizaram glicoglicerolipídios a partir da reação de glicosilação entre um doador açúcar C-1 (triclora-acetoimidado) **4-5** e acetal-glicerol (solketal). Após várias etapas foram preparados os glicoglicerolipídios **8-15**  $\beta$ -galactosil e  $\beta$ -glicosil-1,2-mono e diacil-gliceróis contendo ácidos graxos (Esquema 2).



**Esquema 2:** Síntese do  $\beta$ -galactosil e  $\beta$ -glicosil-1,2-mono e diacil-gliceróis (MANZO *et al.*, 2012)

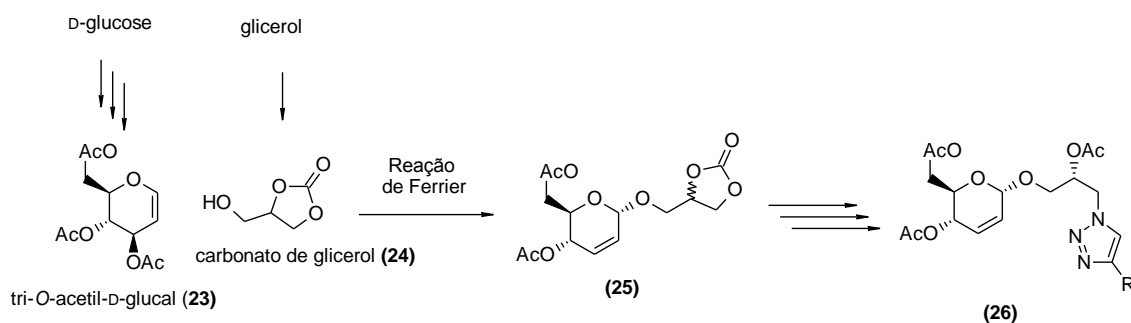
Estratégia similar foi adotada por Pozsgay e colaboradores (2011) a partir da reação entre o 1-tricloroimidato-galactosil carboidrato **4** e o D-(+)-solketal para formar o glicero-carboidrato **16** com estereoquímica definida (Esquema 3). Após algumas etapas reacionais, deacetilação seguida de proteção com ácido levulínico obteve-se o composto **17**, que após desproteção da porção glicerol, foi obtido o intermediário diol-glicero-carboidrato **18**, sendo este último submetido à reações com diversos ácidos graxos para formar os glicoglicerolipídios **19a-c** de interesse. Estes compostos mostraram importância na antigenicidade contra a doença de Lyme, evidenciando que a presença dos grupos oleoil e palmitoil no glicoglicerolipídio foi importante.



**Esquema 3:** Síntese de glicoglicerolípídios enantiomericamente puros (POZSGAY *et al.*, 2011)

Du *et al* (2007) utilizaram 1-iodo-*per-O*-sililado-galactosil **20** como doador e di-*O*-acil-gliceróis **21a-c** como aceptor na reação de glicosilação para formar, após tratamento com resina ácida Dowex50 (para retirar os grupos trimetilsililas), os glicoglicerolípídios di-*O*-acil funcionalizados **22a-c**, como mostra o Esquema 4 (CRUCHO *et al.*, 2015; DU *et al.*, 2007).

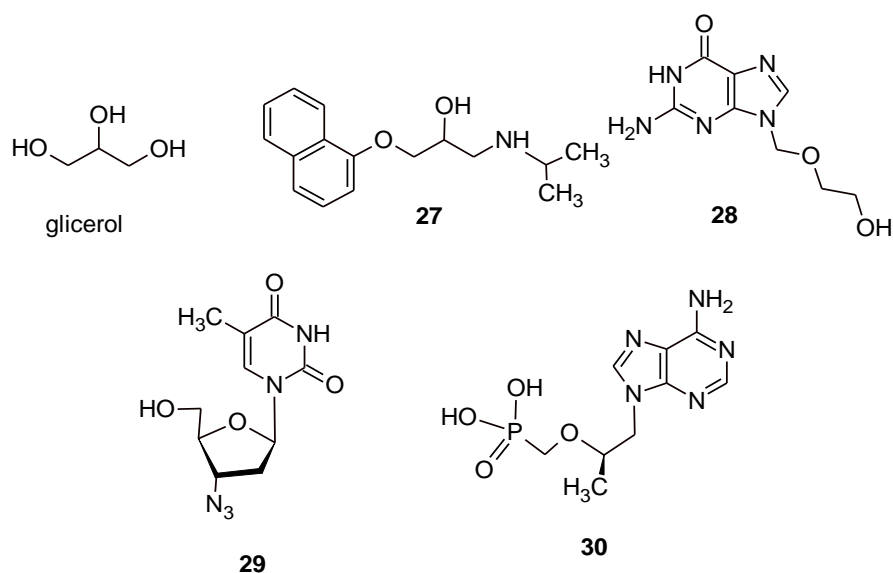




**Esquema 5:** Estratégia sintética dos derivados glicoglicero-1,2,3-triazólicos (COSTA *et al.*, 2016).

## 1.2. Derivados pirimidínicos e suas atividades biológicas (antitumorais e antivirais)

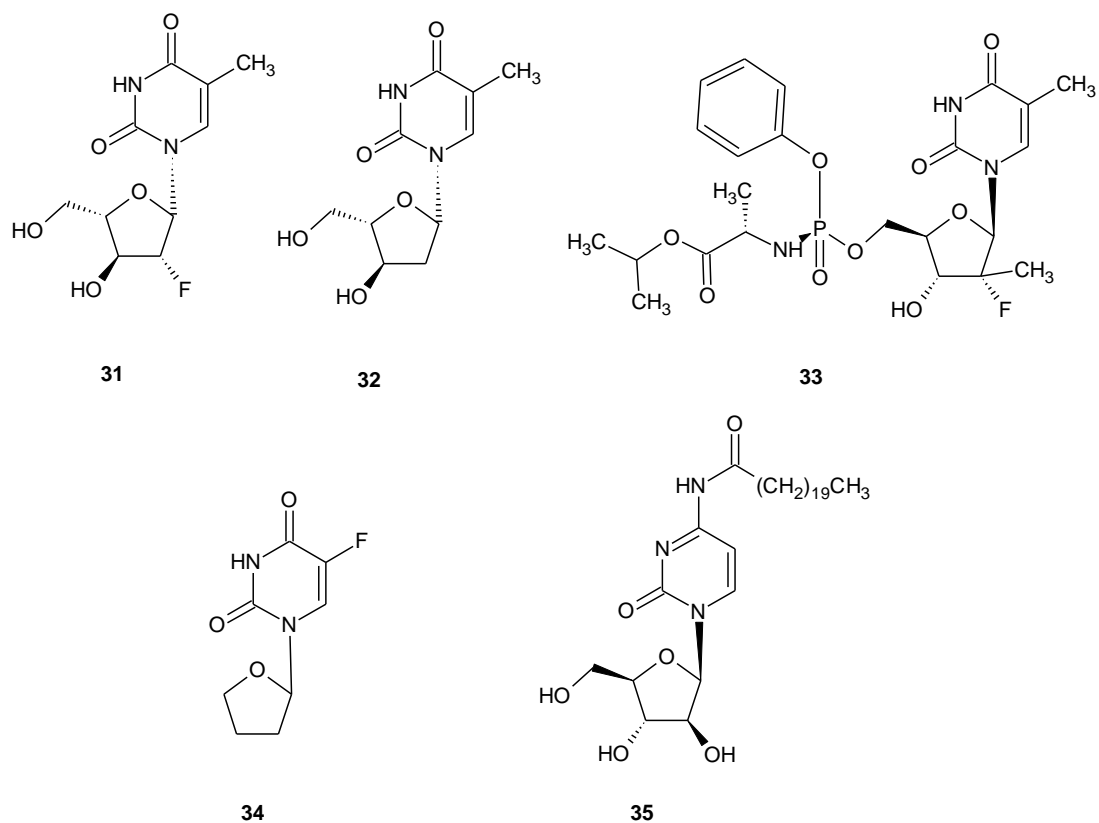
Derivados de glicerol e nucleobases vêm despertando a atenção de pesquisadores, como por exemplo, drogas comerciais que podem ser moduladas a partir dessas estruturas, tais como o propranolol **27** (tratamento da hipertensão) e o aciclovir **28** (agente antiviral), Figura 1. O acoplamento entre os derivados de glicerol com as bases nucleotídicas é pouco descrito na literatura e tem grande potencial como blocos quirais sintéticos e nos estudos de perfis biológicos. As doenças virais são responsáveis por considerável morbidade e mortalidade em todo o mundo (WHO, 2015). Desenvolver substâncias que interfiram especificamente com atividades virais sem causar danos celulares significativos é um grande desafio. Outro agravante é a rapidez com que os vírus evoluem e sua resistência aos fármacos existentes; conseqüentemente, isto exige o desenvolvimento contínuo de novos medicamentos antivirais. Diversas viroses tais como HIV/AIDS, hepatites virais, dengue, influenza e outros vírus respiratórios representam sérios agravos à saúde humana e a descoberta e desenvolvimento de novos fármacos antivirais são de suma importância. A presença de bases nucleotídicas em moléculas ativas tem destaque na literatura da quimioterapia antiviral, por exemplo: aciclovir **28** (Herpes), zidovudina-AZT **29** (HIV), e tenofovira **30** (Hepatite B) (Figura 1).



**Figura 1:** Exemplo de derivados do glicerol e nucleobases

Derivados nucleosídicos demonstraram ser nos últimos anos poderosos agentes antitumorais e antivirais. Inicialmente na década de 60 diversos medicamentos foram modificados através de simples alterações estruturais das bases purinas e pirimidínicas. Bergman e colaboradores (1950) ampliaram a diversidade de modificações estruturais quando associaram a atividade biológica à presença da arabinose a partir de substâncias isoladas das esponjas. A contribuição das variações estruturais a partir da D-ribose pode ser verificada na Figura 2 (NEWMAN, 2016).

Alguns exemplos de fármacos antivirais e antitumorais aprovados nos últimos anos estão listados na figura 2. O safosbuvir **33** demonstrou poderosa inibição a replicação do vírus da hepatite C (HCV) e menos agressivo que drogas atuais (GANE *et al*, 2013). Os compostos **34** e **35** são poderosos fármacos aprovados e em fase clínica 3 no combate à células cancerígenas. Assim como os compostos **31** e **32** que são indicados para o tratamento da hepatite B (NEWMAN, 2016).



**Figura 2:** Exemplos de agentes antitumorais e antivirais **31-35** (NEWMAN, 2016)

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

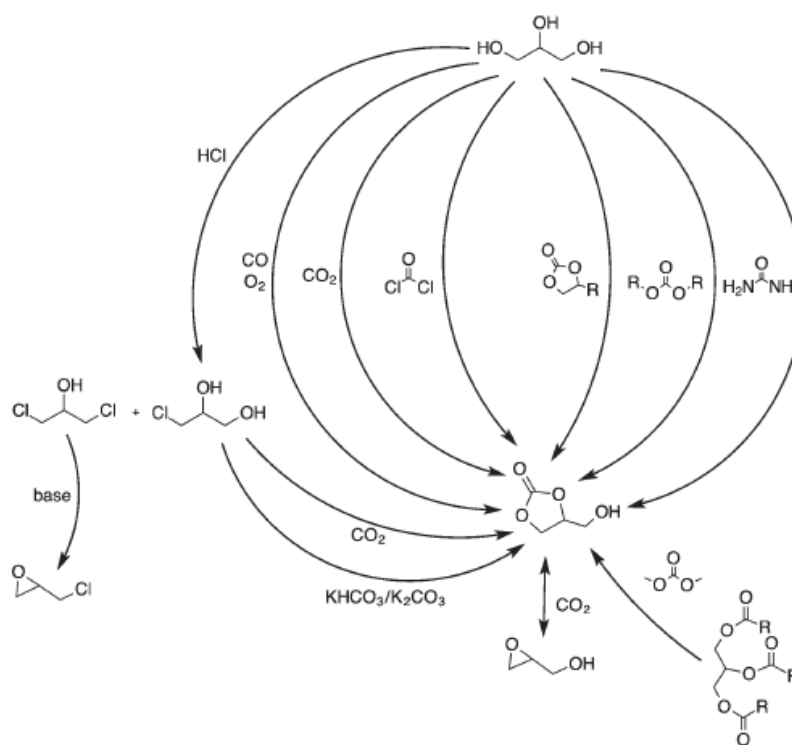
### 2.1. Uso de glicerol em síntese orgânica

O biodiesel se tornou uma grande alternativa aos combustíveis originados do petróleo, uma das maiores preocupações da atualidade por ser considerado grandes emissores de CO<sub>2</sub> no planeta. De acordo com o boletim anual da produção de biodiesel fornecido pela Agência Nacional do Petróleo (ANP), a produção de biodiesel puro (B100) referente ao ano de 2017 foi equivalente a 3.906.629 m<sup>3</sup> havendo um crescimento de 89,6% em comparação ao ano de 2007. Esse crescimento é justificável pela obrigatoriedade do acréscimo do biodiesel ao óleo diesel comum, inicialmente com o teor de 2% de biodiesel na mistura e desde março de 2017 passou a ter o teor de 8%.

Outro dado importante é em relação ao glicerol, um coproduto da produção de biodiesel, resultado do processo de transesterificação que

corresponde a 10% total da massa final produzida. O aumento da produção de biodiesel trouxe a preocupação de dar um destino adequado ao glicerol. Diversos setores industriais utilizam o glicerol como matéria-prima e a síntese orgânica vem desenvolvendo novos produtos e fármacos de maior valor agregado (BEATRIZ *et al.*, 2011).

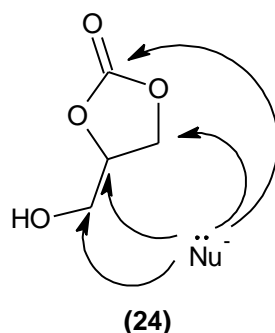
O carbonato de glicerol é um dos principais derivados do glicerol utilizado na síntese orgânica, existindo diversas rotas para sua produção. As metodologias consideradas mais promissoras são baseadas em matérias-primas baratas e menos poluentes, como a transesterificação do glicerol com dimetilcarbonato, conforme mostrado na Figura 3 (SONNATI *et al.*, 2013).



**Figura 3:** Rotas metodológicas na produção do Carbonato de glicerol (SONNATI, *et al.*, 2013)

O carbonato de glicerol tem ganhado destaque devido a sua estabilidade, baixa toxicidade e alta reatividade em razão dos seus 4 sítios eletrofílicos (SIMÃO *et al.*, 2006).

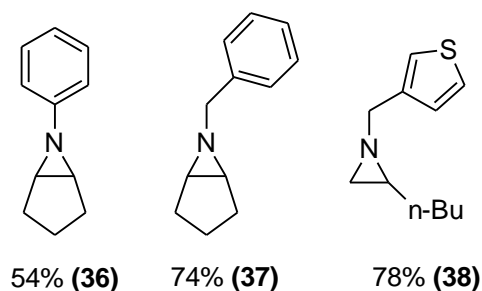
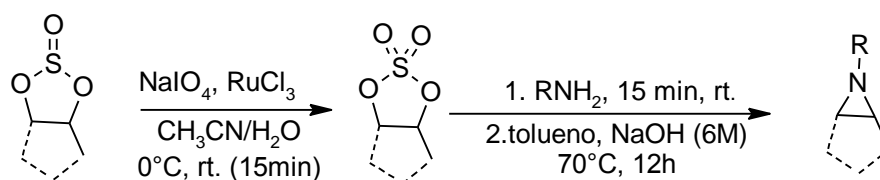




**Figura 4:** Estrutura do Carbonato de glicerol e seus sítios eletrofílicos (SIMÃO *et al.*, 2006)

Recentemente foi relatado por nosso grupo de pesquisa a síntese de novos 1,2,3-triazóis glicoconjugados com rendimentos que variaram de 64 a 99%. A formação inicial da mistura diastereoisomérica do derivado glicosídico, foi obtida com rendimento de 84% a partir do rearranjo de Ferrier com  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  e o aumento para 94% quando utilizado K-10 dopado com  $\text{FeCl}_3$ . Com destaque para formação do diastereoisômero puro contendo aglicona de configuração “S” com 31% de rendimento após cristalização espontânea (COSTA *et al.*, 2016).

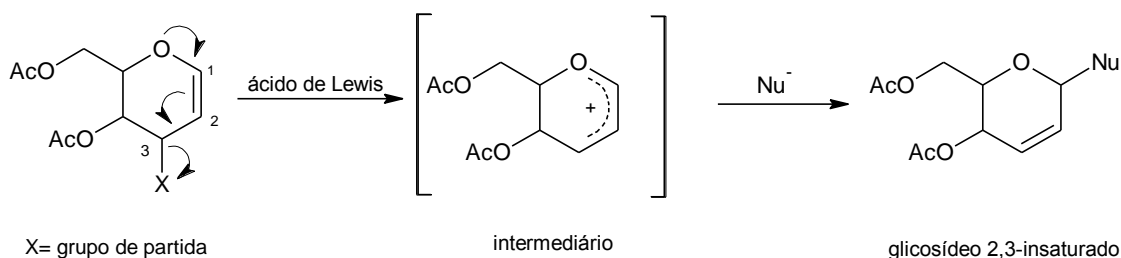
O uso do enxofre em derivados glicéricos é muito utilizado para formação de diversos tensoativos a partir da sulfatação com metodologias rápidas e eficientes (FAN *et al.*, 2013). Outra aplicabilidade importante encontrada na literatura, foi a captura de  $\text{SO}_2$  e sua utilização em produtos químicos de maior valor agregado (YANG *et al.*, 2013). Sulfitos cíclicos ainda mostraram ser promissores agentes antitumorais (XIAO *et al.*, 2004). A literatura traz ainda a síntese de diversos derivados do sulfito de glicerol com bons rendimentos e potenciais aplicações de *N*-substituídas aziridinas (Esquema 6) (LASERNA *et al.*, 2016).



**Esquema 6:** Síntese dos N-substituídos aziridinas (LASERNA *et al.*, 2016)

## 2.2. Reação de Ferrier

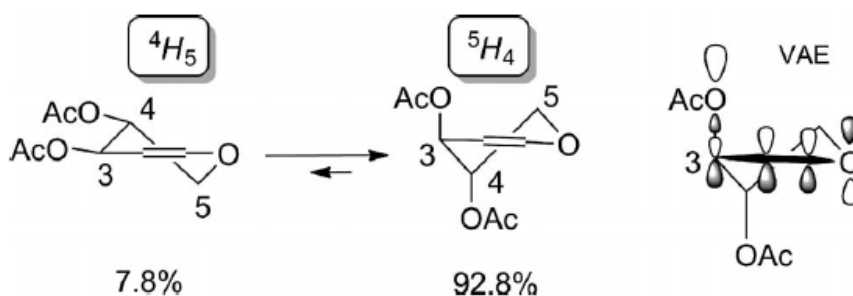
A reação de Ferrier consiste no deslocamento do grupo de saída na posição C3 do glicál através do ataque nucleofílico na presença de um catalisador (ácido de Lewis) para formação do glicosídeo 2,3-insaturados (Esquema 7) (NARASIMHA *et al.*, 2014).



**Esquema 7:** Mecanismo  $S_N1'$  da reação de Ferrier. Adaptado (NARASIMHA *et al.*, 2014).

A reatividade da reação de Ferrier é consequência da conformação dos glicais. A ligação dupla força a conformação de meia cadeira no anel piranosídico, existindo um “equilíbrio” conformacional. No entanto a conformação em que os grupos de proteção OAc estão na posição pseudo-axial é mais estável devido ao efeito anomérico vinílico. Esse efeito possibilita a hiperconjugação entre os orbitais dos pares de elétrons não ligantes do

oxigênio do anel piranosídico e o orbital antiligante C<sub>3</sub> (Figura 5) (GÓMEZ *et al.*, 2013).

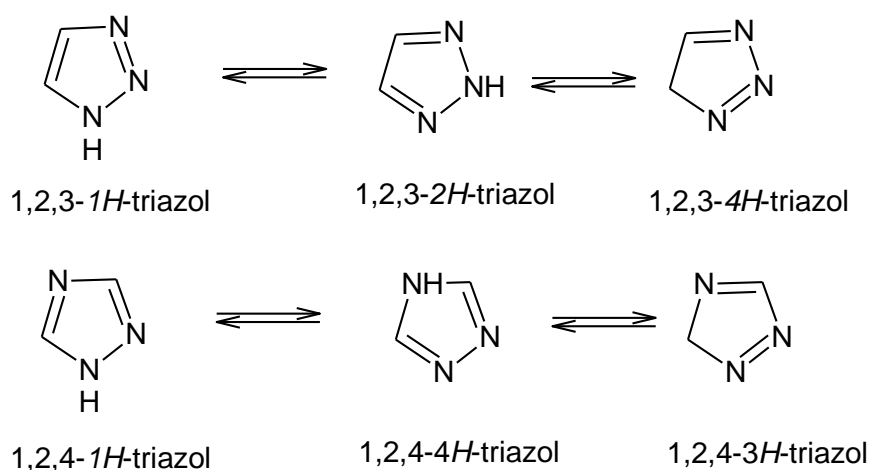


**Figura 5:** Equilíbrio conformacional (GÓMEZ *et al.*, 2013)

Desde o desenvolvimento da reação de Ferrier em 1969, o rearranjo alílico em glicais vem sendo empregado para formação de glicosídeos 2,3-insaturados em diversos ácidos de Lewis, como a utilização de TeBr<sub>4</sub> com excelentes rendimentos e boa seletividade  $\alpha$ -anomérica. (FREITAS *et al.*, 2010). A diversidade dos catalisadores vem mostrando grande importância na indústria farmacêutica, visto que muitos demonstraram sua diastereosseletividade como a utilização do AuCl<sub>3</sub>, com bons rendimentos do anômero  $\alpha$ . (HUANG *et al.*, 2018). O emprego da Montmorillonita K-10 dopada com FeCl<sub>3</sub> em reações de Ferrier forneceu bons rendimentos, redução do tempo reacional e  $\alpha$ -estereosseletividade para formação de derivados glicosídicos 2,3-insaturados (MELO *et al.*, 2015). A utilização da irradiação de micro-ondas também foi documentada, disponibilizando bons rendimentos e redução considerável do tempo reacional (DE MELO *et al.*, 2017).

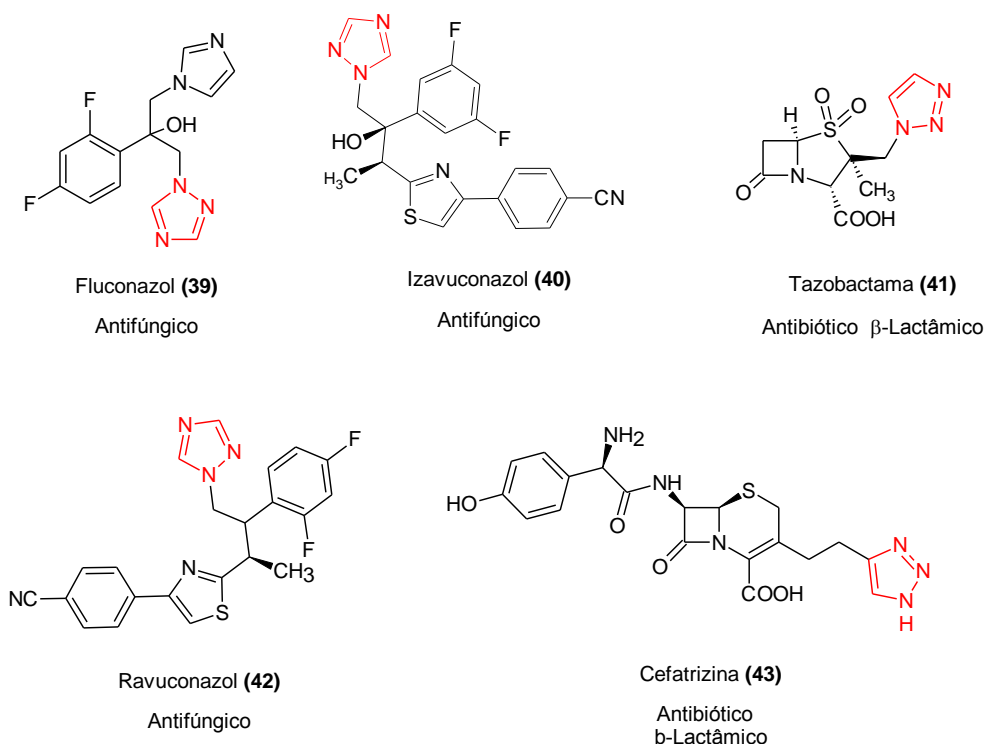
### 2.3. Reação de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen

Os triazóis são compostos heterocíclicos aromáticos de cinco membros com três átomos de nitrogênio em sua estrutura. Podendo existir os 1,2,3-triazóis (vicinais) ou 1,2,4-triazóis (simétricos) (Figura 6) (MELO *et al.*, 2006).



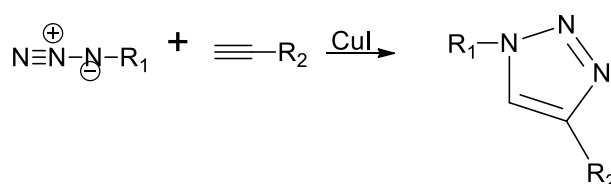
**Figura 6:** Tautomeria dos 1,2,3-triazóis e 1,2,4-triazóis (MELO *et al.*, 2006)

Os 1,2,3-triazóis demonstraram importante papel na síntese orgânica devido a sua alta gama de atividade biológica que demonstrou ser potencializada quando acoplado a outro anel heterocíclico, dentre elas podemos citar anti-HIV, anticâncer, antifúngico e diversas outras atividades (Figura 7) (DHEER *et al.*, 2017).



**Figura 7:** Exemplos de triazóis comercializados com atividades biológicas (DHEER *et al.*, 2017)

Diversas metodologias foram desenvolvidas nos últimos anos para formação dos 1,2,3-triazóis, sendo que a mais utilizada é a reação de cicloadição 1,3-dipolar ou também conhecida como cicloadição de Huisgen. Originalmente, os 1,2,3-triazóis foram descritos por Huisgen, e depois aperfeiçoada por Sharpless através da reação de cicloadição 1,3-dipolar usualmente denominada de reação click, tratando-se de uma reação termodinamicamente favorável, que ocorre entre um alcino terminal e uma azida orgânica catalisada por cobre (Esquema 8). Segundo Sharpless a reação click é caracterizada por altos rendimentos, rapidez e subprodutos inofensivos (FREITAS *et al.*, 2011).

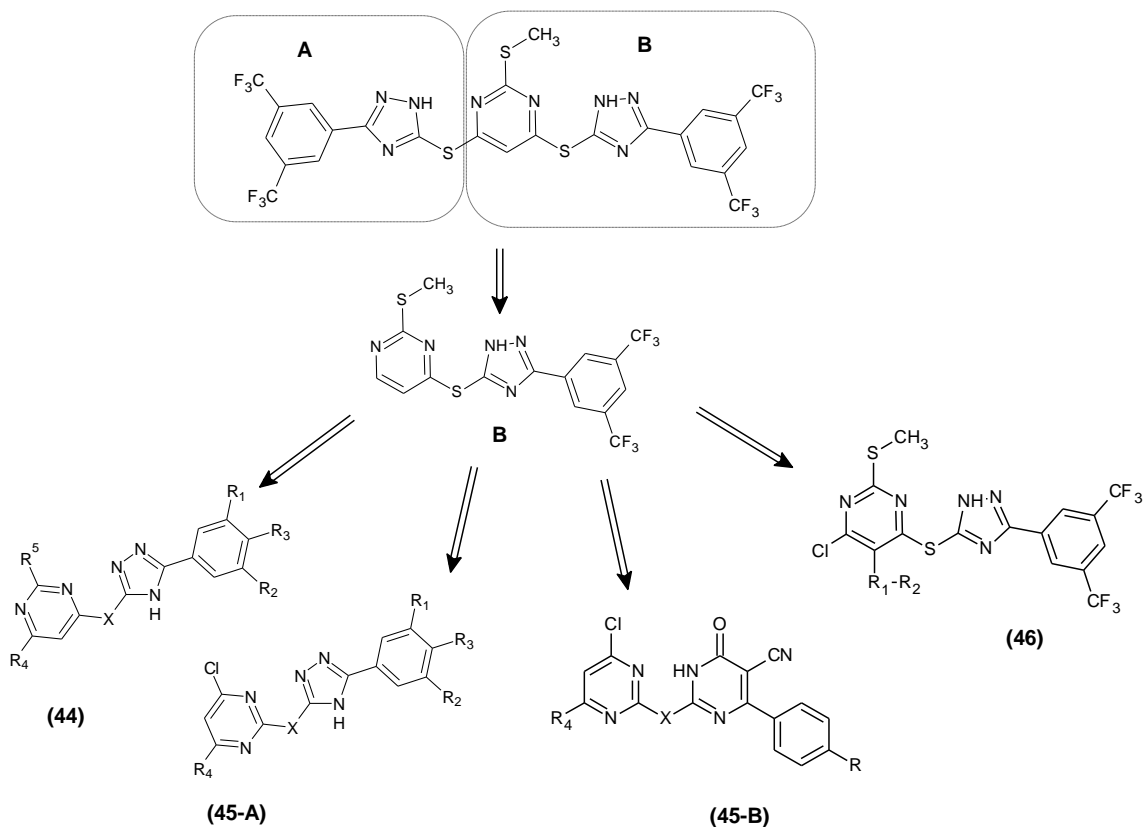


**Esquema 8:** Síntese dos 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos (FREITAS *et al.*,2011)

#### 2.4. Triazóis pirimidínicos

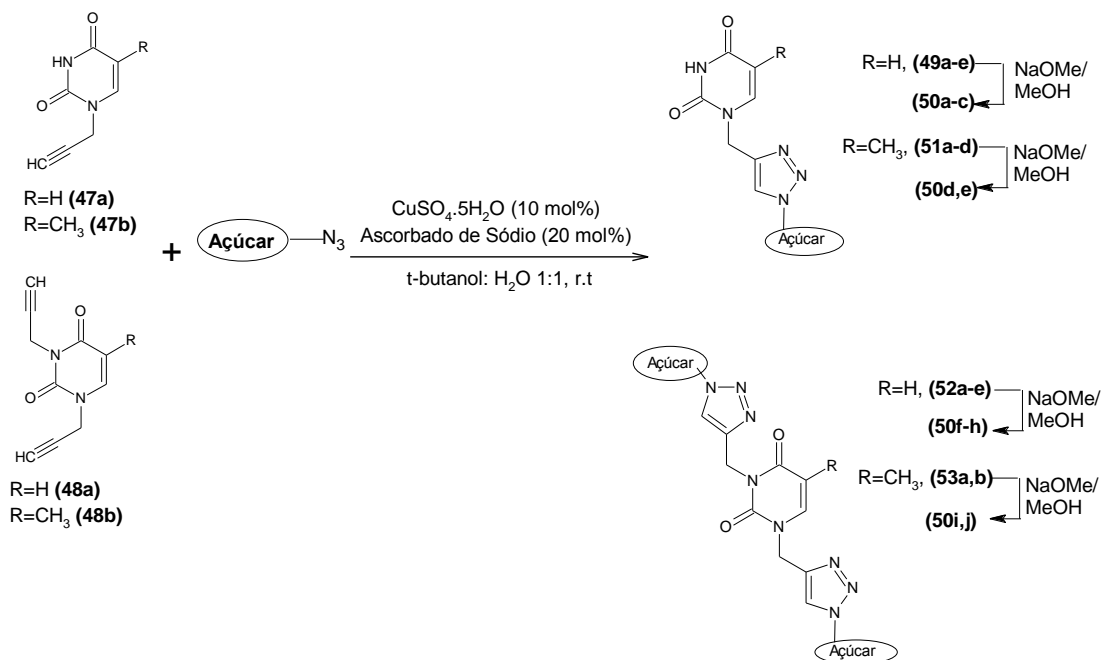
Devido a eficiência dos compostos triazólicos e pirimidínicos no combate a diversas doenças, cresceu o interesse da união do anel triazólico com as nucleobases. Alguns compostos derivados do 1,2,3-triazóis pirimidínicos mostraram poder inibitório *in vitro* a diferentes células cancerígenas (MA *et al.*, 2015). Recentemente, foi relatado a atividade de alguns compostos 1,2,3-triazóis-pirimidínicos contra a MDR (Resistência a Múltiplos Medicamentos) considerado uma das principais falhas ao tratamento anticâncer (WANG *et al.*, 2018).

A literatura relata compostos bis-triazol-pirimidínicos com potente poder de inibição ao crescimento bacteriano (Esquema 9) (CUI *et al.*,2016).



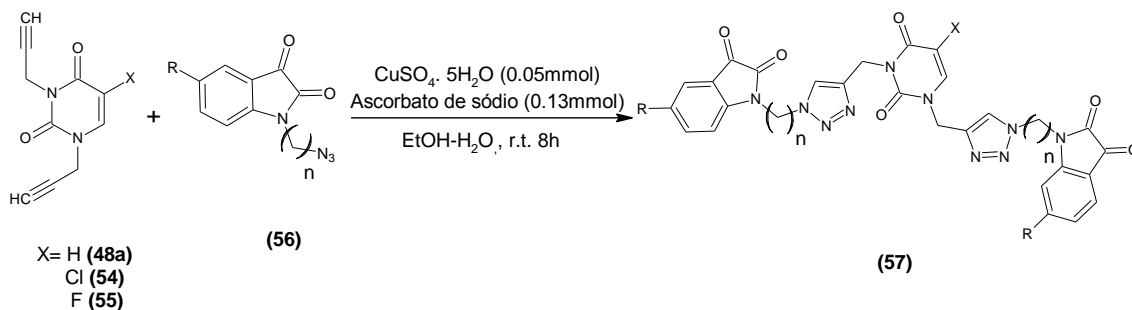
**Esquema 9:** Bis-triazóis pirimidínicos (CUI *et al.*, 2016).

Derivados triazol-pirimidínicos mono e dissustituídos foram sintetizados por Thakur e colaboradores (2014) a partir da cicloadição 1,3-dipolar com posterior desacetilação com bons rendimentos (Esquema 10). Avaliados posteriormente ao poder inibitório *in vitro* à enzima  $\alpha$ -glicosidase, importante na digestão de diversos carboidratos, comprovado a boa inibição tanto de compostos monossustituídos quanto dos dissustituídos.



**Esquema 10:** Síntese dos derivados triazol-pirimidínicos mono e dissustituídos (THAKUR *et al.*, 2014)

Estudos revelaram que a citotoxicidade às células cancerígenas de alguns compostos triazólicos tem dependência com o tamanho da cadeia alquílica além dos substituintes. A síntese de derivados triazólicos a partir da uracila revelou que os compostos contendo Cl e F como substituintes e cadeia alquílica com  $n=3$  demonstraram maior poder citotóxico quando comparados com os de cadeia alquílica menor (Esquema 11) (KUMAR *et al.*, 2012)



**Esquema 11:** Síntese de isatinas conjugadas com pirimidinas (KUMAR *et al.*, 2012)

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1. Geral

Sintetizar novos glicoglicerolípídios contendo triazol-pirimidinas a partir de glicerol e tri-*O*-acetil-D-glucal.

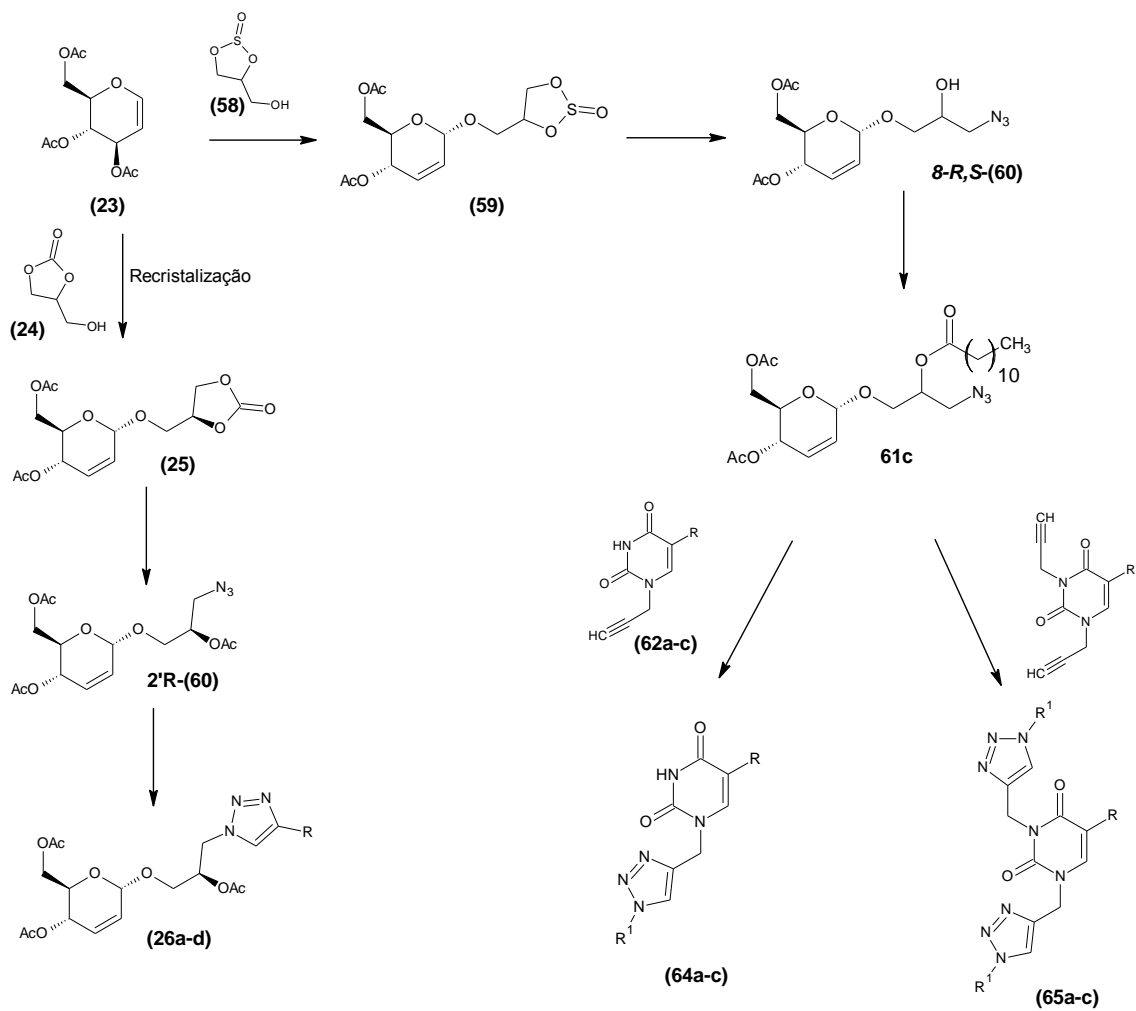
#### 3.2. Específicos

- Sintetizar os glicosídeos **59** e **25** a partir do tri-*O*-acetil-D-glucal **23** empregando o carbonato de glicerol **24** e o sulfito de glicerol **58**, respectivamente, via reação de Ferrier;
- Preparar os azido-glicoglicosídeos (2'R)-**60** e (8-R,S)-**60** a partir dos glicosídeos **59** e **25**;
- Reagir as bases pirimidínicas com brometo propargílico para formar as bases monoalquiladas **62a-c** e bis-alquiladas **63a-c**;
- Sintetizar os triazóis monosubstituídos **64a-c** e dissustituídos **65a-c** a partir das bases pirimidínicas alquiladas **62a-c** e **63a-c** através da reação de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen.

#### 3.3. Planejamento sintético

A síntese de análogos de glicoglicerolípídios contendo o heterociclo 1,2,3-triazólico tem duas estratégias envolvidas. Inicialmente emprega-se o protocolo da reação de Ferrier para obtenção dos *O*-glicosídeos 2,3-insaturados **59** e **67**. A Estratégia A reage o tri-*O*-acetil-D-glucal **23** com carbonato de glicerol **24** e após algumas etapas fornecerá os glicoglicerol-triazóis **26a-d**. A Estratégia B reage o tri-*O*-acetil-D-glucal **23** com o sulfito de glicerol e após reação com azida de sódio e cloreto de lauroíla forma o azido-glicoglicerolípídio **61c**, que será conjugado com pirimidinas acetilênicas mono e dissustituídas para formar os glicoglicerolípídios **64a-c** e **65a-c** contendo triazol-pirimidinas.





**Esquema 12: Estratégia sintética deste trabalho**

## 4. MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1. Procedimentos gerais

As reações foram realizadas em condições anidras, utilizando atmosfera inerte de argônio e os solventes previamente secos. O diclorometano foi previamente destilado com o agente secante pentóxido de fósforo (P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>). O dimetilformamida foi destilado com o agente secante hidreto de cálcio (CaH<sub>2</sub>). A peneira molecular (4 Å) foi acondicionada na estufa após ser ativada na mufla a uma temperatura de 300°C. Os reagentes utilizados foram adquiridos comercialmente pela Sigma-Aldrich. A purificação dos produtos foi realizada por cromatografia em coluna utilizando sílica gel 60 µm. As reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD). A revelação foi realizada sob luz ultravioleta a 365 nm ou por imersão em soluções previamente preparadas: Molibdato cérico de amônio (CAM) 10% (m/v) e Ácido sulfúrico/etanol 10% (v/v).

### 4.2. Equipamentos

Os espectros de massa de alta resolução (HRMS) foram realizados por meio do espectrômetro Q-Tof MaXis (ICOA-França). As amostras foram solubilizadas em metanol (1 mg/mL) e ionizadas pela técnica ESI. Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) foram realizados em clorofórmio deuterado (CDCl<sub>3</sub>) como solvente nos seguintes aparelhos: Bruker Avance DPX 250, à 250 MHz para o próton (<sup>1</sup>H), Bruker Avance II, à 400 MHz para o próton (<sup>1</sup>H) e 100 MHz para carbono (<sup>13</sup>C) (ICOA-França). Varian Mercury, à 300 MHz para o próton (<sup>1</sup>H) e 75 MHz para carbono (<sup>13</sup>C) (DQF-Recife). A predição do coeficiente de partição (logP) foi calculada através do programa ACD/Labs versão 12.0.

### 4.3. Síntese do tri-O-acetil-D-glucal (23)

Em um balão de fundo redondo, adicionou-se a D-glicose (10 g, 55,5 mmol), e anidrido acético (36,7 mL, 39,7g, 7 eq). Em seguida, adicionou-se uma solução de HBr/AcOH a 31 % (1,25 mL da solução, contendo 0,25 mL de HBr a 48% em 1,0 mL de anidrido acético). Esta mistura foi mantida em agitação por um período de 1h. Em seguida, a mistura reacional foi resfriada a -

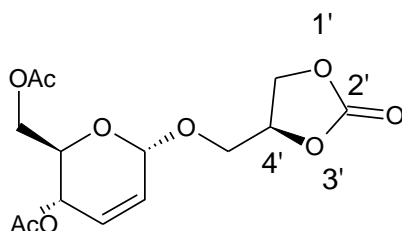
10 °C e, então, adicionou-se, lentamente, mais da solução de HBr/AcOH a 31 % (150 mL da solução, contendo 30 mL de HBr a 48% em 120 mL de anidrido acético). A solução de HBr/AcOH foi preparada à 0 °C. Após concluída a adição da solução de HBr/AcOH, a mistura reacional ficou sob agitação por 12 horas, voltando à temperatura ambiente lentamente. Após o período de 12 horas, adicionou-se acetato de sódio anidro (20 g, 0,24 mol) sob vigorosa agitação e, após 30 minutos, adicionou-se uma suspensão contendo CuSO<sub>4</sub>.5H<sub>2</sub>O (3,15 g, 12,6 mmol), zinco (126 g, 2 mols) em água (100 mL), e ácido acético (150 mL) com acetato de sódio (94,5 g, 1,15 mol), deixando-se sob vigorosa agitação por 2 h. Em seguida, a mistura reacional foi filtrada para retirada do resíduo sólido, lavando com acetato de etila (100 mL) e depois água (100 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaHCO<sub>3</sub>, com solução saturada de NaCl e seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. O produto foi filtrado e concentrado no evaporador rotatório a temperatura ambiente e purificado em coluna cromatográfica com hexano:acetato de etila (9:1). Obteve-se um sólido branco 14 g (95 %).

#### **4.4. Síntese do 4-(hidroximetil)-1,3-dioxolan-2-ona - Carbonato de Glicerol (24)**

5 g de glicerol (54,37 mmol) foram solubilizados em 13 mL (0,15 mol) de dimetil carbonato (DMC) e deixados, sob agitação e aquecimento acoplados a um Dean-stark e uma coluna de Vigreux embrulhada em papel alumínio. Quando o sistema reacional atingiu 60 °C adicionou 0,2254 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10% da massa do glicerol). A reação ocorreu sob agitação a uma temperatura de 78°C durante 5 horas. Após o término da reação levou a mistura ao evaporador rotatório onde tirou o excesso de metanol formado, lavou o produto com acetona para precipitação do K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e fez uma filtração para sua retirada. O produto foi concentrado no evaporador rotatório, obteve-se 5,7 g de um óleo incolor (90%).

#### 4.5. Síntese do 1-(4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enopiranosil)-(4'S)-1',3'-dioxolan-2'-ona (25) [CAS Reg. N° 2043019-21-0]

O tri-O-acetil-D-glucal (11 mmol; 3 g) foi solubilizado em 50 mL de diclorometano seco. A solução foi resfriada a 0°C. A esta solução foi adicionado gota a gota 0,3 mL (0,1 equi) de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  e 16 mmol (1,95 g) de carbonato de glicerol **24**. O meio reacional foi mantido em agitação por 10 min em atmosfera inerte. Após o fim da reação, a mistura foi neutralizada com uma solução saturada de 20 mL de  $\text{NaHCO}_3$ . Extraiu-se a fase orgânica com diclorometano (3 x 15 mL) e lavou-se com água destilada (3 x 10 mL). Posteriormente foi adicionado  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . A fase orgânica foi filtrada e concentrada no evaporador rotatório a temperatura ambiente e cristalizado em acetato de etila e hexano.

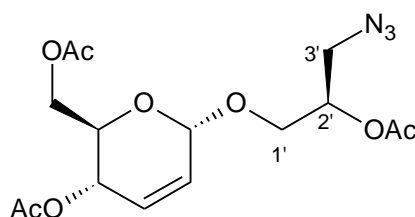


Rendimento 28%; 850 mg; PF= 116-118°C Rf=0,4 (EP/AcOEt, 4:6)  $[\alpha]_D^{25} = +50$  (c=0.1;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  5,91 (dd,  $J_{3,2}=10,2$  Hz,  $J_{3,4}= 1,2$  Hz, 1H, H3), 5,79 (ap dt,  $J_{2,3}=10,2$  Hz,  $J_{2,1}=2,7$  Hz,  $J_{2,4}=2,7$  Hz, 1H, H2), 5,29 (ddd,  $J_{4,5}=9,7$ ,  $J_{4,2}=2,7$  Hz,  $J_{4,3}=1,2$  Hz, 1H, H4), 5,05 (sl, 1H, H1), 4,85-4,89 (m, 1H, H4'), 4,52 (dd,  $J=8,3-8,5$  Hz, 1H, H5a'), 4,36 (dd,  $J=8,3, 8,5$  Hz, 1H, H5b'), 4,19 (dd,  $J_{6a,6b}=12,3$ ,  $J_{6a,5}=2,9$  Hz, 1H, H6a), 4,22 (dd,  $J_{6b,6a}=12,3$ ,  $J_{6b,5}= 4,9$  Hz, 1H, H6b), 4,0-4,06 (m, 2H, H5 e H7a), 3,70 (dd,  $J_{7a,7b}= 11,2$ ,  $J_{7b,4'}=3,9$  Hz, 1H, H7b), 2,08, 2,07(2s, 6H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ). **RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  170,6, 170,2, 154,6, 130,0, 126,5, 94,5, 74,6, 67,3, 67,2, 66,0, 64,9, 62,6, 20,8, 20,7. Dados espectroscópicos de acordo com a literatura (Costa *et al.*, 2016).

#### 4.6. Síntese de 1'-O-(4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enopiranosil)-(2'R-acetiloxi)-3'-azido-glicerol (2'R-60) [CAS Reg. N° 2043019-21-0]

0,302 mmol (100 mg) do composto **25** foi solubilizado em 2 mL de DMF anidro, seguido da adição de 0,604 mmol (39 mg) de NaN<sub>3</sub>. O meio reacional foi submetido à agitação e aquecimento a uma temperatura de 100 °C por 5 h. Ao fim da reação, o meio reacional foi lavado com água destilada (3 x 10 mL) e extraído com acetato de etila (3 x 15 mL). Posteriormente foi adicionado Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. A fase orgânica foi filtrada e concentrada no evaporador rotatório.

A mistura reacional proveniente da azidação foi resfriada à 0°C para adição dos reagentes. Foram adicionados 5 mL de DCM e submete a agitação para total solubilização. Em seguida, foi adicionado 12 equivalentes de anidrido acético, 6 equivalentes de piridina e 0,1 equivalente de DMAP. A reação ocorreu em 12h e temperatura ambiente. Ao fim da reação, foi realizada a extração com acetato de etila e uma solução de CuSO<sub>4</sub>. Posteriormente foi adicionado Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. A fase orgânica foi filtrada e concentrada no evaporador rotatório e purificada em coluna cromatográfica. Foi isolado um óleo viscoso incolor.



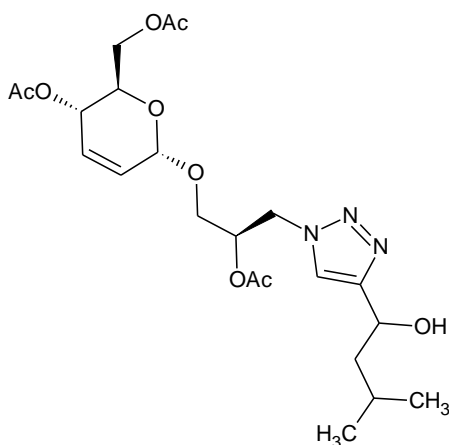
Rendimento 44%; 45 mg; R<sub>f</sub>=0,8 (EP/AcOEt, 1:1); [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>= +67 (c=0.1; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 5,85 (dl, J<sub>3,2</sub>=10,3 Hz, 1H, H3), 5,75 (ddd, J<sub>2,3</sub>=10,3, J<sub>2,1</sub>= 2,1, J<sub>2,4</sub>= 1,8 Hz, 1H, H2), 5,25 (ap dq, J<sub>4,5</sub>= 9,7, J=1,8, 1,8 e 1,8 Hz, 1H, H4), 5,14-5,07 (m, 1H, H2), 4,98 (sl, 1H, H1), 4,20 (dd, J<sub>6a,6b</sub>= 12,2, J<sub>6a,5</sub>= 5,1 Hz, 1H, H6a), 4,12 (dd, J<sub>6b,6a</sub>= 12,2, J<sub>6b,5</sub>= 2,7 Hz, 1H, H6b), 4,0 (ddd, J<sub>5,4</sub>= 9,7, J<sub>5,6a</sub>= 5,1, J<sub>5,6b</sub>= 2,7 Hz, 1H, H5), 3,85 (dd, J<sub>gem</sub>= 10,4, J<sub>vic</sub>= 5,8 Hz, 1H, H1a'), 3,60 (dd, J<sub>gem</sub>= 10,4, J<sub>vic</sub>= 5,2 Hz, 1H, Hb'), 3,49 (dd, J<sub>gem</sub>= 13,2, J<sub>vic</sub>= 4,5 Hz, 1H, H3a'), 3,42 (dd, J<sub>gem</sub>= 13,2, J<sub>vic</sub>= 5,8 Hz, 1H, H3b'), 2,06, 2,05, 2,04 (3s, 9H, CH<sub>3</sub>CO). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 170,5, 170,0, 169,9, 129,4, 129,9,

94,4, 70,9, 67,0, 66,4, 65,0, 62,7, 50,6, 20,8, 20,5. Dados espectroscópicos de acordo com a literatura (Costa *et al.*, 2016).

#### 4.7. Síntese dos glicoglicero-triazóis (26a-d)

A uma solução de 0,26 mmol da azida glicosídica 2'R-**60** em 5 mL da mistura de solvente água e *tert*-butanol (1:1) foi adicionado 0,4 mmol dos alcinos. Em seguida foram adicionados 0,16 mmol do arcorbato de sódio e 0,108 mmol (27mol% sobre o alcino) do sulfato de cobre pentahidratado (CuSO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O). A reação permaneceu em agitação a temperatura ambiente e sob atmosfera de argônio por 30 min. Ao fim da reação, a mistura foi lavada com água destilada (3 x 10 mL) e extraída com acetato de etila (3 x 15 mL). Posteriormente foi adicionado Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. A fase orgânica foi filtrada e concentrada no evaporador rotatório. A purificação dos compostos foi realizada por coluna cromatográfica (AcOEt/Hex, 1:1).

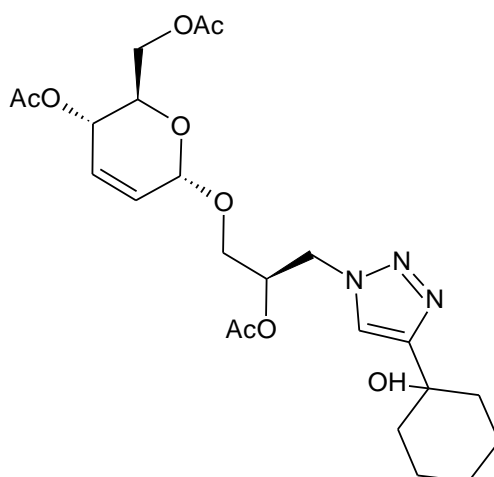
1'-O-(4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enapiranosil)-(2'R-acetiloxi)-3'-[[1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metil-butan-1-ol]-glicerol (**26a**) [CAS Reg. N°2043019-28-7 ]



Rendimento 90%; 117 mg; óleo amarelo; R<sub>f</sub>= 0,2 (Hexano/AcOEt, 3:7) [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>= +130 (c=0.1; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  7,70 (s, 1H, H<sub>triazol</sub>), 5,92 (dl, J<sub>3,2</sub>= 10,2 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 5,82 (dl, J<sub>2,3</sub>=10,2 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 5,31 (dl, 2H, J<sub>vicinal</sub>= 8,0, H<sub>4</sub>, H<sub>2'</sub>), 5,0 (sl, 1H, H<sub>1</sub>), 4,65 (sl, 2H, H<sub>3a'</sub>, H<sub>3b'</sub>), 4,25-4,15 (m, 2H, H-6a e H<sub>6b</sub>), 4,08-4,06 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 3,82 (dd, J<sub>geminal</sub>= 10,1, J<sub>vicinal</sub>= 5,0 Hz, 1H, H-

1'a), 3,57 (dd,  $J_{\text{geminal}} = 10,1$ ,  $J_{\text{vicinal}} = 4,3$  Hz, 1H, H-1'b), 2,43-2,32 (sl, 1H, OH), 2,09, 2,07, 2,06 (3s, 9H, CH<sub>3</sub>CHO), 1,70-1,80 (m, 3H, CH<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0,96 (d,  $J = 4,7$  Hz, 6H, 2CH<sub>3</sub>). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  170,8, 170,2, 169,8, 150,3, 132,4, 129,8, 126,9, 94,6, 70,4, 67,1, 66,3, 65,1, 62,7, 50,3, 24,5, 23,1, 21,9, 20,9, 20,8, 20,7. Dados espectroscópicos de acordo com a literatura (Costa *et al.*, 2016).

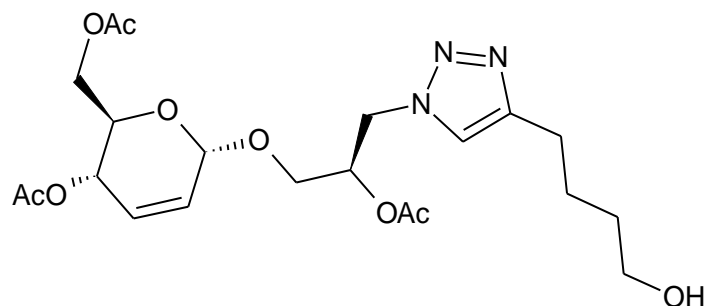
1'-O-(4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enapiranosil)-(2'R-acetiloxi)-3'-[[1H-1,2,3-triazol-4-il]-ciclohexil-1-ol]-glicerol (**26b**) [CAS Reg. N°2043019-29-8]



Rendimento 93%; 124 mg; óleo amarelo;  $R_f = 0,2$  (Hexano/AcOEt, 3:7)  $[\alpha]_D^{25} = +70$  (c=0.1; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  7,51 (s, 1H, H<sub>triazol</sub>), 5,90 (dl,  $J_{3,2} = 10,2$  Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 5,81 (dt<sub>ap</sub>,  $J_{2,3} = 10,2$ , 1,9, 1,9 Hz, 1H, H-2), 5,31-5,27 (m, 2H, H<sub>4</sub>, H<sub>2'</sub>), 5,0 (sl, 1H, H<sub>1</sub>), 4,64 (dd,  $J_{\text{geminal}} = 14,5$ ,  $J_{\text{vicinal}} = 4,7$  Hz, 1H, H-3'a), 4,58 (dd,  $J_{\text{geminal}} = 14,5$ ,  $J_{\text{vicinal}} = 6,2$  Hz, 1H, H-3'b), 4,22 (dd,  $J_{6a,6b} = 12,1$ ,  $J_{6a,5} = 5,4$  Hz, 1H, H<sub>6a</sub>), 4,16 (dd,  $J_{6b,6a} = 12,1$ ,  $J_{6b,5} = 2,7$  Hz, 1H, H-6b), 4,05 (ddd,  $J_{5,4} = 10,1$ ,  $J_{5,6a} = 5,4$ ,  $J_{5,6b} = 2,7$  Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 3,82 (dd,  $J_{\text{geminal}} = 11,0$ ,  $J_{\text{vicinal}} = 5,5$  Hz, 1H, H-1'a), 3,57 (dd,  $J_{\text{geminal}} = 11,0$ ,  $J_{\text{vicinal}} = 4,6$  Hz, 1H, H-1'b), 2,57 (sl, 1H, OH) 2,08, 2,06, 2,04 (3s, 9H, CH<sub>3</sub>CO), 1,99-1,50 (m, 10H, H<sub>cicloexil</sub>). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  170,8, 170,1, 169,8, 155,8, 129,7, 126,9, 120,7, 94,6,

70,5, 69,4, 67,0 66,3, 65,1, 62,7, 49,9, 38,0, 25,3, 21,9, 20,9, 20,8, 20,7. Dados espectroscópicos de acordo com a literatura (Costa *et al.*, 2016).

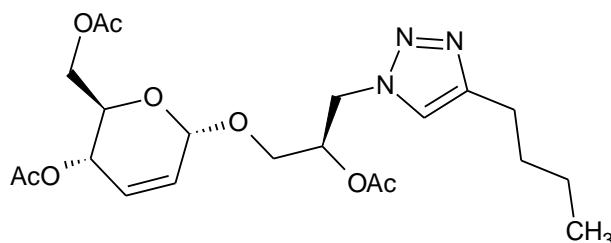
1'-O-(4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enapiranosil)-(2'R-acetiloxi)-3'-[(1H-1,2,3-triazol-4-il)-butil-1-ol]-glicerol (**26c**) [CAS Reg. N°2043019-30-1]



Rendimento 70%; 88 mg; óleo amarelo;  $R_f = 0,2$  (Hexano/AcOEt, 3:7)  $[\alpha]_D^{25} = +20$  (c=0.1; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  7,37 (s, 1H, H<sub>triazol</sub>), 5,92 (dl,  $J_{3,2} = 10,2$  Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 5,82 (dt<sub>ap</sub>,  $J_{2,3} = 10,2, 2,0, 2,0$  Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 5,01 (sl, 1H, H<sub>1</sub>), 4,62-4,60 (m, 2H, H-3'a, H-3'b), 4,25 (dd,  $J_{6a,6b} = 12,5, J_{6a,5} = 5,1$  Hz, 1H, H-6a), 4,17 (dd,  $J_{6b,6a} = 12,5, J_{6b,5} = 2,7$  Hz, 1H, H-6b), 4,09 (ddd,  $J_{5,4} = 9,8, J_{5,6a} = 5,1, J_{5,6b} = 2,7$  Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 3,82 (dd,  $J_{geminal} = 10,5, J_{vicinal} = 5,9$  Hz, 1H, H-1'a), 3,66 (t,  $J_{vicinal} = 6,2$  Hz, OCH<sub>2</sub>), 3,58 (dd,  $J_{geminal} = 10,5, J_{vicinal} = 5,1$  Hz, 1H, H<sub>1'b</sub>), 2,75 (t,  $J_{vicial} = 7,4$  Hz, CH<sub>2</sub>), 2,53 (sl, 1H, OH), 2,09, 2,08, 2,06 (3s, 9H, CH<sub>3</sub>CHO), 1,77, 1,62 (2 ql, 4H, CH<sub>2</sub>). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  170,8, 170,2, 169,9, 151,2, 128,8, 126,9, 121,7, 94,7, 70,6, 67,1, 66,3, 65,1, 62,8, 62,3, 49,9, 32,0, 25,5, 25,1, 20,9, 20,8, 20,7. Dados espectroscópicos de acordo com a literatura (Costa *et al.*, 2016).

1'-O-(4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enapiranosil)-(2'R-acetiloxi)-3'-[(1H-1,2,3-triazol-4-il)-butano]-glicerol (**26d**) [CAS Reg. N°2043019-36-7]



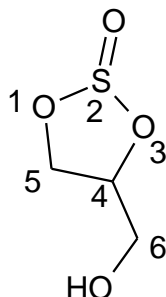


Rendimento 90%; 110 mg; sólido incolor; PF= 42-44 °C;  $R_f$ = 0,8 (EP/AcOEt, 1:1)  $[\alpha]_D^{25} = +40$  (c=0.1; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  7,28 (s, 1H, H<sub>triazol</sub>), 5,85 (dl,  $J_{3,2} = 10,2$  Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 5,76 (dt<sub>ap</sub>,  $J_{2,3} = 10,2$ ,  $J_{2,1} = 2,2$ ,  $J_{2,4} = 2,2$  Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 5,26-5,22 (m, 2H, H<sub>4</sub> e H<sub>2'</sub>), 4,95 (sl, 1H, H<sub>1</sub>), 4,57 (dd,  $J_{\text{geminal}} = 14,5$ ,  $J_{\text{vicinal}} = 4,7$  Hz, 1H, H-3'a), 4,51 (dd,  $J_{\text{geminal}} = 14,5$ ,  $J_{\text{vicinal}} = 6,4$  Hz, 1H, H-3'b), 4,19 (dd,  $J_{6a,6b} = 12,3$ ,  $J_{6a,5} = 5,4$  Hz, 1H, H-6a), 4,09 (dd,  $J_{6b,6a} = 12,3$ ,  $J_{6b,5} = 2,5$  Hz, 1H, H-6'b), 4,03 (ddd,  $J_{5,4} = 9,8$ ,  $J_{5,6a} = 5,4$ ,  $J_{5,6b} = 2,5$  Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 3,79 (dd,  $J_{\text{geminal}} = 10,8$ ,  $J_{\text{vicinal}} = 5,2$  Hz, 1H, H-1'a), 3,51 (dd,  $J_{\text{geminal}} = 10,8$ ,  $J_{\text{vicinal}} = 4,8$  Hz, 1H, H-1'b), 2,63 (t,  $J_{\text{vicinal}} = 7,5$  Hz, CH<sub>2</sub>), 2,02, 2,01, 1,99 (3s, 9H, CH<sub>3</sub>CO), 1,59 (q,  $J_{\text{vicinal}} = 7,4$  Hz, CH<sub>2</sub>), 1,29-1,23 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 0,82 (t,  $J_{\text{vicinal}} = 6,8$  Hz, CH<sub>3</sub>). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  170,4, 169,9, 169,5, 148,3, 129,5, 126,8, 121,2, 94,4, 70,5, 66,9, 66,2, 64,9, 62,6, 49,5, 31,1, 25,3, 22,1, 20,7, 20,6, 20,5, 13,7. Dados espectroscópicos de acordo com a literatura (Costa *et al.*, 2016).

#### 4.8. Síntese do 4-(Hidroximetil)-1,3-dioxatiolan-2-ona (58) [CAS Reg. N°13897-37-5]

O sulfito de glicerol foi sintetizado a partir de 54,3 mmol (5g) de glicerol solubilizados em 8 mL de diclorometano anidro. Em seguida, o meio reacional foi resfriado a uma temperatura de -20°C e então foi adicionado 54,2 mmol (3,94 mL) de cloreto de tionila. O meio reacional foi mantido em agitação por 30 min a 4°C e temperatura ambiente por 16 h. Ao fim da reação, a mistura foi resfriada a 0°C e foi adicionado 25 mL de diclorometano, 10 mL de água destilada gelada e 20 mL de solução saturada de NaHCO<sub>3</sub>. A fase orgânica foi extraída e lavada com uma solução saturada de NaCl, posteriormente foi adicionado MgSO<sub>4</sub>. A fase orgânica foi filtrada e concentrada no evaporador

rotatório a temperatura ambiente. O composto foi obtido como um óleo incolor (LEMAIRE E BOLTE, 1999)

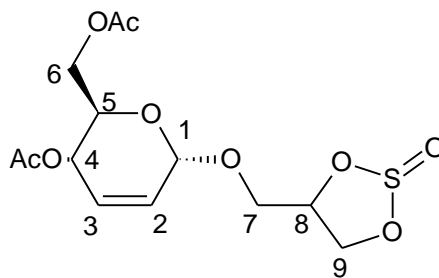


(±cis:±trans) Rendimento 68%; 5,11g; óleo incolor;  $R_f = 0,53$  (diclorometano/acetona, 8:2); **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta$  5,06-5,01 (m, 0,5H, H4'), 4,83-4,65 (m, 1,5H, H4, H5a, H5a'), 4,50 (dd, 0,5H,  $J = 8,4$  e  $7,2$  Hz, H5b'), 4,33 (dd, 0,5H,  $J = 8,4$  e  $5,6$  Hz, H5b), 4,01 (dd, 0,5H,  $J = 12,8$  e  $3,2$  Hz, H6a'), 3,88-3,69 (m, 1,5H, H6a, H6b, H6b'), 2,81 (dd, 0,5H,  $J = 9,2$  e  $3,6$  Hz, OH), 2,32 (t, 1H,  $J = 6$  Hz, 2xOH), 1,89 (sl, 0,5H, OH). **RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta$  83,7, 79,9, 68,2, 67,4, 61,2, 60,7. Dados espectroscópicos de acordo com a literatura (LEMAIRE E BOLTE, 1999).

#### 4.9. Síntese do 1-(4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enopiranosil)-(8-R,S)-1',3'-dioxotiolan-2'-ona (59)

O tri-O-acetil-D-glucal (2,94 mmol; 0,8 g) foi solubilizado em 20 mL de diclorometano seco. Então foi adicionado 3 g de peneira molecular ativada (4Å). A solução foi resfriada a 0 °C. A esta solução foi adicionado gota a gota 0,08 mL (0,56 mmol) de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  e 4,40 mmol (0,6 g) de sulfito de glicerol (58). O meio reacional foi mantido em agitação por 30 min em atmosfera inerte. Após o fim da reação, a mistura foi neutralizada com uma solução saturada de 20 mL de  $\text{NaHCO}_3$ . Extraiu-se a fase orgânica com diclorometano (3 x 15 mL) e lavou-se com água destilada (3 x 10 mL). Posteriormente foi adicionado  $\text{MgSO}_4$ . A fase orgânica foi filtrada e concentrada no evaporador rotatório a temperatura ambiente e purificado em coluna cromatográfica (AcOEt/éter de

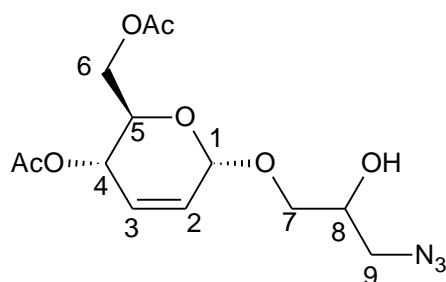
petróleo, 4:6). O composto foi obtido como um óleo incolor de uma mistura diastereoisomérica.



Rendimento 78%; 0,81g; óleo incolor;  $R_f = 0,32$  (AcOEt/EP, 4:6); **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  5,91 (dd, 1H,  $J = 10,0$  e  $3,6$  Hz, H3), 5,81 (ddd, 1H,  $J = 10,4$ ,  $4,8$ , e  $2,4$  Hz, H2), 5,28 (dd, 1H,  $J = 11,2$  e  $3,6$  Hz, H4), 5,18-5,10 (m, 1H, H8), 5,05 (d, 1H,  $J = 0,8$  Hz, H1), 4,77-4,70 (m, 1H, H9a, H8), 4,58 (dd, 0,5H,  $J = 8,0$  e  $4,2$  Hz, H9b), 4,37-4,28 (m, 1H, H6' e H9a'), 4,20 (dd, 1H,  $J = 5,2$  e  $2,4$  Hz, H6), 4,05 (ddd, 1H,  $J = 14,4$ ,  $8,0$  e  $4,0$  Hz, H5), 3,90 (m, 1H, H7b e H7b'), 3,73-3,64 (m, 1H, H7a e H7a'), 2,10 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2,09 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ). **RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  170,6, 170,1, 129,8, 126,7, 94,5, 78,3, 68,7, 67,0, 65,0, 62,9, 20,8, 20,7.

#### 4.10. Síntese de 7-O-(4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enopiranosil)-(8-R,S)-9-azido-glicerol (8R,S)-60

0,285 mmol (100 mg) do composto (**59**) foi solubilizado em 2 mL de DMF anidro, seguido da adição de 0,57 mmol (37 mg) de  $\text{NaN}_3$ . O meio reacional foi submetido à agitação e aquecimento a uma temperatura de  $100^\circ\text{C}$  por 5 h. Ao fim da reação, o meio reacional foi lavado com água destilada (3 x 10 mL) e extraído com acetato de etila (3 x 15 mL). Posteriormente foi adicionado  $\text{MgSO}_4$ . A fase orgânica foi filtrada e concentrada no evaporador rotatório. A purificação do composto (**60**) foi realizada por coluna cromatográfica (AcOEt/éter de petróleo, 4:6) no qual foi obtido como um óleo amarelo.



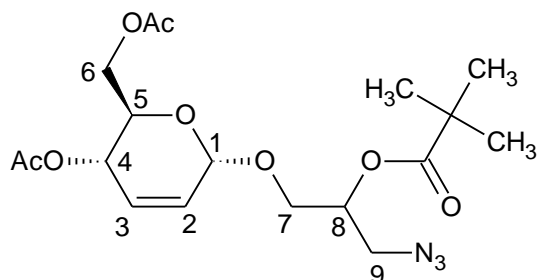
Rendimento 85%; 0,4g, óleo amarelo;  $R_f = 0,42$  (AcOEt/EP, 4:6);  $[\alpha]_D^{25} = +75,2$  ( $c=0.2$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  5,91 (d, 1H,  $J = 10,8$  Hz, H3), 5,83 (dd, 1H,  $J = 10,8$  e  $0,8$  Hz, H2), 5,28 (d, 1H,  $J = 10,8$  Hz, H4), 5,05 (s, 1H, H1), 4,21 (m, 2H, H6a e H6b), 4,08 (ddd, 1H,  $J = 14,8$ ,  $8,8$  e  $4,8$  Hz, H5), 4,05-3,94 (m, 1H, H8), 3,84-3,75 (m, 1H, H7a), 3,69-3,60 (m, 1H, H7b), 3,38 (dd, 1H,  $J = 9,6$  e  $4,4$  Hz, H9), 2,80 (d, 0,5H,  $J = 5,2$  Hz, OH'), 2,71 (d, 0,5H,  $J = 5,6$  Hz, OH), 2,10 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2,09 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ). **RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  170,9, 170,1, 129,5, 127,1, 94,8, 70,8, 68,8, 67,3, 65,1, 62,9, 53,3, 20,8, 20,6. **ESI-HRMS** calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_7\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 352,1114$ , encontrado 352,1115

#### 4.11. Síntese dos derivados glicosídicos (61a-c)

0,3 mmol da azida glicosídica (**60**) foi solubilizada em 2 mL de diclorometano seco. A solução foi resfriada a  $0^\circ\text{C}$  e então adicionado 0,03 mmol de 4-dimetilaminopiridina (DMAP), 0,9 mmol de trietilamina (TEA) para cada 0,45 mmol dos respectivos haletos de acila (cloreto de pivoloíla, cloreto de benzoíla e cloreto de lauroíla). A mistura reacional foi submetida à agitação a temperatura ambiente por 17h. Após o fim da reação, o meio reacional foi lavado com água destilada (3x10 mL) e extraído com acetato de etila (3x15 mL). Posteriormente foi adicionado  $\text{MgSO}_4$ . A fase orgânica foi filtrada e concentrada no evaporador rotatório. A purificação dos compostos foi realizada através de coluna cromatográfica.

*7-O-(4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enopiranosil)-8-R,S-pivoloil-9-azido-glicerol (61a)*

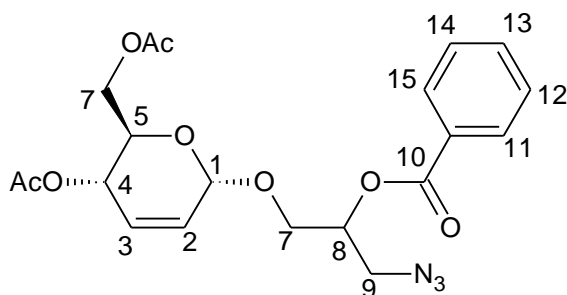
Em uma solução de 0,3 mmol (100 mg) da azida (**60**) em 2 mL de diclorometano, 0,03 mmol (3 mg) de DMAP, 0,9 mmol (13 mL) de TEA e 0,45 mmol (0,05 mL) de cloreto de pivoloíla.



Rendimento 57%; 0,071g; óleo incolor;  $R_f = 0,9$  (AcOEt/EP, 4:6);  $[\alpha]_D^{25} = +93,1$  ( $c=0.2$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  5,90 (d, 1H,  $J = 10,4$  Hz, H3), 5,79 (ddd, 1H,  $J = 10,4, 4,8$  e  $2,4$  Hz, H2), 5,30 (d, 1H,  $J = 9,6$  e  $8,0$  Hz, H4), 5,12 (m, 1H, H8), 5,02 (s, 1H, H1), 4,22 (m, 2H, H6a e H6b), 4,04 (ddd, 1H,  $J = 12, 6$  e  $2,4$  Hz, H5), 3,92-3,85 (m, 1H, 7Ha), 3,68-3,60 (m, 1H, H7b), 3,57-3,41 (m, 2H, H9), 2,11 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2,09 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 1,22 (s, 9H,  $\text{CH}_3$ ). **RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  177,5, 170,6, 170,1, 129,4, 127,1, 94,6, 70,7, 67,1, 66,3, 65,1, 62,9, 51,1, 38,8, 27,0, 20,9, 20,7. **ESI-HRMS** calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_8\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 436,1685$ , encontrado 436,1690.

*7-O-(4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enopiranosil)-8-R,S-benzoil-9-azido-glicerol (**61b**)*

Em uma solução de 0,3 mmol (100 mg) da azida (**3**) em 2 mL de diclorometano, 0,03 mmol (3 mg) de DMAP, 0,9 mmol (0,13 mL) de TEA e 0,45 mmol (0,053 mL) de cloreto de benzoíla.

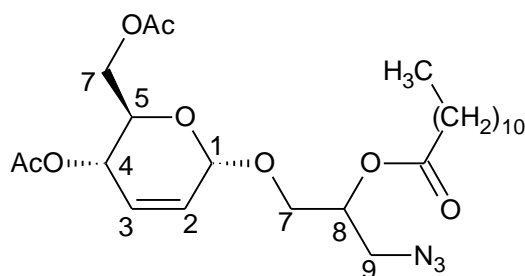


Rendimento 55%; 0,0724g; óleo incolor;  $R_f = 0,8$  (AcOEt/EP, 4:6);  $[\alpha]_D^{25} = +63,4$  ( $c=0.2$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  8,07 (ddd, 2H,  $J = 9,6, 3,2$  e  $0,8$  Hz, H11 e H15), 7,60 (ddd, 1H,  $J = 14,8, 7,6$  e  $1,2$  Hz, H13), 7,47 (t, 2H,  $J = 7,6$

Hz, H12 e H14), 5,90 (d, 1H, J= 10,4 Hz, H3), 5,82 (ddd, 1H, J= 12,0, 4,0 e 2,0 Hz, H2), 5,40 (dd, 1H, J= 10,0 e 5,2 Hz, H4), 5,33-5,28 (m, 1H, H8), 5,07 (s, 1H, H1), 4,26-4,17 (m, 2H, H6a e H6b), 4,15-4,02 (m, 2H, H5 e H7a), 3,85-3,78 (m, 1H, H7b), 3,71-3,58 (m, 2H, H9), 2,11 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2,08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 170,7, 165,5, 133,4, 129,7, 129,5, 128,4, 127,1, 94,6, 71,4, 67,2, 65,1, 62,9, 67,2, 51,1, 20,9, 20,6. **ESI-HRMS** calculado para C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> =456,137750, encontrado 456,137735.

*7-O-(4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi-α-D-eritro-hex-2-enopiranosil)-8-R,S-lauroil-9-azido-glicerol (61c)*

Em uma solução de 3 mmol (1000 mg) da azida (**60**) em de diclorometano, 0,3 mmol (37 mg) de DMAP, 9,1 mmol (1,3 mL) de TEA e 4,5 mmol (1 mL) de cloreto de lauroíla.



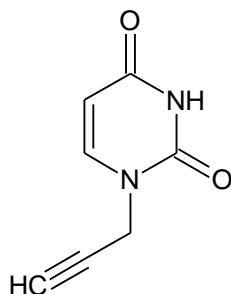
Rendimento 56%; 0,8g; óleo incolor; R<sub>f</sub>= 0,3 (AcOEt/EP, 4:6); [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>= +52 (c=0.2; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 5,90 (d, 1H, J= 10,0 Hz, H3), 5,81 (ddd, 1H, J= 9,2, 4,0 e 2,0 Hz, H2), 5,31 (dd, 1H, J= 15,2 e 1,2 Hz, H4), 5,15 (m, 1H, H8), 5,03 (s, 1H, H1), 4,22 (m, 2H, H6a e H6b), 4,04 (ddd, 1H, J= 12,0, 5,6 e 2,4 Hz, H5), 3,90 (dd, 1H, J= 10,4 e 6,0 Hz, H7a), 3,66 (dd, 1H, J= 10,4 e 1,6 Hz, H7b), 3,49 (m, 2H, H9), 2,35 (t, 2H, J= 7,2 Hz, H10), 2,11 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2,09 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 1,63 (q, 2H, J= 6,8 Hz, H11), 1,28 (m, 16H, CH<sub>2</sub>) 0,88 (t, 3H, J= 6,8 Hz, H12). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 172,9, 170,1, 129,5, 127,1, 94,6, 70,5, 67,2, 66,6, 65,1, 62,8, 60,9, 34,2, 31,8, 29,5, 29,4, 29,3, 29,2, 29,0, 25,8, 22,6, 20,9, 20,7, 14,1. **ESI-HRMS** calculado para C<sub>25</sub>H<sub>41</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> = 534,2785, encontrado 534,2786.

#### 4.12. Síntese dos derivados pirimidínicos (62a-c) e (63a-c)

A base pirimidínica (uracila, timina e 5-fluorouracil; 1 mmol) foi solubilizada em DMF anidro (5 mL) e então adicionou-se  $K_2CO_3$ . O brometo propargílico foi adicionado gota a gota sob atmosfera inerte. Após a adição, o meio reacional permaneceu em agitação em temperatura ambiente. Ao fim da reação, o meio reacional foi lavado com água destilada (3x10 mL) e extraído com acetato de etila (3x15 mL). Posteriormente foi adicionado  $Na_2SO_4$ . A fase orgânica foi filtrada e concentrada no evaporador rotatório. A purificação dos compostos foi realizada por coluna cromatográfica (AcOEt/Hex, 7:3).

##### 1-(Prop-2-in-1-il) pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (**62a**) [CAS Reg. N°168413-01-2]

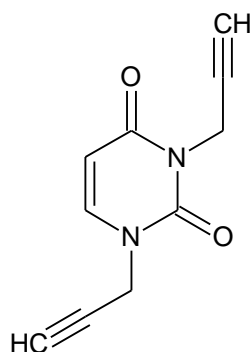
A uma solução de 1 mmol (112 mg) de uracila em DMF foi adicionado  $K_2CO_3$  (246 mg, 1,7 mmol). Depois adicionado brometo propargílico (0,12 mL, 1,3 mmol) e a reação ficou sob agitação a temperatura ambiente por 10 min.



Rendimento 35%; 58,8 mg; sólido amarelo; PF= 166-168°C;  $R_f$ = 0,62 (AcOEt); **RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  8,46 (s, 1H, NH), 7,44 (d, 1H,  $J$ = 7,5 Hz,  $H_{\text{vinílico}}$ ), 5,79 (d, 1H,  $J$ = 7,5 Hz,  $H_{\text{vinílico}}$ ), 4,47 (d, 2H,  $J$ = 2,1 Hz,  $CH_2$ ), 2,45 (t, 1H,  $J$ = 2,4 Hz,  $C\equiv CH$ ).

##### 1,3-Di(prop-2-in-1-il) pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (**63a**) [CAS Reg. N°450356-83-9]

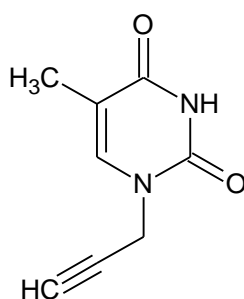
A uma solução de 1 mmol (112 mg) de uracila em DMF foi adicionado  $K_2CO_3$  (492 mg; 3,57 mmol). Depois adicionado brometo propargílico (0,2 mL; 2,8 mmol) e a reação ficou sob agitação a temperatura ambiente por 2 h.



Rendimento 74%; 139,5 mg; sólido amarelo; PF= 102-104°C; R<sub>f</sub>= 0,84 (AcOEt); **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7,46 (d, 1H, J= 8,1 Hz, H<sub>vinílico</sub>), 5,83 (d, 1H, J= 8,1 Hz, H<sub>vinílico</sub>), 4,71 (d, 2H, J= 2,1 Hz, CH<sub>2</sub>), 4,59 (d, 2H, J= 3,0 Hz, CH<sub>2</sub>), 2,52 (t, 1H, J= 2,4 Hz, C≡CH), 2,19 (t, 1H, J= 2,4 Hz, C≡CH). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 161,9, 150,7, 141,1, 102,6, 78,2, 76,3, 76,2, 71,1, 38,2, 30,8.

5-Metil-1-(prop-2-in-1-il) pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (**62b**) [CAS Reg. N°198827-85-9]

A uma solução de 1 mmol (126 mg) de timina em DMF foi adicionado K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (138 mg; 1 mmol). Depois adicionado brometo propargílico (0,2 mL; 2,5 mmol) e a reação ficou sob agitação a temperatura ambiente por 24 h.

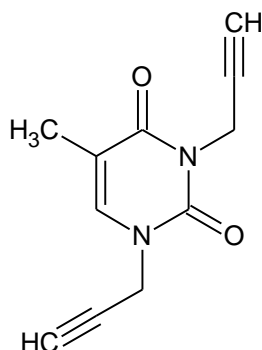


Rendimento 39%; 64,3 mg; sólido amarelo; PF= 155-157 °C; R<sub>f</sub>= 0,66 (AcOEt); **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 9,11 (s, 1H, NH), 7,26 (q, 1H, J= 0,9 Hz, H<sub>vinílico</sub>), 4,54 (d, 2H, J= 2,1 Hz, CH<sub>2</sub>), 2,47 (t, 1H, J= 2,1 Hz, C≡CH), 1,96 (d, 3H, J= 0,9 Hz, CH<sub>3</sub>). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 163,9, 150,3, 138,2, 111,5, 76,3, 75,1, 36,6, 12,3.



5-Metil-1,3-di(prop-2-in-1-il) pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (**63b**) [CAS Reg. N°1296885-85-2]

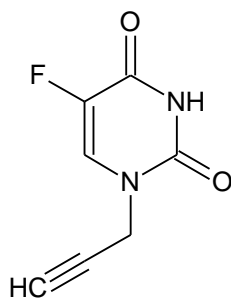
A uma solução de 1 mmol (126 mg) de timina em DMF foi adicionado K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (143 mg, 3,1 mmol). Depois adicionado brometo propargílico (0,2 mL, 2,4 mmol) e a reação ficou sob agitação a temperatura ambiente por 2 h.



Rendimento 81%; 166 mg; sólido amarelo; PF= 108-109 °C; R<sub>f</sub>= 0,83 (AcOEt); **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7,28 (q, 1H, J= 0,8 Hz, H<sub>vinílico</sub>), 4,73 (d, 2H, J= 2,4 Hz, CH<sub>2</sub>), 4,79 (d, 2H, J= 2,8 Hz, CH<sub>2</sub>), 2,49 (t, 1H, J= 2,8 Hz, C≡CH), 2,18 (t, 1H, J= 2,8 Hz, C≡CH), 1,99 (d, 3H, J= 1,2 Hz, CH<sub>3</sub>). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 162,4, 150,3, 136,6, 110,7, 78,1, 76,2, 75,2, 70,6, 37,4, 30,5, 12,9.

5-Fluor-1-(prop-2-in-1-il) pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (**62c**) [CAS Reg. N°69849-33-8]

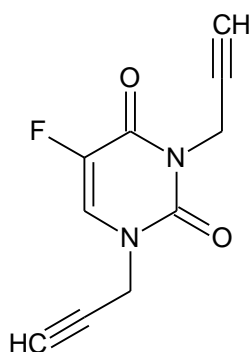
A uma solução de 1 mmol (130 mg) de flúor-uracila em DMF foi adicionado K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (138 mg, 1 mmol). Depois adicionado brometo propargílico (0,2 mL; 2,5 mmol) e a reação ficou sob agitação a temperatura ambiente por 24 h.



Rendimento 20%; 34 mg; sólido amarelo; PF= 142-145°C; R<sub>f</sub>= 0,7 (AcOEt); **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8,84 (s, 1H, NH), 7,57 (d, 1H, J= 5,7 Hz, H<sub>vinílico</sub>), 4,56 (d, 2H, J= 3,0 Hz, CH<sub>2</sub>), 2,56 (t, 1H, J= 3,0 Hz, C≡CH).

5-Fluor-1,3-di(prop-2-in-1-il) pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (**63c**) [CAS Reg. N°83472-55-3]

A uma solução de 1 mmol (130 mg) de flúor-uracila em DMF foi adicionado K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (552 mg; 4 mmol). Depois adicionado brometo propargílico (0,3 mL; 3,1 mmol) e a reação ficou sob agitação a temperatura ambiente por 2 h.



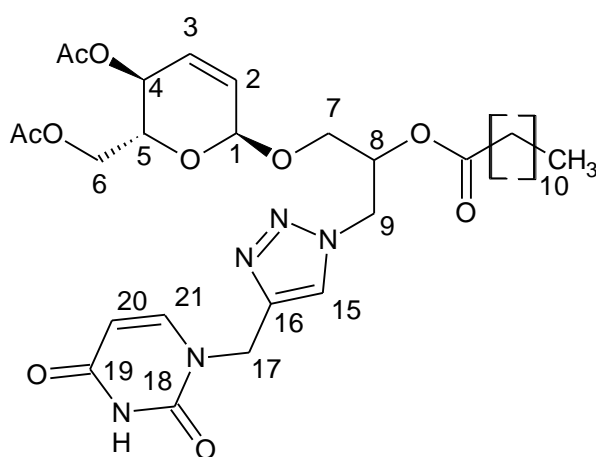
Rendimento 86%; 178 mg; sólido amarelo; PF= 136-139°C; R<sub>f</sub>= 0,9 (AcOEt); **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7,61 (d, 1H, J= 5,2 Hz, H<sub>vinílico</sub>), 4,74 (d, 2H, J= 2,8 Hz, CH<sub>2</sub>), 4,62 (d, 2H, J= 2,4 Hz, CH<sub>2</sub>), 2,57 (t, 1H, J= 2,4 Hz, C≡CH), 2,21 (t, 1H, J= 2,4 Hz, C≡CH). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 155,8, 148,7, 141,3, 138,9, 125,2, 124,9, 75,3, 71,3, 38,0, 31,1.

#### 4.13. Síntese dos derivados triazólicos monossustituídos (**64a-c**)

A uma solução de 0,19 mmol do derivado da azida glicosídica (**61c**) em 2 mL da mistura de solvente água e *tert*-butanol (1:1) foi adicionado 0,23 mmol do alcino (**62a-c**). Em seguida foram adicionados 0,11 mmol do ascorbato de sódio e 0,07 mmol do sulfato de cobre pentahidratado (CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O). A reação permaneceu em agitação a temperatura ambiente e sob atmosfera de argônio. Ao fim da reação, a mistura foi lavada com água destilada (3 x 10 mL) e

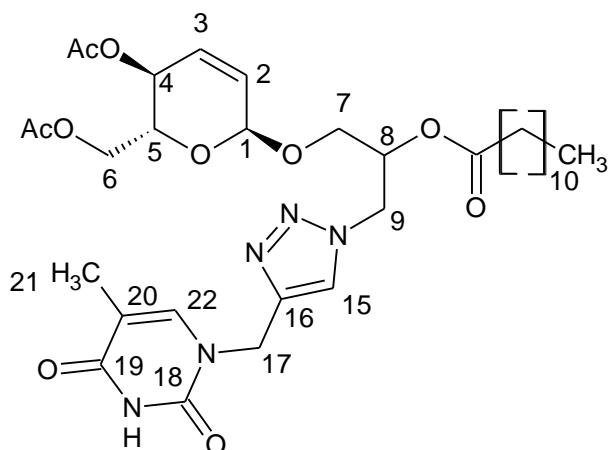
extraída com acetato de etila (3 x 15 mL). Posteriormente foi adicionado Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. A fase orgânica foi filtrada e concentrada no evaporador rotatório. A purificação dos compostos foi realizada por coluna cromatográfica (AcOEt/Hex, 8:2).

*7-O-[(4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enopiranosil)]-8-R,S-lauroil-9-metil-[(1H-1,2,3-triazol-4-il)-1-metil-pirimidina-2,4(1H,3H)-dionil]-glicerol (64a)*



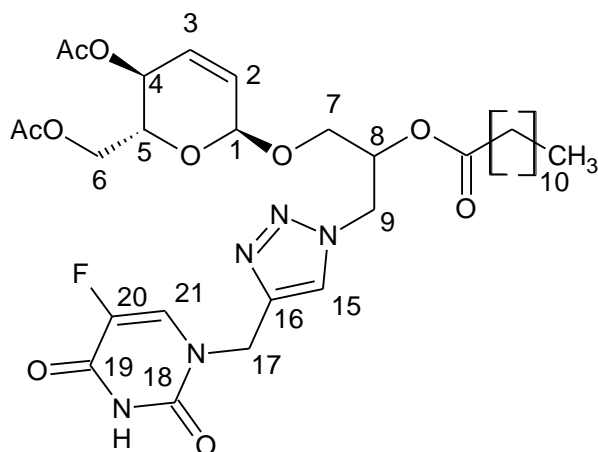
Rendimento 72%; 131 mg; óleo amarelado viscoso; R<sub>f</sub>= 0,5 (AcOEt); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>= +34 (c=0.2; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  9,15 (s, 1H, NH), 7,76 (s, 1H, H<sub>triazol</sub>), 7,51 (dd, 1H, J= 8,0 e 2,0 Hz, H<sub>vinílico-uracila</sub>), 5,92 (d, 1H, J=10,4 Hz, H<sub>3</sub>), 5,83 (ddd, 1H, J=12,4, 4,8 e 2,4 Hz, H<sub>2</sub>), 5,71 (d, 1H, J= 8,0 Hz), 4,96-5,02 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 5,03 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 4,64 (m, 2H, H<sub>16</sub>), 4,30-4,12 (m, 3H, H<sub>5</sub> e H<sub>6</sub>), 4,11-4,00 (m, 1H, H<sub>9</sub>), 3,88-3,77 (m, 1H, H<sub>7b</sub>), 3,57 (dd, J= 11,2 e 5,6 Hz, 1H, H<sub>7a</sub>), 2,30 (t, 2H, J= 7,6 Hz, H<sub>10</sub>), 2,09 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2,08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 1,55 (m, 2H, H<sub>11</sub>), 1,25 (sl, 16H, CH<sub>2</sub>), 0,87 (t, 3H, J= 6,8 Hz, CH<sub>3</sub>). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$ 172,5, 170,7, 163,3, 150,7, 144,2, 129,7, 126,9, 124,6, 102,6, 94,6, 94,5, 69,9, 67,2, 67,1, 66,2, 65,0, 62,8, 62,7, 50,2, 43,1, 34,0, 31,8, 29,5, 29,3, 29,2, 28,9, 24,7, 22,6, 20,9,20,7,14,0.

7-O-[(4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enopiranosil)]-8-R,S-lauroil-9-metil-[(1H-1,2,3-triazol-4-il)-1-metil-(5-metil-pirimidina-2,4(1H,3H)-dionil)]-glicerol (**64b**)



Rendimento 67%; 89,3 mg; sólido esverdeado; PF= 117-120°C; R<sub>f</sub>= 0,5 (AcOEt); [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>= +37 (c=0.2; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8,80 (s, 1H, NH), 7,35 (s, 1H, H<sub>triazol</sub>), 5,93 (d, 1H, J= 9,9 Hz, H3), 5,88-5,79 (m, 1H, H2), 5,37-5,28 (m, 2H, H4 e H8), 5,02 (s, 1H, H1), 4,67 (s, 2H, H16), 4,32-4,15 (m, 2H, H6), 4,11-3,99 (m, 1H, H5), 3,88-3,77 (m, 2H, H7), 3,69-3,49 (m, 2H, H9), 2,30 (t, 2H, J= 7,5 Hz, H10), 2,10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2,09 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 1,91 (s, 3H, H18), 1,56 (m, 2H, H11), 1,26 (sl, 16H, CH<sub>2</sub>), 0,88 (t, 3H, J= 6.3 Hz, H13). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 172,5, 170,1, 140,1, 126,9, 94,6, 69,9, 67,3, 67,1, 65,0, 62,8, 62,7, 34,0, 31,8, 29,5, 29,2, 29,1, 24,7, 22,6, 20,9, 20,7, 14,1, 12,2.

7-O-[(4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enopiranosil)]-8-R,S-lauroil-9-metil-[(1H-1,2,3-triazol-4-il)-1-metil-(5-fluor-pirimidina-2,4(1H,3H)-dionil)]-glicerol (**64c**)



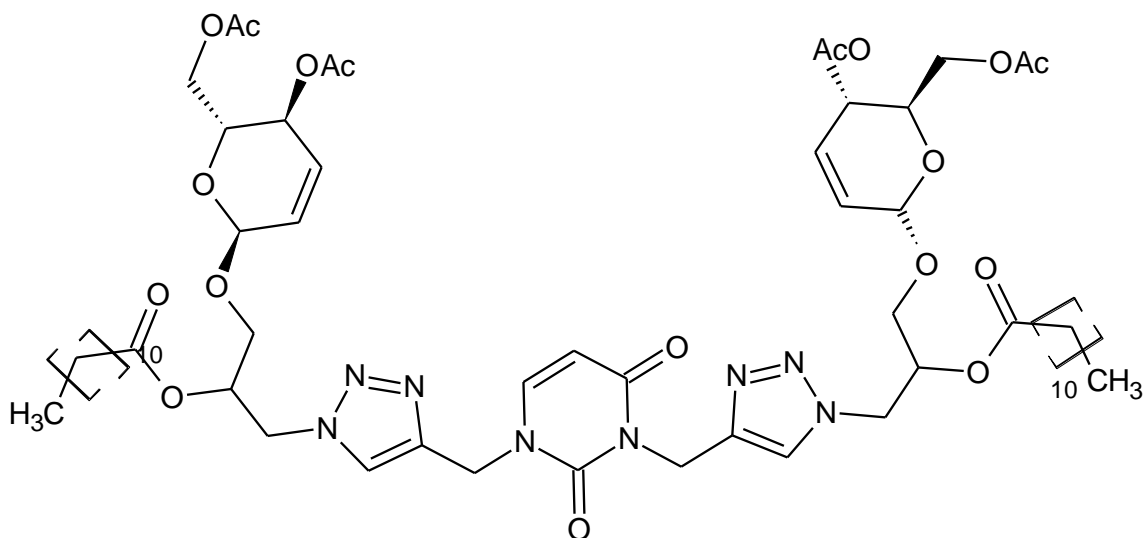
Rendimento 75%; 101 mg; óleo esverdeado viscoso;  $R_f = 0,7$  (AcOEt);  $[\alpha]_D^{25} = +25$  ( $c=0,2$ ; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  9,50 (s, 1H, NH), 7,79 (s, 1H, H<sub>triazol</sub>), 7,51 (d, 1H,  $J = 4,0$ , H<sub>vinílico-fluorouracil</sub>), 5,92 (d, 1H,  $J = 10,8$  Hz, H<sub>3</sub>), 5,82 (ddd, 1H,  $J = 14,0, 4,0$  e  $2,0$  Hz, H<sub>2</sub>), 5,37-5,29 (m, 1H, H<sub>8</sub>) 5,05-5,00 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 4,96 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 4,66-4,63 (m, 2H, H<sub>16</sub>), 4,28-4,16 (m, 3H, H<sub>5</sub> e H<sub>6</sub>), 4,08-4,04 (m, 1H, H<sub>9</sub>), 3,87-3,78 (m, 1H, H<sub>7b</sub>), 3,58 (dd,  $J = 8,0$  e  $2,4$  Hz, 1H, H<sub>7a</sub>), 2,30 (t, 2H,  $J = 7,6$  Hz, H<sub>10</sub>), 2,09 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2,08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 1,54 (m, 2H, H<sub>11</sub>), 1,25 (sl, 16H, CH<sub>2</sub>), 0,87 (t, 3H,  $J = 6,8$  Hz, CH<sub>3</sub>) **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 172,6, 170,8, 170,2, 129,8, 129,7, 126,8, 124,8, 94,7, 94,6, 70,1, 70,0, 67,3, 67,1, 66,3, 66,2, 65,1, 65,0, 62,8, 62,7, 50,3, 43,2, 34,0, 31,8, 29,5, 29,2, 29,0, 24,7, 22,6, 20,9, 20,7, 14,0.

#### 4.14. Síntese dos derivados triazólicos dissustituídos (65a-c)

A síntese dos compostos (**65a-c**) foi realizada a partir da adição de 0,22 mmol do derivado da azida glicosídica (**61c**) solubilizado em 2 mL da mistura de solvente água e terc-butanol (1:1) e sob agitação adicionou 0,1 mmol do alcino (**63a-c**). Em seguida foi adicionado 0,13 mmol do ascorbato de sódio e 0,087 mmol do sulfato de cobre pentahidratado (CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O). A reação permaneceu em agitação a temperatura ambiente e sob atmosfera de argônio. Ao fim da reação (30 min), o meio reacional foi lavado com água destilada (3x10 mL) e extraído com acetato de etila (3x15 mL). Posteriormente foi adicionado sulfato de sódio anidro. A fase orgânica foi filtrada e concentrada no

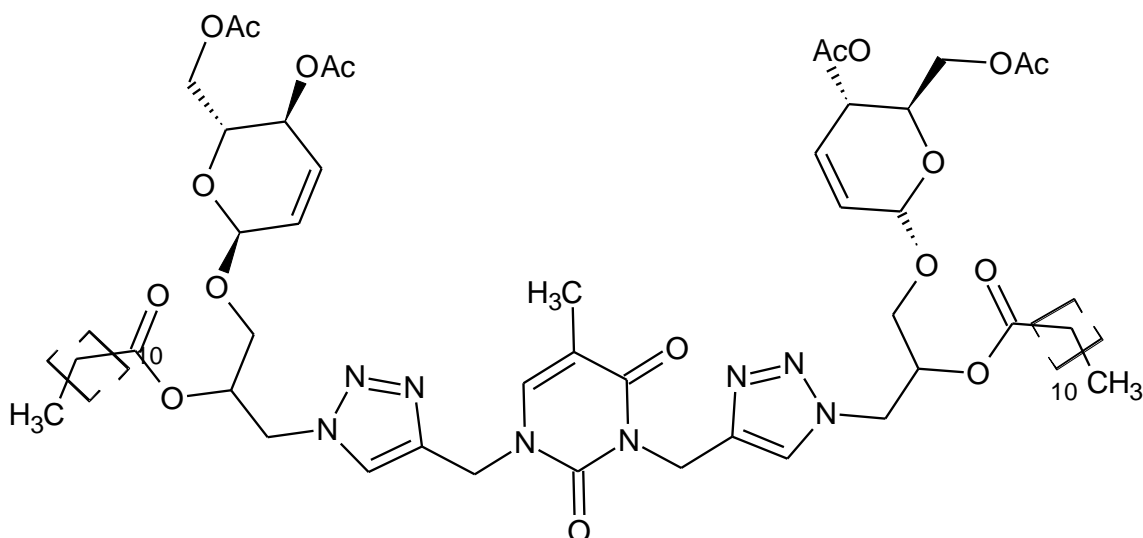
evaporador rotatório. A purificação dos compostos foi realizada por coluna cromatográfica (AcOEt/Hex, 8:2).

*1,3-Bis-{7-O-[(4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enopiranosil)]-8-R,S-lauroil-9-metil-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-metil-glicerol}-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona*  
**(65a)**



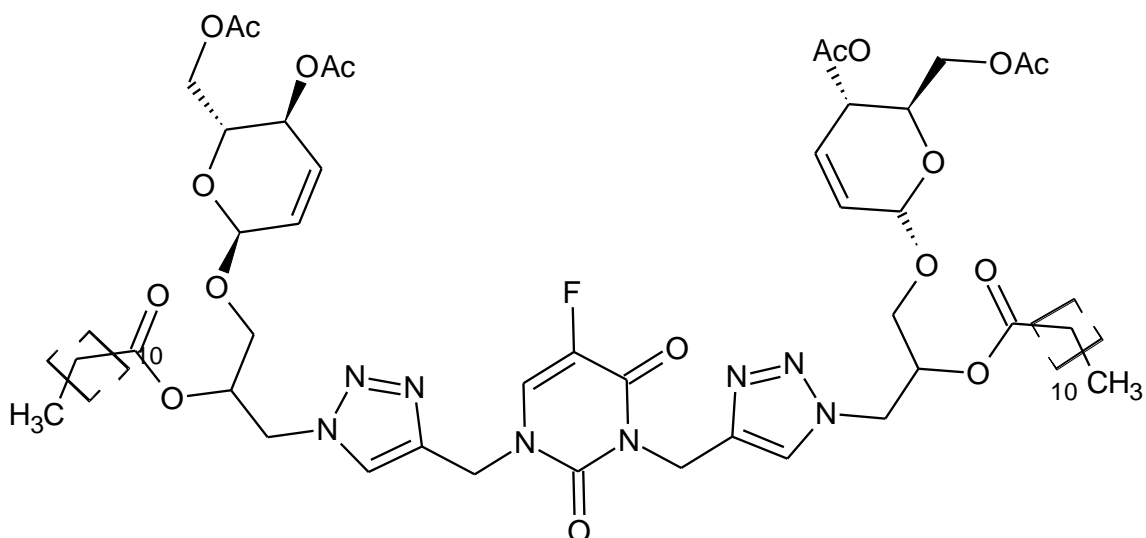
Rendimento 43%; 294 mg; óleo esverdeado viscoso;  $R_f = 0,6$  (AcOEt);  $[\alpha]_D^{25} = +42$  ( $c = 0,2$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7,76 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{triazol}}$ ), 7,66 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{triazol}}$ ), 7,47 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{vinílico}}$ ), 5,94 (d, 1H,  $J = 4,8$  Hz,  $\text{H}_{3'}$ ), 5,92 (d, 1H,  $J = 3,6$  Hz,  $\text{H}_3$ ), 5,88-5,79 (m, 2H,  $\text{H}_2$ ), 5,74 (d, 1H,  $J = 6,8$  Hz,  $\text{H}_{\text{vinílico-uracila}}$ ), 5,36-5,12 (m, 4H,  $\text{H}_4$  e  $\text{H}_8$ ), 5,02 (s, 1H,  $\text{H}_{1'}$ ), 5,00 (s, 1H,  $\text{H}_1$ ), 4,70-4,55 (m, 4H,  $\text{H}_{16}$  e  $\text{H}_{16'}$ ), 4,31-4,13 (m, 4H,  $\text{H}_6$  e  $\text{H}_{6'}$ ), 4,12-4,00 (m, 2H,  $\text{H}_5$ ), 3,91-3,76 (m, 4H,  $\text{H}_7$  e  $\text{H}_{7'}$ ), 3,60-3,50 (m, 4H,  $\text{H}_9$ ), 2,29 (t, 4H,  $J = 7,6$  Hz,  $\text{H}_{10}$ ), 2,10 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2,09 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2,08 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2,07 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 1,56 (s, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 1,25 (sl, 32H,  $\text{CH}_2$ ), 0,87 (t, 6H,  $J = 6,8$  Hz,  $\text{CH}_3$ ). **RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  172,5, 170,7, 170,1, 142,4, 129,8, 126,9, 121,6, 94,6, 70,0, 67,3, 67,1, 66,2, 65,0, 62,8, 34,0, 31,8, 29,5, 29,3, 29,2, 29,1, 29,0, 24,7, 22,6, 20,9, 14,0.

1,3-Bis-{7-O-[(4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enopiranosil)]-8-R,S-lauroil-9-metil-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-metil-glicerol}-5-metil-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (**65b**)



Rendimento 44%; 283mg; óleo esverdeado viscoso;  $R_f = 0,6$  (AcOEt);  $[\alpha]_D^{25} = +14$  ( $c=0.2$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7,76 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{triazol}}$ ), 7,65 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{triazol}}$ ), 7,32 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{vinílico}}$ ), 5,93 (d, 1H,  $J = 3,3$  Hz,  $\text{H}_{3'}$ ), 5,90 (d, 1H,  $J = 3$  Hz,  $\text{H}_3$ ), 5,87-5,78 (m, 2H,  $\text{H}_2$ ), 5,36-5,18 (m, 4H,  $\text{H}_4$  e  $\text{H}_8$ ), 5,01 (s, 1H,  $\text{H}_{1'}$ ), 4,95 (s, 1H,  $\text{H}_1$ ), 4,66-4,49 (m, 4H,  $\text{H}_{17}$  e  $\text{H}_{17'}$ ), 4,31-4,12 (m, 4H,  $\text{H}_6$  e  $\text{H}_6'$ ), 4,12-4,00 (m, 2H,  $\text{H}_5$ ), 3,89-3,77 (m, 4H,  $\text{H}_7$  e  $\text{H}_7'$ ), 3,59-3,49 (m, 4H,  $\text{H}_9$ ), 2,29 (t, 4H,  $J = 7,5$  Hz,  $\text{H}_{10}$ ), 2,10 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2,09 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2,08 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2,07 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 1,89 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 1,56 (s, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 1,25 (sl, 32H,  $\text{CH}_2$ ), 0,87 (t, 6H,  $J = 6,6$  Hz,  $\text{CH}_3$ ). **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  172,6, 172,5, 170,6, 170,1, 163,2, 151,0, 150,4, 143,0, 138,5, 129,7, 129,6, 127,0, 126,9, 124,7, 124,6, 112,9, 110,1, 94,6, 94,5, 91,8, 70,2, 67,2, 67,1, 65,0, 62,8, 62,7, 50,2, 49,9, 49,8, 43,8, 34,0, 21,8, 29,3, 29,2, 29,1, 29,0, 28,9, 24,7, 22,6, 20,8, 20,6, 14,0, 12,8.

1,3-Bis-{7-O-[(4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enopiranosil)]-8-R,S-lauroil-9-metil-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-metil-glicerol}-5-fluor-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (**65c**)



Rendimento 48%; 301 mg; óleo esverdeado viscoso; Rf=0,8 (AcOEt);  $[\alpha]_D^{25} = +32$  (c=0.2; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  7,77 (s, 1H, H<sub>triazol</sub>), 7,69 (s, 1H, H<sub>triazol</sub>), 7,58 (s, 1H, H<sub>vinílico</sub>), 5,94 (d, 1H, J= 4,4 Hz, H<sub>3'</sub>), 5,92 (d, 1H, J= 4,8 Hz, H<sub>3</sub>), 5,88-5,80 (m, 2H, H<sub>2</sub>), 5,36-5,18 (m, 4H, H<sub>4</sub> e H<sub>8</sub>), 5,05-4,97 (m, 1H, H<sub>1'</sub> e H<sub>1</sub>), 4,67-4,57 (m, 4H, H<sub>16</sub> e H<sub>16'</sub>), 4,30-4,15 (m, 4H, H<sub>6</sub> e H<sub>6'</sub>), 4,11-4,05 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 3,89-3,78 (m, 4H, H<sub>7</sub> e H<sub>7'</sub>), 3,60-3,52 (m, 4H, H<sub>9</sub>), 2,31 (t, 4H, J= 7,6 Hz, H<sub>10</sub>), 2,11 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2,10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2,08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2,07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 1,65 (s, 4H, CH<sub>2</sub>), 1,26 (sl, 32H, CH<sub>2</sub>), 0,88 (t, 6H, J= 6,8 Hz, CH<sub>3</sub>). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 172,6, 170,6, 170,1, 129,9, 129,7, 129,6, 126,9, 126,8, 94,7, 94,6, 90,0, 70,1, 67,3, 67,1, 65,1, 65,0, 62,8, 62,7, 50,3, 44,0, 34,0, 31,8, 29,5, 29,3, 29,2, 29,0, 22,6, 20,9, 20,7, 14,0.

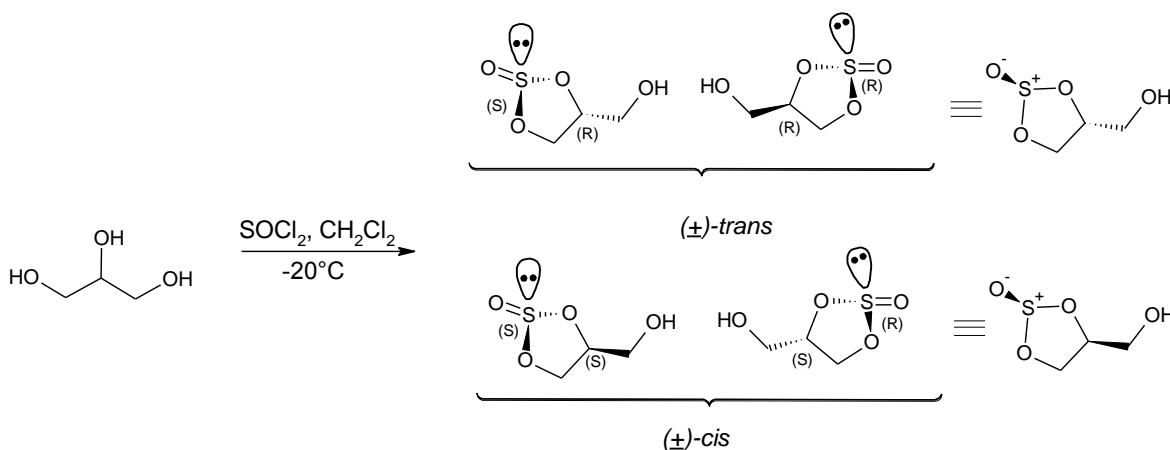


## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1. Síntese do Sulfito de glicerol (58)

É de conhecimento da literatura a diversidade do carbonato de glicerol, sendo aplicado em diversos setores da indústria e muito utilizado na síntese orgânica, devido a sua reatividade e versatilidade (ROUSSEAU *et al.*, 2009). No entanto, o uso do sulfito de glicerol vem recebendo grande destaque na síntese orgânica, principalmente devido a sua grande reatividade (LEMAIRE e BOLTE, 1999).

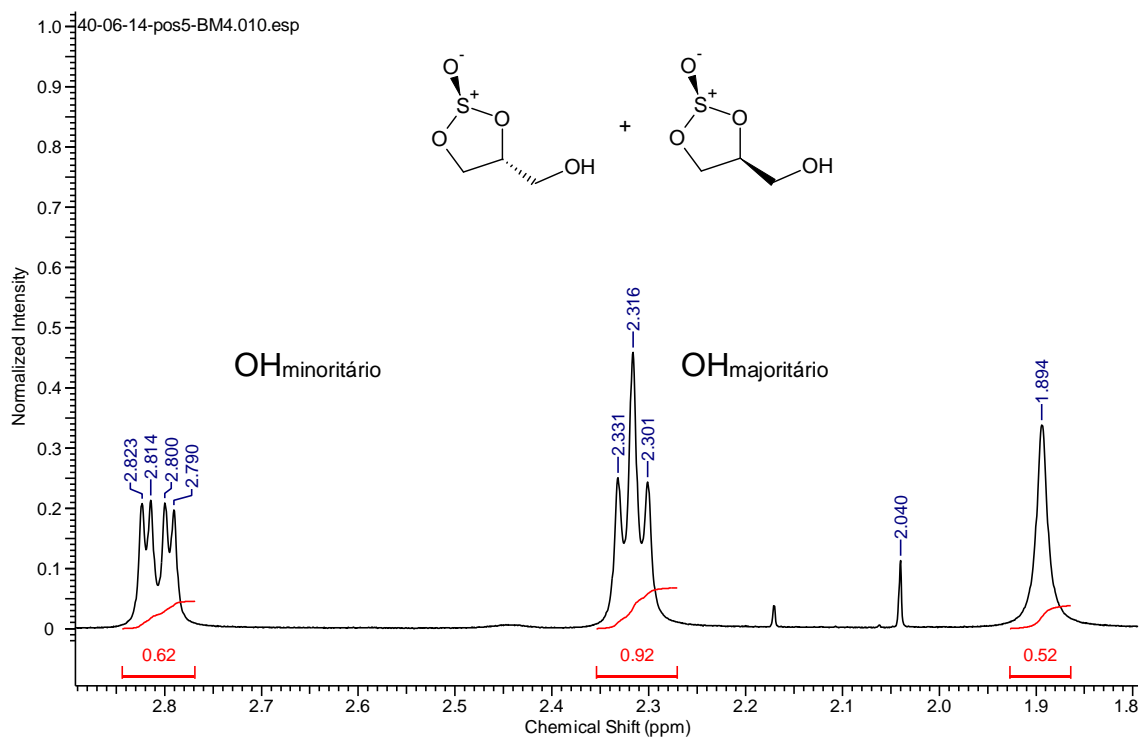
Ao contrário do carbonato de glicerol que apresenta diversas rotas para sua síntese (SONNATI *et al.*, 2013), o sulfito de glicerol **58** não apresenta tantas opções, dentre essas, a mais utilizada é a partir do glicerol e o cloreto de tionila ( $\text{SOCl}_2$ ) conforme descrito na literatura (LEMAIRE e BOLTE, 1999), (Esquema 13).



**Esquema 13:** Síntese do sulfito de glicerol

Os sulfóxidos ( $\text{R}_1\text{R}_2\text{SO}$ ) possuem configuração piramidal, como outros diversos compostos contendo enxofre, formando assim compostos quirais devido aos seus pares de elétrons não compartilhados (BENTLEY; RONALD, 2005). A literatura relata a formação dos isômeros  $\pm$  *cis* e  $\pm$  *trans* na síntese do sulfito de glicerol (WOERDEN *et al.*, 1967). Por esta razão, o composto (**58**) foi obtido como uma mistura de diastereoisômeros na proporção de (60:40) no

qual foi determinado pela razão das integrais dos sinais gerados pelo espectro de RMN  $^1\text{H}$  em 400 MHz, como observado na Figura 8.



**Figura 8:** Expansão do RMN  $^1\text{H}$  (400MHz)

A figura 9 mostra o espectro de RMN  $^1\text{H}$  em 400 MHz do composto **58**. Ao observarmos o espectro, notamos que muitos sinais aparecem duplicados ou sobrepostos, e isso se deve a presença da mistura diastereoisomérica. Pode-se observar em 2,32 ppm um tripleto com  $J = 6$  Hz referente ao hidrogênio da hidroxila majoritária e um duplo-dublete em 2,81 ppm com constante de acoplamento 3,6 e 9,2 Hz referente ao hidrogênio da hidroxila minoritária. Devido a sobreposição dos sinais, observamos em 3,88-3,69 ppm um multiplete referente aos H6a, H6b majoritários e o H6b minoritário, não diferenciando tais sinais. Em 4,01 ppm observa-se um duplo dublete com  $J = 3,2$  e 12,8 Hz do hidrogênio 6a minoritário. Na região de 4,33 ppm observa-se um duplo-dublete do H5b majoritário com  $J = 8,4$  e 5,6 Hz, próximo a ele em 4,50 ppm temos um duplo dublete do H5b minoritário com constantes de acoplamento de 8,4 e 7,2 Hz. Finalmente na região de 4,83-4,65 observa-se um multiplete referente aos hidrogênios H5a majoritário e o H5a minoritário e em 5,07-5,01 um outro multiplete referente ao H4.

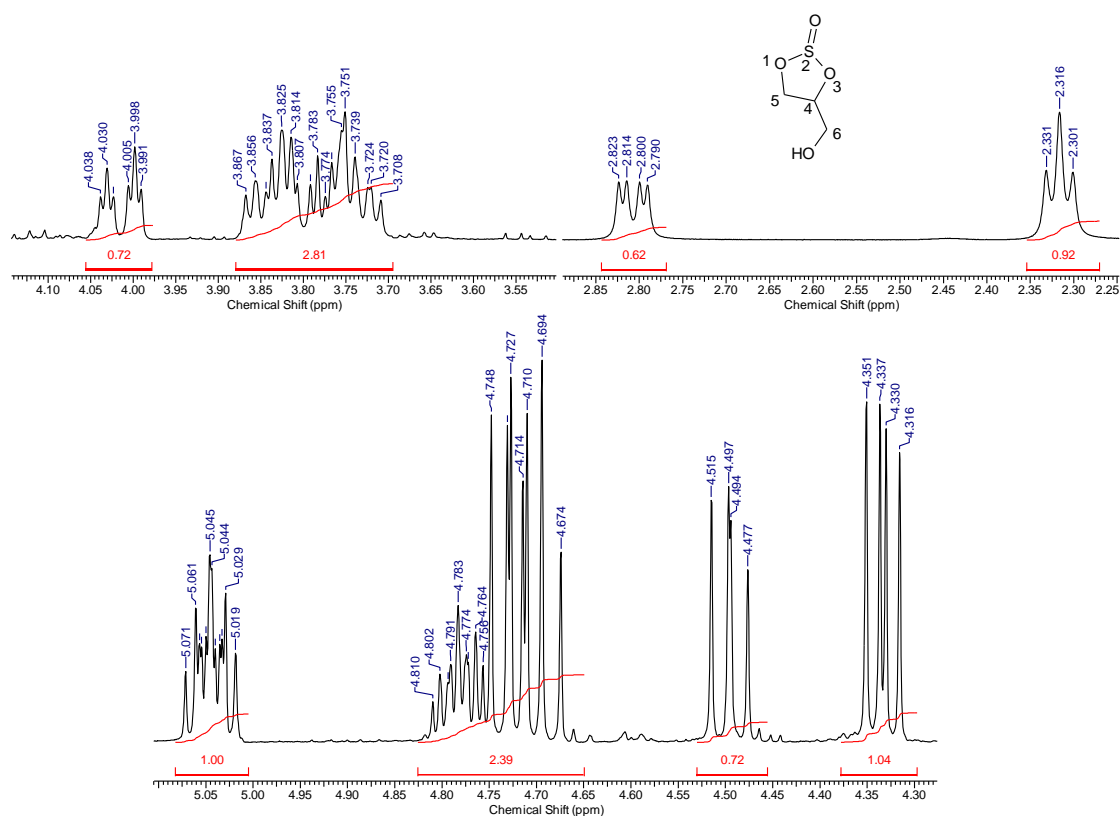
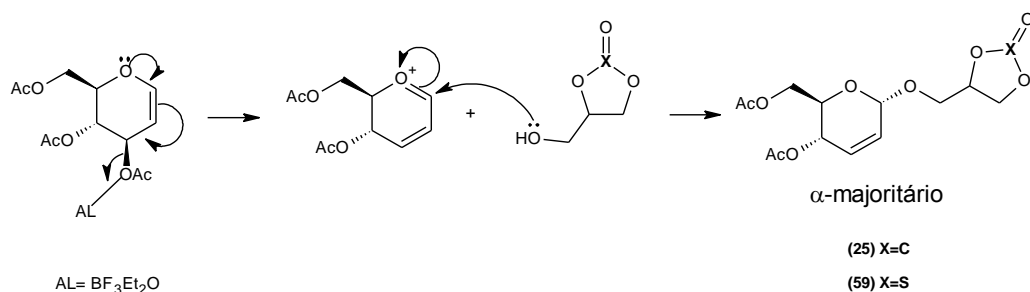


Figura 9: Expansão do RMN  $^1\text{H}$  (400MHz) do composto **58**

## 5.2. Reação entre o sulfito de glicerol e o carbonato de glicerol (**59**)

Para obtenção do glicosídeo de sulfito de glicerol **59**, realizou-se a reação de Ferrier, um rearranjo alílico na presença de um ácido de Lewis e um nucleófilo (GÓMEZ *et al.*, 2013) como mostrado no esquema 14.



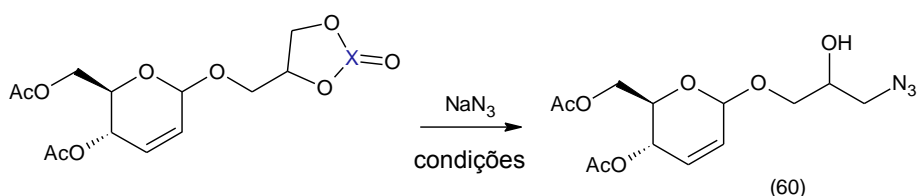
Esquema 14: Proposta mecanística para o rearranjo de Ferrier (Adaptado de CHEN e LIN, 2013)

O composto **59** foi obtido como uma mistura diastereoisomérica com rendimento total de 78%. Como descrito na revisão bibliográfica, a mesma reação, porém, empregando o carbonato de glicerol mostrou-se mais vantajosa devido a obtenção de um rendimento global de 84% da mistura diastereoisomérica e que após cristalização forneceu o diastereoisômero puro **25** contendo a aglicona com configuração “S” (COSTA *et al*, 2016).

### 5.3. Síntese do Azido-glicosídeo (**60**)

A utilização do sulfito de glicerol mostrou-se mais interessante quando realizamos a etapa da azidação, na qual obtivemos o composto **60** com rendimento de 85% (entrada 1, Tabela 1), enquanto que na metodologia com carbonato de glicerol obteve-se rendimento de 22% (entrada 2) devido ao processo de transesterificação ou rendimento equivalente com o uso de uma mistura binária de solvente (COSTA *et al*, 2016) (entrada 3, Tabela 1).

**Tabela 1:** Comparação entre os substratos carbonato e sulfito de glicerol

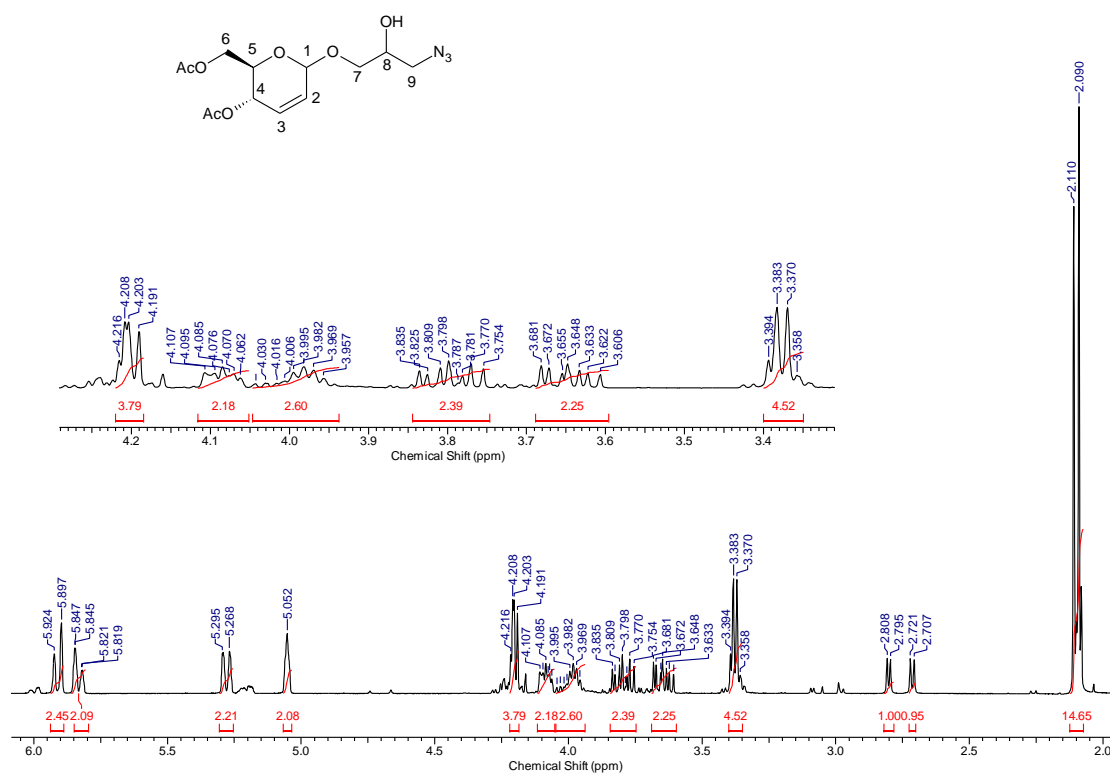


Entrada	X	Condições (100 °C)	Tempo (h)	Rendimento (%) <sup>1</sup>
1	S	DMF	5	85
2	C	DMF	7	22 <sup>2</sup>
3	C	DMF/DMSO(1:1)	3	87 <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Rendimento após coluna cromatográfica; <sup>2</sup> Ref. Costa *et al*, 2016.

Conforme pode ser observado na figura 10 o espectro de RMN <sup>1</sup>H em 400 MHz do composto (**60**), mostra simpletos na região de 2,10-2,09 ppm no qual representa os grupos acetilas. Pode-se observar um dubleto em 2,71 ppm com constante de acoplamento igual a 5,6 Hz referente a hidroxila e próximo um outro dubleto em 2,80 ppm com  $J = 5,2$  Hz evidenciando a duplicidade dos

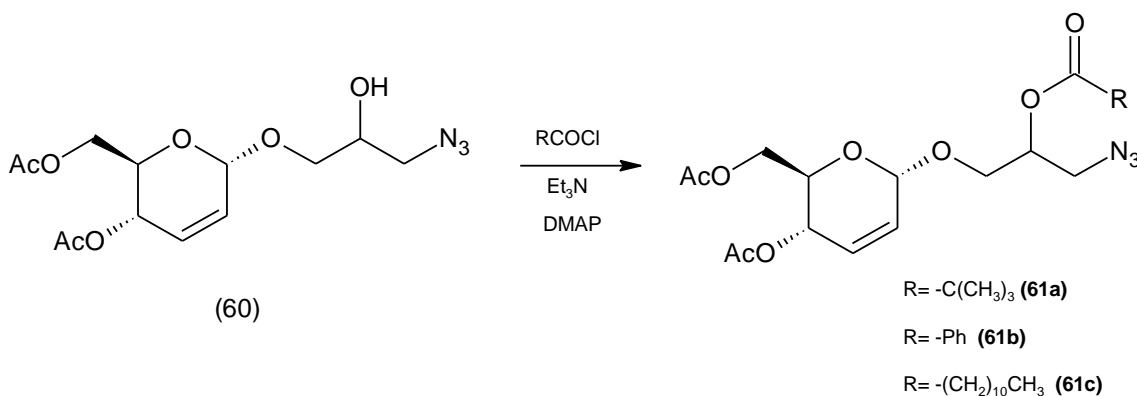
sinais por se tratar de um centro quiral no carbono C-8 e por tanto uma mistura diastereoisomérica. A partir deste ponto, os sinais mostram valores de integrais duplicados (devido à mistura). Em 3,38 ppm temos um duplo-dublete referente ao hidrogênio H-9 com constantes de acoplamento 9,6 e 4,4 Hz. Observa-se um multipletto na região de 3,69-3,60 ppm referente ao sinal do H-7b e em 3,84-3,75 ppm tem-se um outro multipletto do H-7a. Na região de 4,05 e 3,94 ppm temos outro multipletto do sinal referente ao H8, por se tratar de uma mistura de diastereoisômeros os sinais não ficaram tão bem definidos e por isso a dificuldade de determinar a constante de acoplamento. Em 4,08 ppm tem-se um duplo duplo dublete com  $J = 14,8; 8,8$  e  $4,8$  Hz correspondente ao H-5. Em 4,21 ppm observa-se um multipletto referente aos sinais do H-6a e H-6b. Na região de 5,05 ppm tem-se um simpleto largo referente ao H-1. Ainda observamos dois dubletos em 5,28 e 5,91 ppm referente aos hidrogênios H-4 ( $J = 10,8$  Hz) e H-3 ( $J = 10,8$  Hz). E por fim observamos em 5,83 ppm um duplo-dublete com constantes de acoplamentos de 10,8 e 0,8 Hz referente ao hidrogênio H-2.



**Figura 10:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de 400 MHz do composto (60)

#### 5.4. Síntese dos ésteres glicerol-glicosídicos (61a-c)

Após a síntese e caracterização do composto (60), realizamos a síntese dos derivados glicosídicos (61a-c) como observado no esquema 15.

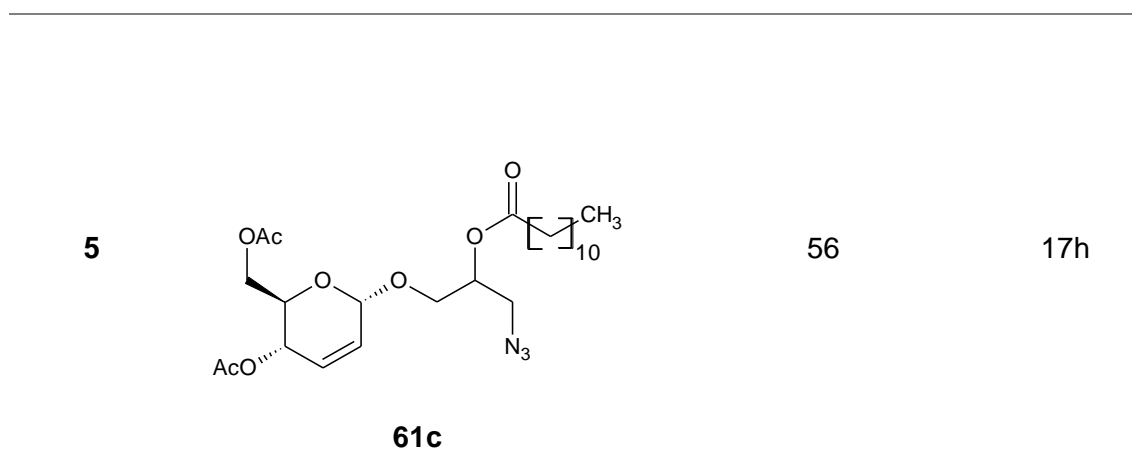
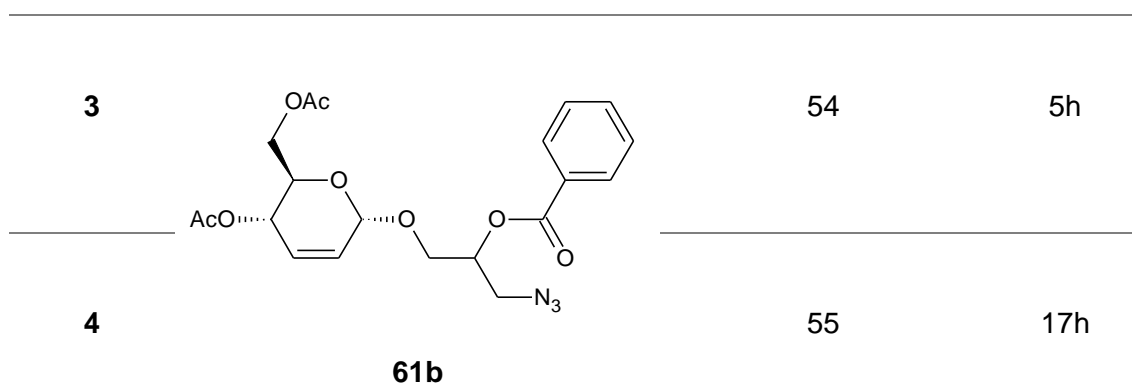


Esquema 15: Síntese dos derivados glicosídicos 61a-c

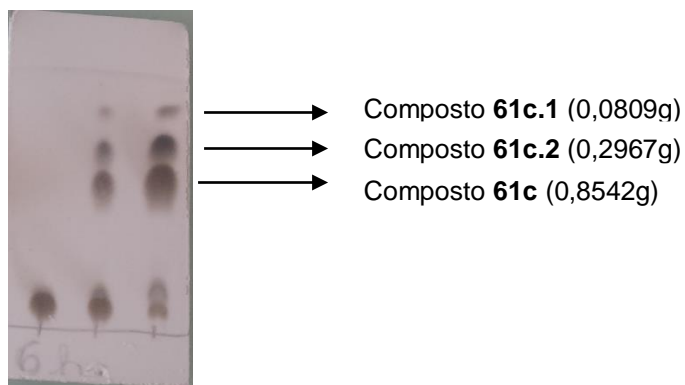
Inicialmente a reação para obtenção dos compostos 61a e 61b foi realizada em 5 horas (entradas 1 e 3, Tabela 2), na presença de dimetilaminopiridina e trietilamina a temperatura ambiente, mas foi observado em placas de CCD resquícios de material de partida. Numa tentativa de consumo total da azida glicosídica e melhoria do rendimento, a reação permaneceu por 17 horas em agitação (entradas 2 e 4). No entanto, não foram observadas melhorias significativas no rendimento (Tabela 2).

Tabela 2: Síntese dos derivados glicosídicos 61a-c

Entrada	Composto	Rendimento (%)	Tempo (h)
1		57	5
2	<b>61a</b>	56	17h



Na síntese do composto **61c** avaliou-se, por placas de CCD, um comportamento reacional diferente com a formação de três pontos. Inicialmente houve dificuldade de separação por coluna cromatográfica, assim, na tentativa de melhor separação dos compostos aumentamos quantitativamente os reagentes e testamos diferentes proporções de solventes (Figura 11).



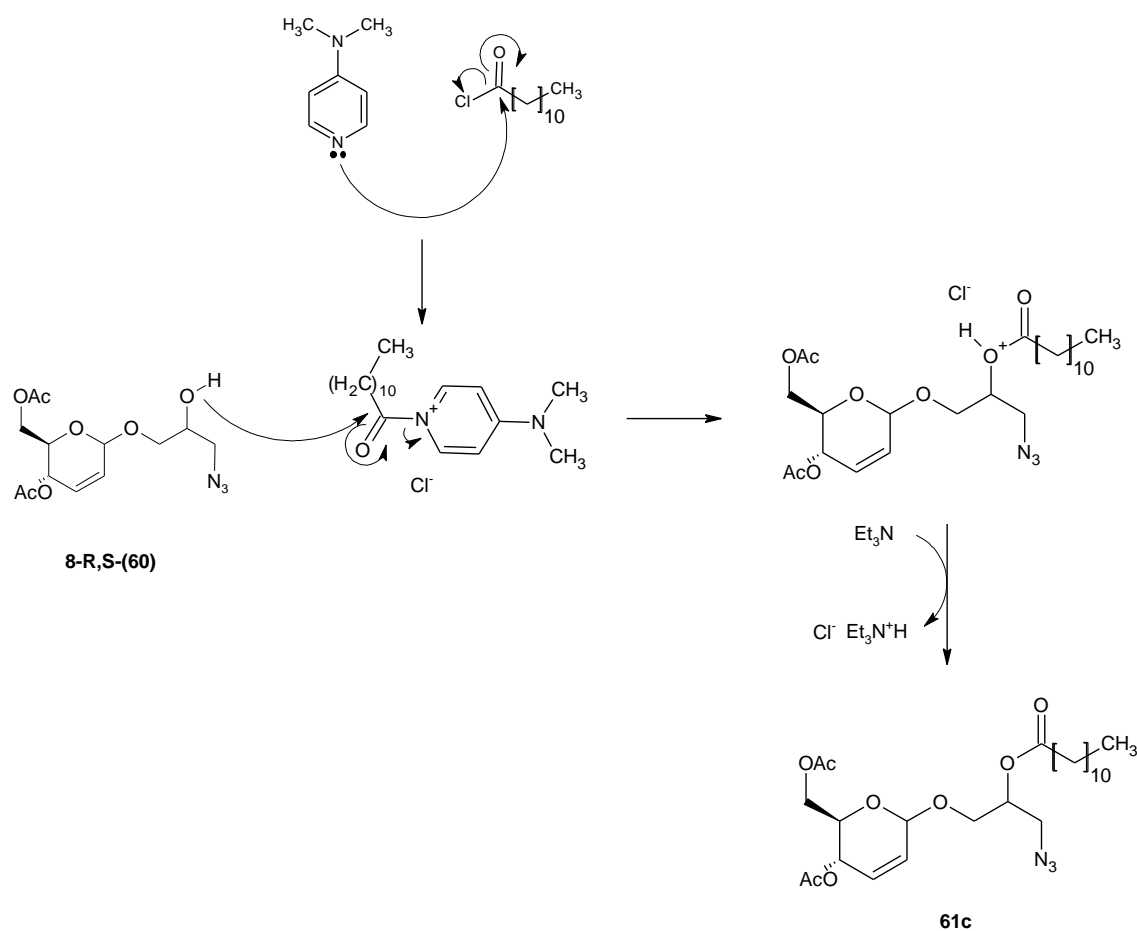
**Figura 11:** CCD da reação para obtenção do composto **61c** (acetato de etila/éter de petróleo, 2:8)

Devido ao fato de não ocorrer o consumo total do material de partida mesmo após 17 horas de reação realizamos tentativas de separação desses compostos.

Para obtenção do composto (**61c**), iniciamos a síntese a partir de 0,1g da azida glicosídica (**60**), com adição de 1,5 equiv do cloreto de lauroíla na presença de 0,1 equiv de DMAP e 3 equiv de TEA. Na primeira tentativa de purificação por coluna cromatográfica (AcOEt/éter de petróleo, 4:6), não obtivemos os compostos puros e sim uma mistura dos compostos **61c.2** e **61c** (90 mg). Com a alteração do sistema de solventes utilizado na primeira coluna cromatográfica (AcOEt/éter de petróleo, 2:8) e o aumento em escala para 1g (3 mmol) da azida glicosídica mantendo as mesmas proporções dos reagentes, garantimos a separação dos compostos com rendimento de 56% (**61c**) e 19% (**61c.2**).

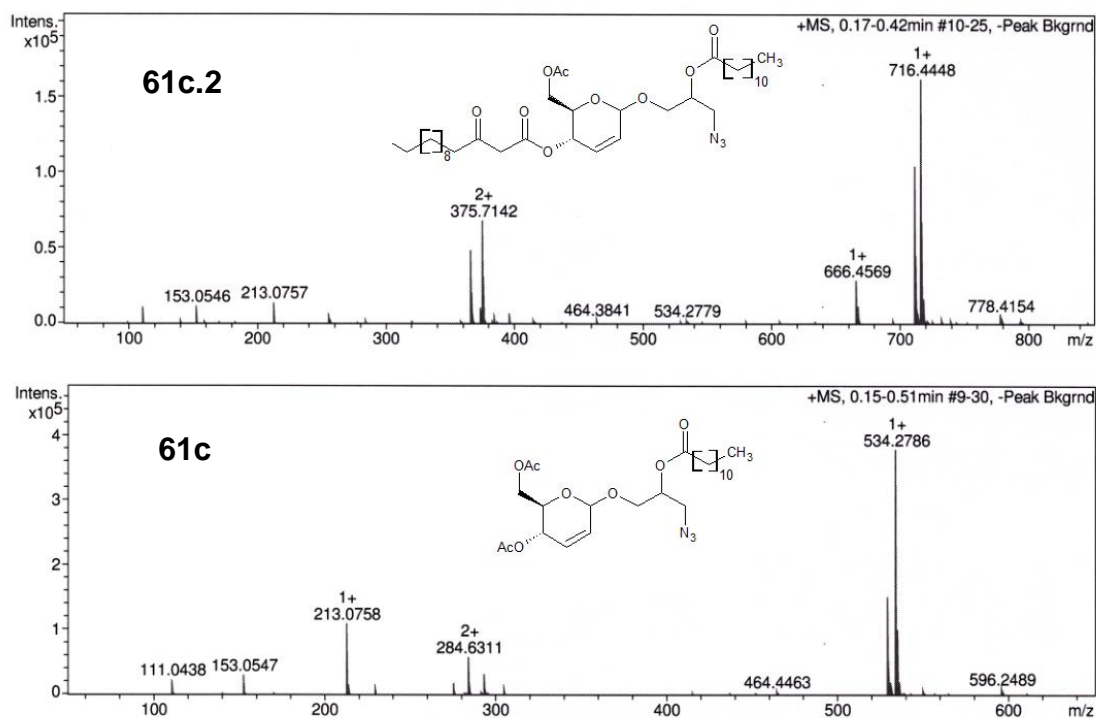
No esquema 16 é proposto um mecanismo para formação do composto **61c**. Inicialmente propomos a formação do intermediário resultante do ataque nucleofílico do DMAP à carbonila do reagente cloreto de lauroíla. Em seguida, ocorre o ataque a carbonila do intermediário formado que após a captura do próton pela trietilamina ocorre a restituição das cargas formando assim o composto **61c**.





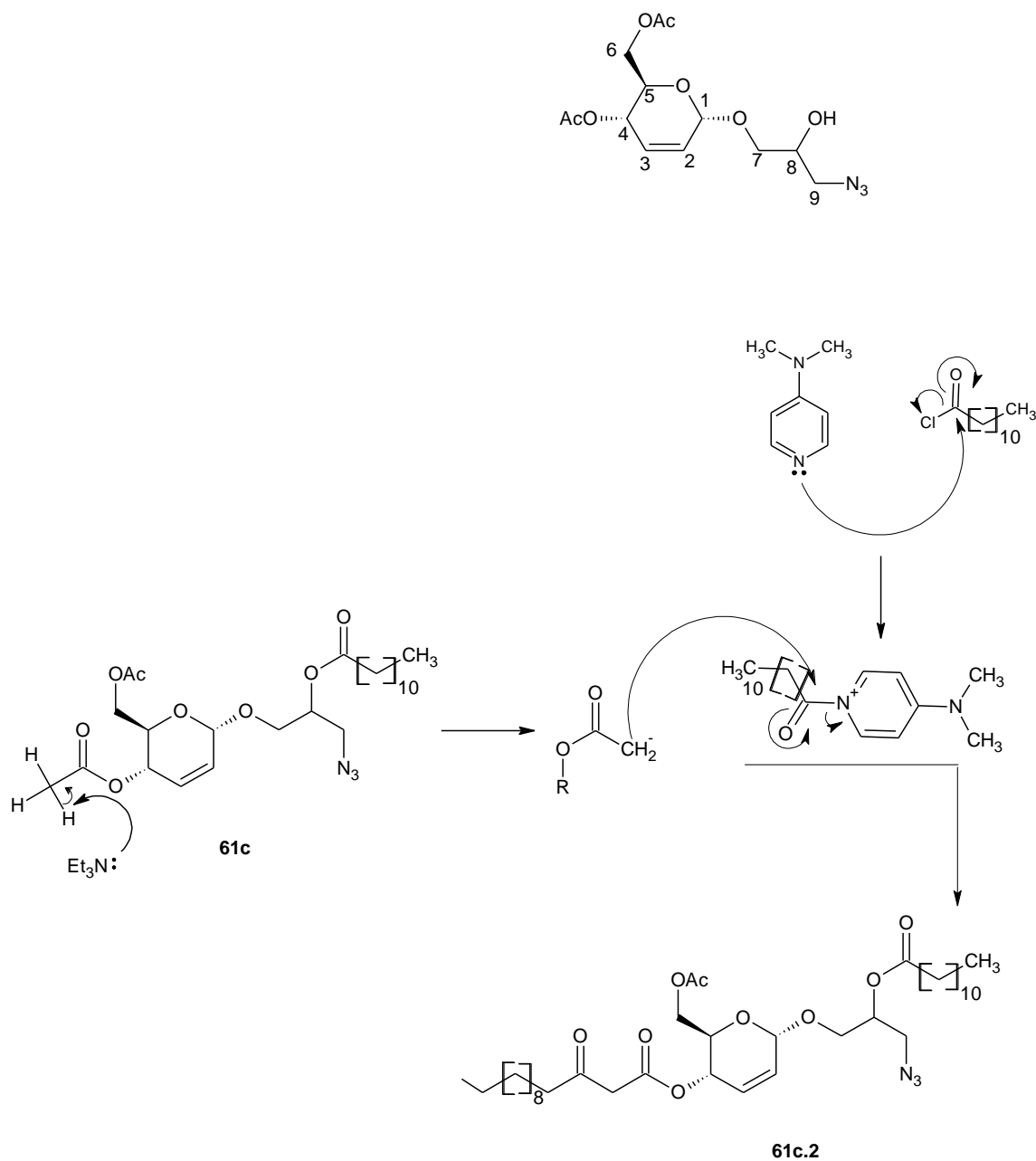
**Esquema 16:** Proposta mecanística para formação do composto **61c**

Após análise espectroscópica de massa de alta resolução (HRMS) e RMN  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ , propomos a formação dos compostos monoacetilado (**61c.2**) e diacetilado (**61c**). O pico relativo ao íon molecular  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  para o composto **61c.2** foi igual a 716.4448 enquanto que o calculado para fórmula  $\text{C}_{37}\text{H}_{63}\text{N}_3\text{O}_9\text{Na}$  corresponde a 716.4456. Já o pico encontrado relativo ao íon molecular  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  para o composto **61c** foi igual a 534.2786 enquanto que o calculado para fórmula  $\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_8\text{Na}$  corresponde a 534.2785 (Figura 12).



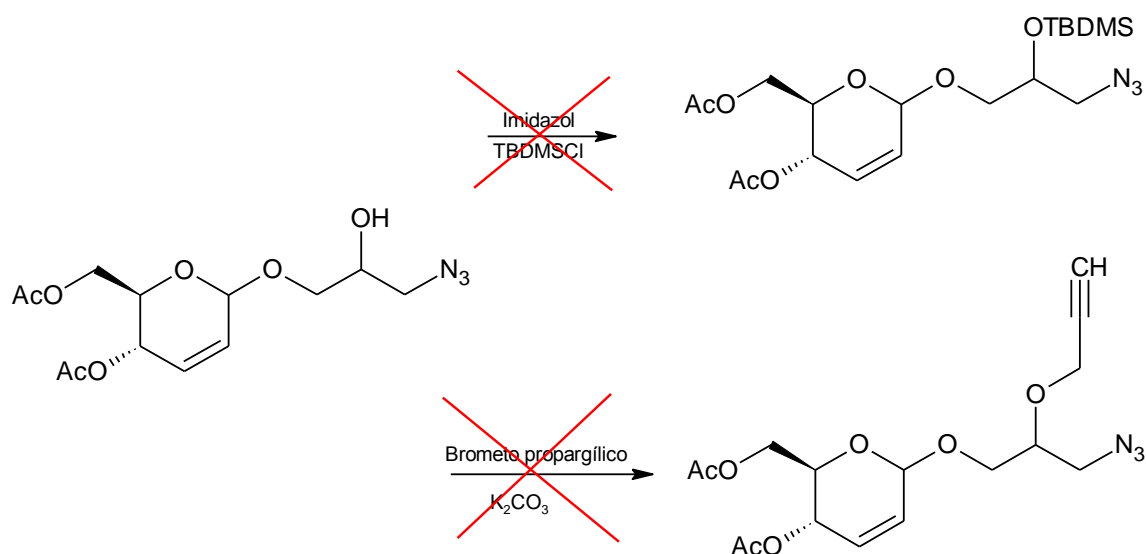
**Figura 12:** Resultado de Massa de Alta resolução para os compostos **61c.2** e **61c**

Para justificar a formação do composto **61c.2** realizamos uma proposta mecanística no qual ocorre a formação do carbânio pelo ataque nucleofílico ao hidrogênio alfa carbonílico do grupo acetil. Em seguida, propomos o ataque do carbânio à carbonila do intermediário formado com DMAP e cloreto de lauroíla que é bastante reativo devido ao cloro ser um bom grupo de saída, formando assim o composto monoacetilado (Esquema 17). A formação do carbânio se deve ao fato de termos um meio reacional extremamente básico o que proporciona a desprotonação do grupo metila alfa carbonílico.



**Esquema 17:** Proposta mecanística para formação do composto **61c.2**

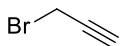
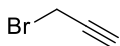
Ainda na tentativa de obtenção de novos compostos, realizaram-se alguns testes da azida glicosídica com brometo propargílico e TBDMSCl. Apesar de algumas modificações metodológicas não obtivemos êxito em tais reações, não apresentando alterações em placas CCD visualizando somente o material de partida, o qual foi confirmado através do acompanhamento da reação por RMN de  $^1\text{H}$  (Esquema 18).



**Esquema 18:** Tentativas de obtenção de novos derivados glicosídicos

Inicialmente realizamos testes com brometo propargílico e carbonato de potássio a temperatura ambiente e 50°C. Como não obtivemos resposta satisfatória utilizamos condições mais agressivas com a presença de DMAP e piridina, aumentando a temperatura para 80°C. Mesmo nestas condições a reação não ocorreu, conforme descrito na tabela 3.

**Tabela 3:** Tentativas de obtenção de novos derivados glicosídicos com brometo propargílico

<b>Metodologia</b> 1	1,2 eq.	24h	Temp. ambiente
		5h	50°C
	1 eq. K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>		
<b>Metodologia</b>	3 eq.	6h	Temp. ambiente
		3h	50°C

	<b>2</b>	1 eq. K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	3h	80°C
		3 eq. Br-CH <sub>2</sub> -C≡CH	24h	Temp. ambiente
	<b>Metodologia</b> <b>3</b>	0,1 eq. DMAP	3h	80°C
		6 eq. Piridina		

Com a dificuldade de proteção do álcool primário com o TBDMSCI utilizando apenas imidazol e DMF realizamos a tentativa de utilização de DMAP e piridina, no qual a literatura descreve como eficientes para silição de álcoois primários, secundários e terciários (PATSCINSKI *et al.*, 2014). Porém mesmo com aquecimento não obtivemos mudanças reacionais, o qual foi observado por placas de CCD apresentando somente material de partida (Tabela 4).

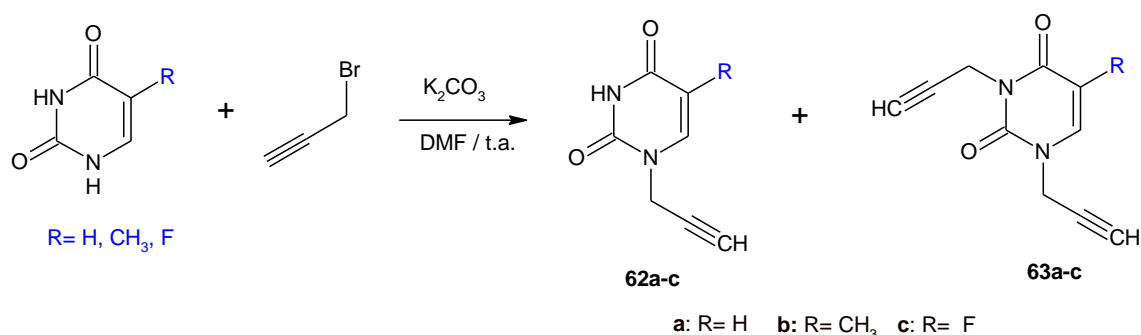
**Tabela 4:** Tentativas de obtenção de novos derivados glicosídicos com TBDMSCI

	<b>Metodologia</b> <b>1</b>	1,2 eq. Imidazol	24h	Temp. ambiente
		1,5 eq. TBDMSCI		
	<b>Metodologia</b>	6 eq. Piridina	24h	Temp. ambiente
		0,1 eq.	6h	50°C

<b>2</b>	DMAP		
	1,5 eq.	16h	80°C
	TBDMSCI		

### 5.5. Síntese dos derivados pirimidínicos (62a-c) e (63a-c)

Com os derivados glicosídicos prontos, partimos então para obtenção dos alcinos terminais derivados das bases nitrogenadas pirimidínicas. Realizamos a reação utilizando as 3 bases pirimidínicas (uracila, timina e 5-fluorouracil) com brometo propargílico em DMF na presença de  $K_2CO_3$  para obtenção dos compostos mono e dissustituídos (Esquema 19).



#### Esquema 19: Síntese dos alcinos terminais nitrogenados (62a-c) e (63a-c)

A síntese dos compostos (62a-c) e (63a-c) foi realizada baseada na metodologia já descrita na literatura (THAKUR *et al.*, 2014). No entanto, não obtivemos o mesmo resultado e com isso, efetuamos variações na metodologia, como quantidade de reagentes e tempo de reação, com o objetivo de obtermos melhores rendimentos.

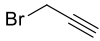
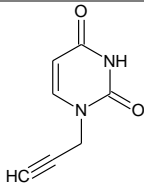
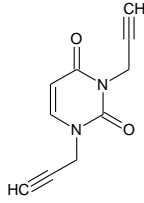
Na primeira tentativa para preparar **62a** empregamos 2 equiv de carbonato de potássio, e um pequeno excesso de brometo propargílico (1,2 equiv). Após 10 min foi observado alquilação da base uracila formando o produto mono-alkilado **62a** e bis-alkilado **63a** com rendimentos de 35% e 8%, respectivamente (entradas 1 e 2, Método A, Tabela 5). Para as bases

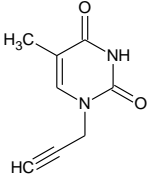
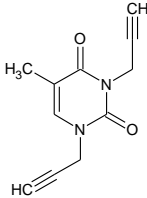
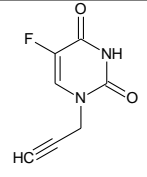
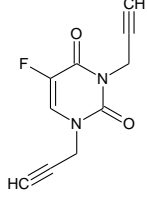
timina e fluor-uracila, o Método A forneceu produtos de alquilação com rendimentos menores que 10% (entradas 3-6, Tabela 5).

Modificamos o método diminuindo a quantidade de carbonato de potássio (1 equiv) e aumentamos a quantidade de brometo propargílico (2 equiv). O emprego do Método C mostrou a formação dos produtos mono-alquilados com rendimentos 20-39% (entradas 1, 3 e 5, Método C, Tabela 5) e bis-alquilados com rendimentos 24-37% (entradas 2, 4 e 6, Método C) após 24 h de reação.

Para obtenção exclusiva dos compostos bis-alquilados, utilizamos 4 equiv de carbonato de potássio e 2,5 equiv de brometo propargílico. Após 2 h de reação as bases bis-alquiladas **63a**, **63b** e **63c** foram obtidas com rendimentos de 74%, 81% e 86%, respectivamente (entradas 2, 4 e 6, Método B).

**Tabela 5:** Síntese dos alcinos derivados das bases pirimidínicas

		Método A	Método B	Método C
	Tempo	10 min	2h	24h
	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	2 eq.	4 eq.	1 eq.
		1,2 eq.	2,5 eq.	2 eq.
Entrada	Produto			
1	 <b>62a</b>	35%	-----	28%
2	 <b>63a</b>	8%	74%	24%

3	 <b>62b</b>	9%	-----	<b>39%</b>
4	 <b>63b</b>	3%	<b>81%</b>	30%
5	 <b>62c</b>	-----	-----	<b>20%</b>
6	 <b>63c</b>	24%	<b>86%</b>	37%

Na Tabela 5 descrevemos os deslocamentos químicos e os acoplamentos dos hidrogênios para os compostos **(62a-c)** e **(63a-c)**. Os dados de RMN  $^1\text{H}$  confirmaram a formação dos compostos mono-alkilados **(62a-c)** com a presença de sinais característicos: NH  $\delta = 8,46$  ppm **(62a)** e  $\delta = 9,11$  ppm **(62b)**, um grupo metilênico ( $-\text{CH}_2-$ ) com  $J = 2,1$  Hz, além do hidrogênio acetilênico ( $\text{C}\equiv\text{CH}$ ) com constante de acoplamento  $J = 2,1$  Hz. A formação dos compostos bis-alkilados pode ser confirmada pela ausência do sinal NH e a presença de mais um sinal H-acetilênico ( $\text{C}\equiv\text{CH}$ ) como observado em: 2,19 e 2,52 ppm **(63a)**; 2,18 e 2,49 ppm **(63b)**; 2,21 e 2,57 ppm **(63c)**.



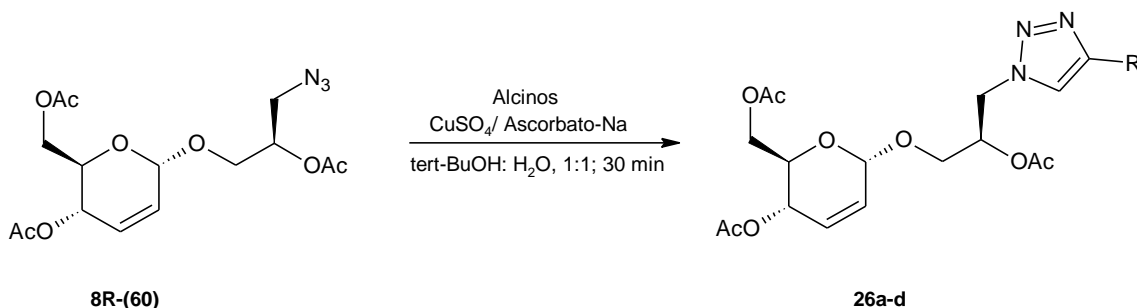
**Tabela 6:** Dados espectroscópicos de RMN <sup>1</sup>H (**62a-c**) e (**63a-c**)\*

Compostos		62a	62b	62c
	C≡CH	δ = 2,45 (t) J = 2,4	δ = 2,47 (t) J = 2,1	δ = 2,56 (t) J = 3
	CH <sub>2</sub>	δ = 4,47 (d) J = 2,1	δ = 4,54 (d) J = 2,1	δ = 4,56 (d) J = 3
		δ = 5,79 (d)		
H <sub>vinílico</sub>	C=CH-C	J = 7,5	δ = 7,26 (q)	δ = 7,57 (d)
		7,44 (d)	J = 0,9	J = 5,7
	C=CH-N	J = 7,5		
	NH	δ = 8,46 (s)	δ = 9,11 (s)	δ = 8,84 (s)
Compostos		63a	63b	63c
		δ = 2,19 (t)	δ = 2,18 (t)	δ = 2,21 (t)
	C≡CH	J = 2,4	J = 2,8	J = 2,4
		δ = 2,52 (t) J = 2,4	δ = 2,49 (t) J = 2,8	δ = 2,57 (t) J = 2,4
		δ = 4,59 (d)	δ = 4,79 (d)	δ = 4,62 (d)
	CH <sub>2</sub>	J = 3	J = 2,8	J = 2,4
		δ = 4,71 (d) J = 2,1	δ = 4,73 (d) J = 2,4	δ = 4,74 (d) J = 2,8
		δ = 5,83 (d)		
	C=CH-C	J = 8,1	δ = 7,28 (q)	δ = 7,61 (d)
H <sub>vinílico</sub>		δ = 7,46 (d)	J = 0,8	J = 5,2
	C=CH-N	J = 8,1		

\*δ ppm (multiplicidade); J (Hz)

## 5.6. Síntese de análogos glicoglicerolipídicos triazólicos-alkil/alcool

A obtenção dos compostos triazólicos (**26a-d**) foi realizada a partir da reação de cicloadição 1,3-dipolar entre a azida glicosídica obtida após acetilação e os alcinos terminais comerciais (Esquema 20).

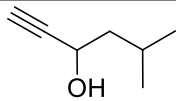
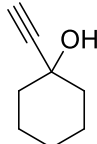
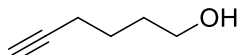
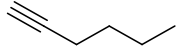


**Esquema 20:** Síntese de análogos glicoglicerolipídicos **26a-d** (COSTA *et al.*, 2016)

A lipofilicidade é um fator determinante na farmacocinética, considerado um parâmetro informativo sobre a tendência da distribuição e absorção do fármaco entre estruturas apolares (membranas celulares) e polares (fluidos intracelulares). O coeficiente de partição (Log P) é uma importante medida da lipofilicidade (ALLEN JR., 2015).

Ao observarmos os resultados do coeficiente de partição dos compostos **26a** e **26c** pode-se concluir uma maior interação com a fase polar devido a obtenção de um Log P <1. Os compostos **26b** e **26d** apresentaram-se mais lipofílicos, com a obtenção de maiores valores de LogP (Tabela 7).

**Tabela 7:** Síntese dos derivados triazólicos-alkil/álcool

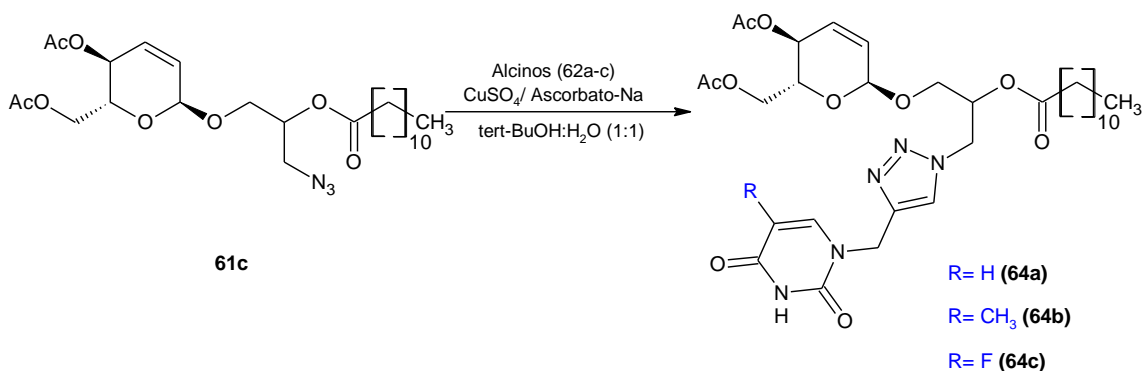
Alcino	Composto	Rendimento (%)	Log P*
	<b>26a</b>	90	0,86
	<b>26b</b>	91	2,34
	<b>26c</b>	68	0,28
	<b>26d</b>	90	1,48

\*Calculado utilizando o programa ACD/Labs versão 12.0

Uma estratégia futura para estes compostos será a introdução de ésteres de cadeia longa na porção álcool, assim preparar glicoglicerolipídios.

### 5.7. Síntese dos derivados triazólicos-pirimidínicos monosubstituídos (64a-c)

A preparação dos derivados triazólicos monosubstituídos foi realizada a partir da reação “click” entre a azida glicosídica **61c** e os alcinos terminais mono-alkilados **62a-c** seguindo a metodologia de acordo com a literatura (COSTA *et al.*, 2016) (Esquema 21).

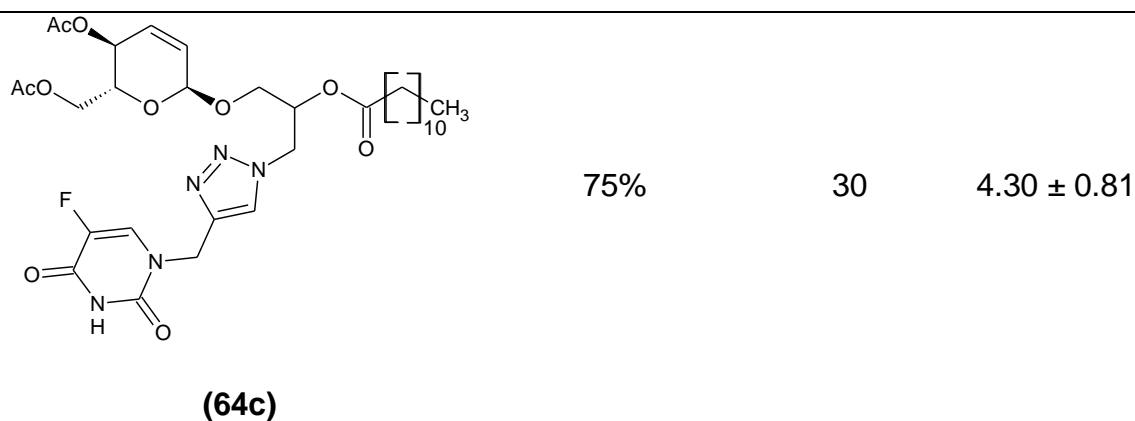
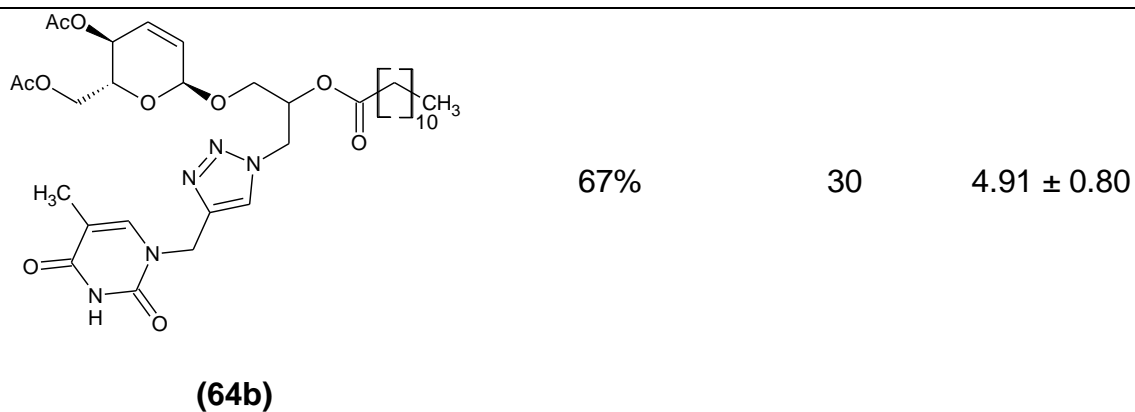


**Esquema 21:** Síntese dos derivados triazólicos mono-alkilados **64a-c**

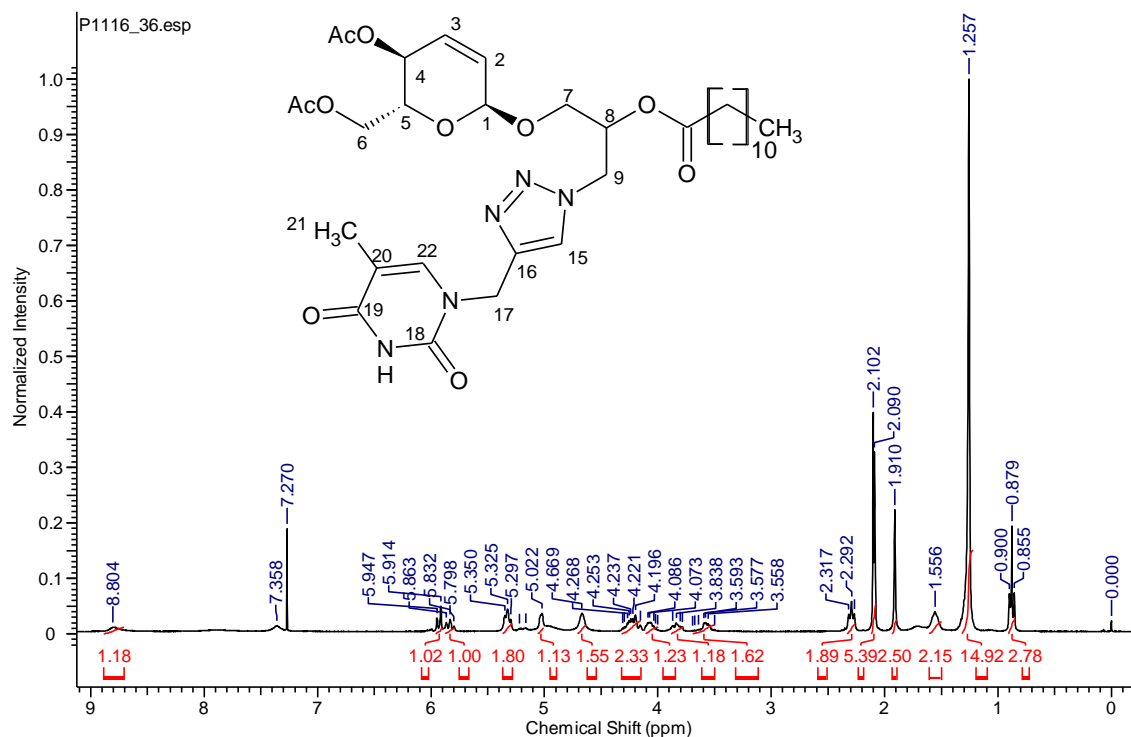
A obtenção dos compostos (**64a-c**) foi realizada em 30 minutos com bons rendimentos 67 a 75%. A partir do coeficiente de partição (log P), pode-se concluir que todos os compostos possuem alto grau de lipofilicidade devido a grande cadeia alquílica e dentre eles o composto (**64b**) possui maior interação com a fase apolar (Tabela 8).

**Tabela 8:** Síntese dos derivados triazólicos monosubstituídos

Produto	Rendimento	Tempo (min)	Log P
<p style="text-align: center;"><b>(64a)</b></p>	72%	30	4.32 ± 0.80



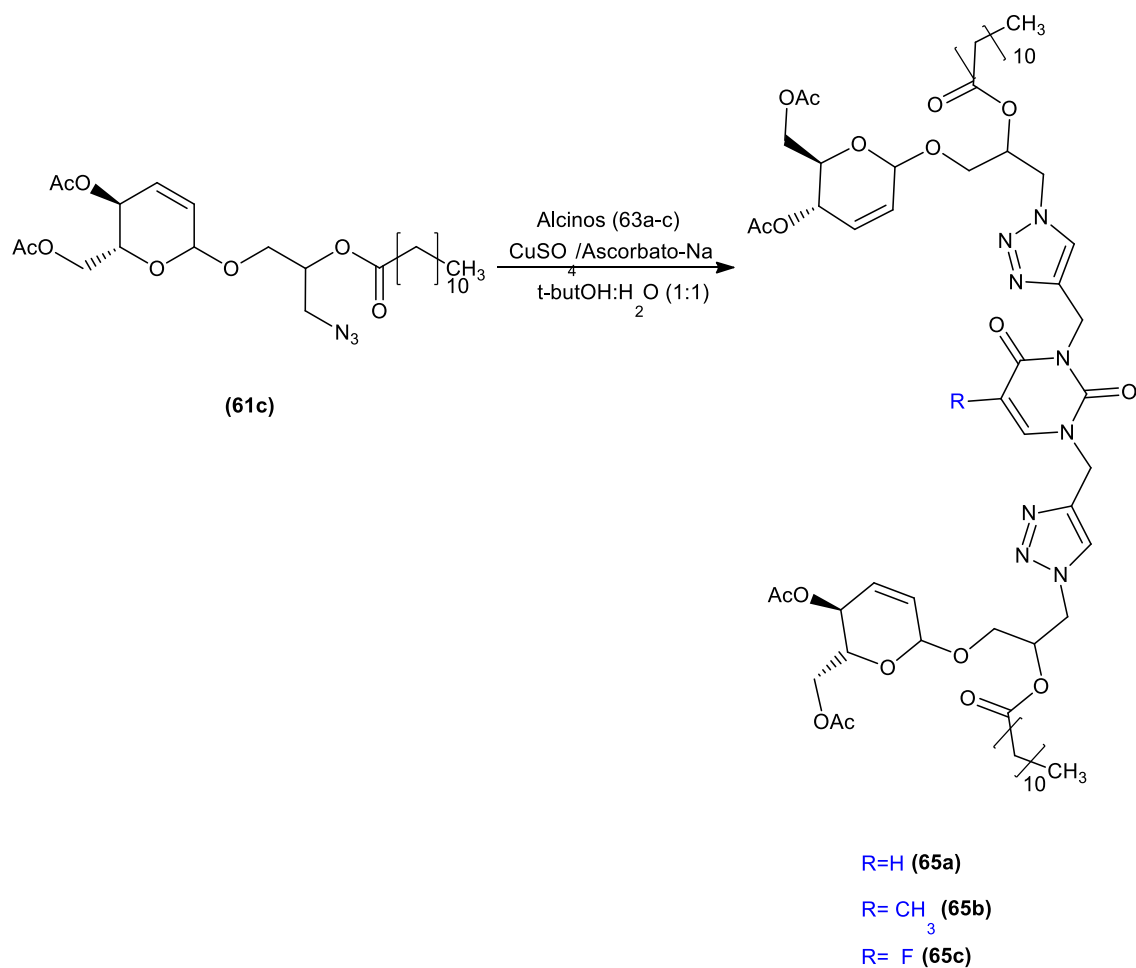
A figura 13 mostra o espectro de RMN  $^1\text{H}$  em 300 MHz do composto **64b**. Na região de 0,88 ppm observa-se um tripleto com  $J = 6,3\text{Hz}$  referente ao H13. Próximo a ele, em 1,26 ppm observamos um multipletto referente ao  $\text{CH}_2$  da cadeia alquílica e em 1,56 ppm observa-se um multipletto referente ao H11. Nota-se três singletos, um na região de 1,91 ppm do H18 e os outros dois na região de 2,09 e 2,10 ppm referentes aos 2 grupos acetil. Em 2,30 ppm temos um tripleto com  $J = 7,5\text{ Hz}$  referente ao H10. Pela dificuldade de diferenciar os sinais da parte do carboidrato e assim determinar as constantes de acoplamento, consideramos muitos desses sinais como multipletos. Assim, totalizamos 6 multipletos referentes aos hidrogênios H9 (3,69-3,49 ppm), H7 (3,88-3,77 ppm), H5 (4,11-3,99 ppm), H6 (4,32-4,15 ppm), H4 e H8 (5,37-5,28 ppm) e finalmente H2 (5,88-5,79 ppm). Encontramos ainda um dubleto em 5,93 ppm referente ao H3 com  $J = 9,9\text{ Hz}$ , um singletto em 7,35 ppm referente ao  $\text{H}_{\text{triazol}}$  e um outro singletto em 8,04 ppm referente ao hidrogênio da amina.



**Figura 13:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de 400 MHz do composto **(64b)**

## 5.8. Síntese dos derivados triazólicos-pirimidínicos dissustituídos **(65a-c)**

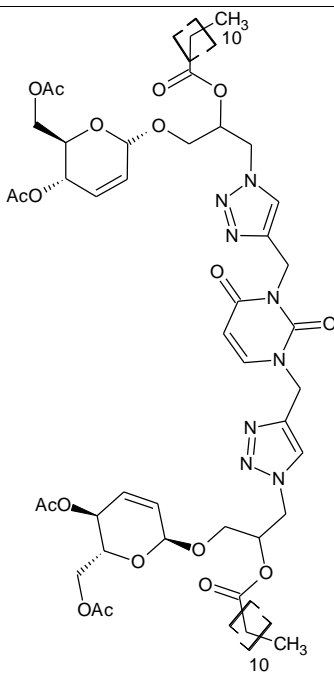
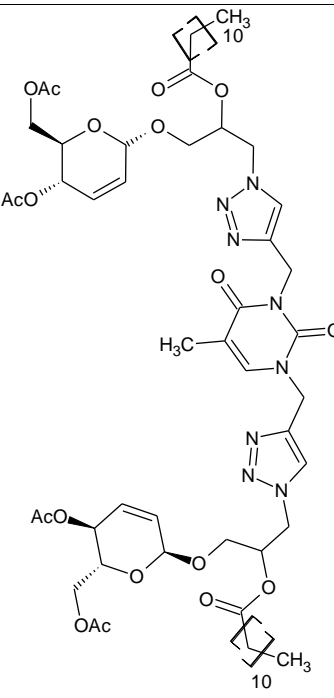
Os derivados triazólicos dissustituídos foram sintetizados a partir da reação “click” entre a azida glicosídica **(61c)** e os alcinos terminais bisalquilados **(63a-c)** seguindo a metodologia de acordo com a literatura (COSTA *et al.*, 2016) (Esquema 22).



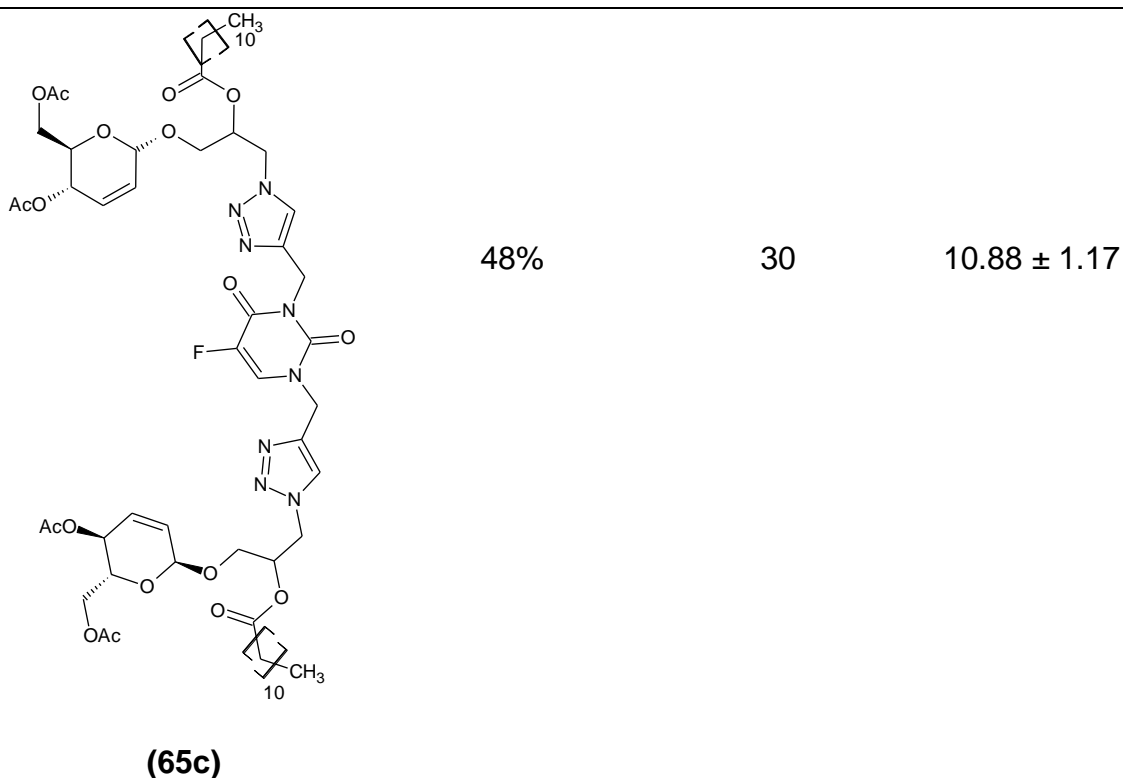
### Esquema 22: Síntese dos derivados triazólicos bis-alkilados **65a-c**

Diferentemente dos derivados triazólicos monosubstituídos (**64a-c**), a síntese dos compostos dissustituídos foi obtida com rendimentos moderados que variou de 43 a 48% (Tabela 9). E como esperado obtivemos um maior coeficiente de partição devido à dissustituição da cadeia alquílica, tornando os compostos (**65a-c**) bastante lipofílicos.

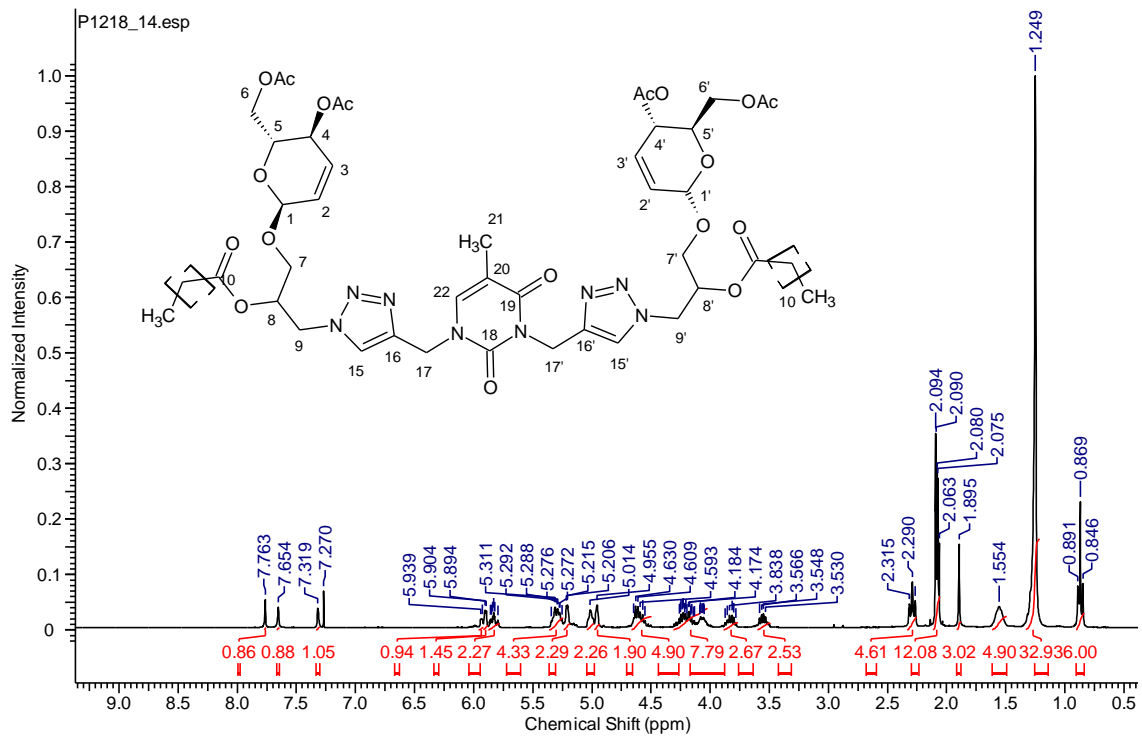
**Tabela 9:** Síntese dos derivados triazólicos dissustituídos

Produtos	Rendimentos	Tempo (min)	Log P
 <p><b>(65a)</b></p>	43%	30	10.84 ± 1.16
 <p><b>(65b)</b></p>	44%	30	11.43 ± 1.16





A figura 14 mostra o espectro de RMN  $^1\text{H}$  em 300 MHz do composto **65b**. Na região de 0,87 ppm observa-se um tripleto com  $J= 6,6$  Hz referente ao  $\text{CH}_3$  da cadeia alquílica. Próximo a ele, em 1,25 ppm observamos um simpleto largo referente ao  $\text{CH}_2$  das duas cadeias alquílicas e em 1,56 ppm observa-se um simpleto referente ao  $\text{CH}_2$  mais próximo da carbonila da cadeia alquílica. Em 1,89 observa-se um simpleto referente ao  $\text{H}_{21}$ . Nota-se quatro simpletos, nas regiões de 2,10, 2,09, 2,08 e 2,07 ppm referentes aos 4 grupos acetil. Em 2,29 ppm temos um tripleto com  $J= 7,5$  Hz referente ao  $\text{H}_{10}$ . Observamos diversos multipletos assim como o espectro da figura 13 do composto (64b), totalizamos 7 multipletos referentes aos hidrogênios  $\text{H}_9$  (3,59-3,49 ppm),  $\text{H}_7$  e  $\text{H}_{7'}$  (3,89-3,77 ppm),  $\text{H}_5$  (4,12-4,00 ppm),  $\text{H}_6$  e  $\text{H}_{6'}$  (4,31-4,12 ppm),  $\text{H}_{17}$  e  $\text{H}_{17'}$  (4,66-4,49 ppm),  $\text{H}_4$  e  $\text{H}_8$  (5,36-4,18 ppm) e finalmente  $\text{H}_2$  (5,87-5,78 ppm). Encontramos ainda dois dubletos em 5,90 ppm referente ao  $\text{H}_3$  com  $J= 3$  Hz e outro em 5,93 referente ao  $\text{H}_{3'}$  com  $J= 3,3$  Hz. Observamos tres simpletos dois referentes aos  $\text{H}_{\text{triazol}}$ , em 7,65 ppm e outro em 7,76 ppm e outro referente ao  $\text{H}_{\text{vinílico}}$  em 7,32 ppm.



**Figura 14:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de 400 MHz do composto (**65b**)

## 6. CONCLUSÃO

Os compostos planejados neste trabalho foram sintetizados através de duas estratégias. Primeiro, o glicosídeo **25** contendo o carbonato de glicerol foi preparado com 28% de rendimento do diastereoisômero puro (4'S)-**25** após purificação por cromatografia e resolução por cristalização. Após etapa de azidação e cicloadição foram obtidos os glicoglicero-triazóis **26a-d** em rendimentos entre 70-93%.

Na segunda estratégia, foi preparado o glicosídeo **59** contendo o sulfito de glicerol como aglicona, tivemos a formação de uma mistura diastereoisomérica inseparável com rendimento de 78%. Após reação com azida, obtivemos o azido-glicoglicerídeo 8-*R,S*-**60** (85%), e posteriormente o principal intermediário do nosso trabalho, o azido-glicoglicerolípido **61c** em 56% de rendimento.

Para reagir com nosso composto-chave **61c**, preparamos bases mono- e bis-alquiladas com o grupo propargila. As bases uracila, timina e fluoruracila foram alquiladas com brometo propargílico fornecendo as bases mono-propargílicas (20-39%) e as bis-propargílicas (74-86%).

Os compostos finais foram preparados a partir da reação entre **61c** com as bases acetilênicas **62-63** via reação “click”. Os glicoglicerolípidios **64a-c** e **65a-c** foram sintetizados com rendimentos de 67-75% e 43-48%, respectivamente.

## 7. PERSPECTIVAS

- Realizaremos a síntese dos triazóis (**64a-c** e **65a-c**) em maior quantidade para a tentativa de obtenção de diastereoisômeros puros através de resolução por cristalização espontânea;
- A formação inesperada do composto **61c.2** será melhor investigada;

- Sintetizaremos novos glicoglicerolípídios a partir da introdução de ésteres de cadeia longa na porção álcool dos compostos **(26a-c)**;
- Finalmente, testes biológicos antitumorais e antivirais, uma vez que os glicoglicerolípídios mono- e dissustituídos possuem em sua estrutura três classes biologicamente ativas (carboidrato-triazol-pirimidinas).

## 8. REFERÊNCIAS

BEATRIZ, A.; ARAÚJO, Y. J.; DE LIMA, D. P.; Glicerol: um breve histórico e aplicação em sínteses estereosseletivas. *Química Nova*, **2011**, 34, 306-319.

CHEN, P.; LIN, L.; RuCl<sub>3</sub>.3H<sub>2</sub>O as catalyst for Ferrier rearrangement: an efficient procedure for the preparation of pseudoglycosides. *Tetrahedron*, **2013**, 69, 10045-10051.

CHEN, N.; XIE, J.; Synthesis of *N*-oxyamide-linked neoglycolipids. *The Journal of Organic Chemistry*, **2014**, 79, 10716-10721.

CHESTER, M. A. IUPAC-IUB joint commission on biochemical nomenclature (JCBN). Nomenclature of glycolipids: recommendations 1997. *European Journal of Biochemistry*, **1998**, 257, 293–298.

CRUCHO, C. I. C.; DA SILVA, P. C.; PETROVA, K. T.; BARROS, M. T.; Recent progress in the field of glycoconjugates. *Carbohydrate research*, **2015**, 402, 124-132.

CUI, J.; JIN, J.; CHAUDHARY, A. S.; HSIEH, Y. H.; ZHANG, H.; DAI, C.; DAMERA, K.; CHEN, W.; TAI, P. C.; WANG, B.; Design, synthesis and evaluation of triazole-pyrimidine analogues as secA inhibitors. *Chemical Medicinal Chemistry*, **2016**, 11, 43-56.

DA COSTA, P. L. F.; MELO, V. N.; GUIMARÃES, B. M.; SCHULER, M.; PIMENTA, V.; ROLLIN, P.; TATIBOUËT, A.; DE OLIVEIRA, R. N.; Glycerol carbonate in Ferrier reaction: access to new enantiopure building blocks to develop glyco-glycerolipid analogues. *Carbohydrate Research*, **2016**, 436, 1-10.

DHEER, D.; SINGH, V.; SHANKAR, R.; Medicinal attributes of 1,2,3-triazoles: current developments. *Bioorganic Chemistry*, **2017**, 71, 30-54.

DE MELO, A. C. N.; DE OLIVEIRA, R. N.; FILHO, J. R. F.; DA SILVA, T. G.; SRIVASTAVA, R. M.; Synthesis of anti-inflammatory 2,3-unsaturated oligosides using conventional and microwave heating techniques. *Heterocyclic Communications*, **2017**, 23, 205-211.

DU, W.; KULKARNI, S. S.; GERVAY-HAGUE, J.; Efficient, one-pot syntheses of biologically active  $\alpha$ -linked glycolipids. *Chemical Communications*, **2007**, 23, 2336-2338.

FAN, Z.; CORBET, M.; ZHAO, Y.; DE CAMPO, F.; CLACEN, J. M.; PERATITUS, M.; MÉTIVIER, P.; WANG, L.; cyclic glyceryl sulfate : a simple and versatile bio-based synthon for the facile and convergent synthesis of novel surface-active agents. *Tetrahedron Letters*, **2013**, 54, 3595-3598.

FREITAS, J. C. R.; DE FREITAS, J. R.; MENEZES, P. H.; Stereoselective synthesis of 2,3-unsaturated-*o*-glycosides promoted by TeBr<sub>4</sub>. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, **2010**, 21, 2169-2172.

FREITAS, L. B. O.; RUEA, F. A.; PEREIRA, G. R.; ALVES, R. B.; DE FREITAS, R. P.; DOS SANTOS, L. J.; A Reação "Click" na síntese de 1,2,3-triazóis: Aspectos químicos e aplicações. *Química Nova*, **2011**, 15, 1-14.

GANE, E. J.; STEDMAN, C. A.; HYLAND, R. H.; DING, X.; SVAROVSKAIA, E.; SYMONDS, W. T.; HINDES, R. G.; BERREY, M. M.; Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. *The New England Journal of Medicine*, **2013**, 368, 34-44.

GÓMEZ, A. M.; LOBO, F.; URIEL, C.; LÓPEZ, J. C.; Recent developments in the Ferrier rearrangement. *European Journal of Organic Chemistry*, **2013**, 7221-7262.

HUANG, N.; LIAO, H.; YAO, H.; XIE, T.; ZHANG, S.; ZOU, K.; Diastereoselective synthesis of *c*-vinyl glycosides via gold(I)-catalyzed tandem 1,3-acyloxy migration/Ferrier rearrangement. *Organic Letters*, **2018**, 20, 16-19.

ALLEN JUNIOR, L. V.; *Introdução a farmácia de remington*. Porto Alegre: Editora Artmed, **2015**.

KOPITZ, J.; *Lipid glycosylation : a primer for histochemists and cell biologists*. *Histochemistry Cell Biology*, **2017**, 147, 175-198.

KUMAR, K.; SAGAR, S.; ESAU, L.; KAUR, M.; KUMAR, V.; Synthesis of novel 1H-1,2,3-triazole tethered C-5 substituted uracil-isatin conjugates and their cytotoxic evaluation. *European Journal of Medicinal*, **2012**, 58, 153-159.

LASERNA, V.; MARTINS, E.; ESCUDERO-ADÁN, E. C.; KLEIJ, A. W.; Aluminum-catalyzed formations of functional 1,2,3-dioxathiolane 2- oxides from sulfúfur dioxide: na easy entry towards n-substituted aziridines. *Advanced Synthesis & Catalysis*, **2016**, 358, 3832-3839.

LEMAIRE, M.; BOLTE, J.; Enzymatic resolution of a 1,2-cyclic sulphite glycerol derivative. *Tetrahedron Asymmetry*, **1999**, 10, 4755-4762

MA, I. Y.; WANG, B.; PANG, L. P.; ZHANG, M.; WANG, S. Q.; ZHENG, Y. C.; SHAO, K. P.; XUE, D. Q.; LIU, H. M.; Design and synthesis of novel 1,2,3-triazole-pyrimidine-urea hybrids as potential anticancer agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2015**, 25, 1124-1128.

MANZO, E.; CIAVATTA, M. L.; PAGANO, D.; FONTANA, A.; An efficient and versatile chemical synthesis of bioactive glycol-glycerolipids. *Tetrahedron Letters*, **2012**, 53, 879-881.

MELO, V. N.; DANTAS, W. M.; CAMARA, C. A.; DE OLIVEIRA, R. N.; Synthesis of 2,3-unsaturated alkynyl o-glucosides from tri-o-acetyl-d-glucal by using montmorillonite k-10/iron(III) chloride hexahydrate with subsequeunte copper(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition. *Synthesis*, **2015**, 47, 3529-3541.

MELO, J. O. F.; DONNICI, C. L.; AUGUSTI, R.; FERREIRA, V. F.; DE SOUZA, M. C. B. V.; FERREIRA, M. L. G.; CUNHA, A. C.; Heterociclos 1,2,3-Triazólicos: histórico, métodos de preparação, aplicações e atividades farmacológicas. *Química Nova*, **2006**, 29, 569-579.

NARASIMHA, G.; SRINIVAS, B.; KRISHNA, P. R.; KASHYAP, S.; Zn(OTf)<sub>2</sub>-catalyzed glycosylation of glycais: synthesis of 2,3-unsaturated glycosides via a Ferrier reactions. *Synlett*, **2014**, 25, 523-526.

NEWMAN, D. J.; Natural Product-derived drugs based on  $\beta$ -adrenergic agents and nucleosides. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, **2016**, 27, 1320-1333.

PATSCHINSKI, P.; ZHANG, C.; ZIPSE, H.; The lewis base-catalyzed silylation of alcohols - a mechanistic analysis. *The Journal of Organic Chemistry*, **2014**, 79, 8348-8357.

POZSGAY, V.; KUBLER-KIELB, J.; COXON, B.; MARQUES, A.; ROBBINS, J. B.; SCHNEERSON, R.; Synthesis and antigenicity of BBGL-2 glycolipids of *borrelia burgdorferi*, the causative agent of Lyme disease. *Carbohydrate Research*, **2011**, 346, 1551-1563.

ROUSSEAU, J.; ROUSSEAU, C.; LYNIKAITÉ, B.; SACKUS, A.; DE LEON, C.; ROLLIN, P.; TATIBOUËT, A.; Tosylated glycerol carbonate, a versatile bis-electrophile to access new functionalized glycidol derivatives. *Tetrahedron*, **2009**, 65, 8571-8581.

RONALD, B.; Role of sulfur chirality in the chemical processes of biology. *Royal Society of Chemistry*, **2005**, 34, 609-624.

SONNATI, M. O.; AMIGONI, S.; DE GIVENCHY, E. P. T.; DARMANIN, T.; CHOULET, O.; GUITTARD, F.; Glycerol carbonate as a versatile building block for tomorrow: synthesis, reactivity, properties and applications. *Green Chemistry*, **2013**, 15, 283-306.

SIMÃO, A. C.; PUKLEVICIENE, B. L.; ROUSSEAU, C.; TATIBOUËT, A.; CASSEL, S.; SACKUS, A.; RAUTER, A. P.; ROLLIN, P.; 1,2-Glycerol carbonate: a versatile renewable synthon. *Letters in Organic Chemistry*, **2006**, 3, 744-748.

THAKUR, R. K.; MISHRA, A.; RAMAKRISHNA, K. K. G.; MAHAR, R.; SHUKLA, S. K.; SRIVASTAVA, A. K.; TRIPATHI, R. P.; Synthesis of novel pyrimidine nucleoside analogues owning multiple bases/sugars and their glycosidase inhibitory activity. *Tetrahedron*, **2014**, 70, 8462-8473.

YANG, Z.; HE, L. N.; ZHAO, Y. N.; YU, B.; Highly efficient SO<sub>2</sub> absorption and its subsequent utilization by weak base/polyethylene glycol binary system. *Environmental Science & Technology*, **2013**, 47, 1598-1605.

WANG, B.; ZHAO, B.; CHEN, Z. H.; PANG, L. P.; ZHAO, Y. D.; GUO, Q.; ZHANG, X. H.; LIU, Y.; LIU, G. Y.; ZHANG, H.; ZHANG, X. Y.; MA, L. Y.; LIU,



H. M.; Exploration of 1,2,3-triazole-pyrimidine hybrids as potent reversal agents against ABCB1-mediated multidrug resistance. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **2018**, 143, 1535-1542.

World Health Organization (WHO). Disponível em <http://www.who.int/en/>. Acessado em 11/02/2018.

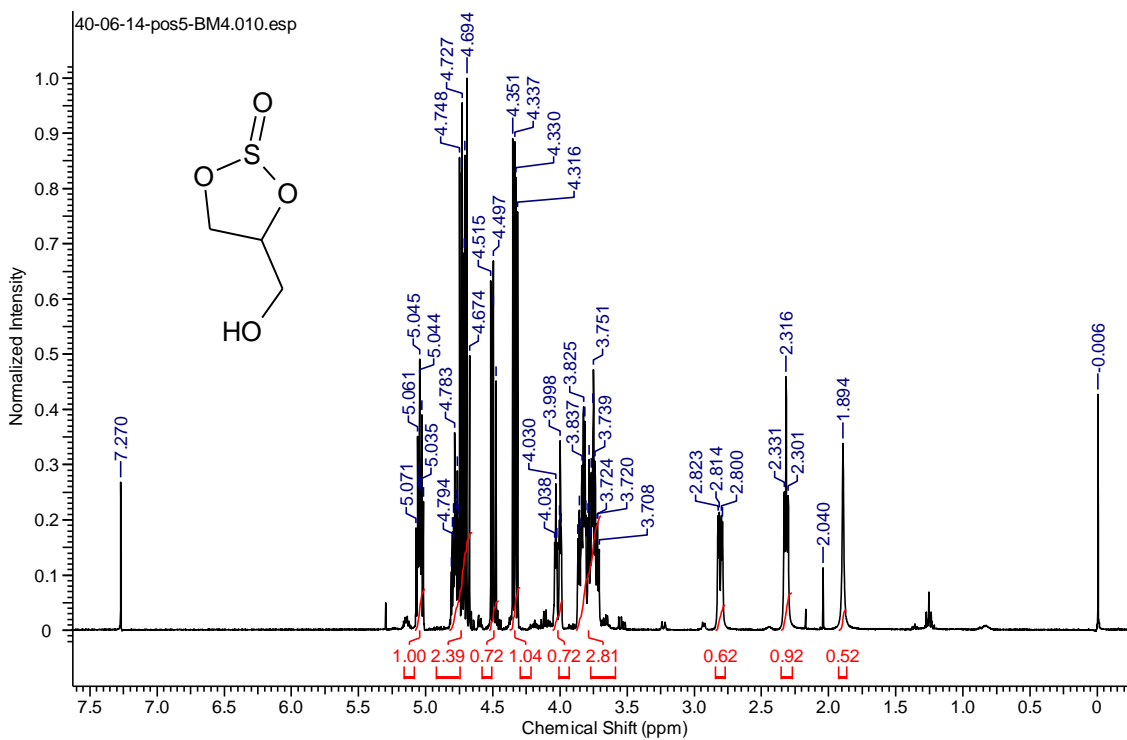
WOERDEN, H. F.; VALKENBURG, C. F.; WOERKOM, G. M.; Cyclic sulfites of glycerol and its chlorohydrins. *Recueil*, **1967**, 86, 601-605.

XIAO, Z.; HAN, S.; BASTOW, K. F.; LEE, K. H.; Antitumor agentes. Part 232: Synthesis of cyclosulfite podophyllotoxin analogues as novel prototype antitumor agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2004**, 14, 1581-1584.

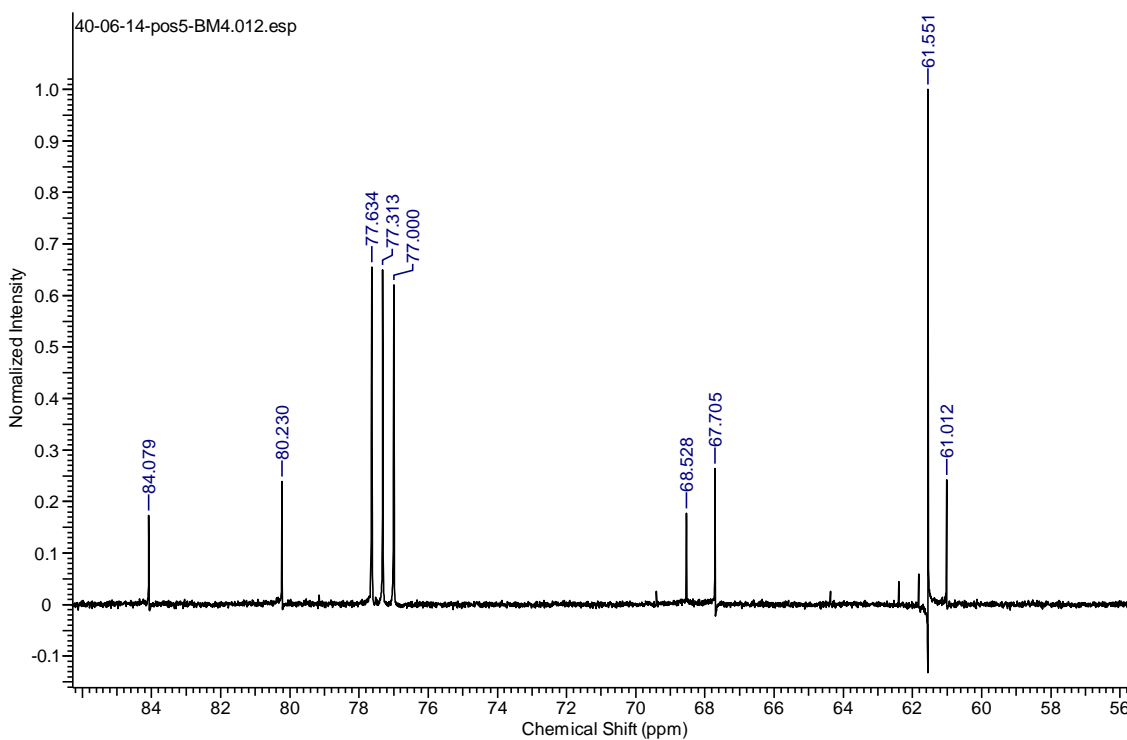
## 9. ANEXOS

### Espectro 1: (58)

a) RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

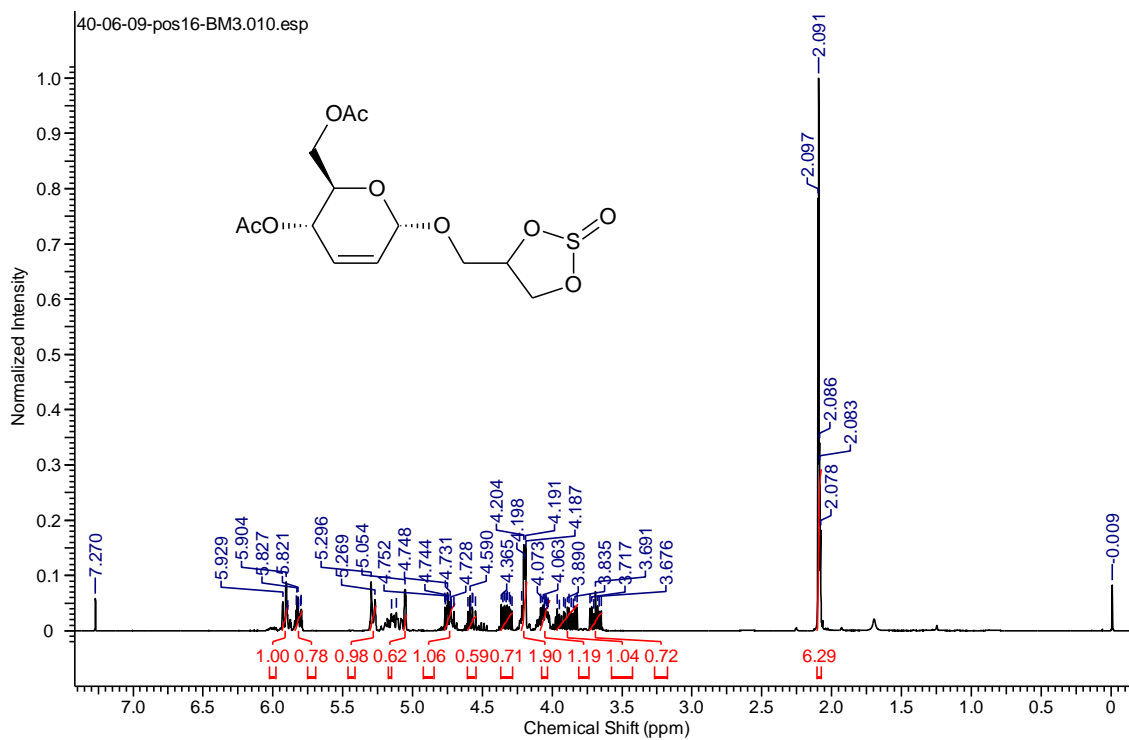


b) RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

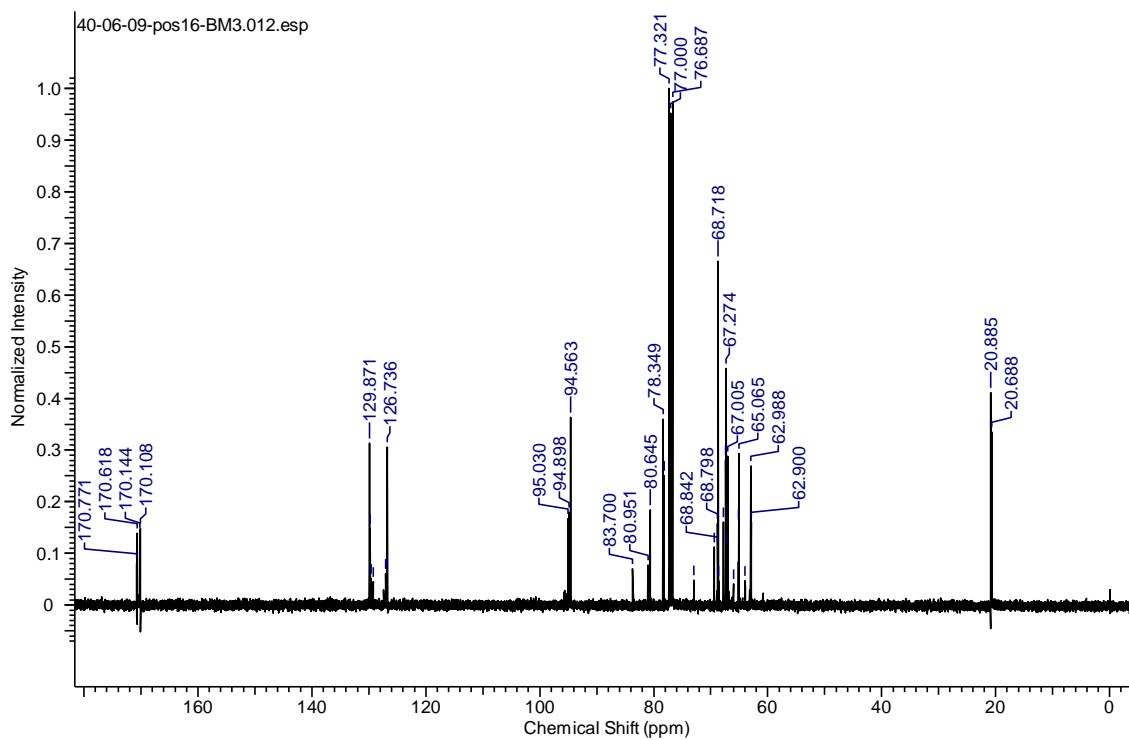


## Espectro 2: (59)

a) RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

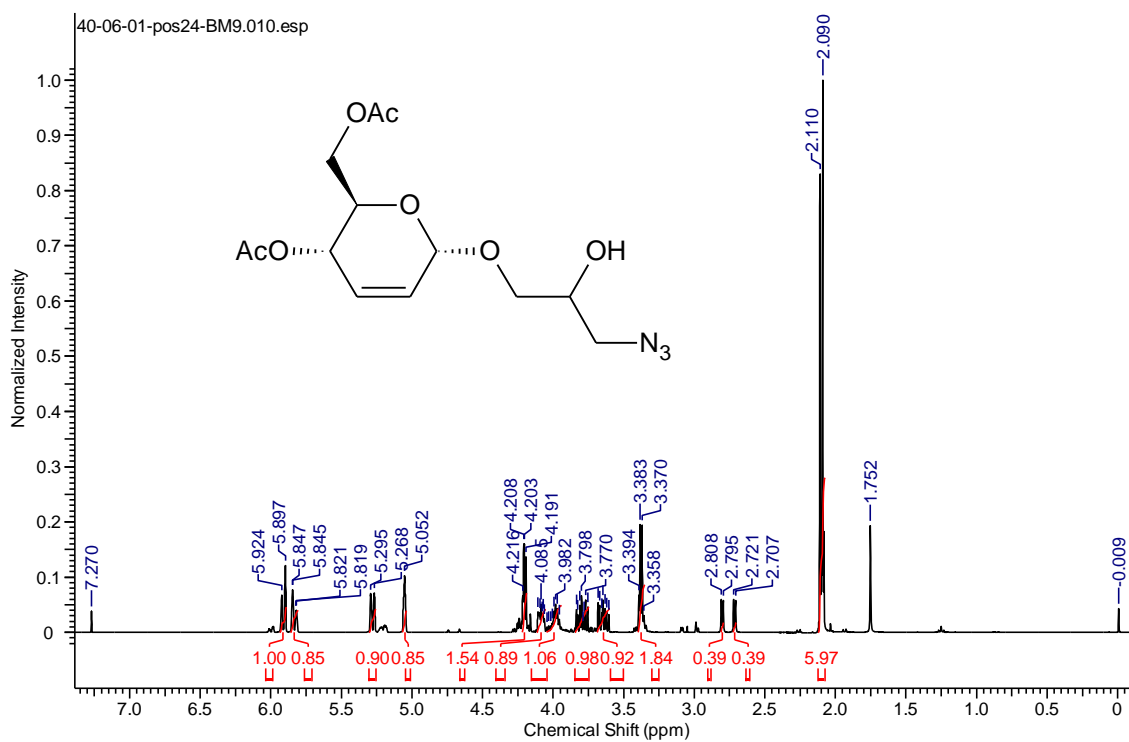


b) RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

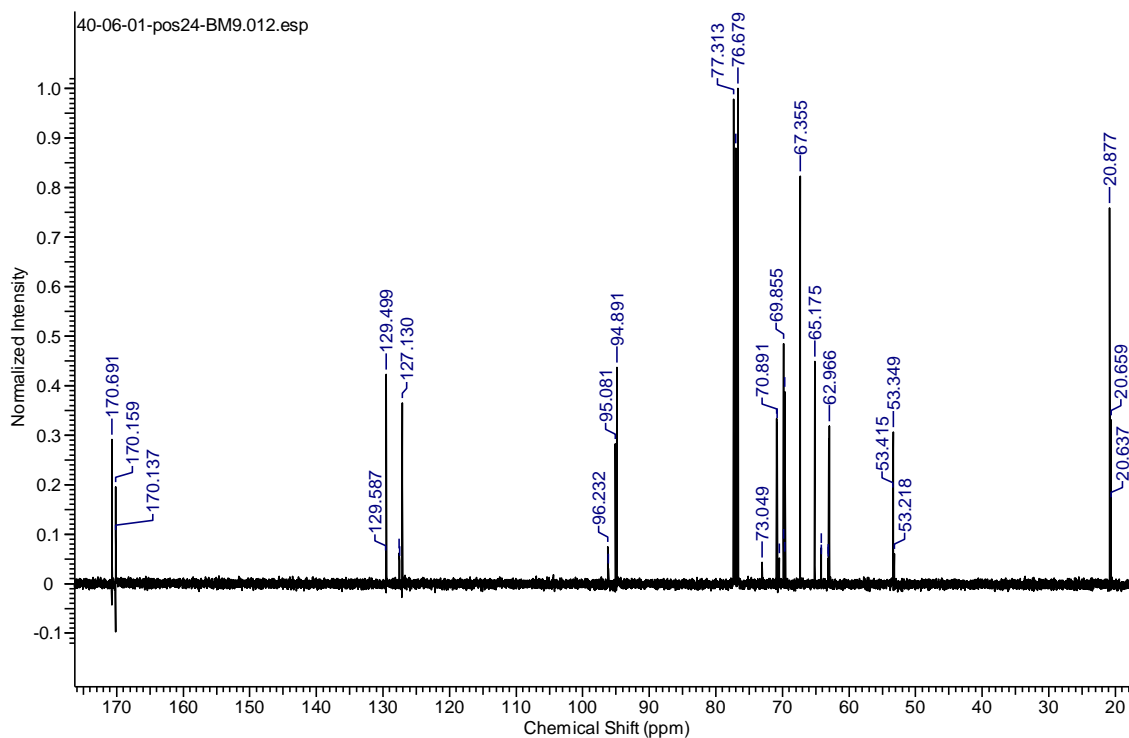


### Espectro 3: (60)

a) RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

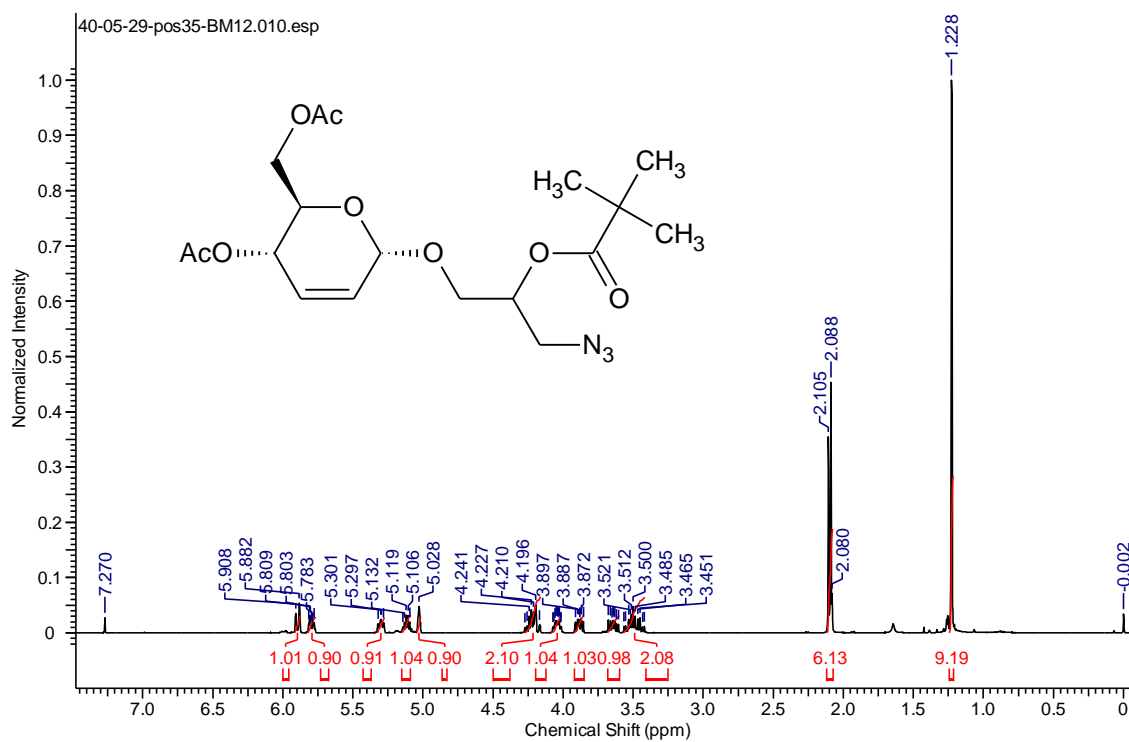


b) RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

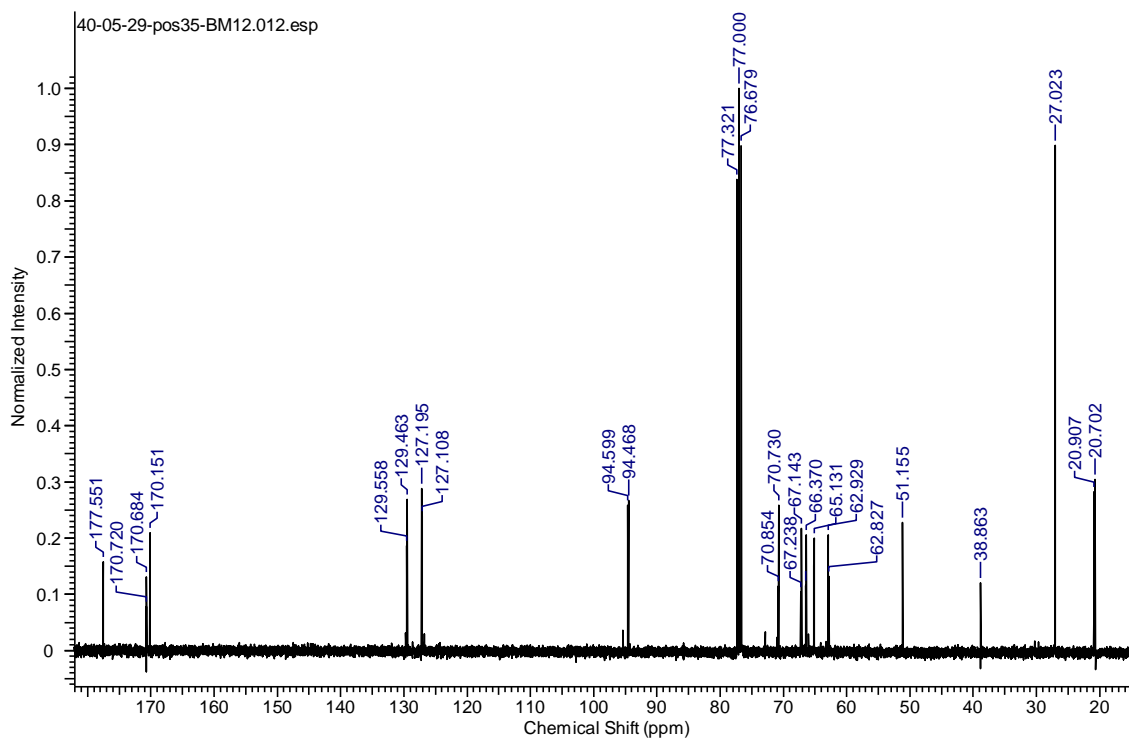


### Espectro 4: (61a)

a) RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

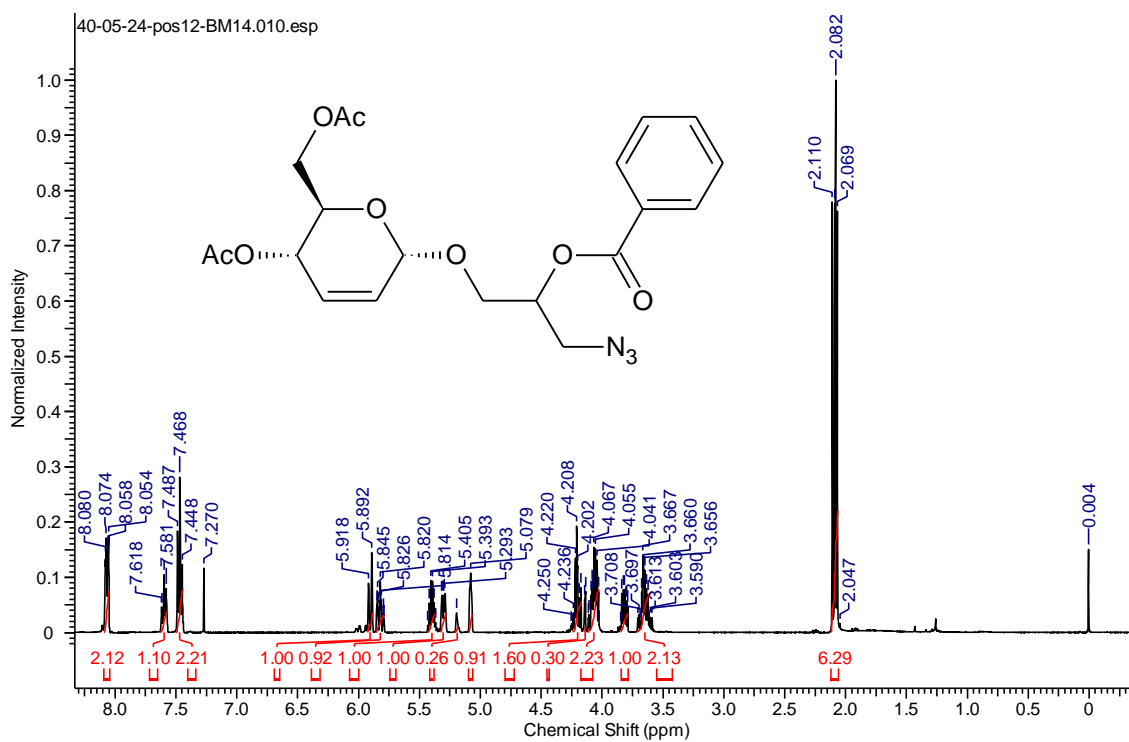


b) RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

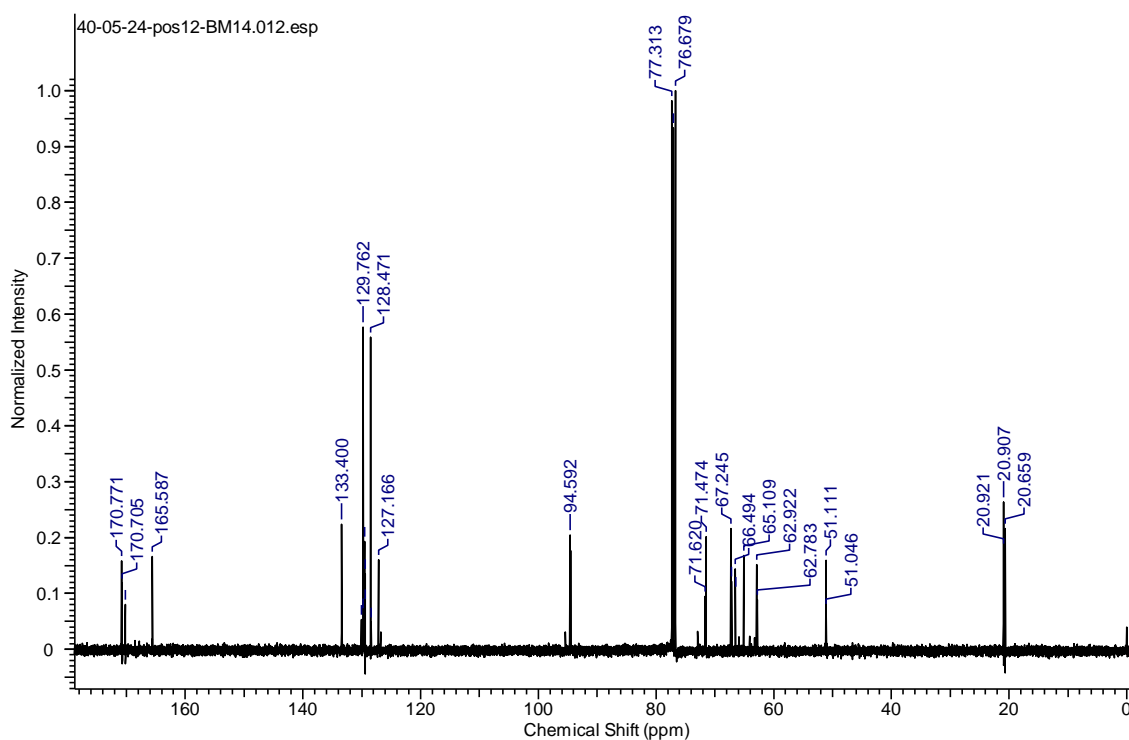


### Espectro 5: (61b)

a) RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

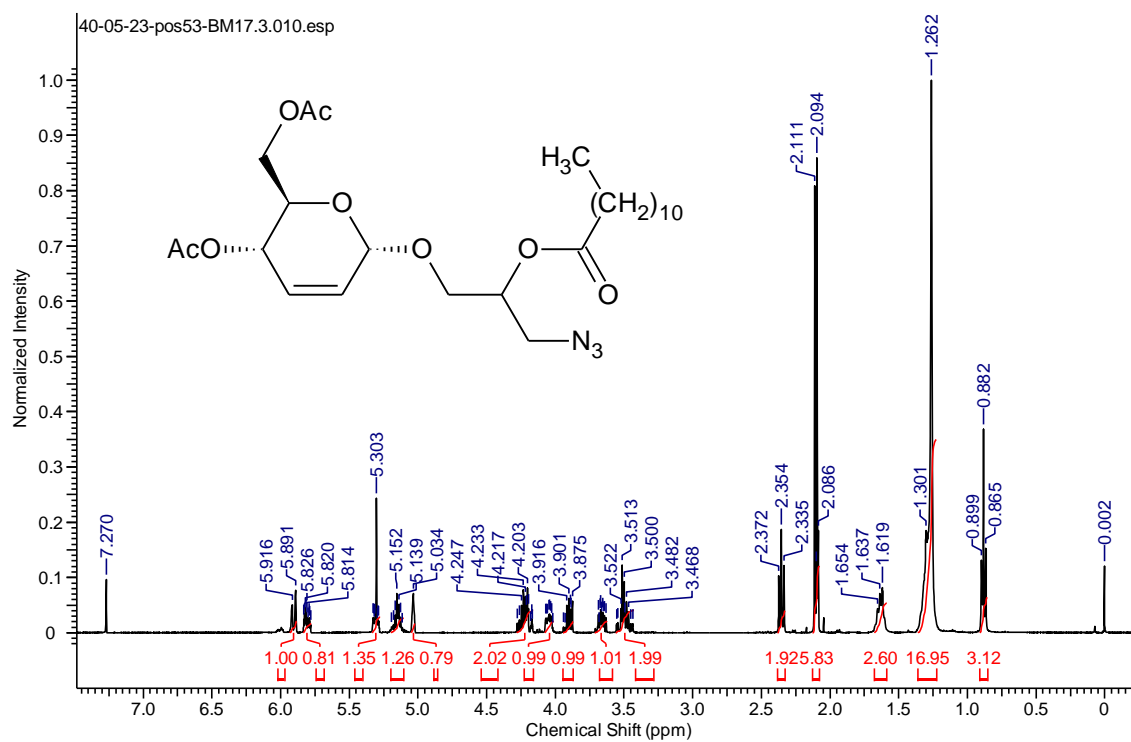


b) RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

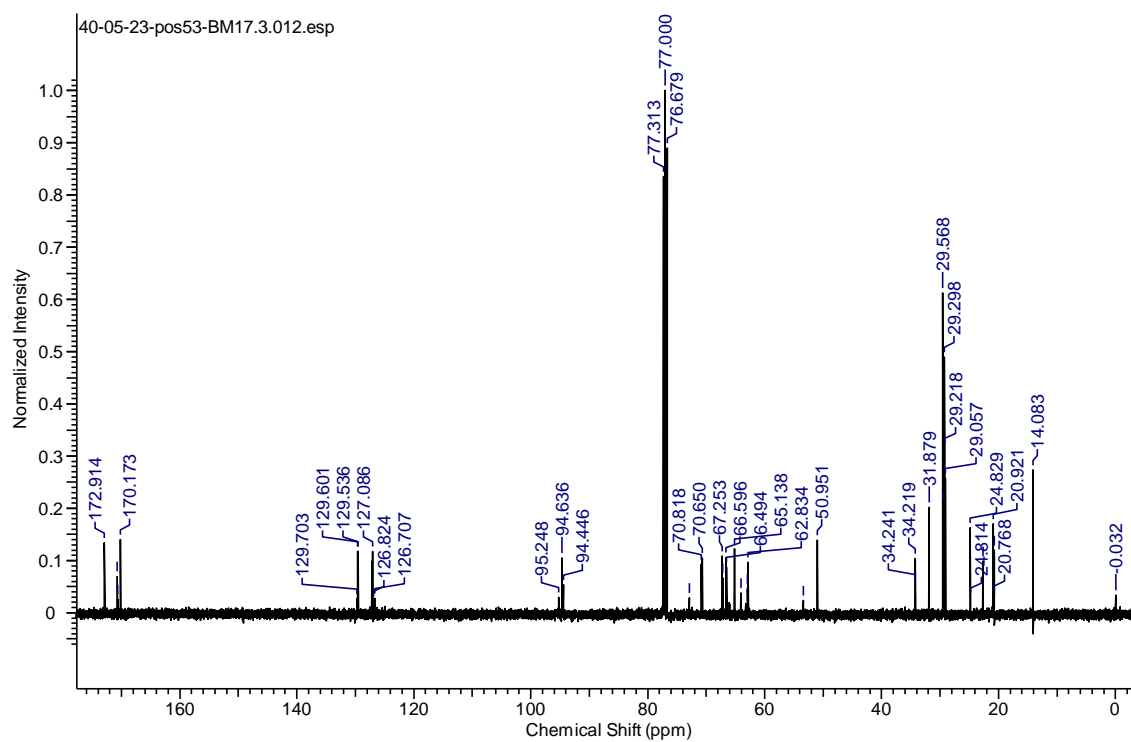


## Espectro 6: (61c)

a) RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

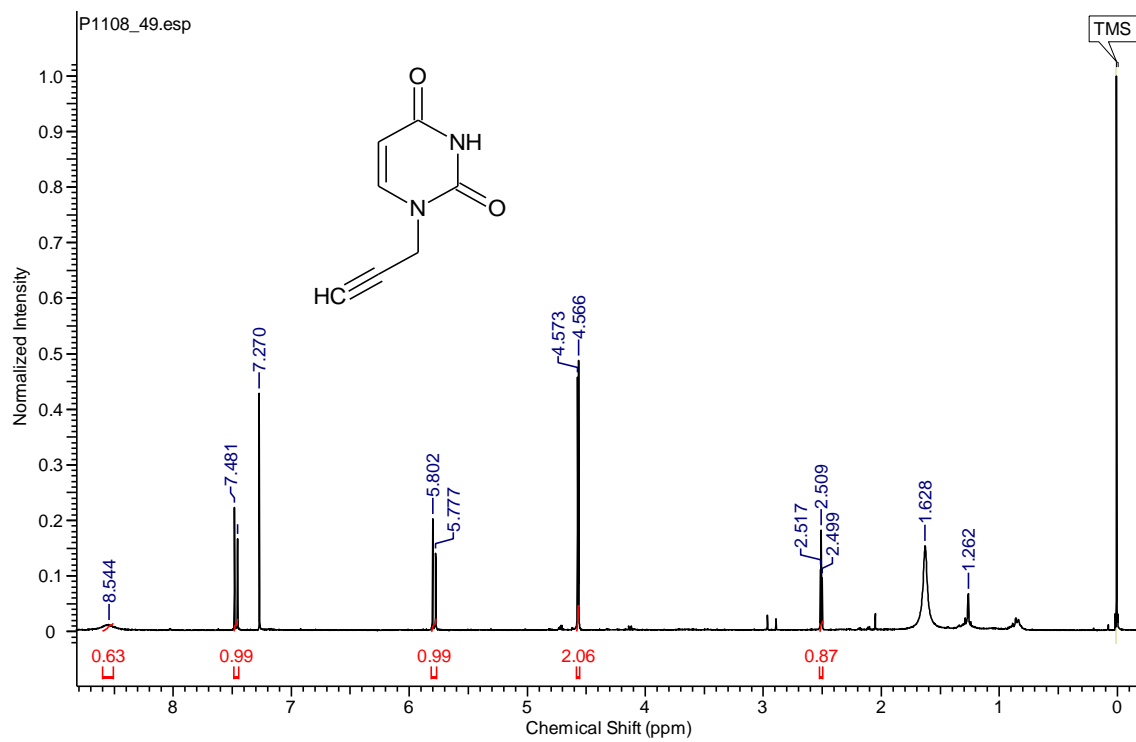


b) RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



### Espectro 7: (62a)

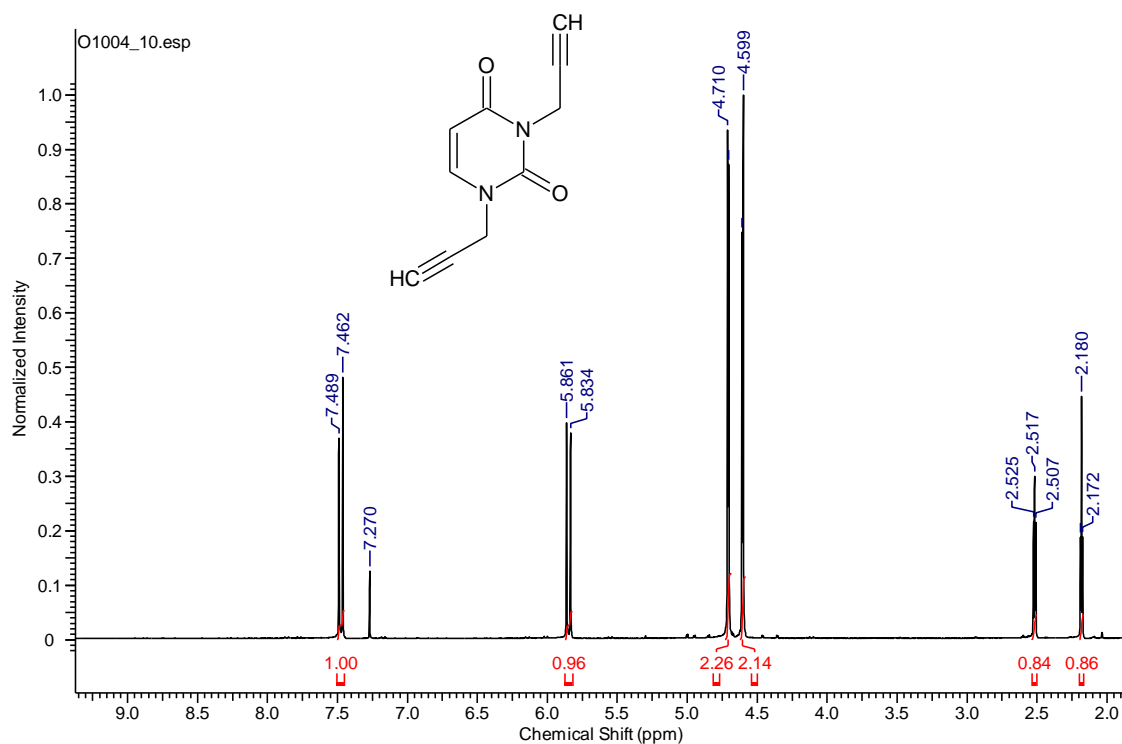
a) RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



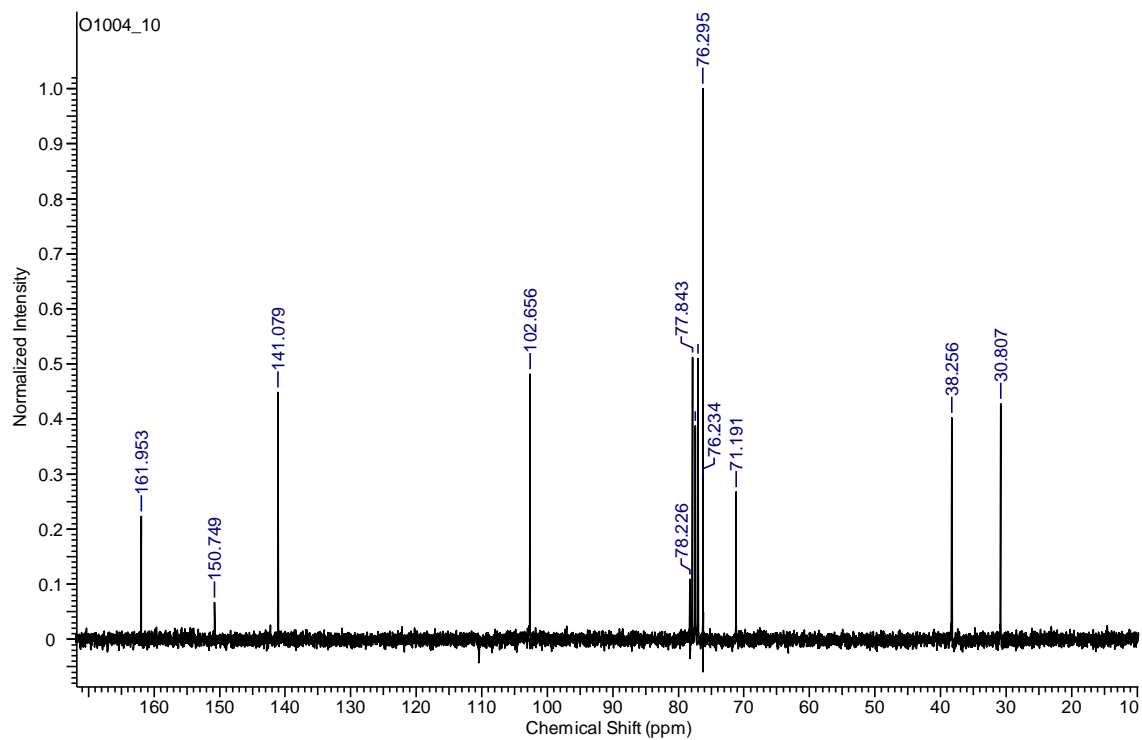


### Espectro 8: (63a)

a) RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

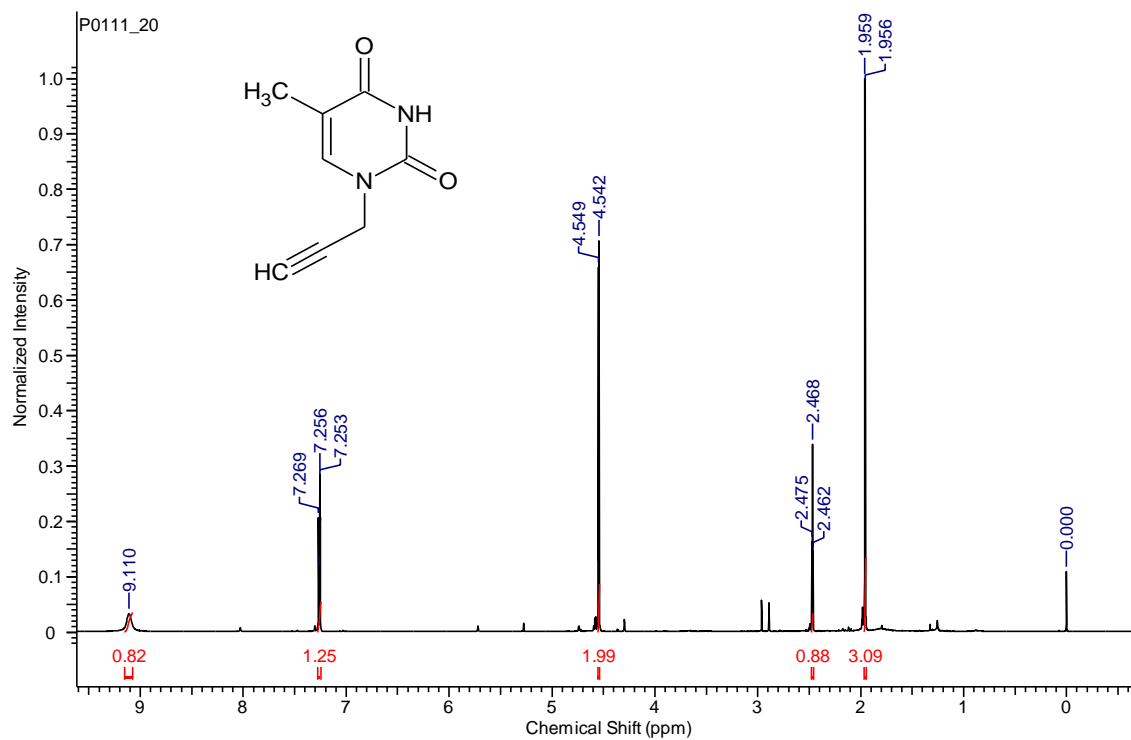


b) RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

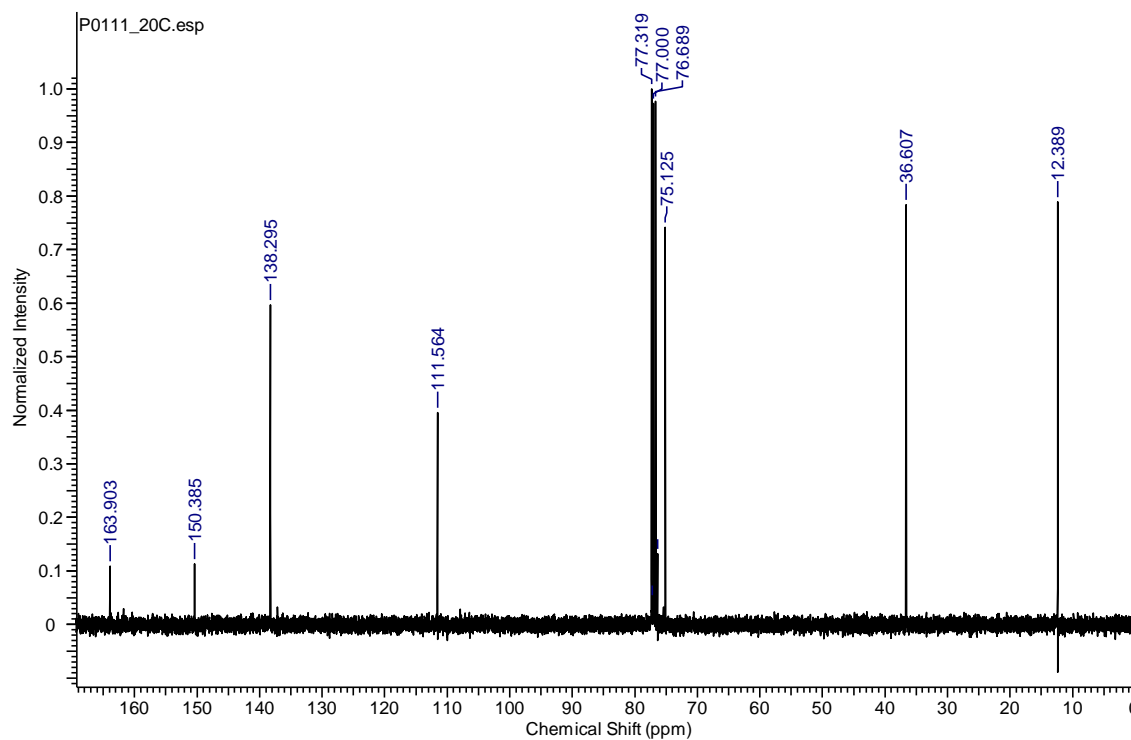


### Espectro 9: (62b)

a) RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

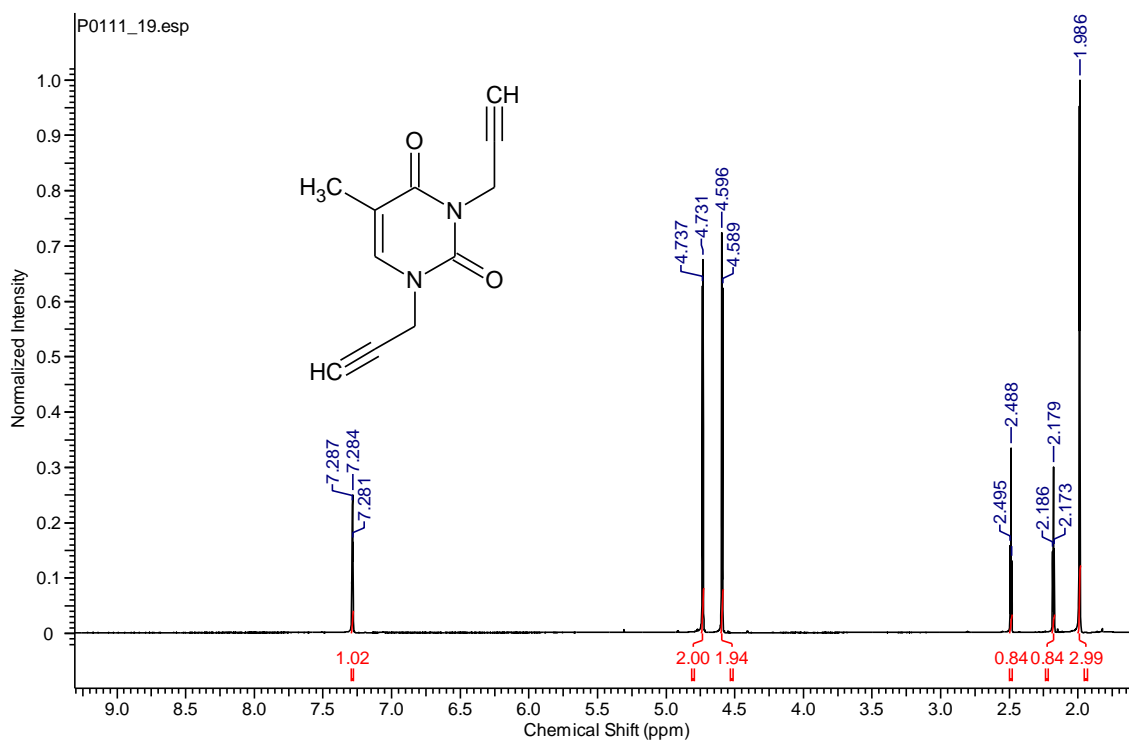


b) RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

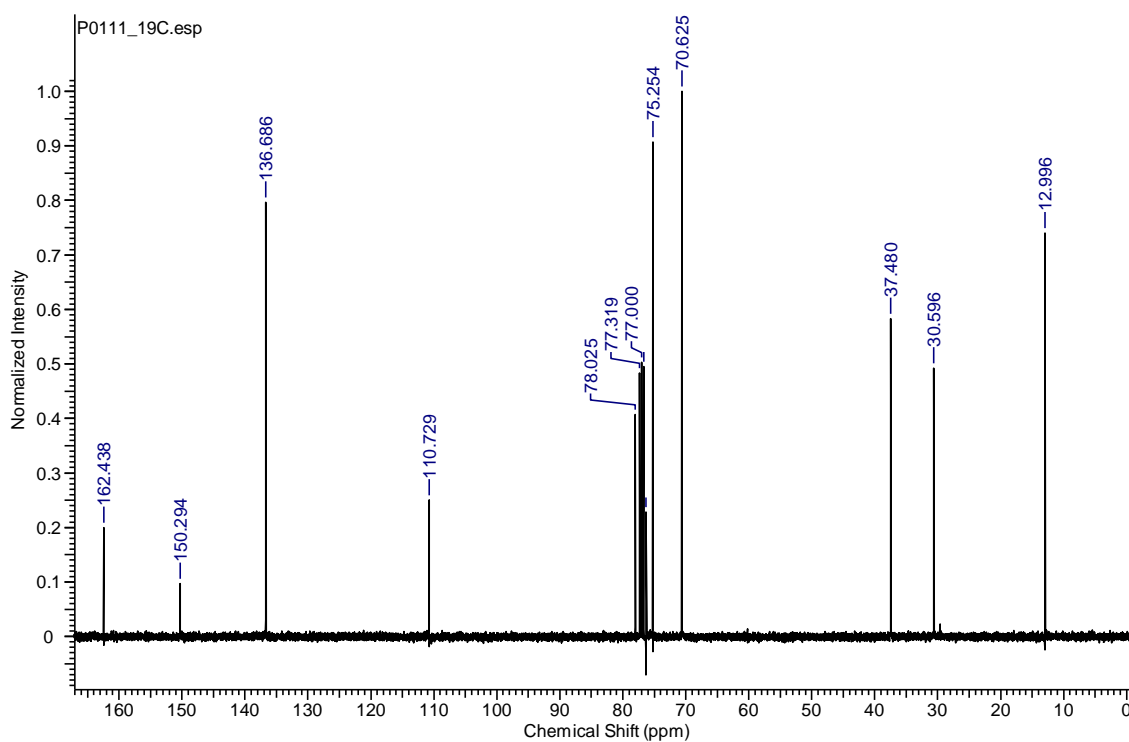


### Espectro 10: (63b)

a) RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

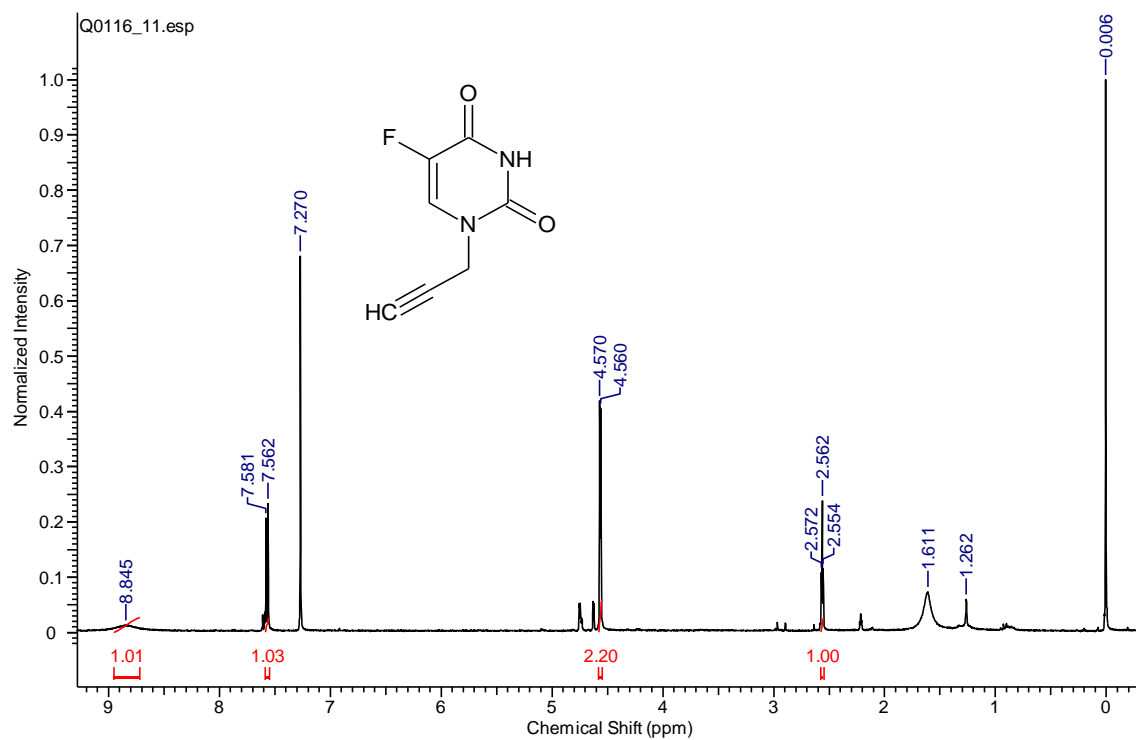


b) RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



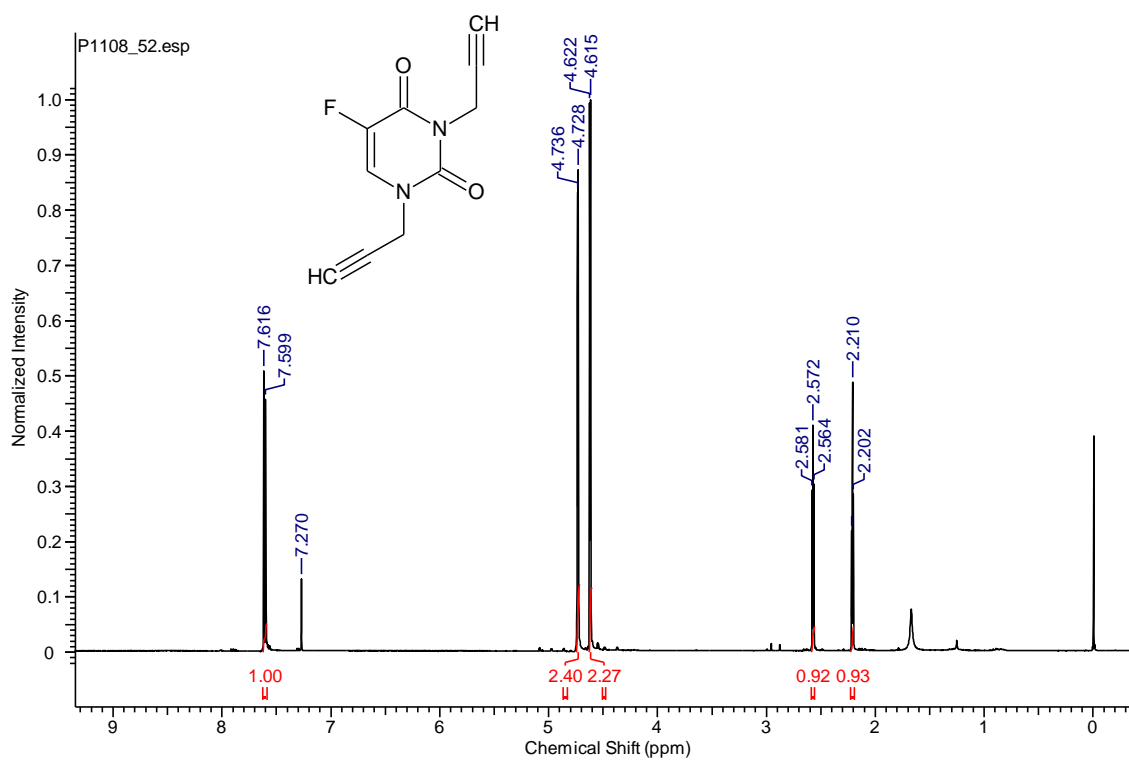
# Espectro 11: (62c)

a) RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

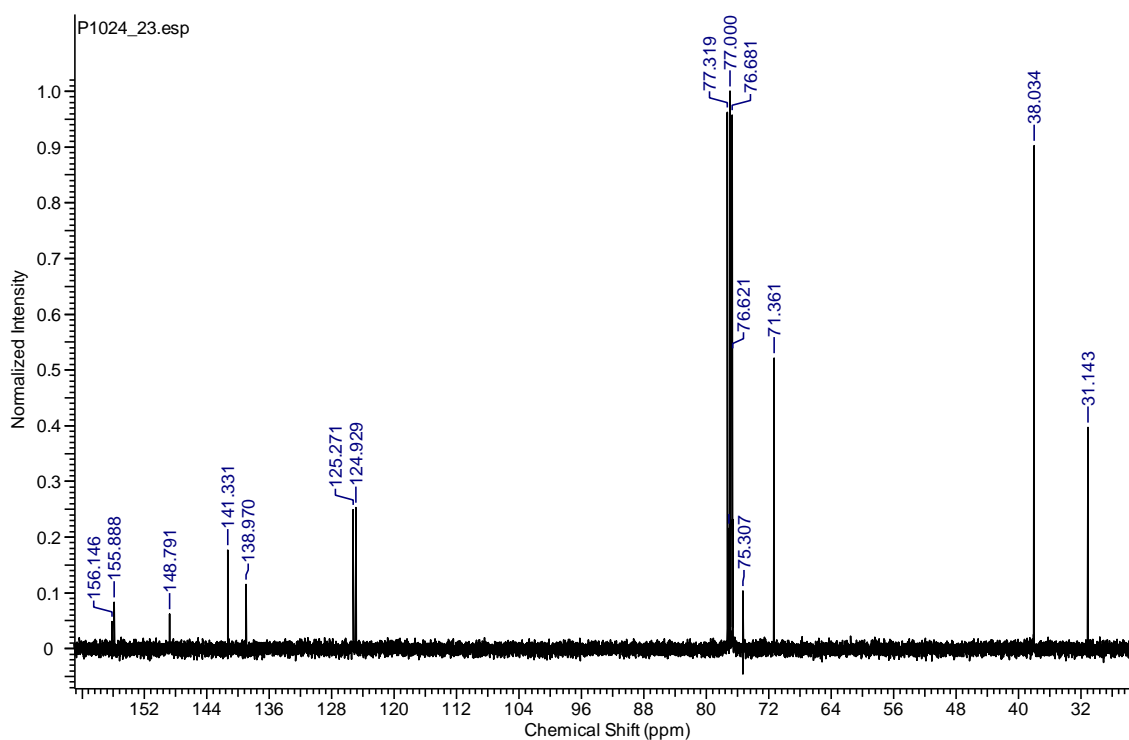


## Espectro 12: (63c)

a) RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

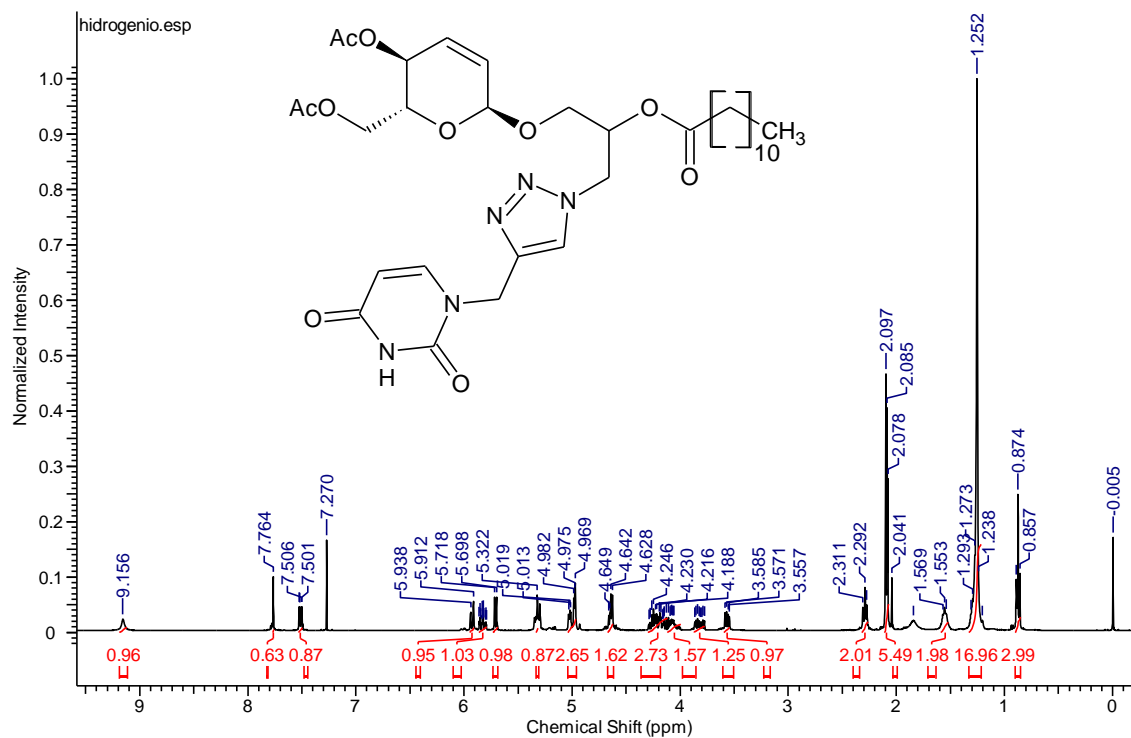


b) RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

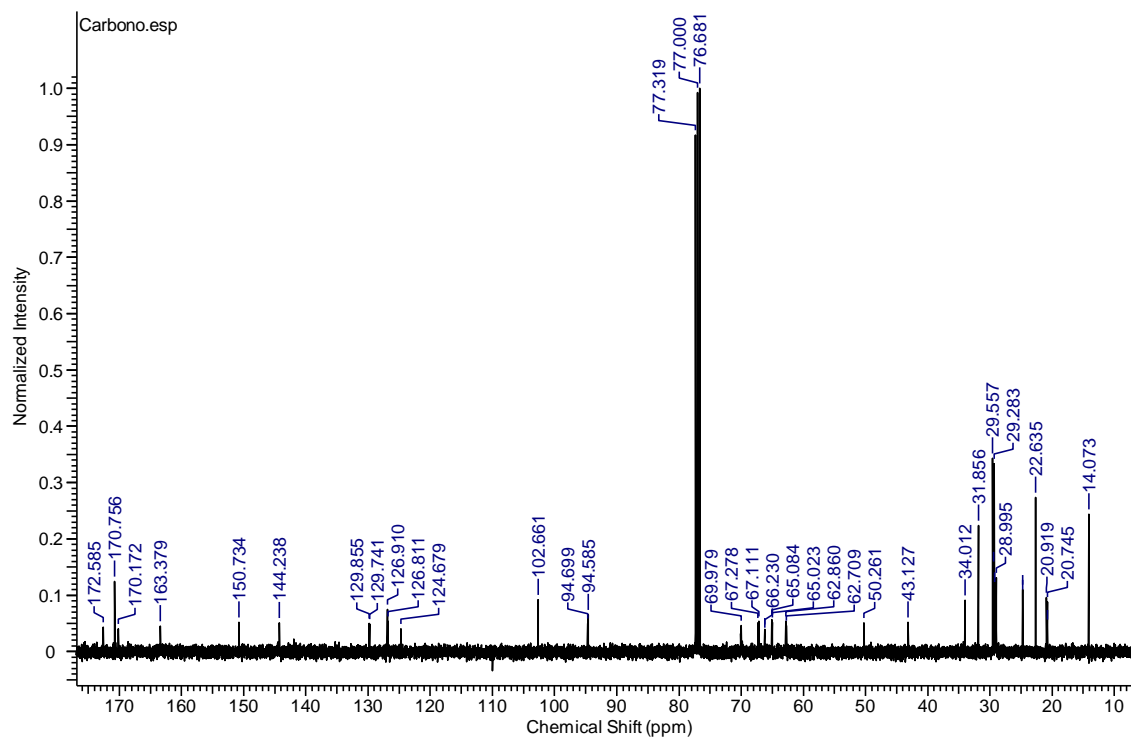


### Espectro 13: (64a)

a) RMN <sup>1</sup>H (400 MHz)

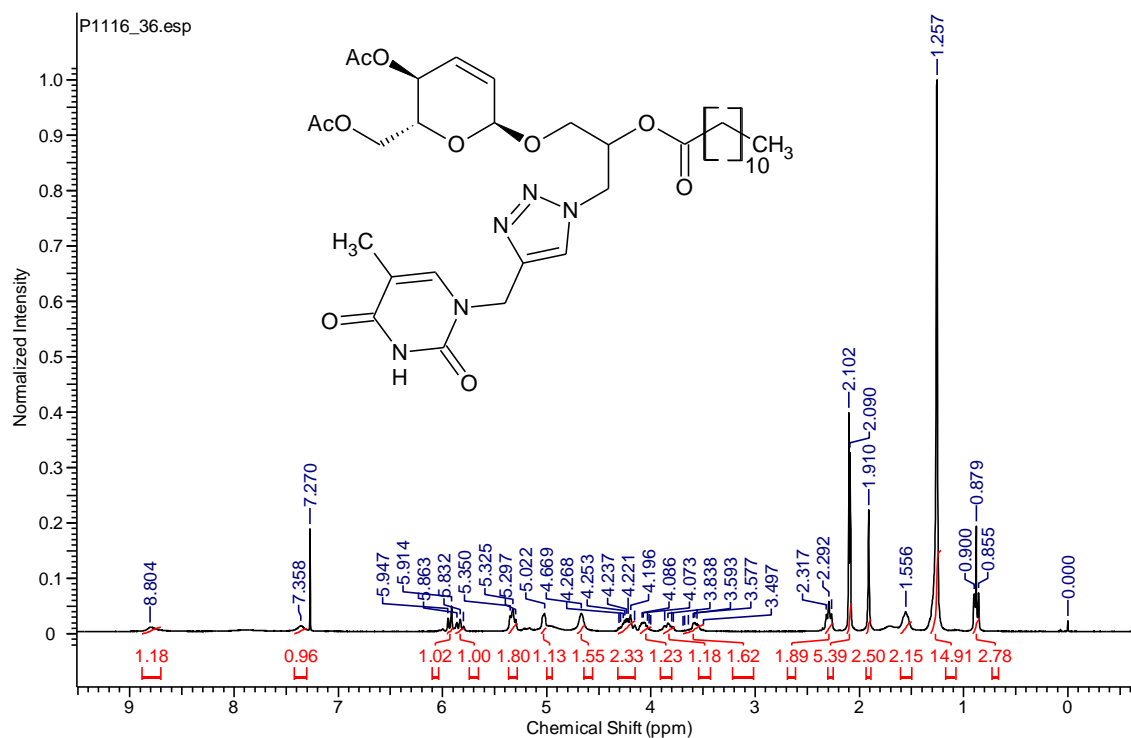


b) RMN <sup>13</sup>C (100 MHz)

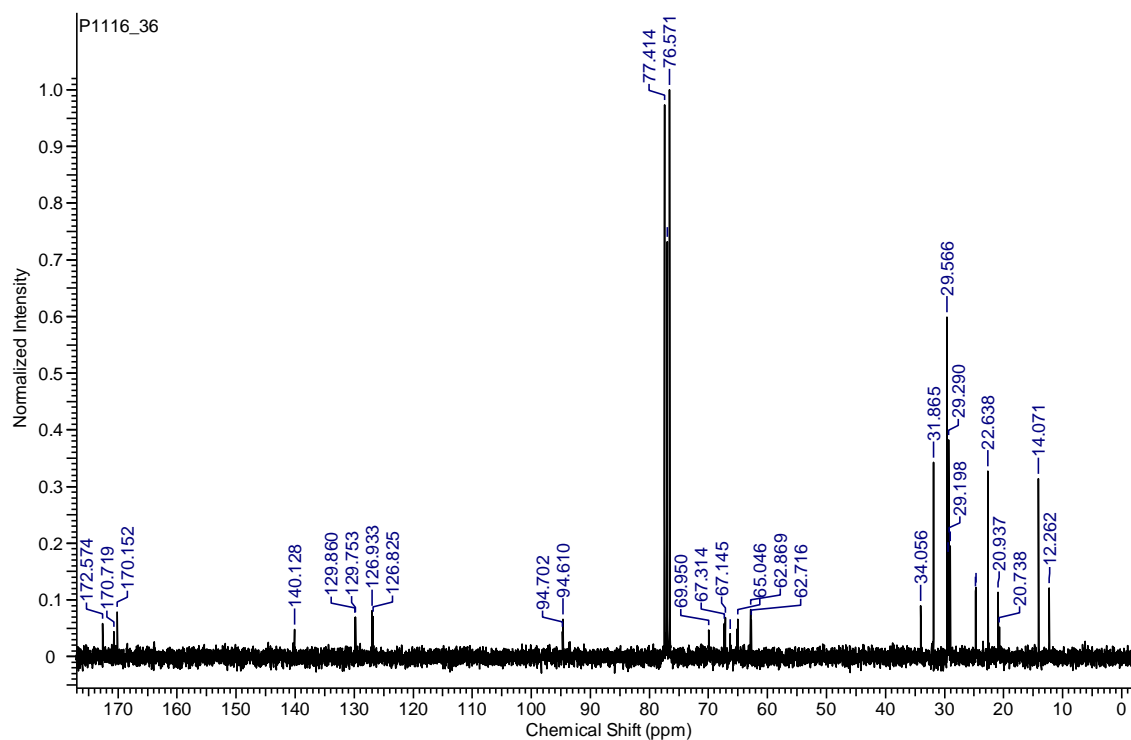


## Espectro 14: (64b)

a) RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz)

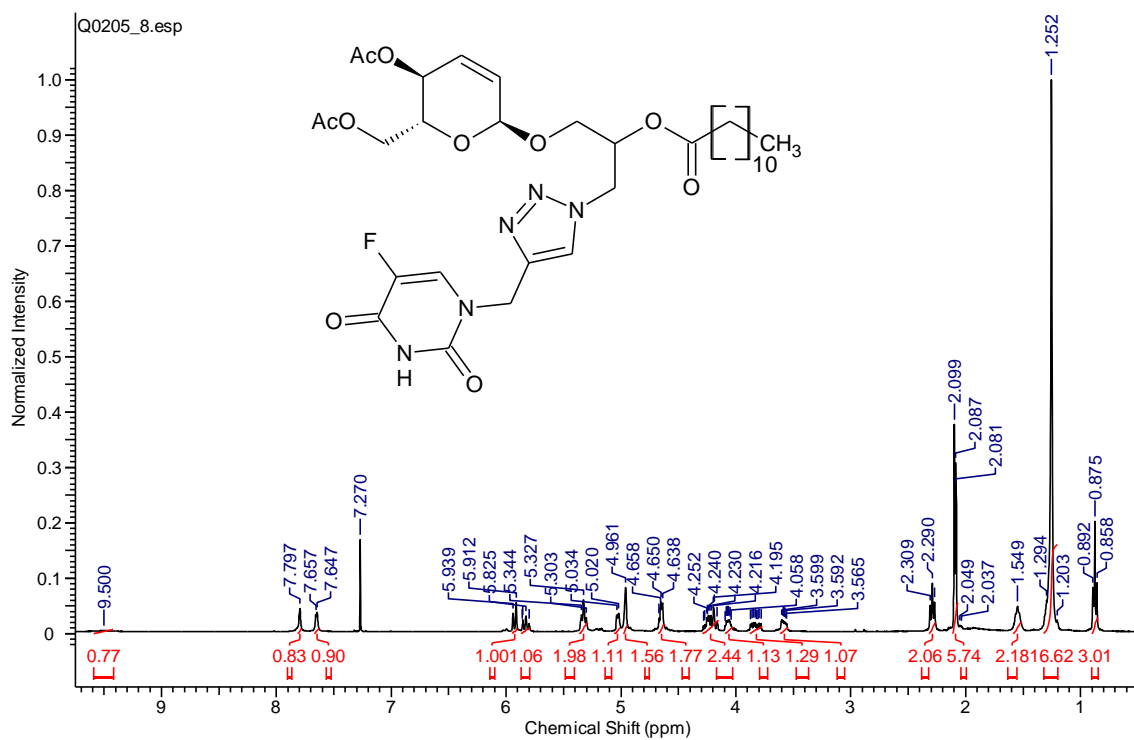


b) RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz)

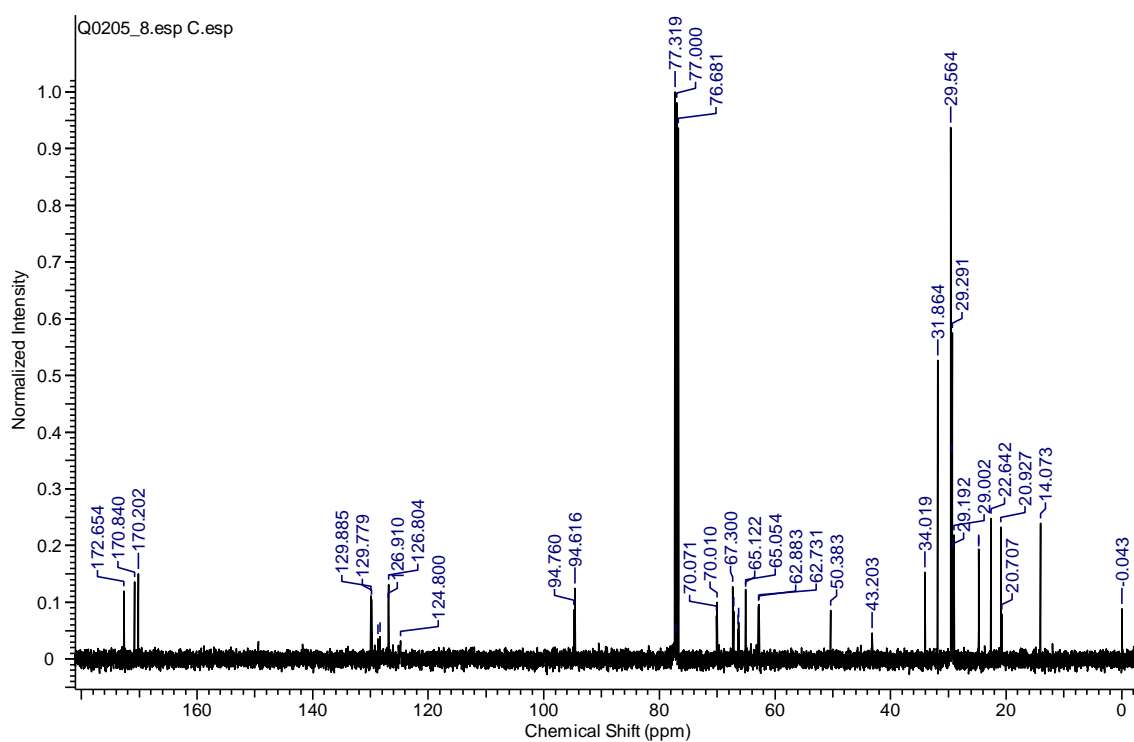


## Espectro 15: (64c)

a) RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz)



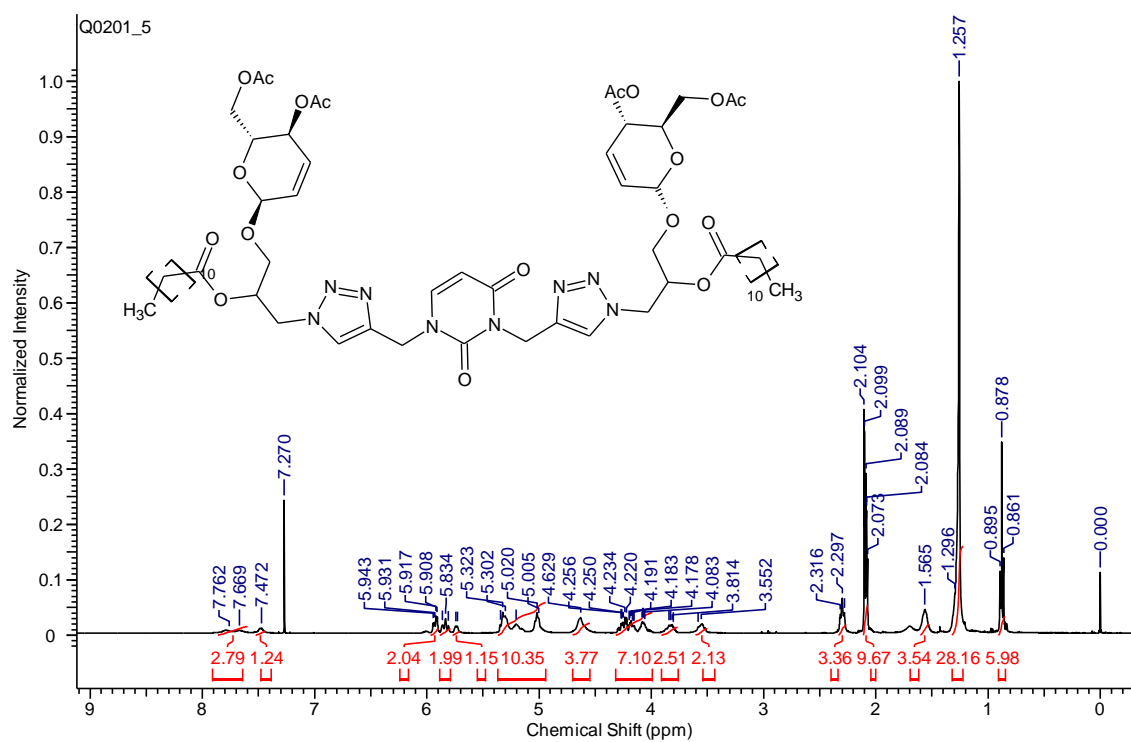
b) RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz)



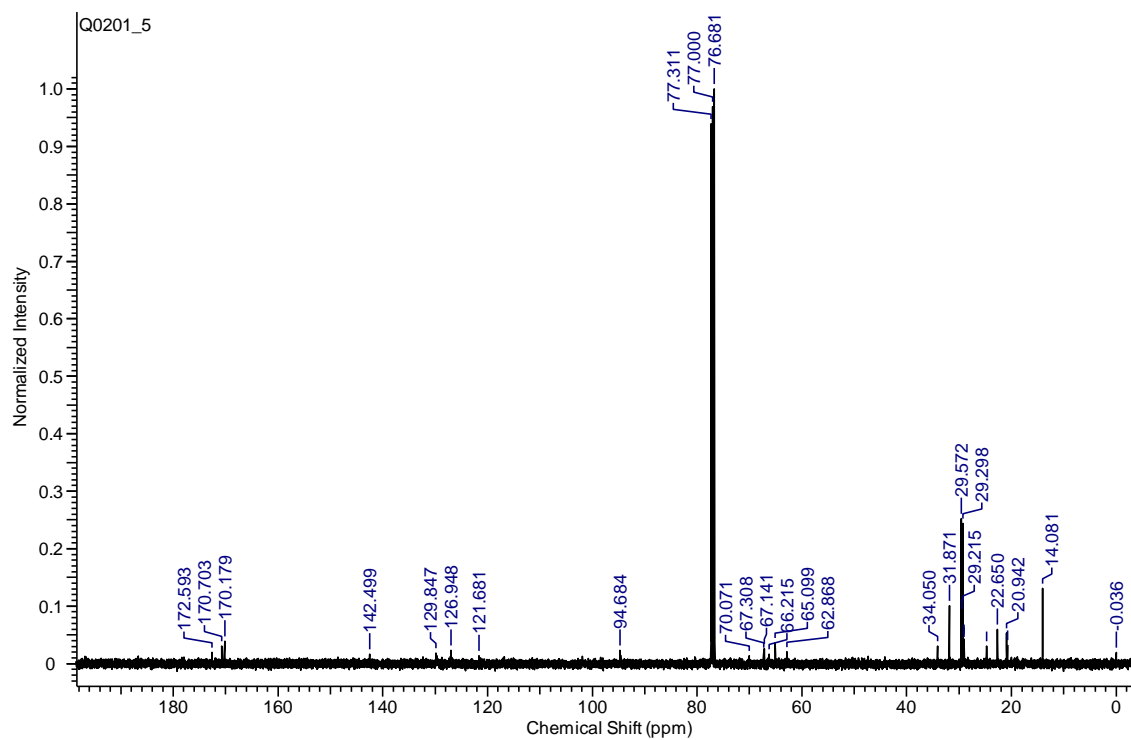


## Espectro 16: (65a)

a) RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz)

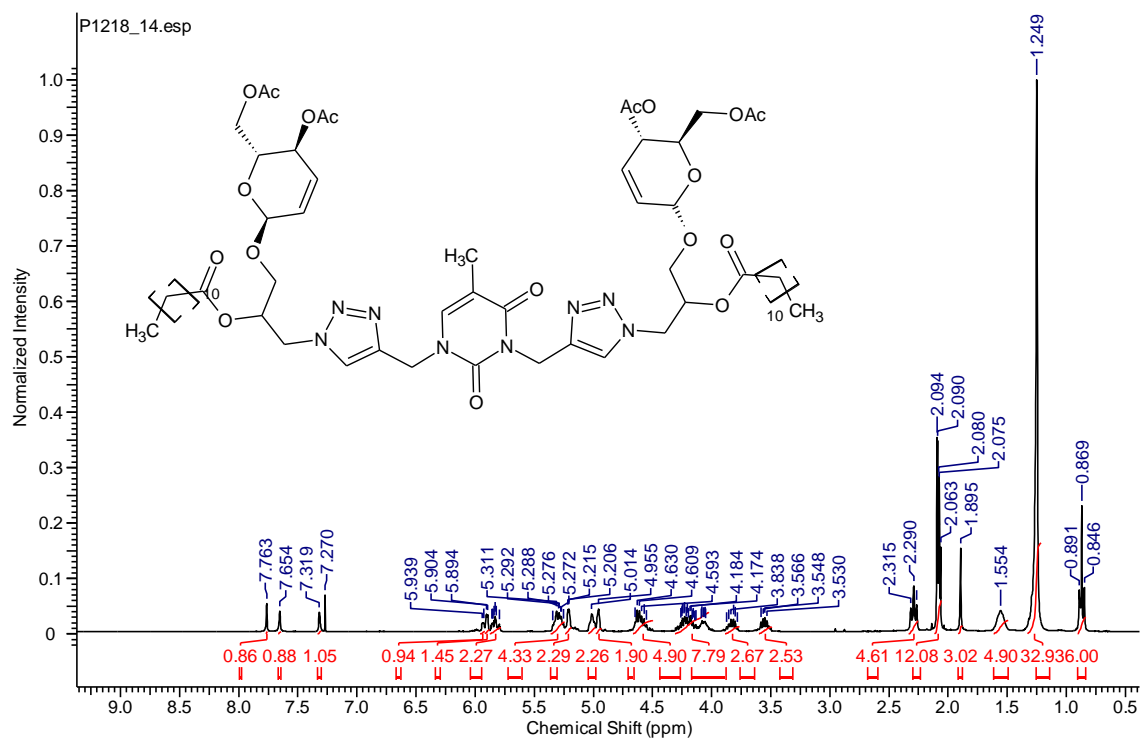


b) RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz)

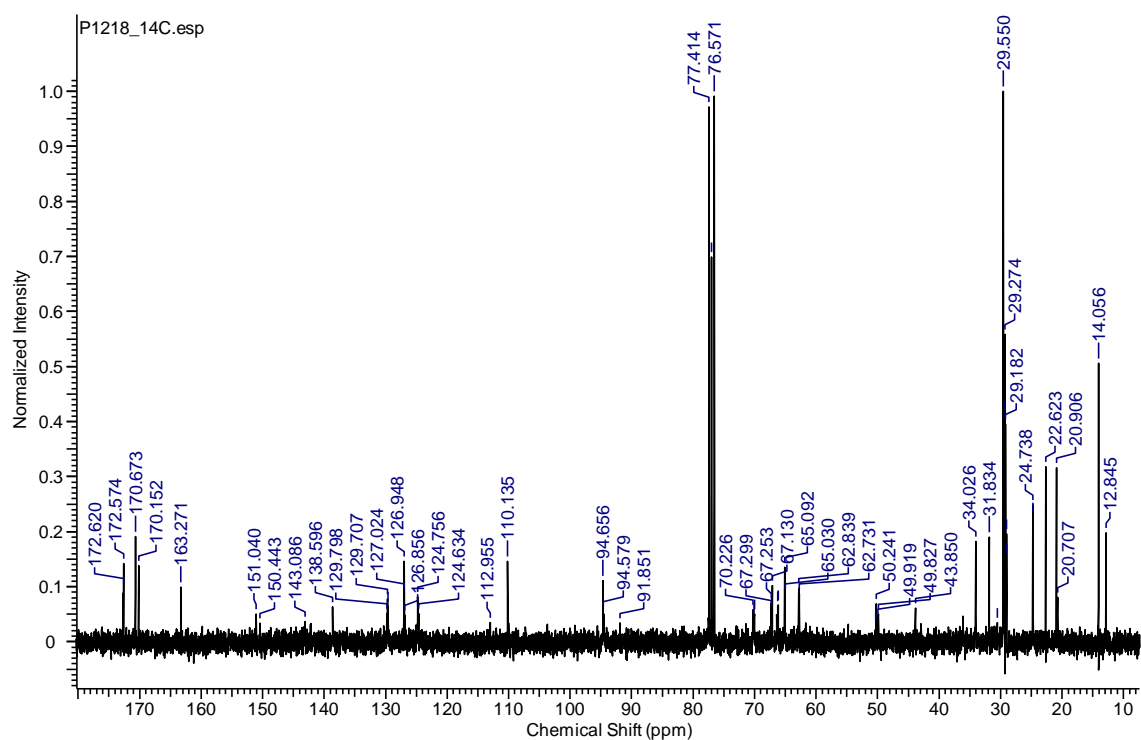


## Espectro 17: (65b)

a) RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz)

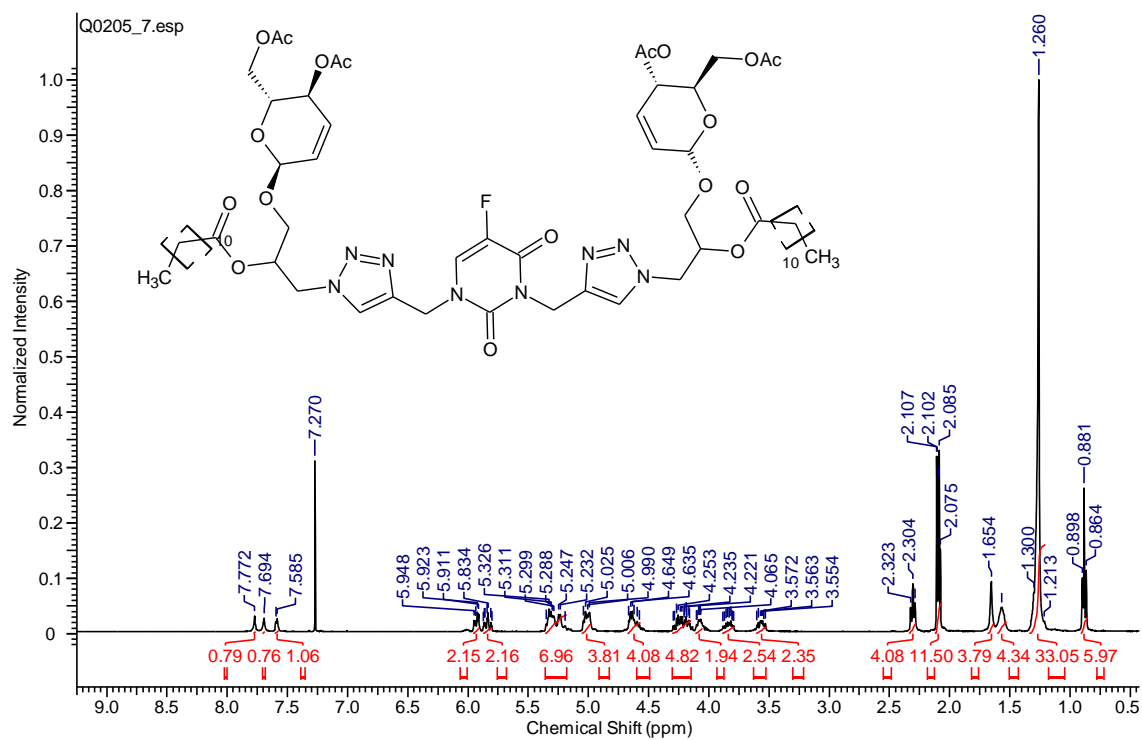


b) RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz)



## Espectro 18: (65c)

a) RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz)



a) RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz)

