



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO  
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS MOLECULARES  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**Obtenção de compostos intermediários para a  
síntese do agente anti-HIV Tenofovir, e de derivados  
do D-manitol**

**EDMILSON CLARINDO DE SIQUEIRA**

RECIFE  
2012

**EDMILSON CLARINDO DE SIQUEIRA**

**Obtenção de compostos intermediários para a  
síntese do agente anti-HIV Tenofovir, e de derivados  
do D-manitol**

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

Orientador: Prof. Dr. Bogdan Doboszweski

Co-Orientadora: Prof. Dra. Cláudia Sampaio de Andrade Lima

RECIFE  
2012

## Ficha Catalográfica

S624o Siqueira , Edmilson Clarindo de  
Obtenção de compostos intermediários para a síntese do  
agente anti-HIV Tenofovir, e de derivados do D-manitol /  
Edmilson Clarindo de Siqueira. -- Recife, 2012.  
118 f. : il.

Orientador (a): Bogdan Doboszewski.  
Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal  
Rural de Pernambuco, Departamento de Ciências Moleculares,  
Recife, 2012.  
Inclui referências, anexo e apêndice.

1. Auxiliar quiral 2. Dessimetriação 3. Propanodiol  
4. D-manitol I. Doboszewski, Bogdan, Orientador II. Título

CDD 540

**EDMILSON CLARINDO DE SIQUEIRA**

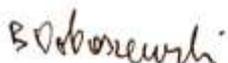
**Obtenção de compostos intermediários para a  
síntese do agente anti-HIV Tenofovir, e de derivados  
do D-manitol**

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

Orientador: Prof. Dr. Bogdan Doboszewski

Co-Orientadora: Prof. Dra. Cláudia Sampaio de Andrade Lima

Dissertação aprovada pela a banca examinadora em 13/04/2012



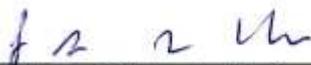
---

Prof. Dr. Bogdan Doboszewski (DCM-UFRPE)  
(Orientador/Presidente)



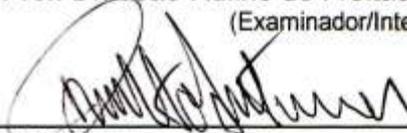
---

Profa. Dra. Cláudia Sampaio de Andrade Lima (DBR-UFPE)  
(Co-Orientador/Examinadora)



---

Prof. Dr. João Rufino de Freitas Filho (DCM-UFRPE)  
(Examinador/Interno)



---

Prof. Dr. Roberto de Vasconcelos Antunes (DCM-UFRPE)  
(Examinador/Interno)



---

Prof. Dr. Fernando Hallwass (DQF-UFPE)  
(Examinador/Externo)

"Deem-me uma alavanca e um ponto de apoio e eu moverei o mundo".

(Arquimedes)

Faço uso das palavras de Arquimedes para mencionar a importância de minhas irmãs, Damiana Clarindo de Siqueira e Rosenilda Clarindo de Siqueira, que foram como *alavanca* e *ponto de apoio* durante esta minha caminhada.

A vocês...

**DEDICO.**

## AGRADECIMENTOS

Aos meus pais Vicente Clarindo de Siqueira e Alina Moura Siqueira (*in memoriam*), pela educação e pelo exemplo de vida;

Aos meus irmãos Adirson Clarindo de Siqueira, Damiana Clarindo de Siqueira e Rosenilda Clarindo de Siqueira pelo apoio constante;

Ao Prof. Dr. Bogdan Doboszewski pela oportunidade e o privilégio de poder trabalhar sob sua orientação; e ainda pela paciência, compreensão e pelos ensinamentos;

À Universidade Federal Rural de Pernambuco pela minha estada durante a graduação e a pós-graduação;

Ao Programa de Pós-Graduação em Química (PPGQ) e ao Departamento de Ciências Moleculares (DCM);

Aos professores do PPGQ: Prof. Dr. Celso de Amorim Câmara, Prof. Dr. Ronaldo Oliveira de Nascimento, Prof. Dr. Roberto de Vasconcelos Antunes, Prof. Dr. João Rufino de Freitas Filho e a Profa. Dra. Tânia Maria Sarmiento, pelos ensinamentos;

Ao colega do Laboratório de Carboidrato e Nucleosídeos Fábio da Paixão Soares pelo auxílio;

Ao grande colega José Adonias Alves de França pela ajuda indispensável;

Aos colegas do PPGQ: Carlos Jonathan, Jeziane, Juncleiton, Marcilio Martins, Mauro Gomes, Patrícia Santana, Rafaela Oliveira e Zenaide Severina;

A técnica do laboratório 6A, Shirley Freire de França e ao técnico do laboratório 4A, José Julião de S. Irmão, pelo empréstimo de reagentes e soluções;

Ao funcionário Davi Tavares de Lira Filho pela amizade;

Ao Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia para Inovação Farmacêutica pelo apoio financeiro na realização deste projeto e ao Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Pernambuco pela oferta de reagentes;

A CAPES pela concessão da bolsa;

Aos que contribuíram, de forma direta ou indiretamente, para a realização deste trabalho;

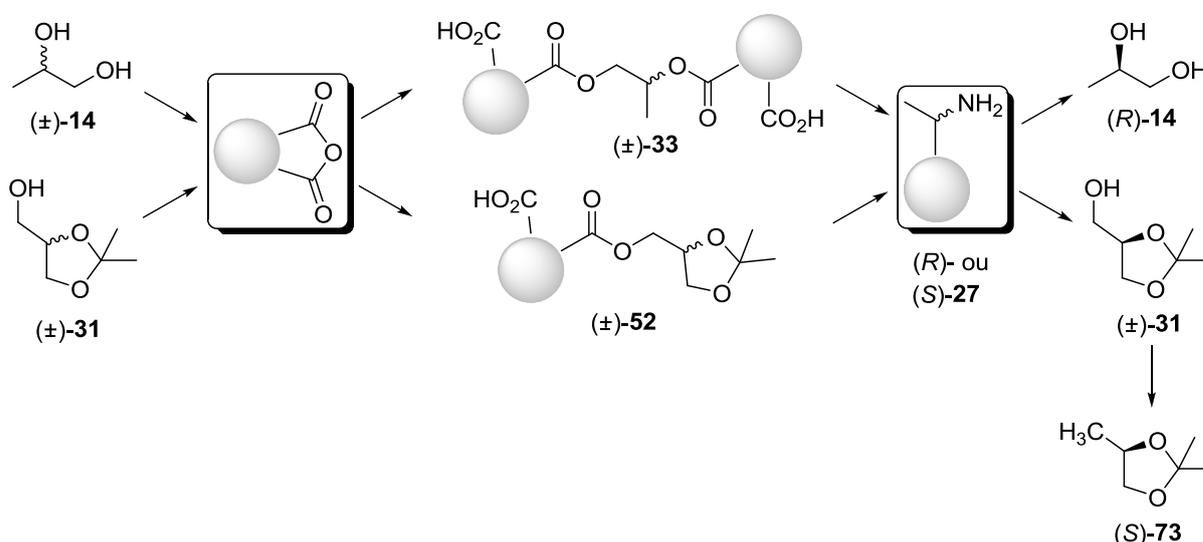
Em especial à minha namorada Marli Barbosa Vieira pela paciência, pelos carinhos e apoio constante.

“Há homens que lutam um dia e são bons, há outros que lutam um ano e são melhores, há os que lutam muitos anos e são muito bons. Mas há os que lutam toda a vida e estes são imprescindíveis”.

(Bertolt Brecht – dramaturgo alemão)

## RESUMO

Neste trabalho foi avaliada a resolução dos alcoóis *rac*-1,2-propanodiol (**14**) e *rac*-2,3-isopropilideno glicerol (**31**) pelas aminas quirais (*R*)- e (*S*)-1-feniletilamina (**27**) via processo de dessimetriação: os alcoóis foram esterificados, na forma de ftalatos, e tratados com os enantiômeros de **27** que resultou nos seguintes sais (*R*)-**27**.(±)-**52** e (*S*)-**27**.(±)-**52** em bons rendimentos. Todavia, os sais (*R*)-**27**.(±)-**33** e (*S*)-**27**.(±)-**33** não foram isolados em sua forma cristalina.



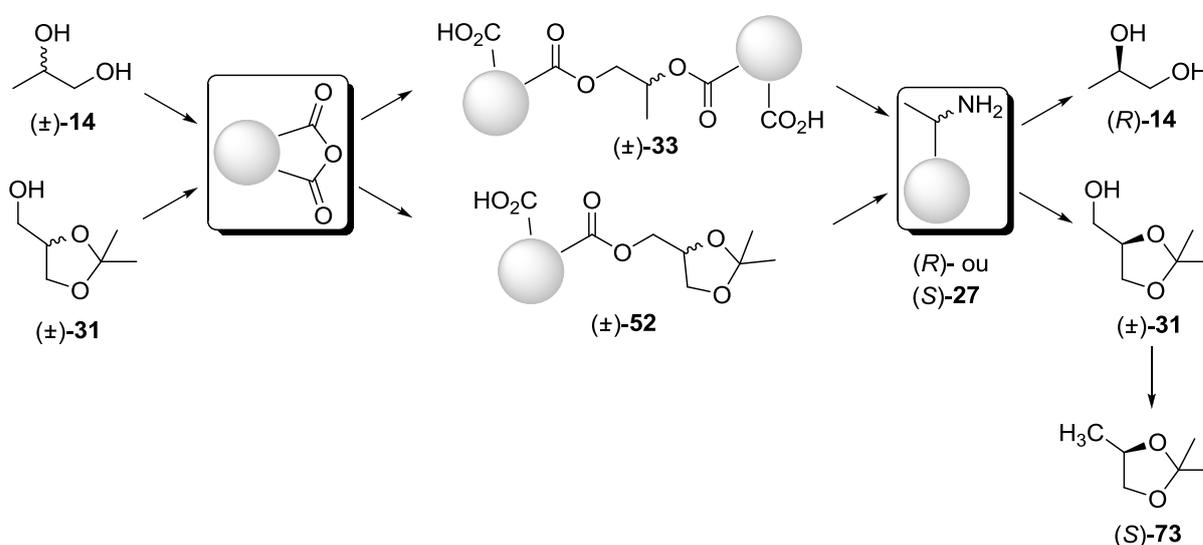
Adicionalmente, foi estudada a resolução de (±)-**14** e (±)-**31** através do uso de aminoácidos, na sua forma benzílica, e brucina como auxiliares quirais. Tentativas de obter o éster benzil de L-triptofano (**59**), foram negativas. Alternativas de usar L-fenilalanina (**58**) e L-lisina (**57**) também foram negativas. Condizente com este tipo de resolução foi ensaiada também o alcalóide brucina (**35**), porém não houve enriquecimento diastereoisomérico durante repetidas cristalizações.

Como extensão ao trabalho realizado com os alcoóis, foi investigada a desidratação do D-manitol (**40**) em meio ácido. Modificações desta metodologia conduziram à obtenção de um novo derivado deste substrato, o 2,6-anidro-1,3-di-*O*-benzil-D-manitol (**81**), que foi caracterizado por raios-X.

Palavras-chave: Auxiliar quiral, dessimetriação, propanodiol, D-manitol,

## ABSTRACT

In this study we investigated the resolution of *rac*-1,2-propanediol and *rac*-2,3-isopropylidene glycerol using chiral amines (*R*)- and (*S*)-1-phenylethylamine (**27**). The alcohols are esterified to form hemi-phthalates, and treated with the enantiomers of **27** resulting in the following salts (*R*)-**27**.(±)-**52** and (*S*)-**27**.(±)-**52** in good yields. However, salts (*R*)-**27**.(±)-**33** and (*S*)-**27**.(±)-**33** did not form crystalline material.



In addition we studied the resolution of (±)-**14** and (±)-**31** through the use of amino acids benzyl esters and brucine as auxiliaries. Attempts to obtain the benzyl ester of L-tryptophan (**59**) were negative; attempts to obtain benzyl esters of L-phenylalanine (**58**) and L-lysine (**57**) were also negative. In the case of brucine (**35**) there was no noticeable diastereoisomeric enrichment during repeated crystallizations.

As an extension to this, we performed dehydration of D-mannitol (**40**) in an acid medium. Modifications of the published method resulted in obtaining a new derivative, the 2,5-anhydro-1,3-O-benzyl-D-mannitol (**81**) whose structure was established via x-ray study.

Keywords: Chiral auxiliary, desymmetrization, propanediol, D-mannitol.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Morfologia do vírus HIV .....	20
<b>Figura 2:</b> Estrutura molecular do AZT .....	23
<b>Figura 3:</b> Estrutura molecular do adefovir (2) e tenofovir (3) .....	25
<b>Figura 4:</b> Tenofovir diisoproxil fumarato .....	25
<b>Figura 5:</b> <i>N</i> -benzoil-adenina .....	28
<b>Figura 6:</b> Identificação dos grupos ativador e protetor do <i>RPC</i> .....	28
<b>Figura 7:</b> 1-Feniletilamina .....	32
<b>Figura 8:</b> Ácidos tartárico (28), carbamalático (29) e mandélico (30) .....	32
<b>Figura 9:</b> 2,3-Isopropilideno glicerol .....	33
<b>Figura 10:</b> Estrictina (34) e brucina (35) .....	34
<b>Figura 11:</b> Derivados do D-manitol .....	36
<b>Figura 12:</b> 2,5-Anidro-D-glucitol (45) e sua forma isopropilidênica (45) .....	36
<b>Figura 13:</b> 1,2-Propanodiol (forma epoxipropano) .....	38
<b>Figura 14:</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO) do 1,2-propanodiol biftalato (±)- (33) .....	40
<b>Figura 15:</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO) do 2,3-isopropilideno glicerol (±)- (52) .....	44
<b>Figura 16:</b> Anidrido 2,3-naftálico (53) .....	44
<b>Figura 17:</b> Ftalato de anidrido 2,3-naftálico (±)-(54) .....	45
<b>Figura 18:</b> Aminoácidos ensaiados como auxiliares quirais .....	46
<b>Figura 19:</b> Éster benzílico de L-triptofano .....	47
<b>Figura 20:</b> <i>N-tert</i> -butiloxicarbonil-L-serina (62) e da <i>N</i> -benziloxicarbonil-L-serina (63) .....	47
<b>Figura 21:</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do éster benzílico de <i>N</i> -Boc-L- serina (65) .....	48
<b>Figura 22:</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do éster benzílico de <i>N</i> -Cbz-L- serina (68) .....	49
<b>Figura 23:</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- <sub>d6</sub> ) do sal (R)-27.(±)-52 .....	53
<b>Figura 24:</b> Estrutura molecular de (S)-73 .....	55
<b>Figura 25:</b> Produtos obtidos da desidratação do D-manitol .....	59
<b>Figura 26:</b> Derivados acetonídeos do D-manitol .....	61
<b>Figura 27:</b> Derivados dibenzílicos .....	61

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Resumo global da epidemia de AIDS .....	19
<b>Tabela 2:</b> Formas cristalinas e propriedades de misturas enantioméricas .....	30
<b>Tabela 3:</b> Alguns exemplos de auxiliares quirais básicos comuns utilizados na prática de resolução .....	31
<b>Tabela 4:</b> Teste de solubilidade entre a brucina ( <b>35</b> ) e o biftalato de 1,2-propanodiol ( <b>33</b> ).....	57
<b>Tabela 7:</b> Primeira etapa dos ensaios de recristalização para obtenção do sal diastereoisomérico ( <b>35</b> ).( $\pm$ )-( <b>33</b> ) .....	58

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AcOEt	Acetato de etila
AIDS	Síndrome da imunodeficiência humana
AN	Análogos de nucleosídeos
ANP	Fosfonatos de nucleosídeos acíclicos
AN-MP	Análogos de nucleosídeos monofosfato
AN-DP	Análogos de nucleosídeos difosfato
AN-TP	Análogos de nucleosídeos trifosfato
AN(t)	Análogos de nucleosídeos/nucleotídeos
ART	Terapia anti-retroviral
ARV	Compostos anti-retroviral
AZT	3'-azidotimidina
BnBr	Brometo de benzila
Boc	<i>tert</i> -Butiloxicarbonil
Cbz	Benziloxicarbonil
CCD	Cromatografia em camada delgada
CDCl <sub>3</sub>	Clorofórmio deuterado
cDNA	DNA complementar
CHB	<i>Chronic hepatitis B</i> (Hepatite B crônica)
CMIC	Carbonato de clorometilisopropil
CRIs	Inibidores de co-receptores
DESMP	Dietil <i>p</i> -toluenosulfoniloximetanofosfonato
DCM	Diclorometano
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dietilsulfóxido
DNA	Ácido desoxirribonucléico
dsDNA	<i>Double-stranded DNA</i> (DNA de fita dupla)
EtOH	Etanol
Et <sub>3</sub> N	Trietilamina
FAD	<i>Food and Drug Administration</i> (Órgão Norte-Americano de controle sob medicamentos)
FIs	Inibidores de fusão

gp120 e 41	Glicoproteínas receptoras
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HBV	Vírus da hepatite B
HPA	( <i>R</i> )-9-(2-hidroxiopropil)adenina
IFPE	Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Pernambuco
INIs	Inibidores de integrase
KOH	Hidróxido de potássio
MeOH	Metanol
NNRTIs	Não-nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa
NRTIs	Nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa
NtRTIs	Nucleotídeos inibidores da transcriptase reversa
PEA	Feniletilamina
PF	Ponto de fusão
PIs	Inibidores de protease
PMPA	( <i>R</i> )-9-[2-(fosfonilmetoxipropil)]adenina
POC	Diéster de isopropiloximetilcarbonil
ppm	Partes por milhão
<i>p</i> TSA	Ácido <i>p</i> -toluenosulfônico
Py	Piridina
RMN <sup>13</sup> C	Ressonância magnética nuclear de carbono-13
RMN <sup>1</sup> H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio-1
RNA	Ácido ribonucleico
RPC	( <i>R</i> )-propileno carbonato
RT	Transcriptase reversa
SEP	Substância enantiomericamente puras
ssDNA	<i>Single-stranded DNA</i> (DNA de fita simples)
TDF	Tenofovir diisoproxil fumarato
TFV	Tenofovir
TMSBr	Bromotrimetilsilano
TrCl	Cloreto de tritila
TsCl	Cloreto de tosila
WHO	<i>World Health Organization</i> (Organização Mundial de Saúde)

## LISTA DE SÍMBOLOS

Hz	Hertz
$J$	Constante de acoplamento
MHz	Megahertz
$\delta$	Deslocamento químico
$[\alpha]_D^{25}$	Rotação óptica

## LISTA DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1:</b> Replicação do vírus HIV .....	21
<b>Esquema 2:</b> Papel da transcriptase reversa na transcrição do RNA em cDNA .....	22
<b>Esquema 3:</b> Mecanismo de atuação dos N(t)RTIs .....	24
<b>Esquema 4:</b> Reação enzimática com o FDT (4) para obtenção do TVF (3) .....	26
<b>Esquema 5:</b> Metabolismo, <i>in vivo</i> , do de bis(POC)PMPA .....	26
<b>Esquema 6:</b> Rota sintética para obtenção do tenofovir diisoproxil fumarato .....	27
<b>Esquema 7:</b> Síntese do ( <i>R</i> )-propileno carbonato a partir do ( <i>S</i> )-glicidol.....	28
<b>Esquema 8:</b> Metodologias para obtenção de um único enantiômero: a síntese enantiosseletiva e síntese racêmico.....	29
<b>Esquema 9:</b> Transformação de um racemato em um conglomerado .....	31
<b>Esquema 10:</b> Metodologias para obtenção de um único enantiômero: a síntese racêmica e a síntese enantiosseletiva.....	33
<b>Esquema 11:</b> Obtenção da D-manitol pela hidrólise da D-Sacarose.....	35
<b>Esquema 12:</b> Desidratação do D-manitol .....	36
<b>Esquema 13:</b> Dessimetriação do 1,2-propanodiol via formação de sais diastereoisoméricos a partir de hemiésteres ácidos com aminas quirais.....	36
<b>Esquema 14:</b> ( <i>R</i> )-1,2-propanodiol a partir do seu racemato.....	38
<b>Esquema 15:</b> Obtenção do 1,2-propanodiol biftalato ( $\pm$ )-(33).....	40
<b>Esquema 16:</b> Tentativas de obter éster ( $\pm$ )-47 .....	41
<b>Esquema 17:</b> Tentativas de obter o monoftalato de 1,2-propanodiol ( $\pm$ )-48.....	41
<b>Esquema 18:</b> Tentativas de obter o éster (50).....	42
<b>Esquema 19:</b> Tentativas de obter o éster (51).....	42
<b>Esquema 20:</b> Obtenção do monoftalato de isopropilideno glicerol ( $\pm$ )-(52).....	43
<b>Esquema 21:</b> Tentativas de obter o ftalato 1,8-naftálico ( $\pm$ )-(55).....	45
<b>Esquema 22:</b> Obtenção do éster benzílico de L-triptofano (59).....	47
<b>Esquema 23:</b> Rotas alternativas para obtenção do éster de L-serina (66).....	48
<b>Esquema 24:</b> Hidrólise do éster 66 pela participação anquimérica do grupo hidroxila .....	50
<b>Esquema 25:</b> Hidrólise do éster 66 pela participação anquimérica do grupo amino .....	50
<b>Esquema 26:</b> Tentativa para obtenção do sal diastereoisomérico ( <i>R</i> )-27.( $\pm$ )-33.....	51

<b>Esquema 27:</b> Tentativa para obtenção do sal diastereoisomérico (S)-27.(±)-33 .....	52
<b>Esquema 28:</b> Obtenção do sal diastereoisomérico (R)-27.(±)-52 .....	52
<b>Esquema 29:</b> Obtenção do sal diastereoisomérico (S)-27.(±)-52 .....	53
<b>Esquema 30:</b> Dessimetriação do ftalato de isopropilideno glicerol (±)-(52) .....	54
<b>Esquema 31:</b> Obtenção do tosilato (S)-(72) .....	55
<b>Esquema 32:</b> Tentativa de reduzir (S)-72 a (S)-73 .....	55
<b>Esquema 33:</b> Mecanismo de reação do aldeído (S)-76, tendo DMSO como oxidante .....	56
<b>Esquema 34:</b> Tentativas para obtenção do sal diastereoisomérico (35).(±)-(33) .....	57
<b>Esquema 35:</b> Ensaios de cristalização com o sal (35).(±)-(33) .....	59
<b>Esquema 36:</b> Compostos derivados da desidratação do D-manitol .....	60

## SUMÁRIO

<b>AGRADECIMENTOS</b> .....	<b>V</b>
<b>RESUMO</b> .....	<b>VII</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>VIII</b>
<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	<b>IX</b>
<b>LISTAS DE TABELAS</b> .....	<b>X</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS</b> .....	<b>XI</b>
<b>LISTA DE SÍMBOLOS</b> .....	<b>XIII</b>
<b>LISTA DE ESQUEMAS</b> .....	<b>XIV</b>
<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>19</b>
<b>1.1 A epidemia de AIDS e a descoberta do vírus HIV</b> .....	<b>19</b>
1.1.1 Aspectos gerais do vírus HIV .....	20
1.1.2 Replicação do vírus HIV .....	21
1.1.3 Papel da transcriptase reversa (RT) na replicação do vírus HIV .....	21
<b>1.2 Os compostos anti-HIV e o mecanismo de atuação</b> .....	<b>22</b>
1.2.1 Mecanismo de atuação dos compostos N(t)RTIs .....	23
<b>1.3 Tenofovir diisoproxil fumarato</b> .....	<b>25</b>
1.3.1 Via sintética para obtenção do tenofovir diisoproxil fumarato.....	27
<b>1.4 Metodologias utilizadas para resolução de racematos</b> .....	<b>29</b>
1.4.1 Separação de enantiômeros por cristalização ou resolução espontânea .....	30
1.4.2 Separação de enantiômeros via diastereoisômeros.....	30
<b>1.5 Uso de auxiliares quirais na resolução de racematos</b> .....	<b>31</b>
1.5.1 Utilização dos enantiômeros da 1-feniletilamina como agentes de resolução..	32
<b>1.6 Resolução de alcoóis racêmicos via dessimetrização</b> .....	<b>33</b>
<b>1.7 Desidratação do D-manitol</b> .....	<b>34</b>
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	<b>37</b>
<b>2.1 Geral</b> .....	<b>37</b>
<b>2.2 Específicos</b> .....	<b>37</b>
<b>3 APRESENTAÇÃO E RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>38</b>
<b>3.1 Estudos sintéticos visando obtenção dos (±)-hemíésteres</b> .....	<b>39</b>
3.1.1 Síntese do 1,2-propanodiol biftalato (±)-(33) .....	39

3.1.1.1 Tentativas para obter outros hemiésteres .....	41
3.1.2 Síntese do monoftalato de isopropilideno glicerol ( $\pm$ )-(52) .....	43
<b>3.2 Estudos sintéticos visando à obtenção dos sais diastereoisoméricos</b>	<b>46</b>
.....	<b>46</b>
3.2.1 Utilização de aminoácidos como agentes de resolução .....	46
3.2.2 Reação entre o biftalato de 1,2-propanodiol ( $\pm$ )-(33) e a amina (R)-27	
.....	51
3.2.3 Reação entre o biftalato de 1,2-propanodiol ( $\pm$ )-(33) e a amina (S)-27	
.....	51
3.2.4 Reação entre o ftalato de solketal ( $\pm$ )-(52) e a amina (R)-27 .....	52
3.2.5 Reação entre o ftalato solketal ( $\pm$ )-(52) e a amina (S)-27 .....	53
3.2.5.1 Reação de hidrólise para obtenção dos dois enantiômeros (R)-52 e (S)-52	54
3.2.5.2 Reação de tosilção do composto (S)-31 .....	55
3.2.5.3 Redução de (S)-72 a (S)-73 .....	55
3.2.6 Reação entre o biftalato ( $\pm$ )-(33) e o alcalóide brucina (35) .....	56
3.2.6.1 Ensaios de cristalização do sal (35).( $\pm$ )-(33) .....	58
<b>3.3 Obtenção de derivados a partir da desidratação do D-manitol.....</b>	<b>59</b>
<b>4 CONCLUSÕES .....</b>	<b>62</b>
<b>5 PERSPECTIVAS.....</b>	<b>63</b>
<b>6 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS .....</b>	<b>64</b>
<b>6.1 Procedimentos gerais.....</b>	<b>64</b>
<b>6.2 Equipamentos utilizados .....</b>	<b>64</b>
<b>6.3 Obtenção dos hemiésteres.....</b>	<b>64</b>
6.3.1 Síntese do biftalato de 1,2-propanodiol – ácido 1,2-benzenodicarboxílico ( $\pm$ )-	
(33).....	65
6.3.2 Síntese do ftalato de solketal – ácido 2-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-	
il)metoxi]carbonil]benzóico ( $\pm$ )-(52) .....	65
<b>6.4 Obtenção dos sais diastereoisoméricos.....</b>	<b>66</b>
6.4.1 Reações envolvendo aminoácidos .....	66
6.4.1.1 Síntese do 3-hidroxiopropanoato de (S)-benzil-2-(tert-butoxicarbonil)amino	
(65) 66	
6.4.1.2 Síntese do 3-hidroxiopropanoato de (S)-benzil-2-(benziloxicarbonil)amino (68)	67
6.4.1.3 Síntese do 3-hidroxiopropanoato de (S)-benzil-2-amino (66) a partir de 65....	68

6.4.1.4 Síntese do 3-hidroxiopropanoato de (S)-benzil-2-amino (66) a partir de 68....	68
6.4.2 Síntese do benzoato de (R)-1-feniletanamina-[2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]carbonil (R)-(27).(±)-(52) .....	69
6.4.2.1 Hidrólise do sal (R)-27.(S)-52 para obtenção do (S)-31 .....	70
6.4.2.2 Reação para obter o tosilato 4-metilbenzenesulfonato de (S)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil (S)-(72) .....	71
6.4.3 Síntese do benzoato de (S)-1-feniletanamina-[2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]carbonil (S)-(27).(±)-(52) .....	71
6.4.4 Obtenção de derivados do D-manitol .....	71
<b>7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>73</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>80</b>
<b>APÊNDICES .....</b>	<b>98</b>

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 A epidemia de AIDS e a descoberta do vírus HIV

A síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), é uma das epidemias mais devastadora da história (ZIÓŁKOWSKA, MICHEJDA e BUJACZ, 2009). Estima-se que a mesma já causou a morte de mais de 25 milhões de pessoas em todo mundo desde sua descoberta (PEDRO e TCHUENCHE, 2010). Além disso, dados da Organização Mundial de Saúde – WHO (*World Health Organization*), revelam que há mais de 33 milhões de pessoas vivendo com o vírus HIV (WHO, 2009; NIKOLENKO et al., 2011) (Tabela 1).

**Tabela 1:** Resumo global da epidemia de AIDS (Dados de 2009)\*

	<b>Total 33,3 (± 2) milhões*</b>	
Número de pessoas vivendo com HIV	adultos	30,8 (± 1,8) milhões
	mulheres	15,9 (± 1,3) milhões
	crianças**	2,5 (± 0,9) milhões
Pessoas recém-infectadas com HIV em 2009	Total 2,6 (± 0,3) milhões	
	adultos	2,2 (± 0,2) milhões
	crianças**	370 000 (140 000)
Mortes por AIDS em 2009	Total 1,8 (± 0,3) milhões	
	adultos	1,6 (± 0,2) milhões
	crianças**	260 000 (± 100 000)

\*Fonte: WHO, 2009. Disponível em [http://www.who.int/hiv/data/2009\\_global\\_summary.png](http://www.who.int/hiv/data/2009_global_summary.png) (Acesso em 29/12/2010).

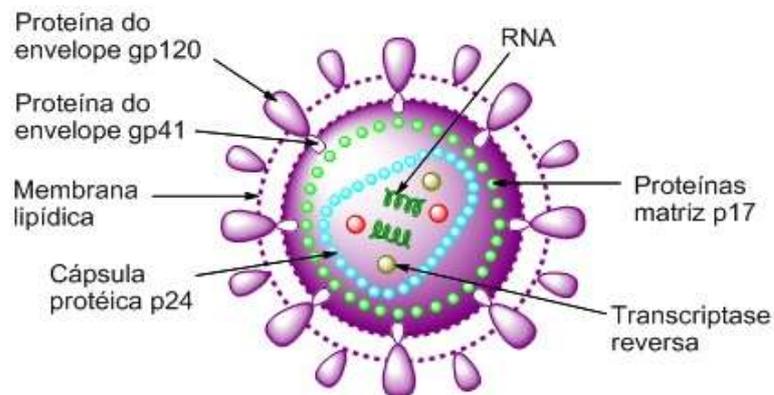
\*\*(< 15 anos).

Apesar dos esforços, a AIDS continua sendo o desafio mais grave da saúde pública mundial (BONINI et al., 2010; JOUBERT et al., 2010). Para corroborar esta informação, a cada dia há quase 7.500 novos casos de infecções com o vírus (WANG et al., 2010), sendo que mais de 5.700 destes resultam em óbitos (WHO, 2009). Só em 2008, o número de pessoas infectadas foi de 2,7 milhões (ROTILI et al., 2011), número este que se repete anualmente (PEDZIWIATR-WERBICKA et al., 2011). Não obstante, naquele mesmo ano, o número óbitos de chegou a dois milhões (EXCLER et al., 2010; ROTILI et al., 2011).

A caracterização do vírus HIV como o agente etiológico da AIDS foi uma das principais conquistas científicas durante o século passado (VAHLNE, 2009), que ocorreu a partir da década de 80 (MONTAGNIER, 2010), quando nesta ocasião os pesquisadores norte-americano e francês, Robert Charles Gallo e Luc Montagnier, respectivamente, descreveram a morfologia do mesmo (TEIXEIRA et al., 2011).

### 1.1.1 Aspectos gerais do vírus HIV

O vírus HIV, pertencente à família Retroviridae, é constituído basicamente por um genoma RNA de fita simples (SANJUÁN e BORDERÍA, 2011) revestido por uma cobertura protéica denominada capsídeo. Além destes componentes, o vírus possui também uma estrutura lipídica, geralmente presente na sua superfície, formando uma segunda camada denominada envelope (DU et al., 2011) (Figura 1).

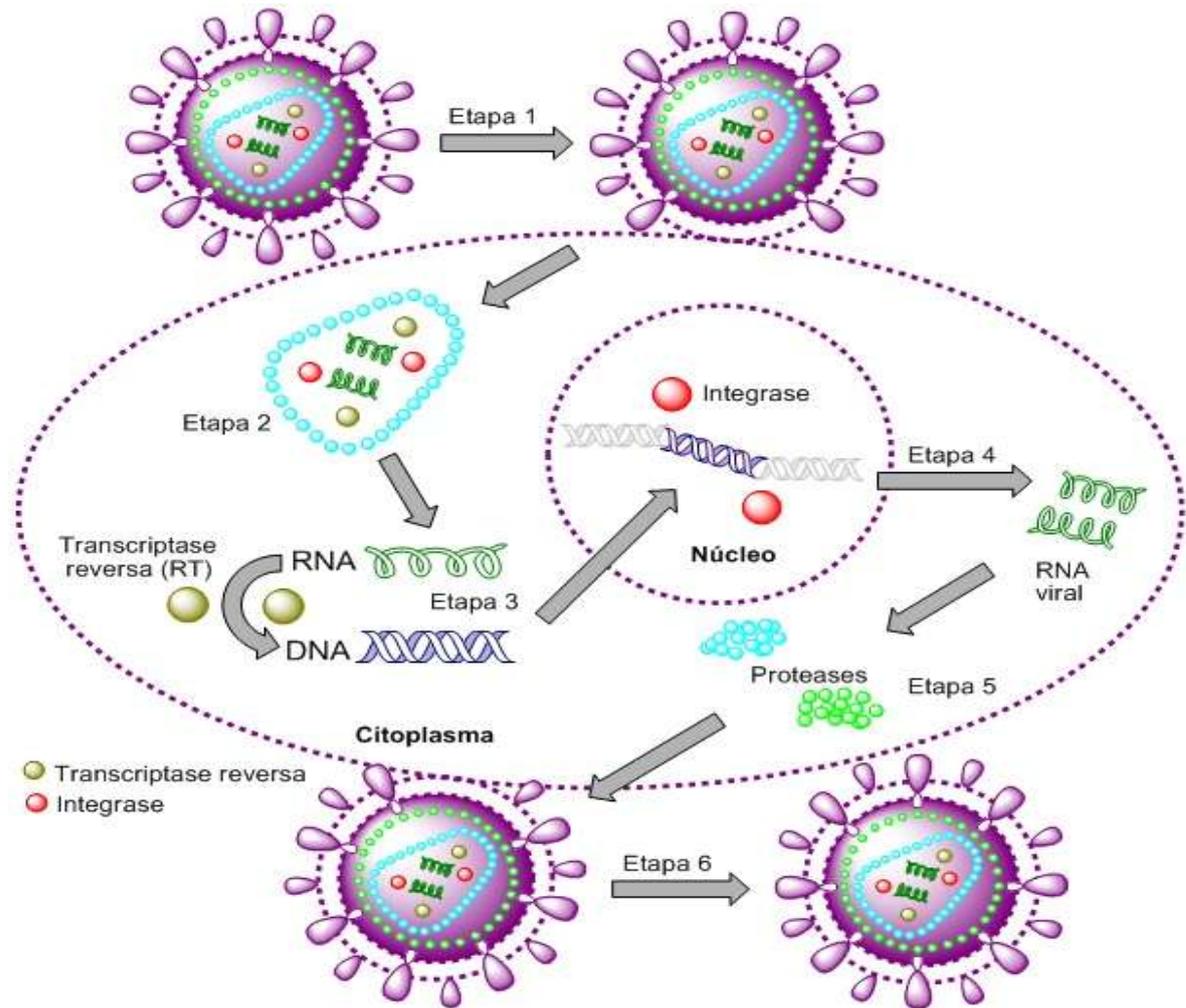


**Figura 1:** Morfologia do vírus HIV.

No envelope do vírion (forma inativa do vírus), existem as glicoproteínas receptoras gp120 e gp41 que se ligam aos receptores e co-receptores, respectivamente, das células do sistema imune (macrófago e linfócitos-T), para que haja a penetração daquele, nestas, durante sua replicação (GIFT et al., 2011).

### 1.1.2 Replicação do vírus HIV

O conhecimento do ciclo de replicação do HIV, resumido aqui nas seis etapas do esquema abaixo, é essencial para o entendimento do mecanismo de atuação dos compostos anti-retrovirais (ARV) (MEHELLOU e DE CLERCQ, 2010).

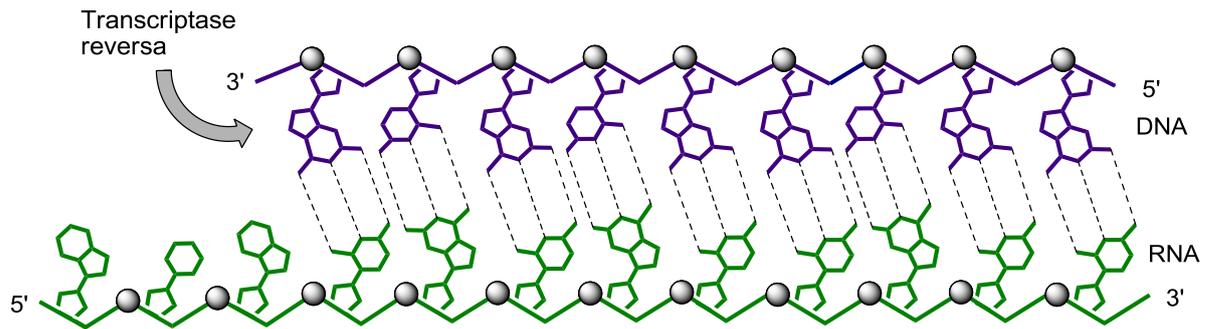


**Esquema 1:** Replicação do vírus HIV. Etapa 1: o vírion ligando-se aos receptores na superfície da célula; Etapa 2: o núcleo viral é inserido na célula e se desintegra; Etapa 3: a transcriptase reversa catalisa a produção de DNA a partir do RNA viral. O DNA viral integra-se ao DNA da célula hospedeira; Etapa 4: o DNA, incluindo o DNA viral integrado, é transcrito em RNA; Etapa 5: RNAs são produzidos especificando a sequência de aminoácidos das enzimas virais e das proteínas de revestimento; Etapa 6: as novas partículas virais formadas são eliminadas da célula hospedeira.

Algumas etapas do ciclo são comandadas por enzimas virais específicas, como a transcriptase reversa – RT (*Reverse Transcriptase*) – integrase e proteases (JIANG et al., 2010). Dentre estas enzimas, pode ser destacado a RT, devido à mesma desempenhar um papel essencial durante o ciclo do HIV (ALEXANDRE et al., 2011).

### 1.1.3 Papel da transcriptase reversa (RT) na replicação do vírus HIV

Após a penetração na célula hospedeira a RT transcreve o RNA em DNA complementar (cDNA) (RIBONE et al., 2011). Como qualquer polimerase, ela sintetiza DNA na direção 5'→3' a partir de um molde de RNA (SNGH et al., 2010), como mostra o esquema a seguir.



**Esquema 2:** Papel da transcriptase reversa na transcrição do RNA em cDNA.

Em seguida o RNA viral, presente na dupla fita RNA-DNA, é hidrolisado pela RT e o DNA de fita única – ssDNA (*single-stranded DNA*) – liberado, serve como molde para sintetizar o DNA de fita dupla – dsDNA (*double-stranded DNA*) – que é integrado ao genoma da célula hospedeira por ação de outra enzima denominada integrase (WIELENS et al., 2010; MOUSCADET e DESMALÈLE, 2010).

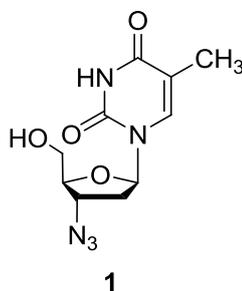
Devido ao seu papel central na replicação viral, a RT tornou-se um dos principais alvos para o tratamento da AIDS (GEITMANN et al., 2011) no tocante a descoberta de novos compostos anti-HIV (SCARTH, McCORMICK e GÖTTE, 2011).

## 1.2 Os compostos anti-HIV e o mecanismo de atuação

Em 2008, 25 anos após a descoberta do HIV como o agente causador da AIDS, exatamente 25 compostos anti-HIV foram formalmente aprovados para o uso clínico no tratamento da mesma (DE CLERCQ, 2009). O manejo terapêutico desta infecção consiste principalmente no uso destes compostos (ROTILI et al., 2011), os quais atuam como inibidores específicos durante o ciclo de replicação viral, e por conseguinte, eles estão inseridos em sete categorias de acordo com o seu mecanismo de atuação (MEHELLOU e DE CLERCQ, 2010).

- 1) Nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (NRTIs);
- 2) Nucleotídeos inibidores da transcriptase reversa (NtRTIs);
- 3) Não-nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (NNRTIs);
- 4) Inibidores de proteases (PIs);
- 5) Inibidores de fusão (FIs)
- 6) Inibidores de co-receptores (CRIs);
- 7) Inibidores de integrase (INIs).

Os análogos de nucleosídeos/nucleotídeos – N(t)RTIs (categorias 1 e 2), foram os primeiros compostos descobertos a apresentar atividade anti-HIV (JOCHMANS, 2008) e também os primeiros aprovados pelo órgão norte-americano de controle sobre produtos farmacêutico, FDA (*Food and Drug Administration*), para o combate a AIDS (ROBINSON, 2011). Como precursor destes compostos, vale mencionar a importância do 3'-azido-2',3'-didesoxitimidina, ou 3'-azidotimidina – AZT (Figura 2), também conhecido como zidovudina (**1**) (ZIÓŁKOWSKA, MICHEJDA e BUJACZ, 2009; TEIXEIRA et al., 2011).

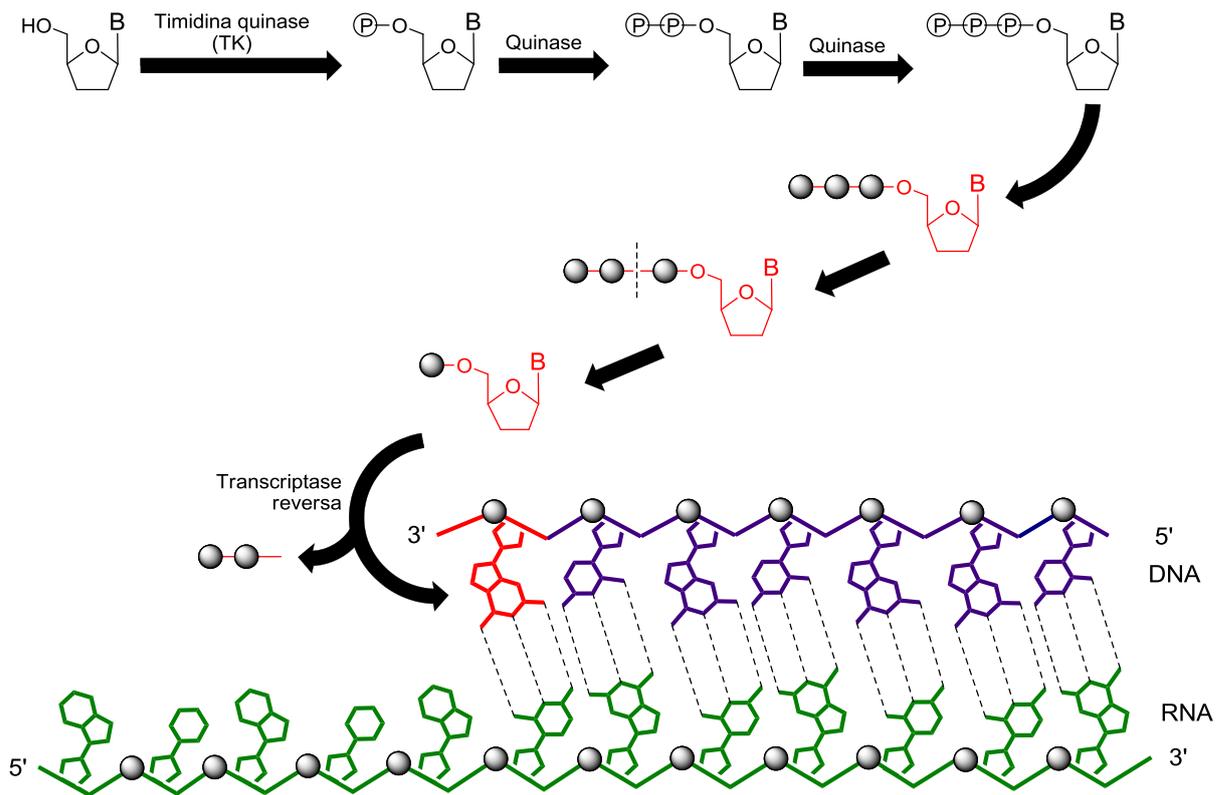


**Figura 2:** Estrutura molecular do AZT.

O AZT foi sintetizado pela primeira vez por Horwitz e colaboradores em 1964 (HORWITZ et al., 1964) e por Lin e Prusoff em 1968 (BALZARINI, 1994), cuja atividade anti-HIV foi comprovada em 1985 (MITSUYA et al., 1985), sendo aprovado para o uso clínico em 1987 pelo FDA (CIHLAR e RAY, 2010). Ele, assim como os demais N(t)RTIs, compartilha um mecanismo de ação comum (MEHELLOU e DE CLERCQ, 2010).

### 1.2.1 Mecanismo de atuação dos compostos N(t)RTIs

Análogos de nucleosídeos e nucleotídeos AN(t) são pro-drogas (fármacos em sua forma inativa que quando administrados sofrerão uma biotransformação *in vivo*, produzindo o princípio ativo), e requerem fosforilação intracelular para exercer sua atividade biológica. Eles precisam ser metabolizados pelas quinases/cinases celulares para a forma 5'-trifosfato (MEHELLOU e DE CLERCQ, 2010), e é nessa forma que atuarão como inibidores competitivos da transcriptase reversa viral e como finalizadores do alongamento da cadeia do DNA (Esquema 3).

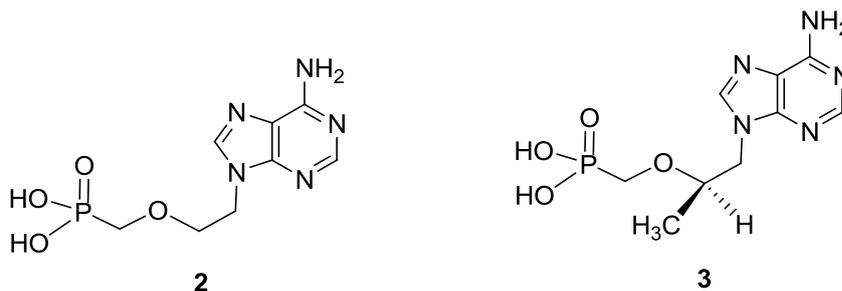


**Esquema 3:** Mecanismo de atuação dos N(t)RTIs. Acima: a fosforilação intracelular exercida por quinases ou cinases celulares. Abaixo: atuação da transcriptase reversa (TR) transcrevendo o RNA viral em cDNA e a incorporação dos análogos de nucleosídeos ao sítio ativo de mesma.

O processo ocorre quando um análogo de nucleosídeo (AN) requer fosforilação intracelular via AN monofosfato (AN-MP), AN difosfato (AN-DP) para chegar a sua forma ativa, ou seja, o AN trifosfato (AN-TP), que agora vai competir com outros nucleotídeos fisiológicos pelo sítio catalítico da enzima RT, resultando na finalização da cadeia DNA proviral (DE CLERCQ, 2009).

Todavia, muitas moléculas destes AN não apresentam atividades devido à dificuldade de serem monofosforilados, e para contornar este problema vários NtRTIs foram sintetizados (CUNICO, GOMES e VELLASCO JUNIOR, 2008).

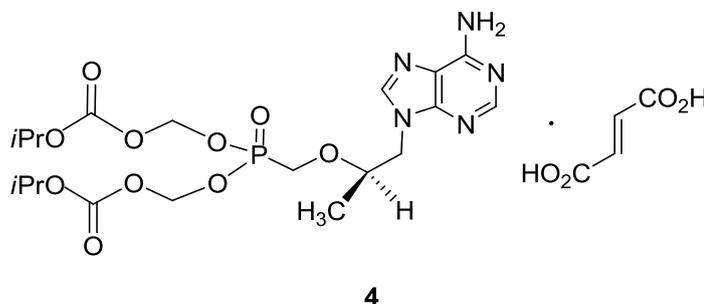
Nos NtRTIs, a fosforilação é reduzida para duas etapas apenas (PANDELA et al., 2011). Isso se deve ao fato da estrutura molecular destes compostos que para chegar a sua forma ativa ignora o primeiro passo enzimático (a adição do primeiro grupo fosfato); podendo, portanto, alcançar àquela forma após duas fosforilação (TOPALIS et al., 2011), como é o caso do adefovir (**2**) e tenofovir (**3**), ambos em uso clínico (Figura 3) (CUNICO, GOMES e VELLASCO JUNIOR, 2008).



**Figura 3:** Estrutura molecular do adefovir (2) e tenofovir (3).

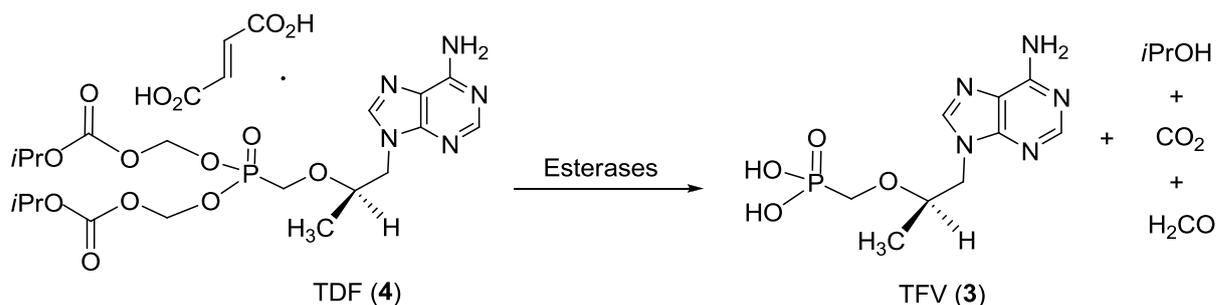
### 1.3 Tenofovir diisoproxil fumarato

Nos últimos dez anos, fosfonatos de nucleosídeos acíclicos (ANP), nucleotídeos com uma ligação do tipo fósforo-carbono (P-C) estável, tornaram-se os principais antivirais derivados de nucleotídeos (PINHEIRO, ANTUNES e FORTUNAK, 2008) aprovados para o tratamento de infecções virais (PIPERNO et al., 2010; TOPALIS et al., 2011). Dentre eles, o tenofovir diisoproxil fumarato – TDF (4), ilustrado na Figura 4, tornou-se o composto fundamental na terapia anti-retroviral (ART) (DE CLERCQ, 2009).



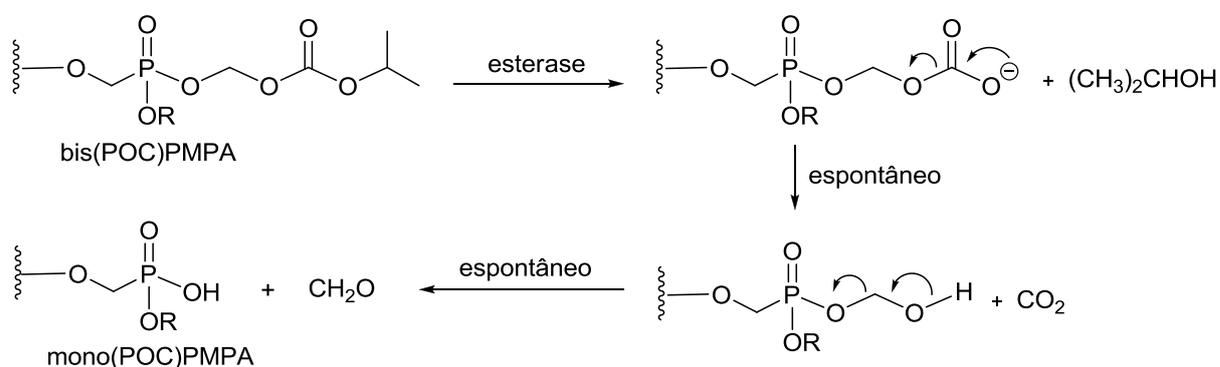
**Figura 4:** Tenofovir diisoproxil fumarato.

Esta importância se deve ao fato do TDF apresentar atividades contra o vírus HIV e também contra o vírus da hepatite B (HBV) (RIPIN et al., 2010). Tendo o mesmo, sido descrito pela primeira vez em 1993 (DE CLERCQ, 2009) e aprovado, pelo FDA contra a AIDS, em 2001 e em 2008, contra a hepatite B crônica – CHB (*Chronic Hepatitis B*) (DE CLERCQ, FÉRIR e KAPTEIN, 2010). Ele é um pró-fármaco, que após a biotransformação por enzimas esterases, origina o princípio ativo tenofovir – TFV (3), como mostra o Esquema 4.



**Esquema 4:** Reação enzimática com o FDT (4) para obtenção do TVF (3).

O TDF também recebe a denominação abreviada de bis(POC)PMPA, onde POC designa o diéster de isopropiloximetilcarbonil, enquanto o TFV refere-se ao PMPA, ou seja, (*R*)-9-[2-(fosfonilmetoxipropil)]adenina. Portanto, a conversão do TDF em TVF pode ocorrer via hidrólise enzimática do bis(POC)PMPA a mono(POC)PMPA e posteriormente a PMPA, respectivamente (Esquema 5) (CUNICO, GOMES e VELLASCO JUNIOR, 2008).



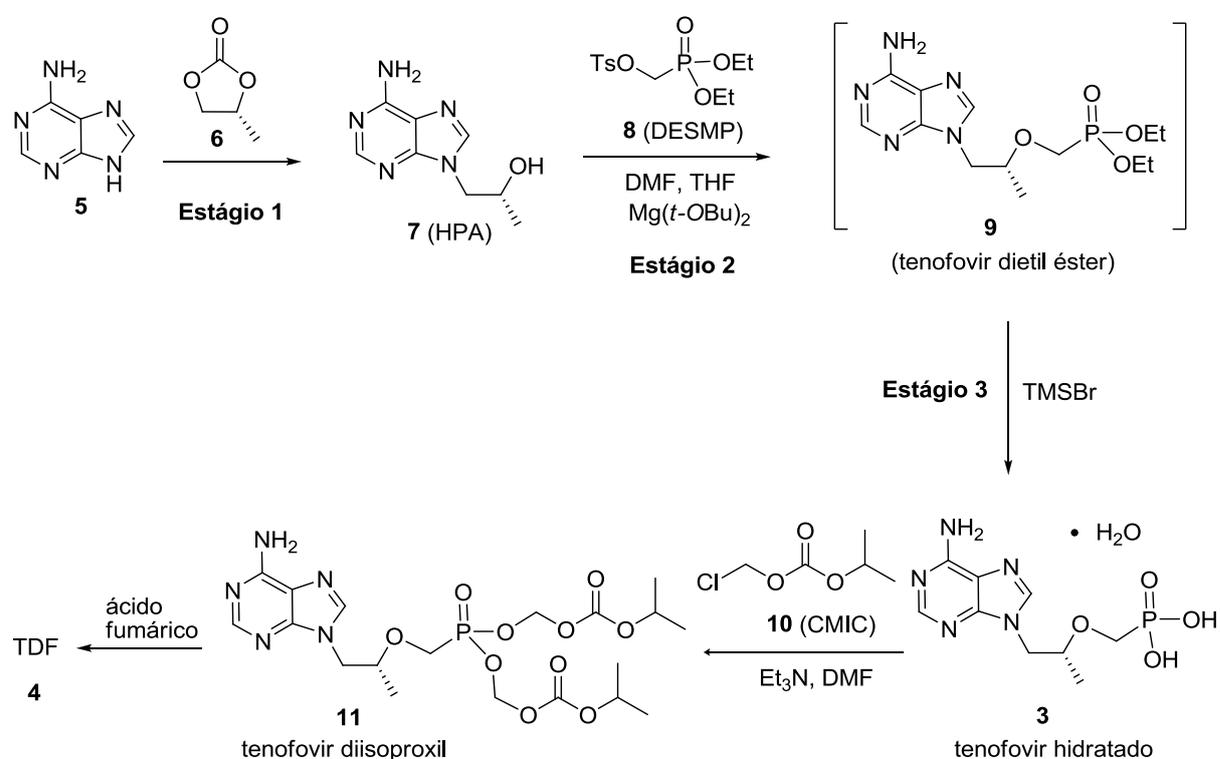
**Esquema 5:** Metabolismo, *in vivo*, do de bis(POC)PMPA.

Tanto o bis(POC)PMPA como PMPA, possui um centro estereogênico, do qual somente o enantiômero (*R*) é responsável pela ação biológica contra a RT do HIV-1 (BALZARINI et al., 1996). Uma característica adicional é que eles possuem, em vez do grupo fosfato, um grupo fosfonato, que é projetado para imitar o primeiro metabólito (monofosfato) dos nucleosídeos convencionais (KIM et al., 2011).

O fosfonato de PMPA (RIPIN et al., 2010), é um diânion em pH fisiológico e por conseguinte tem baixa permeabilidade nas membranas lipídicas. Para atravessar as mesmas, ele é comercializado na sua forma de pró-fármaco, mais hidrofóbica, ou seja, o bis(POC)-PMPA (HOSTETLER, 2009).

### 1.3.1 Via sintética para obtenção do tenofovir diisoproxil fumarato

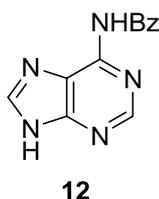
O TDF pode ser preparado por uma sequência de três estágios: i) a condensação da adenina (**5**) com (*R*)-propileno carbonato – RPC (**6**); ii) alquilação do resultante, (*R*)-9-(2-hidroxiopropil)adenina – HPA (**7**), com o dietil *p*-toluenosulfoniloximetanofosfonato – DESMP (**8**), e iii) clivagem do éster fosfonato funcionalizado (**9**), (HOUGHTON et al., 2010; RIPIN et al., 2010) (Esquema 6)



**Esquema 6:** Rota sintética para obtenção do tenofovir diisoproxil fumarato. (Fonte: Houghton et al., 2010; Ripin et al., 2010).

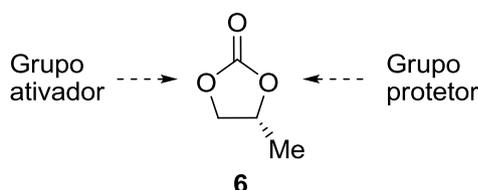
No primeiro estágio, **5** reage facilmente com **6** para formar o respectivo álcool (**7**). No segundo estágio, o HPA é convertido no ácido fosfônico (**3**), em uma sequência de duas reações: primeiro a alquilação com **8**, formando o dietil éster (**9**); seguida pela hidrólise com o TMSBr. Uma vez preparado, **3** é submetido a uma reação com o carbonato de clorometilisopropil – CMIC (**10**), para formar o tenofovir diisoproxil (**11**). Posteriormente, este é tratado com ácido fumárico para obter o sal de fumarato, ou seja, o TDF (terceiro e último estágio) (RIPIN et al., 2010; HOUGHTON et al., 2010).

Segundo Schultze et al. (1998), as primeiras abordagens sintéticas do TDF (HOLÝ e ROSENBERG, 1982; HOLÝ e MASOJIDKOVA, 1995) foram inadequadas para a obtenção em escala, e uma melhoria significativa na sua obtenção veio com a utilização do RPC (**6**) como um novo agente alquilante. Existem dados na literatura que sugerem o RPC como um eletrófilo apropriado para conseguir a total regioseletividade na posição N9 da *N*-benzoil-adenina – **12** (Figura 5).



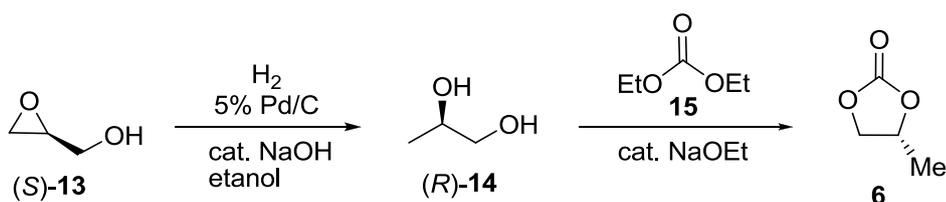
**Figura 5:** *N*-benzoil-adenina.

As vantagens adicionais do uso do RPC, é que ele serve como grupo ativador para a hidroxila (–OH) primária e ao mesmo tempo como um grupo protetor para a –OH secundária, como mostra a Figura 6.



**Figura 6:** Identificação dos grupos ativador e protetor do RPC.

O composto **6** teve sua síntese inicial realizada a partir do (*S*)-glicidol (**13**) por uma hidrogenação catalítica (5% Pd-C/EtOH/25psi H<sub>2</sub>/NaOH) para formar o (*R*)-1,2-propanodiol (SCHULTZE et al., 1998), (Esquema 7).

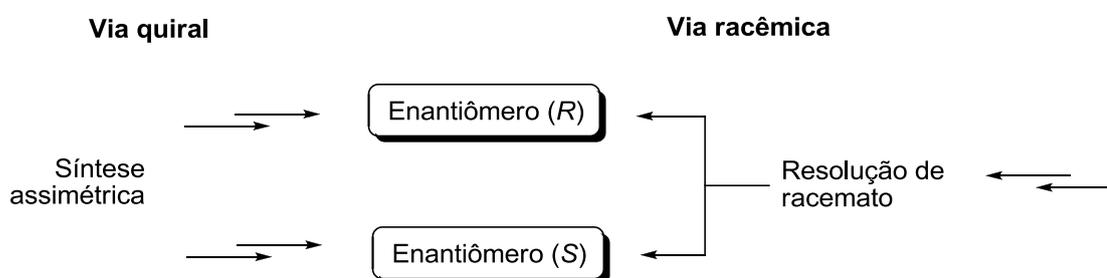


Essa mesma abordagem é mostrada na revisão publicada por Pinheiro, Antunes e Fortunak (2008), onde o RPC é proveniente do (*R*)-1,2-propanodiol (**14**), e este por sua vez tem como material de partida o (*S*)-glicidol (**13**), que é um reagente tóxico. Alternativamente o intermediário (*R*)-**14** pode ser obtido a partir de alcoóis racêmicos, não tóxicos, via resolução.

#### 1.4 Metodologias utilizadas para resolução de racematos

Nos últimos anos, grandes esforços têm sido feitos para a obtenção de substâncias enantiomericamente puras (SEP) e novas rotas enantiosseletivas têm sido estabelecidas para a preparação das mesmas, devido à importância destas nas áreas farmacêutica, agrícola, industrial e de alimentos (GARCÍA-URDUALES et al., 2011).

As principais metodologias para a obtenção de uma SEP seguem basicamente duas abordagens: a via quiral ou a via racêmica (Esquema 8).



**Esquema 8:** Metodologias para obtenção de um único enantiômero: a síntese enantiosseletiva e síntese racêmica (Fonte: Da Silva Junior et al., 2006; Adaptado).

A primeira delas consiste na síntese enantiosseletiva, também denominada síntese assimétrica, onde são empregados moléculas auxiliares ou catalisadores quirais com a finalidade de induzir a formação de novos centros estereogênicos.

Em contrapartida, a segunda abordagem envolve uma síntese racêmica que gera ambos os enantiômeros em quantidades equimolares, onde os mesmos podem ser resolvidos por vários métodos, dentre eles pode-se citar a cristalização, ou resolução espontânea, e a transformação em diastereoisômeros (ELIEL et al., 1994; BRANDS e DAVIES, 2006).

### 1.4.1 Separação de enantiômeros por cristalização ou resolução espontânea

Esse tipo de resolução é feito sem o uso de reagentes quirais e o racemato deve ser um conglomerado, ou seja, uma mistura mecânica equimolar de cristais das duas formas dos enantiômeros em uma única célula, isto é. (+) e (-) (DIAS e SOARES, 2009), sob as condições de cristalização (ELIEL et al., 1994; RODRIGUES, 2010), com mostra a Tabela 2.

**Tabela 2:** Formas cristalinas e propriedades de misturas enantioméricas\*.

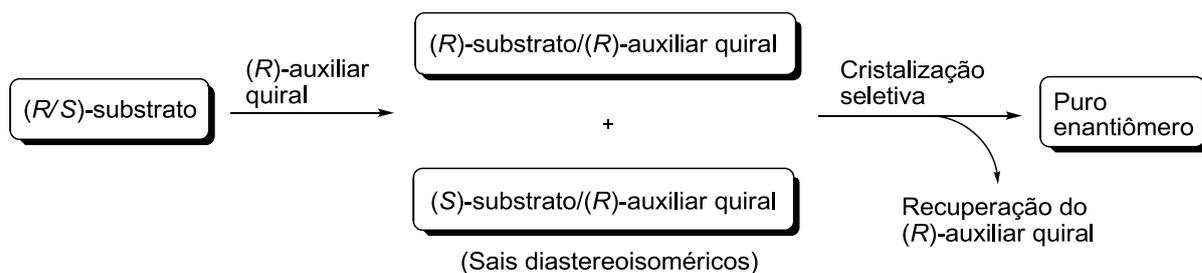
Cristais de enantiômeros	Composição	PF	Solubilidade
Conglomerado	Mistura 1:1 de cristais (+) e (-)**	Menor que (+) e (-)	Semelhante a (+) e (-) puros
Composto racêmico	Cela cristalina 1:1 (+/-)***	Sem correlação	Semelhante a (+) e (-) puros
Pseudoracemato	Mistura de (+/-);(+);(-)	Igual ou próximo (+) e (-) puros	Semelhante a (+) e (-) puros

\*Fonte: Dias e Soares, 2009 (Adaptado). \*\*(+/-) ou (-/-): Celas cristalinas compostas por moléculas de mesma quiralidade. \*\*\*(+/-): Cela cristalina composta de enantiômeros.

A chance de haver uma mistura exata 50:50 de dois enantiômeros é muito pequena e a existência de um leve desbalanceamento, < 1% do e.e., é suficiente para que os cristais do enantiômero em excesso possam induzir aos cristais vizinhos de mesmo sinal. Esse desbalanceamento no racemato é a gênese da resolução espontânea (ELIEL, et al., 1994, RODRIGUES, 2010).

### 1.4.2 Separação de enantiômeros via diastereoisômeros

Este tipo de resolução ocorre quando há a conversão de um racemato em uma mistura de diastereoisômeros. Nesta metodologia, o substrato a ser resolvido é tratado com um enantiômero de uma substância quiral – o agente de resolução, também chamado auxiliar quiral (FOGASSY et al., 2006), conforme mostra o Esquema 9 a seguir:.



**Esquema 9:** Transformação de um racemato em um conglomerado.

Ao término do processo o auxiliar é recuperado. Todavia, não é possível prever qual diastereoisômero vai cristalizar seletivamente. Por este motivo, é preciso ter em mãos ambos os enantiômeros do auxiliar quiral adotado.

### 1.5 Uso de auxiliares quirais na resolução de racematos

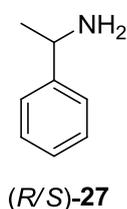
O uso de auxiliares quirais na obtenção de compostos enantiomericamente puros têm encontrado ampla aplicação para uma variedade de reações ao longo das últimas três décadas (SAIGO e SAKAI, 2006) e novos auxiliares quirais continuam a evoluir com frequência (XU-CHANG e CHUANG-YU, 2007). Alguns destes, descritos na literatura, são mostrados na tabela seguir:

**Tabela 3:** Alguns exemplos de auxiliares quirais básicos comuns utilizados na prática de resolução\*

Agentes de resolução para ácidos carboxílicos**			
R= OCH <sub>3</sub> <b>16</b> (quinina) R= H <b>17</b> (cinchonidina)	R= OCH <sub>3</sub> <b>18</b> (quinotoxina) R= H <b>19</b> (cinchotoxina)	<b>20</b> (S)-(-)-alfa-(1-naftil) etilamina	R= OCH <sub>3</sub> <b>21</b> (quinidina) R= H <b>22</b> (cinchonina)
<b>23</b> (1R,2S)-(-)-efedrina	<b>24</b> (1R,2R)-pseudoefedrina	<b>25</b> (1S,2S)-(+)-pseudoefedrina	<b>26</b> (S)-(-)-nicotina

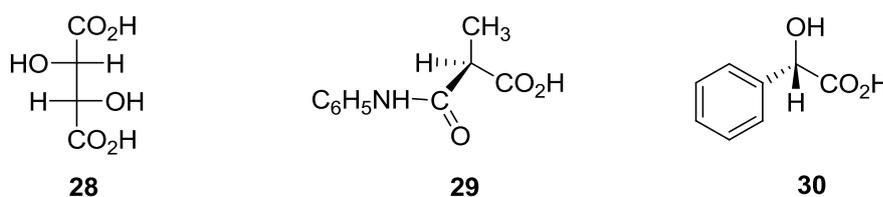
\*Fonte: Eliel et al. (1994); Saigo e Sakai (2006). \*\* Alguns de ocorrência natural e outros obtidos sinteticamente.

Vários alcalóides naturais, tais como quinina (**16**), cinchonidina (**17**), cinchonina (**22**) e nicotina (*S*)-(**26**) são frequentemente utilizados na resolução de ácidos recêmicos (BRANDS e DAVIES, 2006). Apesar destes compostos serem produtos naturais abundantes, eles ocorrem apenas na forma de um único enantiômero. Por causa disso, outros auxiliares quirais têm sido obtidos quimicamente (AMARANTE e COELHO, 2009), como é o caso da 1-feniletilamina (PEA-**27**), (Figura 7).



**Figura 7:** 1-Feniletilamina.

Os enantiômeros da PEA, (*R*)-**27** e (*S*)-**27**, são bastante versáteis e se adaptam bem a um grande número de reações, sendo obtidos via resolução racêmica pela utilização de ácidos quirais, tais como tartárico (**28**), carbamalático (**29**) ou mandélico (**30**) (HIROSE et al., 2008), (Figura 8).

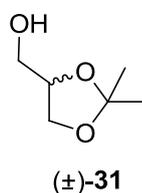


**Figura 8:** Ácidos tartárico (**28**), carbamalático (**29**) e mandélico (**30**).

### 1.5.1 Utilização dos enantiômeros da 1-feniletilamina como agentes de resolução

As formas enantioméricas (*R*)-(**27**) e (*S*)-(**27**) da PEA oferecem algumas vantagens quando utilizadas para formação dos sais diastereoisoméricos. Vale salientar ainda que ambos os enantiômeros deste auxiliar quiral são bem conhecidos (HIROSE et al., 2008; AMARANTE e COELHO, 2009; MERTEN, AMKREUTZ e HARTWIG, 2010).

Em revisões publicadas por Juaristi et al. (1998, 1999), são relatadas a aplicação das mesmas, entre os anos 1989 a 1998, na preparação de compostos enantiomericamente puros, auxiliar quiral, reagente na estereodiferenciação de substrato proquiral e como agentes de resolução. A utilização destes enantiômeros tem como princípio o fato dos mesmos serem mais baratos e não apresentam toxicidade (JUARISTI et al., 1998). Estes mesmos compostos foram muito utilizados por Pallavicini et al. (1994; 1996, 2000, 2001) em vários trabalhos para resolução do 2,3-isopropilideno glicerol, também conhecido como solketal ( $\pm$ )-**(31)**, Figura 9:



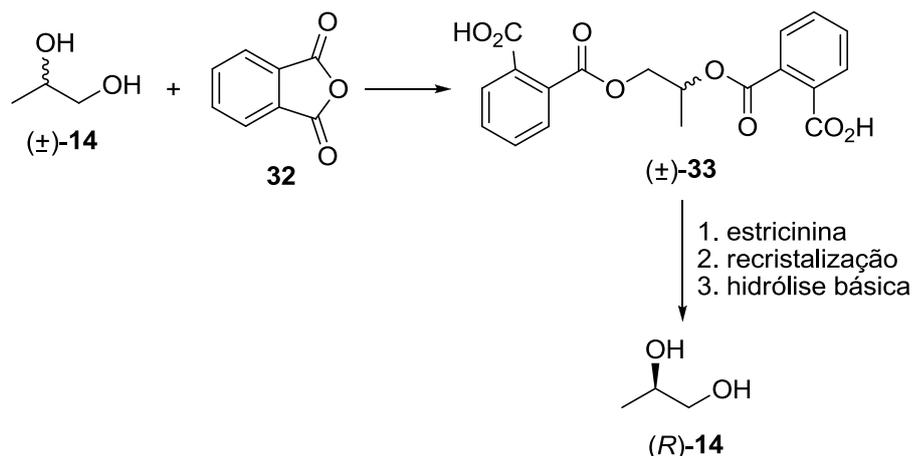
**Figura 9:** 2,3-Isopropilideno glicerol.

## 1.6 Resolução de alcoóis racêmicos via dessimetrização

Os alcoóis enantoméricos pertencem a uma classe interessante de compostos, devido à possibilidade de formar ligações de hidrogênio inter- e intramolecular (HAUFA e CZARNECKIL, 2009). A resolução destes álcoóis têm sido muito explorada, tanto na catálise química, como na biocatálise (MOTA, SILVA e GONÇALVES, 2009; BEATRIZ, ARAÚJO e LIMA, 2011), e oferece uma tática valiosa para obter os puros enantiômeros (RODRIGUES, 2010).

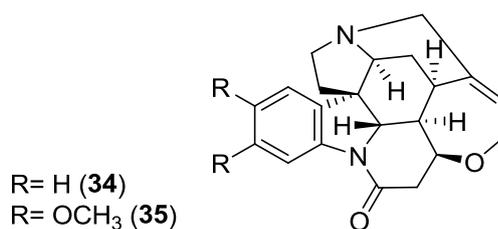
Há quatro décadas atrás a maioria dos alcoóis que requeriam resolução eram transformados em ftalatos de hidrogênio (ésteres ácidos) e posteriormente convertidos em sais diastereoisoméricos pela reação com um alcalóide – o qual atua como auxiliar quiral (ELIEL, et al., 1994; FOGASSY et al., 2006), método este, denominado dessimetrização.

O uso da dessimetrização, ainda é bem aceito na atualidade para obtenção de dióis quirais devido o seu baixo custo. Esta metodologia está relacionada aos trabalhos de Norula (1975), onde o mesmo obteve o (*R*)-1,2-propanodiol (*R*)-**(14)**, como mostra o Esquema 10 a seguir:



**Esquema 10:** Dessimetriação do 1,2-propanodiol via formação de diastereoisômeros.

A dessimetriação mostrada acima foi realizada usando biftalato  $(\pm)\text{-33}$ , derivado de  $(\pm)\text{-14}$ , com estriquina (**34**) (Figura 10), em acetona (NORULA, 1975).

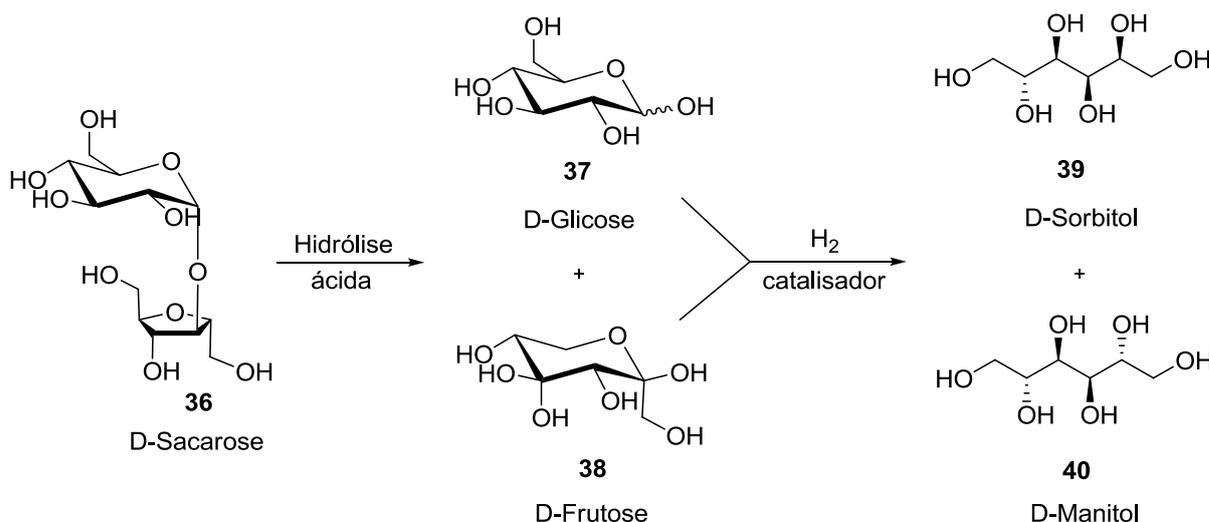


**Figura 10:** Estriquina (**34**) e brucina (**35**).

O composto  $(\pm)\text{-33}$  foi obtido por Judas, Fradet e Maréchal (1983), porém o mesmo foi utilizado apenas na preparação de poliésteres.

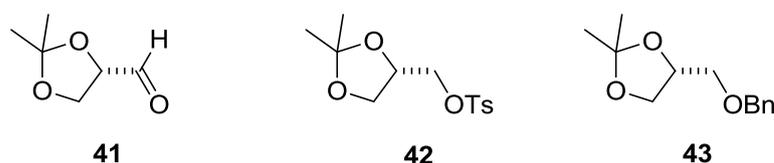
### 1.7 Desidratação do D-manitol

Outra abordagem na acessibilidade aos compostos quirais é a utilização do D-manitol (**40**), devido o mesmo ser um excelente material de partida para síntese de blocos de construção quirais (*chiral building blocks*) e útil na obtenção de diversos compostos enantiomericamente puros (DOBOSZEWSKI e HERDERWIJN, 2011). Ele é obtido industrialmente a partir da mistura de D-sorbitol (**39**)/D-manitol, que por sua vez é obtida pela hidrogenação do açúcar invertido, mistura comercial de D-glicose (**37**) e D-frutose (**38**), derivada da D-sacarose (**36**) (BEATRIZ, ARAÚJO e LIMA, 2011), (Esquema 11).



**Esquema 11:** Obtenção da D-manitol pela hidrólise da D-Sacarose.

Tipicamente, o 1,2-isopropilideno glicerol ( $\pm$ )-**31**, já mencionado aqui anteriormente, mais especificamente sua forma (*S*), e seus derivados, (*S*)-**42** e (*S*)-**43**, são obtidos pela redução do gliceraldeído acetonídeo (*S*)-(**41**) (Figura 11), com posterior manipulação do grupo hidroxila livre em (*S*)-**31**, como mostrado na Figura 9 (p. 33).

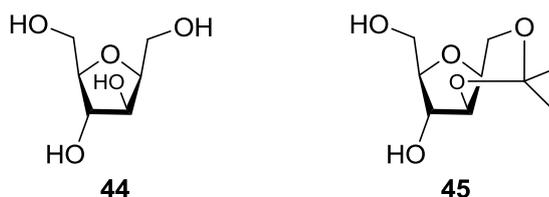


**Figura 11:** Derivados do D-manitol.

Todavia, a forma *R* gliceraldeído acetonídeo (*R*)-(**41**) pode ser elaborado a partir do L-manitol, porém o alto preço deste limita sua aplicação. Alternativamente, ele pode ser obtido a partir da L-arabinose, ainda assim este procedimento é muito laborioso (DOBOSZEWSKI e HERDERWIJN, 2011).

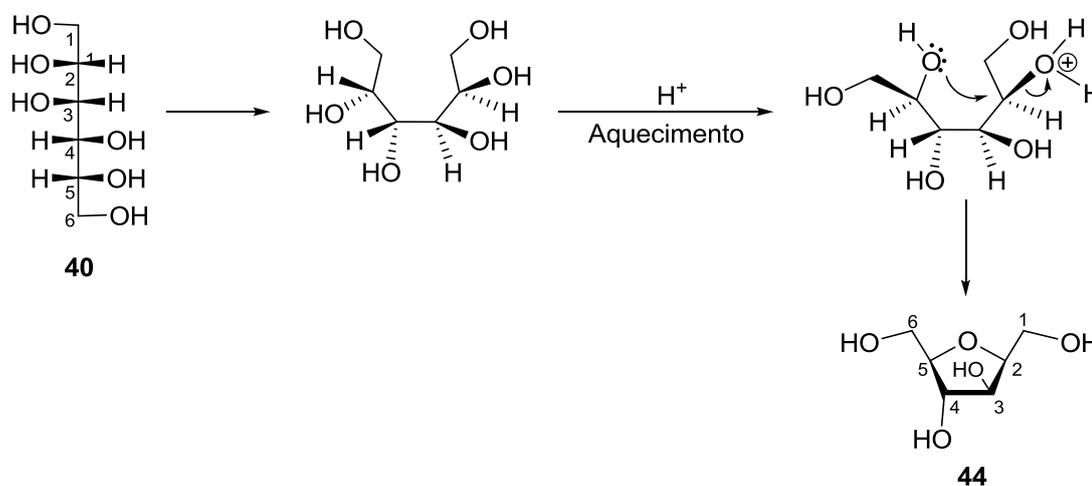
Segundo Doboszewski e Herderwijn (2011), alguns cuidados devem ser tomados durante a preparação dos isopropilidênicos gliceróis quirais, pois a racemização pode tomar várias posições, através de migração da função cetálica, mesmo na presença de vestígios de ácidos. E por causa disso, a série destes compostos, com configuração oposta, é obtida a partir de L-serina ou do ácido ascórbico (BEATRIZ, ARAÚJO e LIMA, 2011).

Outro composto quiral obtido a partir do D-manitol é o 2,5-anidro-D-glucitol (**44**). Ele é considerado como C-glicosídeo derivado da D-arabinose e pode ser obtido na sua forma isopropilidênica (**45**) (Figura 12), porém com baixo rendimento (DOBOSZEWSKI, 1997).



**Figura 12:** 2,5-Anidro-D-glucitol (**44**) e sua forma isopropilidênica (**45**).

Alternativamente, **44** pode ser elaborado pela ciclização (desidratação) do D-manitol (**40**), em meio ácido usando quantidades catalíticas deste último (DOBOSZEWSKI e SIQUEIRA, 2010), como mostra o esquema a seguir:



**Esquema 12:** Desidratação do D-manitol.

O interesse em **44** se deve ao fato da possibilidade de usar este para obter novos análogos antiviral ou anticâncer (DOBOSZEWSKI e SIQUEIRA, 2010).

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Geral

Racionalizar o processo de obtenção do composto quiral (*R*)-1,2-propanodiol (*R*)-(14) pela dessimetrização dos alcoóis 1,2-propanodiol ( $\pm$ )-(14) e 1,2-isopropilideno glicerol ( $\pm$ )-(31) para utilizá-lo na síntese de intermediários do agente anti-HIV tenofovir, e obter derivados do D-manitol através da desidratação (ciclização) do mesmo.

### 2.2 Específicos

a) Sintetizar os hemiésteres, ( $\pm$ )-33 e outros, a partir do 1,2-propanodiol com anidrido ftálico (maléico, naftálico);

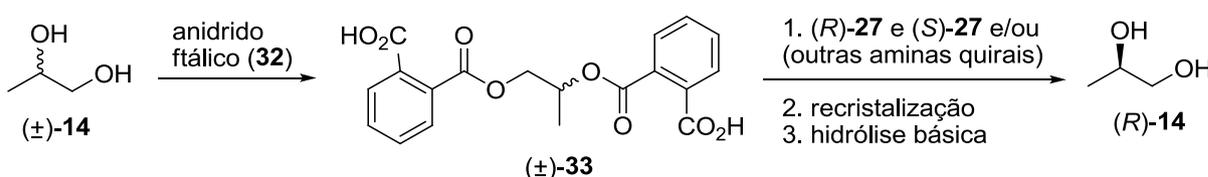
b) Preparar os sais diastereoisoméricos usando os enantiômeros da 1-feniletilamina (*R*)-(27) e (*S*)-(27);

c) Estabelecer as condições adequadas para cristalização seletiva dos sais acima mencionados;

d) Avaliar o grau de excesso diaestereoméricos usando RMN e/ou polarímetro;

e) Verificar as condições de obtenção dos enantiômeros puros pela repetição dos procedimentos *c* e *d*;

f) Obter o enantiômero (*R*)-14 pela hidrólise básica e recuperar o auxiliar quiral para ser reutilizado, conforme Esquema 13.

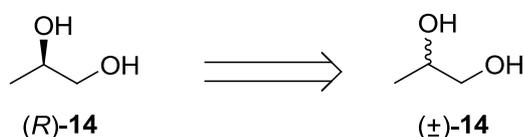


**Esquema 13:** Dessimetrização do 1,2-propanodiol via formação de sais diastereoisoméricos a partir de hemiésteres ácidos com aminas quirais.

Este esquema foi inicialmente modificado devido ao fato que alguns dos sais diastereoisoméricos não serem cristalizáveis.

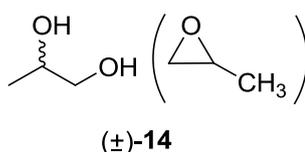
### 3 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

O (*R*)-1,2-propanodiol, (*R*)-**14**, é o substrato principal deste trabalho, destarte, essa molécula pode ser obtida empregando o 1,2-propanodiol racêmico ( $\pm$ )-(**14**), também conhecido como propilenoglicol (Esquema 14), o qual é um produto químico não tóxico, de grande demanda e amplamente utilizado para obtenção de vários produtos, desde alimentícios, anticoagulantes, detergentes líquidos, farmacêuticos, entre outros.



**Esquema 14:** (*R*)-1,2-propanodiol a partir do seu racemato

Atualmente, a produção comercial de ( $\pm$ )-**14** é realizada principalmente através da hidrogenação do óxido de propileno (epoxipropano) (HUANG et al., 2008), (Figura 13).



**Figura 13:** 1,2-Propanodiol (forma epoxipropano)

A possível obtenção de (*R*)-**14** pode ser feita pela dessimetriação do seu racemato ( $\pm$ )-**14** via resolução química pela formação de diastereisômero. Para isso foram utilizados os enantiômeros (*R*) e (*S*) da 1-feniletilaminas como agentes de resolução. Este trabalho foi realizado para verificação da atividade detas aminas frente ao composto ( $\pm$ )-**33**, o qual pode ser preparado usando os compostos ( $\pm$ )-**14** e **32**, que são produtos encontrados no mercado nacional.

Por intermédio de uma doação de reagentes efetuada pelo Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Pernambuco (IFPE), estando incluso nestes o alcalóide brucina (**35**, R= OCH<sub>3</sub>), e sabendo-se que este não foi usado

anteriormente para dessimetriação do 1,2-propanodiol, ele foi utilizado para este fim por ser menos tóxico e possuir semelhanças estruturais à estricnina (**34**, R=H).

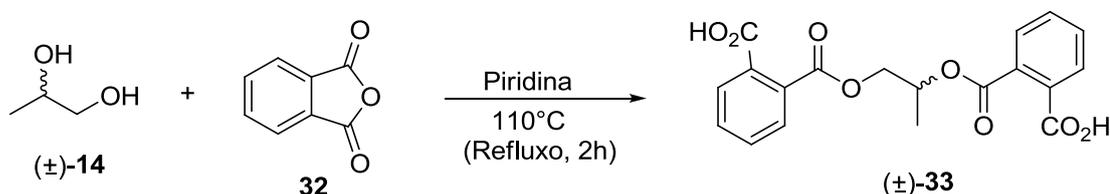
O (*R*)-1,2-propanodiol (**14**) obtido foi submetido a uma reação com o carbonato de dietila (**15**), sob catálise básica (metóxido de sódio), para obter o RPC (**6**) através de uma transesterificação simples em meio básico, como foi mostrado anteriormente no Esquema 7 (p. 28). O RPC é um dos possíveis eletrófilos para alquilar a adenina (**5**) ou os derivados desta, como **12**, o qual mostra solubilidade muito melhor que àquela.

Desta forma, o primeiro passo deste projeto foi a preparação dos ésteres ácidos a partir dos respectivos alcoóis: 1,2-propanodiol e o 2,3-isopropilideno glicerol, para serem empregados posteriormente, juntamente com as aminas em questão, na formação dos sais diastereoisoméricos.

### 3.1 Estudos sintéticos visando obtenção dos ( $\pm$ )-hemiósteres

#### 3.1.1 Síntese do 1,2-propanodiol biftalato ( $\pm$ )-(**33**)

Dando início ao nosso planejamento sintético, obtivemos o 1,2-propanodiol biftalato, ( $\pm$ )-(**33**), empregando o método de Judas e colaboradores (1983). Conforme mostra o Esquema 15, o tratamento de 1 equivalente de 1,2-propanodiol ( $\pm$ )-(**14**) com 2 equivalentes de anidrido ftálico (**32**), em piridina forneceu ( $\pm$ )-**33**.



**Esquema 15:** Obtenção do 1,2-propanodiol biftalato ( $\pm$ )-(**33**).

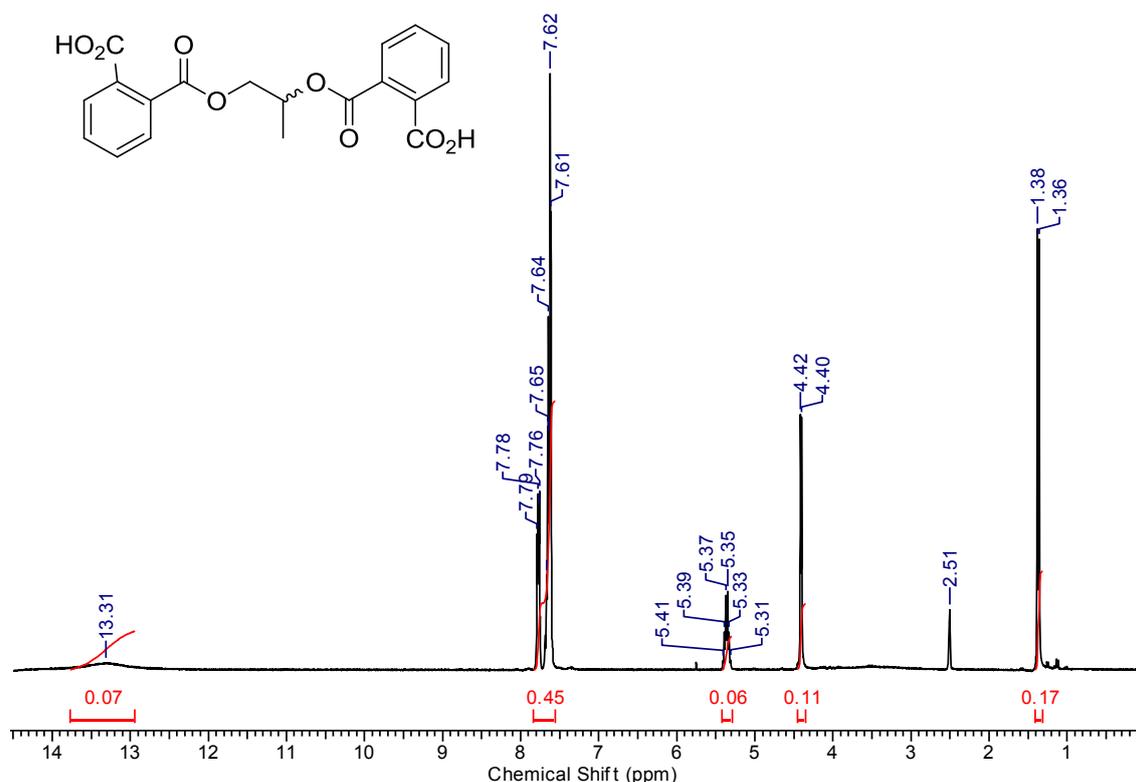
A princípio procedemos com a mistura reacional utilizando somente agitação magnética durante 24 horas, em temperatura ambiente (Tabela 4, entrada 1). Em uma segunda abordagem a mistura foi submetida a uma temperatura aproximadamente a 110°C durante duas horas, fornecendo ( $\pm$ )-**33** com 46,5% de rendimentos (Tabela 4, entrada 2).

**Tabela 4:** Condições reacionais testadas para obtenção de (±)-**33**.

Entrada	Condições		Resultados
	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	25	24	40
2	110	2	46,5

Para esta reação, Judas e colaboradores (1983) reportam rendimentos de 45%. Considerando o rendimento obtido por estes autores, ponderamos que o nosso rendimento mais modesto obtido na preparação de (±)-**33**, ou seja, 46,5%, não leva em consideração às perdas ocorridas nos processos de extração do produto bruto quanto a remoção da piridina, o qual pode ser otimizado ainda mais.

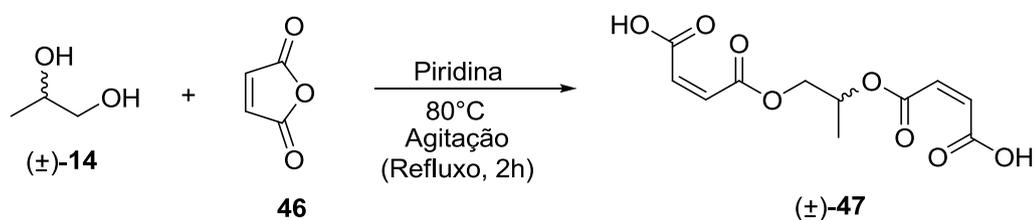
De posse do produto (±)-**33**, foi realizada sua caracterização pela análise dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$ , onde observamos o aparecimento da ressonância dos hidrogênios do grupo metila em  $\delta$  1,37 (dubleto, 3H,  $J= 6$ ); dos hidrogênios metilenos em  $\delta$  4,41 (dubleto, 2H,  $J= 6$ ); do hidrogênio metino, em  $\delta$  5,41-5,31 (multiplete, 1H,  $J= 6$ ); dos hidrogênios aromáticos em  $\delta$  7,61-7,78 (multiplete, 8H,  $J= 3$ ,  $J= 6$ ), e do hidrogênio carbonílico em  $\delta$  13,31 conforme a Figura 14:

**Figura 14:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO) do 1,2-propanodiol biftalato (±)-**(33)**

Enquanto que no espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ , verificamos o aparecimento do sinal em  $\delta$  168,49, referente aos carbonos desblindados dos grupos carbonilas.

### 3.1.1.1 Tentativas para obter outros hemiésteres

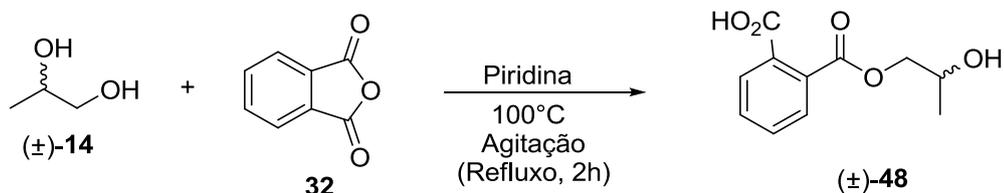
Utilizando-se do mesmo procedimento descrito por Judas e colaboradores (1983) para a obtenção do ( $\pm$ )-**33**, foi feita uma reação condizente com aquela descrita por estes autores, usando-se 1 equivalente de ( $\pm$ )-**14** e 2 equivalentes do anidrido maléico (**46**) na tentativa de obter o éster ( $\pm$ )-**47** (Esquema 16):



**Esquema 16:** Tentativas de obter éster ( $\pm$ )-**47**.

O resultado desta reação foi uma mistura homogênea, viscosa de coloração marrom intenso, a qual foi impossível de purificar e, por conseguinte não foi mais ensaiada.

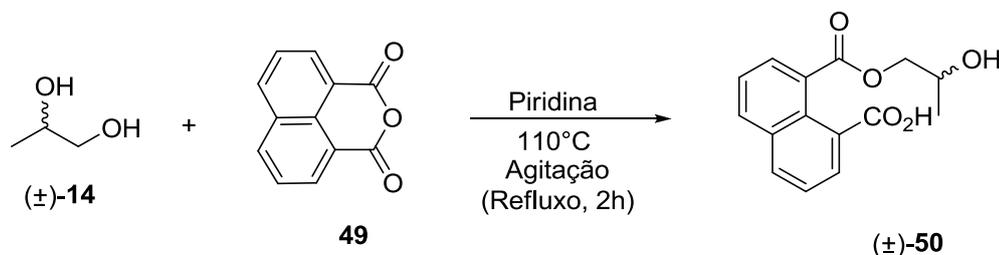
Pelo mesmo procedimento descrito anteriormente, tentamos obter o monoftalato de 1,2-propanodiol ( $\pm$ )-(**48**). Partimos então de uma mistura reacional de 1:1 em equivalentes entre o diol ( $\pm$ )-**14** e o anidrido ftálico (**32**) (Esquema 17).



**Esquema 17:** Tentativas de obter o monoftalato de 1,2-propanodiol ( $\pm$ )-**48**.

Esta reação resultou em uma mistura homogênea de coloração amarela e viscosa, a qual não cristalizou, e com isso acumulamos, mas um resultado negativo.

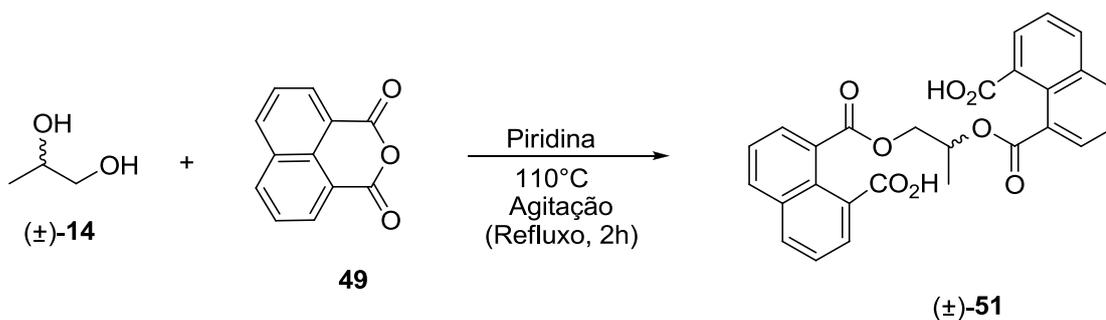
Ávidos pela obtenção de outros ésteres, de preferência sólidos, tentamos outra reação utilizando 1 equivalente do diol ( $\pm$ )-**14** e 1 equivalente do anidrido 1,8-naftálico (**49**) (Esquema 18).



**Esquema 18:** Tentativas de obter o éster ( $\pm$ )-**50**.

Os motivos pelos quais fomos levados a utilizar este anidrido se devem ao fato dele conter um anel aromático a mais em conjugação aos grupos carbonilas, e também devido o mesmo possuir uma maior massa molar. De sorte que a possibilidade de obter um éster sólido do mesmo ser muito melhor comparado aos outros já utilizados. Destarte, fomos motivados a continuar com o procedimento descrito anteriormente. Infelizmente, a formação de um substrato pastoso de cor marrom claro não foi plausível com o esperado. Mesmo assim, ainda insistimos com a mistura reacional por mais duas horas em temperatura de 150°C, mas não houve progresso significativo.

No desejo de obter outro éster sólido, repetimos a mesma reação anterior, agora utilizando 1 equivalente de ( $\pm$ )-**14** para 2 equivalentes do anidrido (**51**), como mostra o Esquema 19:



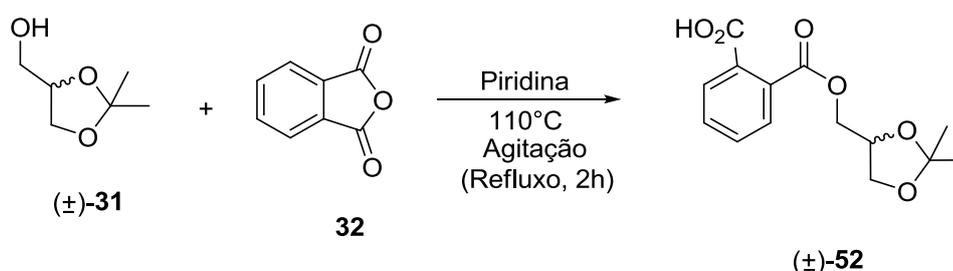
**Esquema 19:** Tentativas de obter o éster ( $\pm$ )-**51**.

E mais uma vez o produto não apresentou cristalização e obtivemos apenas um substrato pastoso de coloração amarelo intenso.

### 3.1.2 Síntese do monoftalato de isopropilideno glicerol ( $\pm$ )-(52)

Com a finalidade de obter ( $\pm$ )-(52), foi utilizado o procedimento descrito por Pallavincini e colaboradores (1994, 1996).

Em princípio uma mistura reacional, na proporção de 1:1 em equivalentes, do isopropilideno glicerol, solketal ( $\pm$ )-(31) e anidrido ftálico (32), em piridina (seca), foi submetida a temperatura de 110°C por duas horas (Esquema 20).



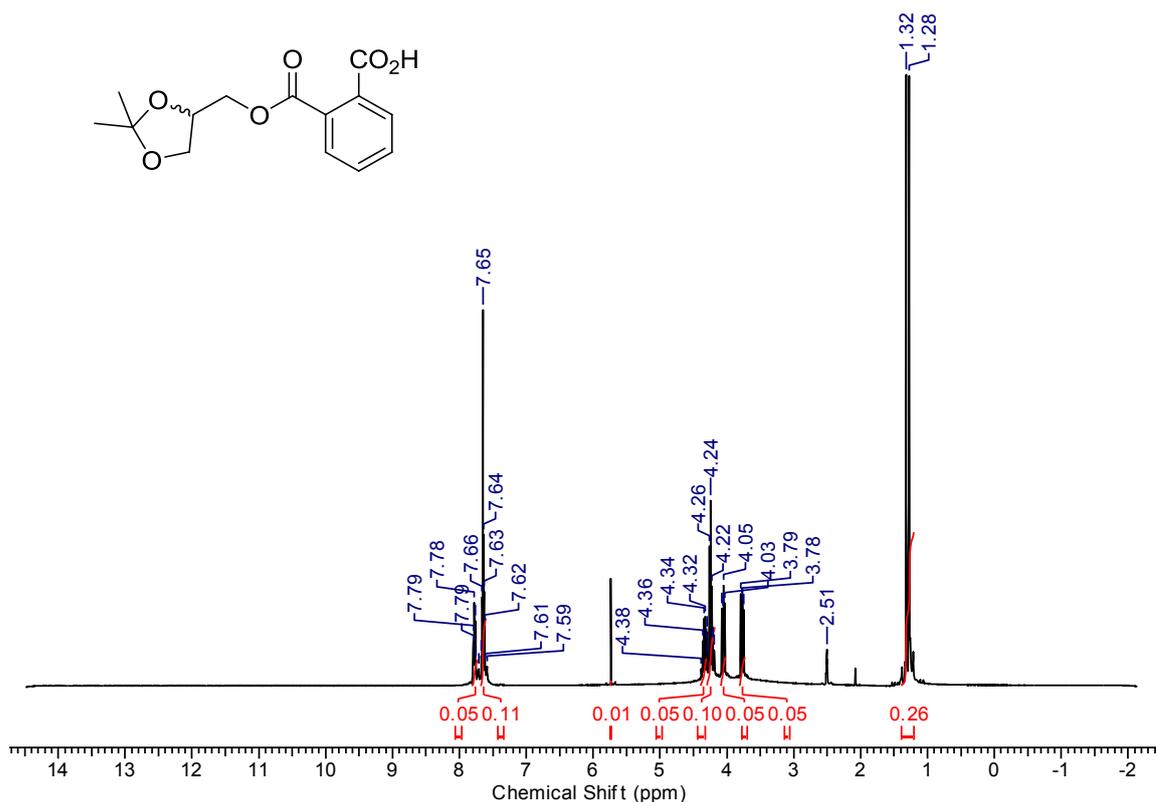
**Esquema 20:** Obtenção do monoftalato de isopropilideno glicerol ( $\pm$ )-(52).

O produto obtido, um óleo viscoso de cor marrom intenso, forneceu rendimento de 63,5%. A mesma reação foi repetida em temperatura ambiente sob agitação constante por um período de 24 horas e o rendimento foi de 76,9%. A estrutura de ( $\pm$ )-52 foi confirmada pela análise dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$ .

No RMN  $^1\text{H}$ , observamos os seguintes sinais: dos dois grupos metila em  $\delta$  1,28 e 1,32 (dois singletos, 6H), outros sinais importantes ocorrem em  $\delta$  3,765 (duplo-dublete – *dd*, 2H,  $J= 6$ ) e  $\delta$  4,045 (*dd*, 2H,  $J= 6$ ) correspondentes aos hidrogênios metilênicos, e em  $\delta$  7,61-7,79 (multiplete – *m*, 4H) aos aromáticos.

O sinal correspondente ao hidrogênio ácido não aparece no espectro de RMN  $^1\text{H}$ , porém, este pôde ser confirmado através do espectro e RMN  $^{13}\text{C}$  onde é identificado o grupo funcional carboxila.

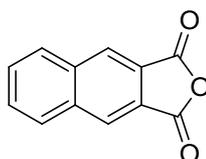
No RMN  $^{13}\text{C}$ , verificamos o aparecimento do sinal em  $\delta$  168,02, referente aos carbonos dos grupos de carbonilas ácidos.



**Figura 15:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO) do 2,3-isopropilideno glicerol ( $\pm$ )-**52**

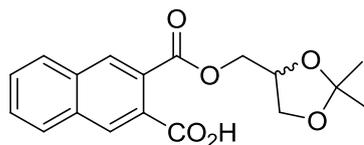
Na tentativa de diferenciar os deslocamentos químicos de ( $\pm$ )-**52**, utilizou-se uma mistura equimolar do mesmo com a  $\gamma$ -ciclodextrina submetidos a uma frequência 300 MHz. O uso da  $\gamma$  em vez da  $\beta$ -ciclodextrina (mais usual) se deve ao tamanho considerado de ( $\pm$ )-**52**, e ainda pelo fato da frequência insuficiente do aparelho. Todavia, não foi possível ver nenhuma duplicação de sinais nos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$ . Logo, a  $\gamma$ -ciclodextrina não diferencia os dois enantiômeros.

Em um segundo trabalho, Pallavicini et al. (2001), obtiveram outro hemiéster com características de interesse para nosso trabalho. Partindo também do isopropilideno glicerol ( $\pm$ )-**31** e anidrido 2,3-naftálico (**53**) (Figura 16). Eles obtiveram o composto ( $\pm$ )-**54** (Figura 17).



**53**

**Figura 16:** Anidrido 2,3-naftálico (**53**)

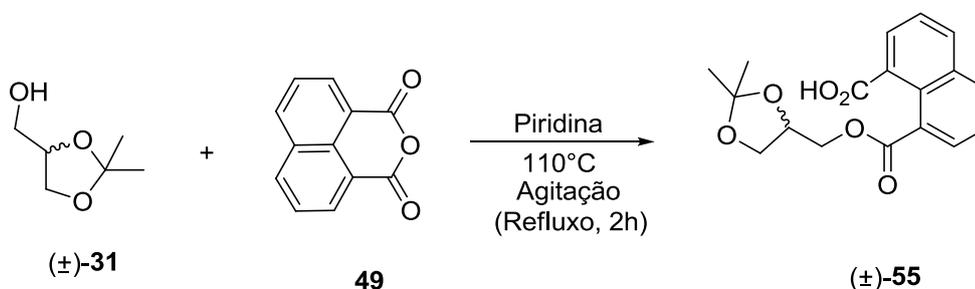


(±)-54

**Figura 17:** Ftalato de anidrido 2,3-naftálico (±)-(54)

Diferentemente de (±)-52, Esquema 20 (p. 43), que é oleoso; (±)-(54) é sólido, o que pode ser um fator importante para sua utilização quanto à obtenção do seu sal diastereoisomérico. Com base nestes aspectos, e pelo fato do anidrido 53, Figura 16 (p. 44), utilizado para obter o éster (±)-(54), possuir um segundo anel aromático e alto peso molecular, optamos em repetir o procedimento sintético de (±)-(54), com algumas modificações, na tentativa de chegarmos ao seguinte hemiéster (±)-55.

Partimos então do isopropilideno glicerol (±)-(31), porém em vez do anidrido 53, usamos o anidrido 1,8-naftálico (49), pela disponibilidade deste em nosso laboratório (Esquema 21):

**Esquema 21:** Tentativas de obter o ftalato 1,8-naftálico (±)-(55).

Traçamos um paralelo com a obtenção do (±)-(54) e fomos levados a endossar as conclusões reportadas por Pallavicini e colaboradores (2001) no tocante a tentativa de obtenção do hemiéster (±)-(55). Segundo os mesmos, tal propósito foi prontamente descartado considerando a instabilidade intrínseca do hemiésters derivado de 49. A metodologia empregada por estes autores mostra excelentes resultados somente quanto ao uso de substratos contendo anéis aromáticos conjugados ao grupamento funcional como no caso do composto (±)-54, em que os e.e. obtidos ficaram acima de 90%.

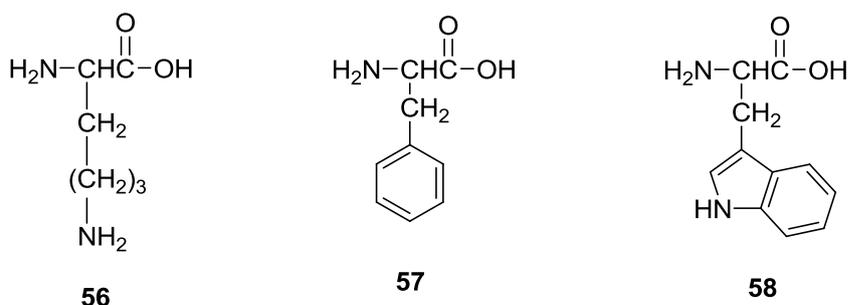
### 3.2. Estudos sintéticos visando à obtenção dos sais diastereoisoméricos

A utilização de compostos quirais amínicos, como agentes de resolução em química orgânica, se tornou uma ferramenta muito útil tanto para a pesquisa laboratorial, quanto em processos industriais (SONTAKKE e YADAV, 2010).

A importância geral destes compostos é bem reconhecida hoje em dia e seu uso, especialmente na indústria farmacêutica, tem aumentado cada vez mais, devido a alta demanda por auxiliares quirais quimicamente enantiopuros (MERTEN, AMKEUTZ e HARTWIG, 2010).

#### 3.2.1 Utilização de aminoácidos como agentes de resolução

Devido à acessibilidade dos aminoácidos (BRANDS e DAVIES, 2006), e a utilização dos mesmos, como agentes de resolução no campo da síntese enantiosseletiva, foram testadas as condições para obtenção dos seus respectivos derivados ésteres. Destarte, foram utilizados os seguintes aminoácidos: lisina (**56**), fenilalanina (**57**) e triptofano (**58**), (Figura 18), como auxiliares quirais.



**Figura 18:** Aminoácidos ensaiados como auxiliares quirais.

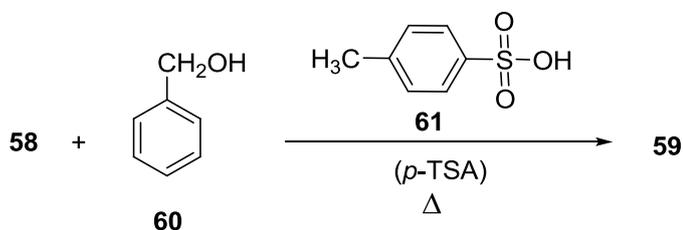
Lisina tem dois grupos –NH<sub>2</sub> o que a torna bem básica. Um dos grupos deve ser protonado, deixando o outro potencialmente disponível para reagir com os grupos de carboxila presentes em (±)-**33**, desta forma poderia esperar a formação dos diastereoisômeros potencialmente cristalinos. Novamente o material cristalino não foi obtido.

Visando acesso ao L-triptofano (**58**), foi feita uma tentativa de obter o seu derivado éster benzílico (**59**) (Figura 19).



**Figura 19:** Éster benzílico de L-triptofano.

Pela repetição do procedimento, conhecido e publicado, mostrado no Esquema 22 (LERNER, 1993), onde o produto cristalizou da mistura.



**Esquema 22:** Obtenção do éster benzílico de L-triptofano (**59**).

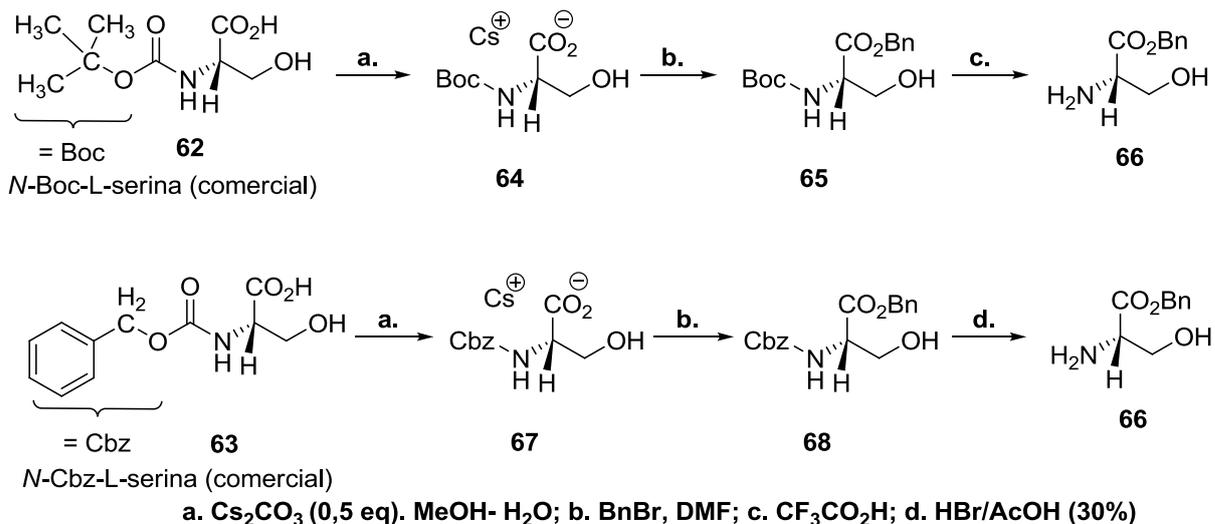
Repetimos o mesmo procedimento, mas inesperadamente nenhum material cristalino foi obtido.

Na tentativa de aplicar a *N*-*tert*-butiloxicarbonil-L-serina (**62**) e a *N*-benziloxicarbonil-L-serina (**63**), (Figura 20),



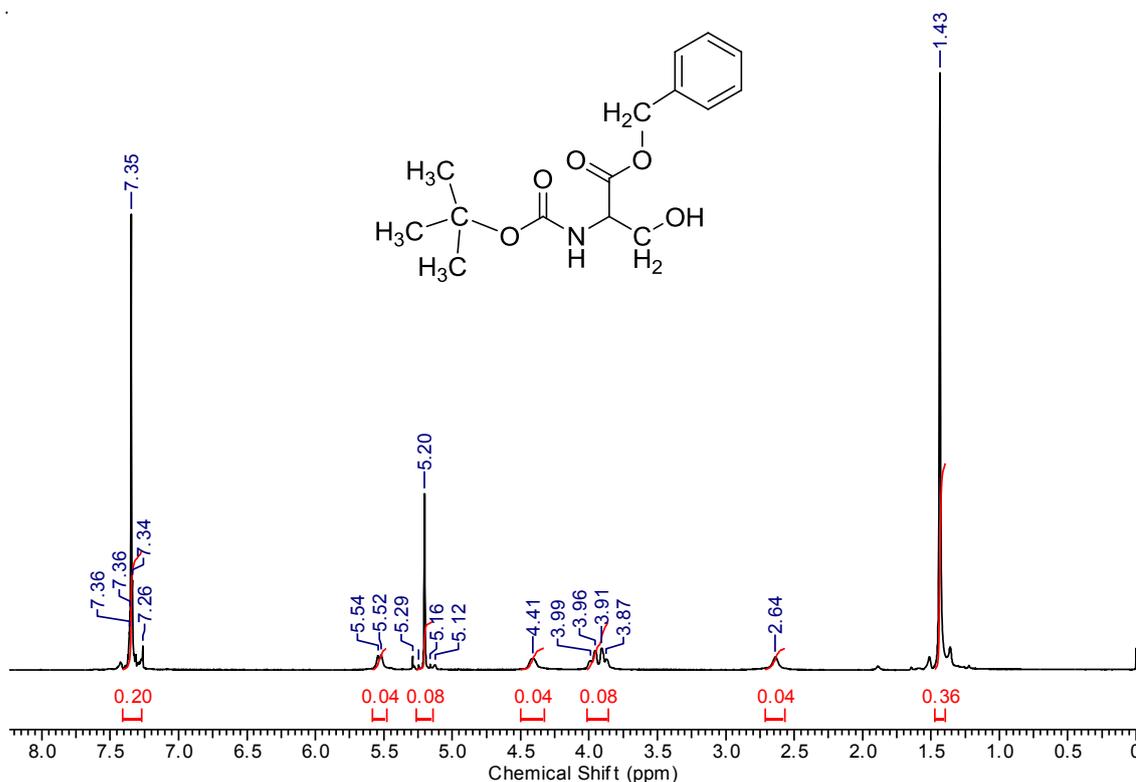
**Figura 20:** *N*-*tert*-butiloxicarbonil-L-serina (**62**) e da *N*-benziloxicarbonil-L-serina (**63**).

foi feita a benzilação de Boc-L-Serina (**62**) e de Cbz-L-serina (**63**) usando as condições mostradas no Esquema 22. Os intermediários **64** e **67** foram preparados pela neutralização do grupo de carbonila na *N*-Boc-L-serina (**62**) e na *N*-Cbz-L-serina (**63**) *in situ*. A adição de BnBr àqueles forneceu os ésteres **65** e **68**, com rendimentos de 92% e 89%, respectivamente (Esquema 23).



**Esquema 23:** Rotas alternativas para obtenção do éster de L-serina (**66**).

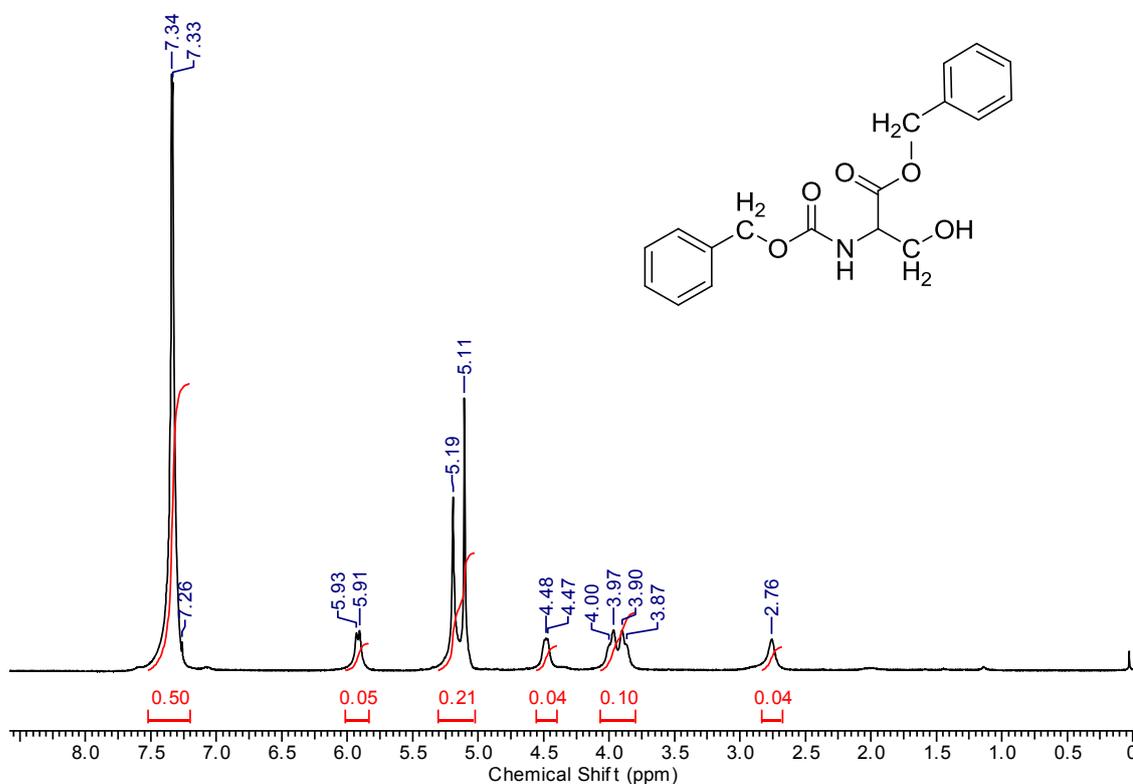
A Figura 21 representa o espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **65**, onde podem ser observados os sinais correspondentes aos três grupos metilas em  $\delta$  1,43 (s, 9H); ao hidrogênio hidroxílico em  $\delta$  2,64 (s, 1H); aos hidrogênios  $\beta$  benzílicos à serina em  $\delta$  3,935 (dd, 2H,  $J = 12$ ); aos hidrogênios benzílicos em  $\delta$  5,20 (s, 2H); e aos hidrogênios aromáticos em  $\delta$  7,34-7,36 (m, 5H).



**Figura 21:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do éster benzílico de *N*-Boc-L-serina (**65**).

No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de **65** foi observado um sinal em  $\delta$  170,71 correspondente ao carbono quaternário da carbonila.

O éster de *N*-Cbz-L-serina (**68**), também foi caracterizado por RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$  e seus espectros são semelhantes aos de *N*-Boc-L-serina (**65**). Como mostra a Figura 22, em **68** não há sinal de metilas; porém, os hidrogênios benzílicos aparecem em dois singletos um em  $\delta$  5,91 (2H) e o outro em  $\delta$  5,93 (2H). Além do mais, os hidrogênios aromáticos, aparecem aqui com maior intensidade, haja vista à presença de um segundo anel aromático (*m*, 10H).



**Figura 22:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do éster benzílico de *N*-Cbz-L-serina (**68**).

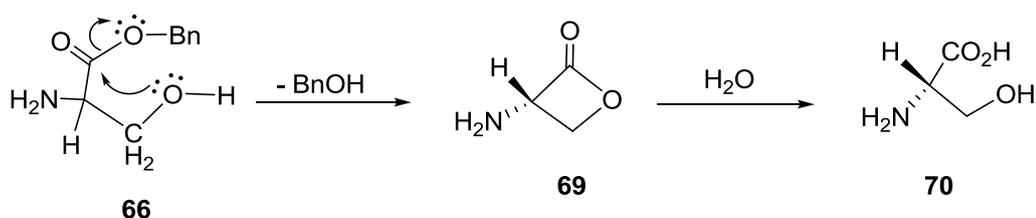
No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de **68**, foi observado um sinal em  $\delta$  170,40 condizente com o mesmo sinal apreendido em **65**.

Dando continuidade com a exposição dos resultados, podemos salientar que o carbonato de cério (base fraca) desprotona apenas o grupo de carboxila, deixando o grupo  $-\text{CH}_2\text{OH}$  intacto, isto é, formando apenas um sítio nucleofílico que reage com brometo de benzila, fornecendo o produto **65** (ou **68**) com alto rendimento. Em seguida, o grupo *N*-Boc de **65** (ou o *N*-Cbz de **68**) é removido pelo tratamento com o

ácido trifluoracético (ou ácido HBr/AcOH: 30%, no caso de **68**) deixando o grupo –NH<sub>2</sub> livre, após neutralização usando resina de troca catiônica básica, formando **66**.

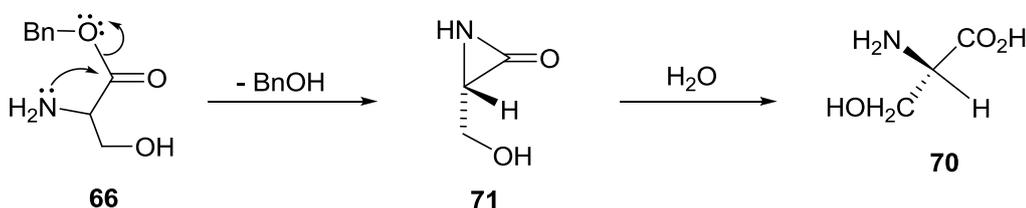
O produto **66** foi isolado, com rendimento de 55%, e caracterizado por RMN <sup>1</sup>H e RMN <sup>13</sup>C (Anexos: 19, 20 e 21), mas ele é instável, portanto, não serve como auxiliar quiral nesta linha de trabalho.

Solução em MeOH, de **66**, torna-se turva por aproximadamente uma hora, fornecendo um composto altamente polar no ponto de aplicação da placa de CCD, que pode ser revelado usando ninhidrina. Todavia, **66** sofre hidrólise rápida, pela participação anquimérica do grupo da hidroxila, via estado de transição de quatro membros (**69**), como mostra o esquema a seguir:



**Esquema 24:** Hidrólise do éster **66** pela participação anquimérica do grupo hidroxila.

ou pela participação anquimérica do grupo amino via estado de transição de três membros (**71**):



**Esquema 25:** Hidrólise do éster **66** pela participação anquimérica do grupo amino.

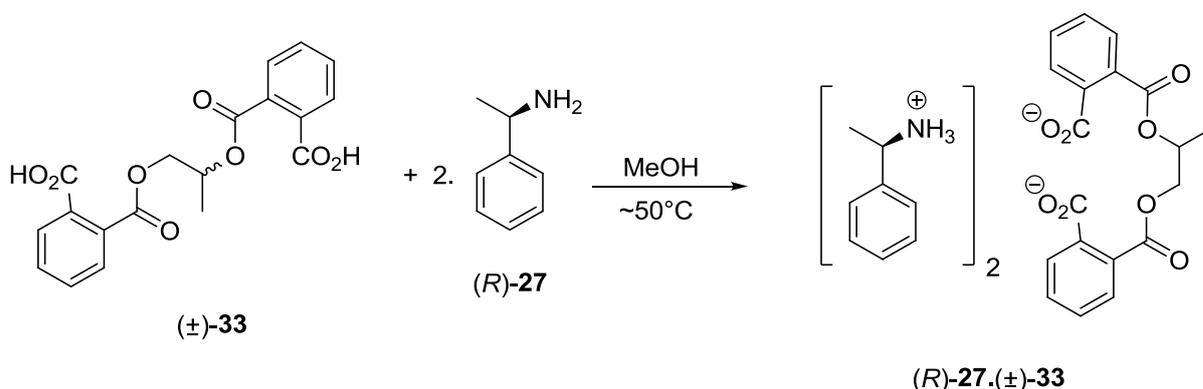
A facilidade de hidrólise exclui as chances de usar a L-Serina (**70**) como auxiliar quiral. Concomitantemente, há a possibilidade de obter o éster benzílico do triptofano (**59**) pela reação aplicada com Cbz-L-serina, mas esta linha de trabalho não foi continuada.

### 3.2.2 Reação entre o biftalato de 1,2-propanodiol ( $\pm$ )-**(33)** e a amina (*R*)-**27**.

Já foi demonstrado que as aminas (*R/S*)-**27** reagem bem com uma série de ácidos racêmicos (JUARISTI et al., 1998; 1999; PALLAVICINI et al., 1994, 1996, 2000; BRANDS e DAVIES, 2006).

Com o intuito de obter o sal (*R*)-**27**.( $\pm$ )-**33**, tentamos uma adaptação da metodologia descrita por Pallavicini e colaboradores (1994), onde foram obtidos sais diastereoisoméricos derivados de solketal ( $\pm$ )-**(31)** com os enantiômeros da amina **27**.

Todavia, para o nosso trabalho, foi utilizado uma mistura reacional de 1 equivalente de ( $\pm$ )-**33** para 2 equivalentes de (*R*)-**27** em MeOH, como mostra o Esquema 26:

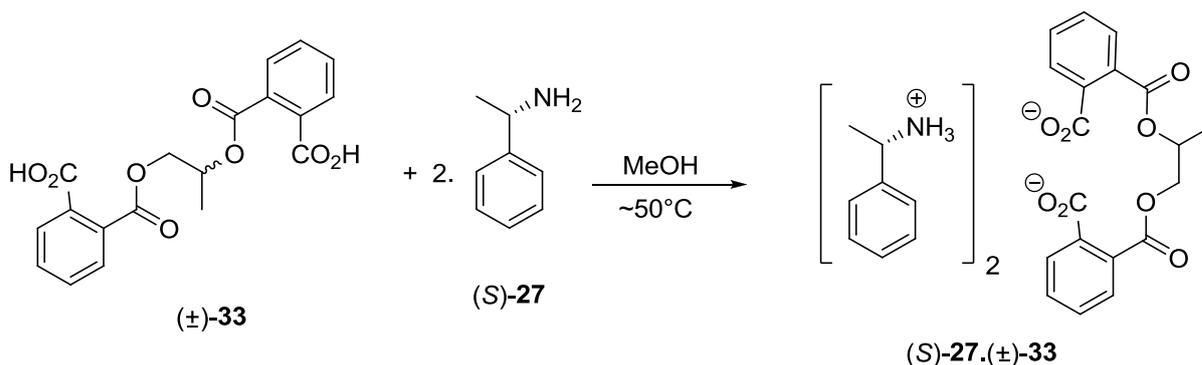


**Esquema 26:** Tentativa para obtenção do sal diastereoisomérico (*R*)-**27**.( $\pm$ )-**33**.

Esta reação não requer condições especiais, podendo ser realizada com leve aquecimento a uma temperatura de 50°C. Porém, o sal esperado, (*R*)-**27**.( $\pm$ )-**33**, não foi obtido na forma cristalina; o produto sempre foi oleoso o que tornou impossível continuar com esta linha de trabalho para este projeto.

### 3.2.3 Reação entre o biftalato de 1,2-propanodiol ( $\pm$ )-**(33)** e a amina (*S*)-**27**.

As mesmas condições da reação anterior foram testadas para o enantiômero (*S*)-**27** e a mesmas características descritas na seção anterior foram observadas, quando tentamos obter o sal diastereoisomérico (*S*)-**27**.( $\pm$ )-**33**, (Esquema 27):

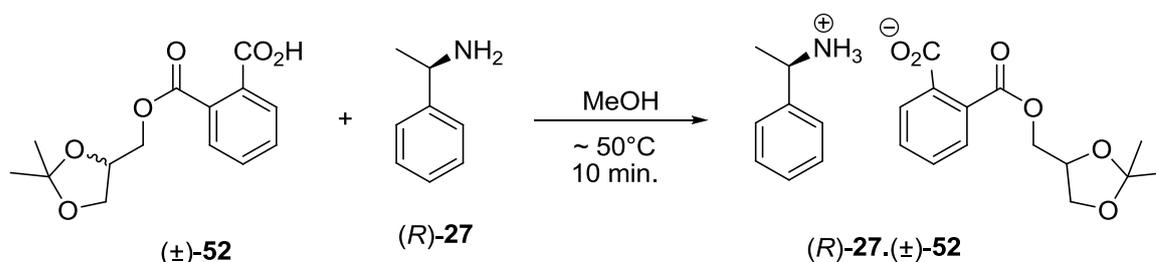


**Esquema 27:** Tentativa para obtenção do sal diastereoisomérico (S)-27.(±)-33.

Ficamos aguardando a cristalização dos respectivos sais, (S)-(27).(±)-(33) e (S)-(31).(±)-(37), por cerca de duas semanas, porém a mesma não ocorreu.

### 3.2.4 Reação entre o ftalato de solketal (±)-(52) e a amina (R)-27

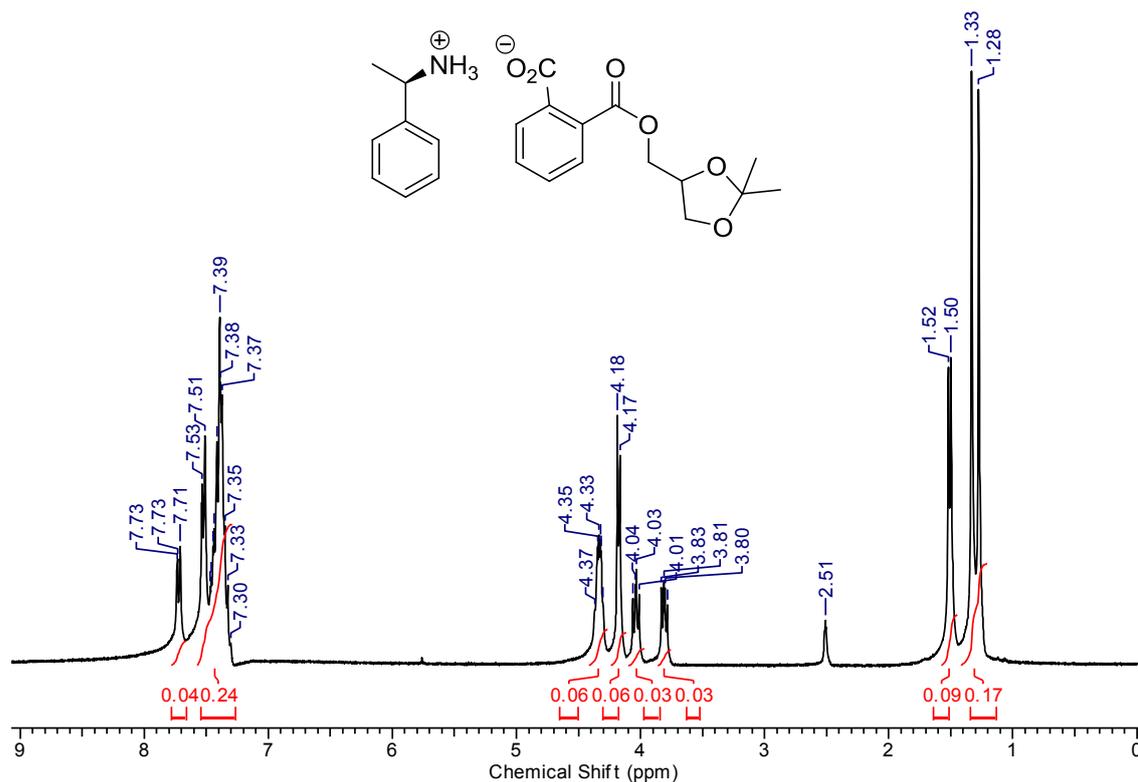
Para iniciarmos o procedimento a reacional de obtenção do sal (R)-27.(±)-52 usamos uma relação de 1:1 em equivalente do ftalato de solketal (±)-(52) e o enantiômero (R)-27 da 1-feniletilamina em MeOH, como mostra o esquema a seguir:



**Esquema 28:** Obtenção do sal diastereoisomérico (R)-27.(±)-52.

Após um período de três horas, em temperatura ambiente, foi verificada a formação de cristais, que foram isolados dando rendimentos entre 26,17% a 31,95% do sal (R)-27.(±)-52, o qual foi caracterizado por RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$ .

No espectro de RMN  $^1\text{H}$ , Figura 23, observa-se os sinais dos grupos metilas de (±)-52 em  $\delta$  1,28 e 1,32 (dois singletos, 6H) e da metila da amina (27) em  $\delta$  1,50 (*d*, 3H,  $J = 6$ ), é observado também os sinais dos hidrogênios metilênicos em  $\delta$  3,80 (*dd*, 2H,  $J = 9$ ,  $J = 6$ ) e em  $\delta$  4,03 (*dd*, 2H,  $J = 9$ ,  $J = 6$ ); assim como os sinais dos hidrogênios aromáticos em  $\delta$  7,45 (*m*, 9H).

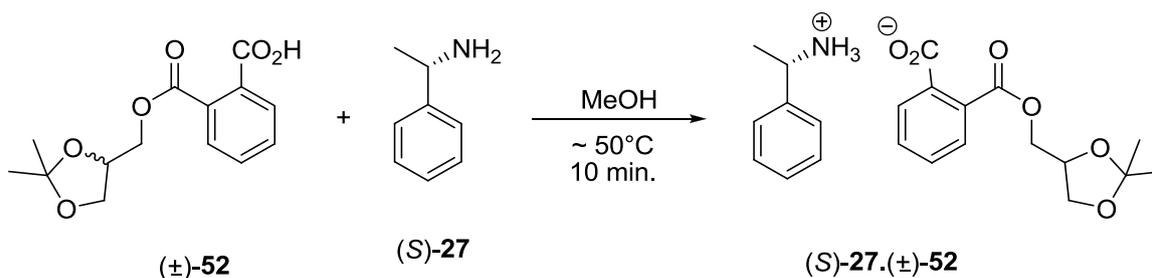


**Figura 23:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do sal (R)-27.(±)-52.

No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  pôde ser visto os seguintes sinais: em  $\delta$  21,55 e 25,28, e em  $\delta$  26,65 correspondentes aos carbonos terciários da metila do solketal e da metila da amina, respectivamente; os aromáticos em  $\delta$  133,08 a 141,07 e os carbonos quaternários correspondentes as carbonilas em  $\delta$  169,39 e 169,59.

### 3.2.5 Reação entre o ftalato solketal (±)-52 e a amina (S)-27.

O procedimento descrito anteriormente foi repetido com o enantiômero (S)-27 para obtenção do sal (S)-27.(±)-52 como mostra o esquema a seguir:

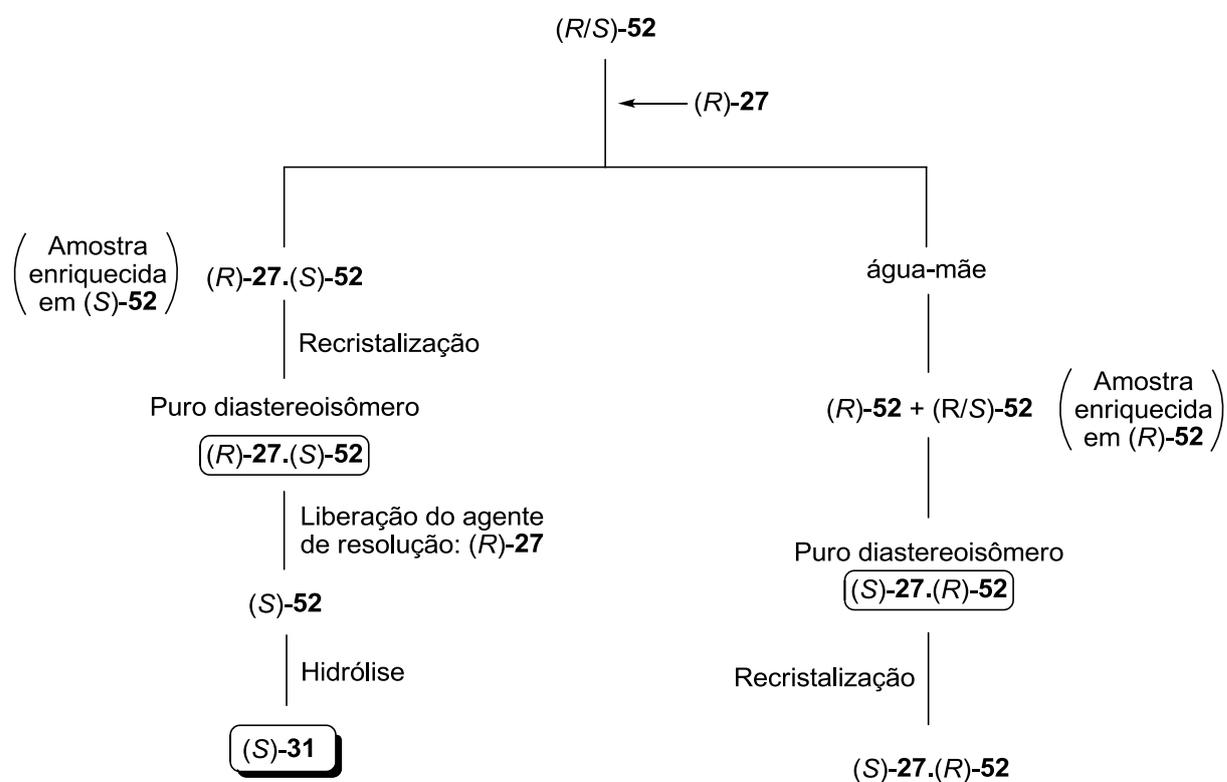


**Esquema 29:** Obtenção do sal diastereoisomérico (S)-27.(±)-52.

Para a reação com o enantiômero (S)-27, o sal obtido teve rendimento de 38,58%.

### 3.2.5.1 Reação de hidrólise para obtenção dos dois enantiômeros (R)-52 e (S)-52.

O fluxograma a seguir resume o processo para obtenção dos dois enantiômeros do racemato (±)-52. As etapas descritas até os puros diastereoisômeros, (R)-27.(±)-52 e (S)-27.(±)-52 (Esquema 30), correspondem aos procedimentos descritos nas duas seções anteriores.

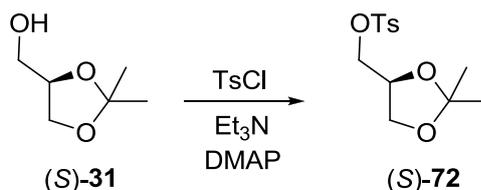


**Esquema 30:** Dessimetração do ftalato de isopropilideno glicerol (±)-52.

Obtidos os sais diastereoisoméricos puros, procedemos com a acidificação do meio, com HCl (1,5N), para remoção dos auxiliares quirais, e em seguida, por uma reação de hidrólise simples em meio básico, usando KOH, obtivemos o enantiômero (S)-52. Todavia, por este enantiômero não ser do nosso desejo, ele foi utilizado como modelo para a conversão, via tosilção, redução e hidrólise do mesmo, ao (S)-1,2-propanodiol (14), visando posteriormente, esta aplicação para o enantiômero (R)-52.

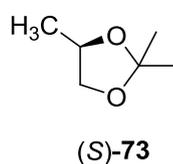
### 3.2.5.2 Reação de tosilção do composto (S)-31.

Para obtenção do tosilato (S)-72, o composto (S)-31 foi tratado com cloreto de tosilato (TsCl) em trietilamina ( $\text{Et}_3\text{N}$ ) e dimetilaminopiridina (DMAP), como mostra o esquema a seguir:



**Esquema 31:** Obtenção do tosilato (S)-(72).

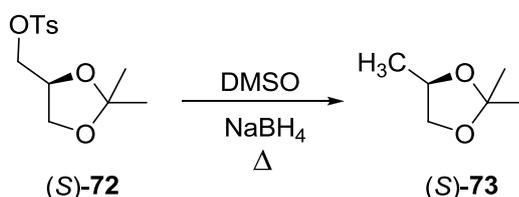
O produto obtido apresentou rendimento de 95%. E a partir do mesmo, tentamos a redução na posição do tosilato, visando obter o composto (S)-(73), (Figura 24).



**Figura 24:** Estrutura molecular de (S)-73.

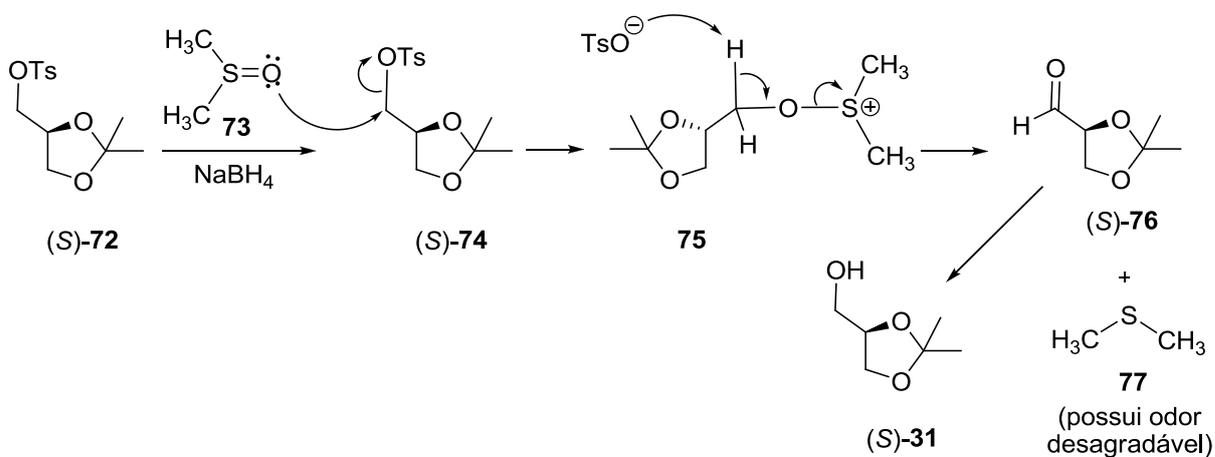
### 3.2.5.3 Redução do composto (S)-72 a (S)-73.

A reação principal não ocorre satisfatoriamente como está ilustrada no Esquema 32, onde o hidreto, derivado do  $\text{NaBH}_4$ , atua como nucleófilo em (±)-72 para formar (±)-73:



**Esquema 32:** Tentativa de reduzir (S)-72 a (S)-73.

O composto (S)-**73** foi caracterizado por RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$  (Anexos 28 e 29), porém, com rendimento muito baixo, cerca de 5%, o que indica que a reação principal, ao contrário do que se esperava, ocorre com o DMSO atuando, não como solvente, mas sim como um nucleófilo, o qual inicia a reação de oxidação, tendo como produto o aldeído (S)-(**76**), como mostra o mecanismo proposto no Esquema 33:



**Esquema 33:** Mecanismo de reação do aldeído (S)-**76**, tendo DMSO como oxidante.

Para corroborar com o mecanismo acima, podemos mencionar ainda, a formação do substrato **77**, que possui odor desagradável e característico dos compostos derivados de enxofre.

### 3.2.6 Reação entre o biftalato ( $\pm$ )-(**33**) e o alcalóide brucina (**35**).

Brucina (**35**) tem sido um agente de resolução muito empregado na separação de alcoóis enantioméricos (ELIEL et al., 1994). Uma vez, que a mesma apresenta semelhanças estruturais à estricnina (**34**), resolvemos utilizá-la como auxiliar quiral, em substituição ao seu análogo **34**, haja vista, a alta toxicidade desta.

Antes de procedermos com a reação, à necessidade de um solvente específico para ambos os substratos ( $\pm$ )-**33** e **35**, se fez necessário preliminarmente um teste de solubilidade: onde uma pequena alíquota (cerca de 100 mg), de cada substrato foi tratada, por vez, com um dos tipos de solventes descritos na Tabela 5 a seguir:

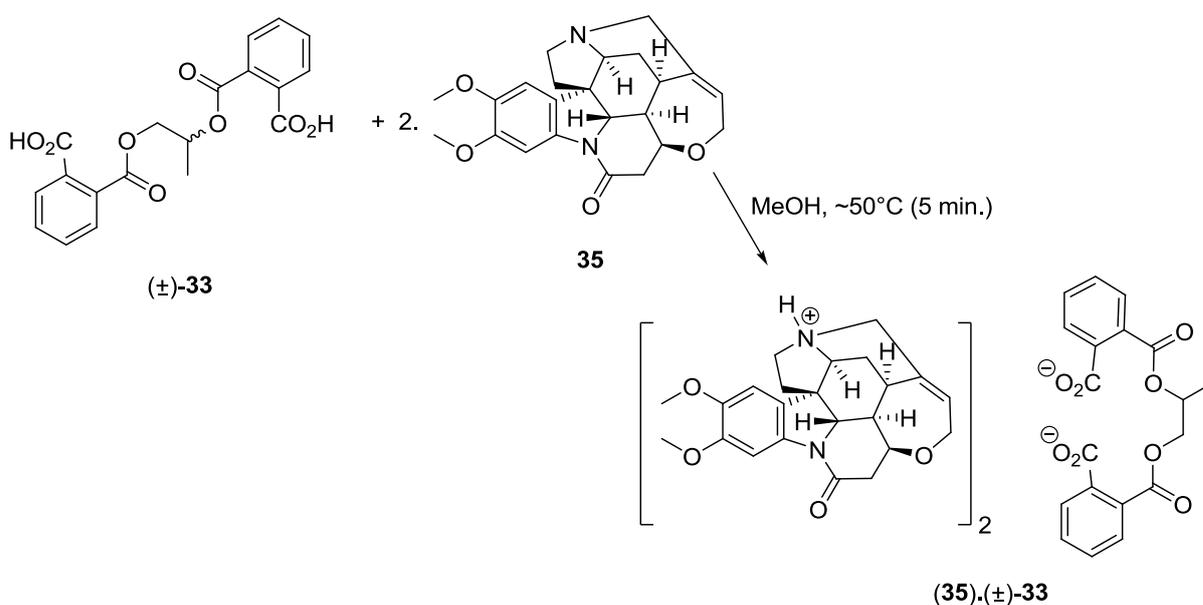
**Tabela 5:** Teste de solubilidade entre a brucina (**35**) e o biftalato de 1,2-propanodiol ( $\pm$ )-(**33**).

Solvente	Substratos	
	Brucina	Biftalato
Diclorometano (DCM)	(-)*	(-)*
Acetato de etila (AcOEt)	(-)*	(-)*
Acetona	(+)*, **	(+)*, **
Etanol (EtOH)	(+)**	(+)**
Metanol (MeOH)	(+)**	(+)**
Isopropanol (iPrOH)	(+)**	(+)*, **
Propanol (PrOH)	(+)*, **	(+)*, **

(\*) Ficou turvo. (\*\*) Sob leve aquecimento.

Os resultados mostram que os alcoóis etílico e metílico, foram os solventes que apresentaram melhores resultados, em relação aos outros; a acetona, porém, que foi utilizada no trabalho de Norula, apresentou solubilidade somente após um leve aquecimento.

Pelo trabalho de Norula (1975), que utilizou estricnina, utilizamos 1 equivalente de biftalato ( $\pm$ )-(**33**) para 2 equivalentes da brucina dihidratada (**35**). Ambos foram solubilizados em quantidade mínima de acetona (ca. de 1 mL). Dois ensaios paralelos, semelhante a este, foram realizados utilizando os alcoóis EtOH e MeOH (Esquema 34).

**Esquema 34:** Tentativas para obtenção do sal diastereoisomérico (35).(±)-33.

A presença de dois grupos metoxi ligados ao anel areno da brucina aumenta a capacidade deste composto para participar de interações de empilhamento com o composto a ser resolvido, favorecendo ainda mais o processo de resolução (BIAŁOŃSKA e ZBIGNIEW, 2010). Apesar desta característica, infelizmente não foi obtido nenhum material cristalino, mesmo depois de duas semanas a espera que algum material dessa forma fosse obtido. Logo, tornou-se claro que o sal diastereoisomérico formado entre ( $\pm$ )-**33** e (**35**) tem propriedades diferentes do seu análogo (com estricnina), e isso pôde ser confirmado pelos ensaios de recristalização, mostrado a seguir.

### 3.2.6.1 Ensaios de cristalização da reação (**35**).( $\pm$ )-(**33**).

Os primeiros ensaios de recristalização foi realizado em etanol (EtOH), como mostra a Tabela 6:

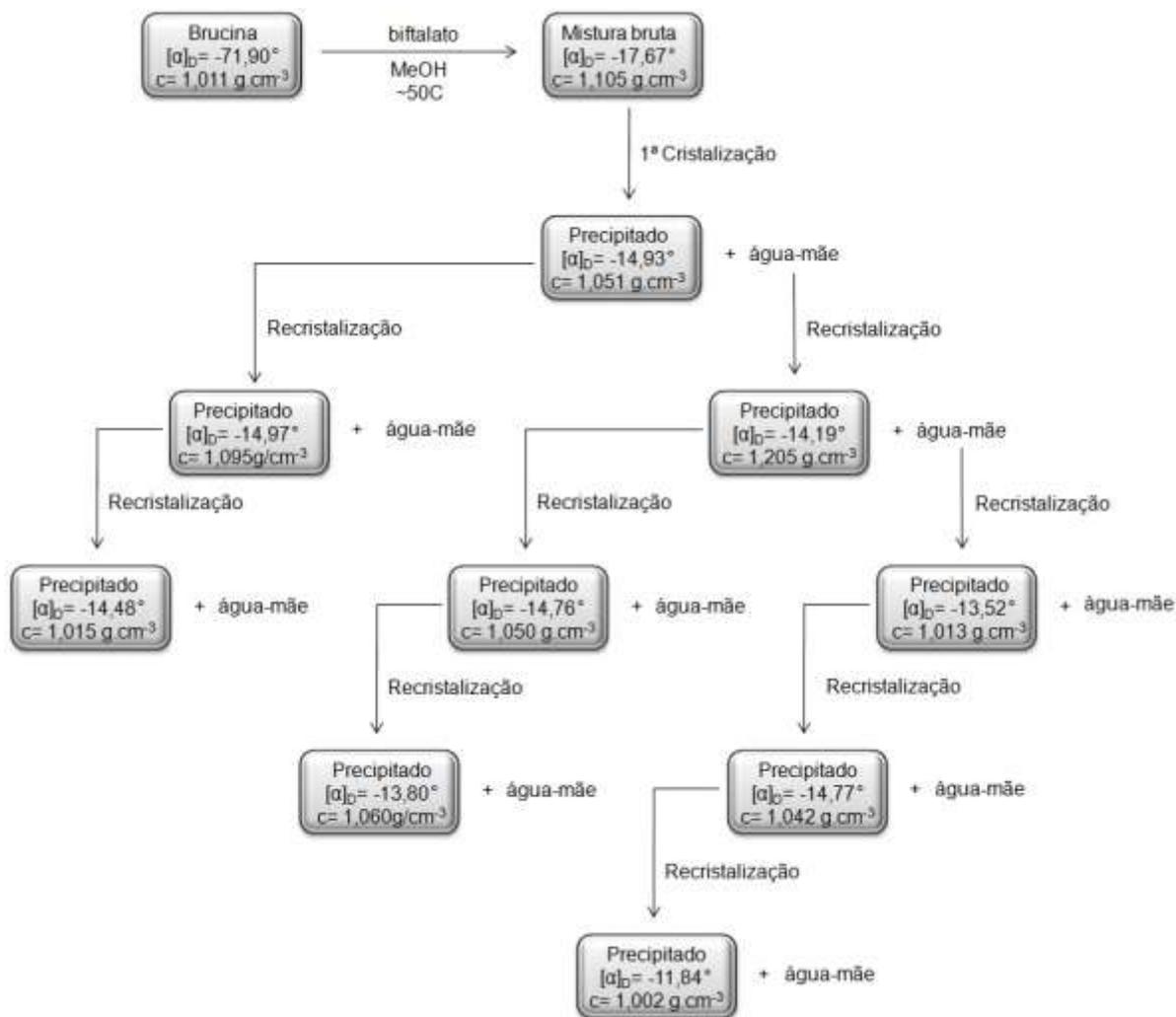
**Tabela 6:** Primeira etapa dos ensaios de recristalização para obtenção do sal diastereoisomérico (**35**).( $\pm$ )-(**33**).

Entrada	Recristalização	Precipitado	
		$[\alpha]_D^{25}$	c= (g.cm <sup>-3</sup> ), EtOH
1	1 <sup>a</sup>	-12,32°	1,028
2	2 <sup>a</sup>	-12,15°	1,014
3	3 <sup>a</sup>	-16,14°	1,010

A pequena variação na rotação óptica do precipitado, de 12,15° para 16,14° (Entrada 1 e 3, Tabela 6) fez nos investigar a possibilidade do enriquecimento enantiomérico por recristalização do sal (**35**).( $\pm$ )-(**33**), como também de sua água-mãe, e novos ensaios foram realizados.

Continuando o trabalho com os substratos **35** e ( $\pm$ )-**33**; substituímos agora o solvente EtOH por MeOH e repetimos o processo reacional nas mesmas condições, onde prosseguimos com novos ensaios de cristalização, porém sem êxito.

Como mostra o Esquema 35, não há discrepância entre as rotações ópticas dos materiais cristalizados (precipitado e água-mãe). Por conseguinte, isso implica que não há enriquecimento em nenhum dos diastereoisômeros. E no que concerne a quantidade limitada de brucina, esta linha de trabalho teve que ser abandonada.



Esquema 35: Ensaio de cristalização com o sal (35),(±)-(33).

### 3.3 Obtenção de derivados a partir da desidratação do D-manitol

Visando um acesso alternativo ao composto **44** via desidratação de D-manitol (**40**), partiu-se de uma mistura deste, com pequena quantidade de  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , em uma temperatura ligeiramente mais alta que seu ponto de ebulição. No entanto, este processo conduz a vários produtos (Figura 25).

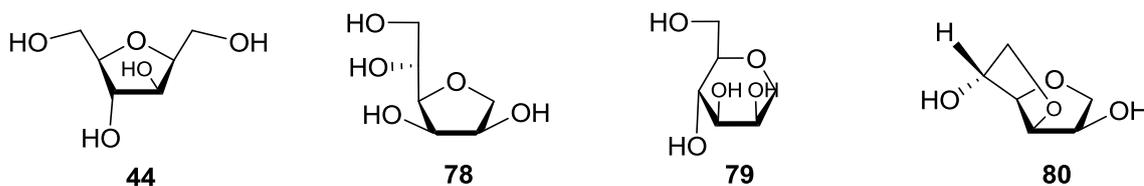
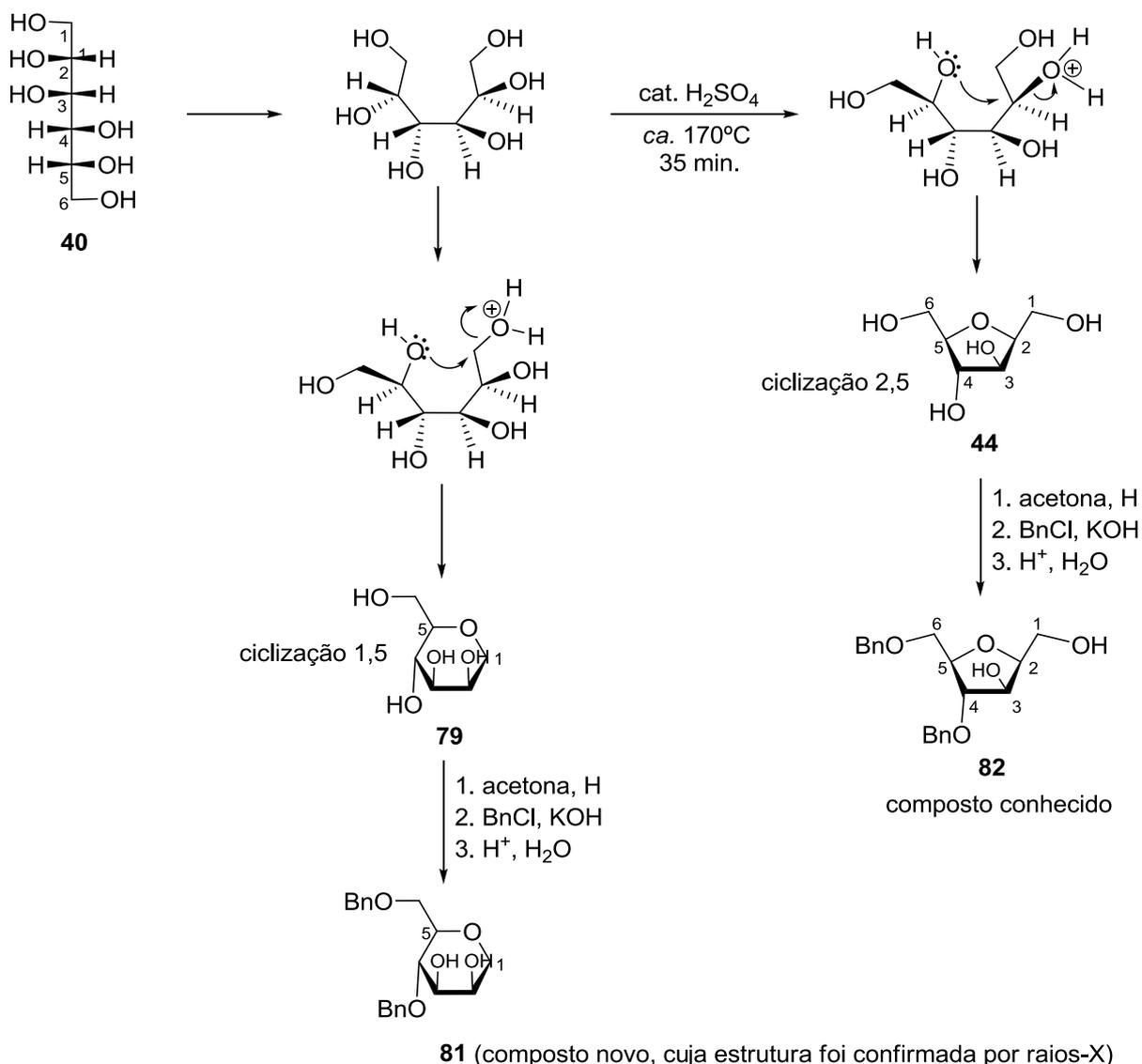


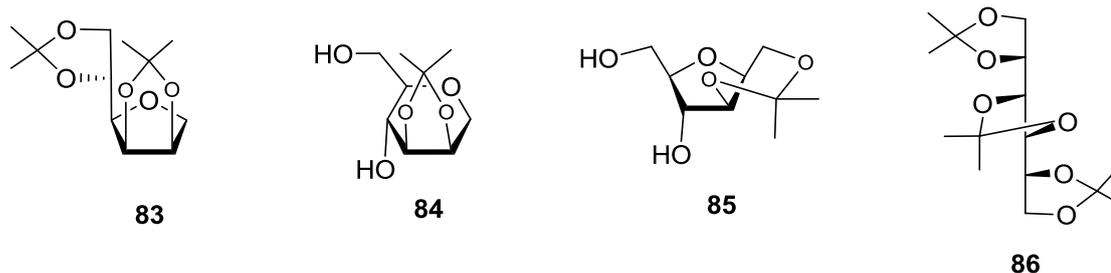
Figura 25: Produtos obtidos da desidratação do D-manitol.

O possível mecanismo de ciclização (desidratação) do D-manitol, no qual conduz ao composto **44** é mostrado a seguir:



**Esquema 36:** Compostos derivados da desidratação do D-manitol.

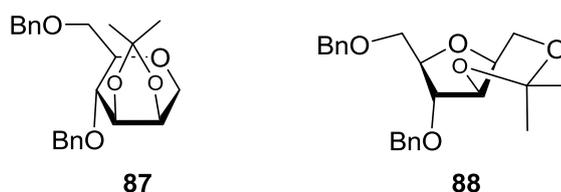
Como pode ser observado no esquema acima a relação homotópica entre as posições 1-6; 2-5 e 3-4 em **40**, não tem relevância na sua rotacionalidade e quando ele é rotacionado pode gerar conformações reativas tanto pela protonação do grupo hidroxila no carbono C-2 como também no carbono C-5, dando uma mistura dos produtos **78**, **79** e **80** (Figura 25), além do produto **44**. O tratamento desta mistura com acetona em meio ácido catalítico (Esquema 36) nos levou aos seguintes derivados acetonídeos:



**Figura 26:** Derivados acetonídeos do D-manitol.

Da mistura descrita na Figura 26, ambos os compostos **83** e **86** possuem o mesmo deslocamento durante o procedimento de cromatografia. Sendo que, **86** cristaliza seletivamente; porém **84** e **85** têm polaridades maiores do que **83** e **86** por ter dois grupos OH, e podem ser facilmente obtidos como mistura. Ainda desta mistura, **85** cristalizou seletivamente e sua estrutura foi confirmada pelo ensaio cristalográfico.

A água-mãe resultante foi submetida à benzilação (BnBr ou BnCl, KOH) para obter a mistura com **87** e **88** (Figura 27), a qual, sem isolamento, foi submetida à hidólise ácida e conseqüente separação cromatográfica para obter **82** (menos polar) e **81** (mais polar)



**Figura 27:** Derivados dibenzílicos.

Os compostos **87** e **88** não foram separados. Porém, a acidificação dos mesmos, forneceu **82** como produto majoritário, juntamente com o **81**. Este último, foi obtido com rendimento muito baixo, cerca de 1%.

O composto **82** é conhecido (DOBOSZEWSKI e SIQUEIRA, 2010), enquanto que **81** é um composto inédito, o qual possui as seguintes denominações: 2,6-anidro-1,3-di-O-benzil-D-manitol ou 1,5-anidro-4,6-di-O-benzil-D-manitol. A estrutura de **81** foi confirmada por espectroscopia de RMN  $^1\text{H}$  e análise de raios-X (SIQUEIRA et al., 2011), e seus dados foram divulgados na revista *Acta Crystallographica Section E*. (Apêndice 2).

## 4 CONCLUSÕES

- Os hemiésteres ( $\pm$ )-**(33)** e ( $\pm$ )-**(52)**, foram obtidos com rendimentos de 46,5% e 76,9%, respectivamente;
- Benzil-L-serina (**66**), é um composto instável e não pôde ser usado como auxiliar quiral;
- Foram obtido os seguintes sais diastereoisoméricos (*R*)-**27**.( $\pm$ )-**52**, com rendimentos de 26,17% a 31,95%, e (*S*)-**27**.( $\pm$ )-**52** com rendimento 38,58%;
- O sal **35**.( $\pm$ )-**33** não foi isolado, pois nenhum material cristalino foi obtido, mesmo após vários ensaios de cristalização;
- Foram obtidos cerca de 30 g do enantiômero (*S*)-**31** e também ~15 g do tosilato (*S*)-**72**;
- NaBH<sub>4</sub>/DMSO não é um sistema adequado para redução do tosilato (*S*)-**(72)**;
- Brucina provavelmente não é o auxiliar quiral adequado para a dessimetração do biftalato ( $\pm$ )-**33**;
- Um método conveniente foi apresentado para obter o 2,5-anidro-1,3-O-isopropilideno-D-glicitol a partir do D-manitol;
- Um novo composto denominado 2,6-anidro-1,3-di-O-benzil-D-manitol ou 1,5-anidro-4,6-di-O-benzil-D-manitol (**81**) foi obtido e caracterizado por análise de raios-X.



## 6 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

### 6.1 Procedimentos gerais

Os reagentes e solventes utilizados foram obtidos através dos fornecedores Aldrich, Sigma, Acros, Merck e Vetec. O alcalóide brucina (Merck) foi adquirido por doação pelo Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Pernambuco (IFPE).

Previamente, ao 1,2-propilenoglicol, foram adicionados 30 mL de clorofórmio, o qual foi submetido à destilação simples para eliminar a água do meio. A remoção da umidade do dioxano foi feita pela secagem usando 10g de  $MgSO_4$ . Primeiramente, este foi seco em estufa a  $150^\circ C$  por uma hora e posteriormente adicionado a 100 mL de dioxano, que ficou em repouso por 10 minutos.

O anidrido ftálico foi pulverizado num almofariz para aumentar a superfície de contato.

A cromatografia em camada delgada (CCD) foi realizada utilizando-se placas de sílica em suporte de alumínio contendo indicador fluorescente  $F_{254}$  da marca Macherey-Nagel ou Merck (Düren, Alemanha). Para revelação das mesmas utilizou-se lâmpada ultravioleta e solução de ácido sulfúrico a 10% em metanol.

### 6.2 Equipamentos utilizados

Os pontos de fusões (PFs) foram obtidos através do aparelho PFM II da marca BioSan. As rotações ópticas foram aferidas no aparelho A. Krüss optronic GmbH P 8000 (marca: A. Krüss-optronic Germany) do Departamento de Ciências Moleculares da Universidade Federal Rural de Pernambuco. Os espectros de RMN de  $^1H$  (300 MHz) e RMN de  $^{13}C$  (75 MHz) foram feitos pelo *Rega Institute for Medical Research* da *Katholieke Universiteit Leuven, Belgium*.

### 6.3 Obtenção dos hemiésteres

Os hemiésteres foram sintetizados de acordo com procedimentos já existentes na literatura (JUDAS, FRADET e MARÉCHAL, 1983, 1984; PALLAVICINI et al., 1994, 1996).

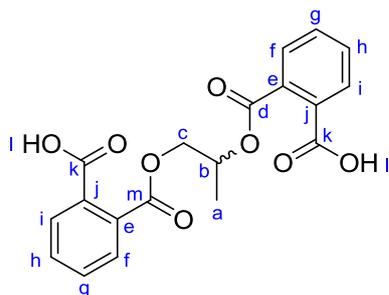
### 6.3.1 Síntese do biftalato de 1,2-propanodiol (*ácido 1,2-benzenodicarboxílico*) ( $\pm$ )-**(33)**

Em um balão de 250 mL, acoplado a um condensador de refluxo, foi colocado 7,60 g (0,1 mol) de 1,2-propanodiol, ( $\pm$ )-**14** (PM= 76,05), (seco). Em seguida, foram adicionados 24 mL de piridina (0,3 mol) e subsequentemente 29,62 g (0,2 mol) de anidrido ftálico (**32**) (PM= 148,12). A mistura foi mantida em agitação constante por 24 horas. Após este tempo, foi transferida para um funil de separação, onde foram adicionados 200 mL de diclorometano (DCM) e 300 mL de uma solução de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (2M). Posteriormente, foi lavada com água destilada gelada (6 x 300 mL) para remover a piridina. Na sequência, extraiu-se a fase orgânica, que foi tratada com MgSO<sub>4</sub> e posteriormente filtrada e evaporada. Ainda no balão foi verificada a precipitação de um sólido de coloração branca, que foi isolado por filtração a vácuo dando 18 g de ( $\pm$ )-**33** (PM= 372,08), com rendimento de 40%.

Este procedimento foi repetido, partindo-se de 15,2 g (0,2 mol) de ( $\pm$ )-**14** e 60 g (0,4 mol) de **32** em 20 mL de piridina, com aquecimento acima de 100°C, obtendo-se 34,6 g de ( $\pm$ )-**33**, com rendimento de 46,5%..

**P.F.** de 136-138°C; **lit.** 150°C (JUDAS, FRADET e MARÉCHAL, 1983).

#### Dados espectroscópicos de ( $\pm$ )-**33**:



**RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  1,37 (*d*, 3H, *J*= 6, H-a); 4,41 (*d*, 2H, *J*= 6, H-c); 5,31-5,41 (*m*, 1H, *J*= 6, H-b); 7,61-7,68 (*m*, 6H, *J*= 3, *J*= 6); 7,75-7,78 (*m*, 2H, *J*= 3, *J*= 6); 13,31 (*s*, 2H, H-l).

**RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  15,97 (C-a); 66,52 (C-c); 69,20 (C-b); 128,21; 128,36; 128,90; 131,06; 131,92; 132,50; 167,05; 167,28; 167,97; 168,05.

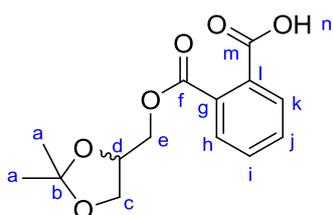
### 6.3.2 Síntese do ftalato de solketal (*ácido 2-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]carbonil]benzóico*), ( $\pm$ )-**(52)**

Em um balão de 500 mL, acoplado a um condensador de refluxo, foi adicionado 25,9 g (0,197 mol) de ( $\pm$ )-**31** (PM= 132,08) (seco). Em seguida, adicionou-se 20 mL de piridina e mais 29,2 g (0,197 mol) de anidrido ftálico (**32**) (PM= 148,12). A mistura foi mantida em agitação constante, sob temperatura de

110°C por duas horas. Após este período, foi feita a extração da fase orgânica com DCM e H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (a 2N), onde a mesma foi lavada com H<sub>2</sub>O destilada (2 x 200 mL) para remover o resíduo ácido. Posteriormente, a mistura foi seca com MgSO<sub>4</sub> (anidro), filtrada e o solvente evaporado. Depois de 30 minutos sob bomba de vácuo, obteve-se 34,9 g de (±)-(52) (PM= 280,09) com rendimento de 63,5%, o qual é oleoso com alta viscosidade e possui coloração marrom intenso.

O mesmo procedimento foi repetido partindo-se de 103,6 g de (±)-(31), 80 mL de piridina e 116,8 g de anidrido ftálico (32). Esta mistura foi mantida em agitação magnética constante por duas horas. Depois da secagem obteve-se 211 g de (±)-(52), cujo rendimento foi de 76,9%.

#### Dados espectroscópicos de (±)-52:



**RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1,28 (s, 3H, H-a); δ 1,31 (s, 3H, H-a); 3,775 (dd, 2H, *J*= 6, *J*= 9, H-c); 4,055 (dd, 2H, *J*= 6, *J*= 9, H-e); 4,19-4,39 (*m*, 1H, *J*= 6, *J*= 9, H-d), 7,51-7,80 (*m*, *J*= 3, *J*= 6, 4H).

**RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 25,33 (C-a); 26,561 (C-a); 65,37; 65,79; 72,91 (C-d); 108,89 (C-b); 128,31; 128,96; 131,24; 131,43; 132,10; 167,46 (C-f); 168,04 (C-m).

## 6.4 Obtenção dos sais diastereoisômeros

Os sais diastereoisoméricos foram obtidos de acordo com procedimentos já existentes na literatura (PALLAVICINI et al., 1994, 1996, 2000, 2001).

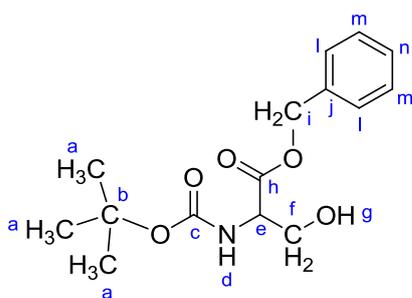
### 6.4.1 Reações envolvendo aminoácidos

#### 6.4.1.1 Síntese do 3-hidroxiopropanoato de (S)-benzil-2-(tert-butoxicarbonil)amino (65)

Para a obtenção de 65 (PM= 295,33), via formação de sal de céσιο 64, partiu-se de uma solução do composto 62 (PM= 205,21), cerca de 2 mmol (0,60 g em ~30 mL de MeOH), a qual foi misturada a uma segunda solução de carbonato de céσιο (a 1 mmol: 0,32 g em ~4 mL de H<sub>2</sub>O). A mistura foi então evaporada e seca a vácuo. Os sais de céσιο assim obtidos, foram solubilizados em ~10 mL de dimetilformamida (seca), e tratados com 2 mmol (0,34 g) de brometo de benzila (PM= 171,03), em

atmosfera de nitrogênio. Após duas horas foi feita uma CCD e depois foi verificado que o mesmo possui  $R_{f(65)} = 0,53$  (em DCM/MeOH – 20:0,5). Ao término do procedimento o produto apresentou rendimento de 92%, o qual é um composto oleoso e de alta viscosidade.

#### Dados espectroscópicos de 65:



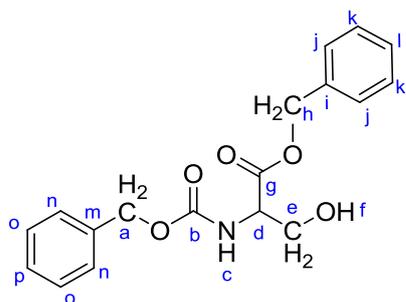
**RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,43 (s, 9H, H-a); 2,64 (s, 1H, H-g); 3,93 (dd, 2H,  $J = 15$ , H-f); 5,20 (s, 2H); 5,53 (d, 2H,  $J = 7$ , H-d); 7,33-7,37 (m, 5H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  28,23 (C-a); 55,84 (C-e); 63,44 (C-i); 67,32 (C-f); 128,13; 128,41; 128,57; 128,59; 135,18 (C-j); 170,71 (C-h).

#### 6.4.1.2 Síntese do 3-hidroxiopropanoato de (S)-benzil-2-(benziloxy)amino (68)

Partindo-se de **63** (PM= 235,22), pelo mesmo procedimento para obter **65** (nas mesmas concentrações), chegou-se a **68** (PM= 329,35), o qual possui  $R_{f(68)} = 0,37$  (DCM/MeOH – 20:0,3), e seu rendimento foi de 89%, o qual é um composto oleoso e de alta viscosidade.

#### Dados espectroscópicos de 68:



**RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,77 (s, 1H, H-f); 3,945 (dd, 2H,  $J = 9$ ,  $J = 27$ ); 4,47-4,49 (dd, 1H,  $J = 14$ ); 5,11-5,19 (d, 4H,  $J = 41,7$ ); 5,91-5,93 (d, 1H,  $J = 7$ ); 7,32 (m, 10H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  56,16 (C-d); 63,08 (C-h); 67,11; 67,37; 128,01; 128,07; 128,45; 128,55; 135,09; 135,98; 156,23 (C-b); 170,40 (C-g).

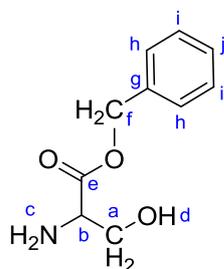
### Procedimento A

#### 6.4.1.3 Síntese do 3-hidroxiopropanoato de (S)-2-amino benzil (66) a partir de 65

Pesou-se 0,75 g (2,54 mmol) de **65** (PM= 295,33), que foram tratados com 10 mL de  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  (99%) em temperatura ambiente. Depois de 45 minutos, o ácido foi evaporado e em seguida adicionou-se uma solução de MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (4:1) e

posteriormente a mistura foi neutralizada com Amberlite (resina de troca iônica). Posteriormente, foi feita filtração, evaporação e cromatografia, que forneceu 0,26 g de **66** com rendimento de 55%, o qual é um composto oleoso e de alta viscosidade.

#### Dados espectroscópicos de **66**:



**RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz;  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  1,89 (s, 1H); 3,46 (m, 1H); 5,13 (m, 2H); 7,35 (m, 5H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz;  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  56,43; 57,17; 63,39; 63,98 (C-a); 65,49 (C-f); 127,66; 128,37; 136,24 (C-g); 165,96; 173,96 (C-e).

#### Procedimento B

##### 6.4.1.4 Síntese do 3-hidroxiopropanoato de (S)-2-amino benzil (**66**) a partir de **68**

A princípio, foi feita uma solução de **68**, 1 mmol (0,329 g em 3 mL DCM), que foi resfriada em banho de gelo. Em seguida foi adicionado a esta, 1,5 mL HBr/ $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$  (30%), e posteriormente removeu-se o banho. Passados uma hora, foi adicionado o MeOH e em seguida, Amberlite IRA 400 OH até a neutralização. A resina foi filtrada e o solvente evaporado. Posteriormente, foi feita uma CCD, cujo  $R_{f(66)} = 0,38$  (DCM/MeOH – 10:1), e revelada com ninidrina em aquecimento. Depois, uma cromatografia com gradientes de 10:1 e 10:1,3 em DCM/MeOH, obtendo 0,081 g de **66**, com rendimento de 43,08%.

#### Dados espectroscópicos de **66**:

Idem aos obtidos na seção anterior.

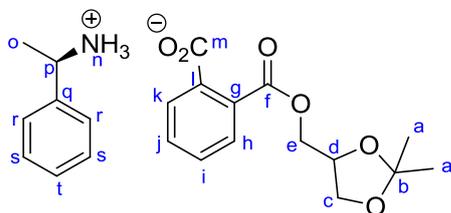
##### 6.4.2 Síntese do benzoato de (R)-1-feniletanamina-[2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]carbonil (R)-(27).(±)-(52).

Em um erlenmeyer de 2 L foram colocados 199 g (0,71 mol) de ftalato de solketal (±)-(31), (PM= 280,09), e mais 950 mL de MeOH. Em seguida foi adicionado a esta mistura 86 g (0,71 mol) da amina (R)-27 (PM= 121,18). A mistura resultante foi mantida em  $\sim 50^\circ\text{C}$  (banho-maria) durante 10 min e deixada em repouso à temperatura ambiente. Após três horas o produto formado foi filtrado, lavado com MeOH (a frio) e secado em bomba a vácuo, fornecendo 91 g de cristais de (R)-

**27.(±)-52** (PM= 401,45), os quais conferiu o seguinte  $[\alpha]_D^{25} = +9,4^\circ$  (c= 2,8 g/mL em e MeOH), com rendimentos variando de 26,17 a 31,95%. A água-mãe resultante, foi evaporada, obtendo-se mais 177 g de produto, cuja  $[\alpha]_D^{25} = +1,2^\circ$  (c= 2,8 g/mL em MeOH).

Aos 91 g do sal (*R*)-**27.(±)-52** foram adicionados 980 mL de H<sub>2</sub>O, que foi mantidos em 97°C até solubilização completa. Ao término desta etapa, a solução foi deixada em repouso à temperatura ambiente por 17 horas, e finalmente colocada no refrigerador pernoite, fornecendo 42 g de cristais, com  $[\alpha]_D^{25} = +12,7^\circ$  (c= 2,7 g/mL e MeOH). Posteriormente, estes 42 g de cristais, foram solubilizados em 320 mL de H<sub>2</sub>O, aquecidos a ~95°C e deixado em repouso em temperatura ambiente durante cinco horas. O cristais obtidos foram filtrados, lavados com H<sub>2</sub>O fria, secados conferindo 16,7 g, com rendimento de 26,17% a 31,95% e  $[\alpha]_D^{25} = +13,7^\circ$  (c= 2,5 g/mL em MeOH)

#### Dados espectroscópicos de (*R*)-**27.(±)-52**:



**RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz; DMSO-<sub>d6</sub>):  $\delta$  1,29 (*d*, 6H); 1,50 (*d*, 3H, *J*= 6); 3,80 (*dd*, 2H, *J*= 9, *J*= 6); 4,03 (*dd*, 2H, *J*= 9, *J*= 6); 4,16 (*d*, 3H, *J*= 6); 4,32 (*m*, 2H); 7,45 (*m*, 9H).

**RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz; DMSO-<sub>d6</sub>):  $\delta$  21,55; 25,28; 26,65; 49,87; 64,65; 66,03; 72,95; 108,59; 126,52; 126,63; 127,82; 128,27; 128,47; 128,68; 129,49; 133,08; 133,14; 141,07; 169,59; 169,39.

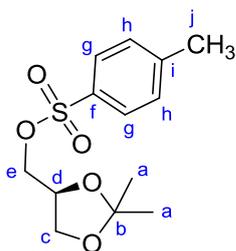
#### 6.4.2.1 Hidrólise do sal (*R*)-**27.(±)-52** para obtenção do (*S*)-**31**

Em um funil de separação foram colocados 50,5 g do sal (*R*)-**27.(±)-52**, mais 300 mL de DCM e uma solução de HCl (1,5 N). Depois de agitação por três horas a fase orgânica foi lavada com H<sub>2</sub>O (uma vez), secada em MgSO<sub>4</sub> e o solvente evaporado, obtendo (*S*)-**52**, ao qual foi adicionado uma solução fria de KOH (55 g de KOH em 350 mL de H<sub>2</sub>O). Passados dois dias, foi feita a extração com EtOAc (3X). A fase orgânica (superior) foi lavada com H<sub>2</sub>O, evaporada e secada, resultando em 19 g de (*S*)-**31**, com rendimento de 53,89%, cujo  $[\alpha]_D^{25} = +10,3^\circ$  (c= 6 g/mL em MeOH).

#### 6.4.2.2 Reação para obter o tosilato 4-metilbenzenesulfonato de (S)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil (S)-(72).

Em um balão de 500 mL foram colocados 19 g (140 mmol) de (S)-31, que foram solubilizados em 300 mL de DCM (seco). Em seguida, adicionou-se 30 mL de trietilamina (Et<sub>3</sub>N), 0,5 g (4,1 mmol) de dimetilaminopiridina e 32,7 g (171,21 mmol) de cloreto de tosilato (TsCl; PM= 190,99). A mistura resultante foi mantida em banho de gelo e após cinco horas (a ~0°C) foi feita uma CCD, onde o produto mostrou  $R_{f[(S)-72]} = 0,45$  em hexano/AcOEt. A extração foi feita em DCM e solução aquosa de NaHCO<sub>3</sub>. Em seguida foi evaporado o solvente, secado e realizada uma cromatografia, cujo gradiente de eluição foi hexano/AcOEt (5:1; 4:1; 7:3). Ao término deste procedimento obteve-se 31,7 g, com rendimento de 77% de (S)-72, com  $[\alpha]_D^{25} = -3,6^\circ$  (c= 6 g/mL em EtOH), o qual é um composto oleoso e de alta viscosidade.

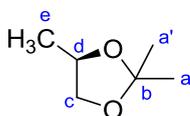
#### Dados espectroscópicos de (S)-72:



**RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 1,26 (s, 3H); 1,28 (s, 3H); 2,45 (s, 3H); 3,77 (dd, J= 6, J= 9, 1H); 4,01 (m, 3H); 4,28 (m, 1H); 7,36 (d, J= 9, 2H); 7,28 (d, J= 9, 2H).

**RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 21,58; 25,09; 26,57; 66,12; 69,45; 72,85; 109,98; 127,93; 129,86; 132,62; 145,02.

#### Dados espectroscópicos de (S)-73:



**RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 1,26 (s, 3H); 1,28 (s, 3H) 1,39 (d, 6H); 3,41-3,46 (t, 1H, J= 7,9); 4,045 (dd, 1H, J= 6, J= 7,9); 4,16-4,27 (m, 1H, J= 6; J= 7,9).

**RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 18,47; 25,86; 27,05; 70,85; 7,00.

#### 6.4.3 Síntese do benzoato de (S)-1-feniletanamina-[2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]carbonil (S)-(27).(±)-(52).

A princípio, aos 177 g (resultante da água-mãe da primeira cristalização) foram adicionados 400 mL de DCM e uma solução de 1 L de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1 M), para remoção da piridina, em seguida foram agitados em funil de separação até formar uma mistura bifásica. A fase aquosa foi lavada com DCM; enquanto a fase orgânica

(inferior) foi lavada com H<sub>2</sub>O (30 mL), seca em MgSO<sub>4</sub> e evaporada, fornecendo 124,2 g do ftalato de solketal (±)-(52). Estes 124,2 g resultantes de (±)-52 foram tratados com 53,7 g de amina (S)-27 em 520 mL de MeOH nas mesmas condições descritas para enantiômero (R)-27. Adição de (S)-52 resultou em imediata cristalização. Após ca. de dois minutos, todo o conteúdo do balão se transformou em uma mistura semi-sólida e depois de uma hora foi realizada a filtração, lavagem – com MeOH frio (~10C°) – e secagem a vácuo, conferindo 68,6 g de (S)-27.(±)-52, com rendimento de 35,58%, cujo  $[\alpha]_D^{25} = -11,0^\circ$  (c= 3,8 g/mL em MeOH).

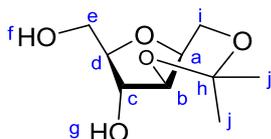
#### 6.4.4 Obtenção de derivados do D-manitol

Em um balão de 500 mL, fundo redondo, com agitador magnético, foi adicionado 200 g de D-manitol, o qual foi fundido a uma temperatura de 174°C (em banho de óleo). Em seguida, uma solução de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (50%) 0,75 mL foi cuidadosamente adicionada (gota a gota), mantendo o sistema em agitação constante. A agitação e o aquecimento foram mantidos por 35 min. Um líquido escuro quente foi rapidamente vertido para um bequer, após resfriamento, a massa cristalina resultante foi solubilizada em 400 ml água. A mistura foi então neutralizada com BaCO<sub>3</sub> e/ou com resina Amberlite IRA 400 OH. A solução foi filtrada através de um funil de vidro sinterizado e dividida igualmente em dois frascos de 2 L frascos, e em seguida evaporada. O resíduo foi cuidadosamente seco a 0,1 mg fornecendo e 88 g em cada frasco. Acetona seca foi adicionada a cada frasco seguida de uma solução de 2 mL de HClO<sub>4</sub> (60%), e os conteúdos mantidos em agitação durante 36 h. Em seguida foi feita a neutralização com K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, seguida pela filtração através de vidro sinterizado, evaporação e secagem sob vácuo, conferindo 277 g de uma mistura oleosa e escura derivada da isopropilidenação. Esta mistura bruta, contaminada com os produtos de condensação aldólica de acetona, foi solubilizada em CHCl<sub>3</sub> (vol. min.) e dividido em três partes e submetida à cromatografia de coluna.

A eluição foi realizada com um gradiente de MeOH em CHCl<sub>3</sub>, 0.1:10 para 0.6:10. As frações iniciais eram compostas por 86 contaminado com os produtos de condensação aldólica de acetona. As primeiras frações foram evaporadas e armazenadas num refrigerador. Os cristais formados foram filtrados e lavados

sucessivamente com éter etílico (Et<sub>2</sub>O) frio e hexano fornecendo 40 a 50 g (rendimento de 12 a 15%) de **86**. As frações subsequentes produziram cerca de 50-54 g (rendimento de 20 a 24%) do acetonido puro **85**, o qual cristalizou espontaneamente no refrigerador. Algumas frações impuras de **85** também foram obtidos.

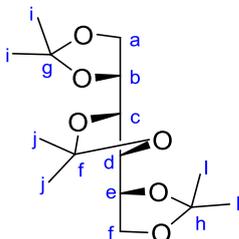
#### Dados espectroscópicos de **85**:



**RMN de <sup>1</sup>H** (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1,21 (s, 3H); 1,34 (s, 3H); 3,46 (*t*, *J*= 6, 2H, depois em D<sub>2</sub>O sujeito à troca: *d*, *J*= 6); 3,83 (*d*, *J*= 3,6; 1H); 3,80-3,61 (*m*, 3H); 3,67 (*d*, *J*= 3,0; 0,5 H); 4,64 (*t*, *J*= 6; 1H,); 4,04 (*d*, *J*= 2,8; 1,5 H); 5,23 (*d*, sujeito à troca, *J*= 4,2; 1H).

**RMN de <sup>13</sup>C** (50 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 19,1; 28,9; 60,0; 62,4; 71,9; 76,1; 77,4; 87,1; 96,6.

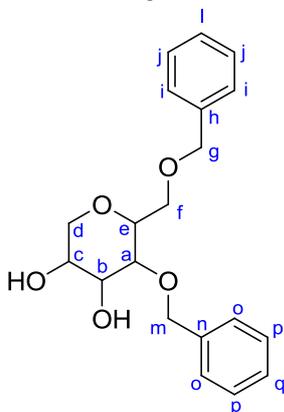
#### Dados espectroscópicos de **86**:



**RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,35 e 1,39 (três s, 6H cada); 1,42; 3,92-4,00 (4H, não resolvido); 4,07 (aparentemente *dd*, *J*= 6,3; *J*= 8,3; 2H); 4,18 (*q*, *J*= 3,6) 4,83 (*d*, *J*= 11,1; 1H); 4,86 (*d*, *J*= 6,3; 1H); 7,25-7,37 (10H, aromáticos).

**RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,0 (dupla intensidade); 25,2; 26,4; 27,4; 66,1; 76,2; 79,3; 109,4 (dupla intensidade).

#### Dados espectroscópicos de **81**:



**RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 3,21 (1H, não resolvido); 3,39; 6H, não resolvidos); 4,44 (*d*, *J*=12,1, 1H); 4,65 (*d*, *J*= 3,6; sujeito à troca); 4,83 (*d*, *J*= 11,1; 1H); 4,86 (*d*, *J*= 6,3; 1H); 7,25-7,37 (10H, aromáticos).

**RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 69,69; 69,77; 72,33; 73,76; 74,36; 75,98; 78,66; 127,39; 127,63; 128,10; 128,21; 138,42; 139,02.

## 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALEXANDRE, F.R.; AMADOR, A.; BOT, S.; CAILLET, C.; CONVARD, T.; JAKUBIK, J.; MUSIU, C.; PODDESU, B.; VARGIU, L.; LIUZZI, M.; ROLAND, A.; SEIFER, M.; STANDRING, D.; STORER, R.; DOUSSOUN, C.B. Synthesis and biological evaluation of aryl-phospho-indole as novel HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. **Journal of Medicinal Chemistry**, 54, 392-395, 2011.

AMARANTE, G.W.; COELHO, F. Reações de organocatálise com aminas quirais. Aspectos mecanísticos e aplicações em síntese orgânica. **Química Nova**, 32, 2, 469-481, 2009.

BALZARINI, J. The metabolism and mechanism of antiretroviral action of purine and pyrimidine derivatives. **Pharmacy World Science**, 16, 2, 113-126, 1994.

BALZARINI, J.; AQUARO, S.; PERNO, C.F.; WITVROUW, M.; HOLY, A.; DE CLERCQ, E. Activity of the (*R*)-enantiomers of 9-(2-phosphonylmethoxypropyl)-adenine and 9-(2-phosphonylmethoxypropyl)-2,6-diaminopurine against human immunodeficiency virus in different human cell systems. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, 219, 337-341, 1996.

BEATRIZ, A.; ARAÚJO, Y.J.K.; LIMA, D.P. Glicerol: um breve histórico e aplicação em sínteses estereosseletivas. **Química nova**, 34, 2, 306-319, 2011.

BIAŁOŃSKA, A. e ZBIGNIEW, C. Crucial factors influencing racemic resolution of N-(4-nitrobenzoyl)-DL-serine by brucine. **Crystal engineering Communication**, 2, 2781-2792, 2010.

BONINI, C.; CHIUMMIENTE, L.; DE BONIS, M.; DI BLASIO, N.; FUNICELLO, M.; LUPATTELLI, P.; PANDOLFO, R. TRAMUTOLA, F.; BERTI, F. Synthesis of new thienyl ring containing HIV-1 protease inhibitors: promising preliminary pharmacological evaluation against recombinant HIV-1 proteases. **Journal of Medicinal Chemistry**, 53, 1451-1457, 2010.

BRANDS, K.M.; DAVIES, A.J. Crystallization-Induced Diastereomer Transformations. **Chemical Reviews**, 106, 2711-2733, 2006.

CIHLAR, T.; RAY, A.S. Nucleoside and nucleotide HIV reverse transcriptase inhibitors: 25 years after zidovudine. **Antiviral Research**. 85, 39-58, 2010.

CUNICO, W.; GOMES, C.R.B.; VELLASCO JUNIOR, W.T. HIV – recentes avanços na pesquisa de fármacos. **Química Nova**, 31, 8, 2111-2117, 2008.

DA SILVA JUNIOR, I.J.; VEREDAS, V.; SANTOS, M.A.G.; SANTANA, C.C. CARPES, M.J.S.; CORREIA, R. D. Cromatografia em leito móvel simulado na produção de substâncias enantiomericamente puras ou enriquecidas em larga escala. **Química Nova**, 29, 5, 1027-1037, 2006.

DE CLERCQ, E. Anti-HIV drugs: 25 compounds approved within 25 years after the discovery of HIV. **International Journal of Antimicrobial Agents**, 33, 307-320, 2009.

DE CLERCQ, E.; FÉRIR, G.; KAPTEIN, S.; Neyts, J. Antiviral treatment of chronic hepatitis B virus (HBV) infections. **Viruses**, 2, 1279-1305, 2010.

DIAS, A.G.; SOARES, R.O. Quiralidade em moléculas e cristais. **Química Nova**, 32, 8, 2230-2233, 2009.

DOBOSZEWSKI, B. Synthesis of homo-C -D4T and homo-C-thymidine. **Nucleosides Nucleotides**, 16, 1049-1052, 1997.

DOBOZEWSKI, B.; HERDEWIJN, P. Carbohydrate chiral-pool approach to four enantiomerically pure 2-naphthylmethyl 3-hydroxy-2-methylbutanoates. **Tetrahedron**, 64, 5551-5562, 2008.

DOBOSZEWSKI, B.; SIQUEIRA, E.C. Easy access to 2,5-anhydro-1,3-O-isopropylideno-D-glucitol. **Synthetic Communications**, 40, 744-748, 2010.

DOBOSZEWSKI, B.; HERDEWIJN, P. Simple approach to 1-O-protected (*R*)- and (*S*)-glycerols from L- and D-arabinose for glycerol nucleic acids (GNA) monomers research. **Tetrahedron Letters**, 52, 3853-3855, 2011.

DU, S.; BETTS, L.; YANG, R.; SHI, H.; CONCEL, J.; AHN, J.; AIKEN, C.; ZHANG, P.; YEH, J.I. Structure of the HIV-1 full-length capsid protein in a conformationally trapped unassembled state Induced by small-molecule binding. **Journal of Molecular Biology**, 406, 371-386, 2011.

ELIEL, E.L.; WILEN, S.H.; MANDER, L.N.; **Stereochemistry of Organic Compounds**, John Wiley & Sons Inc.: New York, 1994.

EXCLER, J.L.; PARKS, C.L.; ACKLAND, J.; REES, H.; GUST, I.D.; KOFF, W.C. Replicating viral vectors as HIV vaccines: Summary report from the IAVI-sponsored satellite symposium at the AIDS vaccine 2009 conference. **Biologicals**, 38, 511-521, 2010.

FOGASSY, E.; NÓGRÁDI, M.; KOZMA, G.; EGRI, G.; PÁLOVISC, E.; KISS, V. Optical resolution methods. **Organic & Biomolecular Chemistry**, 4, 3011-3030, 2006.

GARCÍA-URDIALES, E.; AFONSO, I.; GOTOR, V. Enantioselective Enzymatic Desymmetrizations in Organic Synthesis. **Chemical Reviews**, 111, PR110-PR180, 2011.

GEITMANN, M.; ELINDER, M.; SEEGER, C.; BRANT, P.; ESCH, I.J.P.; DANIELSON, H. Identification of a novel scaffold for allosteric inhibition of wild type and drug resistant HIV-1 reverse transcriptase by fragment library screening. **Journal of Medicinal Chemistry**, 54, 699-708, 2011.

GIFT, S.K.; McFADDEN, K.; ZENTNER, I.J.; RAJAGOPAL, S.; ZHANG, M.Y.; DIMITROV, D.S.; CHAIKEN, I.M. Monoclonal antibody m18 paratope leading to dual receptor antagonism of HIV-1 gp120, **Biochemistry**, 50, 2769-2779, 2011.

HAUFA, K.Z.; CZARNECKI, M.A. Effect of temperature and water content on the structure of 1,2-propanediol and 1,3-propanediol: Near-infrared spectroscopic study. **Vibrational Spectroscopy**, 51, 80-85, 2009.

HIROSE, T.; BEGUM, M.; ISLAM, M.S.; TANIGUCHI, K.; YASUTAKE, M. Resolution of  $\alpha$ -methylbenzylamine via diastereomeric salt formation using the naturally based reagent N-tosyl-(S)-phenylalanine together with a solvent switch technique. **Tetrahedron: Asymmetry**, 19, 1641-1646, 2008.

HOLÝ, A.; ROSENBERG, I. Preparation of 5'-O-phosphonylmethyl analogues of nucleoside-5'-phosphonates, 5'-Diphosphonates and 5'-Triphosphonates. **Collection Czechoslovak Chemistry Communication**, 47, 3447-3463, 1982.

HOLÝ, A.; MASOJIDKOVA, M. Synthesis of enantiomeric N-(2-phosphonomethoxypropyl) derivatives of purine and pyrimidine bases. I. the stepwise approach. **Collection Czechoslovak Chemistry Communication**, 60, 1196-1212, 1995.

HORWITZ, J.P.; CHUA, J.; NOEL, M. Nucleosides. V. the monomesylates of l-(2'-deoxy- $\beta$ -D-lyxofuranosyl)thymine. **Journal of Organic Chemistry**, 29, 2076-2078, 1964.

HOSTETLER, K.Y. Alkoxyalkyl prodrugs of acyclic nucleoside phosphonates enhance oral antiviral activity and reduce toxicity: Current state of the art. **Antiviral Research**, 82, A84-A98, 2009.

HOUGHTON, S.R.; MELTON, J.; FORTUNAK, J.; RIPIN, D.H.B. BODDY, C.N. Rapid, mild method for phosphonate diester hydrolysis: development of a one-pot synthesis of tenofovir disoproxil fumarate from tenofovir diethyl ester. **Tetrahedron**, 66, 8137-8144, 2010.

HUANG, L.; ZHU, Y.L.; ZHENG, H.Y.; LI, Y.W. ZENG, Z.Y. Continuous production of 1,2-propanediol by selective hydrogenolysis of solvent-free glycerol under mild conditions. **Journal of Chemical Technology and Biotechnology**, 83, 1670-1675, 2008.

JIANG, Y.; NG, T.B.; WANG, C.R.; ZHANG, D.; CHENG, Z.H.; LIU, Z.K.; QIAO, W.T.; GENG, Y.Q.; Li, N.; Liu, F. Inhibitors from natural products to HIV-1 reverse transcriptase, protease and integrase. **Mini Reviews in Medicinal Chemistry**, 10, 14, 1331-1344, 2010.

JOCHMANS, D. Novel HIV-1 reverse transcriptase inhibitors. **Virus Research**, 134, 171-185, 2008.

JOUBERT, M.K.; KINSKLEY, N.; CAPOVILLA, A.; SEWELL, B.T.; JAFFER, M.A.; KHATI, M. A Modeled Structure of an aptamer-gp120 complex provides insight into the mechanism of HIV-1 neutralization. **Biochemistry**, 49, 5880-5890, 2010.

JUARISTI, E.; ESCALANTE, J.; LEÓN-ROMO, J.L.; REYES, A. Recent applications of  $\alpha$ -phenylethylamine ( $\alpha$ -PEA) in the preparation of enantiopure compounds. Part 1: Incorporation in chiral catalysts. Part 2:  $\alpha$ -PEA and derivatives as resolving agents. **Tetrahedron: Asymmetry**, 9, 715-740, 1998.

JUARISTI, E.; LEÓN-ROMO, J.L.; REYES, A.; ESCALANTE, J. Recent applications of  $\alpha$ -phenylethylamine ( $\alpha$ -PEA) in the preparation of enantiopure compounds. Part 3:  $\alpha$ -PEA as chiral auxiliary. Part 4:  $\alpha$ -PEA as chiral reagent in the stereodifferentiation of prochiral substrates. **Tetrahedron: Asymmetry**, 10, 2441-2495, 1999.

JUDAS, D.; FRADET, A.; MARÉCHAL, E. Characterization of polyesters resulting from 1,2-propanediol and phthalic anhydride and their model compounds by  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectroscopy. **Makromolekular Chemistry**, 184, 1129-1142, 1983.

KIM, A.; BENNING, M.M.; OKLEE, S.; QUINN, J.; MARTIN, B.M.; HOLDEN, H.M.; DUNAWAY-MARIANO, D. Divergence of chemical function in the alkaline phosphatase superfamily: structure and mechanism of the P-C bond cleaving enzyme phosphonoacetate Hydrolase. **Biochemistry**, 50, 3481-3494, 2011

LERNER, L.M. A convenient synthesis of 1,2,3,4-tetra-O-acetyl-cu-Dfucopyranose from D-galactose. **Carbohydrate Research**, 241, 291-294, 1993.

MEHELLOU, Y.; DE CLERCQ, E. Twenty-six years of anti-HIV drug discovery: Where do we stand and where do we go?. **Journal of Medicinal Chemistry**, 53, 521-538, 2010.

MERTEN, C.; AMKREUTZ, M.; HARTWING, A. VCD Study of  $\alpha$ -methylbenzyl amine derivatives: Detection of the unchanged chiral motif. **Chirality**, 22, 754-761, 2010.

MITSUAYA, H.; WEINHOLD, K.J.; FURMAN, P.A.; ST CLAIR, M.H.; LEHRMAN, S.N.; GALLO, R.C.; BOLOGNESI, D.; BARRY, D.W.; BRODER, S. 3'-azido-3'-deoxythymidine (BW A509U): an antiviral agent that inhibits the infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus in vitro. **Proceedings of the National Academy of Science**. 82, 20, 7096-7100, 1985.

MONTAGNIER, L. 25 years after HIV discovery: Prospects for cure and vaccine, **Virology**, 397, 248-254, 2010.

MOTA, C.J.A.; DA SILVA, C.X.A.; GONÇALVS, V.I.C. Gliceroquímica: novos produtos e processos a partir da Glicerina de produção de biodiesel. **Química Nova**, 32, 3, 639-648, 2009.

MOUSCADET, J.F.; DESMAËLE, D. Chemistry and structure-activity relationship of the styrylquinoline-type HIV integrase inhibitors. **Molecules**, 15, 3048-3078, 2010.

NIKOLENKO, G.N.; KOTRLKIN, A.T.; ORESHKOVA, S.F.; LIYICHEAV, A.A. Mechanisms of HIV-1 Drug Resistance to Nucleoside and Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors. **Molecular Biology**, 45, 1, 93-109, 2011.

NORULA, J.L. The resolution of ( $\pm$ )-1,2-propanediol. **Chemical Era**, 11, 2, 21-22, 1975.

PALLAVICINI, M.; VALOTI, E.; VILLA, L.; PICCOLO, O. Synthesis of (*R*)- and (*S*)-isopropylidene glycerol. **Tetrahedron: Asymmetric**, 5, 1, 5-8, 1994.

PALLAVICINI, M.; VALOTI, E.; VILLA, L.; PICCOLO, O. Isopropylidene glycerol hydrogen phthalate: a new resolving agent. application to the resolution of 1-arylethylamines. **Tetrahedron: Asymmetry**, 7, 4, 1117-1122, 1996.

PALLAVICINI, M.; VALOTI, E.; VILLA, L.; PICCOLO, O.; MARCHETTI, F. Isopropylidene glycerol hydrogen phthalate as a resolving agent: a study of its diastereomeric salts with (*S*)- and (*R*)-1-phenylethylamine. **Tetrahedron: Asymmetry**, 11, 1957-1964, 2000.

PALLAVICINI, M.; VALOTI, E.; VILLA, L.; PICCOLO, O. Reciprocal resolutions between 1-phenylethylamine and carboxyesters of isopropylidene glycerol: improvement of the method by replacing mono-phthalate with 3-carboxy-2-naphthoate. **Tetrahedron: Asymmetric**, 12, 2489-2495, 2001a.

PANDELA, M.; KAHSAY, G.W.; VAN DEN MOOTER, G.; BAET, L.; HOOGMARTENS, J.; ADAMS, E. LC Assay for a HIV tablet containing emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate and rilpivirine. **Chromatographia**, 73, 439-445, 2011.

PEDRO, S. A.; TCHUENCHE, J. M. HIV/AIDS dynamics: Impact of economic classes with transmission from poor clinical settings. **Journal of Theoretical Biology**, 267, 471-485, 2010.

PEDZIWIATR-WERBICKA, E.; FERENC, M.; ZABORSKI, M.; GABARA, B.; KLAJNERT, B.; BRYZSEWSKA, M. Characterization of complexes formed by polypropylene imine dendrimers and anti-HIV oligonucleotides. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, 83, 360-366, 2011.

PINHEIRO, E.S.; ANTUNES, O.A.C.; FORTUNAK, J.M.D. A survey of the syntheses of active pharmaceutical ingredients for antiretroviral drug combinations critical to access in emerging nations. **Antiviral Research**, 79, 3, 143-165, 2008.

PIPERNO, A.; GIOFRÈ, S.V.; IANNAZZO, D.; ROMEO, R.; ROMEO, G.; CHIACCHIO, U.; RESCIFINA, A.; PIOTROWSKA, D.G. Synthesis of C-4' truncated phosphonated carbocyclic 2'-oxa-3'-azanucleosides as antiviral agents. **Journal of Organic Chemistry**, 75, 2798-2805, 2010.

RIBONE, S.R.; QUEVEDO, M.A.; MADRID, M.; BRIÑÓN, M.C. Rational Approaches for the Design of Effective Human Immunodeficiency Virus Type 1 Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors. **Journal of Chemical Information and Modeling**, 51, 1, 130-138, 2011.

RIPIN, D.H.B.; TEAGER, D.S.; FORTUNAK, J.; BASHA, S.M.; BINVINS, N.; BODDY, C.N.; BYRN, S.; CATLIN, K.K.; HOUGHTON, S.R.; JAGADEESH, S.T.; KUMAR, K.A.; MELTON, J.; MUNEER, S.; RAO, L.N.; RAO, R.V.; RAY, P.C.; REDDY, N.G.; REDDY, R.M.; SHEKAR, K.C. SILVERTON, T.; SMITH, D.T.; STRINGHAM, R.W.; SUBBARAJU, G.V.; TALLEY, F.; WILLIAMS, A. Process improvements for the manufacture of tenofovir disoproxil fumarate at commercial scale. **Organic Process Research & Development**, 14, 1194-1201, 2010.

ROBINSON, D. Regulatory highlights for september 2010-January 2011. **Organic Process Research & Development**. 15, 325-330, 2011.

RODRIGUES, J.A.R. Evolução biomolecular homoquiral. A origem e a amplificação da quiralidade nas moléculas da vida. **Química Nova**, 33, 5, 1175-1185, 2010.

ROTILI, D.; TARANTINO, D.; ARTICO, M.; NAWROZKIJ, M.B.; GONZALEZ-ORTEGA, E.; CLOTET, B.; SAMUELE, A.; ESTÉ, J.A.; MAGA, G.; MAI, A. Diarylpyrimidine-dihydrobenzoxopyrimidine hybrids: New, wide-spectrum anti-HIV-1. Agents active at (sub)-nanomolar level. **Journal of Medicinal Chemistry**, 54, 3091-3096, 2011.

SAIGO, K.; SAKAI, K. Resolution of chiral drugs and drug Intermediates by crystallisation. In: Francotte, E.; Lindner, W. **Chirality in drug Research**. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, vol. 33, 127-155, 2006.

SANJUÁN, R.; BORDERÍA, A.V. Interplay between RNA structure and protein evolution in HIV-1. **Molecular Biology and Evolution**, 28, 4, 1333-1338, 2011.

SCARTH, B.; McCORMICK, S.; GÖTTE, M. Effects of mutations F61A and A62V in the fingers subdomain of HIV-1 reverse transcriptase on the translocational equilibrium. **Journal of Molecular Biology**, 405, 349-360, 2011.

SCHULTZE, L. M.; CHAPMAN, H. H.; DUBREE, N. J. P.; JONES, R. J.; KENT, K. M. LEE, T. T.; LOUIE, M. S.; POSTICH, M. J.; PRISBE, E. J.; ROHLOFF, J. C.; YU, R. H. Practical Synthesis of the anti-HIV, PMPA. **Tetrahedron Letters**, 39, 1853-1856, 1998.

SINGH, K. MARCHAND, B. KIRBY, K.A. MICHAILIDIS, E. SARAFIANOS, S.G. Structural aspects of drug resistance and Inhibition of HIV-1 reverse transcriptase. **Viruses**, 2, 606-638, 2010.

SIQUEIRA, E.C.; DOBOSZEWSKI, B.; McGARRAH, J.; NAZARENKO, A.Y. 2,6-Anhydro-1,3-di-O-benzyl-D-mannitol. **Acta Crystallographica Section E**, E67, 1653-1654, 2011.

SONTAKKE, J.B.; YADAV, G.D. Optimization and kinetic modeling of lipase catalyzed enantioselective N-acetylation of ( $\pm$ )-1-phenylethylamine under microwave irradiation. **Journal of Chemical Technology and Biotechnology**, 86, 739-748, 2011.

TEIXEIRA, C.; GOMES, J.R.B.; GOMES, P.; MARUEL, F. Viral surface glycoproteins, gp120 and gp41, as potential drug targets against HIV-1: Brief overview one quarter of a century past the approval of zidovudine, the first anti-retroviral drug. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 46, 979-992, 2011.

TOPALIS, D.; PRADRÈRE, U.; ROY, V.; CAILLAT, C.; AZZOUZI, A.; BROGGI, J.; SNOECK, R.; ADREI, G.; LIN, J.; ERIKSSON, S.; ALEXANDRE, J. C.; EL-AMRI, C.; DEVILLE-BONNE, D.; MEYER, P.; BALZARINI, J.; AGROFOGLIO, L. Novel Antiviral C5-Substituted Pyrimidine Acyclic Nucleoside Phosphonates Selected as Human Thymidylate Kinase Substrates. **Journal of Medicinal Chemistry**, 222-232, 54, 2011.

VAHLNE, A. A historical reflection on the discovery of human retroviruses. **Retrovirology**, 1-9, 2009.

WANG, Y.; LU, H.; ZHU, Q.; JIANG, S.; LIAO, Y. Structure-based design, synthesis and biological evaluation of new *N*-carboxyphenylpyrrole derivatives as HIV fusion inhibitors targeting gp41. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, 20, 189-192, 2010.

WIELENS, J.; HEADEY, S.J.; JEEVARAJAH, D.; RHODES, D.I.; DEADMAN, J.; CHALMERS, D.K.; SCANLON, M.J.; PARKER, M. Crystal structure of the HIV-1 integrase core domain in complex with sucrose reveals details of an allosteric inhibitory binding site. **FEBS Letters**, 584, 1455-1462, 2010.

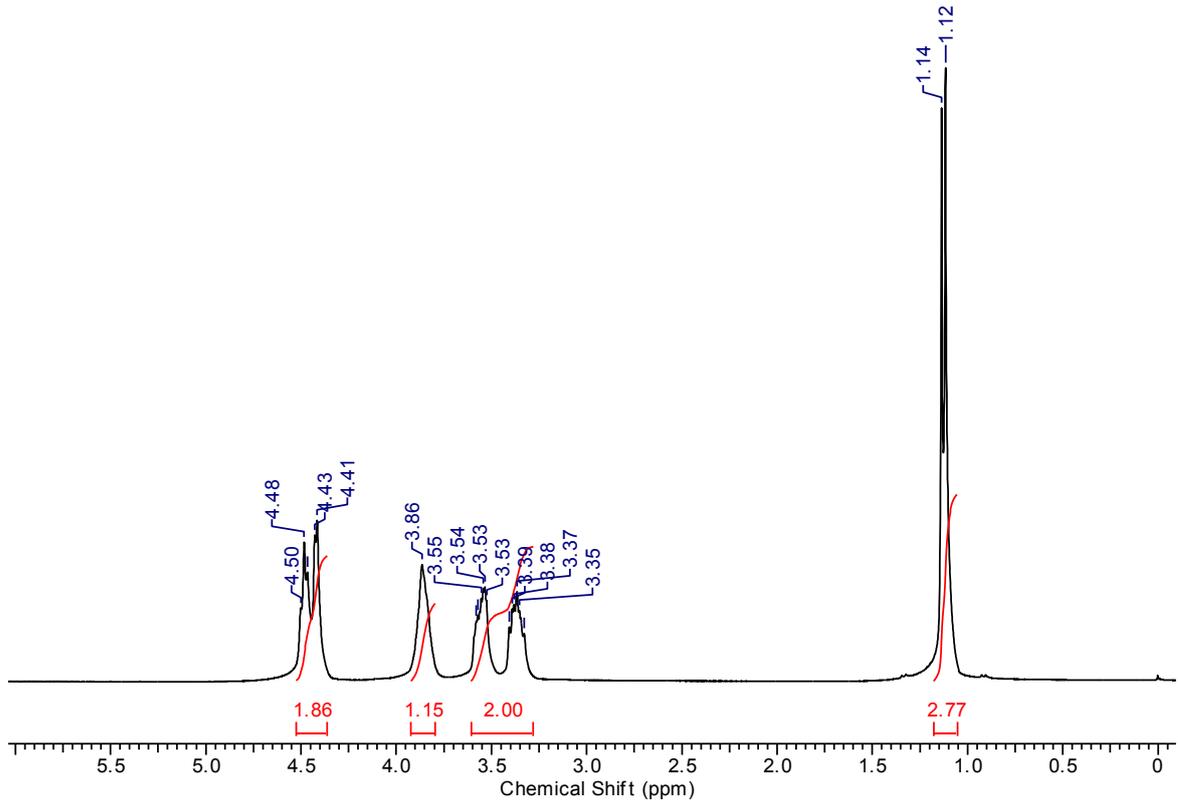
WHO. **Priority interventions HIV/AIDS prevention, treatment and care in the health sector**. World Health Organization HIV/AIDS Department. Geneva, World Health Organization: 2009. 126. Disponível em: <[http://www.who.int/hiv/pub/priority\\_interventions\\_web.pdf](http://www.who.int/hiv/pub/priority_interventions_web.pdf)> (Acesso em 23 dez 2011).

XU-CHANG, H.; CHUANG-YU, Q. Practical tactics in resolution of racemates via diastereomeric salt formation. **Chinese Journal of Chemistry**, 25, 583-586, 2007.

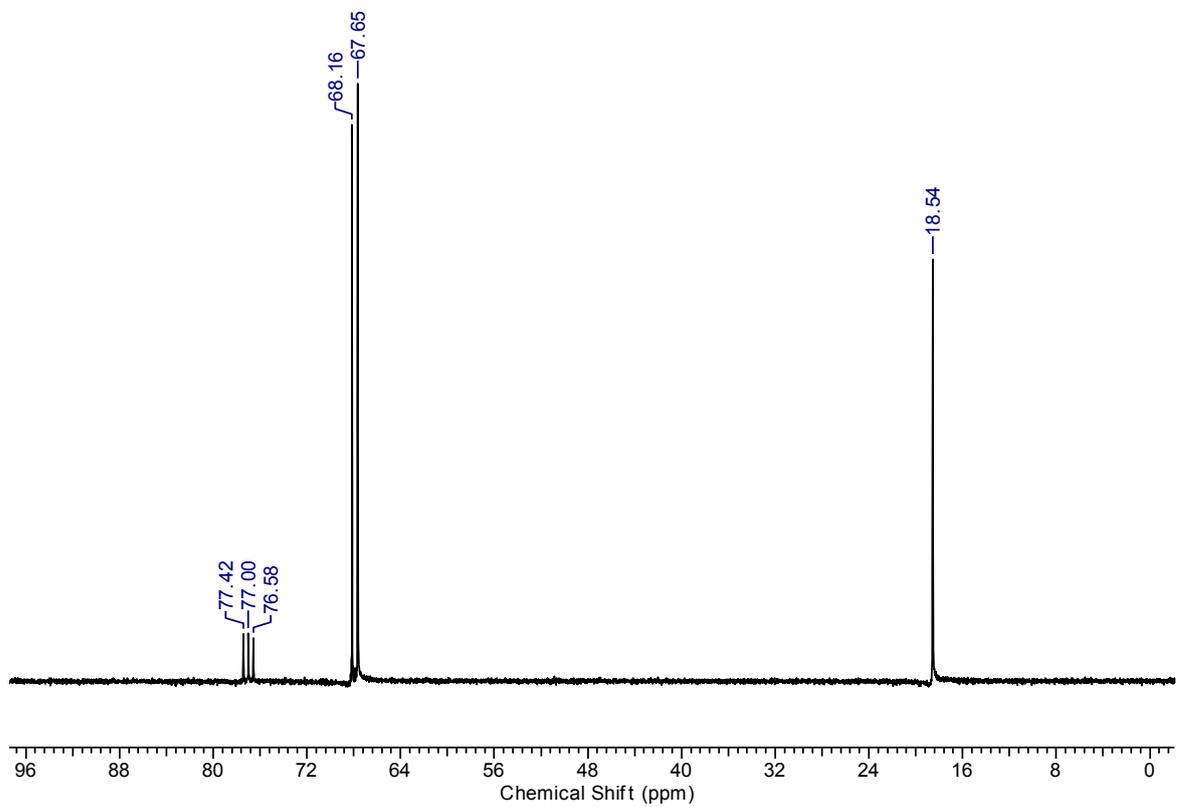
ZIÓLKOWSKA, N. E.; MICHEJDA, C. J.; BUJACZ, G. D. Structural investigation of HIV-1 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors: 2-Aryl-substituted benzimidazoles. **Journal of Molecular Structure**, 937, 34-38, 2009.

## **ANEXOS**

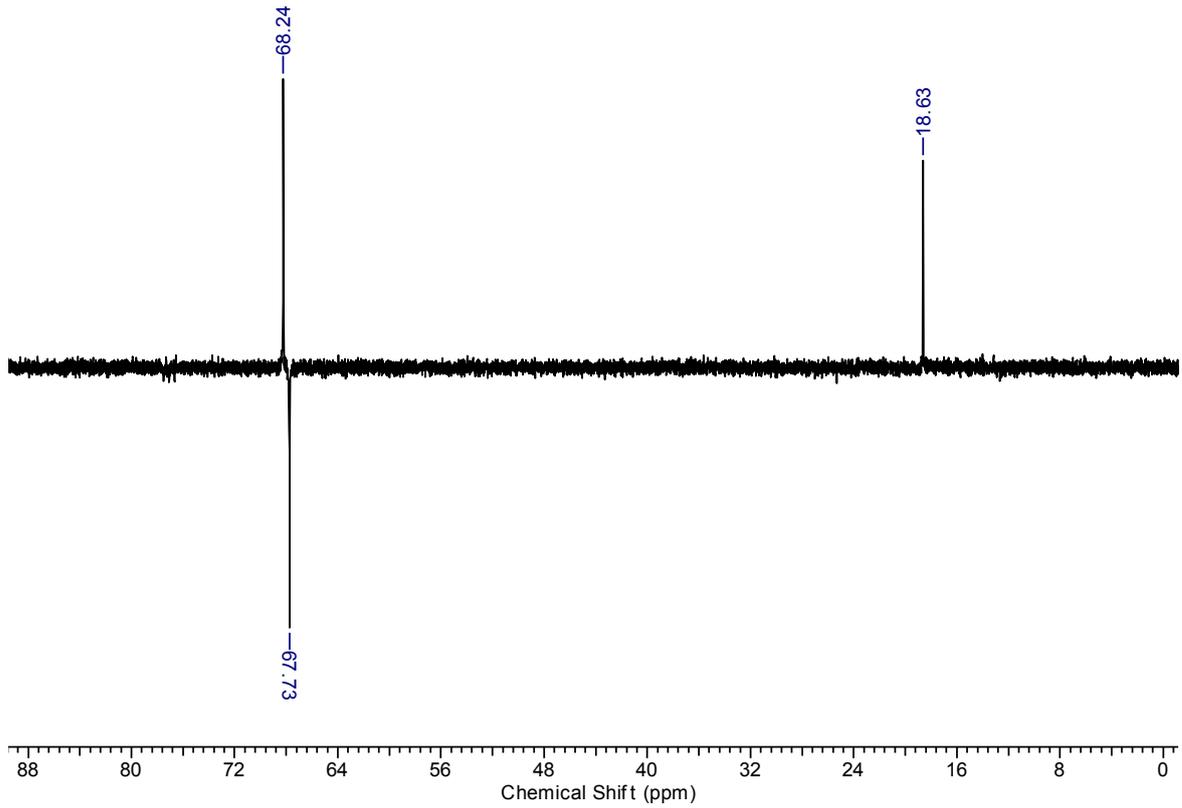
---



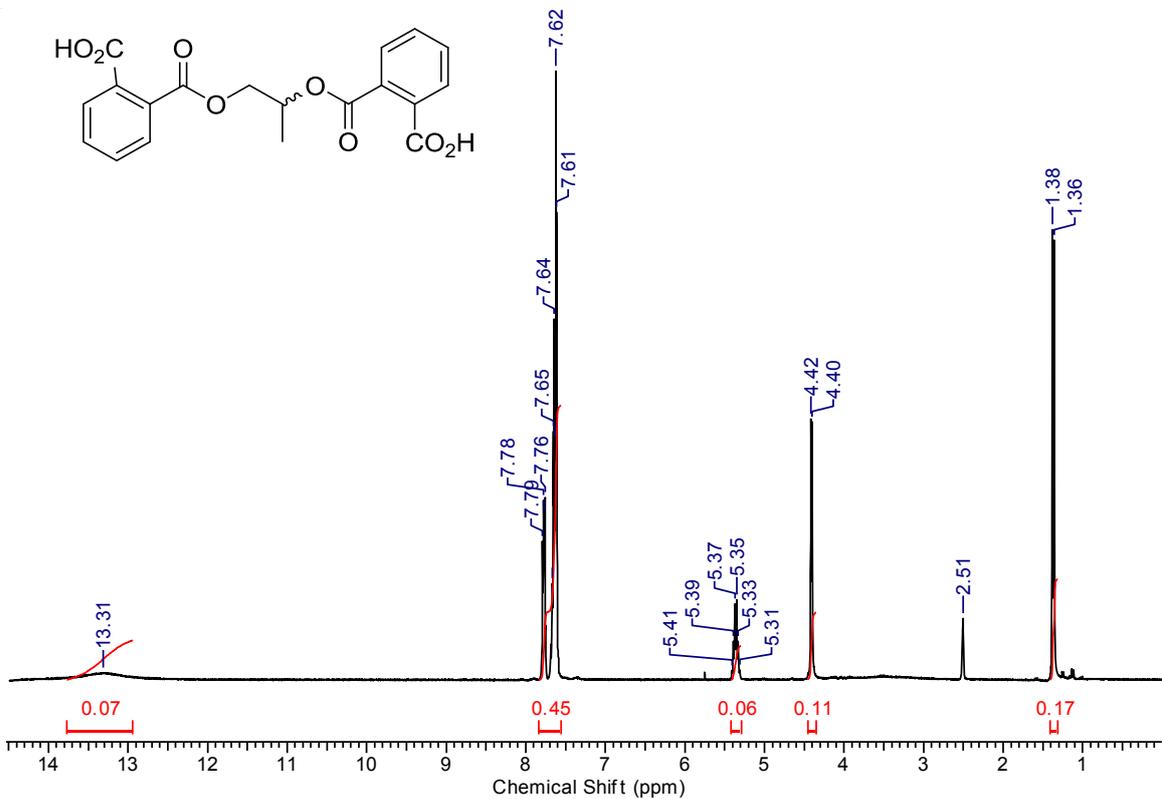
**Anexo 1:** Espectro RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do 1,2-propanodiol ( $\pm$ )-(14).



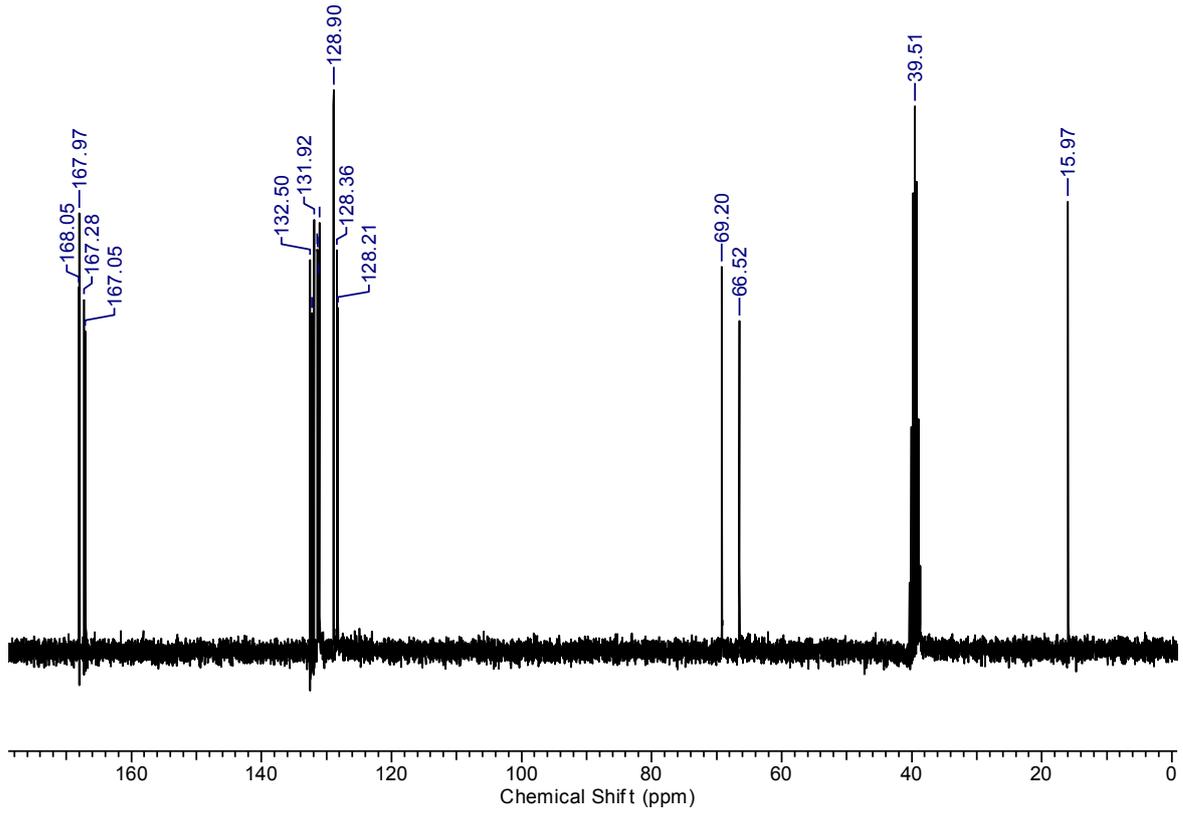
**Anexo 2:** Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do 1,2-propanodiol ( $\pm$ )-(14).



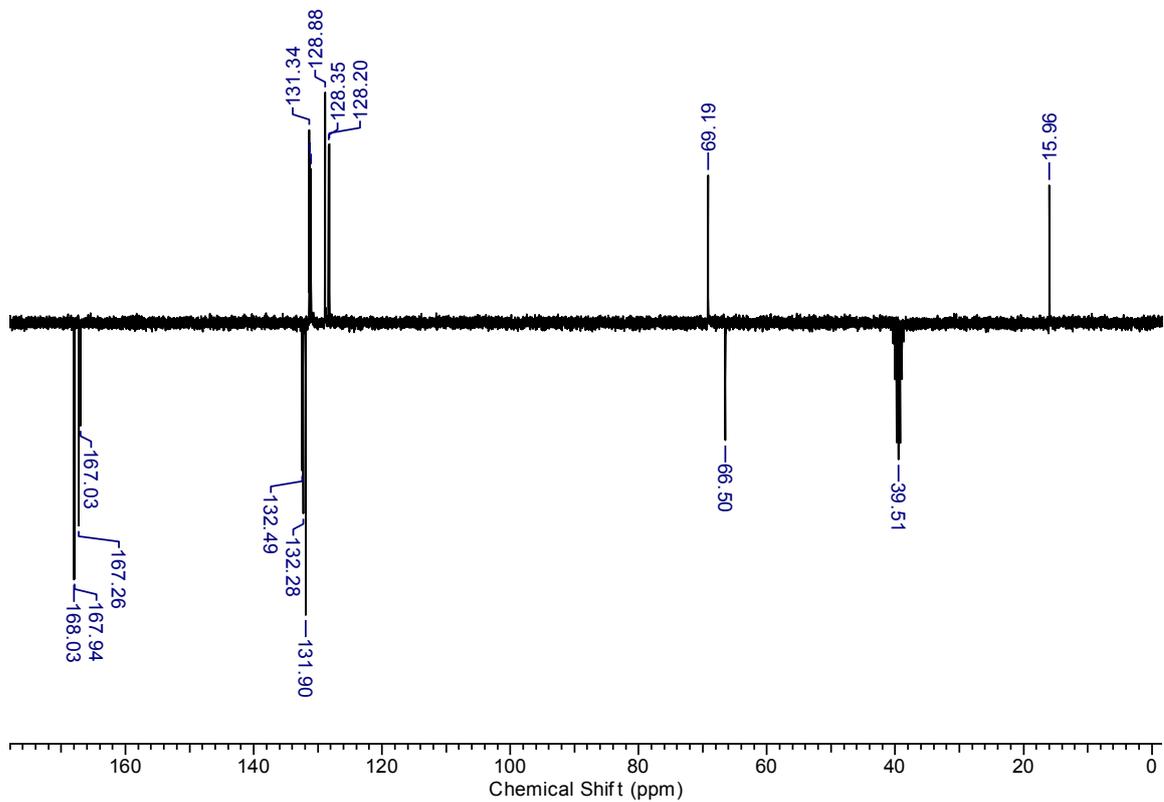
Anexo 3: Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  APT (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do 1,2-propanodiol ( $\pm$ )-(14).



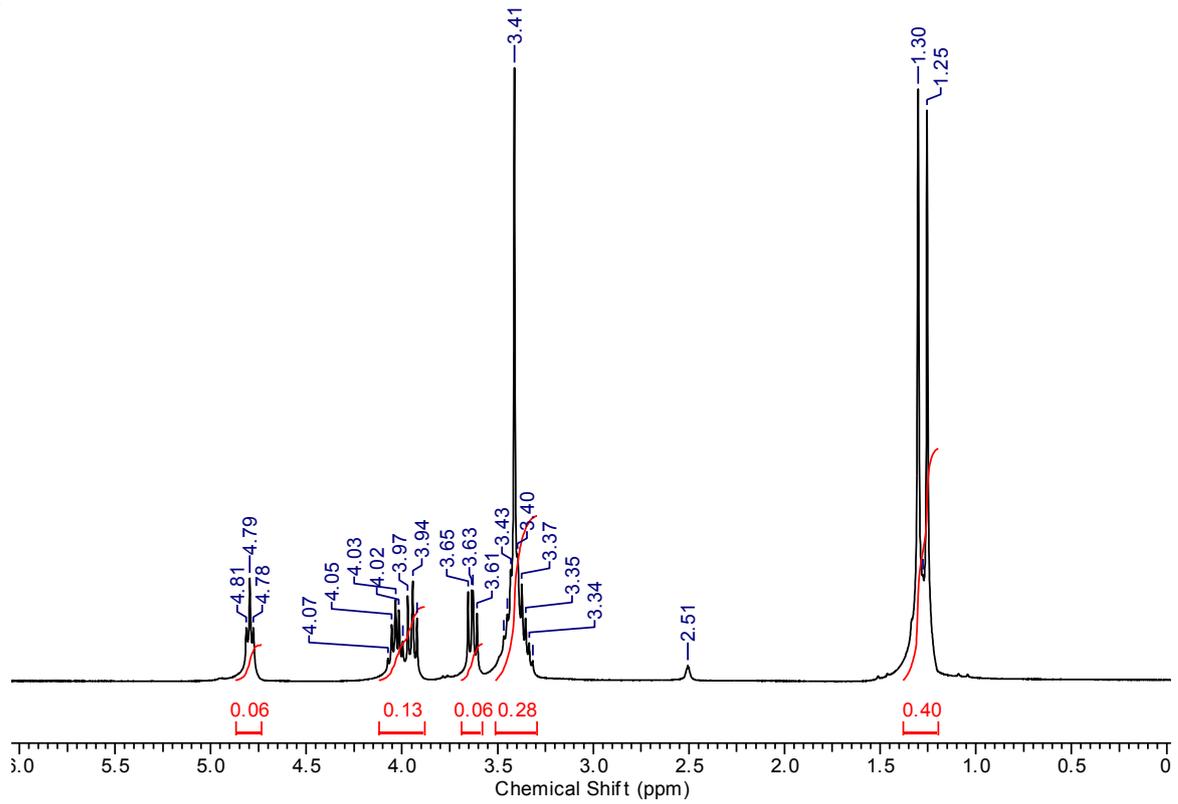
Anexo 4: Espectro RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do bifalato de 1,2-propanodiol ( $\pm$ )-(33).



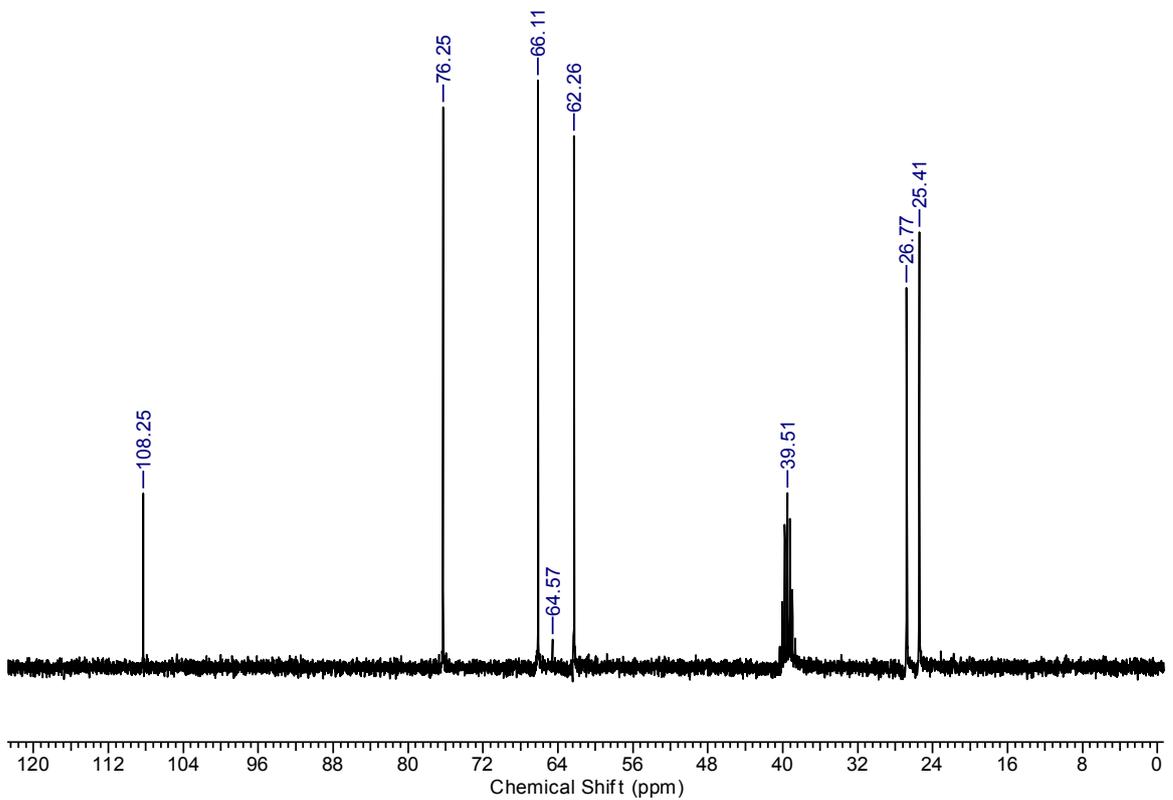
**Anexo 5:** Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do biftalato de 1,2-propanodiol ( $\pm$ )-(33).



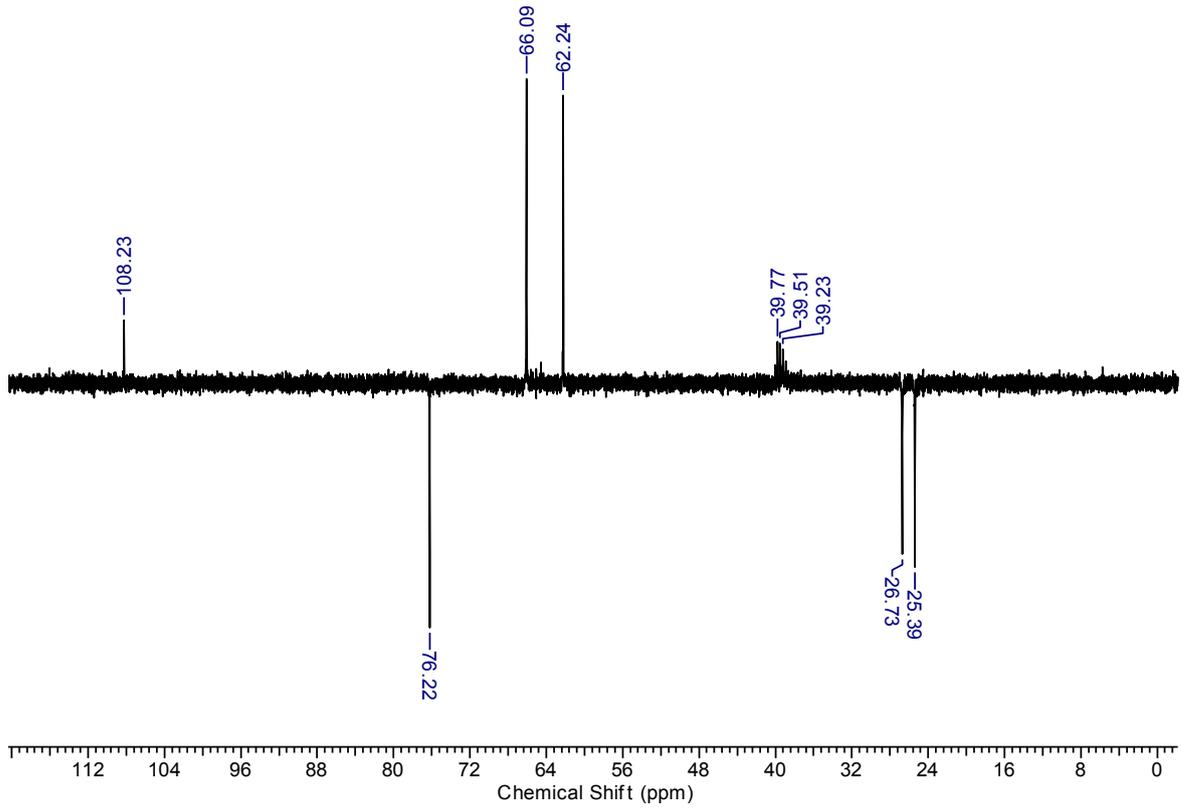
**Anexo 6:** Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do biftalato de 1,2-propanodiol ( $\pm$ )-(33).



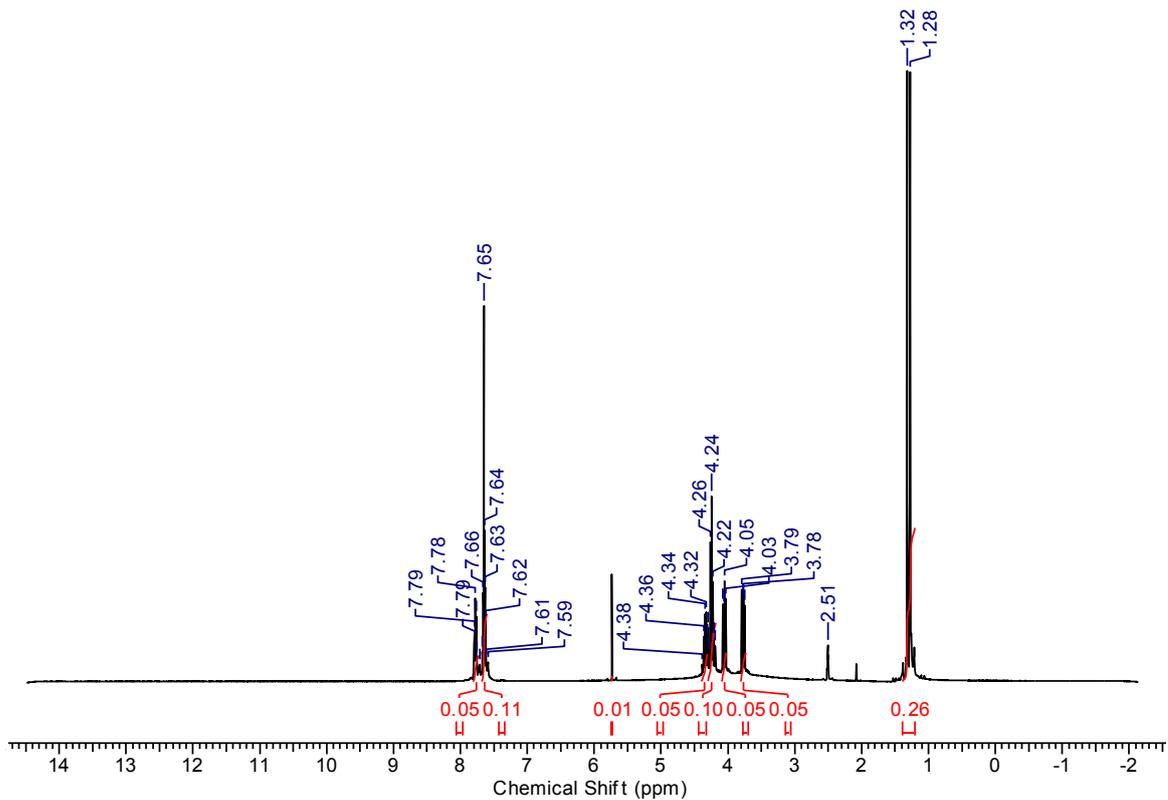
**Anexo 7:** Espectro RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do 2,3-isopropilideno glicerol ( $\pm$ )-31.



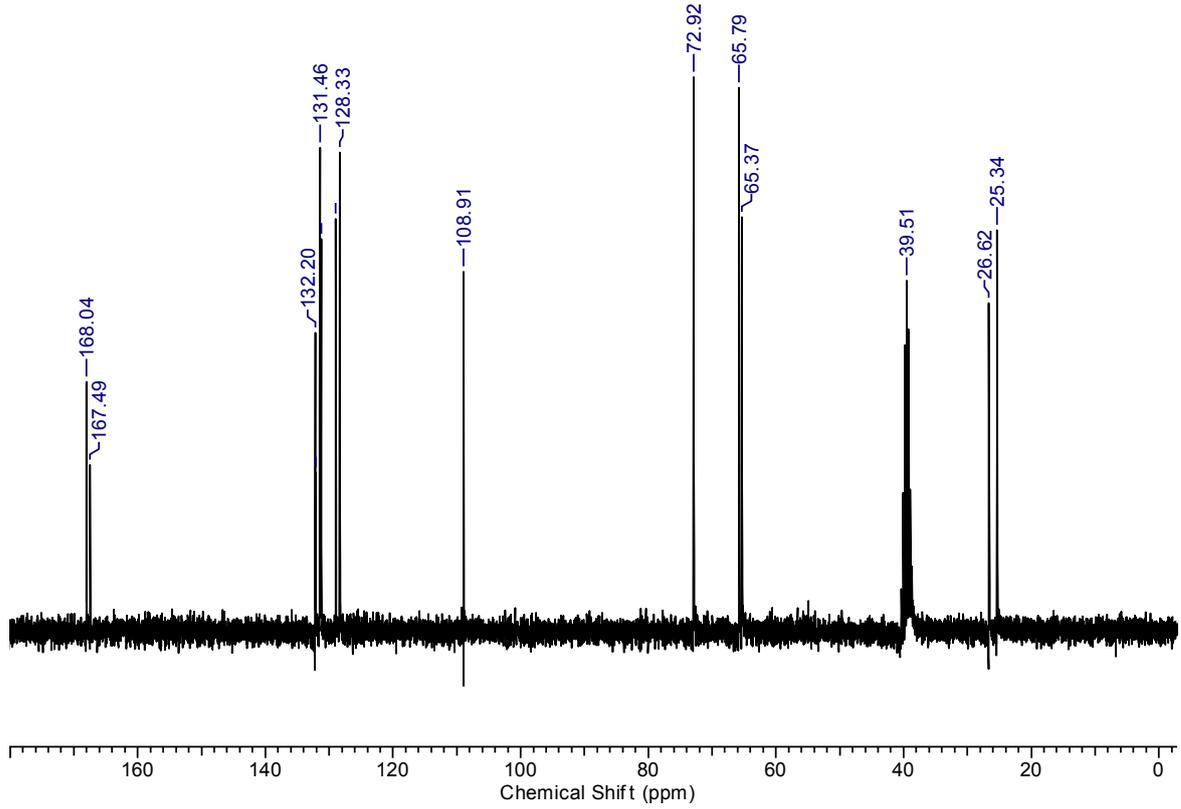
**Anexo 8:** Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do 2,3-isopropilideno glicerol ( $\pm$ )-31.



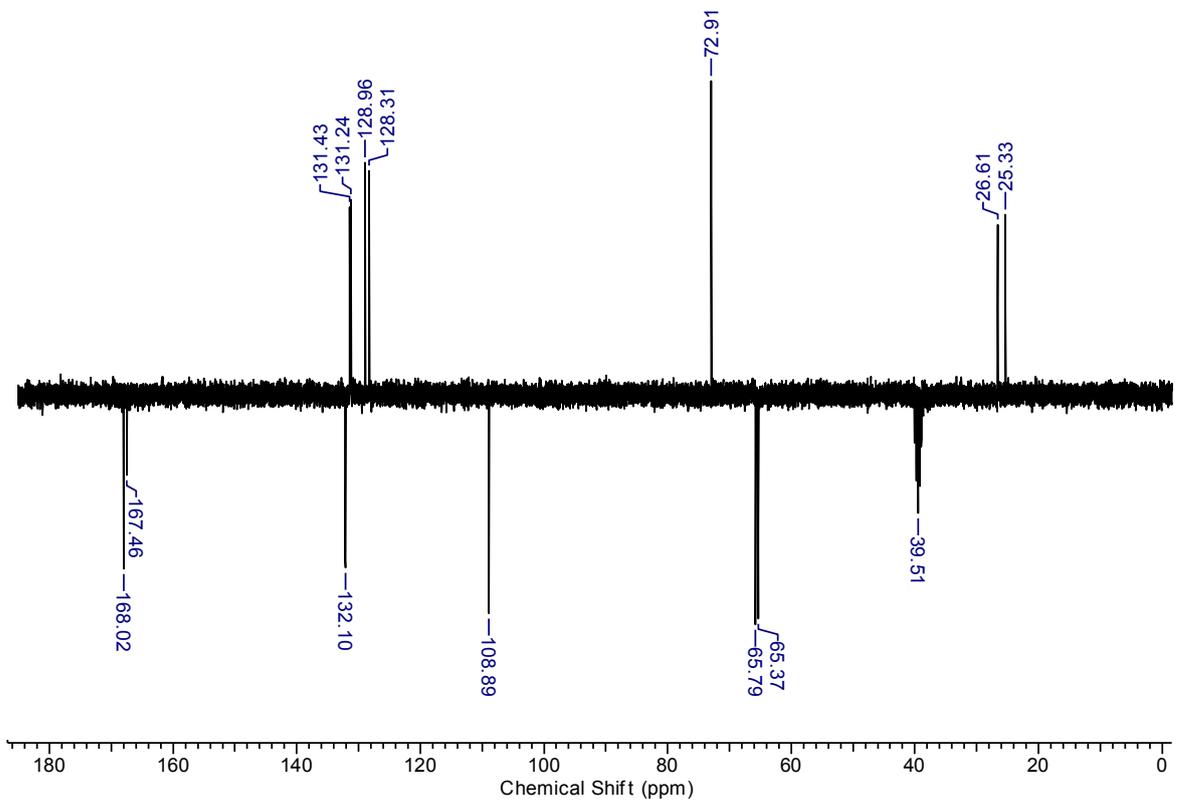
**Anexo 9:** Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do 2,3-isopropilideno glicerol ( $\pm$ )-(31).



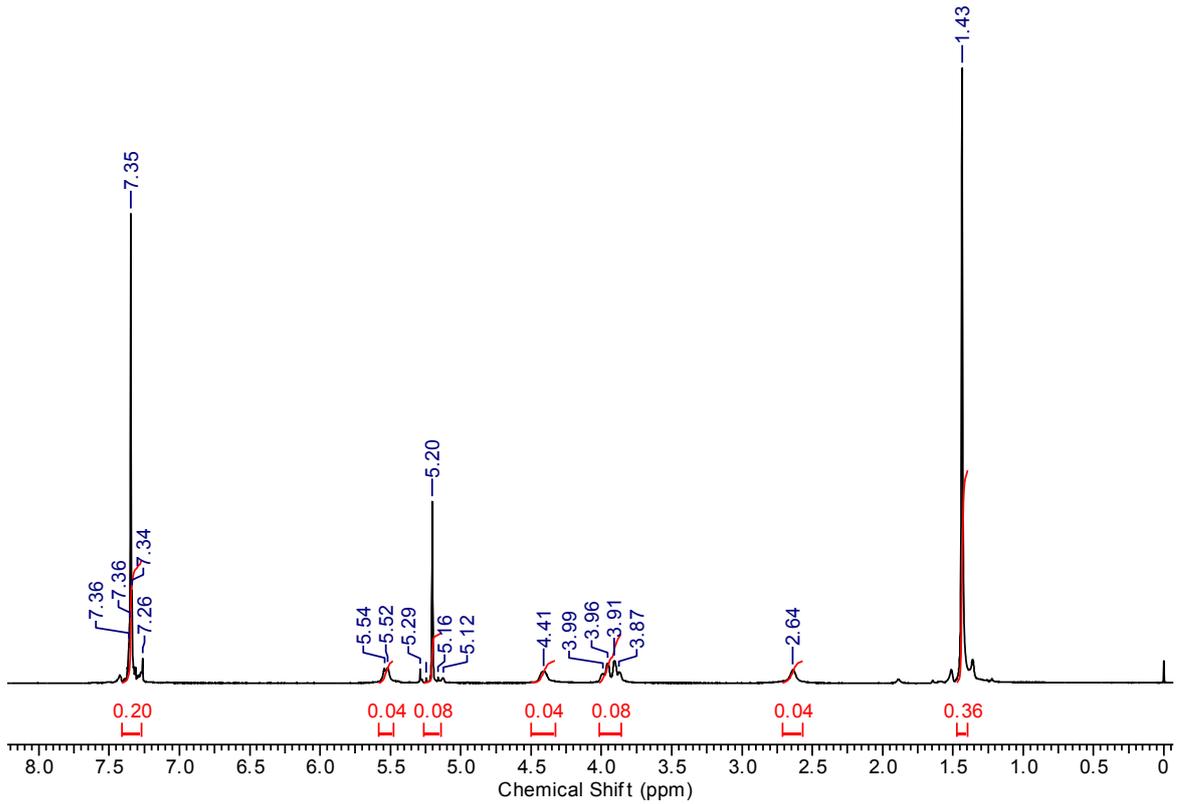
**Anexo 10:** Espectro RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do ftalato de solketal ( $\pm$ )-(52).



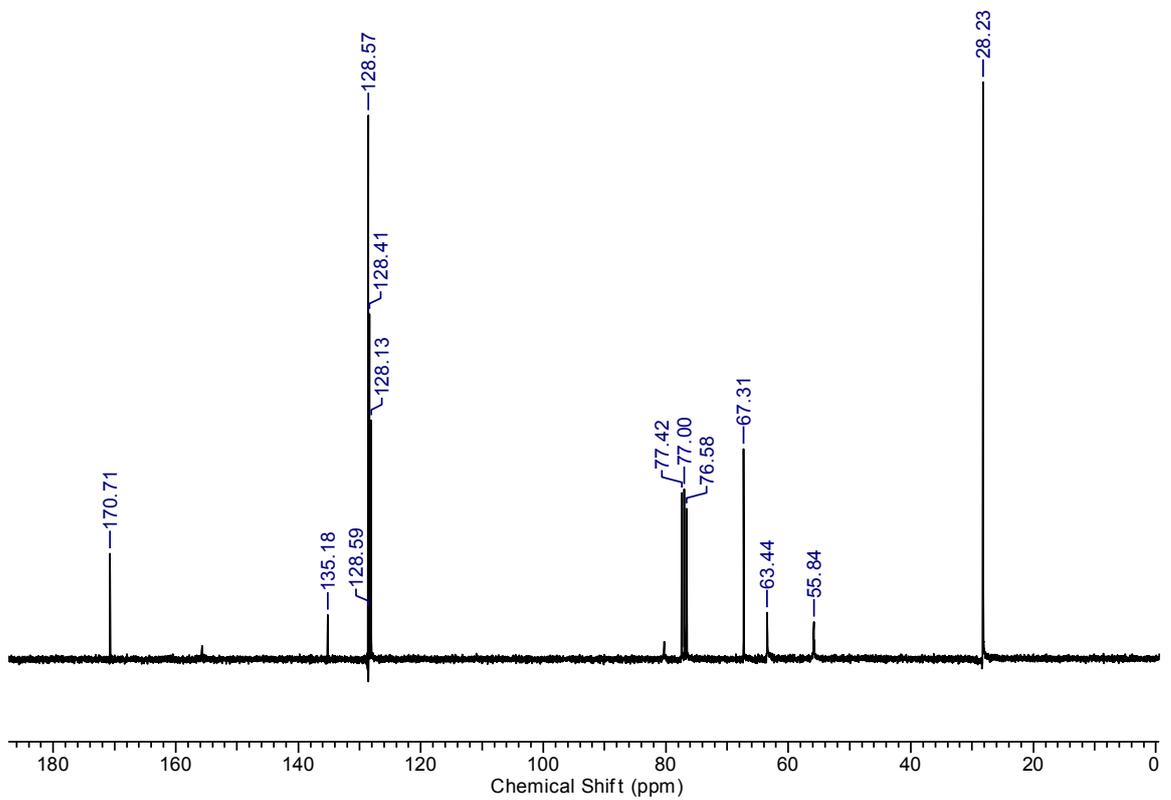
Anexo 11: Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do ftalato de solketal ( $\pm$ )-(52).



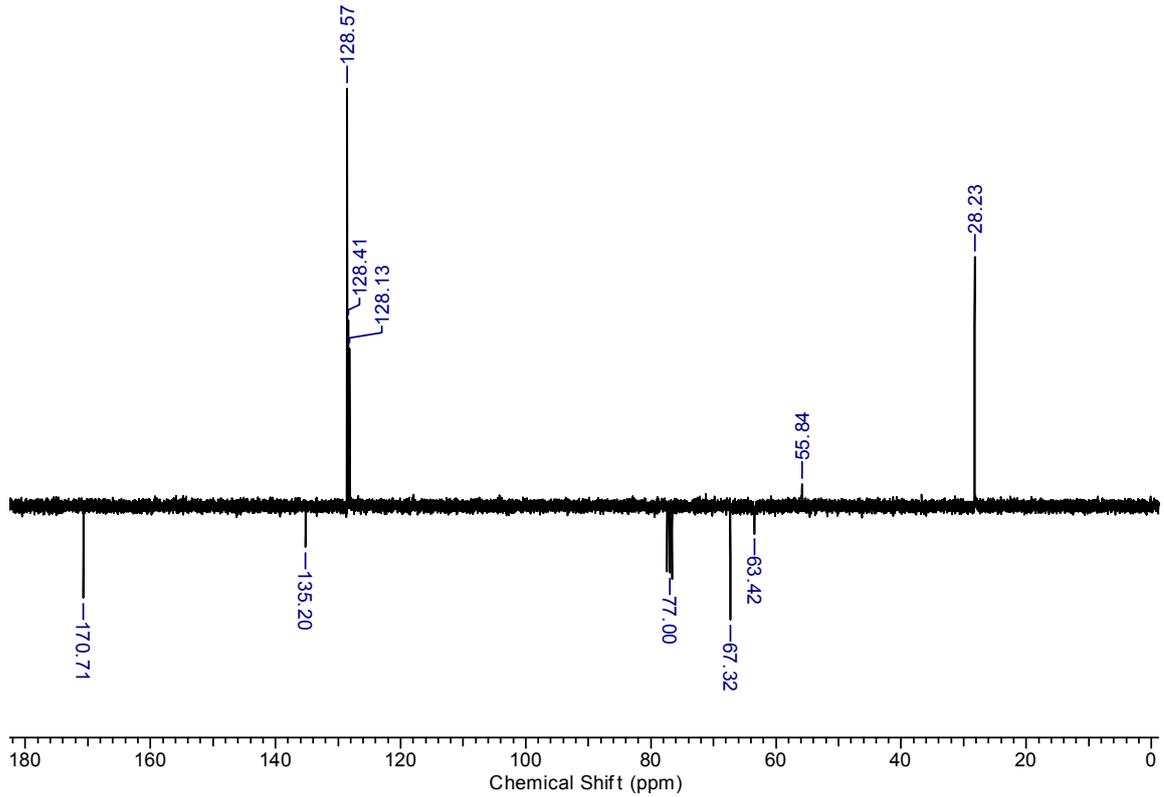
Anexo 12: Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do ftalato de solketal ( $\pm$ )-(52).



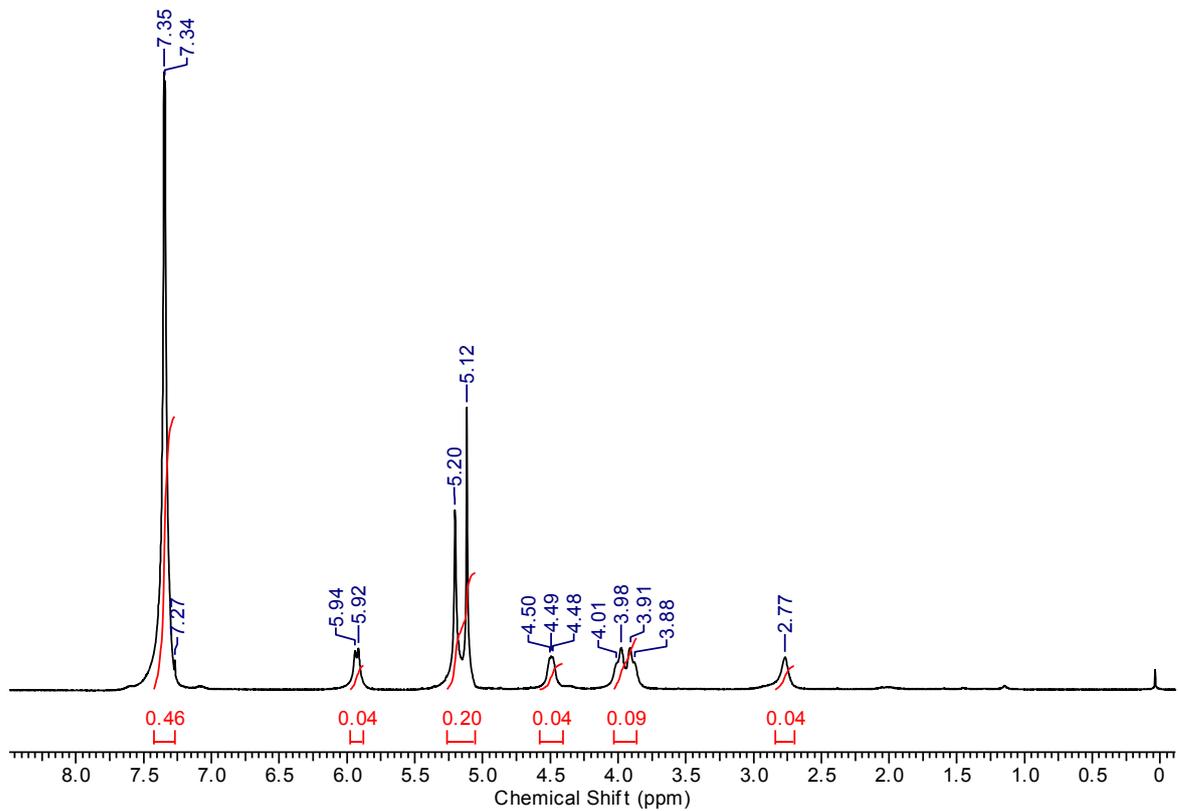
**Anexo 13:** Espectro RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da *N*-*tert*-butiloxicarbonil-L-serina (**62**).



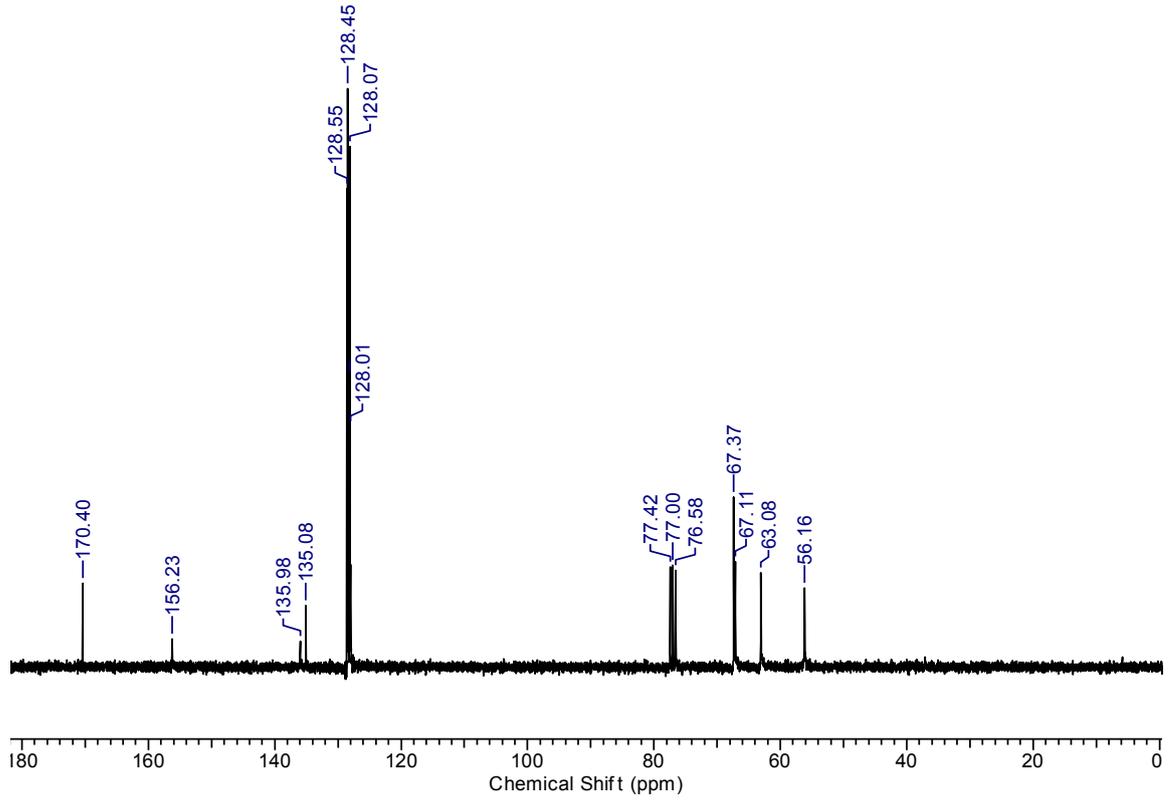
**Anexo 14:** Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da *N*-*tert*-butiloxicarbonil-L-serina (**62**).



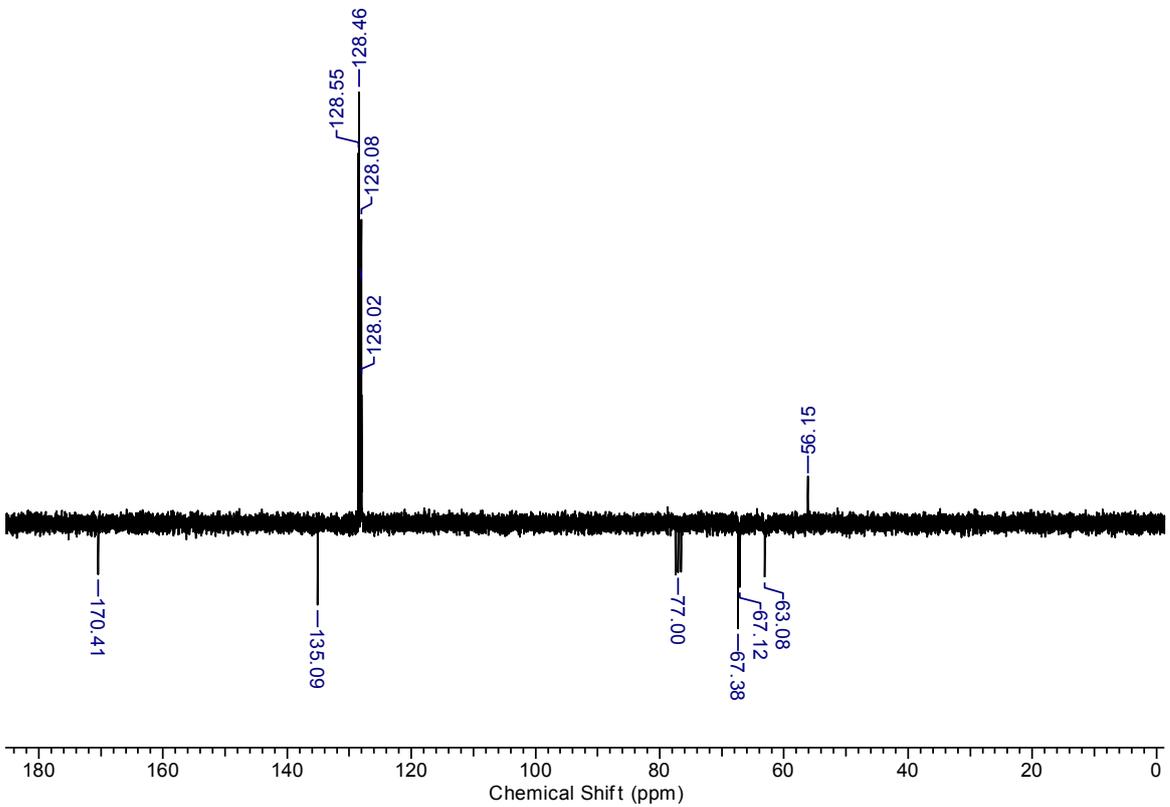
**Anexo15:** Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da *N*-*tert*-butiloxycarbonil-L-serina (**62**).



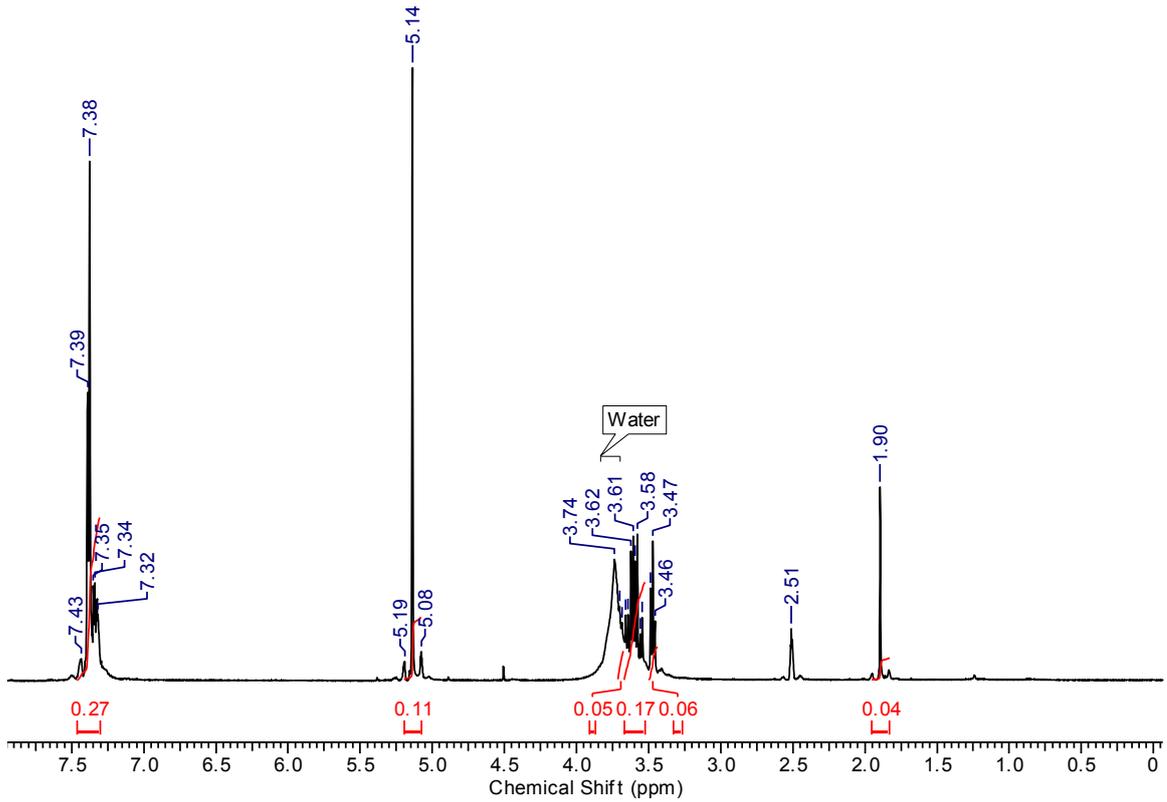
**Anexo 16:** Espectro RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da *N*-benziloxycarbonil-L-serina (**63**).



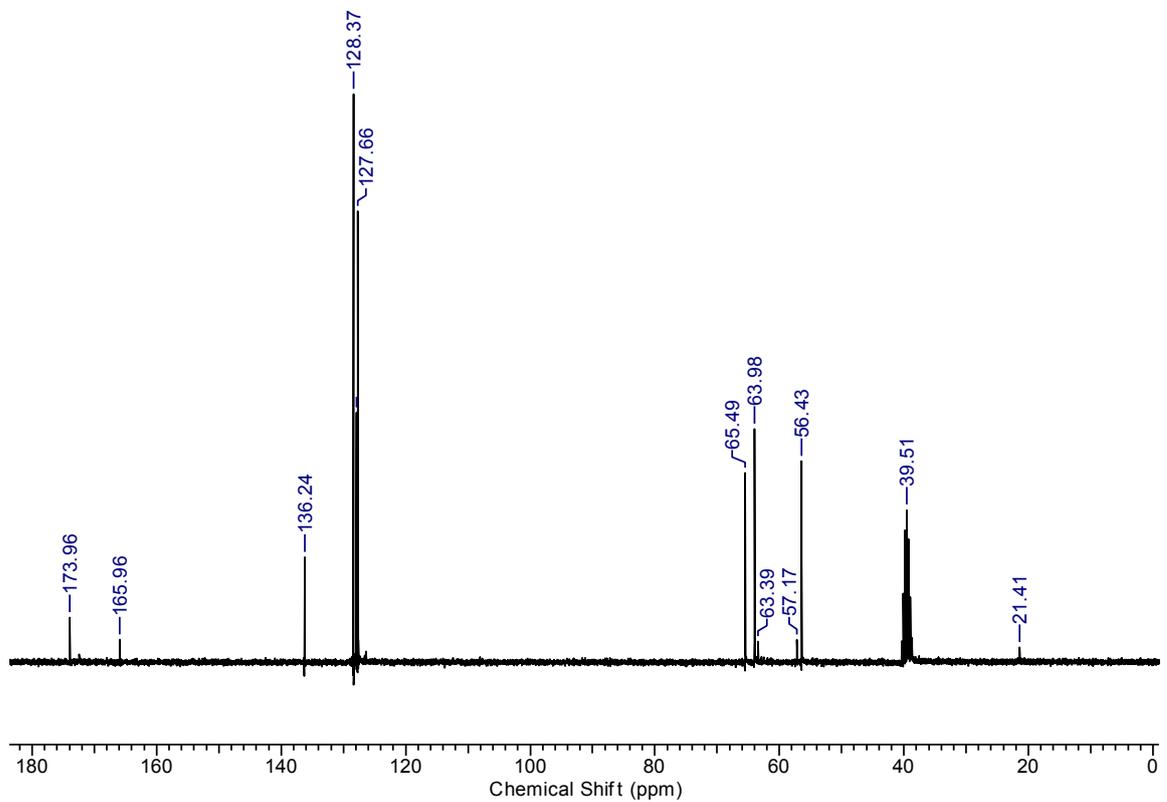
Anexo 17: Espectro RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da *N*-benziloxycarbonil-L-serina (**63**).



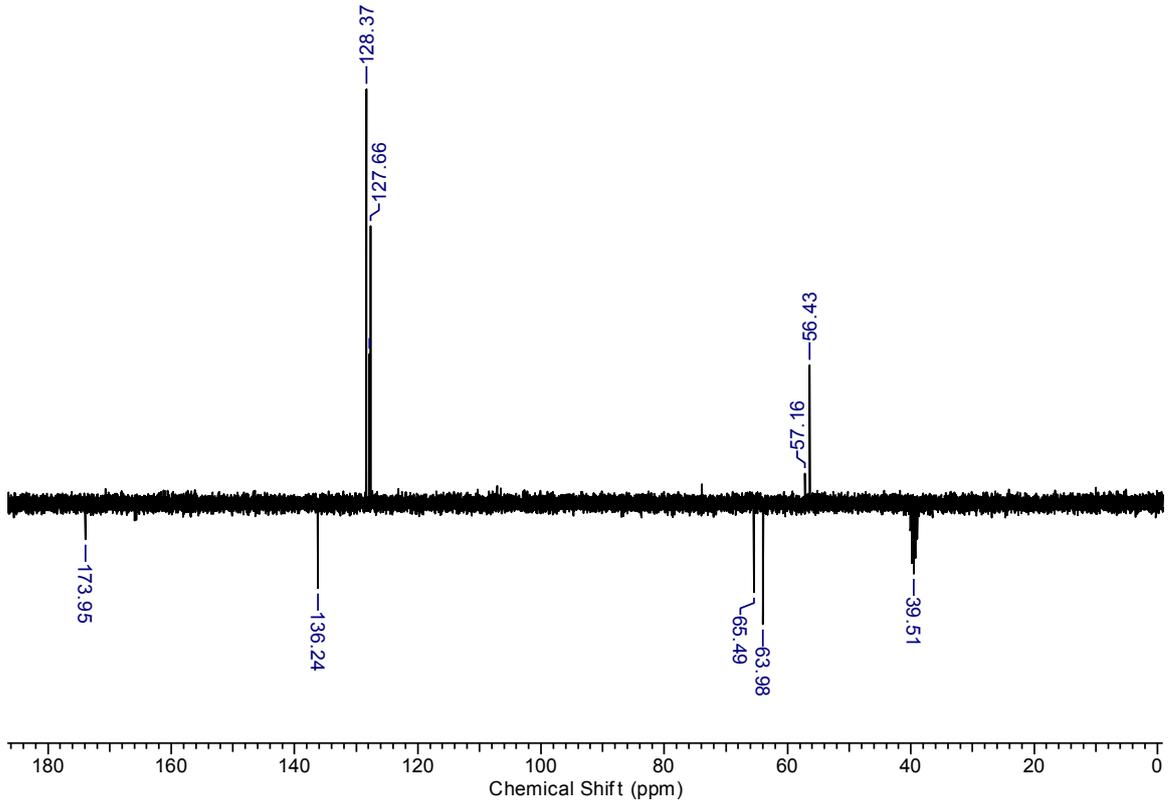
Anexo 18: Espectro RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da *N*-benziloxycarbonil-L-serina (**63**).



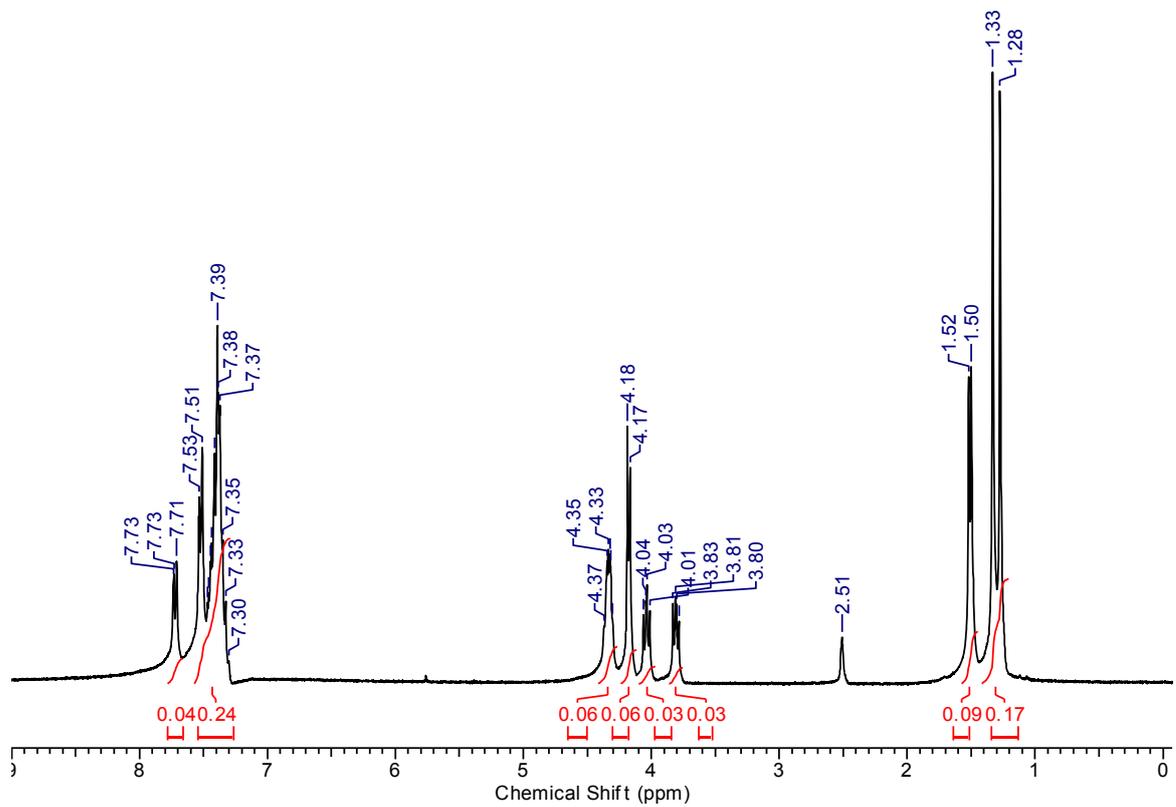
Anexo 19: Espectro RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do éster benzil-L-serina (**66**).



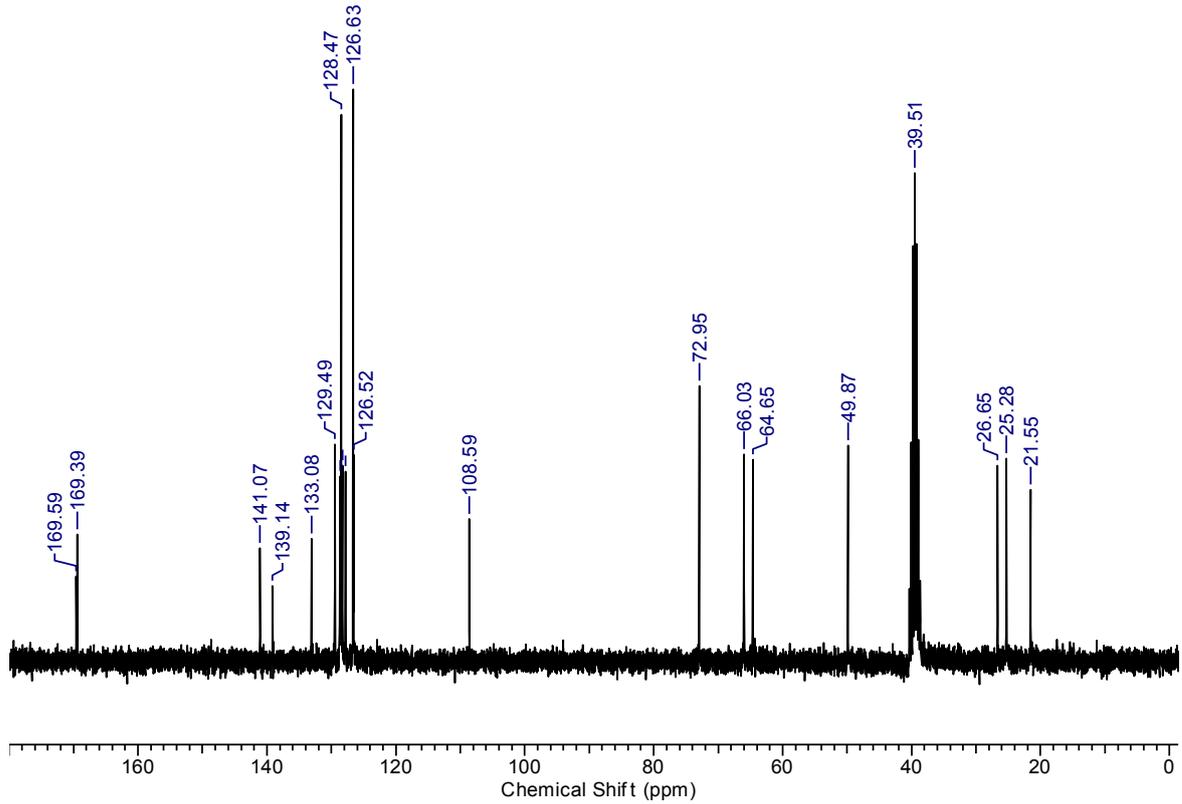
Anexo 20: Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do éster benzil-L-serina (**66**).



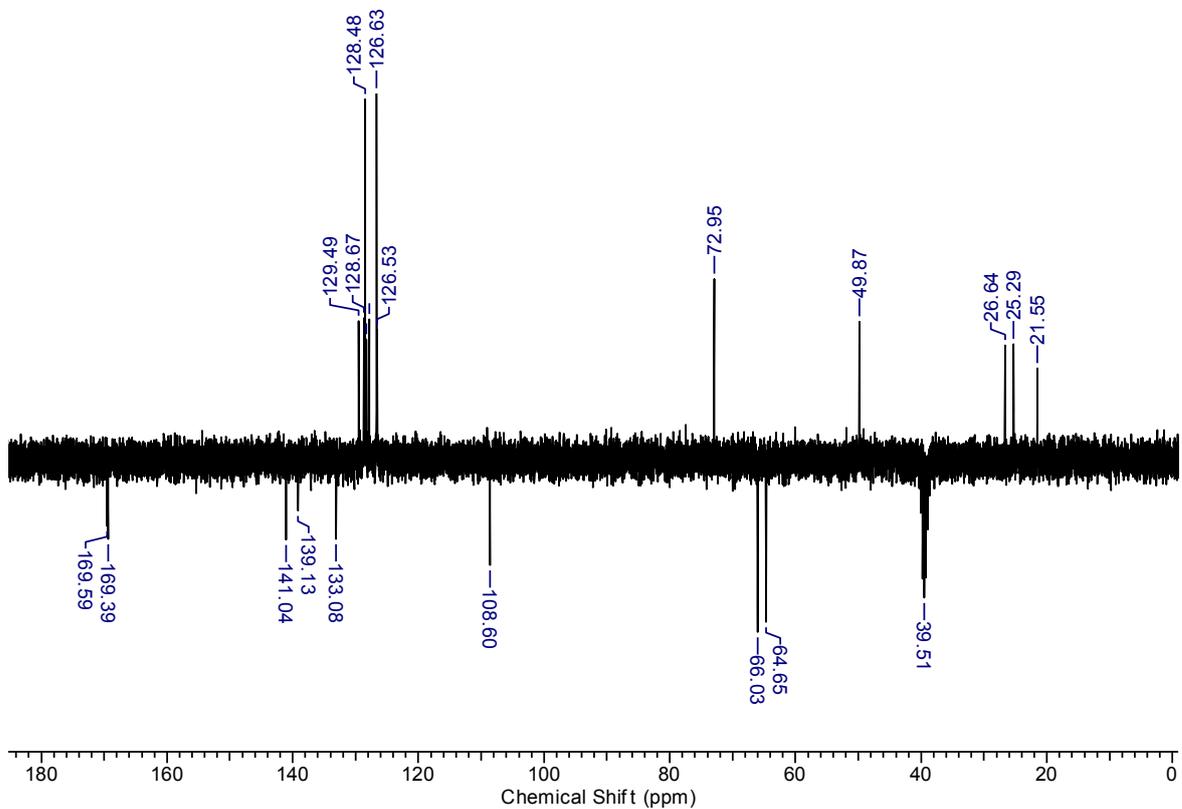
**Anexo 21:** Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do éster benzil-L-serina (**66**).



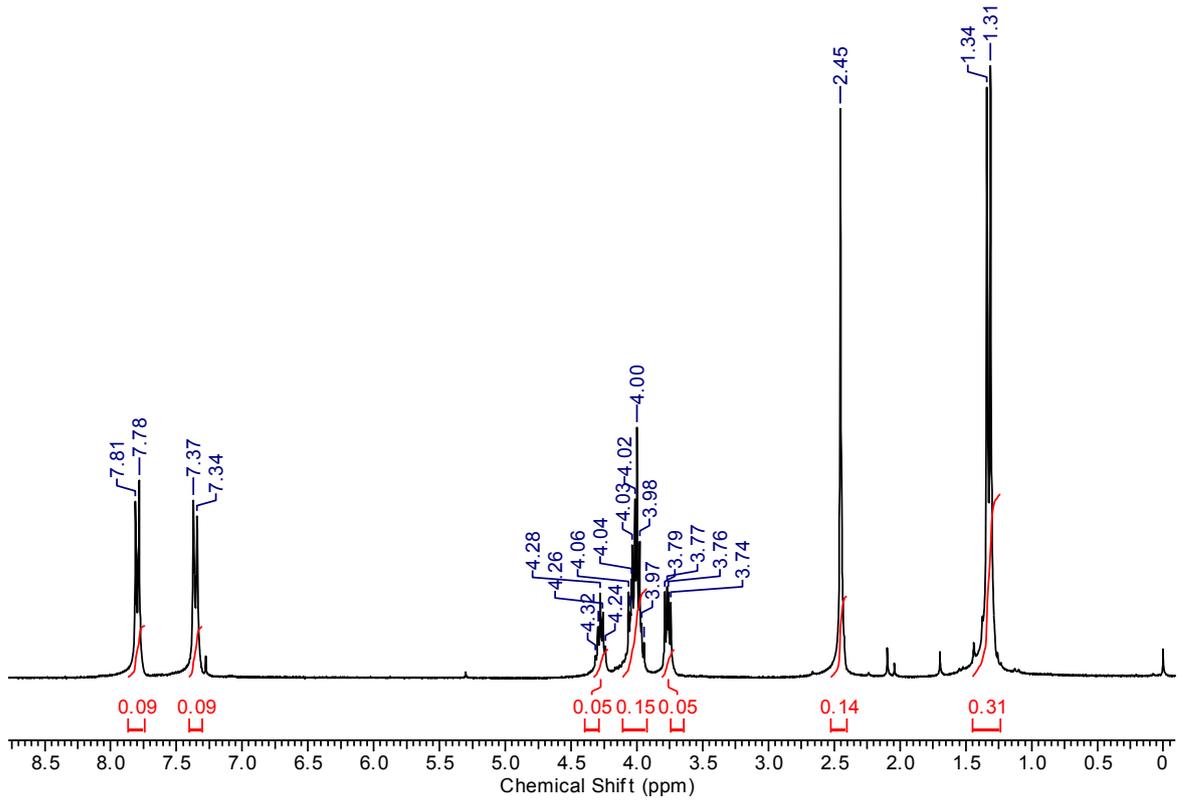
**Anexo 22:** Espectro RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do sal diastereoisomérico (*R*)-**27**.(*S*)-**52**.



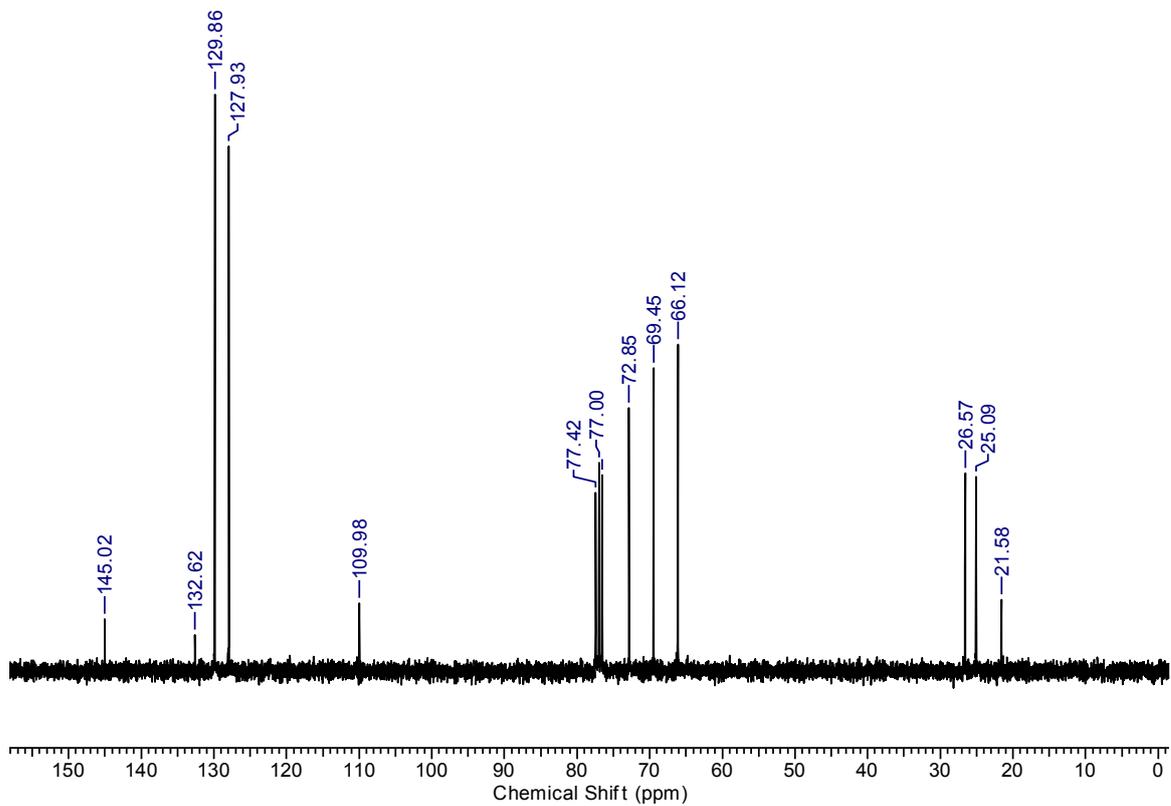
**Anexo 23:** Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do sal diastereoisomérico (R)-27.(S)-52.



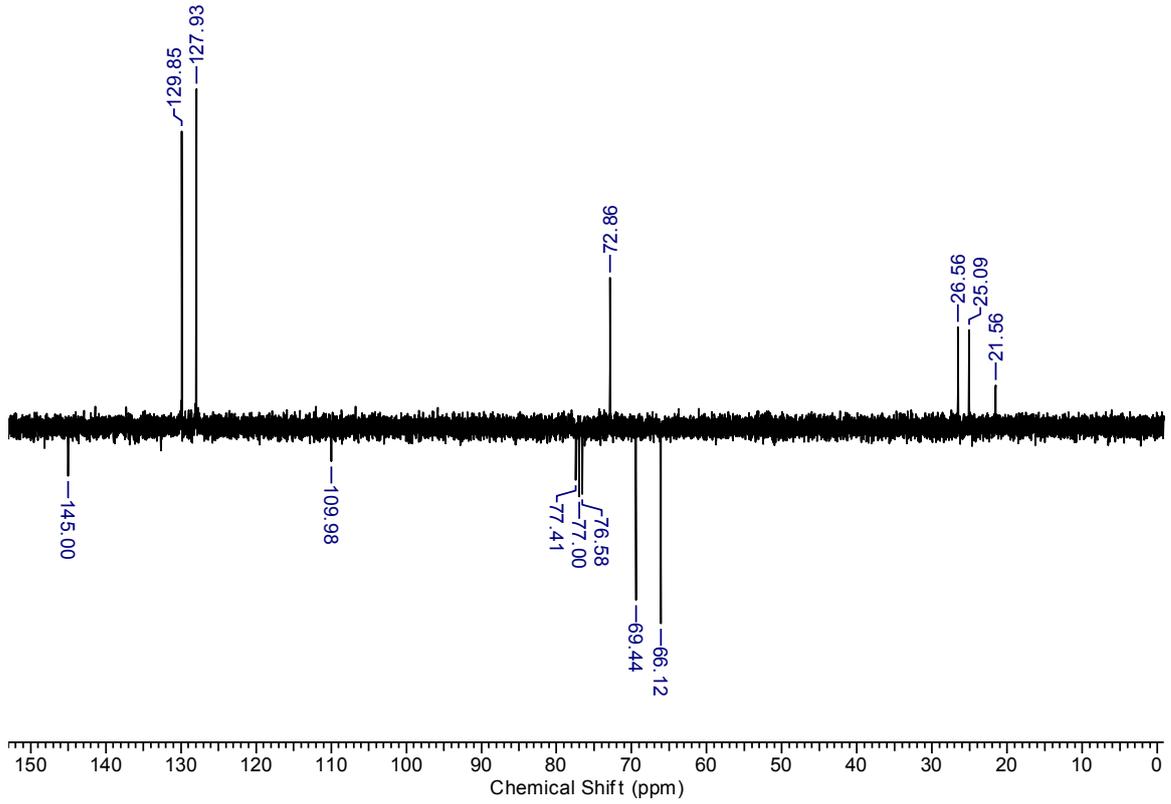
**Anexo 24:** Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do sal diastereoisomérico (R)-27.(S)-52.



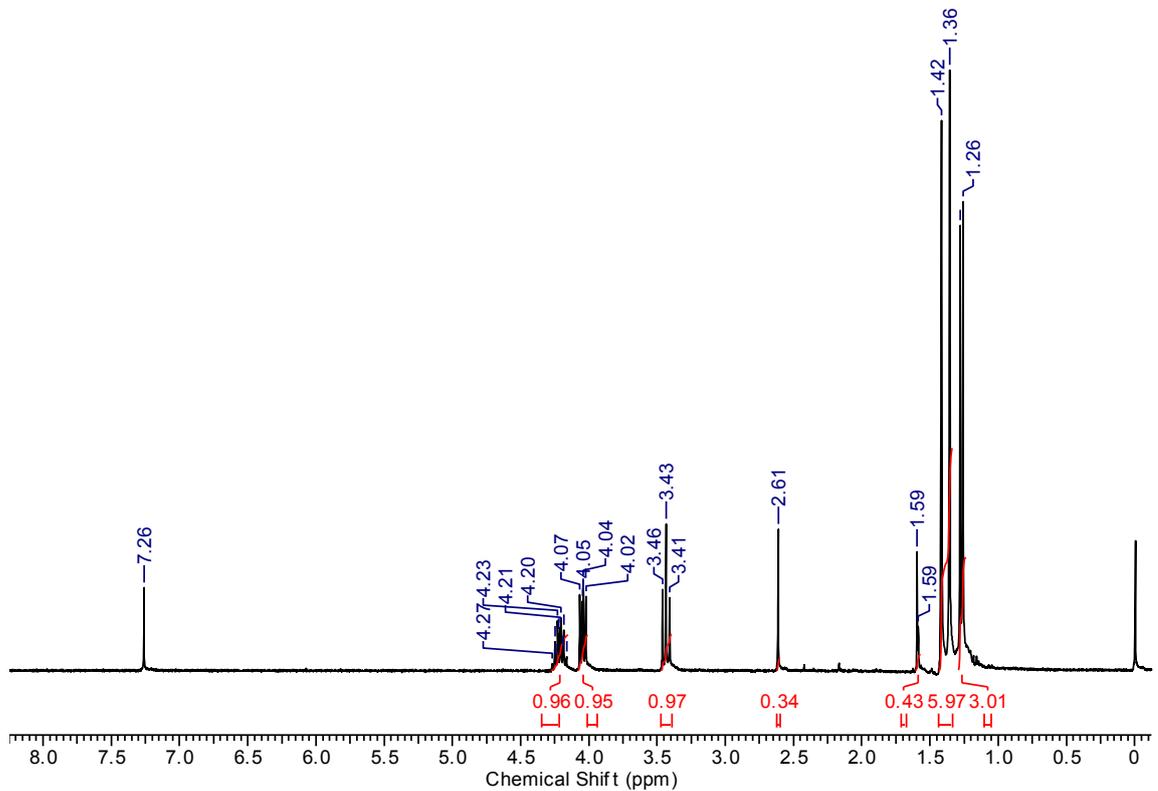
Anexo 25: Espectro RMN  $^1\text{H}$  1 (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do tosilato (S)-72.



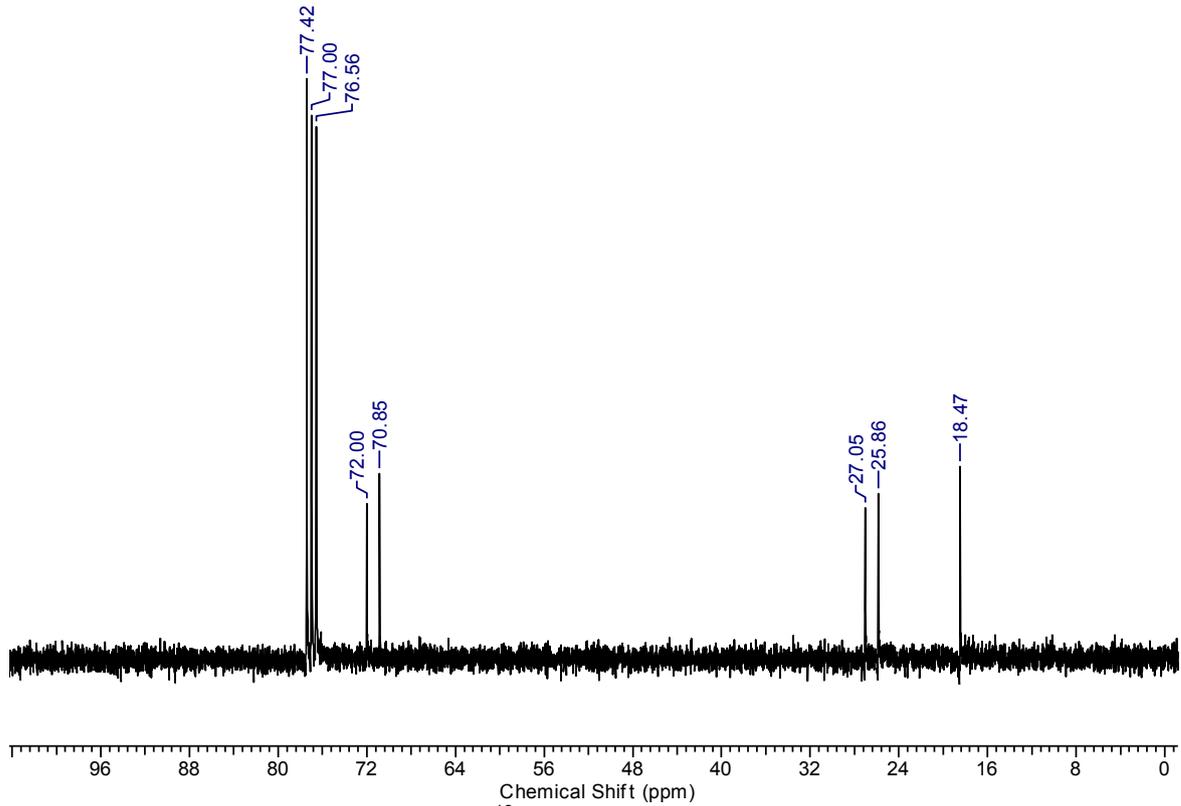
Anexo 26: Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do tosilato (S)-72.



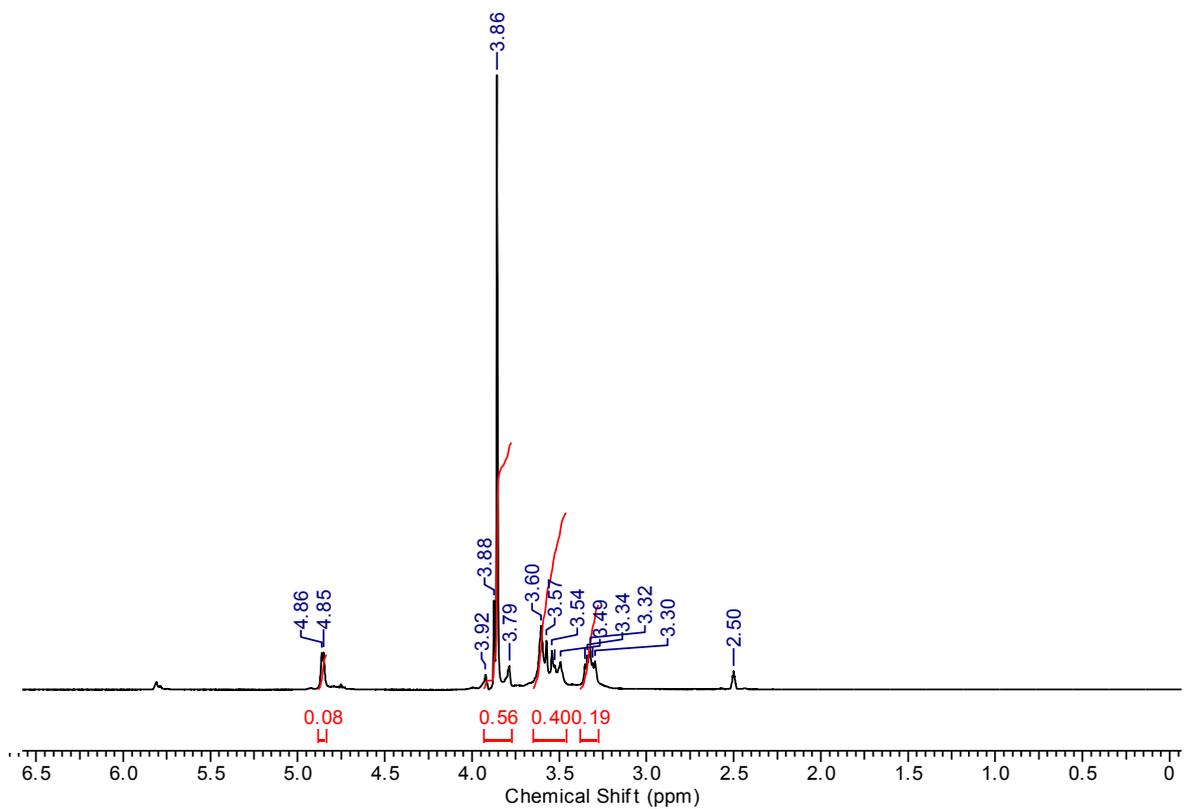
Anexo 27: Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do tosilato (S)-72.



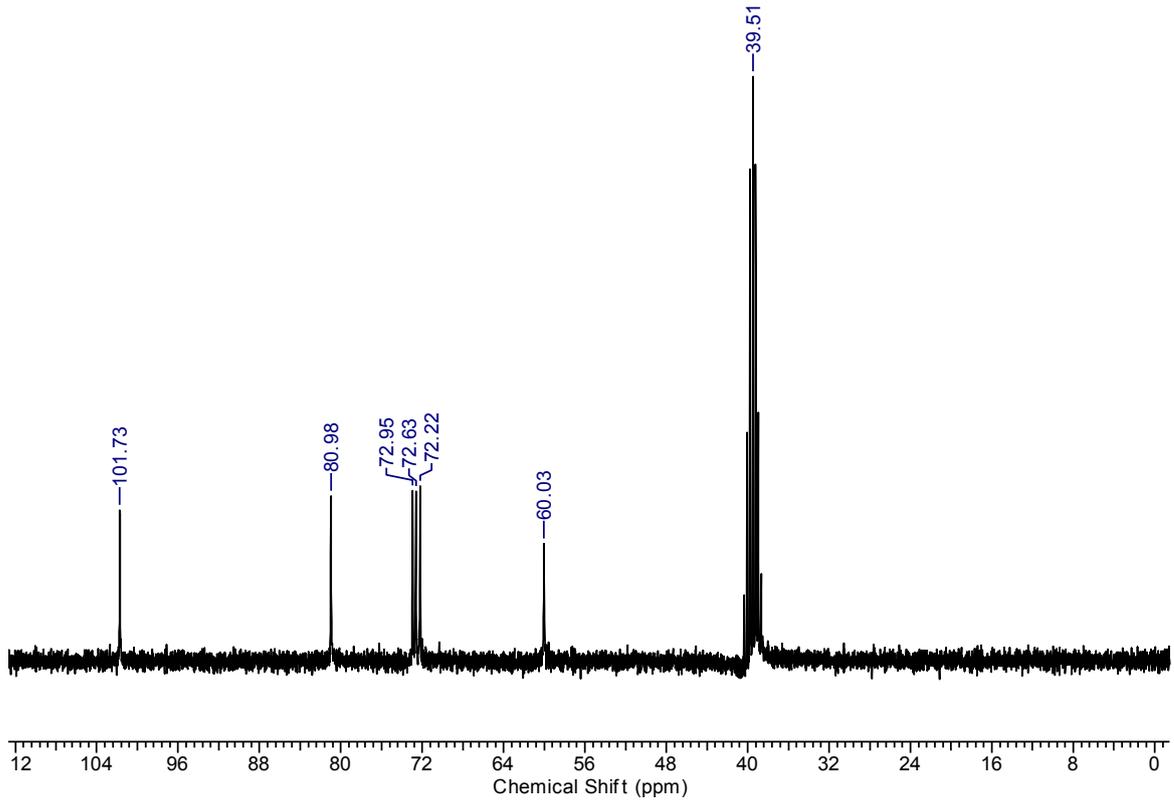
Anexo 28: Espectro RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (S)-73.



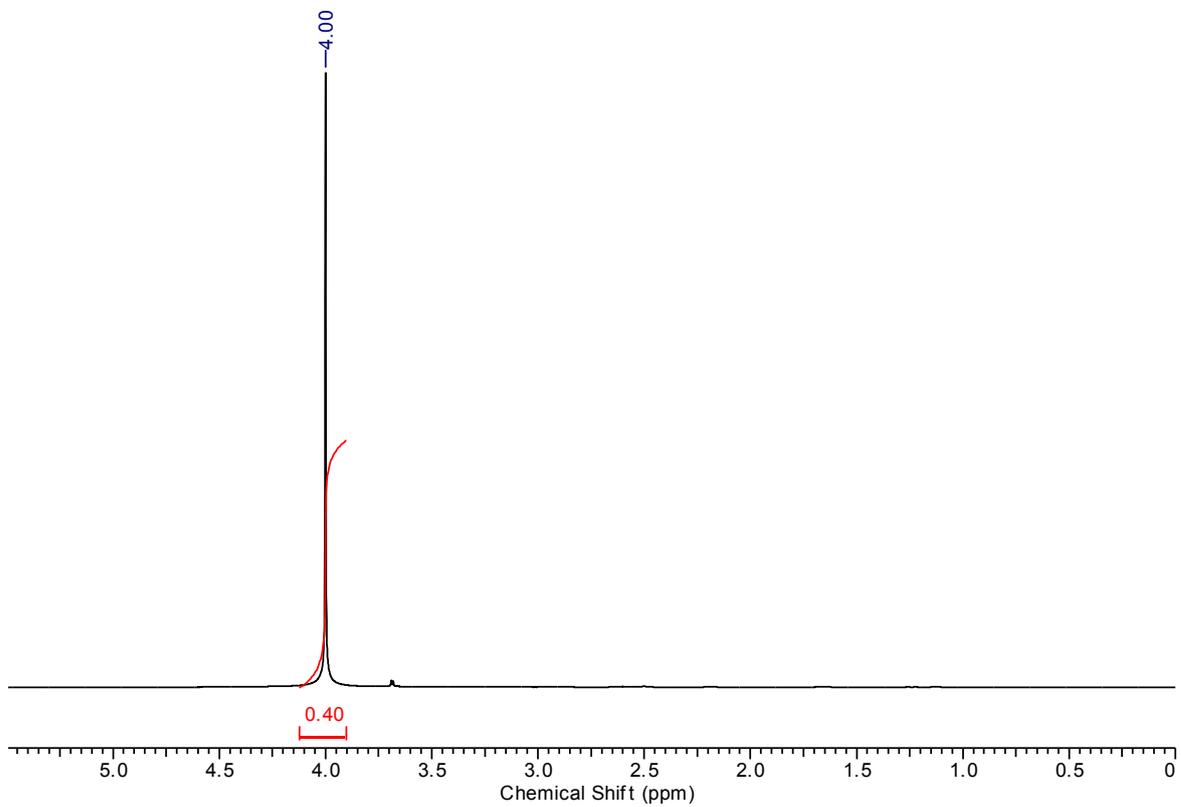
Anexo 29: Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (S)-73.



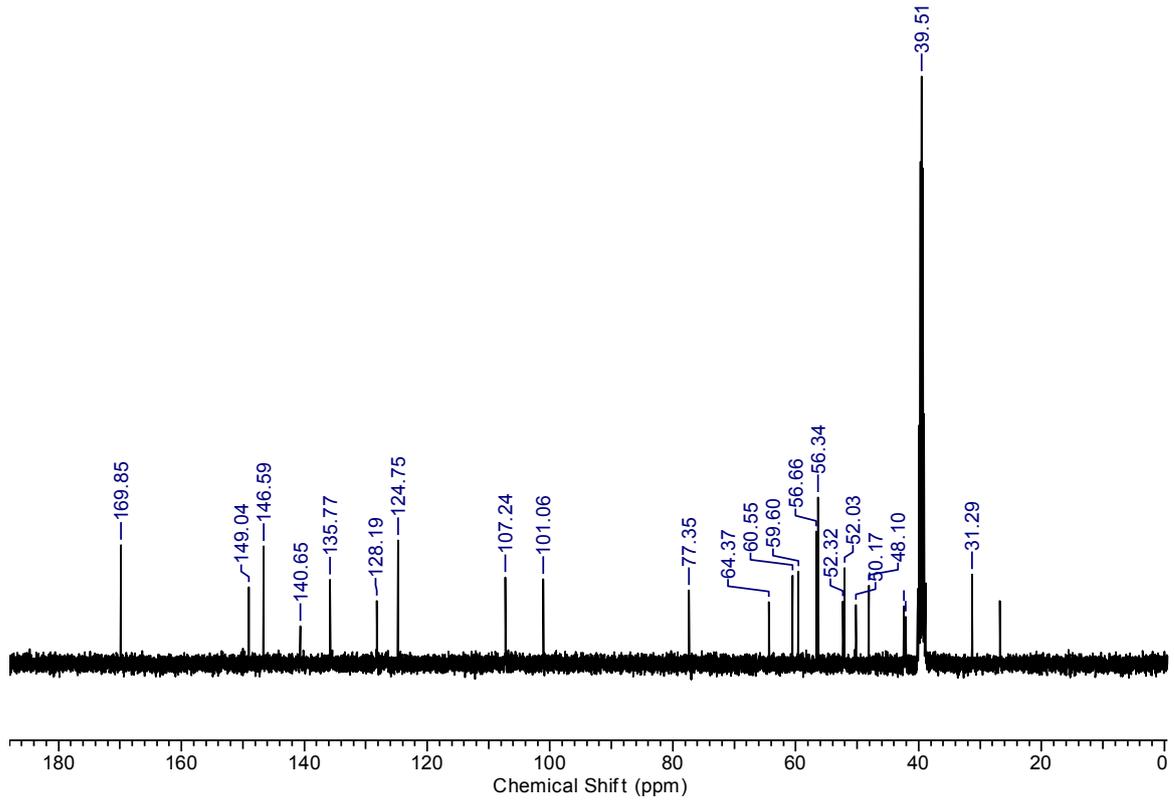
Anexo 30: Espectro RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) da  $\gamma$ -ciclodextrina.



**Anexo 31:** Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) da  $\gamma$ -ciclodextrina.



**Anexo 32:** Espectro RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) da brucina (**35**).



**Anexo 33:** Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  (75MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) da brucina (**35**).

## **APÊNDICES**

---

## Apêndice 1: Easy access to 2,5-Anhydro-1,3-O-isopropylidene-D-glucitol.

*Synthetic Communications*<sup>®</sup>, 40: 744–748, 2010  
 Copyright © Taylor & Francis Group, LLC  
 ISSN: 0039-7911 print/1532-2432 online  
 DOI: 10.1080/00397910903013739



### EASY ACCESS TO 2,5-ANHYDRO-1,3-O-ISOPROPYLIDENE-D-GLUCITOL

**Bogdan Doboszewski and Edmilson Clarindo de Siqueira**

*Department of Chemistry, Federal Rural University of Pernambuco,  
 Recife, Brazil*

*Acid-catalyzed cyclization of D-mannitol followed by isopropylideneation furnished 2,5-anhydro-1,3-O-isopropylidene-D-glucitol, conveniently isolated by dry column vacuum chromatography.*

**Keywords:** 2,5-Anhydroglucitol; C-glycoside; D-mannitol; dehydration

2,5-Anhydro-D-glucitol **1** can be considered to be a C-glycoside derived from D-arabinose. Consequently, its alternative name is 1-deoxy-1-C-hydroxymethyl- $\beta$ -D-arabinofuranoside. Compound **1** received some attention as a phytotoxic compound with potential to protect crops<sup>[1]</sup> and as a chiral substrate to synthesize 2'-deoxyshowdomycin,<sup>[2]</sup> natural products such as muscarine and its derivatives,<sup>[3]</sup> a number of chiral intermediates,<sup>[4]</sup> and degradation products of some antibiotics.<sup>[5]</sup> Our interest in **1** stems from the possibility of using its derivatives to obtain new groups of nucleoside analogs for antiviral or anticancer screening (e.g., **2** or **3**).<sup>[6]</sup> Compound **2** is a homo-C-analog of the commercial anti-AIDS drug d4T (Stavudine, Zerit).

Originally we obtained **1** in its isopropylideneated form **6** in a sequence of reactions shown in Scheme 1.<sup>[6]</sup> This procedure was inconvenient because of its length, variable  $\beta/\alpha$  ratios of the intermediate C-vinyl furanosides **4** (polymerization occurred even in a refrigerator), and low and erratic yield of the 2,5-anhydro-1,3-isopropylidene-D-glucitol **6** for the overall sequence. It should be pointed out that only **1** reacts with acetone, which permits easy separation of both C-glycosyl compounds (i.e., the isopropylideneated **6** and unreacted **5**). The structure of **6** obtained as shown in the Scheme 1 was confirmed by x-ray analysis.<sup>[7]</sup> As a point of interest, **5** (1-deoxy-1-C-hydroxymethyl- $\alpha$ -D-arabinofuranoside or 2,5-anhydro-D-mannitol) can be conveniently obtained from 2-amino-2-deoxy-D-glucose.<sup>[8]</sup>

These factors prompted us to concentrate attention on alternative access to **1** (i.e., on acid-catalyzed dehydration of D-mannitol **7**).<sup>[9–13]</sup> This deceptively simple process leads to several products. Possible mechanism of cyclization (dehydration)

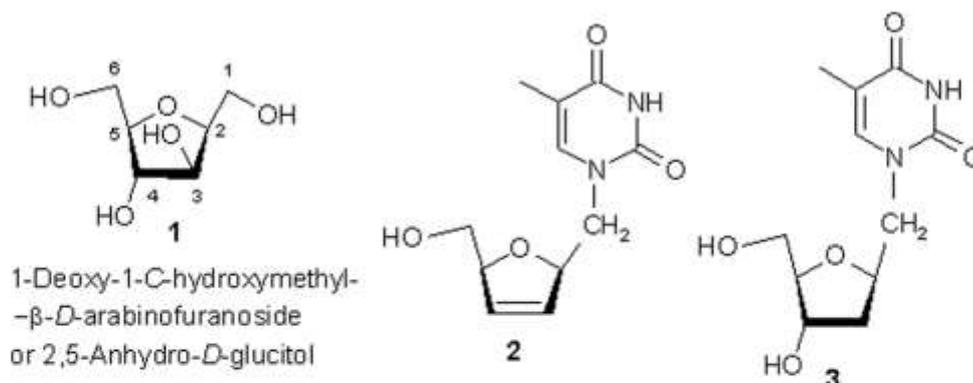
Received November 12, 2008.

Address correspondence to Bogdan Doboszewski, Departamento de Química, Universidade Federal Rural de Pernambuco, 52171-900, Recife, PE, Brazil. E-mail: bdoboszewski@hotmail.com

## Apêndice 1: Easy access to 2,5-Anhydro-1,3-O-isopropylidene-D-glucitol.

### EASY ACCESS TO 2,5-ANHYDRO-1,3-O-ISOPROPYLIDENE-D-GLUCITOL

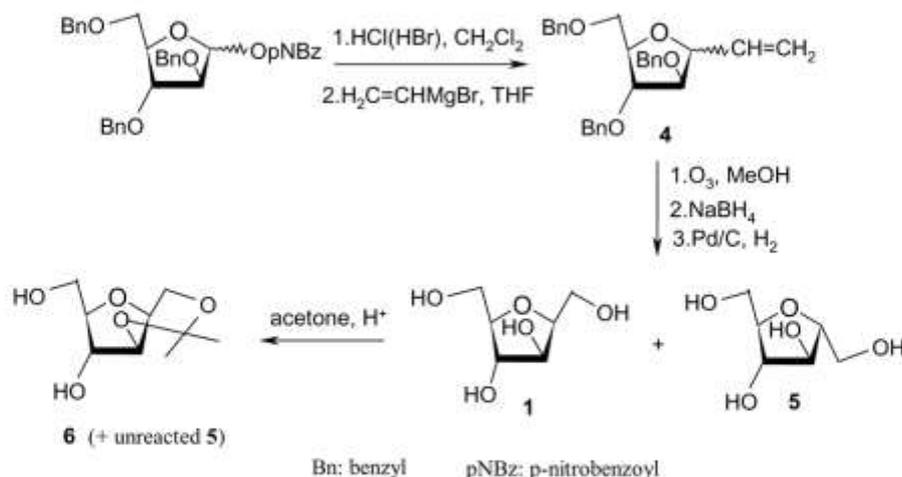
745



of **7**, which yields **1**, is shown in the Scheme 2. Because of the homotopic relation between the hydroxyl groups 1–6, 2–5, and 3–4 in the substrate **7**, it is not important how it is rotated to form a reactive conformation nor which OH group (linked to C2 or to C5) is protonated. Alternative cyclizations lead to the products **5**, **8**, **9**, and **10**, which are also formed in this process.<sup>[9–13]</sup> Quantitative analysis by gas chromatography of the initially formed mixture showed that **1** was the main product, followed by **8** and **9**.<sup>[9]</sup> Dianhydride **10** appeared at a later stage of dehydration. This analysis was performed only on analytical runs using **7** in aq. HCl at 100 °C.

Product **1** is referred to as 2,5-anhydro-D-glucitol because a net inversion of configuration at the C2 atom in D-mannitol took place during a cyclization step, so **1** displays relative configurations 2*D*, 3*L*, 4*D*, and 5*D*, which characterize D-glucitol.

The cyclization (dehydration) shown in Scheme 2 can be performed using a solution of **7** in conc. HCl at the boiling point,<sup>[9,10]</sup> using molten **7** and cat. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> as described in a patent literature<sup>[11,12]</sup> or using 1,6-di-*O*-benzoyl-D-mannitol in acidic medium.<sup>[13]</sup> The first procedure<sup>[9,10]</sup> was rather inconvenient because hydrochloric acid needed to be evaporated at the end of the procedure, whereas the third one<sup>[13]</sup> required a preliminary step of selective benzylation of **7**. The patent procedure<sup>[11,12]</sup>

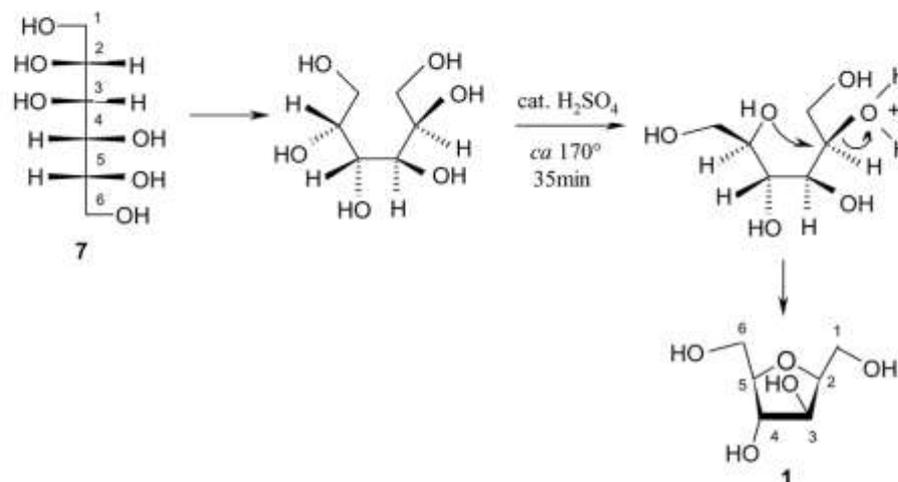


Scheme 1. Preparation of **6** via C-vinyl arabinofuranosides **4**.

## Apêndice 1: Easy access to 2,5-Anhydro-1,3-O-isopropylidene-D-glucitol.

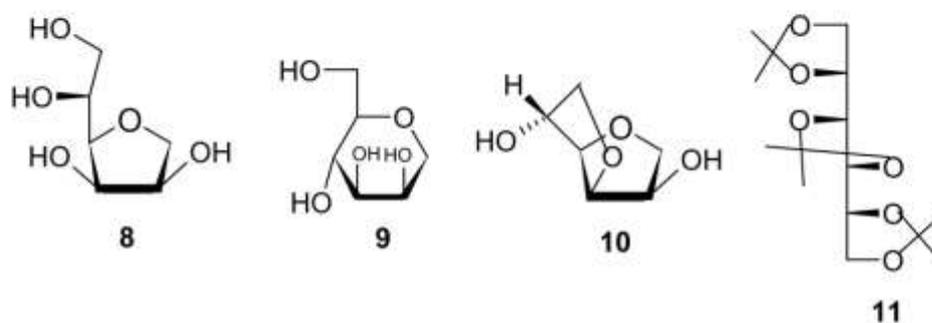
746

B. DOBOSZEWSKI AND E. C. DE SIQUEIRA



**Scheme 2.** Possible mechanism of formation of 2,5-anhydro-D-glucitol **1** from D-mannitol **7** in acidic medium.

described on a kilogram scale seemed to be the most straightforward, but it required a high-vacuum fractional distillation of the crude mixture of products followed by crystallization to get pure **1**, which was eventually converted to its acetonide **6**. The objective of the present note is to describe a convenient modification of the last procedure that can be easily used for smaller scale preparations. The modification is to subject a crude cyclization mixture to the action of acetone in the presence of a cat. quantity of acid and to isolate **6** after dry column vacuum chromatography.<sup>[14,15]</sup> This chromatographic technique allows high loads and achieves very good separations. The main isolated and characterized by-product was 1,2;3,4;5,6-tri-*O*-isopropylidene-D-mannitol **11** arising from the substrate **7**, which did not cyclize. The procedure gave 50–54 g of **6** starting from 200 g of D-mannitol in one run. The yield of **6** obtained in this way was still rather poor (20–24%), but the procedure is very simple and requires cheap starting D-mannitol as the only substrate, contrary to much more synthetically demanding process shown in Scheme 1.



## EXPERIMENTAL

In a 500-ml round-bottom flask equipped with a stirring bar, D-mannitol, 200 g (Vetec, Rio de Janeiro, Brazil) was melted in an oil bath maintained at 174 °C, which

## Apêndice 1: Easy access to 2,5-Anhydro-1,3-O-isopropylidene-D-glucitol.

### EASY ACCESS TO 2,5-ANHYDRO-1,3-O-ISOPROPYLIDENE-D-GLUCITOL 747

is slightly hotter than the melting point of mannitol.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (50% wt/wt, 0.75 ml) was cautiously added dropwise while maintaining magnetic stirring. Rapid evolution of water vapors and frothing started immediately. Stirring and heating was maintained for 35 min. The dark hot liquid was rapidly poured into a beaker, and after cooling, the resulting crystalline mass was solubilized in water, ca. 400 ml. The reaction flask was washed with water, and the combined solutions were neutralized with  $\text{BaCO}_3$  or with Amberlite IRA 400 OH resin. The solution was filtered through a sintered glass, divided equally into two 2-L flasks, and evaporated. The residue was thoroughly dried at 0.1 torr at ca.  $50^\circ\text{C}$  for 8 h and weighted 88 g in each flask. Dry acetone [1.9 L, prepared from commercial (Merck) acetone containing 0.1% of water by shaking with small amount of  $\text{P}_2\text{O}_5$  for 20 min, filtration, and distillation] was added to each flask followed by 60%  $\text{HClO}_4$  (2 ml), and the contents were magnetically stirred for 36 h. A small amount of the solid material was present. Thin-layer chromatography (TLC) at this stage showed a spot of **II** migrating near a solvent front, four spots of variable intensities having  $R_f$ s 0.65, 0.60, 0.44, and 0.38, a spot of the acetonide **6**  $R_f$  0.34, and a start spot (in  $\text{CHCl}_3$ -MeOH 10:0.6), all visualized by spraying with 10%  $\text{H}_2\text{SO}_4$  in MeOH and heating to  $120^\circ\text{C}$ . Neutralization with  $\text{K}_2\text{CO}_3$  followed by filtration through sintered glass, evaporation, and drying on an oil pump gave 277 g of crude isopropylidene mixture contaminated with the aldol condensation products of acetone. This material was solubilized in min. vol. of  $\text{CHCl}_3$ , divided into three parts, and subjected to dry column vacuum chromatography<sup>[14,15]</sup> using a column measuring ca.  $110 \times 240$  mm. Elution was performed with a gradient of MeOH in  $\text{CHCl}_3$ , 0.1:10 to 0.6:10. The early fractions were composed of **II** contaminated with the aldol condensation products of acetone. These fractions were evaporated, and the residue was stored in a refrigerator. The crystals formed were filtered and washed successively with cold  $\text{Et}_2\text{O}$  and hexane to furnish 40–50 g (12–15%) of **II**. The late fractions yielded 50–54 g (20–24%) of the pure acetonide **6**, which crystallized spontaneously in a refrigerator. Some impure fractions of **6** were also obtained. The column was used three times to purify the whole crude reaction mixture without significant loss of resolving power.

#### Compound 11

Mp  $67$ – $69^\circ\text{C}$ , lit.<sup>[16]</sup>  $67.5$ – $68.5^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ , 300 MHz): 4.18 (apparent q,  $J=3.9$  Hz, 2H), 4.07 (apparent dd,  $J=6.3$  Hz,  $J=8.3$  Hz, 2H), 4.00–3.92 (unresolved, 4H), 1.42, 1.39, and 1.35 (three s, 6H each).  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ , 75 MHz): 110.0, 109.4 (double intensity), 79.3, 76.2, 66.1, 27.4, 26.4, 25.2.

#### Compound 6

Mp  $94$ – $96^\circ\text{C}$  ( $\text{CHCl}_3$ -MeOH),  $\alpha_D$  24 c 4 EtOH; lit.<sup>[11,12]</sup> mp.  $95$ – $97^\circ\text{C}$ ,  $\alpha_D$  27 EtOH.  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6/\text{TMS}$ , 200 MHz): 5.23 (d, exchangeable,  $J=4.2$  Hz, 1H), 4.64 (t, exchangeable,  $J=5.7$  Hz, 1H), 4.04 (d,  $J=2.8$  Hz, 1.5H), 3.67 (d,  $J=3.0$  Hz, 0.5H), 3.83 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H), 3.80–3.61 (m, 3H), 3.46 (t,  $J=6.1$  Hz, 2H; after  $\text{D}_2\text{O}$  exchange: d,  $J=7.0$  Hz), 1.34 and 1.21 (two s, 3H each).  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO}-d_6/\text{TMS}$ , 50 MHz): 96.6, 87.1, 77.4, 76.1, 71.9, 62.4, 60.0, 28.9, 19.1.

## Apêndice 1: Easy access to 2,5-Anhydro-1,3-O-isopropylidene-D-glucitol.

748

B. DOBOSZEWSKI AND E. C. DE SIQUEIRA

In summary, a convenient method is presented that gives ca. 50 g of 2,5-anhydro-1,3-*O*-isopropylidene-D-glucitol **6** in one run starting from 200 g of D-mannitol.

ECdS is a scientific initiation student.

### REFERENCES

1. Tanaka, T.; Hatano, K.; Watanabe, M.; Abbas, H. K. Isolation, purification, and identification of 2,5-anhydro-D-glucitol as a phytotoxin from *Fusarium solani*. *J. Nat. Toxins* **1996**, *5*, 317–329.
2. Mubarak, A. M.; Brown, D. M. A synthesis of ( $\beta$ -2'-deoxyshowdomycin. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 683–684.
3. Mubarak, A. M.; Brown, D. M. A stereospecific synthesis of (+)-muscarine. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 809–813.
4. Kuzsmann, J.; Dvortsák, P. Synthesis of 6-amino-2,5-anhydro-6-deoxy- and -1,6-dideoxy-D-glucitol and some derivatives thereof. *Carbohydr. Res.* **1983**, *123*, 209–229.
5. Hanessian, S. *Total Synthesis of Natural Products: The "Chiron" Approach*; Pergamon Press: Oxford, 1983; and references therein.
6. Doboszewski, B. Synthesis of homo-C-D4T and homo-C-thymidine. *Nucleosides Nucleotides* **1997**, *16*, 1049–1052.
7. Doboszewski, B.; Nazarenko, A. Y. 1'-Deoxy-1'-hydroxymethyl-1,2'-*O*-isopropylidene- $\beta$ -D-arabinofuranose. *Acta Cryst.* **2003**, *E59*, 158–160.
8. Otero, D. A.; Simpson, R. 2,5-Anhydro-D-hexitols—Synthesis of 2,5-anhydro-D-altritol and 2,5-anhydro-D-iditol. *Carbohydr. Res.* **1984**, *128*, 79–86.
9. Barker, R. Conversion of acyclic carbohydrates into tetrahydrofuran derivatives—Acid-catalyzed dehydration of hexitols. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 461–464.
10. Sinclair, H. B. Convenient preparation of 1,4-anhydro-D-mannitol. *Carbohydr. Res.* **1984**, *127*, 146–148, and references therein.
11. Hartman, L. Separation of hexitans (anhydrohexitols). US Patent 3,484,459, 1970; *Chem. Abstr.* **1970**, *72*, P101059t.
12. Hartman, L. 2,5-Anhydro-D-glucitol. US Patent 3,480,651, 1970; *Chem. Abstr.* **1970**, *72*, P79420e.
13. Hockett, R. C.; Fletcher, Jr., H. G.; Sheffield, E. L.; Goepf, Jr., R. M.; Soltzberg, S. Hexitol anhydrides—The structures of the anhydromannitols of Brigl and Gruner—The structure of isomannide. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 930–935.
14. Harwood, L. M. "Dry column" flash chromatography. *Aldrichim. Acta* **1985**, *18*, 25.
15. Pedersen, D. S.; Rosenbohm, C. Dry column vacuum chromatography. *Synthesis* **2001**, 2431–2434.
16. Pacak, J. Kondensation von Sacchariden mit Carbonylverbindungen in gegenwart von Metaphosphorsaureathylestern. *Coll. Czech. Chem. Commun.* **1959**, *24*, 3804–3807.

## Apêndice 2: 2,6-Anhydro-1,3-di-O-benzyl-D-mannitol.

**electronic reprint**

Acta Crystallographica Section E

**Structure Reports**

**Online**

ISSN 1600-5368

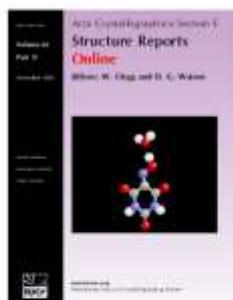
Editors: W.T.A. Harrison, J. Simpson and M. Weil

### 2,6-Anhydro-1,3-di-O-benzyl-D-mannitol

Edmilson Clarindo de Siqueira, Bogdan Doboszewski, James McGarrah  
and Alexander Y. Nazarenko

*Acta Cryst.* (2011). **E67**, o1653–o1654

This open-access article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Licence <http://creativecommons.org/licenses/by/2.0/uk/legalcode>, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original authors and source are cited.



*Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online* is the IUCr's highly popular open-access structural journal. It provides a simple and easily accessible publication mechanism for the growing number of inorganic, metal-organic and organic crystal structure determinations. The electronic submission, validation, refereeing and publication facilities of the journal ensure very rapid and high-quality publication, whilst key indicators and validation reports provide measures of structural reliability. The journal publishes over 4000 structures per year. The average publication time is less than one month.

Crystallography Journals **Online** is available from [journals.iucr.org](http://journals.iucr.org)

## Apêndice 2: 2,6-Anhydro-1,3-di-O-benzyl-D-mannitol.

## organic compounds

Acta Crystallographica Section E

## Structure Reports

Online

ISSN 1600-5368

## 2,6-Anhydro-1,3-di-O-benzyl-D-mannitol

Edmilson Clarindo de Siqueira,<sup>a</sup> Bogdan Doboszewski,<sup>a</sup>  
James McGarrath<sup>b</sup> and Alexander Y. Nazarenko<sup>c\*</sup><sup>a</sup>Departamento de Química, Universidade Federal Rural de Pernambuco, 52171-900 Recife, PE, Brazil, <sup>b</sup>Department of Chemistry, State University of New York, College at Geneseo, 1 College Circle, Geneseo, NY 14454, USA, and <sup>c</sup>Chemistry Department, State University of New York, College at Buffalo, 1300 Elmwood Avenue, Buffalo, NY 14222-1095, USA

Correspondence e-mail: nazarenay@buffalostate.edu

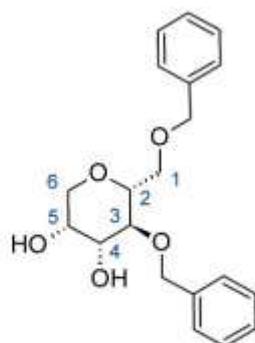
Received 5 June 2011; accepted 8 June 2011

Key indicators: single-crystal X-ray study;  $T = 200$  K; mean  $\sigma(\text{C}-\text{C}) = 0.004$  Å;  $R$  factor = 0.035;  $wR$  factor = 0.082; data-to-parameter ratio = 7.4.

In the title compound,  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_5$ , the six-membered pyranose ring adopts a chair conformation. The dihedral angle between the planes of the phenyl groups of the benzyl substituents is  $63.1^\circ$ . Two types of intermolecular  $\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}$  hydrogen bonds lead to the formation of infinite chains along the  $b$  axis. Only weak  $\text{C}-\text{H}\cdots\text{O}$  contacts exist between neighboring chains.

## Related literature

For syntheses of this and similar compounds, see: Barker (1970); Doboszewski (1997, 2009); Doboszewski & de Siqueira (2010); Hartman (1970*a,b*). For related structures, see: Boeyens *et al.* (1983); Doboszewski & Nazarenko (2003); Guiry *et al.* (2008); Hong *et al.* (2005); Vidra *et al.* (1982). For conformations of six-membered rings, see: Schwarz (1973); Cremer & Pople (1975); Boeyens & Dobson (1987). For hydrogen bonding in carbohydrate chemistry, see Gilli & Gilli (2009); Desiraju & Steiner (1999); Jeffrey (1997), and references therein.



## Experimental

## Crystal data

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_5$   
 $M_r = 344.39$   
 Monoclinic,  $P2_1$   
 $a = 5.6584$  (10) Å  
 $b = 7.9610$  (12) Å  
 $c = 19.808$  (4) Å  
 $\beta = 91.968$  (6)°  
 $V = 891.8$  (3) Å<sup>3</sup>  
 $Z = 2$   
 Mo  $K\alpha$  radiation  
 $\mu = 0.09$  mm<sup>-1</sup>  
 $T = 200$  K  
 $0.6 \times 0.4 \times 0.05$  mm

## Data collection

Bruker SMART X2S diffractometer  
 Absorption correction: multi-scan  
 (SADABS; Sheldrick, 2008b)  
 $T_{\min} = 0.91$ ,  $T_{\max} = 0.98$   
 8624 measured reflections  
 1695 independent reflections  
 1458 reflections with  $I > 2\sigma(I)$   
 $R_{\text{int}} = 0.052$

## Refinement

$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.035$   
 $wR(F^2) = 0.082$   
 $S = 0.99$   
 1695 reflections  
 228 parameters  
 1 restraint  
 H-atom parameters constrained  
 $\Delta\rho_{\text{max}} = 0.19$  e Å<sup>-3</sup>  
 $\Delta\rho_{\text{min}} = -0.14$  e Å<sup>-3</sup>

Table 1

Hydrogen-bond geometry (Å, °).

$D-H\cdots A$	$D-H$	$H\cdots A$	$D\cdots A$	$D-H\cdots A$
$\text{O4}-\text{H4}\cdots\text{O5}^i$	0.84	1.95	2.789 (2)	175
$\text{O5}-\text{H5}\cdots\text{O2}^i$	0.84	1.98	2.812 (2)	169
$\text{C6}-\text{H6B}\cdots\text{O5}^i$	0.99	2.54	3.461 (3)	155

Symmetry codes: (i)  $-x+2, y-\frac{1}{2}, -z+1$ ; (ii)  $x-1, y, z$ .

Data collection: *GIS* (Bruker, 2010); cell refinement: *APEX2* (Bruker, 2010) and *SAINT* (Bruker, 2009); data reduction: *SAINT* and *XPREP* in *SHELXTL* (Sheldrick, 2008a); program(s) used to solve structure: *SHELXS97* (Sheldrick, 2008a); program(s) used to refine structure: *SHELXL97* (Sheldrick, 2008a); molecular graphics: *ORTEP-3 for Windows* (Farrugia, 1999) and *Mercury* (Macrae *et al.*, 2008); software used to prepare material for publication: *PLATON* (Spek, 2009).

This study was supported by a grant for the X-ray diffractometer and by SUNY grant No. 1073053. AYN thanks Dr Bruce Noll (Bruker AXS) for useful advice in operating the X2S diffractometer, and Dr David Geiger (SUNY Geneseo) for help with the experiment.

Supplementary data and figures for this paper are available from the IUCr electronic archives (Reference: ZL2379).

## References

- Barker, R. (1970). *J. Org. Chem.* **35**, 461–464.  
 Boeyens, J. C. A. & Dobson, S. M. (1987). *Stereochemistry of Metallic Macrocycles: Stereochemical and Stereophysical Behaviour of Macrocycles*, edited by I. Bernal, pp. 2–102. Amsterdam: Elsevier.  
 Boeyens, J. C. A., Marais, J. L. C. & Perold, G. W. (1983). *Phytochemistry*, **22**, 1959–1960.  
 Bruker (2009). *SAINT*. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.  
 Bruker (2010). *APEX2* and *GIS*. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.  
 Cremer, D. & Pople, J. A. (1975). *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 1354–1358.  
 Desiraju, G. R. & Steiner, T. (1999). *The Weak Hydrogen Bond in Structural Chemistry and Biology*. Oxford University Press.  
 Doboszewski, B. (1997). *Nucleosides Nucleotides*, **16**, 1049–1052.

## Apêndice 2: 2,6-Anhydro-1,3-di-O-benzyl-D-mannitol.

### organic compounds

- Doboszewski, B. (2009). *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, **28**, 875–901.
- Doboszewski, B. & de Siqueira, E. C. (2010). *Synth. Commun.* **40**, 744–748.
- Doboszewski, B. & Nazarenko, A. Y. (2003). *Acta Cryst. E* **59**, o158–o160.
- Farrugia, L. J. (1999). *J. Appl. Cryst.* **32**, 837–838.
- Gilli, G. & Gilli, P. (2009). *The Nature of the Hydrogen Bond*. Oxford University Press.
- Guiry, K. P., Coles, S. J., Moynihan, H. A. & Lawrence, S. E. (2008). *Cryst. Growth Des.* **8**, 3927–3934.
- Hartman, L. (1970a). US Patent 3484459.
- Hartman, L. (1970b). US Patent 3480651.
- Hong, B.-C., Chen, Z.-Y., Nagarajan, A., Rudresha, K., Chavan, V., Chen, W.-H., Jiang, Y.-F., Zhang, S.-C., Lee, G.-H. & Sarshar, S. (2005). *Tetrahedron Lett.* **46**, 1281–1285.
- Jeffrey, G. A. (1997). *An Introduction to Hydrogen Bonding*. Oxford University Press.
- Macrae, C. F., Bruno, I. J., Chisholm, J. A., Edgington, P. R., McCabe, P., Pidcock, E., Rodriguez-Monge, L., Taylor, R., van de Streek, J. & Wood, P. A. (2008). *J. Appl. Cryst.* **41**, 466–470.
- Schwarz, J. C. P. (1973). *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* pp. 505–508.
- Sheldrick, G. M. (2008a). *Acta Cryst. A* **64**, 112–122.
- Sheldrick, G. M. (2008b). *SADABS*. University of Göttingen, Germany.
- Spek, A. L. (2009). *Acta Cryst. D* **65**, 148–155.
- Vidra, L., Simon, K., Institoris, L., Csoregh, I. & Czugler, M. (1982). *Carbohydr. Res.* **111**, 41–57.

## Apêndice 2: 2,6-Anhydro-1,3-di-O-benzyl-D-mannitol.

### supplementary materials

*Acta Cryst.* (2011). E67, o1653-o1654. [ doi:10.1107/S1600536811022306 ]

#### 2,6-Anhydro-1,3-di-O-benzyl-D-mannitol

E. C. de Siqueira, B. Doboszewski, J. McGarrah and A. Y. Nazarenko

#### Comment

A target compound of our (BD and ECS) synthetic research, 2,5-anhydro-D-glucitol (compound **2** in Fig. 1) is technically a  $\beta$ -C-glycoside of D-arabinofuranose. We prepared it in its protected form **4** starting from 2,3,5-tri-O-benzyl-D-arabinofuranosyl chloride or bromide (Doboszewski, 1997, 2009). The structure of **4** was confirmed by X-ray crystallography (Doboszewski & Nazarenko, 2003). Since this procedure furnished low and variable yields, we focused our attention on an alternative method, *i.e.* acid-catalyzed dehydration of D-mannitol **1** (Barker, 1970; Hartman, 1970*a,b*; Doboszewski & de Siqueira, 2010). The original patented procedure (Hartman, 1970*a,b*) was modified by using vacuum-dry chromatography to isolate the acetonide **4**, which was subsequently used to obtain the corresponding di-O-benzyl derivative **8** (Doboszewski, 1997). During the synthesis of **8** at a *ca* 30 g scale (see Fig. 1) we have noticed the presence of a minor byproduct which is more polar than the expected **8**. This compound was formed in a very low yield (*ca* 1%) and its  $^1\text{H}$  NMR spectrum was practically intractable and showed an aromatic:aliphatic H atom ratio of 1:1.4. Using single-crystal X-ray diffraction (this present study) it was identified as 2,6-anhydro-1,3-di-O-benzyl-D-mannitol **9**. Evidently, the main cyclization route to form 2,5-anhydro-D-glucitol **2** was accompanied by a minor pathway to form **3** together with other dehydration products (Barker, 1970). Both acetonides **4** and **5** migrated jointly during chromatography, but become separable after transformation into the corresponding di-benzyl ethers **8** and **9**, respectively (Fig. 1).

The absolute structure of the title compound is known from the synthetic route which does not affect stereogenic atoms of the starting D-mannitol. In the crystal structure of title compound (Fig. 2), all bond lengths and bond angles have standard dimensions. The high flexibility of the oxymethylene fragment results in elongated thermal ellipsoids of atoms O1 and C10.

The six-membered phenyl rings are flat within 0.01 Å. Fig. 3 shows that the pyranose ring adopts a chair conformation (Schwarz, 1973) with atoms C1, C2, C5, and C6 being within 0.01 Å from their mean plane, and atoms O1 and C4 at a distances of 0.68 and 0.64 Å. A quantitative analysis of the ring conformations was performed using the method of Cremer and Pople (Cremer & Pople, 1975; Boeyens & Dobson, 1987) for the calculation of parameters of puckering. The polar parameters for the pyranose ring are  $Q = 0.576$  (2) Å,  $\Theta = 175.8$  (2) $^\circ$ , and  $\Phi = 207$  (3) $^\circ$ . These suggest a chair conformation (ideal  $\Theta = 0$  or  $180^\circ$ ) only slightly distorted towards half-chair ( $\Theta = 130^\circ$ ,  $\Phi = 210^\circ$ ). There are four compounds reported in Cambridge Structure Database with the same motif: 1,5-anhydro-DL-galactitol (refcode **ANGALAI0**, Vidra *et al.*, 1982) 1,5-anhydro-D-glucitol (**CELTUI**, Boeyens *et al.*, 1983), (+)-ethyl-3-(acetoxo)-4,5-dihydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-carboxylate (**FIQWAE**, Hong *et al.*, 2005) and 1-deoxy-D-lactose (**XOJLUE**, Guiry *et al.*, 2008). In all these structures, the six-membered ring has a chair conformation.

Two hydroxy groups and an O atom of the pyranose ring form a system of O—H $\cdots$ O hydrogen bonds that leads to the formation of an infinite chain along the *b* axis (Table 1, Fig. 4). These hydrogen bonds of intermediate strength (Gilli & Gilli, 2009) result in a decrease of the O—H stretching vibrations frequency from the theoretical  $3500\text{ cm}^{-1}$  for a "free" OH group to  $3330\text{ cm}^{-1}$ .

## Apêndice 2: 2,6-Anhydro-1,3-di-O-benzyl-D-mannitol.

### supplementary materials

---

Only weak C—H $\cdots$ O (Table 1) contacts exist between neighboring chains. Similar bonds were observed in various carbohydrates (Desiraju & Steiner, 1999). A short intramolecular contact between oxygen O3 and H atom H1A of neighboring methylene group may additionally stabilize the conformation of the molecule.

#### Experimental

Crystals of the title compound were obtained as a side product of dehydration of D-mannitol (Fig. 1) in the form of thin plates (m.p. 454 (3) K) by spontaneous crystallization after chromatographic separation using a gradient of ethylacetate in hexane. A suitable crystal was cut out of a larger plate. Data collection was limited to  $\theta = 25^\circ$  because of the geometry of the instrument.

Exact mass MS (ESI): calc. for  $C_{20}H_{24}O_5 + Na^+$ : 367.1516; found 367.1507.

Optical rotation:  $\alpha_D +7.4^\circ$  c 2.6 (DMSO)

$^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ): 7.37–7.25 (H aromatic, 10H), 4.86 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H, exchangeable), 4.83 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 4.65 (d,  $J = 3.6$  Hz, exchangeable), 4.51 (d,  $J = 11.6$  Hz, 2H), 4.44 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H), 3.76–3.39 (unresolved, 7H), 3.27–3.21 (unresolved, 1H).

$^{13}C$  NMR: 139.02, 138.42, 128.21, 128.10, 127.63, 127.39, 127.28, 78.66, 75.98, 74.36, 73.76, 72.33, \* 69.77, \* 69.69, \* 69.29 (\* negative signals in the Attached Proton Test).

FT-IR (Nicolet 400, diamond ATR): 3330 (very strong), 3064, 3033, 2916, 2862, 1495, 1452, 1328, 1082, 1067, 890, 692, 606, 530  $cm^{-1}$ .

Raman (Raman Systems 2.0; 785 nm laser): 1603, 1466, 1342, 1278, 1202, 1174, 1004 (very strong), 945, 821, 617, 431, 186  $cm^{-1}$ .

#### Refinement

The chirality of the title compound was known from the synthetic route. Therefore, Friedel pairs were treated as equivalents at data processing and were merged at refinement. Reflection 0 0 1 was obstructed by the beam stop and was omitted.

All H atoms were positioned geometrically with  $U_{iso}(H) = 1.2$  or  $1.5U_{eq}(C)$  with refined torsion angles for H4 and H5 (AFIX 147 command in *SHELXL* (Sheldrick, 2008a)).

## Apêndice 2: 2,6-Anhydro-1,3-di-*O*-benzyl-*D*-mannitol.

### supplementary materials

#### Figures



Fig. 1. Two possibilities of dehydration of *D*-mannitol relevant to the synthesis of 1,5-anhydro-*D*-mannitol and formation of the dibenzyl ethers.

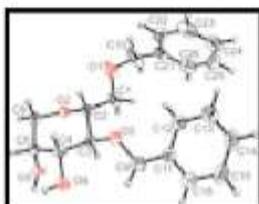


Fig. 2. ORTEP view of 1,5-anhydro-4,6-di-*O*-benzyl-*D*-mannitol with displacement ellipsoids drawn at the 50% probability level.

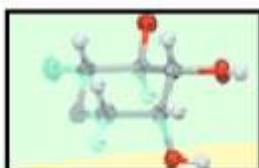


Fig. 3. Chair conformation of the six-membered ring.

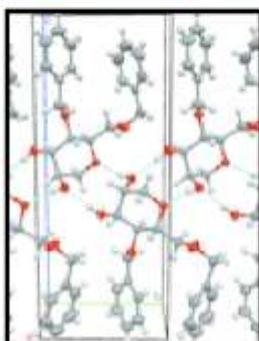


Fig. 4. Infinite chain of 2,6-anhydro-1,3-di-*O*-benzyl-*D*-mannitol molecules along the *b* axis. View along the *a* axis.

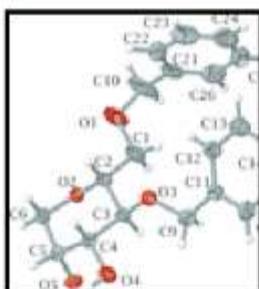


Fig. 5. Additional figure.

#### 2,6-Anhydro-1,3-di-*O*-benzyl-*D*-mannitol

##### Crystal data

$C_{20}H_{24}O_5$

$F(000) = 368$

## Apêndice 2: 2,6-Anhydro-1,3-di-O-benzyl-D-mannitol.

## supplementary materials

$M_r = 344.39$	$D_x = 1.283 \text{ Mg m}^{-3}$
Monoclinic, $P2_1$	Melting point: 454(3) K
Hall symbol: P 2yb	Mo $K\alpha$ radiation, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$
$a = 5.6584 (10) \text{ \AA}$	Cell parameters from 2505 reflections
$b = 7.9610 (12) \text{ \AA}$	$\theta = 2.1\text{--}25.0^\circ$
$c = 19.808 (4) \text{ \AA}$	$\mu = 0.09 \text{ mm}^{-1}$
$\beta = 91.968 (6)^\circ$	$T = 200 \text{ K}$
$V = 891.8 (3) \text{ \AA}^3$	Plate, colourless
$Z = 2$	$0.6 \times 0.4 \times 0.05 \text{ mm}$

*Data collection*

Bruker SMART X2S diffractometer	1695 independent reflections
Radiation source: XOS X-beam microfocus source doubly curved silicon crystal	1458 reflections with $I > 2\sigma(I)$
$\omega$ scans	$R_{\text{int}} = 0.052$
Absorption correction: multi-scan (SADABS; Sheldrick, 2008b)	$\theta_{\text{max}} = 25.0^\circ$ , $\theta_{\text{min}} = 2.1^\circ$
$T_{\text{min}} = 0.91$ , $T_{\text{max}} = 0.98$	$h = -6 \rightarrow 6$
8624 measured reflections	$k = -9 \rightarrow 9$
	$l = -23 \rightarrow 23$

*Refinement*

Refinement on $F^2$	Primary atom site location: structure-invariant direct methods
Least-squares matrix: full	Secondary atom site location: difference Fourier map
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.035$	Hydrogen site location: inferred from neighbouring sites
$wR(F^2) = 0.082$	H-atom parameters constrained
$S = 0.99$	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0509P)^2]$
1695 reflections	where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
228 parameters	$(\Delta/\sigma)_{\text{max}} < 0.001$
1 restraint	$\Delta\rho_{\text{max}} = 0.19 \text{ e \AA}^{-3}$
	$\Delta\rho_{\text{min}} = -0.14 \text{ e \AA}^{-3}$

*Special details*

**Geometry.** All e.s.d.'s (except the e.s.d. in the dihedral angle between two l.s. planes) are estimated using the full covariance matrix. The cell e.s.d.'s are taken into account individually in the estimation of e.s.d.'s in distances, angles and torsion angles; correlations between e.s.d.'s in cell parameters are only used when they are defined by crystal symmetry. An approximate (isotropic) treatment of cell e.s.d.'s is used for estimating e.s.d.'s involving l.s. planes.

**Refinement.** Refinement of  $F^2$  against ALL reflections. The weighted  $R$ -factor  $wR$  and goodness of fit  $S$  are based on  $F^2$ , conventional  $R$ -factors  $R$  are based on  $F$ , with  $F$  set to zero for negative  $F^2$ . The threshold expression of  $F^2 > \sigma(F^2)$  is used only for calculating  $R$ -factors(gt) etc. and is not relevant to the choice of reflections for refinement.  $R$ -factors based on  $F^2$  are statistically about twice as large as those based on  $F$ , and  $R$ -factors based on ALL data will be even larger.

## Apêndice 2: 2,6-Anhydro-1,3-di-O-benzyl-D-mannitol.

## supplementary materials

Fractional atomic coordinates and isotropic or equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ )

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>U</i> <sub>iso</sub> */ <i>U</i> <sub>eq</sub>
O1	0.5054 (4)	0.6502 (3)	0.64947 (9)	0.0699 (7)
O2	0.6876 (3)	0.44181 (18)	0.54580 (7)	0.0288 (4)
O3	0.8458 (3)	0.2160 (2)	0.70085 (7)	0.0329 (4)
O4	1.0068 (3)	-0.0091 (2)	0.59915 (8)	0.0389 (4)
H4	0.9884	-0.0925	0.5735	0.047*
O5	1.0291 (3)	0.2171 (2)	0.48840 (8)	0.0311 (4)
H5	1.1187	0.1341	0.4836	0.037*
C1	0.7134 (5)	0.5512 (3)	0.65761 (12)	0.0426 (7)
H1A	0.7402	0.5208	0.7057	0.051*
H1B	0.8523	0.6151	0.6427	0.051*
C2	0.6801 (4)	0.3952 (3)	0.61547 (11)	0.0296 (5)
H2A	0.5206	0.3471	0.6240	0.036*
C3	0.8671 (4)	0.2607 (3)	0.63147 (10)	0.0272 (5)
H3A	1.0284	0.3072	0.6241	0.033*
C4	0.8223 (4)	0.1094 (3)	0.58552 (10)	0.0285 (5)
H4A	0.6689	0.0569	0.5976	0.034*
C5	0.8049 (4)	0.1607 (3)	0.51169 (11)	0.0275 (5)
H5A	0.7506	0.0621	0.4839	0.033*
C6	0.6287 (4)	0.3020 (3)	0.50228 (11)	0.0311 (5)
H6A	0.6261	0.3397	0.4546	0.037*
H6B	0.4687	0.2606	0.5123	0.037*
C9	1.0627 (4)	0.1952 (4)	0.73746 (12)	0.0466 (7)
H9A	1.1698	0.2896	0.7274	0.056*
H9B	1.1392	0.0897	0.7233	0.056*
C10	0.5053 (8)	0.7934 (4)	0.69327 (14)	0.0781 (12)
H10A	0.3683	0.8656	0.6807	0.094*
H10B	0.6509	0.8596	0.6867	0.094*
C11	1.0226 (4)	0.1894 (3)	0.81204 (11)	0.0358 (6)
C12	0.8296 (5)	0.2669 (4)	0.84079 (12)	0.0436 (7)
H12A	0.7150	0.3227	0.8127	0.052*
C13	0.8036 (5)	0.2634 (4)	0.90972 (13)	0.0538 (8)
H13A	0.6711	0.3162	0.9289	0.065*
C14	0.9691 (5)	0.1834 (5)	0.95082 (13)	0.0595 (9)
H14A	0.9516	0.1822	0.9983	0.071*
C15	1.1608 (5)	0.1049 (4)	0.92311 (13)	0.0579 (8)
H15A	1.2745	0.0488	0.9514	0.069*
C16	1.1858 (5)	0.1086 (4)	0.85404 (13)	0.0464 (7)
H16A	1.3177	0.0545	0.8351	0.056*
C21	0.4931 (5)	0.7468 (4)	0.76631 (13)	0.0437 (7)
C22	0.3085 (5)	0.6518 (4)	0.79079 (15)	0.0546 (8)
H22A	0.1873	0.6120	0.7605	0.066*
C23	0.2996 (6)	0.6149 (5)	0.85879 (17)	0.0656 (9)
H23A	0.1729	0.5496	0.8750	0.079*
C24	0.4711 (7)	0.6713 (5)	0.90252 (15)	0.0693 (10)
H24A	0.4632	0.6463	0.9493	0.083*

## Apêndice 2: 2,6-Anhydro-1,3-di-O-benzyl-D-mannitol.

## supplementary materials

C25	0.6537 (6)	0.7633 (5)	0.87996 (16)	0.0699 (10)
H25A	0.7729	0.8032	0.9109	0.084*
C26	0.6663 (5)	0.7989 (4)	0.81241 (16)	0.0553 (8)
H26A	0.7974	0.8609	0.7970	0.066*

Atomic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ )

	$U^{11}$	$U^{22}$	$U^{33}$	$U^{12}$	$U^{13}$	$U^{23}$
O1	0.1104 (18)	0.0642 (16)	0.0345 (10)	0.0575 (15)	-0.0080 (10)	-0.0070 (10)
O2	0.0307 (9)	0.0287 (10)	0.0270 (8)	0.0029 (7)	0.0009 (6)	-0.0007 (7)
O3	0.0340 (8)	0.0391 (10)	0.0257 (7)	0.0029 (8)	0.0014 (6)	0.0036 (7)
O4	0.0506 (11)	0.0277 (10)	0.0382 (9)	0.0118 (9)	-0.0026 (7)	-0.0040 (7)
O5	0.0257 (8)	0.0284 (10)	0.0397 (9)	0.0018 (7)	0.0072 (6)	0.0026 (7)
C1	0.0646 (18)	0.0344 (16)	0.0288 (13)	0.0156 (14)	0.0024 (11)	-0.0013 (11)
C2	0.0313 (13)	0.0317 (14)	0.0262 (11)	0.0024 (11)	0.0055 (9)	0.0001 (10)
C3	0.0256 (11)	0.0299 (14)	0.0263 (11)	-0.0014 (10)	0.0041 (8)	-0.0009 (10)
C4	0.0264 (12)	0.0259 (13)	0.0333 (12)	-0.0015 (11)	0.0022 (9)	-0.0001 (10)
C5	0.0225 (11)	0.0265 (13)	0.0336 (12)	-0.0063 (10)	0.0030 (9)	-0.0040 (10)
C6	0.0273 (12)	0.0346 (14)	0.0312 (12)	-0.0036 (11)	-0.0020 (9)	-0.0030 (11)
C9	0.0378 (13)	0.066 (2)	0.0357 (13)	0.0138 (15)	0.0003 (10)	-0.0026 (13)
C10	0.144 (3)	0.050 (2)	0.0422 (16)	0.048 (2)	0.0237 (18)	0.0006 (14)
C11	0.0359 (13)	0.0372 (16)	0.0341 (12)	0.0030 (12)	-0.0020 (10)	-0.0041 (11)
C12	0.0444 (15)	0.0501 (18)	0.0364 (13)	0.0080 (14)	0.0019 (10)	-0.0003 (12)
C13	0.0500 (17)	0.067 (2)	0.0445 (15)	0.0013 (16)	0.0104 (12)	-0.0051 (15)
C14	0.0630 (18)	0.087 (3)	0.0279 (13)	-0.006 (2)	-0.0005 (12)	0.0018 (15)
C15	0.0548 (18)	0.077 (2)	0.0411 (16)	0.0043 (18)	-0.0142 (13)	0.0063 (16)
C16	0.0409 (15)	0.0557 (18)	0.0421 (15)	0.0055 (14)	-0.0052 (11)	-0.0024 (13)
C21	0.0590 (17)	0.0325 (16)	0.0403 (13)	0.0145 (14)	0.0118 (12)	-0.0024 (12)
C22	0.0435 (16)	0.057 (2)	0.0626 (19)	0.0016 (16)	-0.0069 (13)	-0.0192 (16)
C23	0.062 (2)	0.064 (2)	0.073 (2)	-0.0005 (18)	0.0332 (17)	0.0043 (19)
C24	0.078 (2)	0.088 (3)	0.0422 (16)	0.030 (2)	0.0101 (16)	0.0052 (17)
C25	0.0581 (19)	0.088 (3)	0.062 (2)	0.0231 (19)	-0.0177 (15)	-0.025 (2)
C26	0.0460 (17)	0.0468 (18)	0.074 (2)	-0.0019 (15)	0.0154 (14)	-0.0077 (16)

Geometric parameters ( $\text{\AA}$ ,  $^\circ$ )

O1—C1	1.421 (3)	C10—C21	1.498 (4)
O1—C10	1.433 (4)	C10—H10A	0.9900
O2—C2	1.431 (3)	C10—H10B	0.9900
O2—C6	1.440 (3)	C11—C16	1.381 (3)
O3—C9	1.413 (3)	C11—C12	1.393 (3)
O3—C3	1.429 (2)	C12—C13	1.379 (3)
O4—C4	1.426 (3)	C12—H12A	0.9500
O4—H4	0.8400	C13—C14	1.376 (4)
O5—C5	1.437 (2)	C13—H13A	0.9500
O5—H5	0.8400	C14—C15	1.382 (4)
C1—C2	1.505 (3)	C14—H14A	0.9500
C1—H1A	0.9900	C15—C16	1.381 (3)
C1—H1B	0.9900	C15—H15A	0.9500

## Apêndice 2: 2,6-Anhydro-1,3-di-O-benzyl-D-mannitol.

## supplementary materials

C2—C3	1.531 (3)	C16—H16A	0.9500
C2—H2A	1.0000	C21—C26	1.381 (4)
C3—C4	1.526 (3)	C21—C22	1.390 (4)
C3—H3A	1.0000	C22—C23	1.381 (4)
C4—C5	1.518 (3)	C22—H22A	0.9500
C4—H4A	1.0000	C23—C24	1.355 (5)
C5—C6	1.511 (3)	C23—H23A	0.9500
C5—H5A	1.0000	C24—C25	1.355 (5)
C6—H6A	0.9900	C24—H24A	0.9500
C6—H6B	0.9900	C25—C26	1.372 (4)
C9—C11	1.503 (3)	C25—H25A	0.9500
C9—H9A	0.9900	C26—H26A	0.9500
C9—H9B	0.9900		
C1—O1—C10	113.0 (2)	C11—C9—H9B	109.6
C2—O2—C6	111.27 (16)	H9A—C9—H9B	108.1
C9—O3—C3	114.99 (16)	O1—C10—C21	112.9 (3)
C4—O4—H4	109.5	O1—C10—H10A	109.0
C5—O5—H5	109.5	C21—C10—H10A	109.0
O1—C1—C2	107.9 (2)	O1—C10—H10B	109.0
O1—C1—H1A	110.1	C21—C10—H10B	109.0
C2—C1—H1A	110.1	H10A—C10—H10B	107.8
O1—C1—H1B	110.1	C16—C11—C12	118.5 (2)
C2—C1—H1B	110.1	C16—C11—C9	119.1 (2)
H1A—C1—H1B	108.4	C12—C11—C9	122.4 (2)
O2—C2—C1	108.3 (2)	C13—C12—C11	120.5 (2)
O2—C2—C3	109.75 (16)	C13—C12—H12A	119.7
C1—C2—C3	112.95 (19)	C11—C12—H12A	119.7
O2—C2—H2A	108.6	C14—C13—C12	120.1 (3)
C1—C2—H2A	108.6	C14—C13—H13A	119.9
C3—C2—H2A	108.6	C12—C13—H13A	119.9
O3—C3—C4	111.07 (18)	C13—C14—C15	120.1 (2)
O3—C3—C2	107.03 (16)	C13—C14—H14A	119.9
C4—C3—C2	109.23 (17)	C15—C14—H14A	119.9
O3—C3—H3A	109.8	C16—C15—C14	119.5 (3)
C4—C3—H3A	109.8	C16—C15—H15A	120.2
C2—C3—H3A	109.8	C14—C15—H15A	120.2
O4—C4—C5	112.53 (17)	C15—C16—C11	121.2 (3)
O4—C4—C3	107.68 (17)	C15—C16—H16A	119.4
C5—C4—C3	111.47 (19)	C11—C16—H16A	119.4
O4—C4—H4A	108.3	C26—C21—C22	117.3 (3)
C5—C4—H4A	108.3	C26—C21—C10	120.6 (3)
C3—C4—H4A	108.3	C22—C21—C10	122.1 (3)
O5—C5—C6	108.29 (18)	C23—C22—C21	120.6 (3)
O5—C5—C4	111.39 (17)	C23—C22—H22A	119.7
C6—C5—C4	109.87 (17)	C21—C22—H22A	119.7
O5—C5—H5A	109.1	C24—C23—C22	120.2 (3)
C6—C5—H5A	109.1	C24—C23—H23A	119.9
C4—C5—H5A	109.1	C22—C23—H23A	119.9
O2—C6—C5	111.32 (16)	C25—C24—C23	120.4 (3)

## Apêndice 2: 2,6-Anhydro-1,3-di-O-benzyl-D-mannitol.

## supplementary materials

O2—C6—H6A	109.4	C25—C24—H24A	119.8
C5—C6—H6A	109.4	C23—C24—H24A	119.8
O2—C6—H6B	109.4	C24—C25—C26	120.0 (3)
C5—C6—H6B	109.4	C24—C25—H25A	120.0
H6A—C6—H6B	108.0	C26—C25—H25A	120.0
O3—C9—C11	110.49 (18)	C25—C26—C21	121.6 (3)
O3—C9—H9A	109.6	C25—C26—H26A	119.2
C11—C9—H9A	109.6	C21—C26—H26A	119.2
O3—C9—H9B	109.6		
C10—O1—C1—C2	173.3 (2)	C3—O3—C9—C11	166.6 (2)
C6—O2—C2—C1	-173.07 (19)	C1—O1—C10—C21	-66.9 (4)
C6—O2—C2—C3	63.2 (2)	O3—C9—C11—C16	155.4 (3)
O1—C1—C2—O2	70.8 (2)	O3—C9—C11—C12	-26.4 (4)
O1—C1—C2—C3	-167.49 (18)	C16—C11—C12—C13	0.3 (4)
C9—O3—C3—C4	102.6 (2)	C9—C11—C12—C13	-177.8 (3)
C9—O3—C3—C2	-138.2 (2)	C11—C12—C13—C14	0.2 (5)
O2—C2—C3—O3	-178.27 (18)	C12—C13—C14—C15	-0.7 (5)
C1—C2—C3—O3	60.8 (2)	C13—C14—C15—C16	0.6 (5)
O2—C2—C3—C4	-57.9 (2)	C14—C15—C16—C11	0.0 (5)
C1—C2—C3—C4	-178.85 (19)	C12—C11—C16—C15	-0.4 (4)
O3—C3—C4—O4	-65.4 (2)	C9—C11—C16—C15	177.8 (3)
C2—C3—C4—O4	176.82 (17)	O1—C10—C21—C26	122.6 (3)
O3—C3—C4—C5	170.75 (16)	O1—C10—C21—C22	-58.1 (4)
C2—C3—C4—C5	52.9 (2)	C26—C21—C22—C23	1.1 (4)
O4—C4—C5—O5	-52.7 (2)	C10—C21—C22—C23	-178.3 (3)
C3—C4—C5—O5	68.4 (2)	C21—C22—C23—C24	0.2 (5)
O4—C4—C5—C6	-172.71 (18)	C22—C23—C24—C25	-0.5 (5)
C3—C4—C5—C6	-51.6 (2)	C23—C24—C25—C26	-0.4 (5)
C2—O2—C6—C5	-62.4 (2)	C24—C25—C26—C21	1.7 (5)
O5—C5—C6—O2	-66.5 (2)	C22—C21—C26—C25	-2.0 (4)
C4—C5—C6—O2	55.3 (2)	C10—C21—C26—C25	177.3 (3)

Hydrogen-bond geometry ( $\text{\AA}$ ,  $^\circ$ )

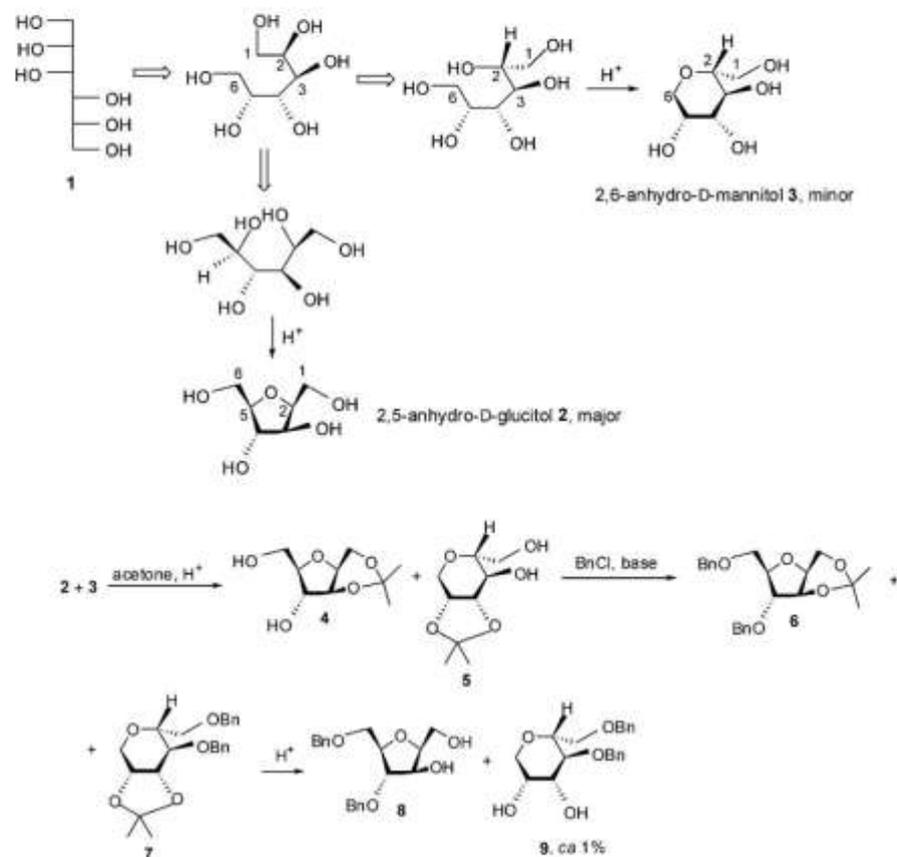
$D-H\cdots A$	$D-H$	$H\cdots A$	$D\cdots A$	$D-H\cdots A$
O4—H4 $\cdots$ O5 <sup>i</sup>	0.84	1.95	2.789 (2)	175
O5—H5 $\cdots$ O2 <sup>i</sup>	0.84	1.98	2.812 (2)	169
C1—H1A $\cdots$ O3	0.99	2.50	2.893 (3)	103
C6—H6B $\cdots$ O5 <sup>ii</sup>	0.99	2.54	3.461 (3)	155

Symmetry codes: (i)  $-x+2, y-1/2, -z+1$ ; (ii)  $x-1, y, z$ .

## Apêndice 2: 2,6-Anhydro-1,3-di-O-benzyl-D-mannitol.

## supplementary materials

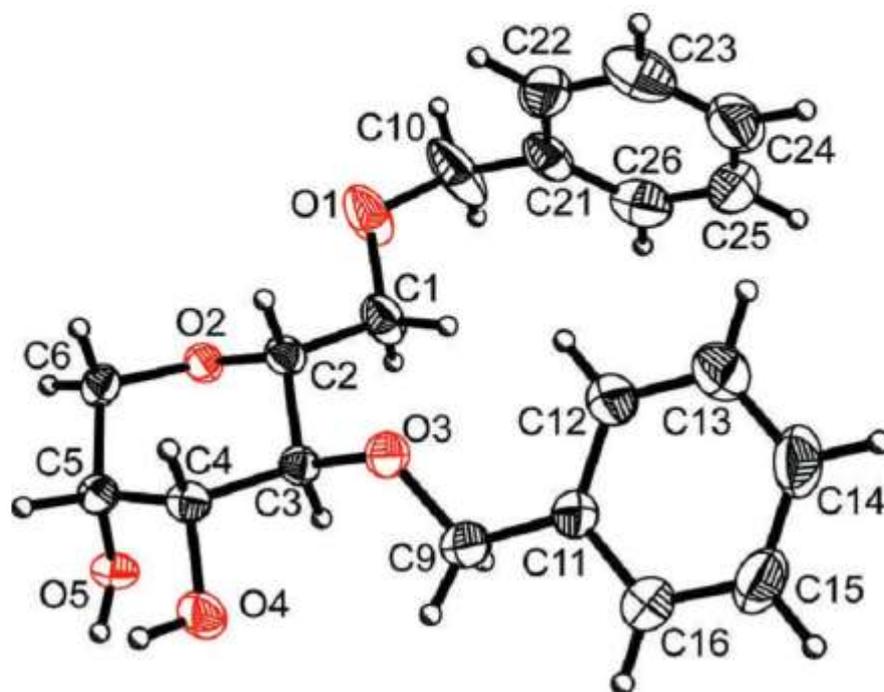
Fig. 1



**Apêndice 2: 2,6-Anhydro-1,3-di-O-benzyl-D-mannitol.****supplementary materials**

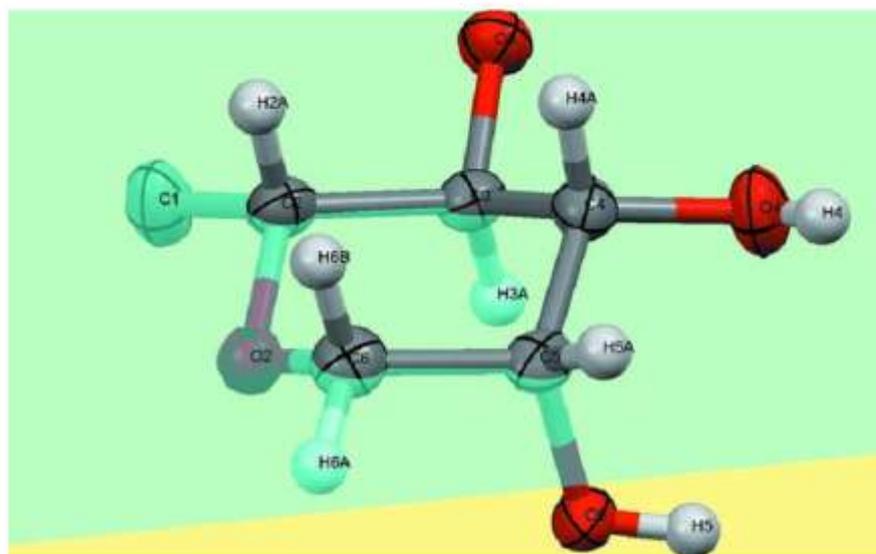
---

Fig. 2



**Apêndice 2: 2,6-Anhydro-1,3-di-O-benzyl-D-mannitol.****supplementary materials**

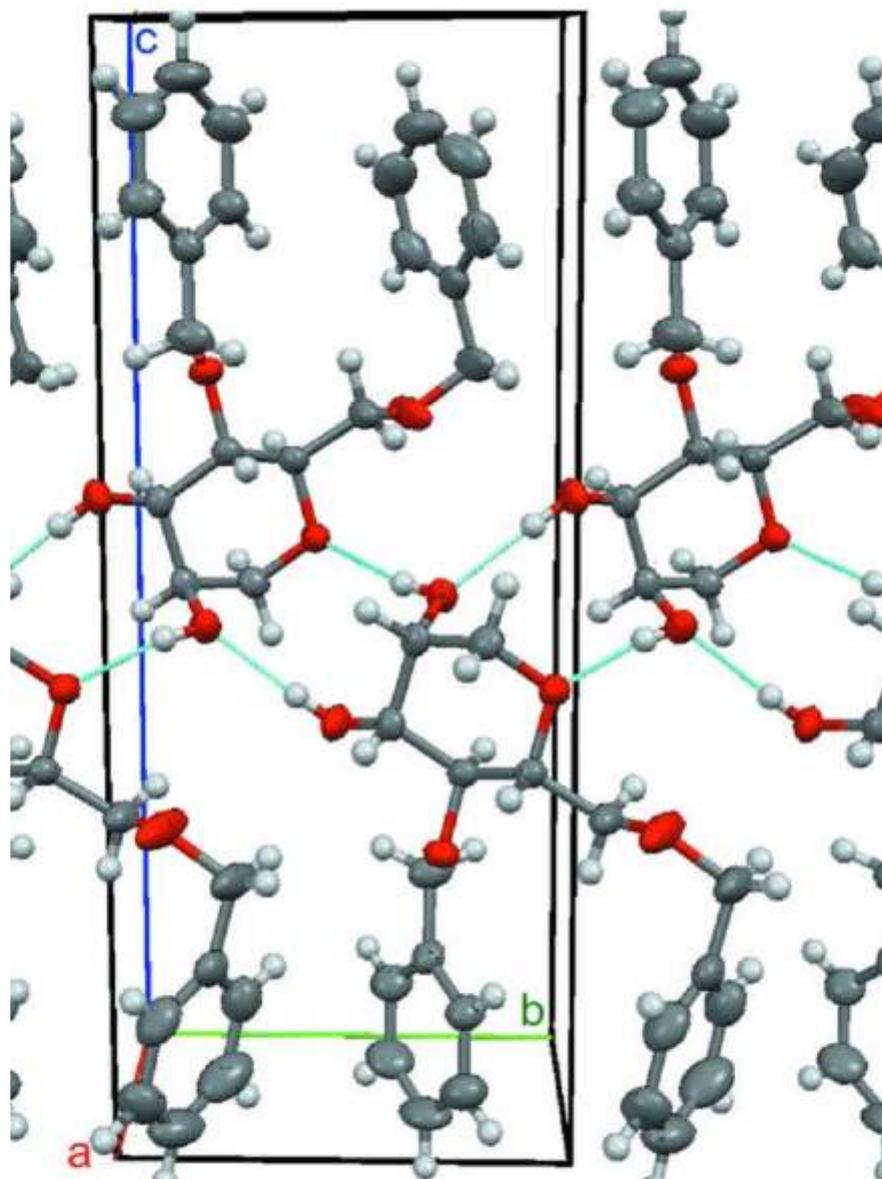
Fig. 3



## Apêndice 2: 2,6-Anhydro-1,3-di-O-benzyl-D-mannitol.

## supplementary materials

Fig. 4



## Apêndice 2: 2,6-Anhydro-1,3-di-O-benzyl-D-mannitol

supplementary materials

Fig. 5

