



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
LABORATÓRIO DE SÍNTESE DE COMPOSTOS BIOATIVOS

**Síntese Mediada por Ultrassom de Potenciais
Antibióticos e Antitumorais Derivados de
Glicopiranosil 1,2,3-Triazóis**

Gilson Bezerra da Silva

Recife-PE

MARÇO/2011

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
LABORATÓRIO DE SÍNTESE DE COMPOSTOS BIOATIVOS

**Síntese Mediada por Ultrassom de Potenciais
Antibióticos e Antitumorais Derivados de
Glicopiranosil 1,2,3-Triazóis**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal Rural de Pernambuco, em cumprimento às exigências para obtenção do título de Mestre em Química.

Gilson Bezerra da Silva

ORIENTADOR:

Prof. Dr. Ronaldo Nascimento de Oliveira

Recife-PE

MARÇO/2011

Síntese Mediada por Ultrassom de Potenciais Antibióticos e Antitumorais Derivados de Glicopiranosil 1,2,3-Triazóis

Por

Gilson Bezerra da Silva

DISSERTAÇÃO APROVADA EM:

____/____/____

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

Prof. Dr. Rajendra Mohan Srivastava (DQF-UFPE)
(1º Examinador)

Prof.Dr. José Gildo de Lima (DCF-UFPE)
(2º Examinador)

Prof.Dr. Celso Amorim Câmara (DQ-UFRPE)
(3º Examinador)

*Dedico este trabalho aos meus pais Romildo e Marlene,
à minha querida esposa Adriana e ao meu filho Giovanni.*

“Uns confiam em carros outros em cavalos, mas nós faremos menção do nome do Senhor nosso Deus.

Uns encurvam-se e caem, mas nós nos levantamos e nos mantemos de pé”.

(Salmos 20: 7 - 8)

Agradecimentos

A Deus, Ser Supremo, que sempre esteve comigo durante esta jornada, por toda a força que me concedeu, por estar sempre presente e, principalmente, por levantar-me quando, muitas vezes, tropecei, agradeço por mais esta vitória.

Ao Professor Dr. Ronaldo Nascimento de Oliveira, que como orientador foi um exemplo de cientista com influência na minha formação profissional, ao qual tenho muito a agradecer.

Ao Professor Dr. Bogdan Doboszewski (UM GRANDE CIENTISTA), agradeço pela paciência nos momentos de dúvidas e pelos indispensáveis esclarecimentos, disponibilizando-me momentos do seu precioso tempo, a sua pessoa nos impulsiona a estudar mais. Ao Professor Dr. Celso Amorim através dele pude exercitar minha paciência, sem ele ficaria uma lacuna a ser preenchida em minha vida acadêmica e pessoal. Aos professores Roberto Antunes, o qual me ensinou muito da sua gentileza e humildade, Cláudio Câmara (um grande apreciador do bom café).

Ao meu amigo José Adonias A. de França que, em pouco tempo, se tornou um irmão, ao grande amigo Paulo Roberto por constantes incentivos. É, ainda, de referir a importância de alguns colegas e amigos pelo apoio, ajuda e disponibilidade que sempre demonstraram. São de destacar a Fernanda, Neide, Thiago Selva, Augusto, Patrícia, Thamiris, Marcílio, Mauro e os colegas do laboratório de Produtos Naturais.

A Shalom Pôrto de Oliveira Assis, aluna do doutorado do PPG em Ciências Biológicas da UFPE, pela realização dos testes de atividade anti-inflamatória aguda.

Aos Professores do Departamento de Química UFRPE pela contribuição em minha formação acadêmica.

As Centrais Analíticas do Departamento de Química Fundamental da UFPE ao CENAPESQ da UFRPE e seus técnicos.

A FACEPE pelos recursos financeiros que tornaram possível a realização deste trabalho e pela bolsa concedida. Ao Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia para Inovação Farmacêutica (INCT_if) por parte do auxílio financeiro.

Ao IFPE Campus Barreiros, pela liberação para conclusão deste trabalho.

Agradeço finalmente em especial a minha esposa Adriana Gomes e ao meu filho Giovanni Henrique pelos incentivos e motivação e por suportarem minha momentânea ausência.

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

| | |
|---------------------|---|
| AcOEt | Acetato de etila |
| Ac ₂ O | Anidrido acético |
| CCD | Cromatografia em Camada Delgada |
| CDCl ₃ | Clorofórmio deuterado |
| CMC | Carboximetilcelulose |
| COX | Cicloxigenase |
| d | Dupleto |
| DCM | Diclorometano |
| DIGA | Diisopropilideno galactose |
| dd | Duplo dupleto |
| ddd | Duplo duplo dupleto |
| dt | Duplo tripleto |
| Et ₃ N | Trietilamina |
| FMO | Orbital molecular de fronteira |
| HOMO | Orbital molecular ocupado de mais alta energia |
| IV | Infravermelho |
| <i>J</i> | Constante de acoplamento (Hz) |
| LUMO | Orbital molecular não-ocupado de mais baixa energia |
| m | Multipeto |
| NOESY | Espectroscopia do Efeito Nuclear de Over-hauser |
| COSY | Espectroscopia de Correlação |
| RMN ¹³ C | Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13 |
| RMN ¹ H | Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio |
| s | Simpleto |
| t | Tripleto |
| δ | Deslocamento químico (ppm) |
| ν _{máx} | Frequência de absorção máxima |

LISTA DE ESQUEMAS

| | |
|--|-----------|
| Esquema 1 - Mecanismo de biossíntese das prostaglandinas pela COX-1 | 04 |
| Esquema 2 - Equilíbrio tautomérico em [1,2,3]-triazóis | 12 |
| Esquema 3 - Reação de cicloadição entre um alcino não simétrico e uma azida levando a formação dos regioisômeros 1,4 e 1,5-dissubstituídos | 14 |
| Esquema 4 - Ciclo catalítico proposto para a reação de cicloadição catalisada por Cu(I) | 15 |
| Esquema 5 - Uso de ultrassom na reação de alquilação do indol | 18 |
| Esquema 6 - Produção de quinona dimetildeo | 18 |
| Esquema 7 - Uso de ultrassom na síntese de 1,2,3 triazóis | 19 |
| Esquema 8 - Uso de ultrassom em reações de proteção de carboidratos | 19 |
| Esquema 9 - Aplicação do ultrassom sob condições de catálise por transferência de fase na síntese de curcuminas di- β -glicosídeo | 20 |
| Esquema 10 - Aplicação do ultrassom na síntese de aminocarboidratos derivados do lapachol | 20 |
| Esquema 11 - Estratégia Sintética Baseada em 4,2,3-Triazóis-piranosídeos | 22 |
| Esquema 12 - Síntese do 2,3,4,6-penta-O-acetil-D-glicopiranosose (2) a partir da D-glicose | 25 |
| Esquema 13 - Proposto de mecanismo para a acetilação da D-glicose com Ac_2O-I_2 | 27 |
| Esquema 14 - Mecanismo para bromação da D-glicose acetilada | 31 |
| Esquema 15 - Síntese do brometo de 1,2,3,4,6-tetra-O-acetil-1- α -D-glicopiranosila 3 | 34 |
| Esquema 16 - Síntese do azido 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1- β -D-glicopiranosila (4) | 35 |
| Esquema 17 - Síntese do composto (8) empregando energia de ultrassom | 37 |
| Esquema 18 - 1,2:3,4-di-O-isopropilideno- α -D-galactopiranosose (9) | 39 |
| Esquema 19 - Estratégia sintética para derivados do composto (9) | 41 |
| Esquema 20 - Síntese dos benzoeterocícos propargílicos (A1-A5) | 42 |
| Esquema 21 - Síntese de derivados de carboidratos 2,3,4,6-tetra-O-acetil-[1H-1,2,3-triazol]- β -D-glicopiranosídeos utilizando energia de ultrassom | 46 |
| Esquema 22 - Proposta mecanística para a reação de cicloadição base-catalisada por Cu(I) na síntese de 1'-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosil)-4'-propil-1H-1,2,3-triazóis 16 | 49 |
| Esquema 23 - Perspectiva sintética de novos benzoeterocícos-triazóis-carboidratos | 59 |

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1- Produção de prostanóides (prostaglandinas e tromboxanos) a partir do metabolismo do ácido araquidônico | 5 |
| Figura 2 - Estruturas químicas de anti-inflamatório (AINEs) | 6 |
| Figura 3 - (a) estrutura de um 1,3-dipolo; b) cicloadição 1,3-dipolar entre o dipolo e o dipolarófilo gerando o aduto de cicloadição | 7 |
| Figura 4 - a) 1,3-dipolo tipo alila; b) 1,3-dipolo tipo propargila/alenila | 8 |
| Figura 5 - Geometria aproximada do estado de transição para a adição de azidas 1,3-dipolo à olefinas | 10 |
| Figura 6 - Representação de interação entre os orbitais de fronteira em uma reação cicloadição 1,3-dipolar | 11 |
| Figura 7- 1,2,3-triazol sintetizado por Pechmann | 13 |
| Figura 8 - Região de frequência do som | 17 |
| Figura 9 - Uso de ultrassom em reações químicas | 17 |
| Figura 10 - Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) e Expansão na região entre 5,7 e 6,4 ppm da mistura α,β -D-glicose pentacetilada. | 29 |
| Figura 11 - Conformação $^4\text{C}_1$ e ângulo diedro dos anômeros α e β em D-glicopiranosose | 30 |
| Figura 12 - Interações de elétrons não ligantes (A) e influência do momento dipolar (B e C) no anômero α e β | 32 |
| Figura 13 - Interação entre o par de elétrons axial do oxigênio e o orbital antiligante da ligação $\text{C}_1\text{-X}$ | 33 |
| Figura 14 - Espectro de RMN de ^1H 400 MHz em CDCl_3 do composto (9) | 40 |
| Figura 15 – Estrutura química dos 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-glicopiranosil-[1,2,3]- triazóis-1,4-dissubstituídos | 49 |
| Figura 16- Estrutura e atividade dos benzoeterociclos-triazóis-carboidratos | 56 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 1 - Comparação dos rendimentos e tempo de reação entre os método convencional e ultrassom na reação de acetilação da D-glicose | 28 |
| Tabela 2 - Comparação entre o método convencional e o ultrassom síntese de (4) | 37 |
| Tabela 3 - Síntese dos benzoeterociclos (A1-A5) propargílicos aplicando energia de ultrassom | 43 |
| Tabela 4 - Resultados obtidos para a síntese do composto 12 | 45 |
| Tabela 5 – Síntese de [1,2,3]-Triazóis-carboidratos 11-17 sob irradiação de ultrassom | 47 |
| Tabela 6 – Dados do espectro de RMN ^1H (CDCl_3 400 MHz) dos compostos 11-17 da parte carboidrato (δ ppm, J Hz) | 50 |
| Tabela 7 – Dados do espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) dos compostos 11-17 da parte triazólica C-4'-substituída | 52 |
| Tabela 8 - Algumas atribuições do espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) para os compostos 11-17 da parte aromática | 53 |
| Tabela 9 - Atividade anti-inflamatória aguda dos compostos 11, 13, 14, e 15 | 55 |

LISTA DE ESPECTROS

| | |
|---|------------|
| ANEXO-1: Composto 11. RMN ¹H (400 MHz) | 90 |
| ANEXO-2: Composto 11. RMN ¹³C (100 MHz) | 92 |
| ANEXO-3: Composto 12. RMN ¹H (400 MHz) | 93 |
| ANEXO-4 : Composto 12. RMN ¹³C (100 MHz) | 96 |
| ANEXO-5 : Composto 13. RMN ¹H (400 MHz) | 97 |
| ANEXO-6 : Composto 13. RMN ¹³C (100 MHz) | 99 |
| ANEXO-7 : Composto 14. RMN ¹H (400 MHz) | 100 |
| ANEXO-8 : Composto 14. RMN ¹³C (100 MHz) | 102 |
| ANEXO-9 : Composto 15. RMN ¹H (400 MHz) | 103 |
| ANEXO-10: Composto 15. RMN ¹³C (100 MHz) | 105 |
| ANEXO-11: Composto 16. RMN ¹H (400 MHz) | 106 |
| ANEXO-12: Composto 16. RMN ¹³C (100 MHz) | 108 |
| ANEXO-13: Composto 17. RMN ¹H (400 MHz) | 109 |
| ANEXO-14: Composto 17. RMN ¹³C (100 MHz) | 111 |
| ANEXO-15: Composto 2. RMN ¹H (400 MHz) | 112 |
| ANEXO-16: Composto 2. RMN ¹³C (100 MHz) | 114 |
| ANEXO-17: Composto 6. RMN ¹H (400 MHz) | 115 |
| ANEXO-18: Composto 6. RMN ¹³C (400 MHz) | 117 |
| ANEXO-19: Composto 14. Espectro de NOESY (400 MHz, CDCl₃) | 118 |
| ANEXO-20: Composto 14. Espectro de gCOSY (400 MHz, CDCl₃) | 119 |
| ANEXO-21: Composto 14. Espectro de NOE (400 MHz, CDCl₃) | 120 |

SUMÁRIO
RESUMO
ABSTRACT

| | |
|--|-----------|
| 1 INTRODUÇÃO | 1 |
| 1.1 Agentes anti-inflamatórios | 4 |
| 1.2 Reação de cicloadição 1,3-dipolar | 7 |
| 1.3 Aplicação da irradiação de ultrassom na síntese de carboidratos | 16 |
| 1.4 OBJETIVOS | 21 |
| 1.4.1 Objetivo geral | 21 |
| 1.4.2 Objetivos específicos | 21 |
| 2 RESULTADOS E DISCUSSÃO | 23 |
| 2.1 Uso de Ultrassom na Síntese de Derivados de Blocos Quirais Baseados em Carboidratos | 23 |
| 2.1.1 Reação de acetilação | 24 |
| 2.1.2 Reação de bromação | 31 |
| 2.1.3 Reação de azidação | 35 |
| 2.1.4 Síntese do composto 8 a partir da D-galactopiranosose 5 | 37 |
| 2.2 Síntese de Glicopiranosil-1,2,3-Triazóis | 41 |
| 2.2.1 Síntese dos benzoeterociclos propargílicos A₁-A₅ | 41 |
| 2.2.2 Síntese dos 2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil-[1 <i>H</i> -1,2,3-triazol]-β-D-glicopiranosídeos | 44 |
| 2.3 Estudo preliminar da atividade anti-inflamatória dos compostos 11 , 13 , 14 e 15 | 53 |
| 2.3.1 Avaliação da atividade anti-inflamatória | 54 |
| 3 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS | 57 |
| 3.1 Conclusões | 57 |
| 3.2 Perspectivas | 59 |
| 4 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS | 60 |
| 4.1 Materiais e Equipamentos | 60 |
| 4.2 Ensaio Biológico | 61 |
| 4.3 Síntese dos derivados da D-glicose e D-galactose | 62 |
| 4.3.1 Síntese do 1,2,3,4,6-penta- <i>o</i> -acetil-D-glicopiranosose 2 | 62 |
| 4.3.2 Síntese do brometo de 2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil-α-D-glicopiranosila 3 | 65 |
| 4.3.3 Síntese de 2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil-1-azido-1-desoxi-β-D-glicopiranosila 4 | 66 |
| 4.3.4 Síntese do 1,2,3,4,6-penta- <i>O</i> -acetil-D-galactopiranosila 6 | 68 |
| 4.3.5 Síntese do brometo de 2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil-1-α-D-galactopiranosila 7 | 69 |
| 4.3.6 Síntese de azida de 2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil-β-D-galactopiranosila 8 | 70 |
| 4.3.7 Síntese do derivado diisopropilideno galactose (DIGA) 9 | 72 |
| 4.3.8 Síntese dos benzoeterociclicos propargílicos (A₁-A₅) | 72 |
| 4.3.9 Síntese dos [1,2,3-Triazóis]-Carboidratos (11-17) | 74 |

| | | |
|---|--|----|
| 5 | DADOS ANALÍTICOS E ESPECTROSCÓPICOS | 75 |
| 6 | REFERÊNCIAS | 82 |
| 7 | ANEXOS | 89 |

RESUMO

O propósito deste trabalho foi sintetizar uma nova série de β -glicosilpiranose ligada ao heterociclo 1,2,3-triazólico, pelo nitrogênio N-1, sob irradiação de ultrassom. Estamos empenhados na preparação de vários triazóis ligados a glicopiranose a partir da reação entre β -glicopiranosil azida e vários alcinos terminais. Os glicopiranosil-triazóis foram obtidos em moderados a excelentes rendimentos (63-99%) pela reação de cicloadição 1,3-dipolar catalisada por cobre (I) à temperatura ambiente empregando a irradiação de ultrassom. Também aplicamos a energia de ultrassom para aumentar a reatividade química em todas as etapas de reação, aumentando notavelmente tanto a velocidade da reação quanto os rendimentos dos produtos desejados. O estudo do efeito da atividade anti-inflamatória foi avaliado através da indução da inflamação pela carragenina. Testes preliminares da atividade anti-inflamatória foram realizados para os glicoconjugados de benzoeterociclos-1,2,3-triazólicos e os resultados demonstraram que estes compostos reduziram o edema da pata induzido pela carragenina em 49,2-64,7%, e representa promissor ponto de partida no desenvolvimento de candidatos a fármacos para uso em terapias anti-inflamatórias.

Palavras-chave: ultrassom, 1,2,3-triazol, carboidrato, benzoeterociclos, anti-inflamatório.

ABSTRACT

The purpose of this work is to synthesize a novel β -glycosilpyranose linked to heterocyclic 1,2,3-triazole at N-1 under ultrasound irradiation. We have been engaged in the preparation of various glycosyl triazoles from the reaction between glycosyl azide and terminal alkynes. The glycosyl triazoles have been obtained in moderate to excellent yields (63-99%) through the copper (I)-catalyst 1,3-dipolar cycloaddition reaction at room temperature using ultrasound irradiation. We have also applied the ultrasound energy to increase the chemical reactivity in all reaction steps, which consequently enhanced notably the reaction rates as well as the yields. Carrageenan-induced paw edema model was used to assess the anti-inflammatory effect. Preliminary anti-inflammatory activity tests have been performed with substituted 1,2,3-triazole containing glycoconjugates and the results demonstrate that these compounds are able to reduce the carrageenan-induced paw swelling by 49.2-64.7%, and represent a promising starting point for further modification of drug candidates which should be useful treating inflammation.

Keywords: ultrasound, 1,2,3-triazole, carbohydrate, bezoheterocycles, anti-inflammatory.

1 – INTRODUÇÃO

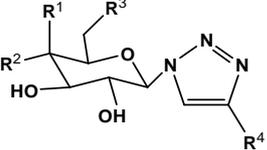
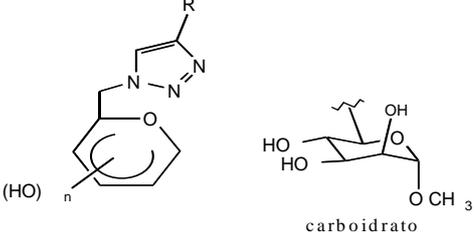
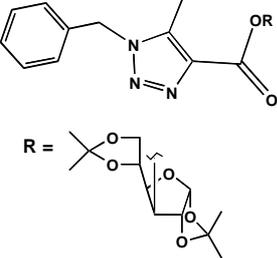
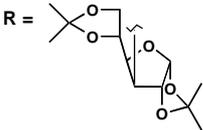
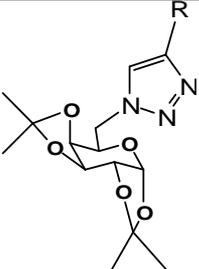
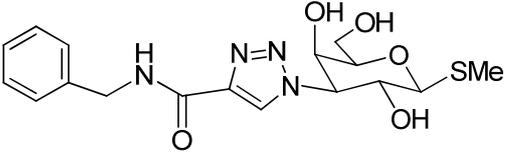
Os 1,2,3-triazóis são moléculas de origem sintética e apresentam uma gama de aplicações, sendo empregados como corantes, inibidores de corrosão, materiais fotográficos e também como fungicidas, herbicidas e inseticidas (CUNHA *et al.*, 2003).

Os 1,2,3-triazóis exibem várias atividades biológicas, incluindo anti-HIV (ALVAREZ *et al.*, 1994), antimicrobiana (GNIN *et al.*, 2000) e antiepilética (PALHAGEN *et al.*, 2001). Algumas estruturas baseadas em 1,2,3-triazóis ligados à carboidratos, *N*-glicosídeos contendo a estrutura piranosídica, vem sendo investigadas e apresentando atividades biológicas de destaque. Estes glicosídeos triazólicos têm sido preparados via reação de cicloadição 1,3-dipolar entre os azido glicosídeos e os alcinos terminais em condições de “Click Chemistry” na síntese de neoglicoconjugados (KUMAR *et al.*, 2008). Alguns 1,2,3-triazóis glicosilados tem surgido como moléculas interessantes devido a relatos de diversas atividades biológicas, tais como inibição enzimática (WILKISON *et al.*, 2008), antiviral e antitumoral (MELO *et al.*, 2006).

O Quadro 1 mostra uma descrição recente de algumas atividades biológicas de moléculas contendo o anel 1,2,3-triazólico ligado aos carboidratos e, em geral, estão relacionadas à inibição de enzimas em vários processos biológicos (entradas 1 e 2, Quadro 1). A ação anti-HIV foi relatada com uma inibição de 64,7 %, quando o AZT apresentou 94,25% (DA SILVA *et al.*, 2009) (entrada 3). Vale ressaltar que os 1,2,3-triazóis ligados na posição C-6 de carboidratos demonstraram atividade antitumoral (HAGER *et al.*, 2000), sendo constatado a inibição do crescimento da linhagem de

células tumorais, tais como leucemia, melanoma, câncer de próstata, pulmão, entre outras (entrada 4, Quadro 1).

Quadro 1. Exemplos de estruturas e atividades biológicas de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos ligados aos monossacarídeos

| Entrada | 1,2,3-Triazol-Carboidrato | Atividade Biológica (REF) |
|---------|--|--|
| 1 |  <p> $R^1, R^2 = H, OH$ $R^3 = CH_2OH, H$ $R^4 = Ar, CH_2OAr, CH_2OH$ </p> | <p>Inibição de fosforilase (ROSSI e BASU, 2005) Inibição da biossíntese GAG (WILKINSON <i>et al.</i>, 2008) Inibição de glicogênio fosforilase (BOKOR <i>et al.</i>, 2010)</p> |
| 2 |  <p>carboidrato</p> | <p>Inibição de transferase β-1,2-manosil. Contra leishmaniose. (NOGUEIRA <i>et al.</i>, 2009)</p> |
| 3 |  <p> $R =$  </p> | <p>Inibição HIV-1-RT (DA SILVA <i>et al.</i>, 2009)</p> |
| 4 |  | <p>Antitumoral (HAGER <i>et al.</i>, 2000)</p> |
| 5 |  | <p>Inibição da galactina-3 (SALAMEH <i>et al.</i>, 2005)</p> |

Recentemente, Salameh e colaboradores (2005) destacaram a síntese de tiogalactosídeos 1,2,3-triazólicos e sua atividade biológica na inibição da galactina-3, pois acredita-se que a inibição das galactinas pode levar a propriedades anticâncer e anti-inflamatória (entrada 5, Quadro 1).

Vários antibióticos naturais possuem uma parte carboidrato em sua estrutura química, a citar: eritromicina, daunomicina, novobiocina, bleomicina e vancomicina (LIN e WALSH, 2004). Este último teve sua estrutura modificada com a introdução do grupamento azido e posterior reação de cicloadição com alcinos terminais, sendo observado um aumento da propriedade antibacteriana em relação à vancomicina (FU *et al.*, 2003).

Essas modificações estruturais são resultados de esforços realizados na busca por novas moléculas que apresentem potencial biológico. Os avanços significativos na diversidade estrutural e estudo de suas atividades biológicas têm possibilitado a validação de vários alvos moleculares (DIAS *et al.*, 2009).

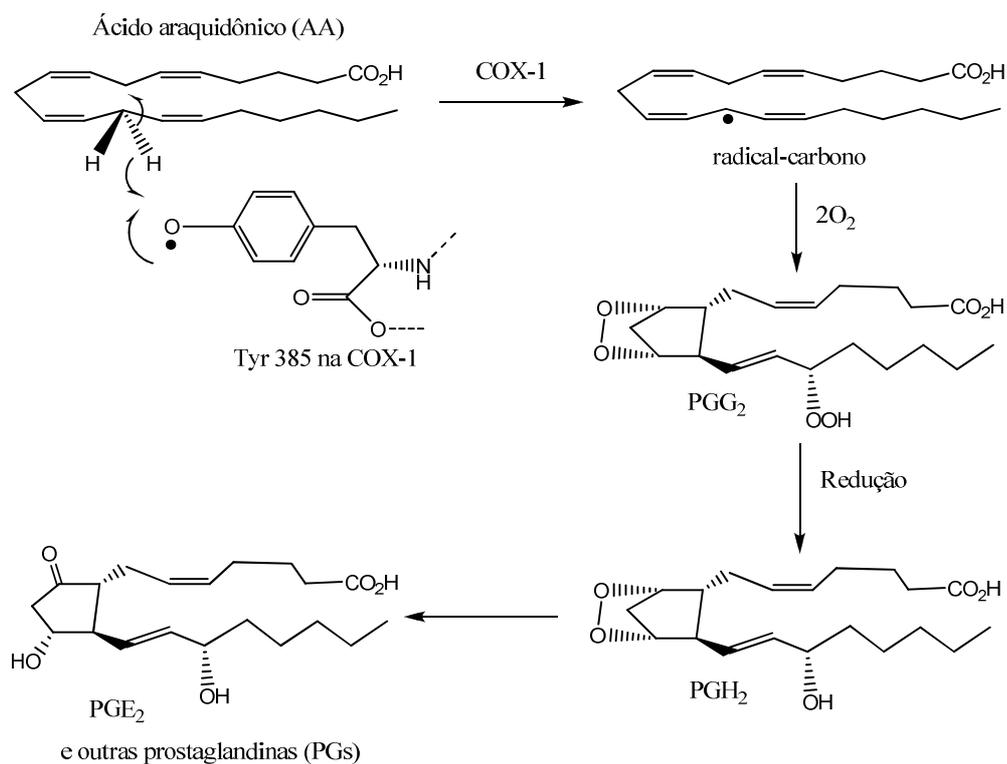
Neste trabalho, temos o interesse no desenvolvimento de compostos com potencial atividade biológica, particularmente antibiótica e antitumoral. Para atingir uma diversidade estrutural é preciso investir no desenvolvimento de metodologias sintéticas. Neste sentido, o avanço na metodologia foi planejado utilizando-se a energia de ultrassom na síntese dos 1,2,3-triazóis conjugados com os carboidratos. Essas moléculas são de grande interesse, pelo fato de serem de fonte natural e possuírem centros quirais resolvidos. Realizamos ainda a atividade biológica anti-inflamatória. Uma justificativa para esta avaliação preliminar da atividade anti-inflamatória é que as

infecções por bactérias e o desenvolvimento de tumores são acompanhados por processos inflamatórios.

A seguir descreveremos sobre os agentes anti-inflamatórios, a reação de cicloadição 1,3-dipolar e a aplicação da energia de ultrassom na síntese dos carboidratos.

1.1 Agentes anti-inflamatórios

Os anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) agem através da inibição das enzimas ciclooxigenase-1 e 2 (COX-1 e 2) que são responsáveis pela biossíntese das prostaglandinas (PGs), mediadores do processo inflamatório, a partir do ácido araquidônico AA (Esquema 1).



Esquema 1- Mecanismo de biossíntese das prostaglandinas PGs pela COX-1. Adaptado de Corey e colaboradores (2007)

A enzima ciclooxygenase apresenta duas isoformas nomeadas COX-1 e COX-2 (COREY *et al.*, 2007). A COX é a enzima que catalisa a formação dos intermediários nos dois primeiros passos na biossíntese das prostaglandinas: oxidação do ácido araquidônico ao endoperóxido PGG₂ e sua subsequente redução a PGH₂. A COX (enzima prostaglandina G/H sintase) apresenta dois sítios catalíticos: o sítio ciclooxygenase e o sítio peroxidase. O primeiro converte o ácido araquidônico em PGG₂ que, por sua vez, é reduzido ao intermediário instável PGH₂ pelo sítio peroxidase. A partir daí, as PGH₂ são convertidas pelas isomerases tissulares específicas em muitos prostanóides, prostaglandinas e tromboxanos (KUMMER e COELHO, 2002) (Figura 1).

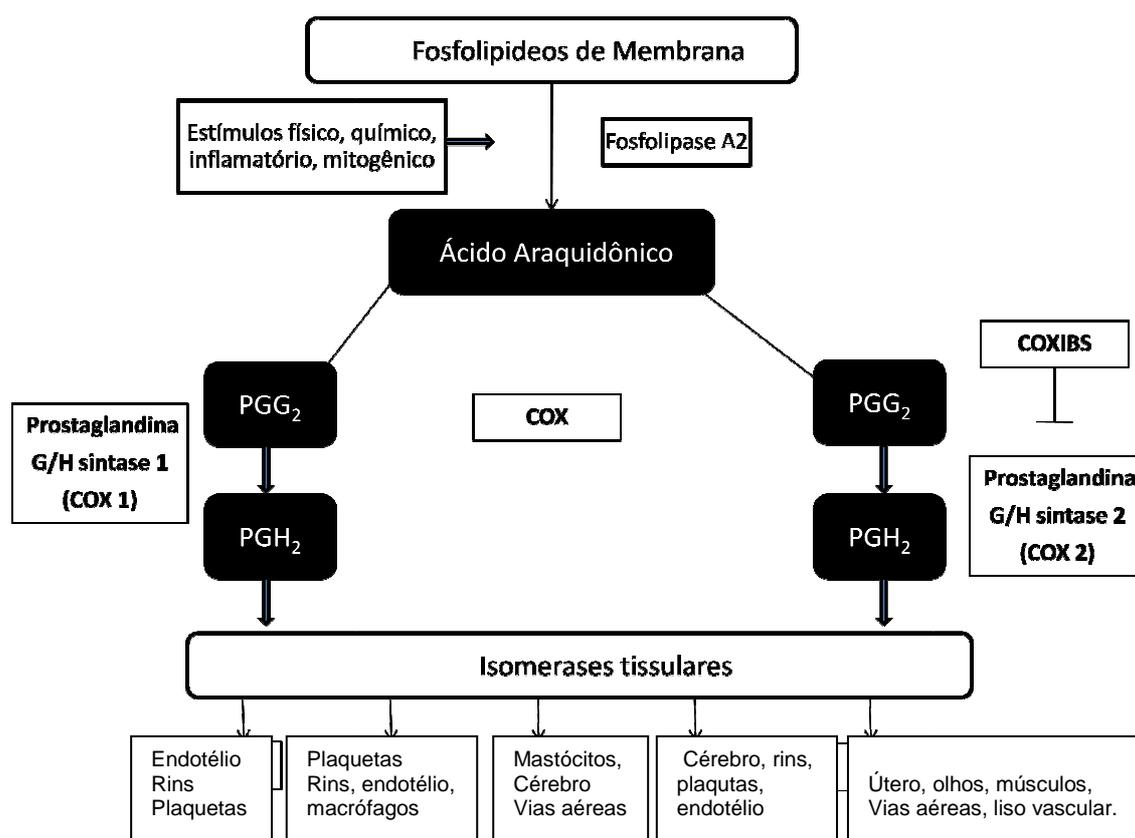


Figura 1- Produção de prostanóides (prostaglandinas e tromboxanos) a partir do metabolismo do ácido araquidônico. Adaptado de Kummer e Coelho (2002).

A ação dos anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) também atuam na inibição da COX-2. Com o advento do Celecoxib e Rofecoxib, classe de inibidores seletivos da COX-2, estruturalmente caracterizados pelos anéis heterocíclicos diaril substituídos, iniciou-se uma nova era no tratamento das doenças inflamatórias como a artrite reumatóide e a osteoartrite (Figura 2). A Figura 2 mostra alguns exemplos de anti-inflamatórios não-esteroidais, destacamos em vermelho, na estrutura molecular, a parte que constitui os benzoeterociclos: o indol (Indometacina), a ftalimida (PDE4) e benzotiofeno (Zileuton).

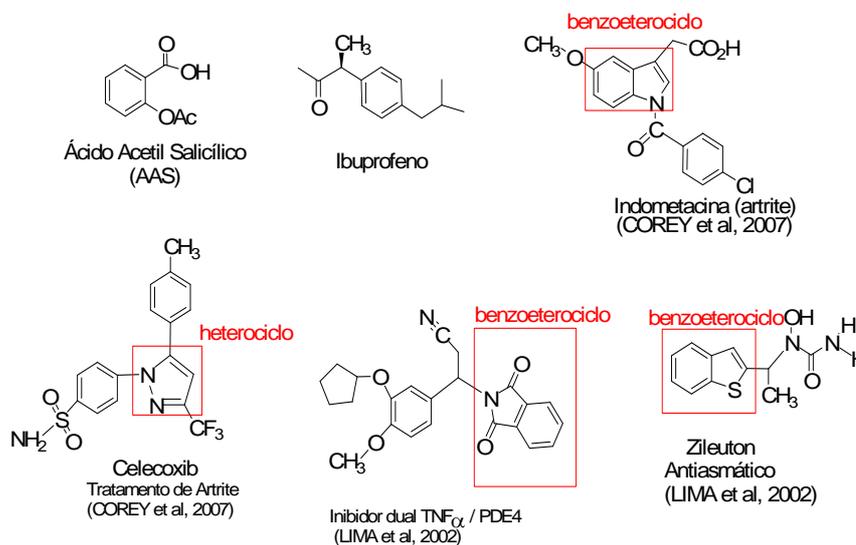


Figura 2- Estruturas químicas de anti-inflamatórios (AINEs)

Apresença de estruturas benzoeterocíclicas vem contribuindo no desenvolvimento de novas moléculas potencialmente ativas. Desta forma, pensamos na avaliação dos compostos sintetizados contendo tais núcleos como potenciais bioisómeros. Decidimos então, avaliarmos o potencial anti-inflamatório destes compostos utilizando o modelo de inflamação aguda induzida por carragenina.

1.2 Reação de cicloadição 1,3-dipolar

A reação de adição entre 1,3-dipolo e alcenos ou alcinos para a formação de anéis de cinco membros é uma reação clássica em química orgânica. Os 1,3-dipolos são definidos como espécies que sofrem reação de cicloadição 1,3-dipolar entre sistemas de múltiplas ligações e um dipolarófilo conforme ilustra a Figura 3 (PADWA, 1984).

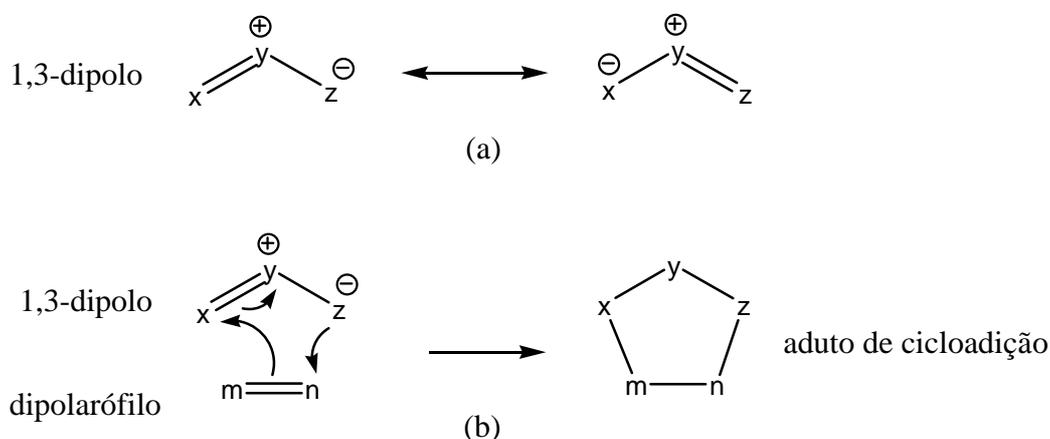


Figura 3- (a) estrutura de um 1,3-dipolo; b) cicloadição 1,3-dipolar entre o dipolo e o dipolarófilo gerando o aduto de cicloadição.

Os 1,3-dipolos podem ser divididos em dois grupos: o dipolo tipo alila e o dipolo tipo propargila/alenila (Figura 4). O dipolo tipo alila é caracterizado por apresentar quatro elétrons π em três orbitais paralelos, perpendiculares ao plano do dipolo (GOTHELF e JØRGENSEN, 1998). Os 1,3-dipolos do tipo alila são angulares, conforme mostra a Figura 4a. O átomo central “y” do dipolo alila, pode ser o nitrogênio, oxigênio ou enxofre. O dipolo tipo propargila/alenila (Figura 4b), caracteriza-se por apresentar um orbital π , localizado no plano

ortogonal ao orbital molecular do ânion tipo alila. O dipolo tipo propargila/alenila é linear e o átomo central, y, é limitado ao nitrogênio.

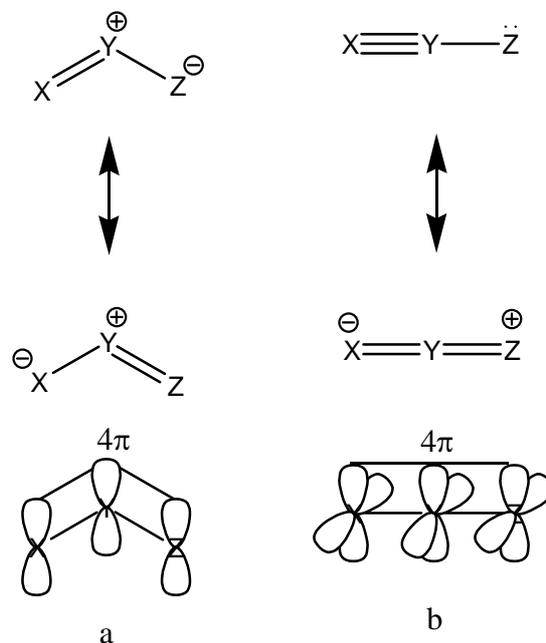
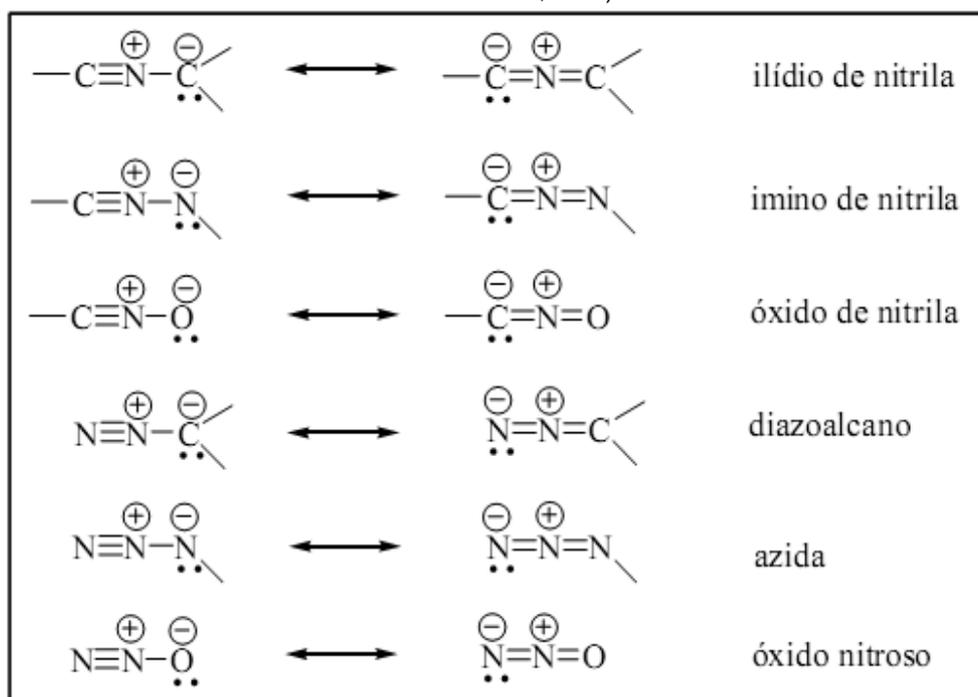


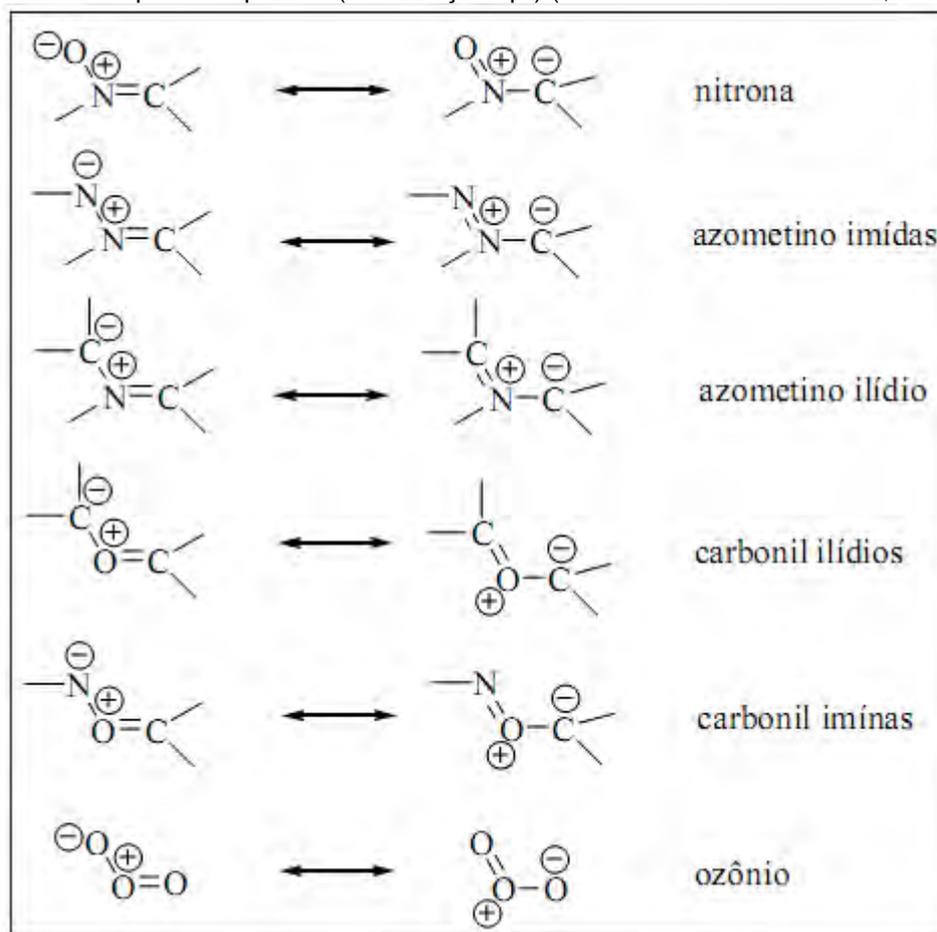
Figura 4 - a) 1,3-dipolo tipo alila; b) 1,3-dipolo tipo propargila/alenila

Os 1,3-dipolos variam amplamente em estabilidade, alguns podem ser isolados e armazenados, outros são instáveis devendo ser gerados *in situ*. Nos Quadros 2 e 3 os 1,3-dipolos estão classificados de acordo com a sua hidridização.

Quadro 2- Dipolo do tipo propargila/alenila (hibridização sp) (GOTHELF e JØRGENSEN, 1998).



Quadro 3- Dipolo do tipo alila (hibridização sp²) (GOTHELF e JØRGENSEN, 1998).



A reação de cicloadição a partir de 1,3-dipolos com alcenos ou alcinos, envolve quatro elétrons π do 1,3-dipolo e dois elétrons π do alceno ou alcino (dipolarófilo). Evidências de que a velocidade da reação é dependente de ambos os reagentes, ou seja, reação de segunda ordem com pequena influência do solvente, adições estereoespecíficas a olefinas *cis* ou *trans*, levaram a sugestão de um mecanismo concertado para a reação de cicloadição, conforme mostra a Figura 5 (PADWA, 1984).

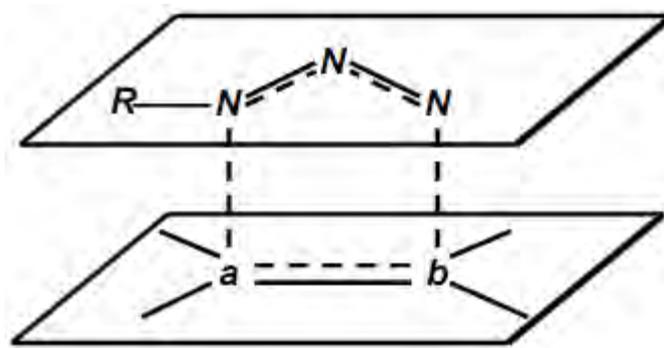


Figura 5- Geometria aproximada do estado de transição para a adição de azidas 1,3-dipolo à olefinas (PADWA, 1984).

O estado de transição para a reação de cicloadição 1,3-dipolar é governado pelos orbitais moleculares de fronteira (FMOs) dos substratos. Isto é explicado pela Teoria do Orbital Molecular de Fronteira que considera as interações entre os orbitais moleculares do dipolo e do dipolarófilo. As interações mais importantes ocorrem entre o orbital molecular desocupado de mais baixa energia (LUMO) de um dos reagentes e o orbital molecular ocupado de mais alta energia (HOMO) do outro reagente. Os FMOs dos substratos reagem através de interações do tipo $\text{HOMO}_{\text{dipolo}} - \text{LUMO}_{\text{dipolarófilo}}$ (interações tipo I) e interações tipo $\text{LUMO}_{\text{dipolo}} - \text{HOMO}_{\text{dipolarófilo}}$ (interações tipo III)

conforme a Figura 6. O tipo de interação dominante dependerá da diferença de energia entre esses pares de orbitais.

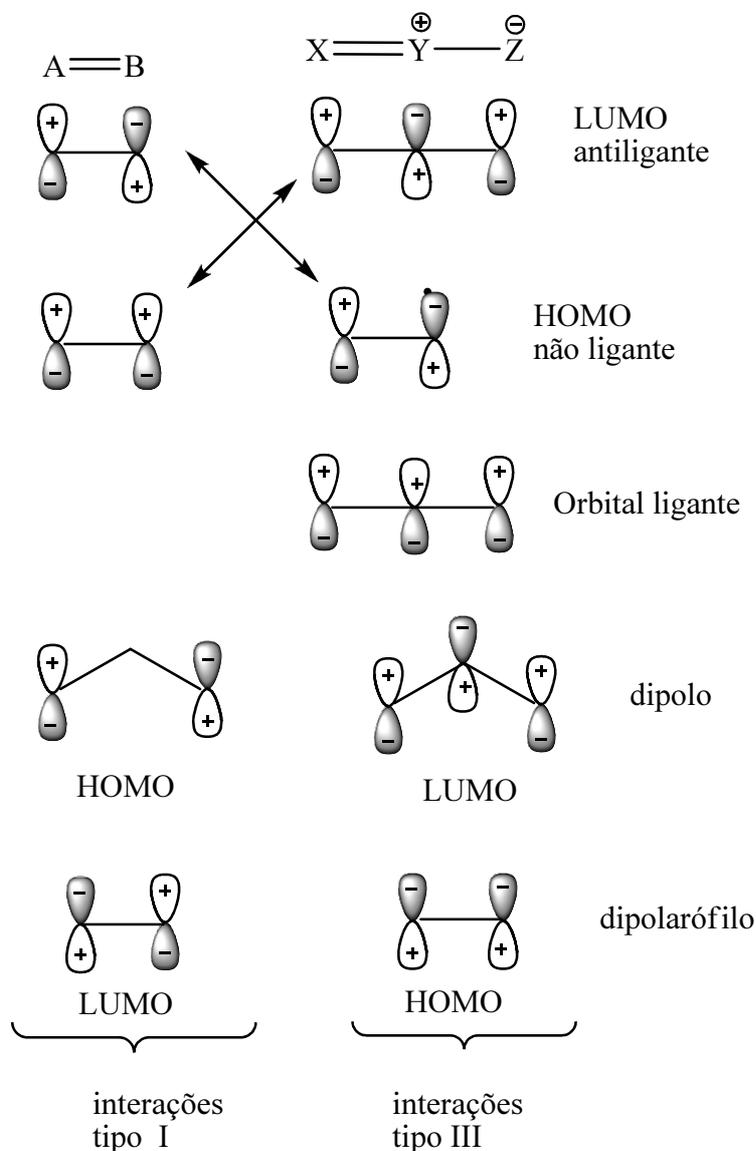
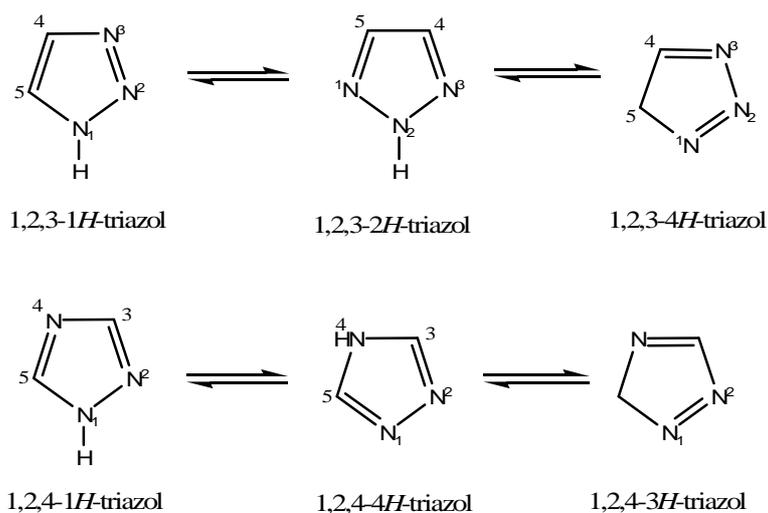


Figura 6- Representação de interação entre os orbitais de fronteira em uma reação de cicloadição 1,3-dipolar (PADWA, 1984).

A reatividade relativa das reações de cicloadição foi racionalizada por Sustman em 1971 que demonstrou que as interações entre o HOMO e o LUMO com menores diferenças de energia são predominantes. Cada orbital molecular é eletronicamente dependente da conjugação com grupos retiradores ou

doadores de elétrons, favorecendo o LUMO_{dipolarófilo} ou o HOMO_{dipolo}, respectivamente.

Os triazóis são um exemplo de compostos heterocíclicos aromáticos de cinco membros que apresentam seis elétrons π , sendo que aqueles que não apresentam substituintes no átomo de nitrogênio podem se apresentar como três estruturas tautoméricas. As estruturas protonadas no carbono, isotriazóis, não são aromáticas e raramente são mencionadas na literatura (FERREIRA *et al.*, 1999). As medidas de momento de dipolo indicam que para o 1,2,3-1*H*-triazol 83% do equilíbrio está na direção do triazol simétrico 1,2,3-2*H*-triazol e para o 1,2,4-triazol os cálculos teóricos e experimentais indicam preferência pelo 1,2,4-4*H*-triazol conforme o Esquema 2 (MELO *et al.*, 2006).



Esquema 2 – Equilíbrio tautomérico em 1,2,3-triazóis (MELO *et al.*, 2006)

Pechmann no ano de 1888 sintetizou e caracterizou pela primeira vez o heterociclo 1,2,3-triazólico (Figura 7) que foram preparados a partir do tratamento de bis-fenil-hidrazonas com ácido nítrico (MELO *et al.*, 2006).

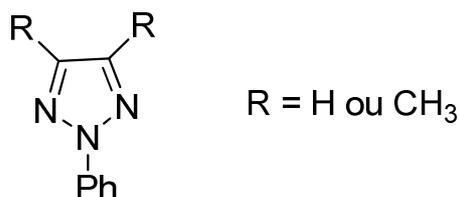


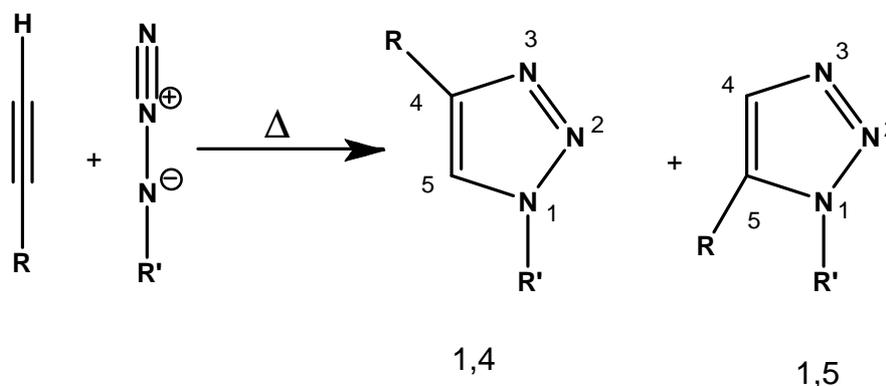
Figura 7- 1,2,3-triazol sintetizado por Pechmann (MELO *et al.*, 2006).

Dentre as propriedades físico-químicas dos triazóis resalta-se seu comportamento anfótero, sendo considerados ácidos (acidez de NH) ou bases fracas (KATRITZKY, 1986). Quanto à reatividade, eles podem sofrer tanto reações de alquilação e acilação como também reações de substituição eletrofílica.

Os 1,2,3-triazóis podem ser sintetizados a partir de vários métodos diferentes, incluindo reações de ciclização intramolecular de bis-hidrazonas ou bis-semicarbazidas, reações de aromatização de triazolinas através de reações de oxidação ou eliminação, ou ainda através da transformação de outros heterociclos, como por exemplo benzotriazol (WAMHOLFF *et al.*, 1984). No entanto, o método mais usual para a síntese dos 1,2,3-triazóis consiste na reação de cicloadição 1,3-dipolar (reação de Huisgen) entre uma azida e um alcino (HUISGEN e PADWA, 1984).

Este tipo de reação requer elevada temperatura e, geralmente, forma uma mistura dos regioisômeros 1,4 e 1,5-dissubstituídos quando o alcino envolvido não é simétrico (PADWA, 1984). A regiosseletividade desta reação é geralmente baixa e, se o alcino não for simétrico, os dois regioisômeros 1,4 e

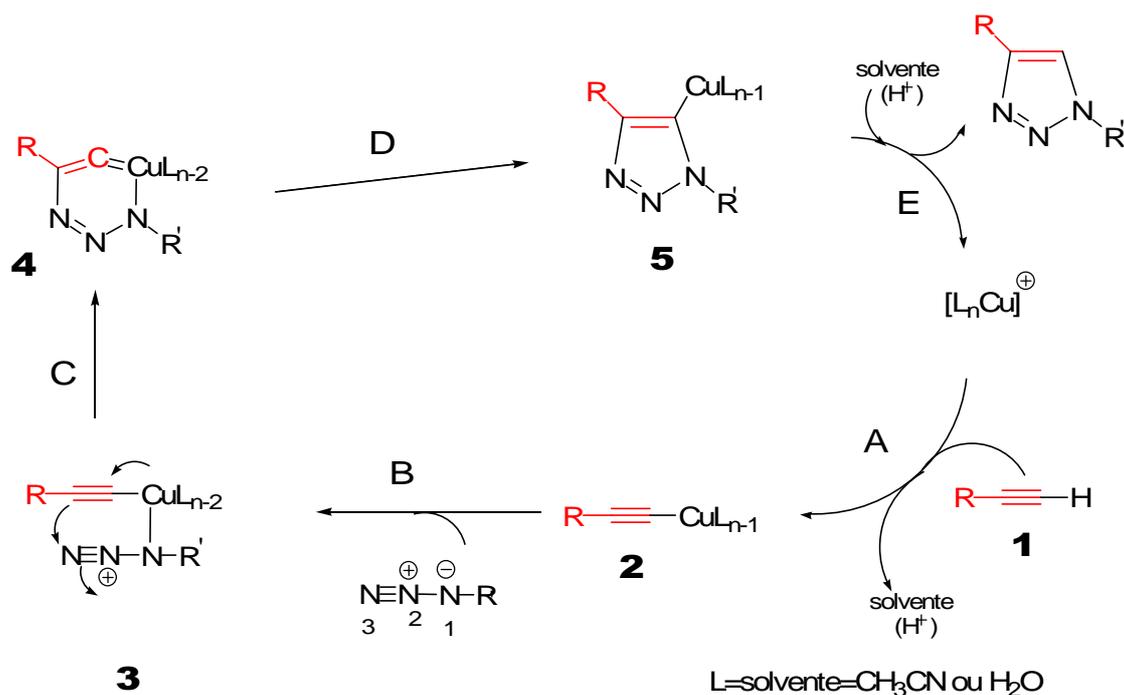
1,5-dissubstituídos são formados numa proporção favorável ao 1,4-isômero, quando efeitos estéricos são importantes, conforme ilustra o Esquema 3.



Esquema 3 - Reação de cicloadição entre um alcino não simétrico e uma azida levando formação dos regioisômeros 1,4 e 1,5-dissubstituídos.

Estudos mais recentes revelaram que sais de Cu(I) catalisam reações de cicloadição 1,3-dipolar entre azidas e alcinos terminais, levando a formação do 1,2,3-triazol 1,4-dissubstituído de forma regioseletiva (ROSTOVTSEV *et al.*, 2002). A regioseletividade é atribuída ao Cu(I) que catalisa a reação através da formação de acetiletos de cobre. A literatura descreve que essas reações não requerem cuidados especiais, nem mesmo o uso direto de sais de cobre (I) como CuI, CuOTf·C₆H₆, [Cu(CH₃CN)₄][PF₆] podendo o mesmo ser gerado *in situ* a partir de sais de cobre (II), como por exemplo o CuSO₄·5H₂O através do uso de um agente redutor, em geral, ascorbato de sódio. Além disso, uma grande variedade de solventes pode ser empregada nestas reações, incluindo soluções aquosas de *tert*-butanol ou etanol (MELDAL e TORNOE, 2008).

HIMO e colaboradores em 2005, baseado em cálculos da teoria do funcional de densidade (DFT) propõe um mecanismo para a reação de cicloadição 1,3-dipolar catalisada por Cobre (I), como podemos ver no Esquema 4.



Esquema 4 - Ciclo catalítico proposto para a reação de cicloadição catalisada por Cu(I). Adaptado da referência (HIMO *et al.*, 2005).

A sequência de etapas tem início com a coordenação da espécie $[L_nCu]^+$ com o alcino (passo A), gerando o acetileto de cobre, espécie **2** no Esquema 4. No passo seguinte (passo B) o nitrogênio (N1) da azida ligado ao carbono substitui um dos ligantes do cobre formando o intermediário **3**. Cálculos computacionais de energia envolvendo esta mudança de ligantes indicam um passo exotérmico de 0,7 ou 2,0 kcal/mol quando o ligante L é acetonitrila ou água, respectivamente. Depois disso, o nitrogênio (N3) da azida é atacado pelo C-2 do acetileto fechando o ciclo (passo C), formando um anel incomum de seis membros, metaciclo de cobre (III), espécie **4**. Este passo é endotérmico envolvendo 8,3 kcal/mol (12,6 kcal/mol quando L é água) e o cálculo da barreira de energia é de 14,9 kcal/mol, o que é considerado baixo quando comparado com a barreira de energia envolvida para reações não catalisadas (25,7 e 26,0 kcal/mol). Isso explica a enorme taxa de aceleração dos processos

catalisados por Cu (I) que chega a uma magnitude de 10^7 a 10^8 vezes quando comparados com reações térmicas de cicloadição. A partir do intermediário **4**, a barreira de energia para a contração do anel (passo D) a qual forma o derivado **5** é da ordem de 3,2 kcal/mol, considerando como ligante a água. Finalmente, protonólise de **5** gera exclusivamente o produto 1,2,3-triazólico 1,4-dissubstituído como único produto, completando assim o ciclo catalítico (HIMO *et al.*, 2005).

1.3 Aplicação da irradiação de ultrassom na síntese de carboidratos

A descoberta do ultrassom ocorreu em 1880 por Curie estudando o efeito piezométrico. Langevin em 1912 desenvolveu um aparelho capaz medir a profundidade do mar, atualmente conhecido como Sound Navigation And Ranging - SONAR (BARBOZA e SERRA, 1992). O SONAR envia um pulso de ultrassom para o fundo do mar, e depois esta onda é refletida para um detector. Materiais piezoelétricos respondem a aplicação de campo elétrico, com potencial alternado com alta frequência, convertendo energia elétrica em energia mecânica de vibração. O efeito do ultrassom é um fenômeno físico baseado no processo de criar, aumentar e implodir cavidades de vapor e gases em líquido (MARTINES *et al.*, 2000). Este processo promove efeitos de ativação em reações químicas, conseqüentemente transformações químicas e físicas podem ocorrer devido à interação da energia de ultrassom com a matéria (MARTINES *et al.*, 2000).

As transformações químicas e físicas podem ocorrer devido à interação da radiação com a matéria, sendo importante entender o fenômeno e conhecer

o efeito da radiação ultrassônica nestas transformações. Desde 1980 a sonoquímica tem crescido e uma das razões disto é a viabilidade de adquirir equipamentos de laboratório, tais como o banho de ultrassom de baixa intensidade. Na Figura 8 pode-se ter uma idéia da freqüência do ultrassom em relação à sensibilidade do ouvido humano. A sensibilidade do ouvido humano está na faixa de **16 Hz a 16 KHz**, a freqüência característica de ultrassom, em geral, está no intervalo de **16 KHz a 1 MHz**. Sendo que freqüências de **1 a 10 MHz** correspondem à região de alta freqüência (MARTINES *et al.*, 2000).

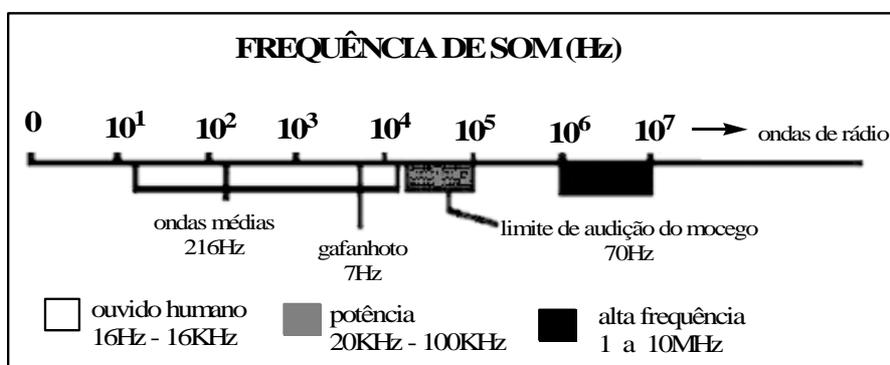


Figura 8 - Região de freqüência do som (MASON, 1990)

O intervalo da freqüência do ultrassom de interesse para a sonoquímica fica entre 20kHz e 100kHz. A Figura 9 mostra os dois tipos de possibilidade de uso de ultrassom.

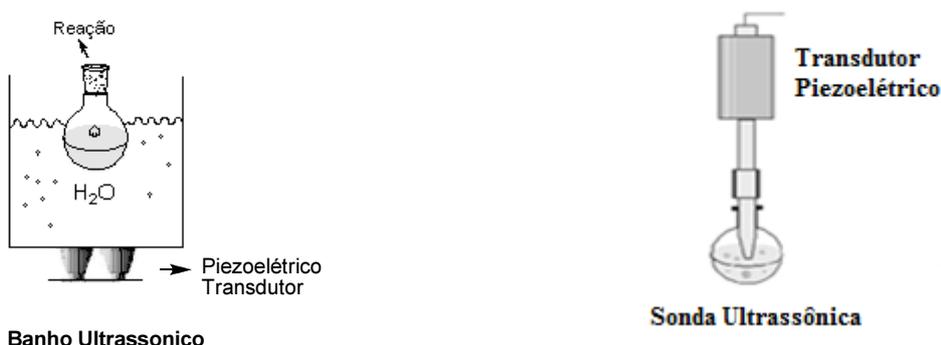
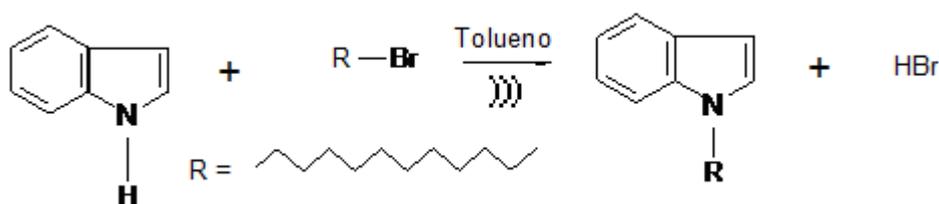


Figura 9- Uso de ultrassom em reações químicas. Adaptado de (CELLA e STEFANI, 2009).

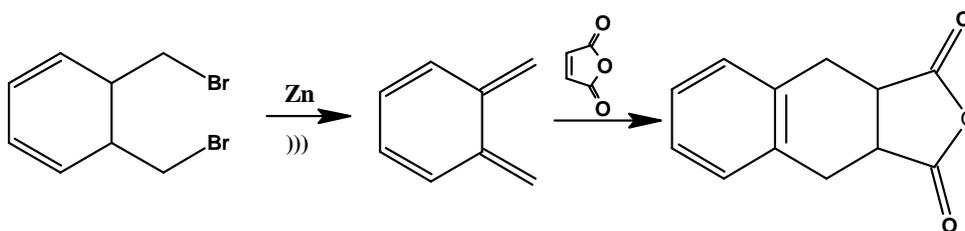
Recentemente, a utilização da energia de ultrassom em síntese orgânica tornou-se uma metodologia útil devido algumas vantagens, tais como: redução

do tempo reacional, economia de reagentes, aumento do rendimento, seletividade e favorecimento de algumas reações que, em condições normais, não acontecem. Martines e colaboradores (2000) cita a reação de alquilação de indol aplicando a energia de ultrassom durante a reação com o brometo alquílico em tolueno aumentando o rendimento de 19% para 90%, diminuindo o tempo de reação, além de melhorar a pureza do produto final (Esquema 5).



Esquema 5 - Uso de ultrassom na reação de alquilação do indol.

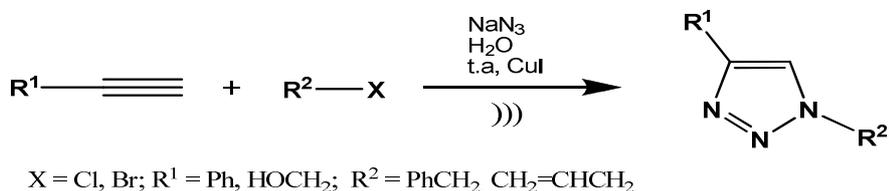
Reação contendo zinco metálico como catalisador é favorecida pela utilização de ultrassom que limpa a superfície do zinco, facilitando o transporte dos reagentes na superfície e, provavelmente, a erosão do zinco pode gerar partículas de zinco pequenas (DAVIDSON, 1990). Por exemplo, na reação de produção de quinona dimetídeo (Esquema 6).



Esquema 6 - Produção de quinona dimetídeo

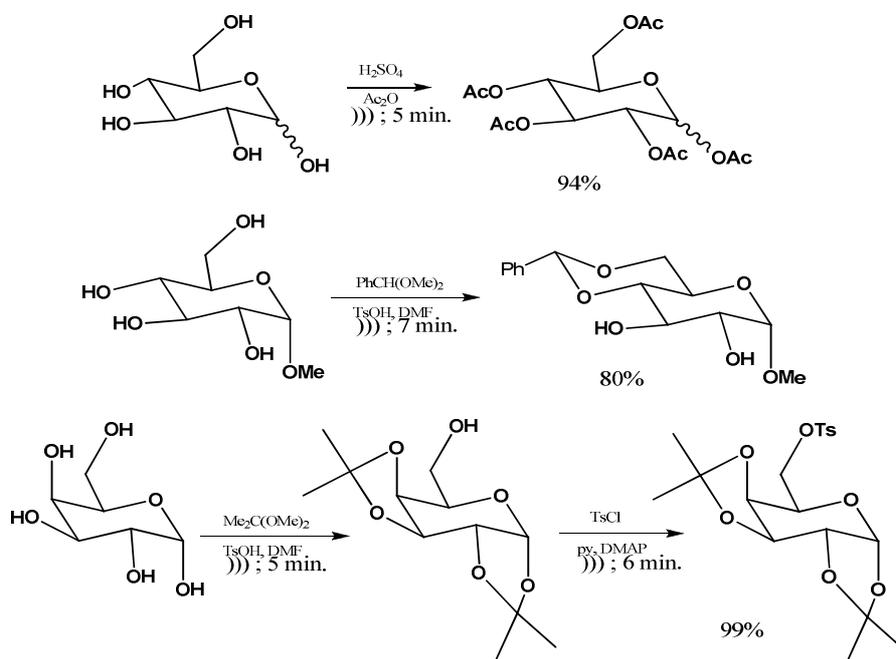
Recentemente, uma importante revisão descreve vários exemplos no preparo de heterociclos empregando a irradiação de ultrassom (CELLA e STEFANI, 2009). Um exemplo interessante destacado por estes autores foi a geração *in situ* de alquil-azidas com posterior reação de cicloadição com

alcinos terminais para formar compostos heterocíclicos do tipo 1,2,3-triazólico (Esquema 7). A geração *in situ* do composto alquil-azida ocorre via uma reação de substituição nucleofílica no haleto de alquila pelo grupo azida.



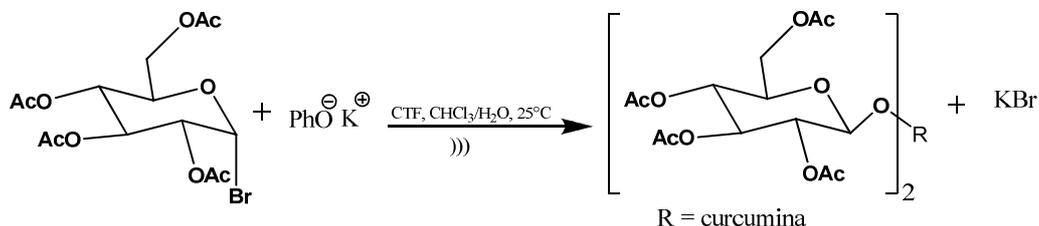
Esquema 7 - Uso do ultrassom na síntese de 1,2,3-triazóis (CELLA e STEFANI, 2009).

O uso de ultrassom na síntese de carboidratos tem sido pouco relatado na literatura, em parte devido reações de polimerizações e degradações (NEVES FILHO e OLIVEIRA, 2009). Recentemente, algumas reações têm se mostrado viáveis, tais como acetilação e acetalização, como pode ser observado no Esquema 8 (DENG *et al.*, 2006).



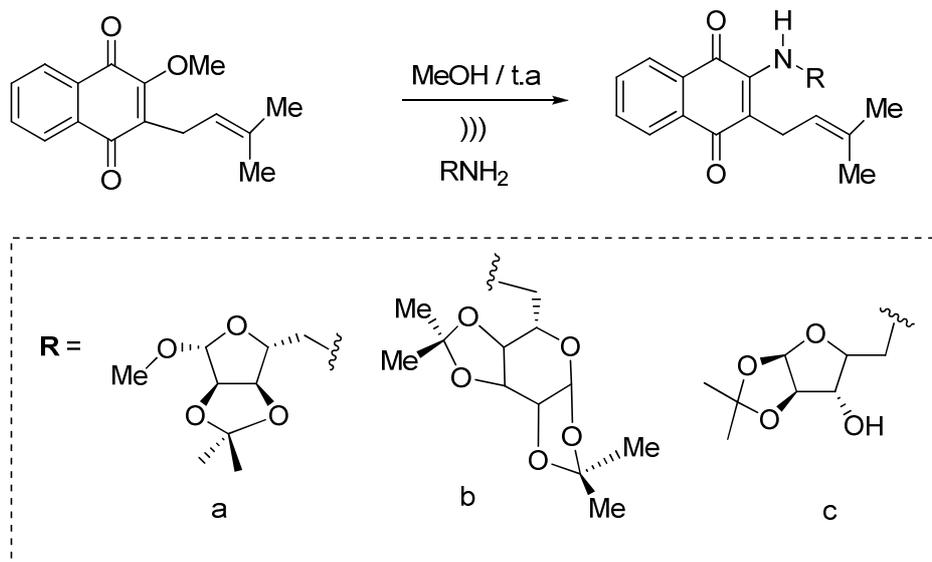
Esquema 8 - Uso do ultrassom em reações de proteção de carboidratos (DENG *et al.*, 2006)

Aplicando-se condições de catálise por transferência de fase (CTF), foi possível realizar a síntese de derivados do brometo de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-glicopiranosil de acordo com Esquema 9 (PARVATHY e SRINIVAS, 2008).



Esquema 9 - Aplicação do ultrassom sob condições de catálise por transferência de fase na síntese de curcuminas di- β -glicosídeos

Franco e colaboradores em 2011 descreveram que em condições brandas a síntese de aminocarboidratos derivados do lapachol foi acelerada pelo uso da energia de ultrassom de acordo com o Esquema 10.



Esquema 10 - Aplicação do ultrassom na síntese de aminocarboidratos derivados do lapachol

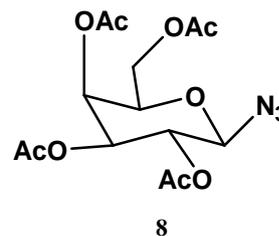
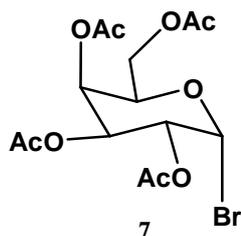
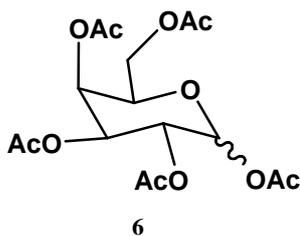
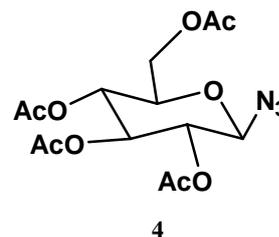
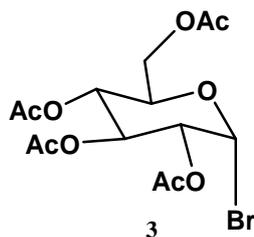
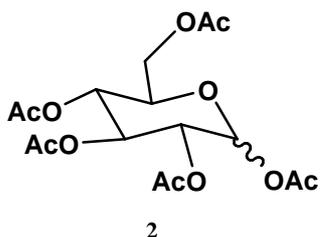
1.4- Objetivos

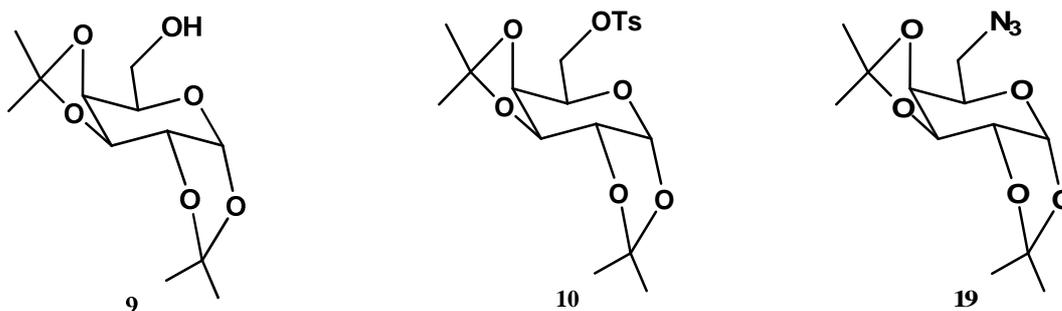
1.4.1. Objetivo geral

Realizar a síntese catalisada por Cu(I) dos glicopiranosídeos 1,2,3-triazólicos **11-17** a partir da reação entre a azido-glicopiranosose **4** e acetilenos terminais **A₁-A₇** utilizando a energia de ultrassom. Investigar a atividade anti-inflamatória destes compostos.

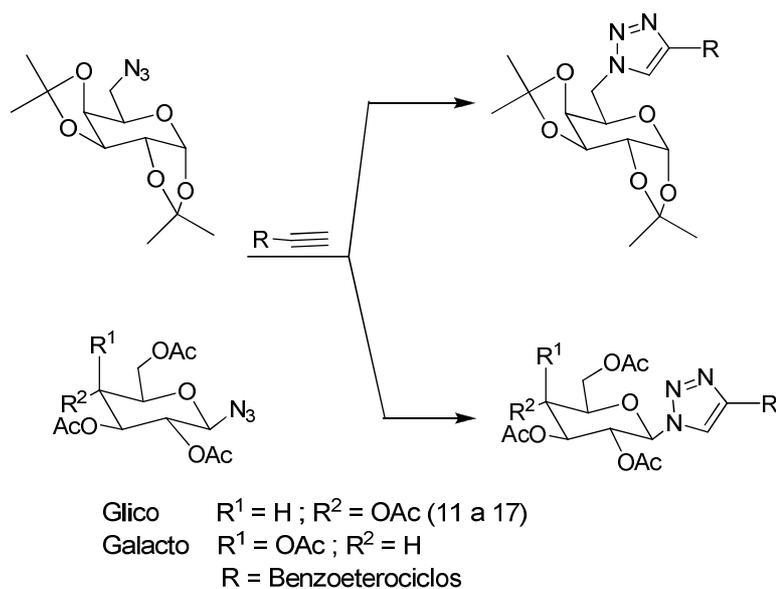
1.4.2. Objetivos específicos

- a) Sintetizar os compostos intermediários **2 a 4**, **6 a 10** e **19** aplicando a energia de ultrassom:





b) A nossa principal meta é sintetizar os 1,2,3-triazóis-carboidratos em quatro etapas a partir da D-glicose. Estamos interessados na estratégia sintética de novos alvos moleculares baseados em dois heterociclos: os carboidratos piranosídicos e o núcleo 1,2,3-triazólico, conectados nas posições C-1 e C-6 do anel piranosídico de acordo com o esquema 11.



Esquema 11 - Estratégia sintética baseada em 1,2,3-triazóis-piranosídeos

c) Determinar a atividade anti-inflamatória pelo método descrito por Levy (1969).

2 - Resultados e Discussão

No tópico 2.1 descreveremos a síntese de derivados de blocos quirais através das reações de acetilação, bromação e azidação da D-glicose e da D-galactose, bem como a acetalização da D-galactose e planejamos a posterior reação de tosilação no carbono 6, com o intuito de sintetizar um derivado 6-azido-galacopirranose. Uma vez preparado os azido-açúcares, no tópico 2.2 investiremos na síntese dos 1,2,3-triazóis a partir da reação entre os alcinos terminais e os azido-açúcares via catálise com cobre e utilizando a energia de ultrassom. No item 2.3, uma avaliação preliminar da atividade anti-inflamatória será descrita para os compostos 1,2,3-triazóis-glicopirranose conjugados com alguns benzoeterociclos.

2.1- Uso de Ultrassom na Síntese de Derivados de Blocos Quirais Baseados em Carboidratos

Doadores glicosídicos são açúcares mono, di-, tri- ou polissacarídeos, que apresentam grupos abandonadores ligados ao carbono anomérico (C-1), permitindo o ataque de um nucleófilo devidamente funcionalizado (aminoácido, açúcar, etc). Dentre os doadores glicosídicos mais comuns podem ser citados os haletos, acetatos, tricloroacetimidatos e tioglicosídeos. Os haletos são os doadores mais empregados, seguido pelos acetatos, tricloroacetimidatos e tioglicosídeos (WELL *et al.*, 2006).

Nos últimos cinco anos um dos doadores mais empregados foi o tricloroacetimidato e algumas vantagens podem ser citadas para justificar o interesse desse doador : (i) alto rendimento em sua síntese (80 a 90 %), (ii) alto rendimento em reações de glicosilação e (iii) ativação por ácido de Lewis

(como promotor) mesmo em baixas temperaturas, fazendo com que esse doador seja uma boa escolha quando o acceptor glicosídico é instável em condições ácidas ou mesmo à temperatura ambiente (JACOBSSON *et al.*, 2006; WELL *et al.*, 2006).

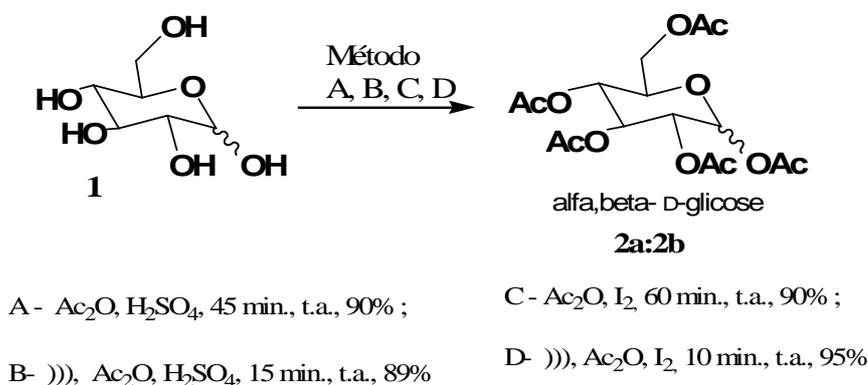
Apesar dos haletos serem os mais empregados em reações de glicosilação, algumas desvantagens pode ser citadas, tais como: condições fortemente ácidas, baixa estabilidade térmica e alta sensibilidade à hidrólise. A síntese de derivados glicosídicos a partir dos haletos é realizada na presença de ácidos de Lewis como promotores dessa reação, preferencialmente são usados sais de mercúrio e sais de prata. Outra limitação é que esses sais de metais são caros e perigosos quanto ao manuseio, além da toxicidade do sal de mercúrio e perclorato de prata e seu potencial explosivo (SCHMIDT e MICHEL, 1984).

O nosso derivado inicial de interesse é a azida de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-glicopiranosil **4**, para tanto, foi necessário a partir da D-glicose desenvolver a síntese dos intermediários acetilado e bromado, buscando a otimização dessas reações empregando a energia de ultrassom.

2.1.1- Reação de acetilação

A proteção com grupos acila é o método mais empregado na proteção de hidroxilas em carboidratos (DONG *et al.*, 2006). Uma das grandes vantagens do uso de grupos acila como protetores de hidroxilas é sua fácil remoção no final da síntese utilizando-se, por exemplo, metóxido de sódio em metanol (MISRA *et al.*, 2005).

Em nosso trabalho, inicialmente foi realizada a reação de acetilação da D-glicose **1** obtendo-se a 1,2,3,4,6-penta-O-acetil- β -D-glicopiranosose **2**. Esta acetilação tem como objetivo proteger os grupos hidroxilas do carboidrato e, com isso, introduzir seletivamente, grupos em determinadas posições, sendo, em geral, o carbono anomérico o mais reativo (MISRA *et al.*, 2005). A acetilação tem ainda o objetivo de reduzir a polaridade do carboidrato, permitindo o uso de solventes orgânicos (STICK, 2001). O penta-O-acetato **2** foi obtido sob agitação em um tempo de 45 minutos pela reação da D-glicose **1** com o anidrido acético em presença de H_2SO_4 como catalisador, obtendo-se um rendimento bruto de 90%. Essa mesma reação foi realizada usando a energia de ultrassom durante 15 minutos e apresentou um rendimento bruto de 89% (Esquema 12), e uma proporção $\alpha:\beta$ de 3:1 (Tabela 1).

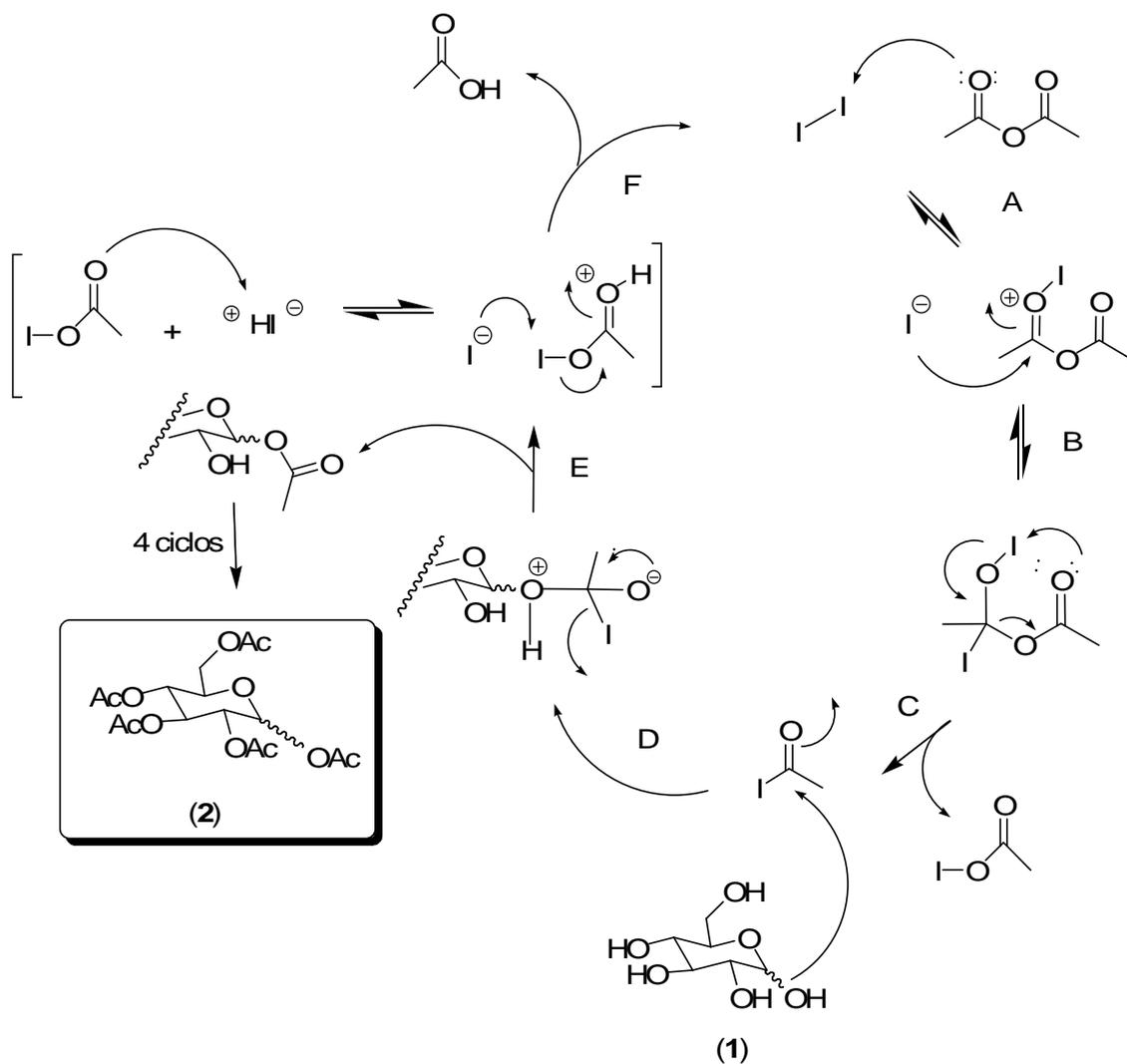


Esquema 12 - Síntese do 1,2,3,4,6-penta-O-acetil-D-glicopiranosose **2** a partir da D-glicose.

Essa reação também pode ser realizada na presença de iodo, que é utilizado em quantidade catalítica, além de ser barato, fácil de manusear e possuir capacidade de polarizar as carbonilas do anidrido acético promovendo a acetilação do carboidrato (KARTHA e FIELD, 1997). Desta forma, a reação de per-acetilação da D-glicose **1** foi conseguida pela mistura com anidrido acético em presença de iodo sob agitação durante 1h, e rendimento de 90%.

Enquanto a per-acetilação da D-glicose em presença de iodo usando a energia de ultrassom foi realizada em 10 minutos e apresentou um rendimento de 95%.

Uma proposta mecanística para o ciclo catalítico foi feita para a reação com iodo (Esquema 2). Primeiramente, ocorre uma complexação do iodo com o anidrido acético gerando as espécies iodeto (I^-) e o íon iodo-oxônio (etapa A). Posteriormente, o íon iodo-oxônio sofre um ataque nucleofílico do iodeto formando um intermediário contendo um carbono tetraédrico (etapa B). Neste intermediário, temos a formação de um estado de transição intramolecular de seis membros que gera *in situ* o iodeto de acila (espécie acilante) e o iodeto de acetila (etapa C). Neste momento, a hidroxila mais reativa, do carbono anomérico, da D-glicose **1** faz um ataque nucleofílico ao iodeto de acila (etapa D). O intermediário tetraédrico formado elimina ácido iodídrico (HI) e fornece o primeiro grupo O-acetil (etapa E). Na etapa seguinte, o iodeto de acetila é protonado pelo ácido iodídrico formado e o íon iodeto (I^-) ataca a nova espécie oxônica regenerando o catalisador iodo (I_2) com consequente eliminação do ácido acético (etapa F). Depois de quatro ciclos catalíticos, forma-se o produto per-O-acetilado **2**.



Esquema 13 – Proposta de mecanismo para a acetilação da D-glicose com $\text{Ac}_2\text{O}-\text{I}_2$.

Fica evidente que a energia de ultrassom nessa reação acontece com um ganho considerável no tempo reacional, sendo os rendimentos comparáveis (Tabela 1). As diferenças observadas nos resultados de rotação óptica e ponto de fusão podem ser explicadas pela variação da composição alfa/beta da mistura.

Tabela 1 – Comparação dos rendimentos e tempo de reação entre os métodos convencional e ultrassom na reação de acetilação da D-glicose.

| Catalisador | Método Convencional (TR/min.) ^a | Rend. ^b (%) | Método Ultrassom (TR/min.) ^a | Rend. ^b (%) (α:β) | Ponto de fusão (°C) | [α] _D ²⁵ (c = 1, CH ₂ Cl ₂) |
|--------------------------------|--|------------------------|---|------------------------------|---------------------|--|
| H ₂ SO ₄ | 45 | 90 | 15 | 89 (3:1) | 86-88 | + 89,5 |
| I ₂ | 60 | 89 | 10 | 95 (7:1) | 125-126 | +104 |

^aTR= tempo de reação; ^b Rendimento bruto.

O derivado **2** foi caracterizado por espectroscopia no infravermelho, por ressonância magnética nuclear de ¹H e ¹³C (ANEXOS 15 e 16). Pela análise do espectro de RMN de ¹H (anexo 15) foi possível determinar a proporção entre os hidrogênios anoméricos (α : β) através da relação existente entre as constantes de acoplamento dos hidrogênios vicinais e o ângulo diedro (φ) entre estes hidrogênios. A estereosseletividade da reação foi avaliada através da RMN ¹H da mistura preparada utilizando-se o método ultrassom/I₂/Ac₂O, mostrando uma proporção entre α- e β-D-glicose pentacetilada de aproximadamente (α : β)= 7:1, como pode ser observado no espectro de RMN ¹H (Figura 10).

Esta proporção foi feita pela integração dos sinais correspondentes ao hidrogênio anomérico (H-1). Os hidrogênios α-H₁ e β-H₁ foram atribuídos através do deslocamento químico (efeito do cone de desblindagem), bem como pela constante de acoplamento vicinal ³J entre H-1 e H-2 que foi 3,6 e 8,4 Hz, para a α-D-glicose e β-D-glicose acetilada, respectivamente. Estes resultados são coerentes com a literatura (LEMIEUX, 1963; STODDART, 1971).

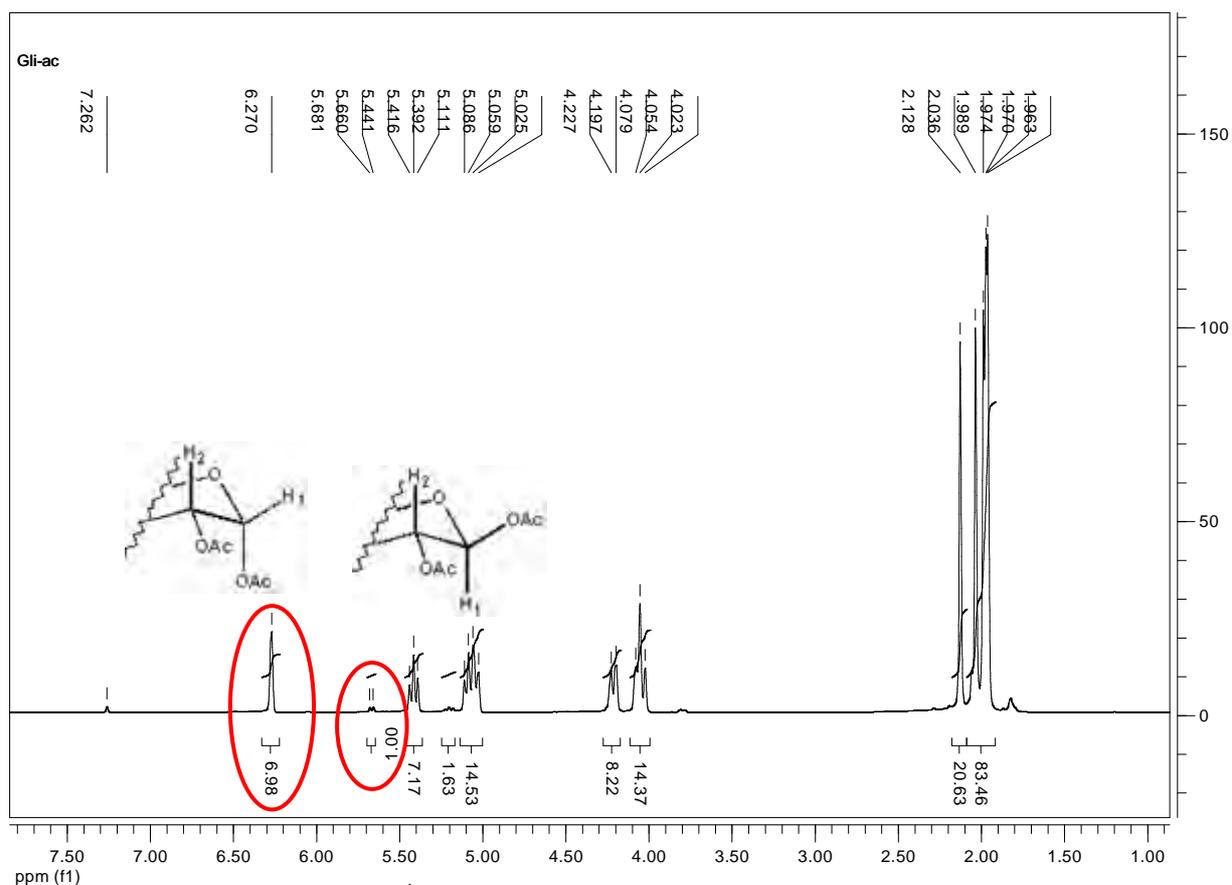


Figura 10 - Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) e e Expansão na região entre 5,7 e 6,4 ppm da mistura α,β -D-glicose pentacetilada.

Uma vez identificado as posições dos hidrogênios anomérico da estrutura D-glicopiranosídica, relacionamos as constantes de acoplamento dos hidrogênios vicinais com seu ângulo diedro, como mostra a Figura 11. Assim, podemos afirmar que o acoplamento de 3,6 Hz está relacionado à estrutura α -D-glicopiranosose e o acoplamento de 8,4 Hz à estrutura β -D-glicopiranosose.

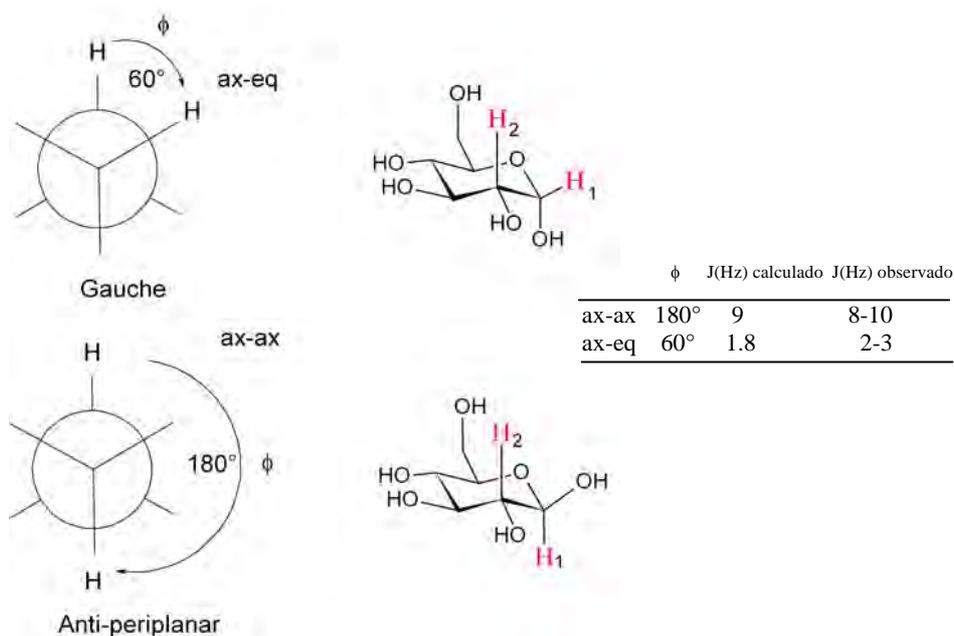


Figura 11 - Conformação 4C_1 e ângulo diedro dos anômeros α e β em D-glicopiranosose.

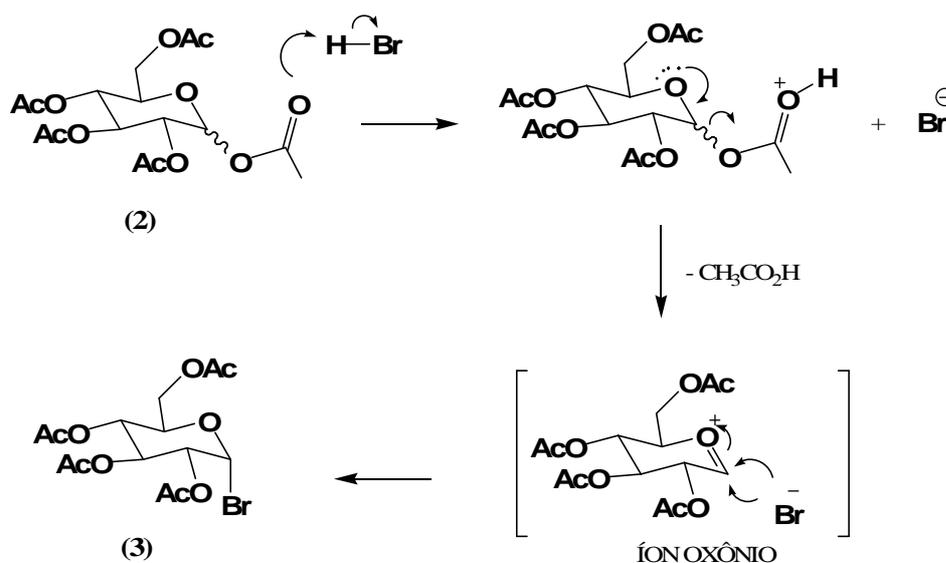
No espectro de RMN de 1H do composto **2** mostrado na Figura 10, o duplete centrado em δ 5,67 ppm foi atribuído a H-1, acoplando com H-2 com constante ${}^3J_{H_1H_2} = 8,4$ Hz, compatível com uma relação axial-axial e confirmando a formação do composto minoritário pela substituição na posição anomérica β . O duplete centrado em 6,27 ppm foi atribuído a H-1, acoplando com H-2 com constante ${}^3J_{H_1H_2} = 3,6$ Hz, compatível com uma relação axial-equatorial e confirmando que o produto formado pela substituição na posição anomérica α é o componente majoritário da mistura. O multiplete entre 5,1 e 5,4 ppm com integração para três hidrogênios foi atribuído a H-2, H-3 e H-4. O duplo duplete centrado em 4,21 ppm foi atribuído ao sinal de H-6, acoplando com H-6' e H-5 com constantes de 12,4 Hz e 4,1 Hz, respectivamente. O duplete largo em 4,10 ppm foi atribuído ao sinal de H-6' acoplando com H-6. O multiplete entre 4,02 e 4,05 ppm foi atribuído a H-5. Os sinais de ressonância dos hidrogênios das metilas do grupo acetil (CH_3CO) apresentam-se como

simpletos entre 1,96 e 2,12 ppm. De posse dessa mistura anomérica da D-glicose pentacetilada, partimos para a próxima etapa para obtermos o brometo de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-glicopiranosila **3**.

2.1.2- Reação de bromação

A importância dos brometos de glicosila nas reações de síntese com carboidratos é que eles são intermediários que podem ser usados como produtos de partida para sintetizar glicosilaminas e glicoconjugados (HUNSEN *et al.*, 2005).

A proposta para o mecanismo da reação está descrita no esquema 14. Após a protonação da carbonila do grupo 1-OAc, ocorre a eliminação de ácido acético e formação do íon oxônio; este por sua vez pode sofrer ataque nucleofílico do íon brometo pelas posições alfa ou beta, no entanto devido ao efeito anomérico a configuração alfa será predominante para a formação do composto **3**.



Esquema 14 - Mecanismo para bromação da D-glicose acetilada

O brometo de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-glicopiranosila **3**, o anômero α é formado preferencialmente, indo de encontro ao que é normalmente esperado, e isto ocorre devido a questões estereoeletrônicas. Sendo observada esta preferência pela primeira vez por Edward (1955) e depois por Lemieux em 1990 que a denominou efeito anomérico (COLLINS e FERRIER, 1995).

O efeito anomérico pode ser explicado por diversas maneiras. Na estrutura A (Figura 12), nota-se a repulsão eletrostática entre os pares de elétrons não ligantes do oxigênio do anel piranosídico com os elétrons não ligantes do átomo eletronegativo **X** em C-1 que desfavorece a formação do anômero β ; por outro lado, solventes com maior constante dielétrica favorecem a formação do isômero equatorial, uma vez que, por exemplo, a estrutura B tem maior momento dipolar (JUARISTI, 1991). Outra justificativa para a preferência pela formação do anômero alfa, ou seja, quando o substituinte está na posição axial (estrutura C), é a eletronegatividade do substituinte **X** em C-1. Desta forma, o efeito eletrônico estabiliza o grupo mais eletronegativo na posição axial (estrutura C), superando o efeito estérico que o desestabiliza na posição equatorial (estrutura B), como mostrado na Figura 12.

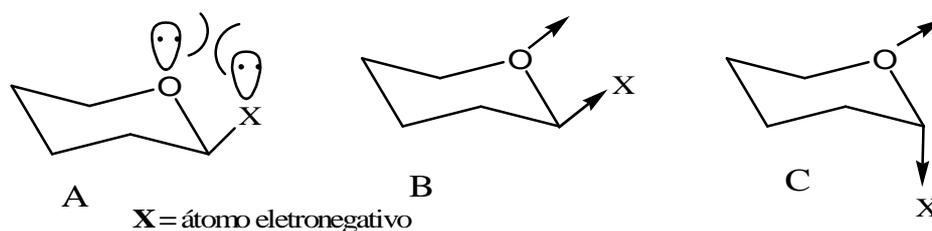


Figura 12 - Interações de elétrons não ligantes (A) e influência do momento dipolar (B e C) no anômero α e β (adaptado de STICK, 2001).

Os efeitos eletrônicos envolvidos trata-se da interação ($\eta_{\text{O}} \rightarrow \sigma^*$) entre um par de elétrons do orbital molecular não-ligante do oxigênio (η_{O}) do anel

piranosídico e o orbital molecular antiligante (σ^*) da ligação entre C_1 e o átomo eletronegativo X do anômero α (estrutura A, Figura 13). Assim ocorre a sobreposição desses orbitais, promovendo a diminuição do comprimento da ligação $O-C_1$ e aumentando o tamanho da ligação C_1-X , aumentando a densidade eletrônica em X (COLLINS e FERRIER, 1995), como mostrada na Figura 13. A estrutura B explicaria a instabilidade de haletos piranosídicos.

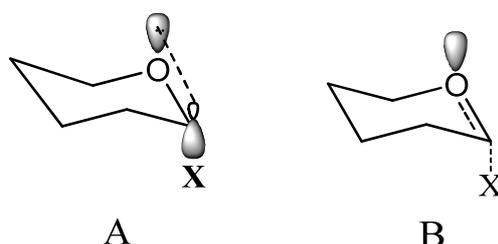
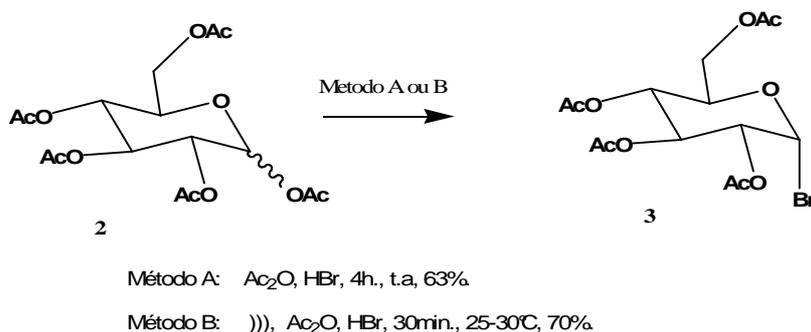


Figura 13 - Interação entre o par de elétrons axial do oxigênio e o orbital antiligante da ligação C_1-X . Adaptado de COLLINS e FERRIER (1995).

A literatura relata o preparado *in situ* de um agente brominante a partir de uma mistura de bromo e fósforo em ácido acético. Pela adição de HBr/Ac_2O sintetizamos o composto **3**; o preparo de HBr/Ac_2O foi realizado pela adição lenta de HBr aquoso ao anidrido acético a $0^\circ C$, e depois a mistura foi adicionada à D-glicose pentacetilada **2**. Após agitação por 4 horas a fase orgânica foi separada e obtivemos um óleo amarelado (SCHEURER e SMITH, 1954).

Em nosso estudo, as primeiras tentativas de preparar **3** ($HBr/Ac_2O/AcOH$) levaram à baixos rendimentos e misturas complexas, visualizadas em cromatografia de camada delgada (CCD). Partimos então para o uso da energia de ultrassom na tentativa de aumentar o rendimento da reação

de bromação. Através do controle da temperatura do meio reacional conseguimos obter o produto **3** diminuindo o tempo da reação, porém seu rendimento se manteve. Desta forma, a síntese do brometo de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-glicopiranosila **3** foi realizada pela adição lenta de uma solução, previamente preparada de HBr 48% e anidrido acético a temperatura de 0 °C à D-glicose pentacetilada **2**, solubilizada em anidrido acético a 0°C. Posteriormente, levou-se a mistura ao banho de ultrassom, mantendo-se a temperatura do banho entre 25°C a 30°C durante 30 minutos. Depois do tratamento da mistura, obteve-se um óleo denso de cor amarelado e rendimento de 70% do composto **3**. Este procedimento é inédito na literatura (Esquema 15).

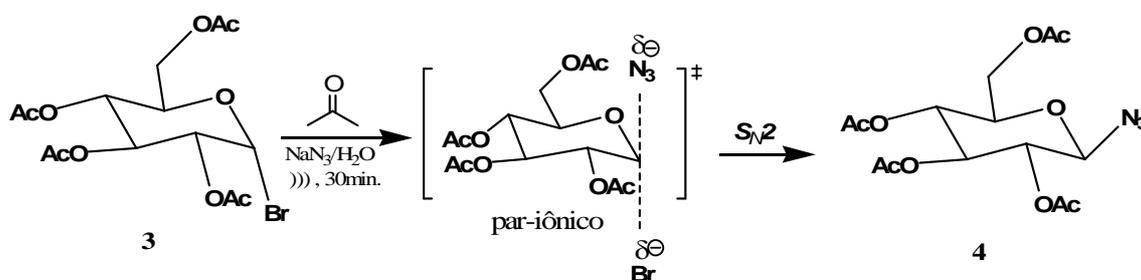


Esquema 15 - Síntese do brometo de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-glicopiranosila **3**

Uma vez obtido o composto brometo de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-glicopiranosila **3**, investimos na última etapa de síntese dos intermediários derivados da D-glicose, que foi a preparação da azida de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosila **4**.

2.1.3- Reação de azidação

O brometo de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-glicopiranosila **3** é um derivado instável, portanto foi utilizado na etapa de azidação logo após sua síntese. A síntese da azida de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosila **4** foi realizada por meio de reação de substituição nucleofílica entre o composto **3** e a azida de sódio, em uma mistura de propanona e água (BUTERA *et al.*, 2007), empregando energia de ultrasson por 30 min. à temperatura ambiente, de acordo com o esquema 16.



Esquema 16 – Síntese do azida de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosila **4**

O composto **4** foi obtido após cristalização em isopropanol/etanol levando à formação de um sólido cristalino com 92% de rendimento, cujo ponto de fusão encontrado foi entre 112-113°C (Lit. 99-100 °C, ZHANG e VASELLA, 2007). A vantagem neste procedimento foi a realização da purificação por cristalização, sem a necessidade do uso de cromatografia por coluna e conseqüentemente a economia de solvente e sílica. A reação de azidação mostrou-se ainda vantajosa quando se utilizou escala de multigramas (0,5g \rightarrow 5g), apresentando rendimento comparável ao anterior.

No espectro no infravermelho do composto **4** pode ser observada uma banda intensa e aguda do grupo azida em 2118cm^{-1} , típica de deformação axial de grupo azido e 1755cm^{-1} referente aos grupos carbonílicos.

No espectro de RMN de ^1H 300 MHz de **4**, o duplete centrado em δ 4,64 ppm foi atribuído a H-1, acoplando com H-2 com constante $^3J = 9,2\text{Hz}$, confirmando a substituição na posição anomérica β . O multiplete entre δ 5,2 e δ 4,94 ppm com integração para três hidrogênios foi atribuído a H-2, H-3 e H-4. O duplo duplete centrado em 4,22 ppm foi atribuído ao sinal de H-6, acoplando com H-6' e H-5 com constantes de 9,9 Hz e 4,8 Hz, respectivamente. O duplete largo em 4,10 ppm foi atribuído ao sinal de H-6'. O multiplete entre 3,96 e 3,98 ppm foi atribuído a H-5. Os sinais de ressonância dos hidrogênios dos grupos metila apresentam-se como simpletos entre 1,98 e 2,10 ppm. No espectro de RMN de ^{13}C 300 MHz de **4** observamos quatro sinais de deslocamento das carbonilas entre 170,08 e 169,02 ppm, correspondentes às carbonilas dos grupos acetila. O sinal em 87,87 ppm foi atribuído ao carbono anomérico (C-1). Os sinais de C-2, C-3, C-4, C-5 e C-6 estão distribuídos em 73,97 ppm, 72,55 ppm, 70,59 ppm e 61,61 ppm. Os sinais dos grupos metila foram atribuídos aos deslocamentos químicos entre 20,8 e 20,4 ppm.

Para obter o composto azidado **4** foram necessários três etapas com rendimento global de 54% nas condições convencionais de reação, e 63% quando utilizou-se a energia de ultrassom (Tabela 2). A principal diferença foi quando comparamos o tempo de reação total. Pelo método convencional foi necessário um tempo total de 10 horas, enquanto aplicando a energia de ultrassom foi necessária aproximadamente 1 hora de reação (Tabela 2).

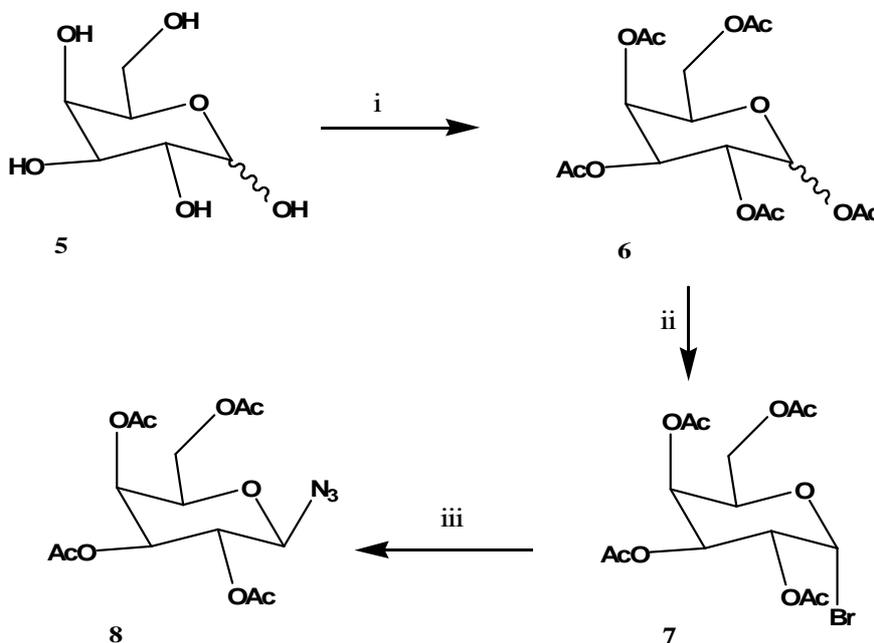
Tabela 2- Comparação entre o método convencional e o ultrassom na síntese de **4**

| Etapa de reação | Método Convencional | Método Ultrassom |
|--|---------------------------------|---------------------------------|
| | Rendimento (tempo reacional) | Rendimento (tempo reacional) |
| 1- Acetilação: Ac ₂ O/I ₂) | 90% (60 min.) | 95% (10 min.) |
| 2- Bromação: HBr/AcOH/Ac ₂ O) | 63% (240 min.) | 70% (30 min.) |
| 3- Azidação: acetona/H ₂ O/NaN ₃ | 91% (360 min.) | 92% (30 min.) |
| Total | 54% (660 min. = 11 h) | 63% (70 min.) |

Assim, destacamos o potencial da tecnologia de ultrassom como uma grande vantagem do desenvolvimento de metodologias sintéticas.

2.1.4- Síntese do composto (8) a partir da D-galactopiranosose (5)

As condições reacionais anteriormente otimizadas em ultrassom foram aplicadas na síntese de derivados a partir da D-galactose, tais como os compostos acetilado **6**, bromado **7** e azidado **8** (Esquema 17).



i = Ac₂O, I₂, 30min., t.a., 99% ;
 ii = Ac₂O, HBr, 30min., (25-30°C), 68% ;
 iii = NaN₃, 30min., t.a., 88% ;

Esquema 17- Síntese do composto (**8**) empregando energia de ultrassom.

A síntese de 1,2,3,4,6-penta-*O*-acetil-*D*-galactopiranosose **6** foi realizada a partir da *D*-galactose **5**, empregando anidrido acético e iodo sob irradiação de ultrassom por 30 minutos à temperatura ambiente. O procedimento levou à preparação do composto **6** com rendimento quantitativo de 99% numa proporção de anômeros [α : β] de 3:1 determinada por RMN ^1H . O espectro de RMN ^1H também indicou 5 simpletos com integração para 15 hidrogênios na região de 2 ppm, característico do grupo acetila (ANEXO 17, pág. 114).

O brometo de galactopiranosila **7** foi preparado empregando energia de ultrassom a partir do composto **6** com ácido bromídrico em anidrido acético, obtendo-se rendimento de 68%. Devido a instabilidade do brometo de galactosila **7**, o mesmo foi imediatamente utilizado na etapa de azidação, como mostra o Esquema 17.

A síntese do azida de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -*D*-galactopiranosila **8** foi realizada mediante substituição nucleofílica em **7** com azida de sódio em mistura de acetona e água, à temperatura ambiente. Em nosso estudo, aplicamos a irradiação de ultrassom por 30 minutos. A cristalização do produto bruto em isopropanol levou à formação de um sólido cristalino, com 88% de rendimento. No espectro de infravermelho do composto **8** observamos uma banda intensa e aguda em 2118 cm^{-1} , típica de deformação axial do grupo azido.

Com esta sequência de etapas reacionais, completamos a síntese da azida de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -*D*-galactopiranosila **8** com rendimento total de 61% e um tempo global de 75 minutos, mostrando que a energia de ultrassom também é uma técnica útil na síntese de derivados da *D*-galactose.

Com o intuito de preparar outros derivados da D-galactose, seguimos interessados na proteção seletiva dos grupos hidroxilas para realizar modificações estruturais em C-6. A reação de proteção das hidroxilas em C-1, C-2, C-3 e C-4 da D-galactose foi realizada a partir do tratamento de **5** com acetona e ácido sulfúrico concentrado, após 4 horas de reação à temperatura ambiente, obteve-se o rendimento de 48% de **9** (Esquema 18). Devido à baixa reatividade do meio, resolvemos adicionar uma quantidade catalítica de ácido de Lewis, e na presença de sulfato de zinco anidro ou sulfato de cobre anidro, observamos um rendimento de 97%.

Aplicando-se agora a energia de ultrassom na reação para obtenção do composto **9**, numa primeira tentativa o rendimento foi de 75% a partir de 1g de **5**, usando-se acetona e iodo como catalisador durante 20 minutos. Depois, quando novamente testamos como CuSO_4 anidro o rendimento aumentou para 97%. Observamos também que, quando aumentamos a massa de **5** para 5g, o rendimento se mantém, mas o tempo da reação aumentou para 45 minutos, provavelmente devido a fatores de homogeneidade do meio reacional.



Método A: acetona, H_2SO_4 , ZnSO_4 ou CuSO_4 , 4h, t.a., 97%.
 Método B: I_2 , acetona, ZnSO_4 , 20 min., t.a., 97%

Esquema 18- 1,2:3,4-di-O-isopropilideno- α -D-galactopiranosose **9**

O intermediário **9** foi obtido quantitativamente como um óleo e caracterizado pela análise de seus espectros de IV e RMN de ^1H e ^{13}C 400 MHz. No espectro de infravermelho de **9** verificou-se a presença de uma banda larga de absorção em 3483 cm^{-1} , correspondente ao estiramento da ligação O-

H bem como a banda de absorção entre $1380\text{-}1385\text{ cm}^{-1}$ que foi atribuída ao estiramento das ligações C-H correspondente às metilas geminais, característica de acetonídeos. A banda intensa em 1070 cm^{-1} corresponde ao estiramento assimétrico das ligações C-O-C do carboidrato.

Pelo espectro de RMN ^1H verificamos a constante de acoplamento entre H-1 e H-2 de 4,0 Hz e o acoplamento entre H-2 e H-3 da ordem de 8,0 Hz; desta forma, observa-se que H-2 e H-3 estão em posição trans, sendo possível inferir que o intermediário **9** possui conformação $^4\text{C}_1$ e configuração alfa (Figura 14). Provavelmente devido à formação de ângulo diedro próximo de 90° entre H-3 e H-4 não foi observado o acoplamento entre eles. Pode-se observar também no espectro de RMN ^1H a presença dos simples entre δ 1,3 ppm e 1,5 ppm correspondentes aos hidrogênios das metilas (CH_3) do grupo isopropilideno, evidenciando, desta maneira, a ocorrência da reação de acetalização desejada.

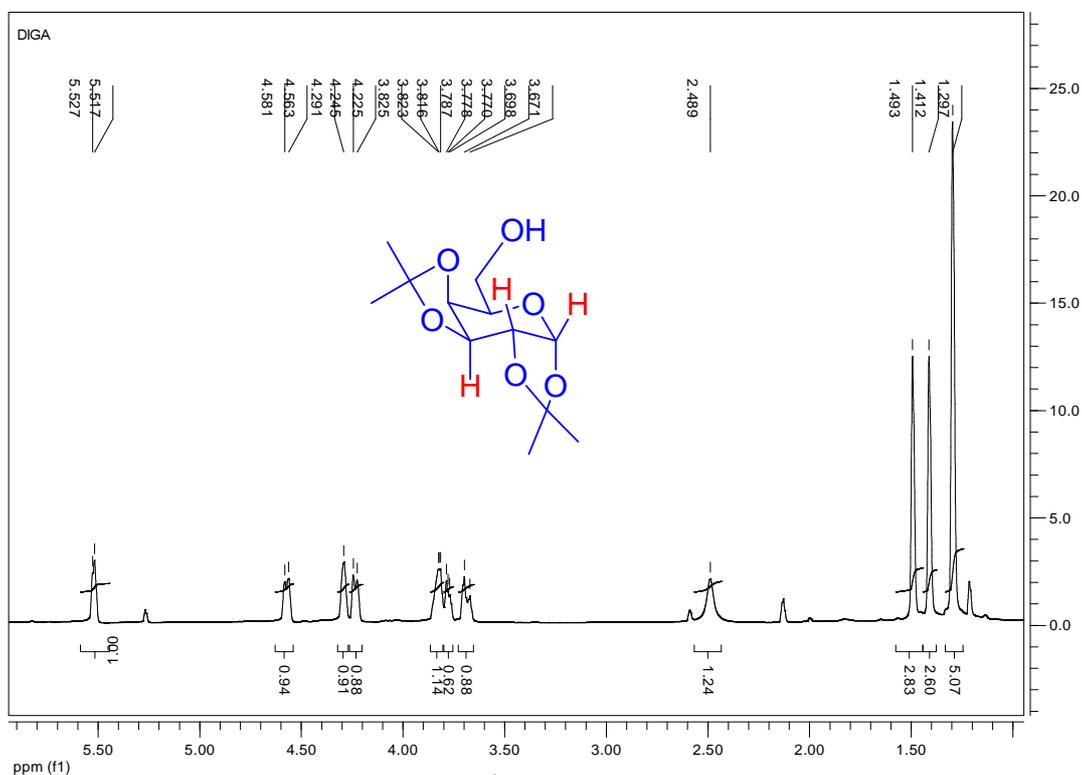
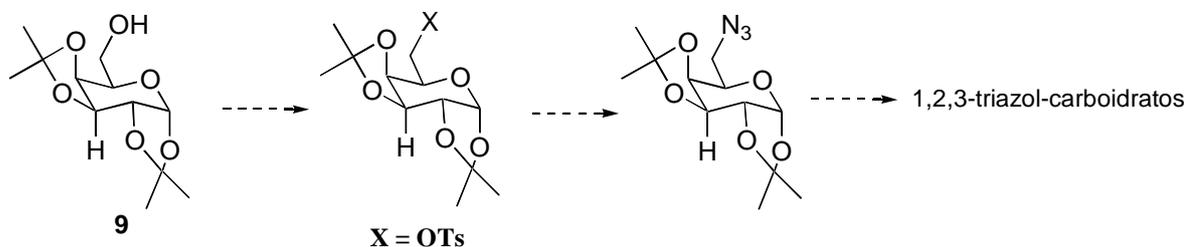


Figura 14 - Espectro de RMN ^1H 400 MHz em CDCl_3 do composto **9**

Pretendemos prosseguir as reações com o composto **9**, protegendo a posição C-6 como grupo tosila para posterior azidação e finalizando com a síntese de 1,2,3-triazóis nessa posição (Esquema 19).



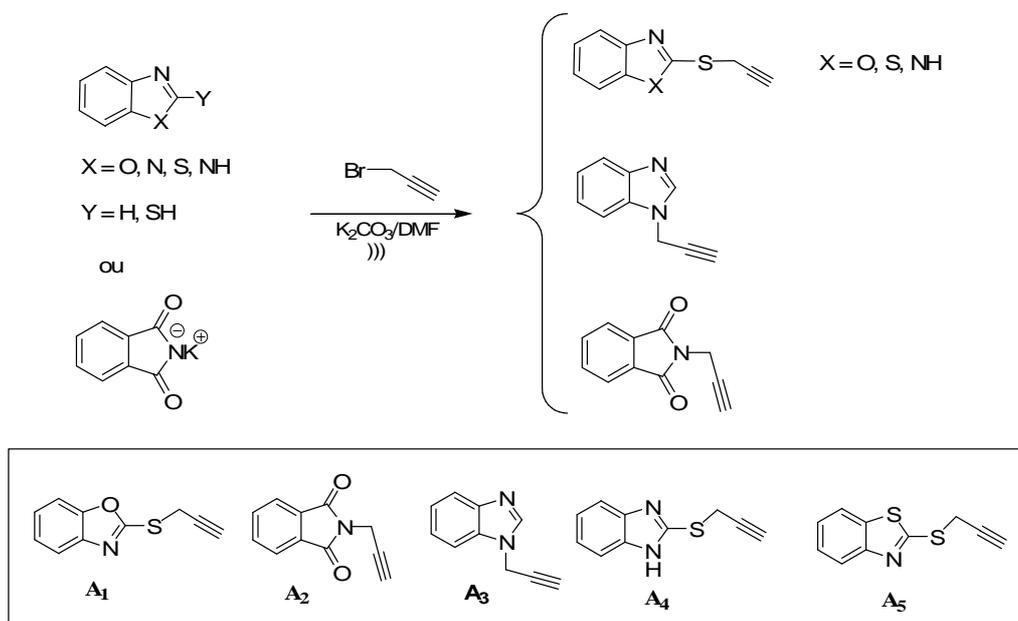
Esquema 19 – Estratégia sintética para derivados do composto **9**.

2.2- Síntese de Glicopiranosil 1,2,3-Triazóis

Após a preparação dos compostos de partida, realizamos a síntese dos glicopiranosil-1,2,3-triazóis. No entanto, nesta etapa do trabalho, focamos a síntese dos glicopiranosil-1,2,3-triazóis a partir da reação entre a azida de 2,3,4,6,tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosila **4** e os alcinos terminais **A₁-A₇**, sendo que os alcinos 1-hexino (**A₆**) fenilacetino (**A₇**) são comerciais.

2.2.1- Síntese dos benzoeterociclos propargílicos **A₁-A₅**

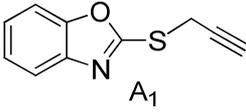
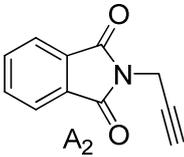
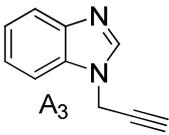
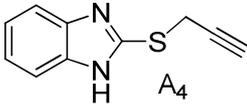
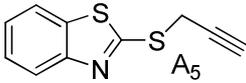
Na preparação dos glicopiranosil-1,2,3-triazóis-benzoeterociclos inicialmente sintetizamos os benzoeterociclos propargílicos a partir da reação de substituição nucleofílica entre o brometo propargílico e os benzoeterociclos correspondentes, fornecendo os produtos **A₁-A₅** como é mostrado no esquema 20. Os produtos tiveram rendimentos que variaram entre 40%-83%.



Esquema 20 - Síntese dos benzoeterocícos propargílicos **A₁-A₅**.

Todos os produtos foram purificados em coluna cromatográfica (Hexano: acetato de etila, 7:3 até 100% acetato de etila). Os produtos foram caracterizados por espectroscopia de infravermelho mostrando absorções características do grupo acetileno, absorção fraca entre $2112-1121\text{ cm}^{-1}$ (estiramento $C\equiv C$) e absorção média em $3176-3273\text{ cm}^{-1}$ (estiramento C-H em $C\equiv C-H$). Os dados espectrocópicos de RMN 1H e RMN ^{13}C estão de acordo com os resultados encontrados na literatura (Tabela 3)

Tabela 3- Síntese dos benzoeterociclos (A1-A5) propargílicos aplicando energia de ultrassom

| Benzoeterociclo <i>N</i> - ou <i>S</i> -propargílico | P. fusão (°C) encontrado | P. fusão (°C) (Referência) | Rendimento (%) |
|---|--------------------------------|--|----------------|
|  A ₁ | 47-48 | 51 (RAY <i>et al.</i> , 2006) | 60 |
|  A ₂ | 141-143 | 149 (ASANO; MATSUBARA, 2010) | 55 |
|  A ₃ | Óleo | 38-40 (BOGNAR <i>et al.</i> , 2008) | 76 |
|  A ₄ | 128-130* | 153-154 (SASAKI; SHIMIZU, 1984) | 40 |
|  A ₅ | 40-42 | 45,1-45,6 (UENO <i>et al.</i> , 1979) | 77 |

* Análise de infravermelho e RMN ¹H confirma a estrutura do composto.

Após todos os intermediários sintetizados, iniciou-se a síntese dos triazóis-carboidratos.

2.2.2- Síntese dos 2,3,4,6-tetra-O-acetil-(1H-1,2,3-triazol)- β -D-glicopiranosídeos (11 – 17)

Trabalhos recentes relatam a síntese de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos catalisada por sais de Cu(I) com excelentes rendimentos (YAN *et al.*, 2005). Vários métodos são descritos na literatura, por exemplo, o uso de suporte sólido (TORNOE *et al.*, 2002), empregando água como co-solvente (ROSTOVTSEV *et al.*, 2002) ou usando somente água na ausência de Cu(I) (WANG e QIN, 2003). A ausência de base ou ligante nesses protocolos também tem sido alvo na simplificação metodológica (BARBOSA e OLIVEIRA, 2011).

Em uma primeira tentativa de sintetizar o composto **12** (Esquema 21) através da reação entre o azido-carboidrato **4** e o alcino terminal **A₂**, foi adotado o procedimento descrito por Rostovtsev e colaboradores (2002), onde foi utilizada uma mistura de *tert*-butanol/água como solvente e Cu(I) como catalisador, sendo este gerado *in situ* a partir da redução de Cu(II) do CuSO₄.5H₂O pelo ascorbato de sódio. Após longo tempo sob a irradiação de ultrassom à temperatura ambiente não foi observado nenhuma reação.

Então, tentamos outra metodologia descrita por Wang e Qin em 2003 (método B), onde os reagentes são solubilizados em um sistema bifásico, diclorometano e água, e agitados numa temperatura de 85°C. Segundo este método, temos a formação do produto 1,2,3-triazol 1,4-dissubstituído de forma regioseletiva. Contudo, a metodologia relatada por Wang e Qin (2003) não foi eficaz na preparação do composto **12**. Após várias tentativas sem sucesso, conseguimos sintetizar o composto **12**, variando-se temperatura, tempo de

reação e quantidade de catalisador. A principal modificação que levou rapidamente a formação do produto desejado foi à adição da base trietilamina (Et_3N).

O método consiste na utilização de uma mistura de 10 mol% de CuI , 1 equivalente de azida, 1,2 equivalentes do alcino e 10 mol% de Et_3N (0,12 equivalentes), à temperatura ambiente e em banho de ultrassom, em um intervalo de tempo entre 20 a 30 minutos.

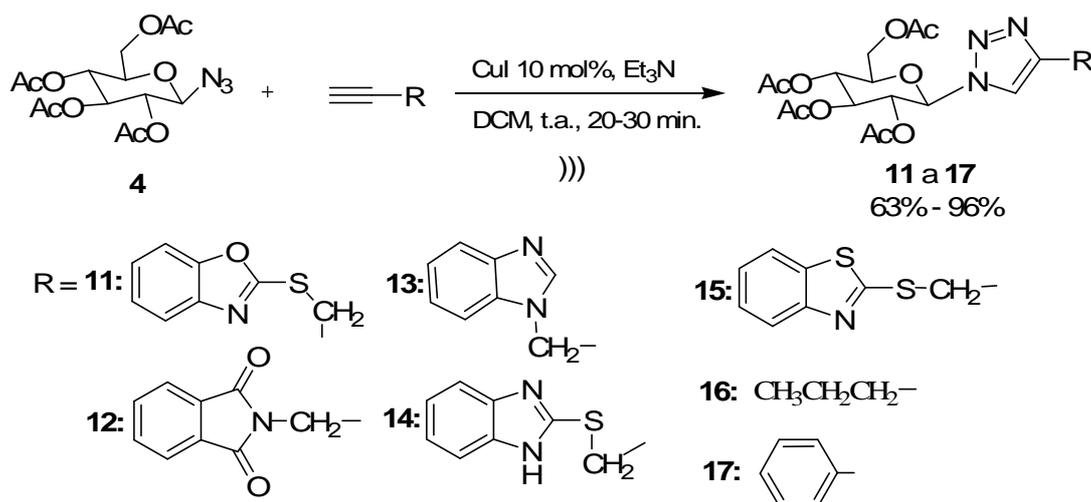
Um resumo dos resultados dos três métodos que foram testados encontra-se apresentado na tabela 4.

Tabela 4- Resultados obtidos para a síntese do composto **12**.

| Reagentes | Método ^a | Rendimento % |
|-----------|---------------------|--------------|
| 4 + A_2 | A | 0 |
| 4 + A_2 | B | 0 |
| 4 + A_2 | C | 63 |

^a **(Método A):** *tert*-butanol/água (1:1 v/v); 20 mol% de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$; 40 mol% de ascorbato de sódio; 1 equiv. de azida; 1,2 equiv. de alcino; t.a. **(Método B):** água; 1 equiv. de azida; 1,2 equiv. de alcino; 85 °C. **(Método C):** 10 mol% de CuI ; 10 mol% de Et_3N ; 1 equiv. de azida; 1,2 equiv. de Alcino; t.a.; energia de ultrassom 20 min.

A partir da melhor condição de síntese para o composto **12**, que foi conseguida em um tempo de 20 minutos sob energia de ultrassom com rendimento de 63%, foram preparados os glicopiranosil-1,2,3-triazóis **11** a **17** segundo o método C (Esquema 21).



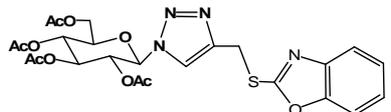
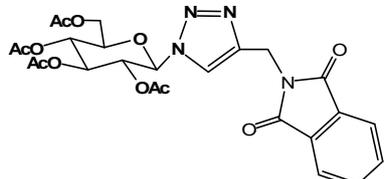
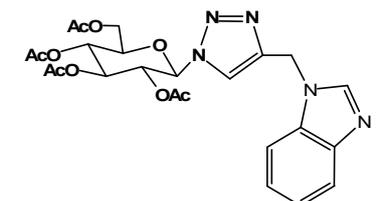
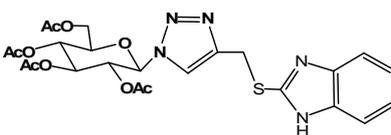
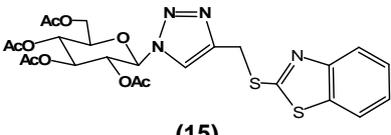
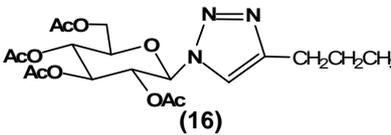
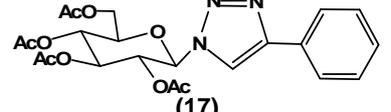
Esquema 21- Síntese de derivados de carboidratos 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-[1*H*-1,2,3-triazol]- β -D-glicopiranosila utilizando energia de ultrassom

A mistura heterogênea foi submetida ao banho de ultrassom a temperatura ambiente, sendo posteriormente separada e tratada a fase orgânica com 10 mL de uma solução diluída de NH_4OH para retirar o cobre para a fase aquosa, seguida de extração com diclorometano (3x 20 mL). A fase orgânica foi lavada com água (3x 20 mL). Depois de secar com Na_2SO_4 anidro o solvente foi evaporado e forneceu os compostos **11** a **17** com rendimentos entre 63-99% (Tabela 5).

A literatura relata que o composto **13** foi sintetizado por El Moncef e colaboradores (2009) pela via térmica obtendo uma mistura dos produtos 1,4- e 1,5 dissustituídos com rendimento 78% e razão 71:29 em favor do 1,4-dissustituído, enquanto o método empregado neste trabalho forneceu o produto 1,4 dissustituído em 88%. O composto **12** foi sintetizado durante o desenvolvimento do nosso trabalho por Dedola e colaboradores (2010) empregando sais de cobre. Já o composto **17** é bem descrito na literatura

(BOKOR *et al.*, 2010; DEDOLA *et al.*, 2010; KUMAR *et al.*, 2008). Os compostos 11, 14, 15 e 16 são inéditos na literatura.

Tabela 5- Síntese de 1,2,3-triazóis-carboidratos 11-17 sob irradiação de ultrassom.

| Entrada | Produto | Tempo de reação (min.) | Ponto Fusão (°C) (Lit.) | $[\alpha]_D^{26}$ ^a | Rend. (%) ^b (Literatura) |
|---------|---|------------------------|--|--------------------------------|-------------------------------------|
| 1 |  (11) | 20 | 161-162 | -25,7° | 88 |
| 2 |  (12) | 20 | 204-205°C (DEDOLA, <i>et al.</i> , 2010) | -22,0° | 63 |
| 3 |  (13) | 30 | 182-184 (EL MONCEF, <i>et al.</i> , 2009) | -21,5° | 88 (78°) |
| 4 |  (14) | 20 | 156-158 | -20,8 | 95 |
| 5 |  (15) | 25 | 152-153 | -17,7 | 69 |
| 6 |  (16) | 30 | 153-155 | -32,8 | 96 |
| 7 |  (17) | 20 | 189-193 (DEDOLA, <i>et al.</i> , 2010) | -19,0° | 79 |

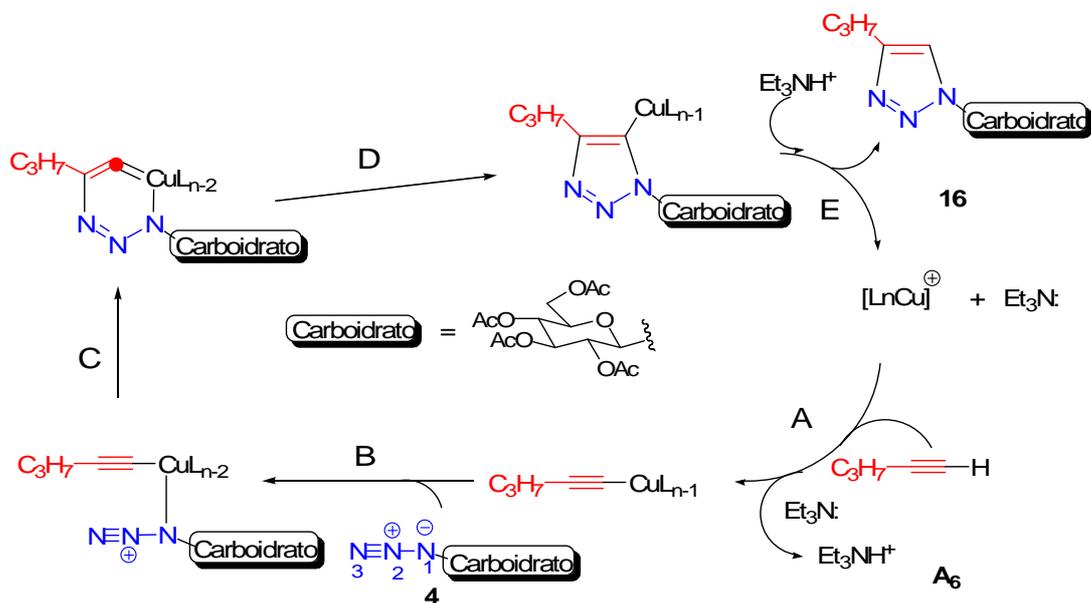
^a c=0,5 g/100 mL, CH₂Cl₂. ^b Rendimento após coluna cromatográfica. ^c Mistura dos regioisômeros(1,4+1,5)

Todos os compostos foram preparados por metodologia inédita pelo uso de ultrassom. Quando empregamos os benzoeterociclos *N*- e *S*- contendo grupo propargílico (A_1 - A_5) foram obtidos os compostos **11-15** com rendimentos entre 63-95% (Tabela 4, entradas 1-5). Os alcinos (A_6 e A_7) forneceram os compostos **16** e **17** com rendimentos 96 e 79%, respectivamente (Tabela 5, entradas 6 e 7).

Acreditamos que todos os 1,2,3-triazóis sintetizados tem os seus substituintes na posição 1,4; a literatura relata esta preferência regioisomérica (BOKOR *et al.*, 2010; DEDOLA *et al.*, 2010; KUMAR *et al.*, 2008; YAN *et al.*, 2005; TORNOE *et al.*, 2002; ROSTOVTSEV *et al.*, 2002; WANG E QIN, 2003; MELDAL E TORNOE, 2008). O 1,4-regiosômero foi confirmado a partir da análise dos espectros de NOESY e gCOSY do composto (**14**) como mostra os anexos 19 e 20, respectivamente. No espectro de gCOSY (ANEXO 20) temos H-5 mostrando correlação com H-4 e este com H-3, distinguindo assim H-3 de H-2 que tem deslocamento químico muito próximo; mostra ainda que H-1 tem correlação com H-2. No espectro de NOESY foi possível observar a correlação espacial entre H-5' (triazólico) com o H-2 (carboidrato), confirmando a formação do regioisômero 1,4 dissustituído. O Anexo 21 mostra o NOE do composto **11**. Podemos observar interações entre H-5' e H-1 de 0,2%; entre H-5' e H-2 de 2,7%. Esta análise corrobora para confirmar a formação do 1,4-regioisômero.

Em nossa reação de cicloadição o uso de trietilamina foi fundamental para total conversão dos reagentes no produto desejado. A explicação é que quando a parte acetilênica está formando um complexo com o cobre, a acidez

do H-acetilênico aumenta, e a presença de uma base acelera a formação do acetileno de cobre (Esquema 22).



Esquema 22- Proposta mecanística para a reação de cicloadição base-catalisada por Cu(I) na síntese de 1'-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosil)-4'-propil-1H-1,2,3-triazol **16**

Os compostos **11-17** foram caracterizados através de RMN 1H e ^{13}C . As tabelas 6, 7 e 8 mostram os dados espectroscópicos dos compostos **11-17**. A numeração adotada para a parte do triazol-carboidrato segue conforme a figura 15. Os espectros de carbono e hidrogênio encontram-se em anexo.

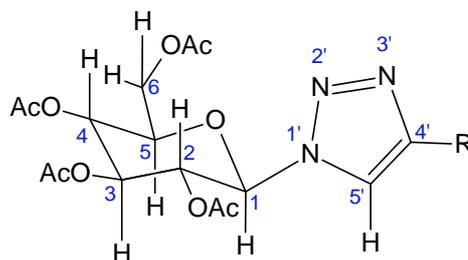


Figura 15- Estrutura química dos 2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosil-1H-1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos

A configuração beta do substituinte em C-1 foi confirmada pelos valores de constante de acoplamento que ficaram entre 8,4 e 9,2 Hz, demonstrando

uma relação axial-axial entre H-2 e H-1 (Tabela 6). De um modo geral a parte carboidrato apresenta as quatro metilas do grupo acetila próximo a região de 2 ppm. A parte sacarídica (H-1 até H-6) aparece na região entre 3,8 e 6,0 ppm. O hidrogênio H-1 teve deslocamento químico próximo de 5,8 ppm; H-2, H-3 e H-4 entre 5,2 e 5,5 ppm, mostrando constantes de acoplamento ${}^3J_{H-4,H-5}$, ${}^3J_{H-4,H-3}$, ${}^3J_{H-3,H-2}$, e ${}^3J_{H-2,H-1}$ coerentes com uma relação trans-diaxial (Tabela 6). Em geral, foi possível identificar em H-5, H-6 e H-6' os acoplamentos característicos de uma conformação do tipo cadeira 4C_1 , ou seja, ${}^3J_{H-5, H-4}$ em torno de 10 Hz, e os ${}^3J_{H-5, H-6}$ e ${}^3J_{H-5, H-6'}$, 2,8 e 4,8 Hz, respectivamente.

Tabela 6 – Dados do espectro de RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) dos compostos 11-17 da parte carboidrato (δ ppm, J Hz).

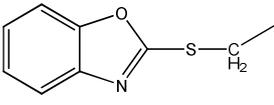
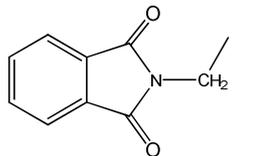
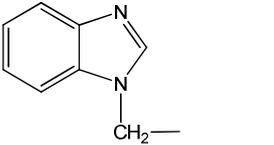
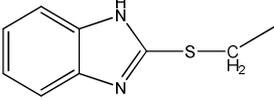
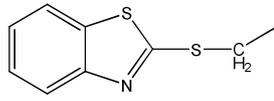
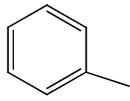
| Composto | H-1 | H-2, H-3, H-4 | H-5 | H-6, H-6' |
|----------|-------------------------------------|---|---|--|
| 11 | 5,83, d $J_{1,2} = 8,8\text{Hz}$ | 5,21(dd, 1H, $J = 9,2$ e 10 Hz); 5,35-5,44 (m, 2H, $J = 8,8$ e $9,6$ Hz) | 3,97 (ddd, $J = 2, 4,8$ e 10 Hz) | 4,11(dd, $J = 1,6$ e $12,8$ Hz); 4,25 (dd, $J = 4,8$ e $J = 12,8\text{Hz}$) |
| 12 | 5,84, d $J_{1,2} = 8,4\text{Hz}$ | 5,22 (dd, 1H, $J = 10,0\text{Hz}$); 5,37-5,40 (m, 2H) | 3,97 multipleteo | 4,12 (dd, $J = 2,2$ e $12,4\text{Hz}$); 4,26 (dd, $J = 4,8$ e $12,4\text{Hz}$) |
| 13 | 5,81, d $J_{1,2} = 8,8\text{Hz}$ | 5,17 (dd, 1H, $J = 9,6$ e $9,6$ Hz); 5,28-5,40 (m, 2H) | 3,96 (dd, $J = 2,8$ e $J = 10\text{Hz}$) | 4,09 (d, $J = 12,6$ Hz); 4,25 (dd $J = 4,8$ e $12,6\text{Hz}$) |
| 14 | 5,83, d $J_{1,2} = 8,8$ Hz | 5,20 (dd, 1H, $J = 9,6$ e $9,6\text{Hz}$) 5,35-5,43 (m, 2H) | 3,96 (ddd, $J = 2, 4,8$ e $10,2$ Hz) | 4,11 (dd, $J = 2$ e 12 Hz); 4,23 (dd, $J = 4,8$ e 12 Hz) |
| 15 | 5,83, d $J_{1,2} = 8,8$ Hz | 5,20 (dd, 1H, $J = 9,6$ e $9,6\text{Hz}$) 5,35-5,39 (m, 2H) | 3,95 (ddd, $J = 2; 5,2$ e $J = 10, \text{Hz}$) | 4,07 (d, $J = 12,4\text{Hz}$); 4,21 (dd, $J = 4,8$ e $12,4$ Hz) |
| 16 | 5,84, d $J_{1,2} = 8,4$ Hz | 5,20 (dd, 1H, $J = 9,7$ e $9,7\text{Hz}$) 5,36-5,44 (m, 2H) | 3,98 (ddd, 1H, $J = 2,4$ e $7,2$ Hz) | 4,15 (dl, $J = 12,4\text{Hz}$); 4,29 (dd, $J = 5,0$ e $12,4$ Hz) |
| 17 | 5,94, d $J_{1,2} = 9,2$ Hz | 5,26 (dd, 1H, $J = 10$ e 10Hz) 5,43 (dd, 1H, $J = 9,4$ e $9,4\text{Hz}$) 5,52 (dd, 1H, $J = 9,4$ e $9,4$ Hz) | 4,04 (ddd, 1H, $J = 2,0, 4,8$ e $12,8\text{Hz}$) | 4,16 (dl, $J = 2,0, 12,8$ Hz); 4,32 (dd, $J = 5,2$ e $12,8$ Hz) |

O hidrogênio H-5' do anel triazólico mostrou deslocamento químico entre 7,50 e 8,01 ppm aparecendo como um simpleto. A região aromática apresentou sinais entre 7,24–7,91 ppm característicos para os substituintes benzoeterociclos (**11** - **15**) e a fenila para o composto **17** (Tabela 7). O grupo metilênico (triazol-CH₂-benzoeterociclo) substituinte em C-4' do anel triazólico, não aparece como um simpleto e sim como dois dupletos distorcidos. A explicação está no fato de que estes dois hidrogênios são quimicamente não-equivalentes, pois se encontram em um ambiente químico próximo ao carbono estereogênico (C-1), e são conhecidos como hidrogênios diastereotópicos. Foi observado dois dupletos, quatro linhas de um sistema AB, devido deslocamento próximo e ao acoplamento grande entre tais hidrogênios.

A última análise para completar as atribuições dos compostos **11-17** é a RMN ¹³C. Os quatro sinais referentes aos grupos metilas ligados à carbonila (CH₃C=O) aparecem em torno de 20 ppm e as carbonilas 170 ppm; o carbono anomérico C-1 tem deslocamento químico em aproximadamente 85 ppm para todos os compostos; os outros carbonos da parte sacarídica do anel piranosídico de C-2 até C-6 os deslocamentos ficaram aproximadamente em 61, 67, 70, 72 e 75 ppm para os cinco carbonos.

A Tabela 8, destaca algumas atribuições referentes aos carbonos aromáticos, além do grupo CH₂-X. Os carbonos C-4' e C-5' foram observados primeiro no composto **16**, uma vez que o mesmo não possui carbonos aromáticos, e posteriormente detectados nos demais compostos por comparação; os carbonos ligados aos heteroátomos C-X (X= N, S, O, NH) estão em destaque na Tabela 8.

Tabela 7- Dados do espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) dos compostos **11-17** da parte triazólica C-4'-substituída.

| R | H-5' | -CH ₂ -X | H-Aromáticos |
|--|------|--|---|
|  <p>11</p> | 7,90 | X = S 4,62 (2d, $J = 14,6$ e $14,6$ Hz) | 7,25-7,30 (m, 2H); 7,40 (dd, 1H, $J = 0,8$ e $7,6$ Hz); 7,65(d, 1H, $J = 7,6$ Hz) |
|  <p>12</p> | 7,83 | X = N 5,00 (2d, $J = 14$ Hz) | 7,71 (dd, 2H, $J = 3,2$ e $5,6$ Hz); 7,86 (dd, 2H, $J = 3,2$ e $5,6$ Hz) |
|  <p>13</p> | 7,86 | X = N benzimidazol 5,41 (sl, 2H) | 7,27 (m, 4H); 7,65 (sl, 1H); 7,86 (s, 1H) |
|  <p>14</p> | 7,76 | X = S 4,69 (2d, $J = 14,4$ e $14,4$ Hz) | 7,30 (dd, $J = 7,4$ e $7,4$ Hz); 7,41 (dd, $J = 8$ e 8 Hz); 7,75 (d, $J = 8$ Hz); 7,91 (d, $J = 8$ Hz) |
|  <p>15</p> | ND | X = S 4,64 (2d, $J = 14,6$ e $14,6$ Hz) | 7,24 (dd, $J = 8$ e $7,6$ Hz) 7,37 (dd, $J = 7,6$ e $7,6$ Hz); 7,70 (d, $J = 8$ Hz); 7,86 (d, $J = 7,6$ Hz); |
| CH ₃ CH ₂ CH ₂ - 16 | 7,50 | 2,67 (dd, $J = 7,6$ e $7,6$ Hz) | - |
|  <p>17</p> | 8,01 | - | 7,34 (dd, $J = 7,2$ e $7,6$ Hz); 7,42 (dd, $J = 7,2$ e 8 Hz); 7,82 (d, $J = 7,2$ Hz) |

ND: sinal não-definido devido sobreposição.

Tabela 8- Algumas atribuições do espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) para os compostos 11-17 da parte aromática.

| Composto | $\beta\text{-C}_{\text{Ar-X}}$ | C'_4 | C-H Aromáticos | | | $\text{C}_{\text{Ar-X}}$ | C'_5 | $\text{C}_{\text{Ar-X}}$ | C=N | -CH ₂ -Het |
|----------|--------------------------------|---------------|----------------|-------|----------------|--------------------------|---------------|--------------------------|------------------|-----------------------|
| | | | | | | | | | | |
| 11 | X = O 110,0 | 144,3 | 121,3 | 124,0 | 124,3 | X = N 141,7 | 118,6 | X=O 152,0 | 163,9 | 26,6 |
| 12 | | 143,5 | 123,4 | 132,0 | 134,1 | | 121,3 | | 167,5 (N-C=O) | 32,9 |
| 13 | X=N 109,7 | 143,3 | 120,8 | 122,3 | 123,4 | X=N 143,3 | 120,8 | | 161,4 | 20,7 |
| 14 | - | 144,7 | 121,0 121,3 | 121,6 | 124,4 | X= NH 135,4 | 126,0 | X = N 152,9 | 165,3 | 27,5 |
| 15 | 113,6 | 144,4 | 120,9 121,3 | 121,4 | 124,2 | X = S 135,2 | 125,9 | X = N 152,8 | 165,3 | 27,4 |
| 16 | - | 148,9 | - | - | - | - | 118,8 | - | - | 27,5 |
| 17 | - | 148,2 | 117,9 | 125,7 | 128,7 128,4 | - | 129,7 | - | - | - |

2.3 Estudo preliminar da atividade anti-inflamatória dos compostos 11, 13, 14 e 15

Em nosso trabalho, não foi possível avaliar as atividades antibiótica e anticâncer dos compostos sintetizados. No entanto, esses males são acompanhados por processos inflamatórios e sendo o contrário também verdadeiro, uma vez que uma inflamação crônica é acompanhada por estresse oxidativo que pode levar a uma situação pré-maligna e até ao desenvolvimento tumoral; sendo assim, agentes anti-inflamatórios são potenciais agentes quimiopreventivos (VECHIA *et al.*, 2009), além do fato que os anti-inflamatórios não-estereoidais (AINEs) tem mostrado atividade antineoplásica. A literatura ainda relata poucos estudos relacionados à atividade anti-inflamatória de carboidratos (MENG, 2007) e também quando o heterociclo 1,2,3-triazólico está conectado aos carboidratos (SALAMEH *et al.*, 2005). Desta forma, é

justificável uma avaliação da atividade anti-inflamatória dos compostos glicopiranosil-1,2,3-triazóis sintetizados como estudo preliminar de potenciais agentes antibióticos antitumorais. Nossa proposta inicial foi avaliar a atividade anti-inflamatória aguda, sem pretensões de estudar o mecanismo de ação envolvido.

2.3.1 Avaliação da atividade anti-inflamatória

Modelos experimentais de inflamação aguda como induções do processo inflamatório pela carragenina têm sido usados para investigar o perfil de atividade dos AINEs. Esse modelo é uma reação COX-dependente e é usado para determinação da inibição desta enzima. Em nosso estudo, a avaliação da atividade anti-inflamatória *in vivo* foi realizada empregando o modelo de inflamação aguda em camundongos.

Os compostos **11**, **13**, **14** e **15** sintetizados, foram testados para a atividade anti-inflamatórios utilizando um modelo de inflamação aguda, a dose escolhida para o tratamento foi 250 mg/Kg de peso do animal, com essa dose observou-se atividade anti-inflamatória entre 49,2 e 64,7% (Tabela 9).

Todos os compostos testados apresentaram atividade anti-inflamatória significativa com um $p < 0.05$, sendo que a melhor atividade foi para o composto **11**, mostrando-se próximo aos resultados obtidos para as drogas comerciais aspirina e ibuprofen.

Tabela 9- Atividade anti-inflamatória aguda dos compostos **11**, **13**, **14** e **15**.

| Compostos | Dose (mg/kg) | Médias das diferenças dos pesos das patas (g) \pm Dp | Inibição do Edema (%) |
|------------------------|--------------|--|-----------------------|
| Controle (salina 0,9%) | - | 0.1512 | - |
| AAS | 250 | 0.0347* \pm 0,001 | 77 |
| Ibuprofeno | 250 | 0.0347** \pm 0,007 | 77 |
| CMC | - | 0.1412** \pm 0,040 | 6,7 |
| 11 | 250 | 0.0533* \pm 0,002 | 64,7 |
| 13 | 250 | 0.0767* \pm 0,001 | 49,2 |
| 14 | 250 | 0.0633* \pm 0,002 | 58 |
| 15 | 250 | 0.0667* \pm 0,001 | 55,8 |

Os resultados foram significativos para * $p < 0,001$; ** $p > 0,05$. Média \pm desvio padrão da média.

Numa análise superficial da estrutura e atividade dos compostos benzoeterociclos-triazóis-glicopiranosil (Figura 16), podemos verificar que o benzimidazol conjugado com o 1,2,3-triazol-carboidrato, composto **13**, apresentou redução do edema em 49,2%.

A modificação para os compostos que contem o enxofre como substituinte na posição 2 destes anéis benzoeterocíclicos, mostraram melhores resultados. Os compostos apresentaram crescente inibição do edema de 55,8% para o composto **15** (X= S), 58% para o composto **14** (X= NH) e 64,7% para o composto **11** (X= O), sendo este último o melhor resultado (Figura 16).

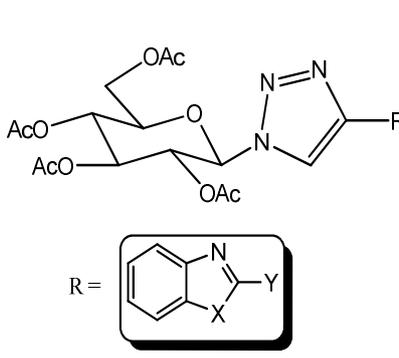
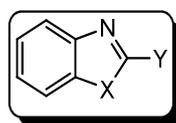
| | <u>X</u> | <u>Y</u> | <u>Inibição do edema (%)</u> |
|--|--------------------|--------------------|------------------------------|
|  <p>R = </p> | NCH ₂ - | H | 49,2 (13) |
| | S | SCH ₂ - | 55,8 (15) |
| | NH | SCH ₂ - | 58,0 (14) |
| | O | SCH ₂ - | 64,7 (11) |

Figura 16- Estrutura e atividade dos benzoeterociclos-triazóis-carboidratos

3. Conclusões e Perspectivas

3.1. Conclusões

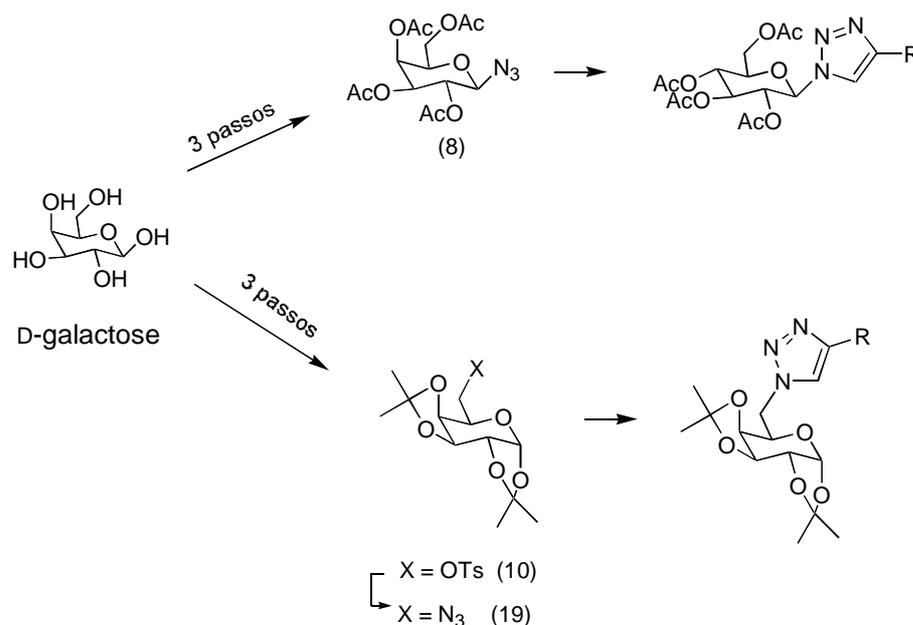
Neste trabalho foram sintetizados sete compostos glicopiranosícos empregando a energia de ultrassom. Os derivados obtidos pela manipulação em C-1 a partir da D-glicose foram, pela reação de acetilação: 1,2,3,4,6-penta-O-acetil-D-glicopiranosose **2** e 1,2,3,4,6-penta-O-acetil-D-galactopiranosose **6**; pela reação de bromação: brometo de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-glicopiranosila **3** e brometo de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-galactopiranosila **7**; pela reação de azidação: azida de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosila **4** e azida de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-galactopiranosila **8**. Todos estes intermediários foram obtidos em um tempo total de reação de aproximadamente 55 minutos e rendimento global de 63% para as três etapas a partir da D-glicose e 75 minutos e rendimento global de 61% a partir da D-galactose.

A síntese de derivados de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1,2,3-triazol- β -D-N-glicopiranosídeos **11-17** foi conseguida aplicando-se a energia de ultrassom e obtivemos rendimentos entre 66 e 96% em um tempo reacional que variou de 20 a 30 minutos. O uso da energia de ultrassom em nosso trabalho mostrou-se vantajoso na redução de tempo de reação, diminuição no uso de solventes e reagentes e aumento no rendimento das reações, seguindo protocolos que são ambientalmente amigáveis e de uma química limpa. Com o uso dos protocolos desenvolvidos neste trabalho, por exemplo, a síntese do composto **11** foi possível ser feita em apenas 75 minutos com um rendimento global para as quatro etapas de 55%.

Concluimos através da avaliação preliminar da atividade anti-inflamatória aguda, comparando-se com os resultados de drogas como o ácido acetil salicílico (AAS) e o ibuprofeno, que os compostos derivados de 1,2,3-triazóis-glicopiranosil conjugados com os benzoeterociclos S-propargílicos 2-substituídos, apresentaram considerável inibição do edema quando comparados com a droga padrão. Desta forma, temos interesse na continuidade do estudo, procurando elucidar o mecanismo de ação desses produtos e, ao mesmo tempo, modificar a estrutura na tentativa de descobrir novos candidatos a protótipos de agentes anti-inflamatórios.

3.2. Perspectivas

Pretende-se avançar na síntese de potenciais antibióticos antitumorais derivados de 1,2,3-triazóis-carboidratos a partir da D-galactose, Esquema 23 funcionalizada nas posições C-1 e C-6 (B 24).



Esquema 23 - Perspectiva sintética de novos benzoeterocícos-triazóis-carboidratos.

A síntese do composto **8** já foi realizada em três etapas empregando a energia de ultrassom. A síntese do carboidrato **10** precisa ser otimizada para obtenção do azido-carboidrato **19**.

Realizar a atividade anti-câncer e antimicrobiana para os novos derivados de glicopiranosil 1,2,3-triazóis.

4– Procedimentos Experimentais

4.1- Materiais e equipamentos

Os reagentes D-glicose, D-galactose, anidrido acético, trietilamina, ácido bromídrico, benzoeterociclos, brometo propargílico, ftalimida de potássio, azida de sódio, carbonato de potássio e iodeto de cobre foram adquiridos comercialmente. Os solventes e os reagentes utilizados foram das marcas Vetec, Cinética e Aldrich. O solvente dimetilformamida (DMF) foi destilado com hidreto de cálcio e conservado em peneira molecular 4Å previamente ativada à 150°C. O diclorometano (DCM) utilizado nas reações de cicloadição foi previamente tratado com cloreto de cálcio anidro.

As reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD). A fase móvel utilizou sistemas que variavam as proporções de diclorometano, hexano e acetato de etila. Todas as placas de CCD foram reveladas usando lâmpada ultravioleta (254 nm) e em solução ácida (metanol, ácido sulfúrico, água e vanilina).

Alguns dos produtos obtidos foram purificados por cromatografia em coluna com sílica-gel 60 (Merck, 70-230 mesh) e sistemas de eluição que variavam de hexano:acetato de etila (9:1) a 100% AcOEt. Os produtos também foram purificados por cristalização em CH₂Cl₂/hexano ou etanol.

Os espectros de RMN ¹H e ¹³C foram feitos no instrumento Varian modelo Unity Plus 300 MHz e 400 MHz na central analítica da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) utilizando clorofórmio deuterado (CDCl₃) como solvente.

Os espectros de infravermelho (pastilha de KBr), a análise elementar e massa de alta resolução (LCMS-IT-TOF da Shimadzu Liquid Chrom MS) utilizando metanol ou acetonitrila como solvente, foram feitos na Central Analítica do Departamento de Química Fundamental da UFPE.

Os pontos de fusão foram realizados no aparelho PFM II da BioSan. O aparelho de ultrassom utilizado para a realização das sínteses foi o Ultrasonic Cleaner Thornton Modelo T740 (40 kHz, 63W).

4.2- Ensaio biológico

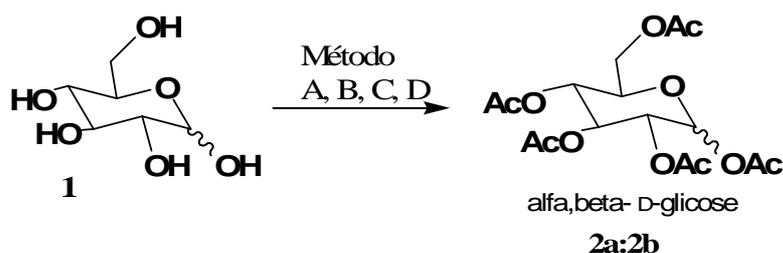
Em nosso estudo, a avaliação da atividade anti-inflamatória *in vivo* foi realizada empregando o modelo de inflamação aguda em camundongos. No ensaio realizado foram selecionados camundongos adultos albinos suíços machos (*Mus musculus*) provenientes do Biotério do Laboratório de Imunopatologia Keiso Asami (LIKA) da Universidade Federal de Pernambuco, pesando entre 25 a 30 g, em grupos de seis animais.

Todos os compostos foram suspensos em carboximetilcelulose 1% e a dose escolhida para administrar intraperitoneal nos camundongos albinos suíços machos, foi de 250 mg/kg, pela manhã. Outro grupo de animais recebeu 1% de CMC. Dois grupos positivos e outro grupo negativo foram separados para o teste anti-inflamatório, 250 mg/kg de aspirina, 250 mg/kg de ibuprofeno (Laboratório Teuto Brasileiro Ltda., Brasil) e 0,9 % de solução salina, respectivamente. A atividade anti-inflamatória foi determinada pelo método de Levy (1969). Carragenina (Sigma, St. Louis, EUA), 0,1 mL de uma solução a 1% em NaCl 0,9%, foi injetado através do tecido plantar da pata traseira direita

de cada camundongo, produzindo a inflamação. Depois de quatro horas, os animais foram sacrificados sob anestesia e as patas foram cortadas e pesadas. Os resultados foram analisados de acordo com o percentual de redução da inflamação. As diferenças da atividade anti-inflamatória entre o grupo controle e os grupos testes das várias drogas foram analisadas pelo test *t-student* para amostras independentes e $p < 0.05$ foi usado como critério de significância.

4.3. Síntese dos derivados da D-glicose e D-galactose

4.3.1. Síntese do 1,2,3,4,6-penta-O-acetil-D-glicopirranose (2)



A - Ac_2O , H_2SO_4 , 45 min., t.a., 90% ;

B-))) , Ac_2O , H_2SO_4 , 15 min., t.a., 897%

C - Ac_2O , I_2 , 60 min., t.a., 90% ;

D-))) , Ac_2O , I_2 , 10 min., t.a., 95%

Método A:

Pesou-se 5g (27,8 mmol) da D-glicose **1**, em erlenmeyer de 250 mL e adicionamos 30 mL de anidrido acético (Ac_2O), a mistura foi levada ao banho de ultrassom até solubilização; depois, ácido sulfúrico (0,75 mL) foi adicionado gota à gota, ficando sob agitação durante 45 minutos à temperatura ambiente. A mistura foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio e extraída com acetato de etila (3 x 30 mL). Após evaporação do solvente, obtivemos 9,64 g do composto **2** com rendimento de 90 %.

Método B:

Pesou-se 5g (27,8 mmol) da D-glicose **1**, em erlenmeyer de 250 mL e adicionamos 30 mL de anidrido acético (Ac_2O) e ácido sulfúrico em quantidade catalítica. Depois, submetemos a mistura por 15 minutos à irradiação por ultrassom. A mistura foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio e extraída com acetato de etila (3 x 30 mL). Obtivemos um sólido branco, que solidificou em hexano/AcOEt rendendo 9,61g (89%) da mistura alfa/beta da glicose penta-acetilada **2**.

Método C:

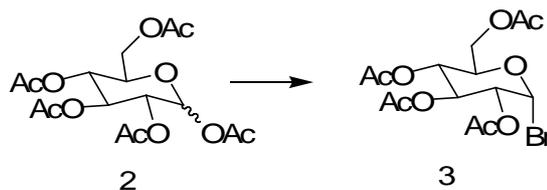
Em uma suspensão de D-glicose **1** (5,0 g; 27,8 mmol) em 25 mL de Ac_2O , foi adicionado 3,5 mol% de iodo (0,25 g; 1,0 mmol); depois a mistura foi agitada à temperatura ambiente. Após 1 hora, toda a glicose havia se dissolvido formando uma solução castanha escura. O acompanhamento da reação por CCD usando eluente hexano: acetato de etila 6:4 (v/v), mostrou o término da reação. A mistura reacional foi vertida em funil de separação contendo 90 mL de diclorometano (DCM) e foi lavada com uma solução de tiosulfato de sódio ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$) 20%. Em seguida, a mistura foi neutralizada com solução saturada de bicarbonato de sódio. Após separação, a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado, fornecendo um óleo amarelo claro que solidificou durante a secagem sob vácuo. O rendimento bruto da mistura foi de 90 % (9,73 g) do composto **2**.

Método D

A uma suspensão de D-glicose **1** (5,0 g; 27,8 mmol) em 25 mL de anidrido acético (Ac₂O) foi adicionado iodo (0,25 g; 1,0 mmol), depois a mistura foi irradiada por ultrassom durante 10 minutos à temperatura ambiente. O acompanhamento da reação por CCD usando eluente hexano: acetato de etila 6:4 (v/v), mostrou o término da reação. A mistura reacional foi vertida em funil de separação contendo diclorometano (DCM) e foi lavada com uma solução de tiosulfato de sódio (Na₂S₂O₃) 20%. Em seguida, a fase aquosa foi lavada (3 vezes) com DCM. As fases orgânicas foram reunidas e neutralizadas com solução saturada de bicarbonato de sódio. Após separação a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado, fornecendo um óleo amarelo claro que solidificou durante a secagem sob vácuo. O rendimento bruto da mistura foi de 95% (10,3 g: 27,7 mmol).

C₁₆H₂₂O₁₁ (MM 390 g/mol) (mistura α:β, 7:1): R_f 0,34 (hexano:acetato de etila, 7:3 v/v); Ponto de fusão 125-126°C (Lit.: 130-132 °C, LEMIEUX, 1963).; [α]_D²⁶ +104° (c 1, CH₂Cl₂). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ_{ppm} 1,98-2,15 (CH₃CO); 4,05-4,11 (H-5, H-6); 4,22-4,26 (H-6'); 5,05-5,14 e 5,42-5,47 (H-2, H-3, H-4); 5,69 (d; J_{1,2} 8,1 Hz; 1H; α-H); 6,30 (d; J_{1,2} 3,6 Hz; 1H; β-H).

4.3.2 - Síntese do brometo de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-glicopiranosila (3)



Método A: Ac_2O , HBr, 4h, t.a, 63%;

Método B: Ac_2O , HBr, 30 min., 25-30°C, 70%

Método A:

Em um balão de 250 mL preparou-se uma solução de HBr/AcOH (13 mL de ácido bromídrico 48% em 50 mL de anidrido acético) mantida resfriada em banho de gelo. Em outro balão de 250 mL solubilizou-se 5,0 g (12,82 mmol) de **2** em 30 mL de diclorometano. A solução foi resfriada e, em seguida, a solução de HBr/AcOH foi lentamente adicionada. Deixou-se a mistura reagente sob agitação magnética à temperatura ambiente por 4 horas. A mistura transferida para um erlenmeyer com gelo picado e, da solução resultante, extraiu-se com três porções de 30 mL de diclorometano. A fase orgânica foi lavada com água destilada gelada e em seguida neutralizada com uma solução saturada de bicarbonato de sódio gelada. Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro. A fase orgânica foi filtrada e concentrada em evaporador rotatório. Foi obtido 3,31 g (8,1 mmol) de um óleo amarelado correspondendo a um rendimento de 63% do composto **3**.

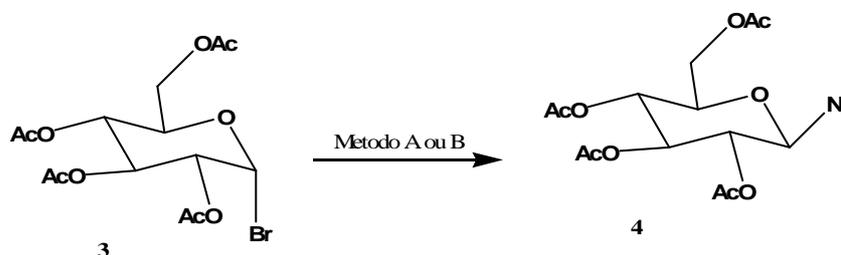
Método B:

Em um balão de 250 mL, foram pesados 5g (12,82 mmol) de **2**. Em um erlenmeyer de 125 mL, preparamos uma solução contendo 24 mL de anidrido

acético com 13 mL de HBr 48%, esta solução foi resfriada à 0°C e depois misturada lentamente ao composto **2** e submetida a energia de ultrassom por 30min, com a temperatura do banho controlada entre 25-30°C. A mistura foi neutralizada com solução saturada de bicarbonato de sódio gelada e extraída com acetato de etila (3 x 30 mL). Após evaporação do solvente a temperatura ambiente, obtivemos um óleo denso amarelado que tratado com éter etílico solidificou, sendo mantido sob refrigeração. Foram obtidos 3,68 g (70%) de **3**.

C₁₄H₁₉O₉Br (MM 410 g/mol): R_f 0,65 (hexano:acetato de etila, 7:3 v/v); o ponto de fusão entre 64-66°C (Lit. 88-89°C, LEMIEUX, 1963). A rotação específica $[\alpha]_D^{27} = +140$ ($c = 1$, CH₂Cl₂). Dados da literatura mostram uma rotação específica $[\alpha]_D^{27} = +109$ ($c = 1$, CHCl₃) (HUDSON, 1925).

4.3.3 Síntese da azida de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiransila (**4**)



Método A: Acetona, NaN₃, 6h., t.a, 91%

Método B:))) , Acetona, NaN₃, 30 min., t.a, 92%

MÉTODO A:

Em um balão de fundo redondo de 250 mL foram dissolvidos 5 g (12,16 mmol) do brometo de glicopiranosila **3** em 30 mL de acetona. Foi adicionada uma solução de 1 g (15,4 mmol) de azida de sódio em 15 mL de água destilada. Deixou-se a mistura sob agitação magnética à temperatura ambiente

por seis horas. Após o término da reação detectado por CCD (diclorometano/AcOEt, 6:4), após evaporação do solvente o resíduo aquoso obtido foi extraído com diclorometano (3 x 30 mL) e fase orgânica foi lavada com água destilada (3x 30 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e o solvente foi retirado em evaporador rotatório, fornecendo um sólido que foi cristalizado com álcool isopropílico. Foram obtidos 4,15 g (11,13 mmol, 91%) de **4**, como cristais incolores com ponto de fusão = 112-113°C. (Lit. 91,5-93°C, JARRAHPOUR *et al.*, 2004) e rotação específica $[\alpha]_D^{26} = -22,1$ ($c = 0,5$, CH₂Cl₂), (Lit. -15,0 $c = 1$, CHCl₃; (SABESAN e NEIRA, 1992). Infravermelho ($\nu_{\text{máx}}$, cm⁻¹): 2118 (N₃), 1737 (C=O), 1054 (C-O-C).

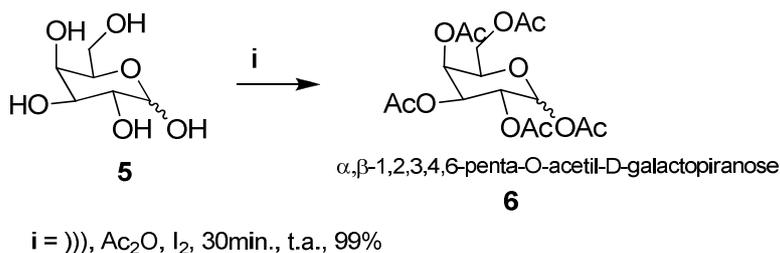
MÉTODO B:

Em um erlenmeyer de 125 mL foram adicionados 2g (4,87 mmol) de **3** e 20 mL de acetona, seguido de 0,5g (7,69 mmol) de azida de sódio (NaN₃) dissolvidos em 5 mL de água destilada. Deixou-se a mistura por 15 minutos sob irradiação por ultrassom à temperatura ambiente e ao final da reação reduzimos o volume em evaporador rotatório. Extraímos a fase orgânica com diclorometano (3x30 mL) e lavou-se com água destilada (3x30 mL). Foi obtido um óleo que cristalização em isopropanol forneceu um sólido cristalino com rendimento de 92 % (1,68g) do composto **4**.

C₁₄H₁₉N₃O₉ (MM 373 g/mol): R_f 0,25 (hexano:acetato de etila, 7:3 v/v); Ponto de Fusão 110-112°C; $[\alpha]_D^{26} = -22$ ($c 0,5$, CH₂Cl₂). IV ($\nu_{\text{máx}}$, cm⁻¹): 2118 (N₃), 1755 (C=O), 1372, 1240, 1058, 1038. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ_{ppm} 2,00; 2,02; 2,07; 2,09 (4 CH₃CO); 3,79 (ddd; J 2,4, 4,8 e 9,9 Hz; 1H, H-5); 4,16 (dd; J 2,4 e 12,6 Hz; 1H, H-6); 4,27 (dd; J 4,8 e 12,6 Hz; 1H, H-6'); 4,64 (d; J 9,0 Hz;

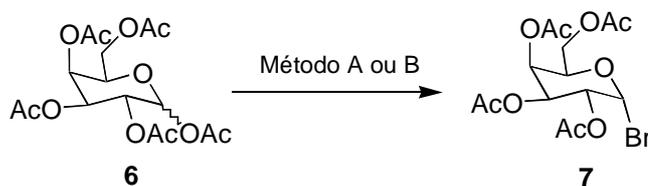
1H; H-1); 4,95 (dd; J 9,0; 9,0 Hz, 1H; H-2); 5,09 (dd; J 9,9; 9,6 Hz, 1H; H-4); 5,21 (dd; J 9,0; 9,6 Hz, 1H; H-3). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz): δ 20,5; 20,7; 61,6; 67,8; 70,6; 72,6; 74,0; 87,9; 169,2; 169,3; 170,1; 170,6.

4.3.4 Síntese do 1,2,3,4,6-penta-O-acetil-D-galactopiranosse (6)



Uma suspensão de D-galactose **5** (5,0 g; 27,8 mmol) em 25 mL de anidrido acético foi tratada com iodo (0,25 g; 1,0 mmol) e a mistura foi deixada sob irradiação de ultrassom à temperatura ambiente por 30 minutos. O acompanhamento da reação por CCD (hexano: acetato de etila, 6:4 v:v) mostrou a formação de apenas um ponto. A mistura reacional foi vertida em funil de separação contendo diclorometano e foi lavada com solução de tiosulfato de sódio ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$) 20%. Em seguida, a fase aquosa foi lavada 3 vezes com DCM. As fases orgânicas foram reunidas e neutralizadas com solução saturada de bicarbonato de sódio. Após secagem da fase orgânica com sulfato de sódio anidro e concentração da solução em evaporador rotatório, foi obtido um óleo amarelo claro. O rendimento do composto (**6**) foi de 99 % (10,3 g; 27,7 mmol;). $[\alpha]_{\text{D}}^{27} = +105,28^\circ$ ($c = 1$, CH_2Cl_2), Lit. $[\alpha]_{\text{D}}^{27} = +70^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3) (ZHANG, 2007).

4.3.5- Síntese do brometo de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-galactopiranosila (7)



Método A: Ac_2O , HBr, 210min., t.a, 59% ;

Método B: Ac_2O , HBr, 30min., 25-30°C, 68 %

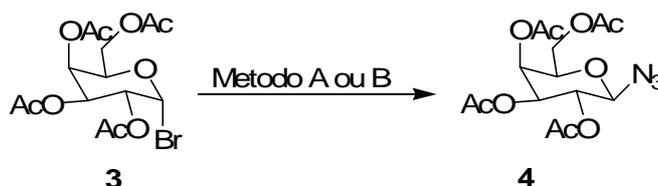
MÉTODO A:

Em um balão de fundo redondo de 250 mL preparou-se uma solução de ácido bromídrico em anidrido acético pela adição gota a gota de 12,5 mL de ácido bromídrico 48% p/p a 50 mL de anidrido acético, resfriado em banho de gelo. Em outro balão de 250 mL solubilizou-se 5,0 g (12,81 mmol) de (6) em 30 mL de diclorometano. A solução foi resfriada, e, em seguida, adicionou-se, gota a gota, sob agitação magnética, a solução de ácido bromídrico em anidrido acético. Deixou-se a mistura reagente sob agitação magnética à temperatura ambiente por 3,5 h. A reação foi acompanhada por CCD (eluente: diclorometano/acetato de etila, 6:4 v/v). Verteu-se a mistura reagente em um erlenmeyer com gelo pilado, transferiu-se a solução resultante para um funil de separação e extraiu-se com duas porções de 50 mL de diclorometano. A fase orgânica foi lavada com três porções de 40 mL de uma solução gelada saturada de bicarbonato de sódio, e com quatro porções de 40 mL de água destilada até pH neutro. A fase orgânica foi tratada com sulfato de sódio anidro e depois filtrada e concentrada em evaporador rotatório. Foi obtido 3,31 g (8,49 mmol) de um óleo denso amarelado, correspondendo a um rendimento de 59% de 7.

Método B:

Em um balão de 250 mL, foram pesados 5g (12,82 mmol) de (6). Em um erlenmeyer de 125 mL, preparamos uma solução contendo 24 mL de anidrido acético com 13 mL de HBr 48%, esta solução foi resfriada à 0°C e depois misturada lentamente ao composto 6 e submetida a energia de ultrassom por 30min, com a temperatura do banho controlada entre 25-30°C. Após o término da reação, adicionamos 2g de acetato de sódio anidro e deixou-se sob agitação por 30 minutos. Após neutralização, a mistura foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio e extraída com acetato de etila (3 x 30 mL). Após evaporação do solvente obtivemos um óleo denso amarelado, sendo mantido sob refrigeração. Foram obtidos 3,56 g (68%) de 7.

A rotação específica $[\alpha]_D^{26} = +140$ ($c = 1$, CH_2Cl_2). A literatura relata $[\alpha]_D = +156^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3) (SRIVASTAVA, 1959).

4.3.6 Síntese da azida de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosila (8)

Método A: Acetona, NaN_3 , 6h., t.a, 88%.

Método B:), Acetona, NaN_3 , 30min., t.a, 88%.

MÉTODOS A:

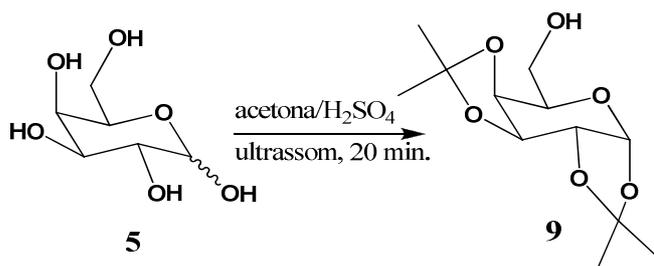
Em um balão de fundo redondo de 250 mL foram dissolvidos 5 g (12,16 mmol) do brometo de galactopiranosila 7 em 30 mL de acetona. Foi adicionada uma solução de 1 g (15,4 mmol) de azida de sódio dissolvidos em 15 mL de

água destilada. Deixou-se a mistura sob agitação magnética à temperatura ambiente por 6h. Após o término da reação, detectado por CCD (diclorometano:acetato de etila, 6:4), a mistura foi vertida em cápsula de porcelana e o solvente evaporada sob ventilação. O resíduo aquoso obtido foi extraído com diclorometano (3 x 30 mL) e a fase orgânica foi lavada com água destilada (3x 30 mL). A fase orgânica foi tratada com sulfato de sódio anidro e o solvente foi evaporado em evaporador rotatório e fornecendo um óleo denso amarelado. Foram obtidos 3,98 g (88%) de **8**.

MÉTODO B:

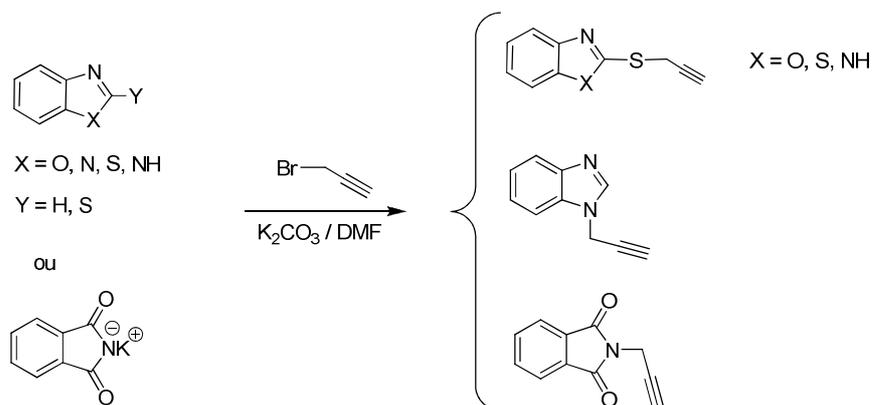
Foi adotado o mesmo procedimento inicial do método A. Em seguida, deixou-se a mistura sob irradiação de ultrassom à temperatura ambiente por 30 minutos. Após o término da reação a mistura reagente foi vertida em cápsula de porcelana e a acetona evaporada sob ventilação. O resíduo aquoso obtido foi extraído com diclorometano (3 x 30 mL) e fase orgânica foi lavada com água destilada (3x 30 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e o solvente foi evaporado em evaporador rotatório, fornecendo um óleo denso amarelado do composto **8**, com rendimento de 88% (4,15 g; 11,13 mmol;). Rotação óptica $[\alpha]_D^{26} = -19,2^\circ$ ($c = 1$, CH_2Cl_2), Lit. $[\alpha]_D^{27} = -16,9^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3) (ZHANG, 2007).

4.3.7 - Síntese do derivado diisopropilideno galactose (9)



Em um erlenmeyer de 125 mL foi pesar 500 mg (2,77 mmol) de **4** e adicionou-se 20 mL de acetona e quantidade catalítica de ácido sulfúrico; depois, submetemos a mistura por 20 minutos à irradiação de ultrassom. Finalizada a reação, a mistura foi lavada com solução de bicarbonato de sódio, e extraída com acetato de etila (3x10 mL). Foram obtidos 0,34g de **9** de um óleo amarelado com rendimento de 97%. Rotação óptica $[\alpha]_D^{26} = -52^\circ$ ($c = 1$, CH₂Cl₂), Lit. $[\alpha]_D^{27} = -55,3^\circ$ ($c = 3,5$, CHCl₃) (ZHAO *et al.*, 2008).

4.3.8 – Síntese dos benzoeterocíclicos propargílicos (A₁-A₅)



Método A:

Para um balão de 50 mL foi transferido 1 mmol dos benzoeterocíclicos **A1-A5**, 1,5 mmol do brometo propargílico, dissolvidos em 5 mL de DMF e 1 mmol de carbonato de potássio (K₂CO₃). A reação foi deixada sob agitação e

temperatura ambiente (t.a.) durante 20 h. O final da reação foi acompanhado por CCD (Hex: AcOEt, 1:1). Depois a mistura foi lavada com água e extraída com DCM. A fase orgânica foi tratada com Na₂SO₄ anidro e o solvente evaporado. Para preparar o composto A₂ não é necessário o uso do carbonato de potássio.

Método B:

Para um balão de 50 mL foi transferido 1 mmol dos benzoeterocíclicos A₁-A₅, 1,5 mmol do brometo propargílico, dissolvidos em 5 mL de DMF/DCM e 1 mmol de carbonato de potássio (K₂CO₃). A reação foi deixada sob energia de ultrassom a temperatura ambiente (t.a.) num tem que variou entre 20 minutos e 60 minutos. O final de cada reação foi acompanhado por CCD (Hex: AcOEt, 1:1). Depois a mistura foi lavada com água e extraída com DCM. A fase orgânica foi tratada com Na₂SO₄ anidro e o solvente evaporado, obendo-se um produto sólido com rendimento entre 55 a 83%. Para preparar o composto A₂ não é necessário o uso do carbonato de potássio.

Composto A₁: P.f.= 47-49 °C; IV (ν/cm⁻¹): 3264, 2970, 2125, 1504, 1452; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 3,32 (t, *J*= 3,0 Hz, 1H), 4,22 (d, *J*= 3,6 Hz, 2H), 7,31-7,39 (m, 2H), 7,65-7,71 (m, 2H); RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 20,32 (CH₂); 74,64 (HC≡); 79,29 (C≡C); 110,35 (β-C_{Ar}-O); 118,50 (β-C_{Ar}-N); 124,55; 124,78; 141,20 (C_{Ar}-N); 151,40 (C_{Ar}-O); 162,78 (C=N).

Composto A₂: P.f.= 141-143 °C; R_f = 0,5 (acetato de etila:hexano, 3:7); IV (ν/cm⁻¹): 3293, 2965, 2115, 1769, 1715, 1469, 1429; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 2,23 (t, *J*= 2,4 Hz, 1H), 4,45 (d, *J*= 2,4 Hz, 2H), 7,74 (dd, *J* = 3,3 e 5,7 Hz, 2H, Ftalimida), 7,88 (dd, *J* = 3,0 e 5,7 Hz, 2H, Ftalimida); RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃): δ = 26,94; 71,47; 77,11; 123,55; 131,21; 166,97.

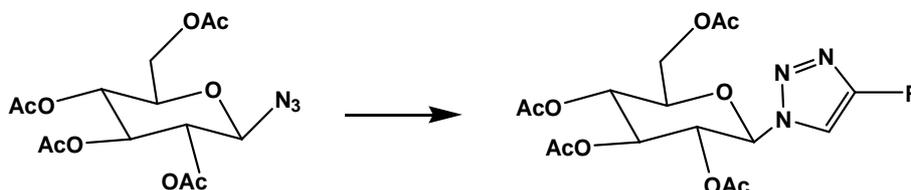
Composto A₃: óleo; IV (cm⁻¹): 3176, 3099, 2113, 1751 (fraco), 1500, 1458; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,52 (t, *J*= 2,8 Hz, 1H), 4,99 (d, *J*= 2,8 Hz, 2H, CH₂-Het), 7,32-

7,39 (m, 2H), 7,52 (dd, $J = 1,6$ e $6,4$ Hz, 1H), 7,85 (dd, $J = 1,6$ e $6,4$ Hz, 1H), 8,27 (s, 1H, N=CH); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 34,89$; 75,21; 75,64; 109,94, 120,02; 123,11; 123,69; 134,50; 142,07; 142,50.

Composto A₄: P.f.= 128-130 °C; $R_f = 0,5$ (acetato de etila:hexano, 2:8); IV (cm^{-1}): 3272, 2977, 2121, 1655, 1454, 1426, 1391; RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 3,26$ (t, $J = 2,4$, 1H), 4,25 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H), 7,39 (ddd, 1H, $J = 1,5$, 8,1 e 8,1 Hz), 7,50 (ddd, 1H, $J = 1,5$, 7,8 e 7,8 Hz), 7,90 (dd, $J = 0,6$ e 8,1 Hz, 1H), 8,06 (dd, $J = 1,5$ e 8,1 Hz, 1H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 21,06$ (CH_2); 74,73 ($\text{HC}\equiv$); 79,35 ($\text{C}\equiv\text{C}$); 121,35; 121,95; 124,69; 126,49; 134,87 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-NH}$); 152,55 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-N}$); 165,05 ($\text{C}=\text{N}$).

Composto A₅: P.f.= 40-42 °C; $R_f = 0,7$ (acetato de etila:hexano, 3:7); IV (cm^{-1}): 3272, 2965, 2121, 1453, 1425, 1390; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2,30$ (t, $J = 2,4$, 1H), 4,14 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H), 7,32 (dd, $J = 1,5$ e 7,5 Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 1,5$ e 7,5 Hz, 1H), 7,76 (ddd, $J = 0,6$; 1,5 e 8,1 Hz, 1H), 7,91 (ddd, $J = 0,6$; 1,5 e 8,1 Hz, 1H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 21,54$ (CH_2); 72,28 ($\text{HC}\equiv$); 78,25 ($\text{C}\equiv\text{C}$); 121,05; 121,76; 124,51; 126,14; 135,41 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-NH}$); 152,95 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-N}$); 164,55 ($\text{C}=\text{N}$).

4.3.9- Síntese dos 1,2,3-Triazóis-Carboidratos (11-17)



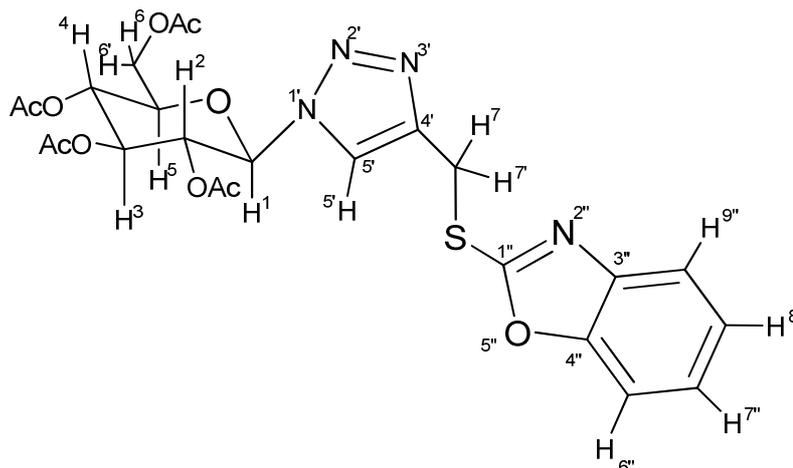
A um mistura de 10 mol% de Et_3N e 1,2 mmol do heterociclo-alcino **A₁-A₇**, foi adicionado 1 mmol de azida de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosila **4** e 10 mol% de CuI . A mistura foi submetida à irradiação de ultrassom à temperatura ambiente por um tempo determinado. O término da reação foi confirmado pela análise de CCD. A mistura foi diluída com 25 mL de água gelada, e extraída com CH_2Cl_2 (3x15 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio e seca com sulfato de sódio anidro. A evaporação do solvente e purificação por cromatografia forneceu os

correspondentes 1,2,3-triazóis-carboidratos **11-17**. Os dados analíticos e espectroscópicos estão descritos no item 5.

5 – DADOS ANALÍTICOS E ESPECTROSCÓPICOS

5.1-(Anexos 1 e 2)

1'-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosil)-4'-metil-(benzoxazol-2-il-sulfonil)-1*H*-1,2,3-triazol (**11**)



Rendimento: 88%; sólido branco; P.f = 161-162°C; $[\alpha]_D^{26} = -25,7$ ($c = 1$, CH_2Cl_2).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): 1,75 (s, CH_3CO), 2,0 (s, CH_3CO), 2,03 (s, CH_3CO), 2,05 (s, CH_3CO), 3,97 (ddd, 1H, H_5 , $J = 2,0$; 4,8 e 10 Hz), 4,11 (dd, 1H, H_6 , $J = 1,6$ e 12,8 Hz), 4,25 (dd, 1H, H_6' , $J = 4,8$ e 12,8 Hz), 4,57-4,67 (2d, 2H, $J = 14,8$ Hz, CH_2 -Het), 5,21 (dd, 1H, H_4 , $J = 9,2$ e 10 Hz), 5,35-5,55 (m, 2H, H_3 e H_4), 5,83 (d, 1H, H_1 , $J_{1,2} = 9,2$ Hz), 7,23-7,32 (m, 2H, $\text{H}_{\text{aromático}}$), 7,40 (dd, 1H, $\text{H}_{\text{aromático}}$, $J = 0,8$ e 7,6 Hz), 7,64 (d, 1H, $\text{H}_{\text{aromático}}$, $J = 7,6$ Hz), 7,9 (s, 1H, $\text{H}_{\text{triazol}}$).

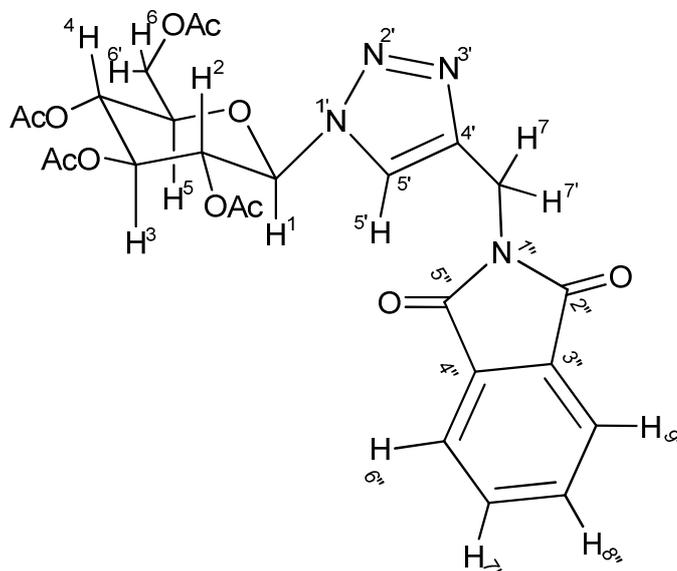
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): 170,43; 169,85; 169,29; 168,72; 163,91 ($\text{C}=\text{N}$); 152,05 ($\text{C}_{\text{Ar}}-\text{O}$); 144,34 (C_4'); 141,75 ($\text{C}_{\text{Ar}}-\text{N}$); 124,32; 124,04; 121,28 (C_5'); 118,59; 109,97 ($\beta\text{-C}_{\text{Ar}}-\text{O}$); 85,67 (C_1); 75,09; 72,59; 70,10; 67,61; 61,44; 26,60 (CH_2 -Het); 20,61; 20,58; 20,46; 20,43.

Análise Calculada ($\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$): C, 51,24; H, 4,66; N, 9,96; S, 5,70.

Encontrado: C, 51,04; H, 4,77; N, 9,74; S, 6,15.

5.2- (Anexos 3 e 4)

1'-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosil)-4'-(*N*-metil-ftalimida)-1*H*-1,2,3-triazol (12)



Rendimento: 63%; sólido branco; P.f = 131-134°C; $[\alpha]_D^{26} = -22$ ($c = 1$, CH_2Cl_2).

RMN¹H (CDCl₃, 400 MHz): 1,83 (s, CH₃CO), 2,01 (s, CH₃CO), 2,05 (s, CH₃CO), 2,07 (s, CH₃CO), 3,96 (ddd, 1H, H₅, $J = 2,4; 4,8$ e $10,0$ Hz), 4,11 (dd, 1H, H₆, $J = 2,0$ e $12,8$ Hz), 4,27 (dd, 1H, H_{6'}, $J = 4,8$ e $12,8$ Hz), 5,00 (2d, 2H, CH₂-Het, $J = 15,2$ Hz), 5,20 (dd, 1H, H₄, $J = 9,6$ e $10,0$ Hz), 5,35-5,42 (m, 2H, H₂ e H₃), 5,83 (d, 1H, H₁, $J_{1,2} = 8,8$ Hz), 7,70-7,72 (dd, 2H, ftalimida, $J = 3,2$ e $5,6$ Hz), 7,83 (s, 1H, H_{triazol}), 7,84-7,87 (dd, 2H, ftalimida, $J = 3,2$ e $5,6$ Hz). **RMN¹³C (CDCl₃, 100 MHz):** 170,45; 169,83; 169,24; 168,79; 167,50; 143,49 (C_{4'}); 134,11; 132,03; 123,47; 121,34 (C_{5'}); 85,71 (C_{1'}); 75,16; 72,62; 70,21; 67,67; 61,49; 32,92 (CH₂-Het); 20,67; 20,49; 20,47; 20,09.

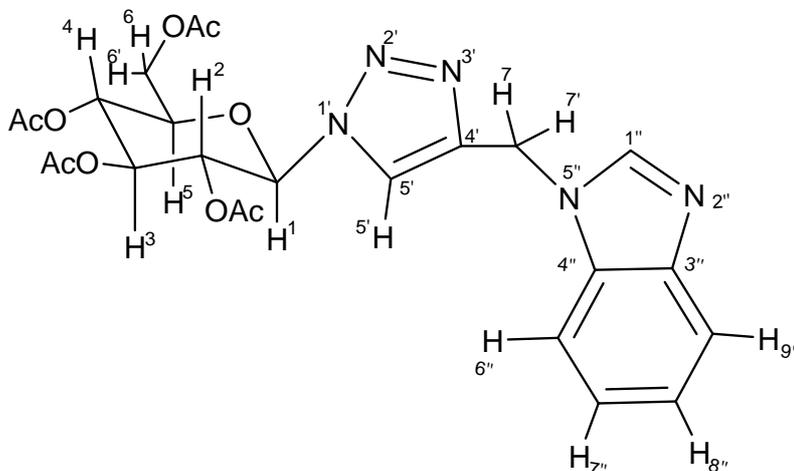
Análise Calculada (C₂₅H₂₆N₄O₁₁)-0,45C₆H₁₂-0,75H₂O: C, 54,55; H, 5,44; N, 9,19. **Encontrado:** C, 54,64; H, 5,38; N, 9,08.

m/z LC-MS [(C₂₅H₂₆N₄O₁₁)+H] calculada: 559,1676; **encontrada:** 559,1571.

5.3- (Anexos 5 e 6)

1'-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosil)-4'-(*N*-metil-benzimidazol)-1*H*-1,2,3-triazol

(13)



Rendimento: 88%; sólido branco; P.f= 182-184°C; $[\alpha]_D^{26} = -21,5$ ($c = 1$ CH₂Cl₂).

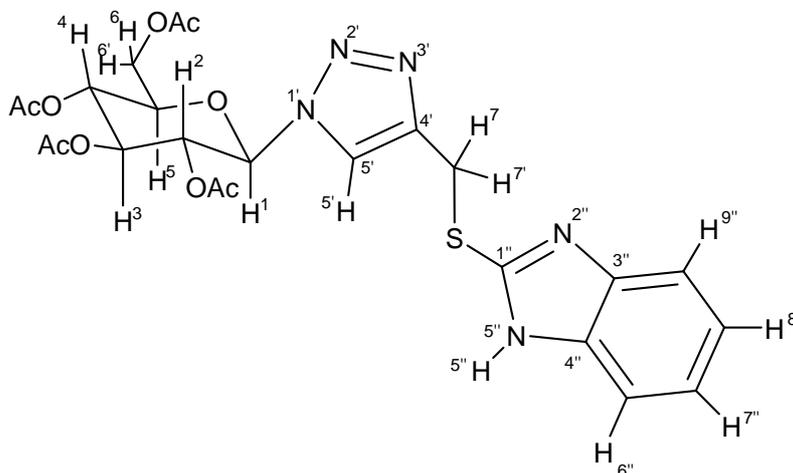
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 1,78 (s, CH₃CO), 1,99 (s, CH₃CO), 2,02 (s, CH₃CO), 2,03 (s, CH₃CO), 3,96 (dd, 1H, H₅, $J = 3,6$ e 10 Hz), 4,09 (dl, 1H, H₆, $J = 12,6$ Hz), 4,25 (dd, 1H, H_{6'}, $J = 4,6$ e $12,6$ Hz), 5,17 (dd, 1H, H₄, $J = 9,6$ e $9,6$ Hz), 5,29-5,40 (m, 2H, H₂ e H₃), 5,48 (sl, 2H, CH₂-Het), 5,81 (d, 1H, H₁, $J_{1,2} = 8,8$ Hz), 7,25-7,64 (m, 5H, H_{arom}), 7,86 (s, 1H, H_{triazol}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): 170,39; 169,77; 169,24; 168,81; 161,39 (C=N); 143,35 (C_{4'} e C_{Ar-N}); 123,36; 122,33; 120,82(C_{5'} e C_{Ar-N}); 109,70 (β-C_{Ar-N}); 85,79 (C₁); 75,19; 72,30; 70,25; 67,54; 61,35; 20,65; 20,58; 20,49; 20,46; 20,42 (CH₂-Het e 4CH₃CO).

Análise Calculada (C₂₄H₂₇N₅O₉): C, 54,44; H, 5,14; N, 13,23. **Encontrado:** C, 54,71; H, 5,47; N, 12,91.

5.4–(Anexos 7 e 8)

1'-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosil)-4'-metil-(benzimidazol-2-il-sulfonil)-1*H*-1,2,3-triazol (14)



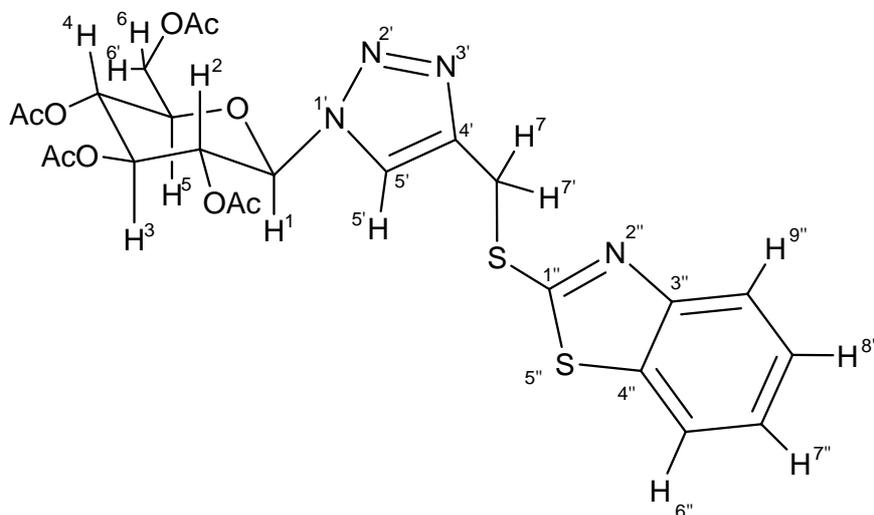
Rendimento: 95%; sólido castanho; P.f= 156-158°C; $[\alpha]_D^{26} = -20,8$ ($c = 1$ CH₂Cl₂).

RMN¹H (CDCl₃, 400MHz): 1,75 (s, CH₃CO), 1,78 (sl, 1H, NH), 2,00 (s, CH₃CO), 2,02 (s, CH₃CO), 2,04 (s, CH₃CO), 3,97 (ddd, 1H, H₅, $J = 2,8, 5,0$ e $8,4$ Hz), 4,1 (dd, 1H, H₆, $J = 1,6$ e $13,0$ Hz), 4,25 (dd, 1H, H_{6'}, $J = 4,8$ e $13,0$ Hz), 4,68 (2d, 2H, CH₂-Het, $J = 14,8$ Hz), 5,20 (dd, 1H, H₄, $J = 9,2$ e $9,6$ Hz), 5,34-5,43 (m, 2H, H₂ e H₃), 5,82 (d, 1H, H₁, $J = 8,8$ Hz), 7,28-7,32 (m, 1H, H_{arom}), 7,40-7,44 (dd, 1H, H_{arom}, $J = 1,2$ e $8,0$ Hz), 7,74 (d, 1H, H_{arom}, $J = 7,6$ Hz), 7,85 (s, 1H, H_{triazol}), 7,90 (d, 1H, H_{arom}, $J = 8,0$ Hz). **RMN¹³C (CDCl₃, 100 MHz):** 170,40; 169,83; 169,26; 168,68; 165,38 (C=N); 152,92 (C_{Ar}-N); 144,66 (C_{4'}); 135,39 (C_{Ar}-NH), 126,03 (C₅); 124,35; 121,58; 121,29; 121,01; 85,60; 75,03; 72,58; 69,97; 67,58; 61,41; 27,46 (CH₂-Het); 21,52; 20,42; 19,99; 19,84.

Análise Calculada (C₂₄H₂₇N₅O₉S)-0,25C₆H₁₂: C, 52,57; H, 5,19. **Encontrado:** C, 52,39; H, 4,95.

5.5- (Anexos 9 e 10)

1'-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosil)-4'-metil-(benzotiazol-2-il-sulfonil)-1*H*-1,2,3-triazol (15)



Rendimento: 69%; sólido branco; P.f = 152-153°C; $[\alpha]_D^{26} = -17,7$ ($c = 1$, CH_2Cl_2).

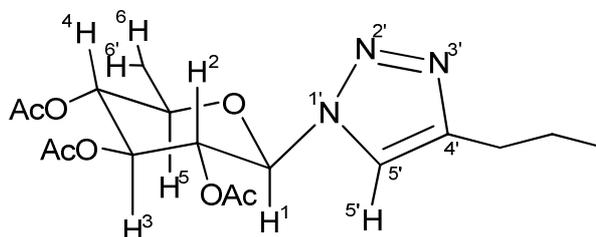
RMN¹H (CDCl₃, 400MHz): 1,69 (s, CH₃CO), 1,95 (s, CH₃CO), 1,97 (s, CH₃CO), 2,00 (s, CH₃CO), 3,96 (ddd, 1H, H₅, $J = 2,0, 4,8$ e $10,0$ Hz), 4,07 (dl, 1H, H₆, 12,4 Hz), 4,21 (dd, 1H, H_{6'}, $J = 4,8$ e $12,4$ Hz), 4,64 (2d, 2H, CH₂-Het, $J = 14,4$ Hz), 5,21 (dd, 1H, H₄, $J = 9,6$ e $9,6$ Hz), 5,38 (m, 2H, H₂ e H₃), 5,82 (d, 1H, H₁, $J = 8,8$ Hz), 7,24 (dd, 1H, H_{arom}, $J = 7,6$ e $8,0$ Hz), 7,37 (dd, 1H, H_{arom}, $J = 7,6$ e $7,6$ Hz), 7,70 (d, 1H, H_{arom}, $J = 8,0$ Hz), 7,84-7,87 (m, 2H, H_{triazol} e H_{arom}).

RMN¹³C (CDCl₃, 100MHz): 170,21; 169,5; 169,12; 168,50; 165,26 (C=N); 152,75 (C_{Ar-N}); 144,42 (C_{4'}); 135,21 (C_{Ar-S}); 125,88 (C_{5'}); 124,21; 121,41; 121,27; 120,88; 85,40 (C₁); 74,78; 72,45; 69,90; 67,48; 61,31; 27,35 (CH₂-Het); 20,40; 20,31; 20,28; 19,76.

m/z LC-MS [(C₂₄H₂₆N₄O₉S₂)+H] calculada: 579,1219; encontrada: 579,1058.

5.6- (Anexos 11 e 12)

1-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetil- β -D-glicopiranosil)-4-propil-1*H*-1,2,3-triazol (16)



Rendimento: 96%; sólido amarelado; P.f = 153-155°C; $[\alpha]_D^{26} = -32,8^\circ$ ($c = 1$, CH_2Cl_2).

RMN¹H (CDCl₃, 400MHz): 0,91 (t, 3H, CH₃, $J = 7,2$ Hz), 1,65 (m, 2H, CH₂), 1,81 (s, CH₃CO), 1,98 (s, CH₃CO), 2,02 (s, CH₃CO), 2,03 (s, CH₃CO), 2,65 (t, 2H, CH₂-Het, $J = 7,6$ Hz), 3,99 (ddd, 1H, H₅, $J = 1,6, 4,4$ e $10,0$ Hz), 4,10 (dl, 1H, H₆, $J = 12,8$ Hz), 4,26 (dd, 1H, H_{6'}, $J = 4,8$ e $12,8$ Hz), 5,21 (dd, 1H, H₄, $J = 9,2$ e $9,6$ Hz), 5,35-5,43 (m, 2H, H₂ e H₃), 5,83 (d, 1H, H₁, $J = 8,8$ Hz), 7,49 (s, 1H, H_{triazol}).

RMN¹³C (CDCl₃, 100MHz): 170,37; 169,77; 169,27; 168,79; 148,84 (C_{4'}); 118,82 (C_{5'}); 85,47 (C₁); 74,89; 72,42; 70,12; 67,68; 61,49; 27,43 (CH₂-Het); 22,27 (CH₂); 20,54; 20,41; 20,38, 19,99; 13,46 (CH₃).

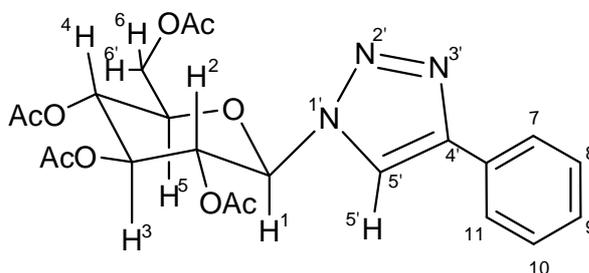
Análise Calculada (C₁₉H₂₇N₃O₉)-0,55H₂O: C, 50,56; H, 6,28; N, 9,31.

Encontrado: C, 50,91; H, 6,70; N, 9,18.

m/z LC-MS [(C₁₉H₂₇N₃O₉)+H] calculada: 442,1826; **encontrada:** 442,1759.

5.7 – (Anexos 13 e 14)

1'-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosil)-4'-fenil-1*H*-1,2,3-triazol (17)



Rendimento: 79%; sólido branco; P.f = 189-193°C; $[\alpha]_D^{26} = -19^\circ$ ($c = 1$, CH_2Cl_2).

RMN¹H (CDCl₃, 400MHz): 1,87 (s, CH₃CO), 2,03 (s, CH₃CO), 2,07 (s, CH₃CO), 2,08 (s, CH₃CO), 4,04 (ddd, 1H, H₅, $J = 2,0, 4,2$ e $10,0$ Hz), 4,16 (dd, 1H, H₆, $J = 2,0$ e $12,4$ Hz), 4,32 (dd, 1H, H_{6'}, $J = 4,8$ e $12,8$ Hz), 5,26; 5,43; 5,52 (3dd, 3H, H₂, H₃, H₄, $J = 9,2; 9,2; 9,6$ Hz), 5,93 (d, 1H, H₁, $J = 9,2$ Hz), 7,34(dd, 1H, H_{arom}, $J = 7,2$ e $7,6$ Hz), 7,42 (dd, 2H, H_{arom}, $J = 7,2$ e $8,0$ Hz), 7,83 (d, 2H, H_{arom}, $J = 7,2$ Hz), 8,01 (s, 1H, H_{triazol}).

RMN¹³C (CDCl₃, 100MHz): 170,35; 169,74; 169,23; 168,81; 148,22 (C_{4'}); 129,72 (C_{5'}); 128,73; 128,41; 125,74; 117,92; 85,54 (C₁); 74,92; 72,60; 70,07; 61,44; 20,55; 20,41; 20,37; 20,04.

6 - REFERÊNCIAS

ALVAREZ, R.; VELAZQUEZ, S.; SAN-FELIX, A.; AQUARO, S.; CLERCQ, E.D.; PERNO, C.-F.; KARLSSON, A.; BALZRINI, J.; CAMARAZA, M.J.; 1,2,3-Triazole-[2,5-Bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)- β -D-ribofuranosyl]-3'-spiro-5''-(4''-amino-1'',2''-oxathiole 2'',2''-dioxide) (TSAO) Analogs: Synthesis and Anti-HIV-1 Activity. *J. Med. Chem.*, v.37, p.4185-4194, 1994.

ASANO, K.; MATSUBARA, S.; Design of Reaction Media for Nucleophilic Substitution Reactions by Using a Catalytic Amount of an Amphiphilic Imidazolium Salt in Water. *Heterocycles*, V.80, p.989-1002, 2010.

BARBOSA, F. C. G.; DE OLIVEIRA, R. N.; Synthesis of a New Class of Triazole-linked Benzoheterocycles via 1,3-Dipolar Cycloaddition. *J. Braz. Chem. Soc.*, v.22, p.592-597, 2011.

BARBOZA, J. C. S.; SERRA, A. A.; Ultra-som(I): Influência do Ultra-som na Química. *Quím. Nova*, v.15, p.302-315, 1992.

BOGNAR, B.; KALAI, T.; HIDEG, K.; Synthesis of Benzimidazoles Condensed with, or linked to, Nitroxides or Heterocyclic. *Synthesis*, v.15, p. 2439-2445, 2008.

BOKOR, E. DOCSA, T.; GERGELY, P.; SOMSÁK, L.; Synthesis of 1-(D-Glucopyranosyl)-1,2,3-Triazoles and Their Evaluation as Glycogen Phosphorylase Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, v.18, p.1171-1180, 2010.

BUTERA, A. P.; FILHO, J.D.S.; CARVALHO, D. T.; FIGUEIREDO, R. C.; FARIA, L.C.A.; NUNES, M. A.; PRADO, M.A.F.; ALVES, R. J.; ANDRADE, M.H.G.; SILVA, K.T.S.; Synthesis of Amides and Sulfonamides of b-D-galactopyranosylamine and b-lactosylamine and Evaluation of their Interactions with the Lectins from *Erythrina cristagalli* and *Ricinus communis*. *Quim. Nova*, v.30, p.1267-1274, 2007.

CELLA, R.; STEFANI, H.A.; Ultrasound in Heterocycles Chemistry. *Tetrahedron*, v.65, p.2619-2641, 2009.

COLLINS, P. M.; FERRIER, R. J.; Monosaccharides: Their Roles in Natural Products. Chichester: John Wiley; Sons, p.574, 1995.

COREY, E.J.; CZAKÓ, B.; KÜRTI, L. Molecules and Medicine. John Wiley; Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, 2007.

CUNHA, A. C.; FIGUEIREDO, J. M.; TRIBUTINO, J. L. M.; MIRANDA, A. L. P.; CASTRO, H. C.; ZINGALI, R. B.; FRAGA, C. A. M.; DE SOUZA, M. C. B. V.; FERREIRA, V. F.; BARREIRO, E. J.; Antiplatelet properties of novel N-

substituted-phenyl-1,2,3-triazole-4-acylhydrazone derivatives. *Bioorg. Med. Chem.*, v.11, p.2051-2059, 2003.

DA SILVA, F. C.; CECILIA M.B.V.S.; FRUGULHETTI, I.I.P.; CASTRO, H. C.; SOUZA, S.L.O.; SOUZA, T. M. L.; RODRIGUES, DI.Q.; SOUZA, A.M.T.; ABREU, P. A.; PASSAMANI, F.; RODRIGUES, C. R.; FERREIRA, V.F.; Synthesis, HIV-RT Inhibitory Activity and SAR of 1-Benzyl-1H-1,2,3-Triazole Derivatives of Carbohydrates *Eur. J. Med. Chem.*, v.44, p.373-383, 2009.

DAVIDSON, R. S. In *Sonochemistry: the Uses of Ultrasound in Chemistry*; Ed.; The Royal Society of Chemistry; Cambridge, cap. 6, p.69, 1990.

DEDOLA, S.; HUGHES, D. L.; NEPOGODIEV, S. A.; REJZEK, M.; FIELD, R. A.; Synthesis of α - and β -D-Glucopyranosyl Triazoles by CuAAC 'Click Chemistry': Reactant Tolerance, Reaction Rate, Product Structure and Glucosidase Inhibitory Properties. *Carbohydr. Res.*, v.345, p.1123-1134, 2010.

DENG, S.; GANGADHARMATH, U.; CHANG, C.-W. T.; Sonochemistry: A Powerful Way of Enhancing the Efficiency of Carbohydrate Synthesis. *J. Org. Chem.*, v.71, p.5179-5185, 2006.

DIAS, L. C.; DESSOY, M. A.; SILVA, J. J. N.; THIEMANN, O.; OLIVA, G.; ANDRICOPULO, A. D. Quimioterapia da Doença de Chagas: Estado da Arte e Perspectivas no Desenvolvimento de Novos Fármacos. *Quim. Nova*, v.32, p.2444-2457, 2009.

DONG, H.; PEI Z.; BYSTRÖM, S.; RAMSTRÖM, O.; Reagent-Dependent Regioselective Control in Multiple Carbohydrate Esterifications. *J. Org. Chem.*, v.72, p.1499-1502, 2006.

EDWARD, J.T.; *Stability of Glycosides to Acid Hydrolysis. Chemistry & Industry* (London, United Kingdom), p.1102-1104, 1955.

EL MONCEF, A.; EL HADRAMI, E.M.; BEN-TAMA, A.; ARELLANO, C.R.; ZABALLOS-GRACIA, E.; STIRIBA, S.-E.; Synthesis and Characterization of New 1,4 and 1,5-Disubstituted Glucopyranosyl 1,2,3-Triazole by 1,3-Dipolar Cycloaddition. *J. Mol. Structure*, v.929, p.926-929, 2009.

FERREIRA, V. F.; SOUZA, M. C. B. V.; FERREIRA, M. L. G.; CUNHA, A. C.; Heterociclos Contendo o Núcleo Triazólico: Métodos de Síntese, Reatividade e Atividade Biológica. *Cadernos do Instituto de Química-UFRJ*; Pinto, A. C.; Bicca, R. A., eds., 1999.

FRANCO, C. F. J.; JORDÃO, A. K.; FERREIRA, V. F.; PINTO, A. C.; DE SOUZA, M. C. B. V.; RESENDE, J. A. L. C.; CUNHA, A. C.; Synthesis of New 2-Aminocarbohydrate-1,4-Naphthoquinone Derivatives Promoted by Ultrasonic Irradiation. *J. Braz. Chem. Soc.*, v.22, p.187-193, 2011.

FU, X.; ALBERMANN, C.; JIANG, J.; LIAO, J.; ZANG, C.; THORSON, J.S.; Antibiotic optimization via in vitro glycorandomization. *Nature Biotechnology*, v.21, p.1467-1469, 2003.

GOTHELF, K.V., JØRGENSEN, K.A.; Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions. *Chem. Rev.*, v.98, p.863-909, 1998.

GNIN, M.J.; ALWINE, D.A.; ANDERSON, D.J.; BARBACHYN, M.R.; EMMERT, E.; GARMON, S.A.; GRABER, D.R.; GREGA, K.C.; HESTER, J.B.; HUTCHINSON, D.K.; MORRIS, J.; REISCHER, R.J.; FORD, C.W.; ZURENKO, G.E.; HAMEL, J.C.; SCHAADT, R.D.; STAPERT, D.; YAGI, B.H.; Substituent Effects on the Antibacterial Activity of Nitrogen-Carbon-Linked (Azolyphenyl) Oxazolidinones with Expanded Activity Against the Fastidious Gram-Negative Organisms *Haemophilus Influenzae* and *Moraxella Catarrhalis*. *J. Med. Chem.*, v.43, p.953-970, 2000.

HAGER, C.; MIETHCHEN, R.; REINKE, H.; Organofluorine compounds and Fluorinating agents, Part 26 New Reversed Nucleosides - Perfluoroalkyl Substituted 1,2,3-Triazoles Linked to D-galactose and D-altrose. *J. Fluorine Chem.*, v.104, p.135, 2000.

HUNSEN, M.; LONG, D. A.; D'ARDENNE, C. R.; SMITH, A. L.; Mild One-Pot Preparation of Glycosyl Bromides. *Carbohydr. Res.*, v.340, p.2670-2674, 2005.

HIMO, F.; LOVELL, T.; HILGRAF, R.; ROSTOVTSEV VSEVOLOD, V.; NOODLEMAN, L.; SHARPLESS, K. B.; FOKIN VALERY, V.; Copper(I)-Catalyzed Synthesis of Azoles. DFT Study Predicts Unprecedented Reactivity and Intermediates. *J. Am. Chem. Soc.*, v.127, p.210-216, 2005.

HUDSON, C. S.; KUNZ, A.; Relations Between Rotatory Power and Structure Inthe Sugar Group. The Chloro-, Bromo- and Iodo-Acetyl Derivatives of Lactose. *J. Am. Chem. Soc.*, v.47, p.2052-2055, 1925.

HUISGEN, R.; PADWA, A. In: 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry, Ed. Wiley: New York, Vol. 1, p.1-176, 1984.

JACOBSSON, M.; MALMBERG, J.; ELLERVIK, U.; Aromatic O-glycosylation. *Carbohydr. Res.*, v.341, p.1266-1281, 2006.

JARRAHPOUR, A. A.; SHEKARRIZ, M.; TASLIMI, A.; Asymmetric Synthesis and Antimicrobial Activity of Some New Mono and Bicyclic β -Lactams. *Molecules*, v.9, p.939-948, 2004.

JUARISTI, E. In: Introduction to Stereochemistry and Conformational Analysis. John Wiley & Sons, Inc. New York, 1991.

KARTHA K. P. R.; FIELD, R. A.; Iodine: A Versatile Reagent in Carbohydrate chemistry IV. Per-O-Acetylation, Regioselective Acylation and Acetolysis. *Tetrahedron*, v.53, p.11753-11766, 1997.

KATRITZKY, A.R. Handbook of Heterocyclic Chemistry 2^a Ed. Pergamon Press Ltd., 1986.

KUMAR, R.; MAULIK, P. R.; MISRA, A. K.; Significant Rate Accelerated Synthesis of Glycosyl Azides and Glycosyl 1,2,3-triazole Conjugates. *Glicoconj. J.*, v.25, p.595-602, 2008.

KUMMER, C. L.; COELHO, T. C. R. B.; Antiinflamatórios Não Esteróides Inibidores da Ciclooxygenase-2 (COX-2): Aspectos Atuais. *Rev. Bras. Anestesiol*, v.52, p.498-512, 2002.

LEVY, L.; Carrageenan Paw Edema in Mouse. *Life Sci. Pt 1 Phys.*, v.8, p.601-606, 1969.

LEMIEUX, R.U. In: Exploration with Sugar: How Sweet it Was. American Chemical Society, Washinton, DC, 1990.

LEMIEUX R. U.; Method in Carbohydrate Chemistry; ed. By Wistler R. L., Wolfrom M. L., Academic Press Inc., New York, v.2, p. 221-222, 1963.

LIMA, L. M.; FRAGA, C. A. M.; BARREIRO, E. J.; Agentes Antiasmáticos Modernos: Antagonistas de Receptores de Leucotrienos Cisteínicos. *Quim. Nova*, Vol. 25, p.825-834, 2002

LIN, H.; WALSH, C.T.J.A.; Chemoenzymatic Approach to Glycopeptide Antibiotics. *J. Am. Chem. Soc.*, v.126, p.13998-14003, 2004.

MARTINES, M.A.U; DAVOLOS, M.R; JÚNIOR, M.J.; O Efeito do Ultra-Som em Reações Químicas. *Quim. Nova*, v.23, p.251-256, 2000.

MASON, T. J.; LORIMER, J. P.; In: Sonochemistry: The Uses of Ultrasound in Chemistry. Ed. The Royal Society of Chemistry; Cambridge. Cap. 1, v.2, p.1-9, 1990.

MELO, J.D.F.; DONNICI, C. L.; AUGUST, R.; FERREIRA, V. F.; SOUZA, M. C. B. V.; FERREIRA, M. L. G.; CUNHA, A. C.; Heterociclos 1,2,3-Triazólicos: Histórico, Métodos de Preparação, Aplicações e Atividades Farmacológicas. *Quim. Nova*, v.29, p.569-579, 2006.

MELDAL, M.; TORNOE, C.W.; Cu-Catalyzed Azide Alkyne Cycloaddition. *Chem. Rev.*, v.108, p.2952-3015, 2008.

- MENG, X.; HAN, D.; ZHANG, S.; GUO, W.; CUI, J.; LI, Z.; Synthesis and Anti-inflammatory Activity of N-phthalimidomethyl 2,3-dideoxy- and 2,3-Unsaturated Glycosides. *Carbohydrate Research*, v.342, p.1169–1174, 2007.
- MISRA, A. K.; TIWARI, P.; MADHUSUDAN, S. K.; HClO₄-SiO₂ Catalyzed per-O-acetylation of Carbohydrates. *Carbohydr. Res.*, v.340, p.325-329, 2005.
- NEVES FILHO, R.A.W.; DE OLIVEIRA, R.N. Application of Ultrasound Irradiation in Carbohydrate Synthesis. *Org. Chem. Highlights*, 2009. Endereço: <http://www.organic-chemistry.org/Highlights/2009/25July.shtm>.
- NOGUEIRA, C. M.; PARMANHAN, B. R.; FARIAS, P. P.; CORRÊA, A. G.; A Importância Crescente dos Carboidratos em Química Medicinal. *Rev. Virtual Quim.*, v.1, p.149-159, 2009.
- PALHAGEN, S.; CANGER, R.; HENRIKSEN, O.; van PARYS, J.A.; RIVIERE, M-E.; KAROLCHYK, M.A.; Rufinamide: A Double-Blind, Placebo-Controlled Proof of Principle Trial in Patients with Epilepsy. *Epilepsy Research*, v.43, p.115–124, 2001.
- PADWA, A.; 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry, Wiley ; Sons: New York, v.1, 1984.
- PARVATHY, K. S., SRINIVAS, P.; Ultrasound-Assisted Reaction of 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosyl Bromide With Potassium Salt of Curcumin Under PTC Conditions. *Ultrason. Sonochem.*, v.15, p. 571-577, 2008.
- RAY, S.; GHOSH, S.; GANGULY, N.; Novel Sulfur-to-Nitrogen Migration of Ethenyl Methyl Moiety in Benz[d]oxazole System via Internal Radical Capture. *Synth. Comm.*, v.36, p. 1447-1457, 2006.
- ROSSI, L. L.; BASU, A.; Glycosidase Inhibition by 1-Glycosyl-4-Phenyl Triazoles, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, v.15, p. 3596, 2005.
- ROSTOVTSEV, V. V.; GREEN, L.G.; FOKIN, V.V.; SHARPLESS, K.B.; A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective "Ligation" of Azides and Terminal Alkynes. *Angew. Chem. Int. Ed.*, v.41, p.2596-2599, 2002.
- SABESAN, S.; NEIRA, S.; Synthesis of Glycosylphosphates and Azides. *Carbohydr. Res.*, v.223, p.169-185, 1992.
- SALAMEH, B.A.; LEFFLER, H.; NILSSON, U.J.; 3-(1,2,3-Triazol-1-yl)-1-Thio-Galactosides as Small, Efficient, and Hydrolytically Stable Inhibitors of Galectin-3. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, v.15, p.3344-3346, 2005.

SASAKI, T.; SHIMIZU, I.; A Facile Route to Fused Heterocycles with Exocyclic Methylene by Intramolecular Nucleophilic Amination to Acetylene. *Heterocycles*, v.22, p. 1225-1230, 1984.

SCHEURER, P.G.; SMITH, F.; Synthesis of Acetobromo Sugar. *J. Am. Chem. Soc.*, v.76, p.3224, 1954.

SCHMIDT, R. R.; MICHEL, J.; Direct O-glycosyl Trichloroacetimidate Formation, Nucleophilicity of the Anomeric Oxygen atom. *Tetrahedron Lett.*, v.25, 821-824, 1984.

STODDART, J.F.; Stereochemistry of Carbohydrate, John Wiley & Sons, Inc., 1971.

STICK, R. V.; In: Carbohydrates: The Sweet Molecules of Life. London: Academic Press., p.29, 2001.

SUSTMAN, R.; A Simple Model for Substituent Effects. In: Cycloaddition Reactions. I. 1,3-Dipolar Cycloadditions. *Tetrahedron Lett.*, v.29, p.2717-2720, 1971.

SRIVASTAVA, H. C.; Action of dimethyl sulfoxide in O-acetylglycosyl Bromides. Natl. Research Council, Ottawa. *Can. Chemistry & Industry* (London, United Kingdom), p.159-160, 1959.

TORNOE, C.W.; CHRISTENSEN, C.; MELDAL, M.; Peptidotriazoles on Solid Phase: 1,2,3-Triazoles By Regiospecific Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions of Terminal Alkynes To Azides. *J. Org. Chem.*, v.67, p.3037-3064, 2002.

UENO, Y.; OKAWARA, M.; Desulfurizative Stannylation of Propargylic or Allylic Sulfides via an SH⁺ Process. *J. Am. Chem. Soc.*, v.101, p.1893-1894, 1979.

VECHIA, L.D.; GNOATTO, S.C.B.; GOSMANN, G.; Derivados de Oleananos e Ursanos e sua Importância na Descoberta de novos Fármacos com Atividade Antitumoral, Antiinflamatório e Antioxidante. *Quim. Nova*, v.32, p.1245-1252, 2009.

WALSER, A.; FLYNN, T.; MASON, C.; CROWLEY, H.; MARESCA, C.; YAREMKO, B.; O'DONNELL, M.; Triazolobenzo- and Triazolot Hienodiazepines as Potent Antagonists of Platelet Activating Factor. *J. Med. Chem.*, v.34, p.1209-1221, 1991.

WAMHOLFF, H.; KATRITZKY, A. R.; REES C. W.; In: Comprehensive Heterocyclic Chemistry: The structure, Reactions, Synthesis and Uses of Heterocyclic Compound, Pergamon Press Ltd. New York, v.5, p.669-732, 1984.

WANG, Z.-X.; QIN, H.-L.; Regioselective Synthesis of 1,2,3-Triazole Derivatives via 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions in Water. *Chem. Comm.*, p.2450-2451, 2003.

WELL, R. M. V.; KARKKAINEN, T. S.; KARTHA, K. P. R.; FIELD, R. A.; Contrasting reactivity of thioglucoside and selenoglucoside donors towards promoters: implications for glycosylation stereocontrol. *Carbohydr. Res.*, v.341, p.1391-1397, 2006.

WILKINSON, B. L.; LONG, H.; SIM, E.; FAIRBANKS, A. J.; Synthesis of Arabino Glycosyl Triazoles as Potential Inhibitors of Mycobacterial Cell Wall Biosynthesis. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, v.18, p.6265–6267, 2008.

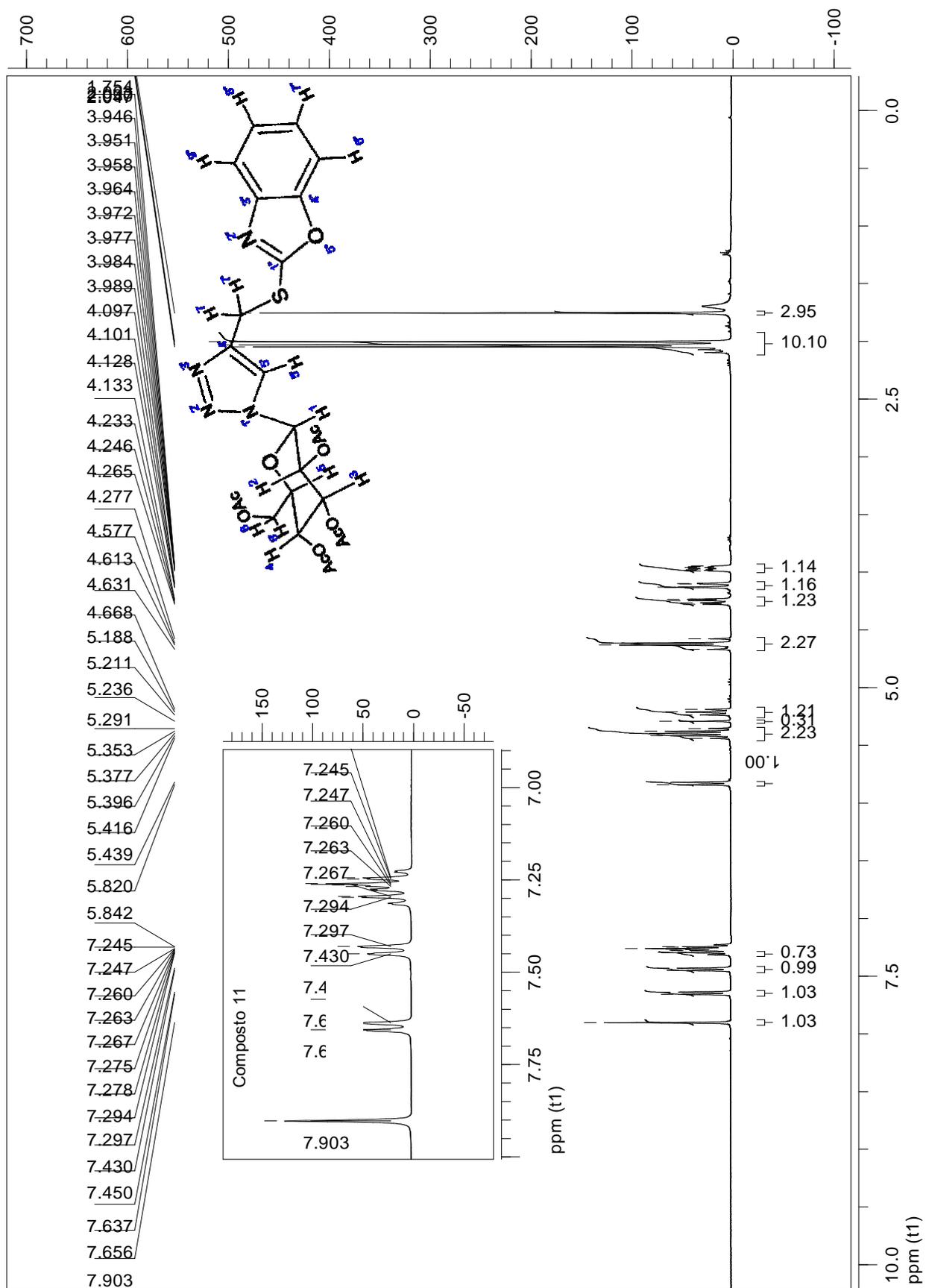
YAN, Z.-Y.; ZHAO, Y.-B.; FAN, M.-J.; LIU, W.-M.; LIANG, Y.-M.; General Synthesis of (1-substituted-1H-1,2,3-triazol-4-ylmethyl)-dialkylamines via a Copper(I)-Catalyzed Three-Component Reaction in Water. *Tetrahedron*, v.61, p.9331, 2005.

ZAO, Y.; LU, Y-P; ZHU, L.; Synthesis of the Per-acetyl D-fucopyranosyl Bromide and its Use in Preparation of diphylin D- fucopyranosyl Glycoside. *Journal of Carbohydrate Chemistry.*, v.27, p113-119, 2008.

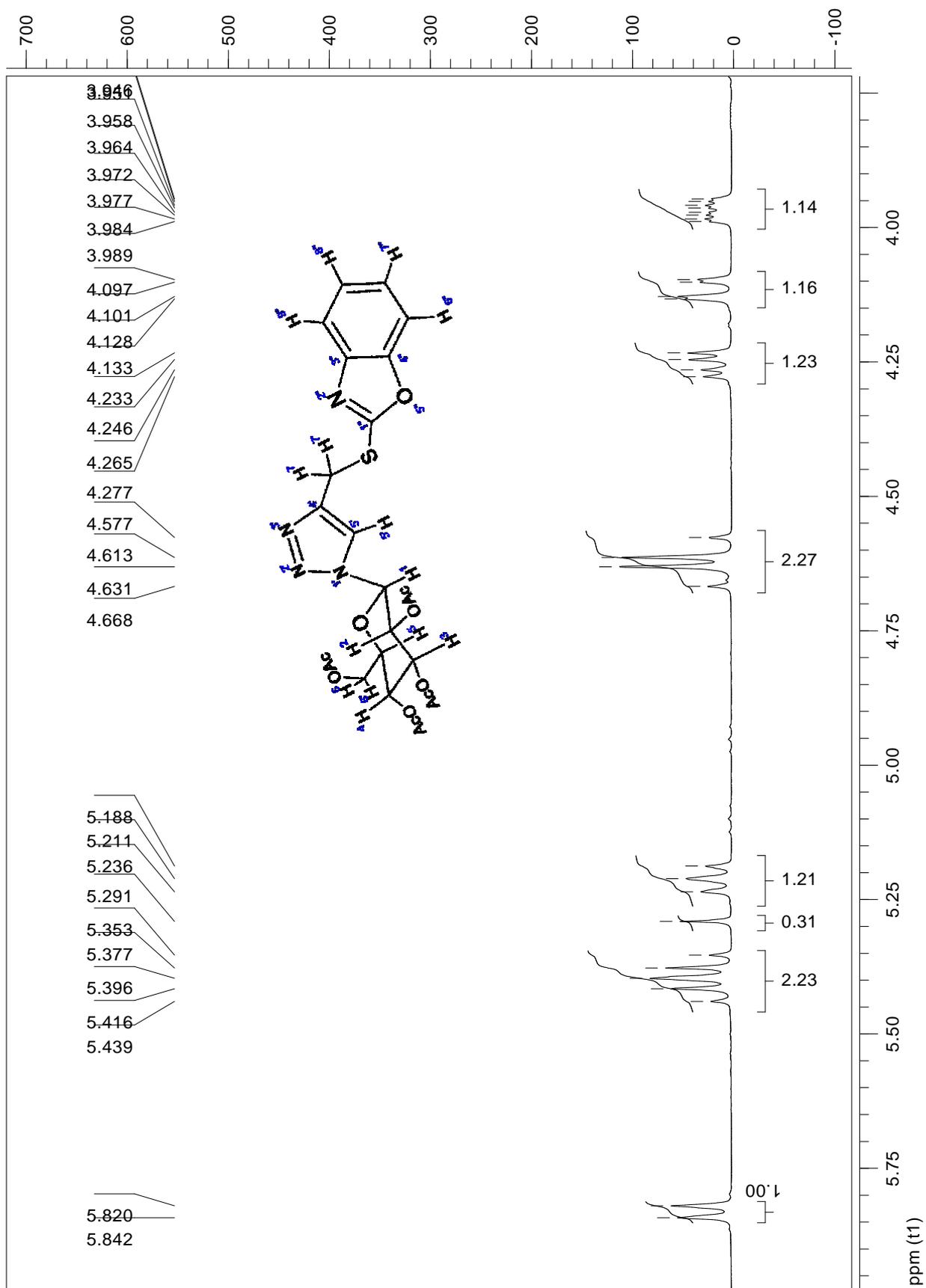
ZHANG, F; VASELLA, A.; Regioselective Synthesis of 1I,1II,5I,5II,6I,6II,6III-2H8-Cellobiose. *Carbohydr. Res.*, v.342, p.2546-2556, 2007.

7-ANEXOS

ANEXO 1

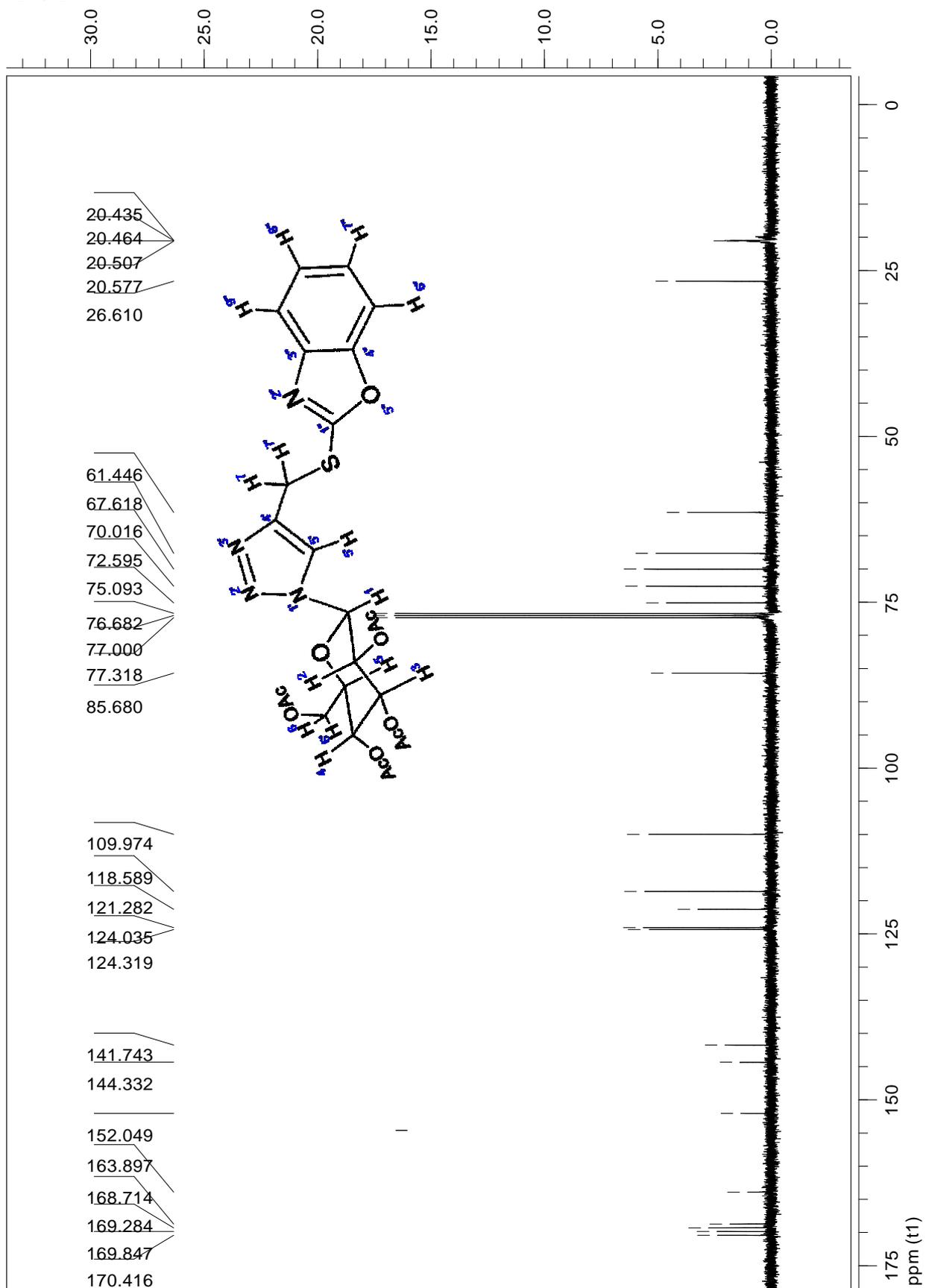
Composto 11. RMN ^1H (400 MHz)

ANEXO 1- Expansão

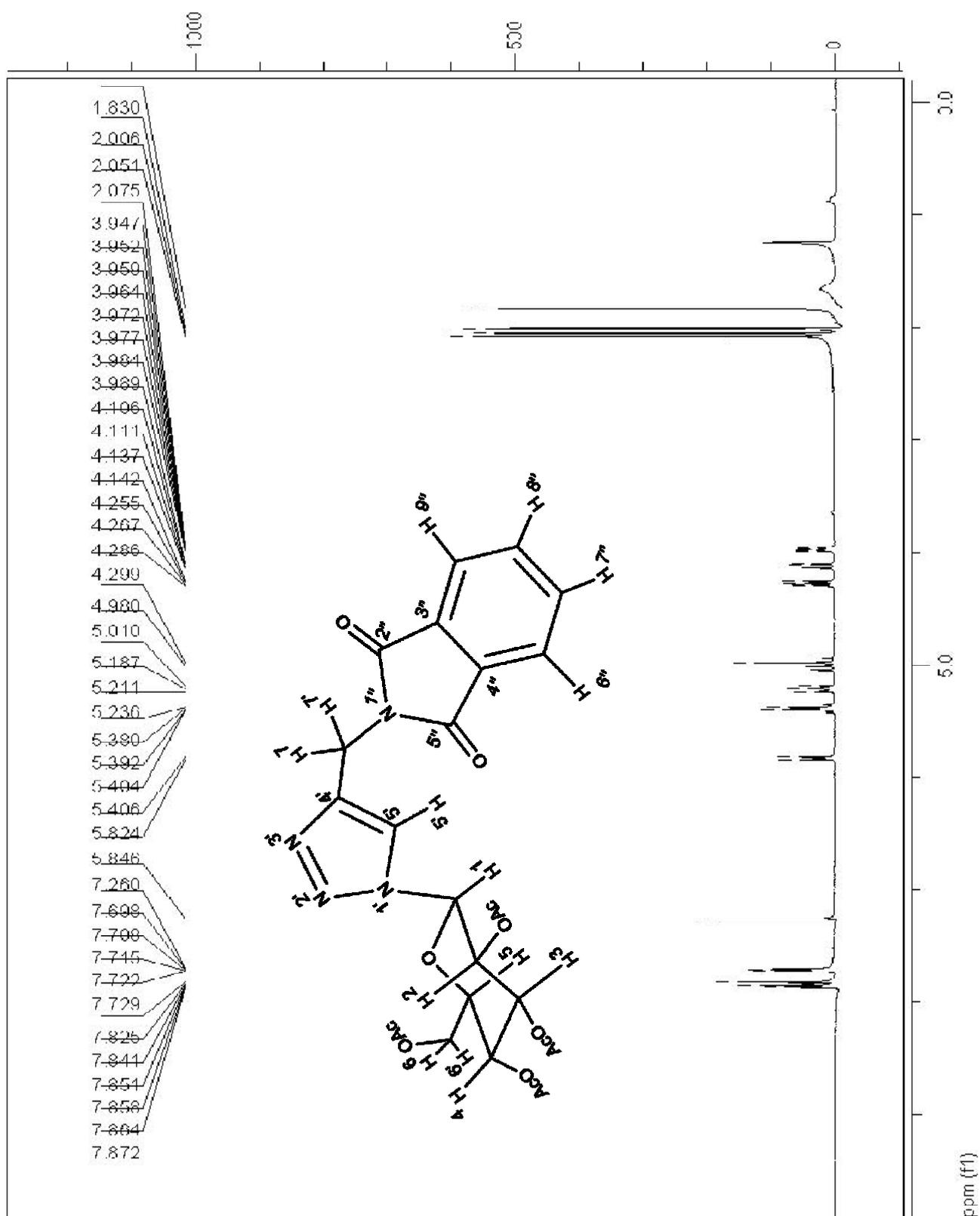


Composto 11. Expansão entre 3,7 e 6,0 ppm do RMN ^1H (400 MHz).

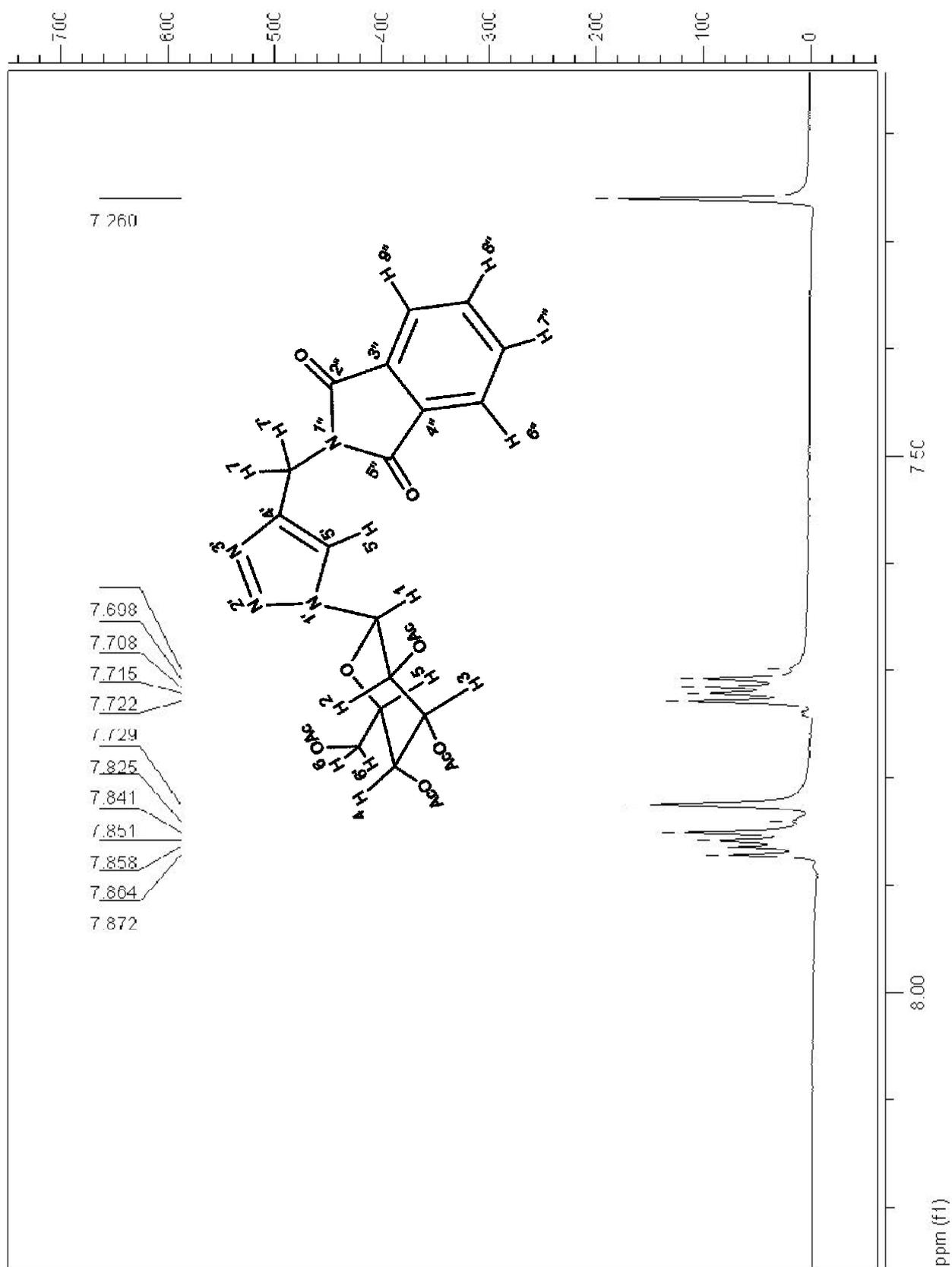
ANEXO 2

Composto 11. RMN ^{13}C (100 MHz)

ANEXO 3

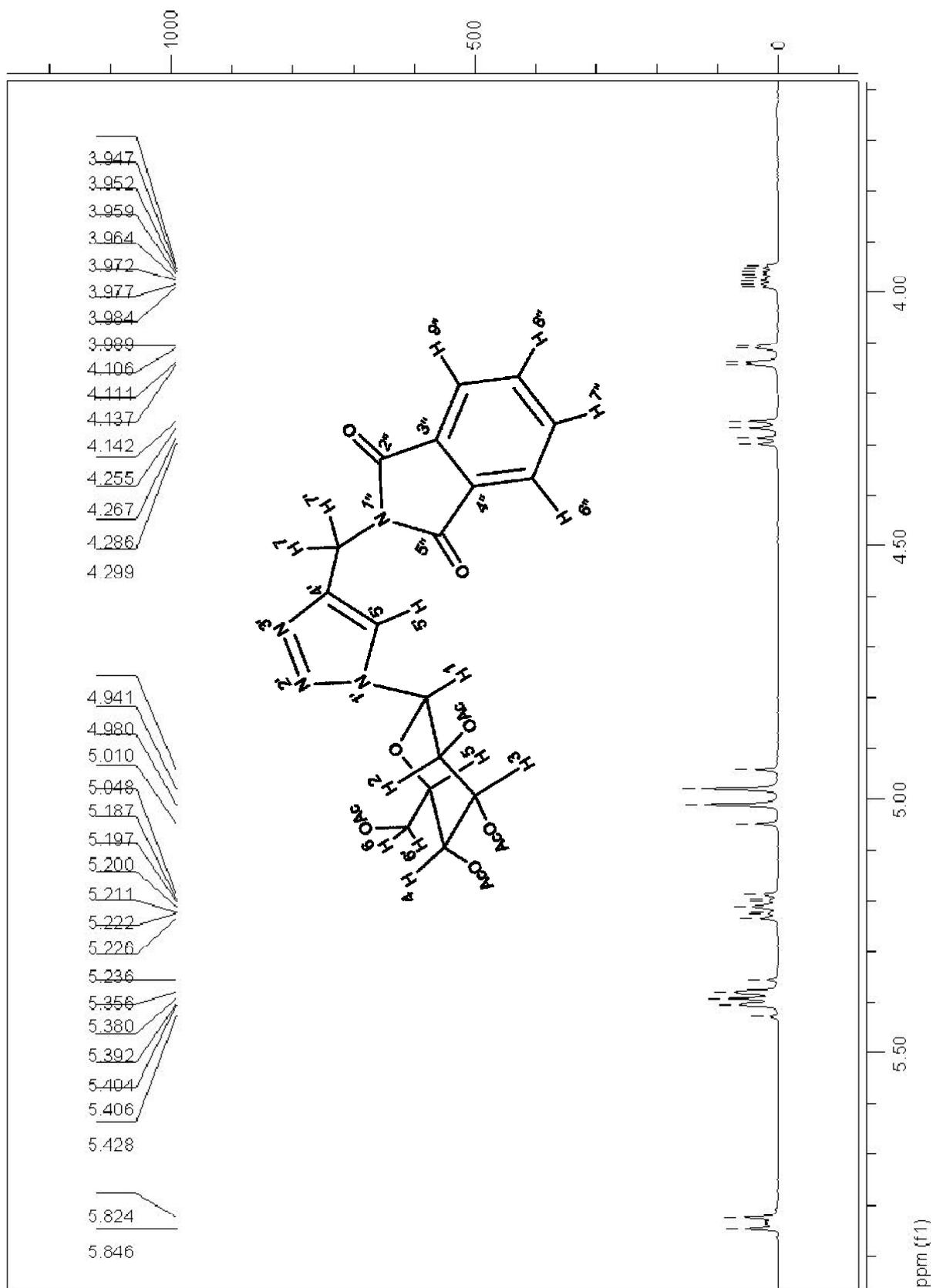
Composto 12. RMN ^1H (400 MHz)

ANEXO 3- Expansão



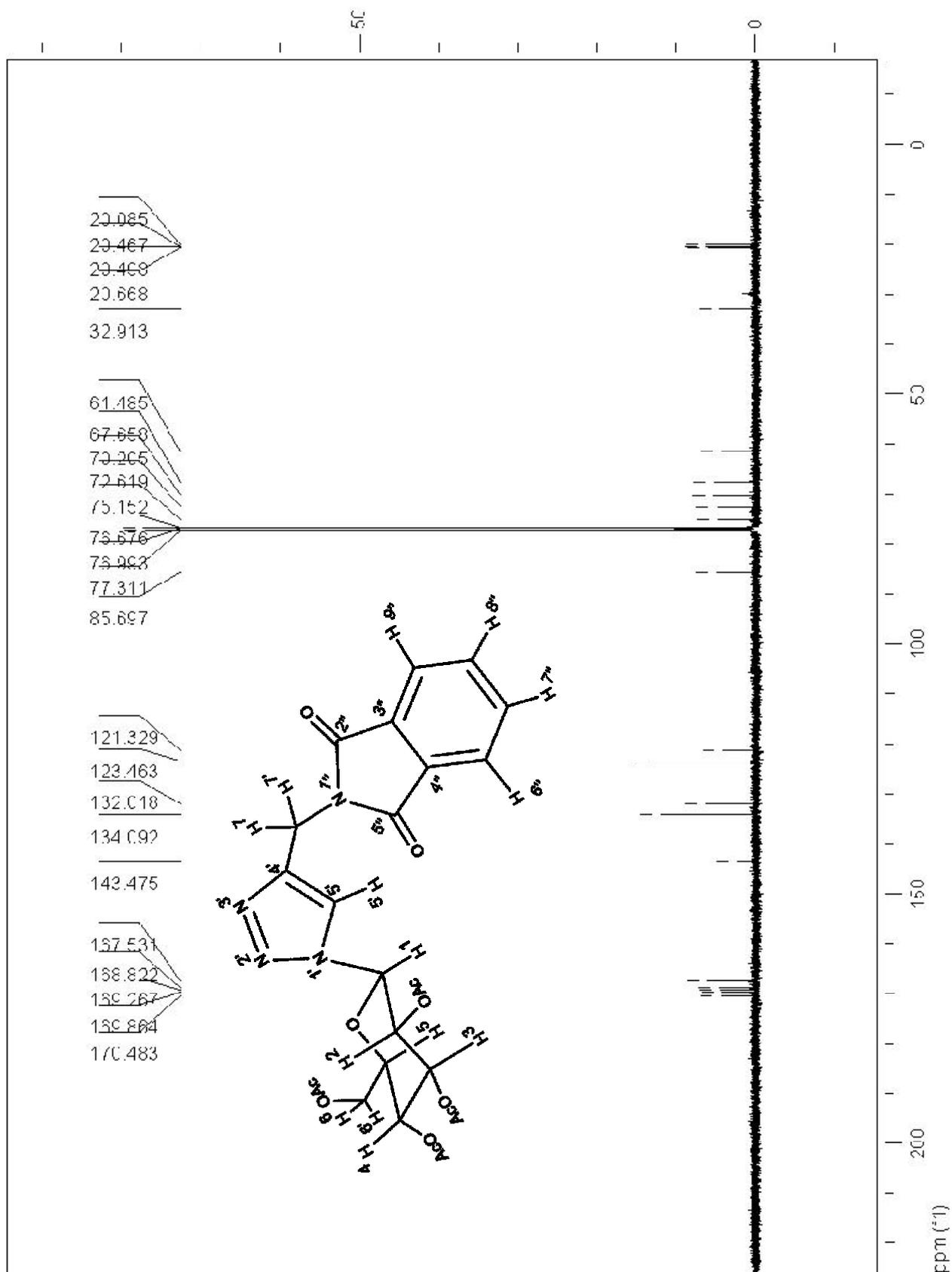
Composto 12. Expansão entre 7,2 e 8,0 ppm ^1H RMN (400 MHz).

ANEXO 3- Expansão

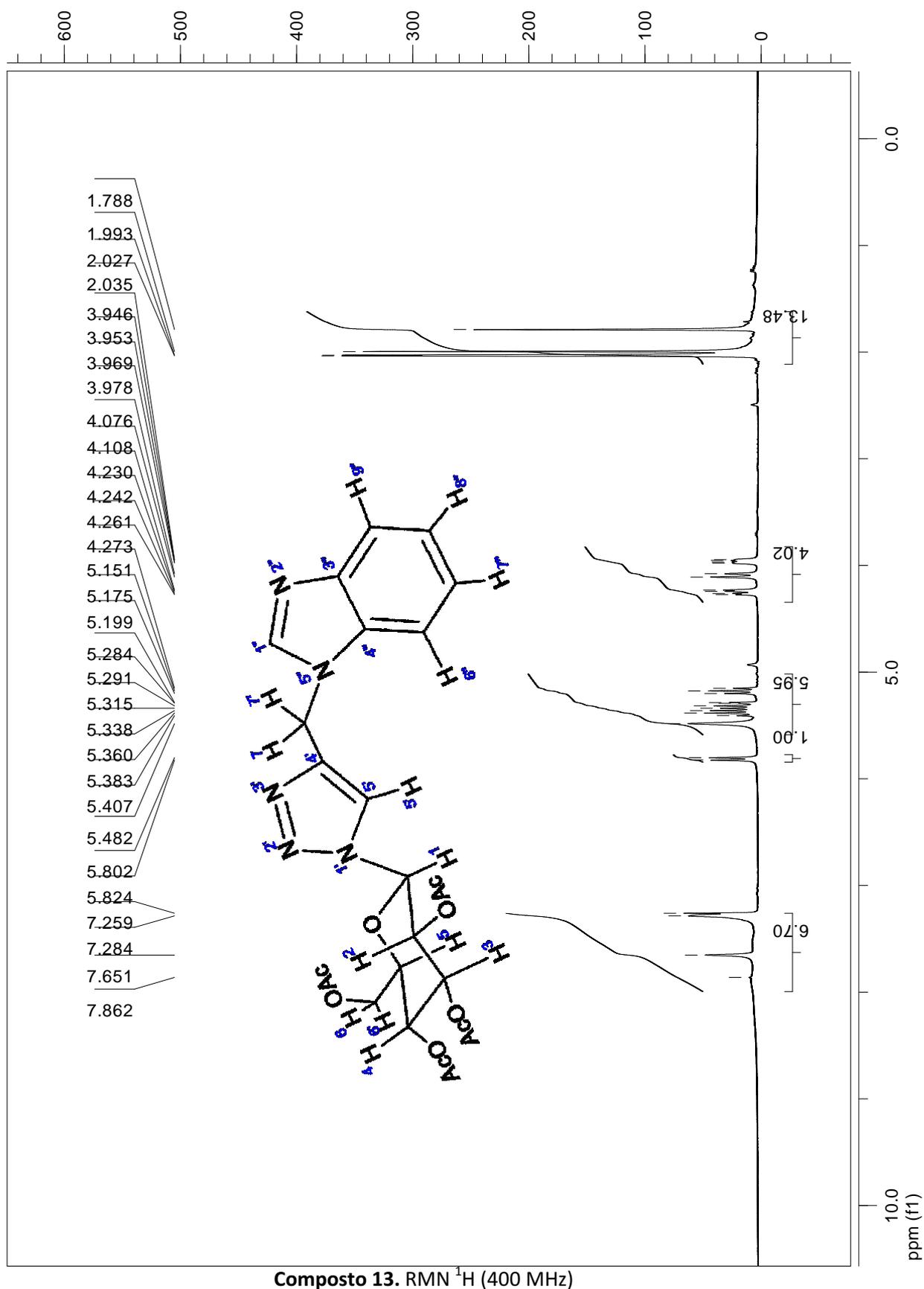


Composto 12. Expansão entre 3,9 e 5,8 ppm do RMN ^1H (400 MHz).

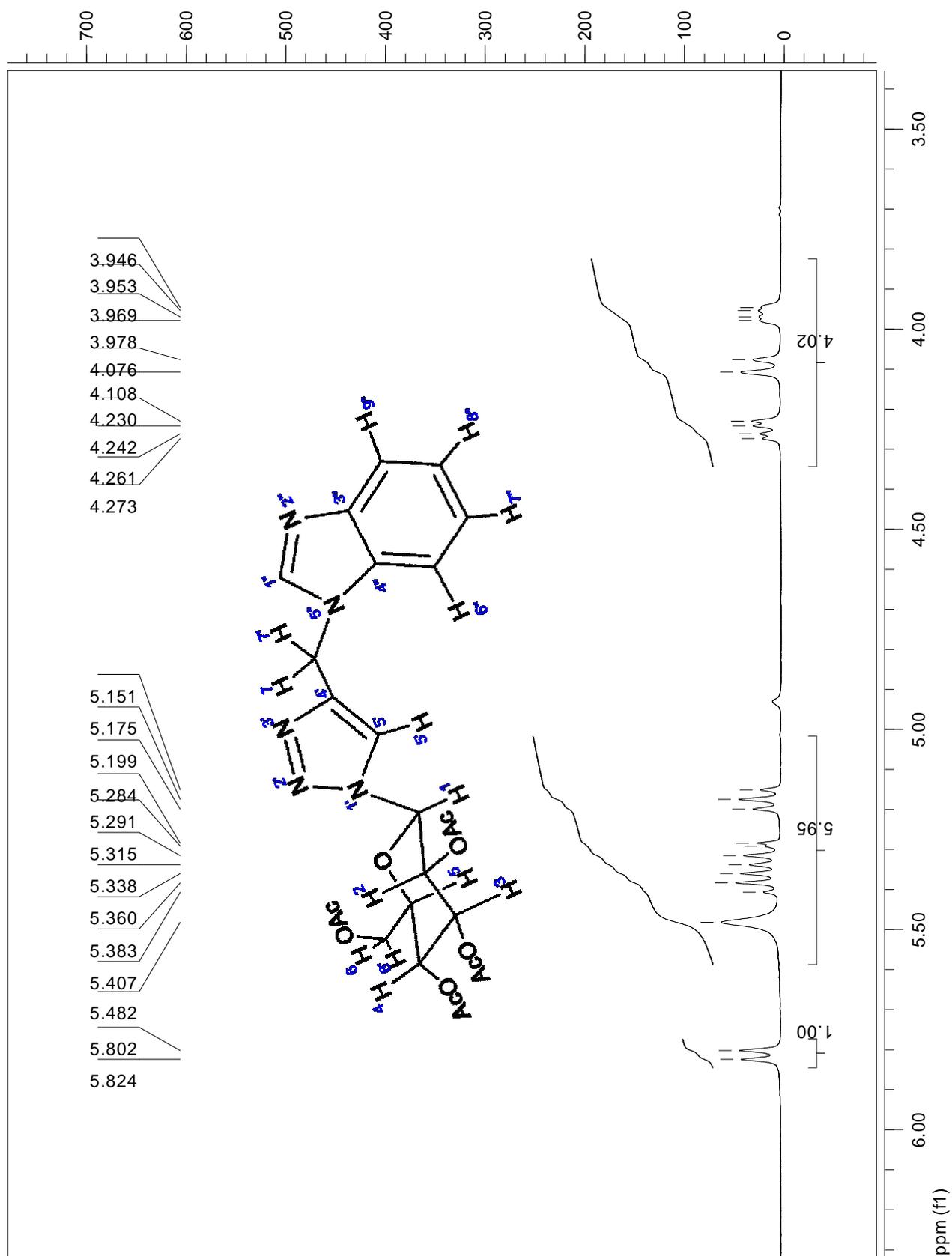
ANEXO 4

Composto 12. RMN ^{13}C (100 MHz)

ANEXO 5

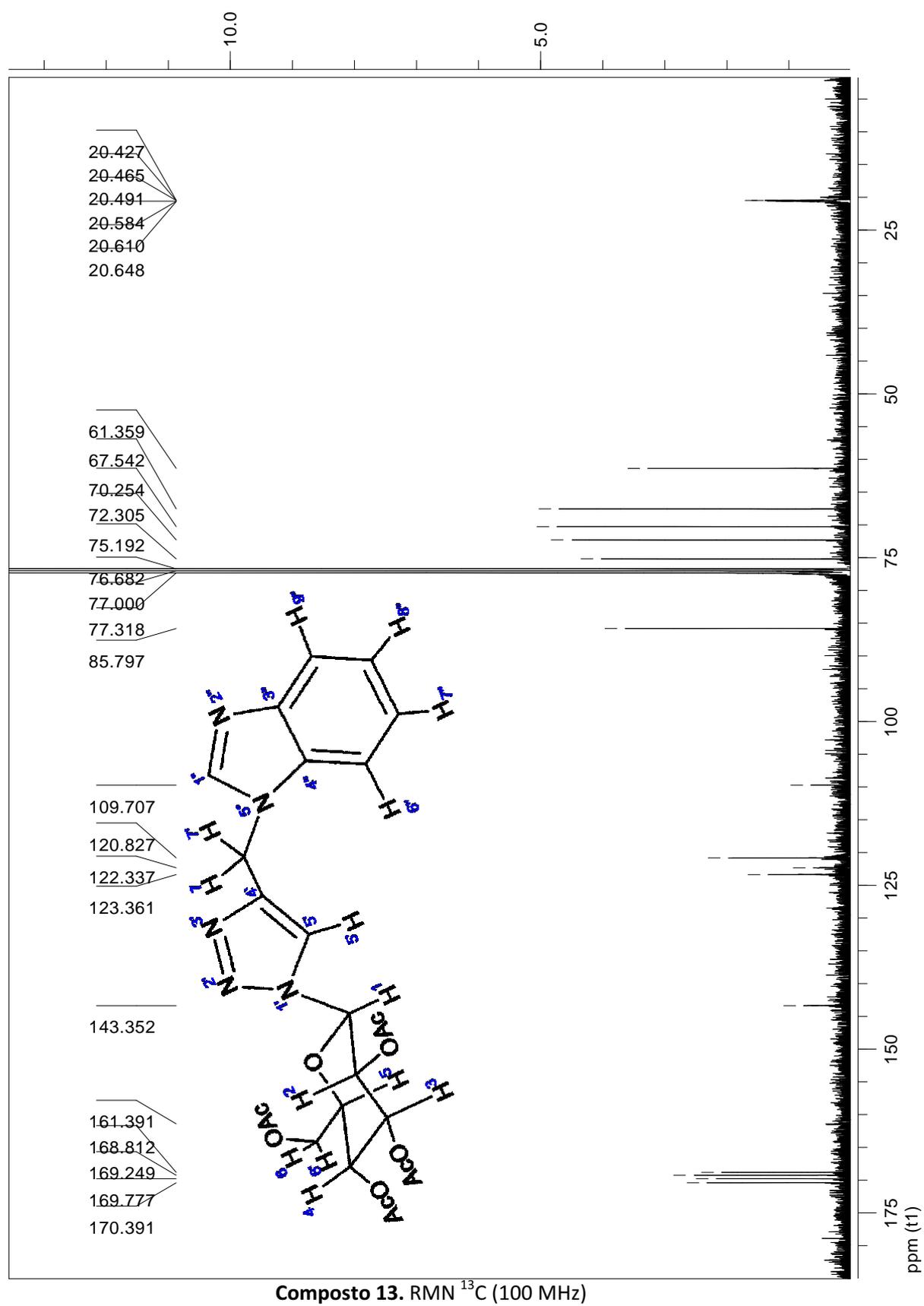


ANEXO 5 – Expansão

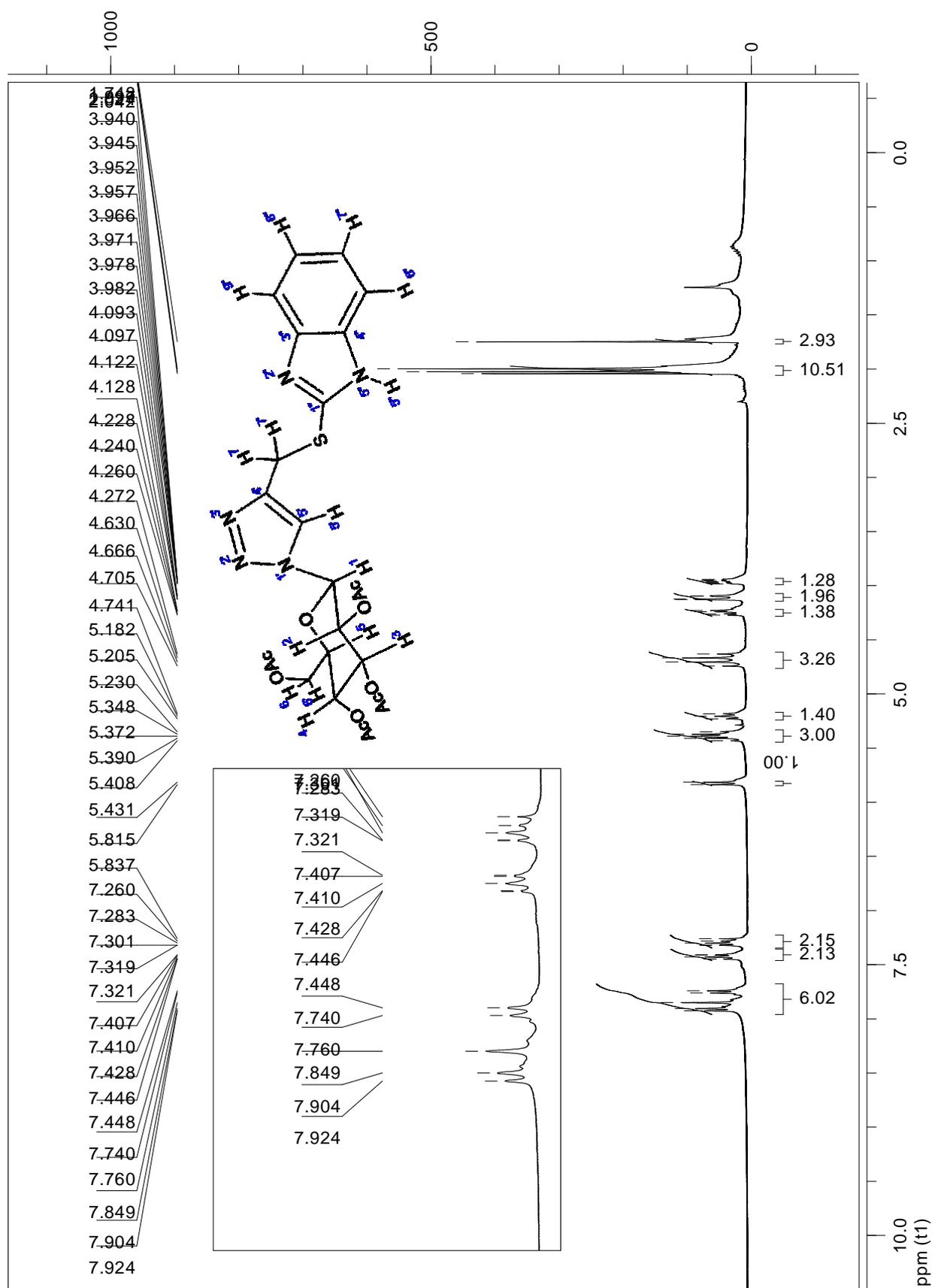


Composto 13. Expansão entre 3,5 e 6,5 ppm do RMN ^1H (400 MHz).

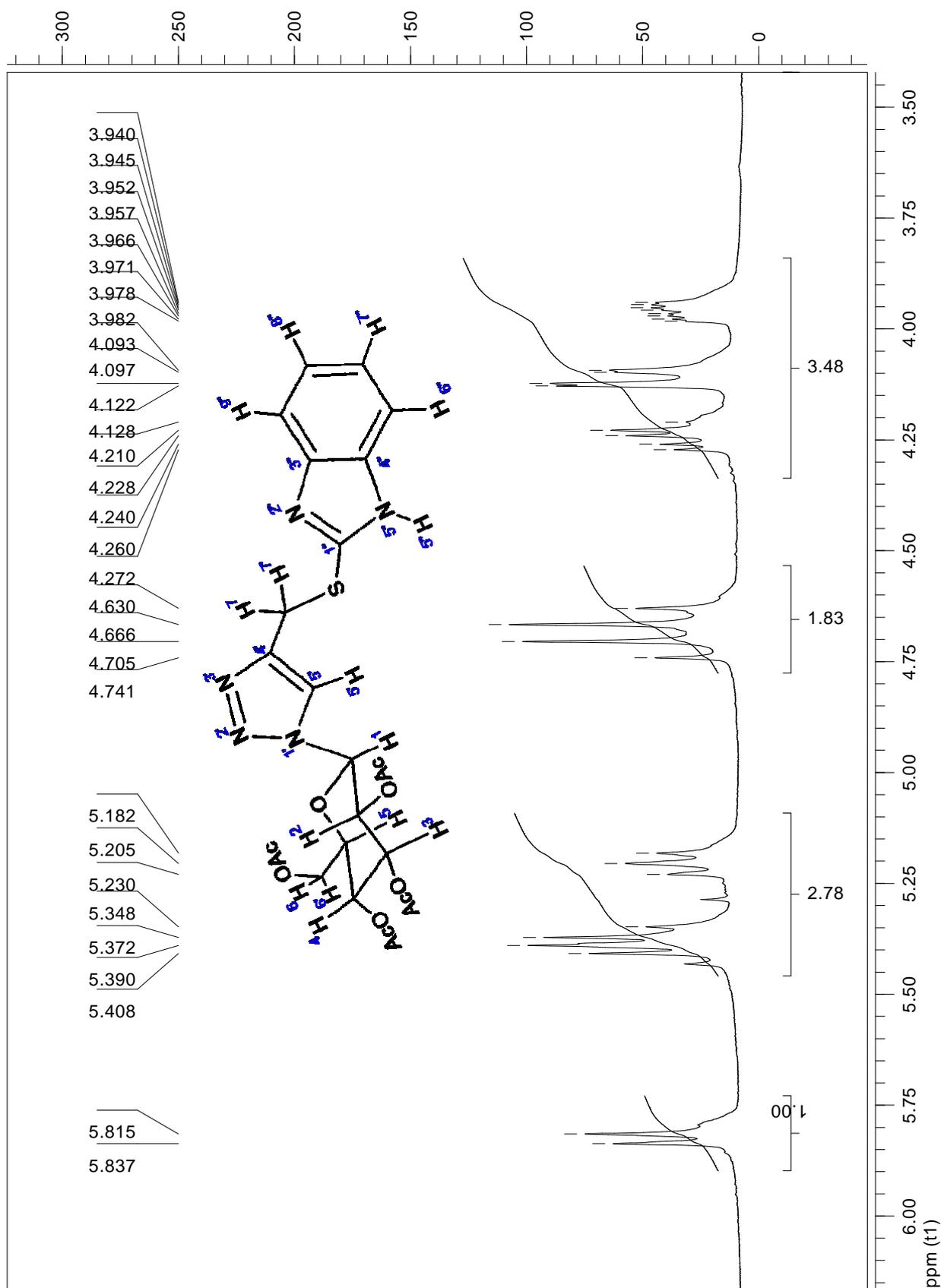
ANEXO 6



ANEXO 7

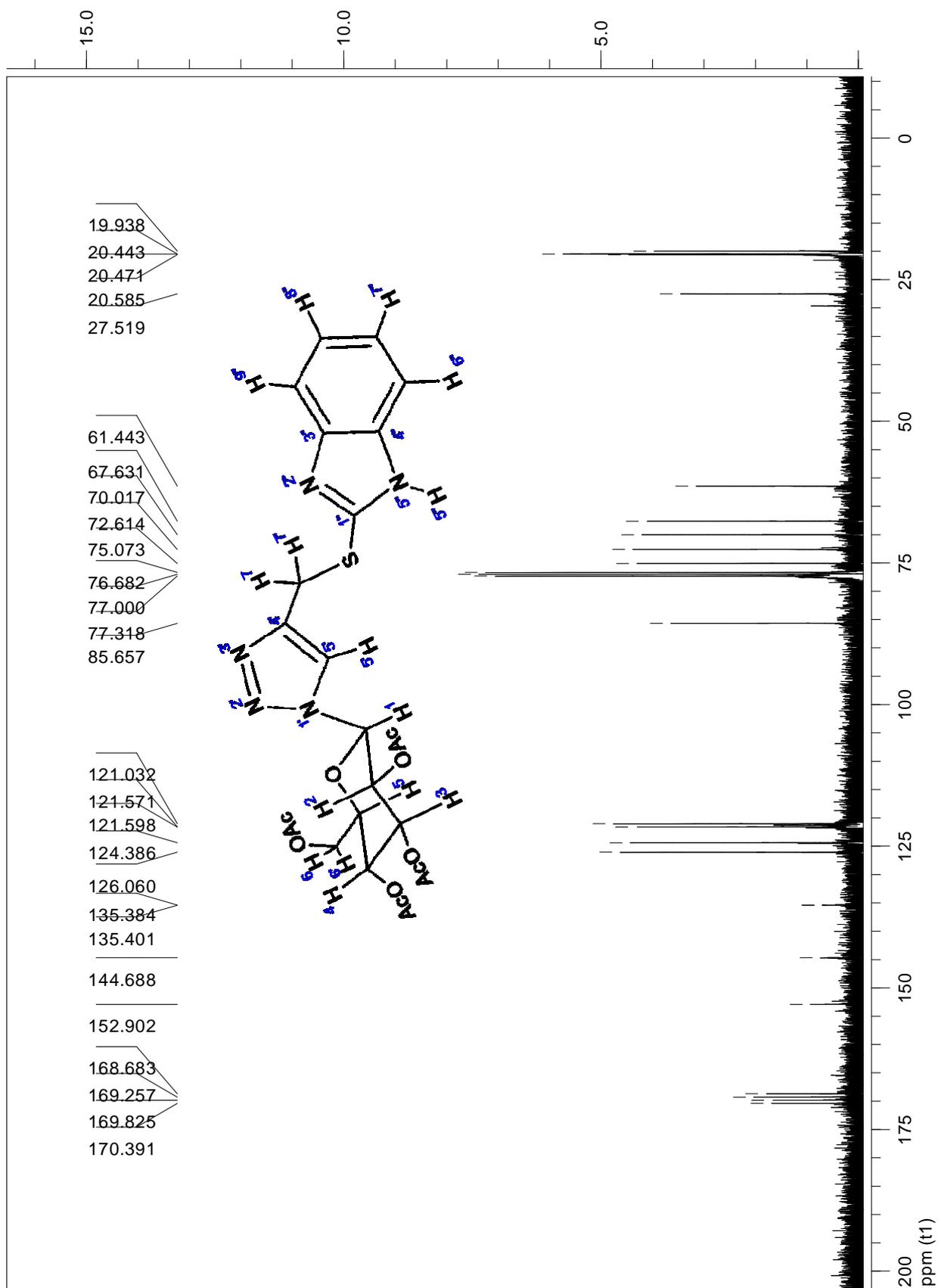
Composto 14. RMN ^1H (400 MHz)

ANEXO 7 – Expansão

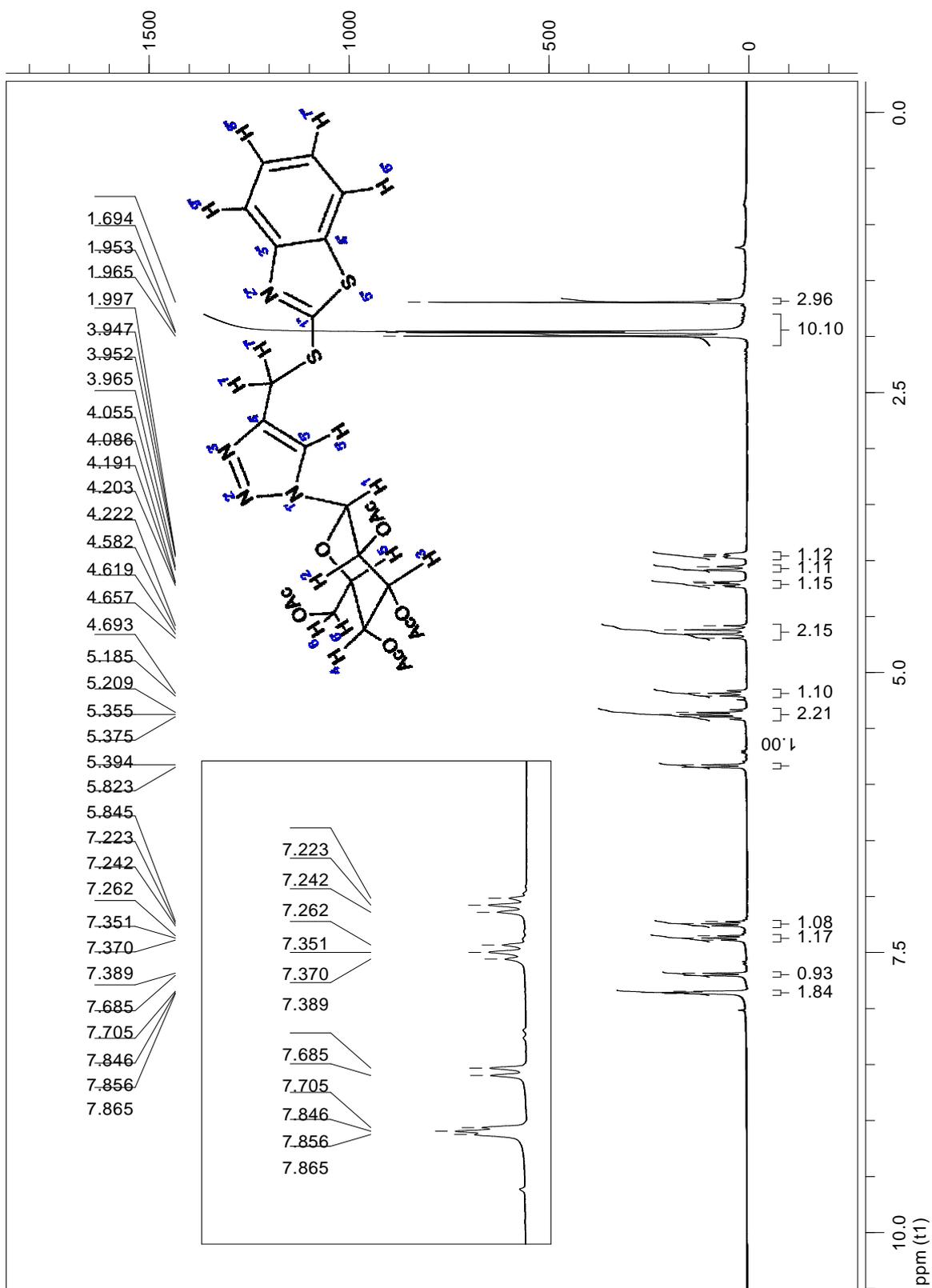


Composto 14. Expansão entre 3,5 e 6,0 ppm do RMN ^1H (400 MHz).

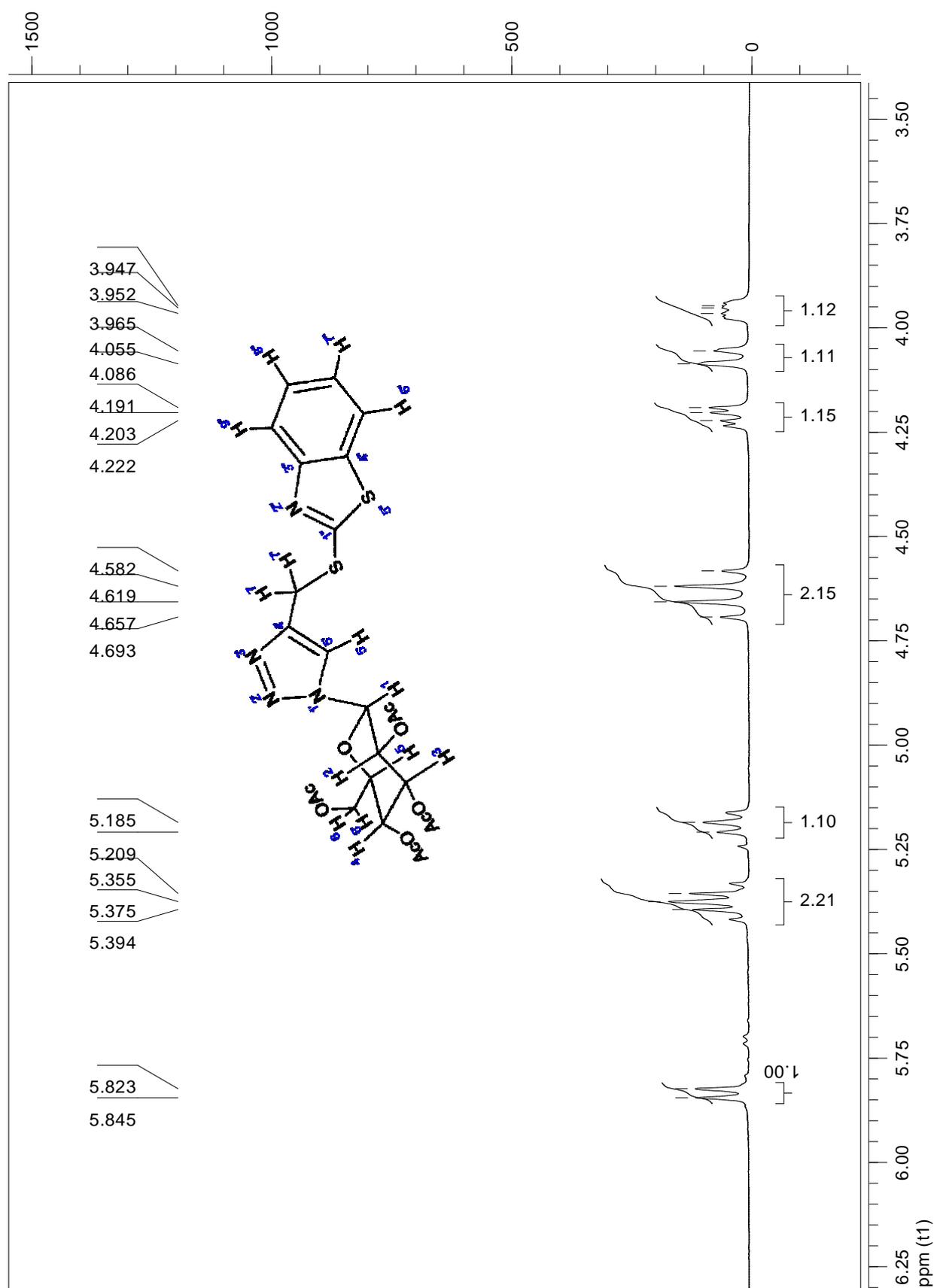
ANEXO 8

Composto 14. RMN ¹³C (100 MHz).

ANEXO 9

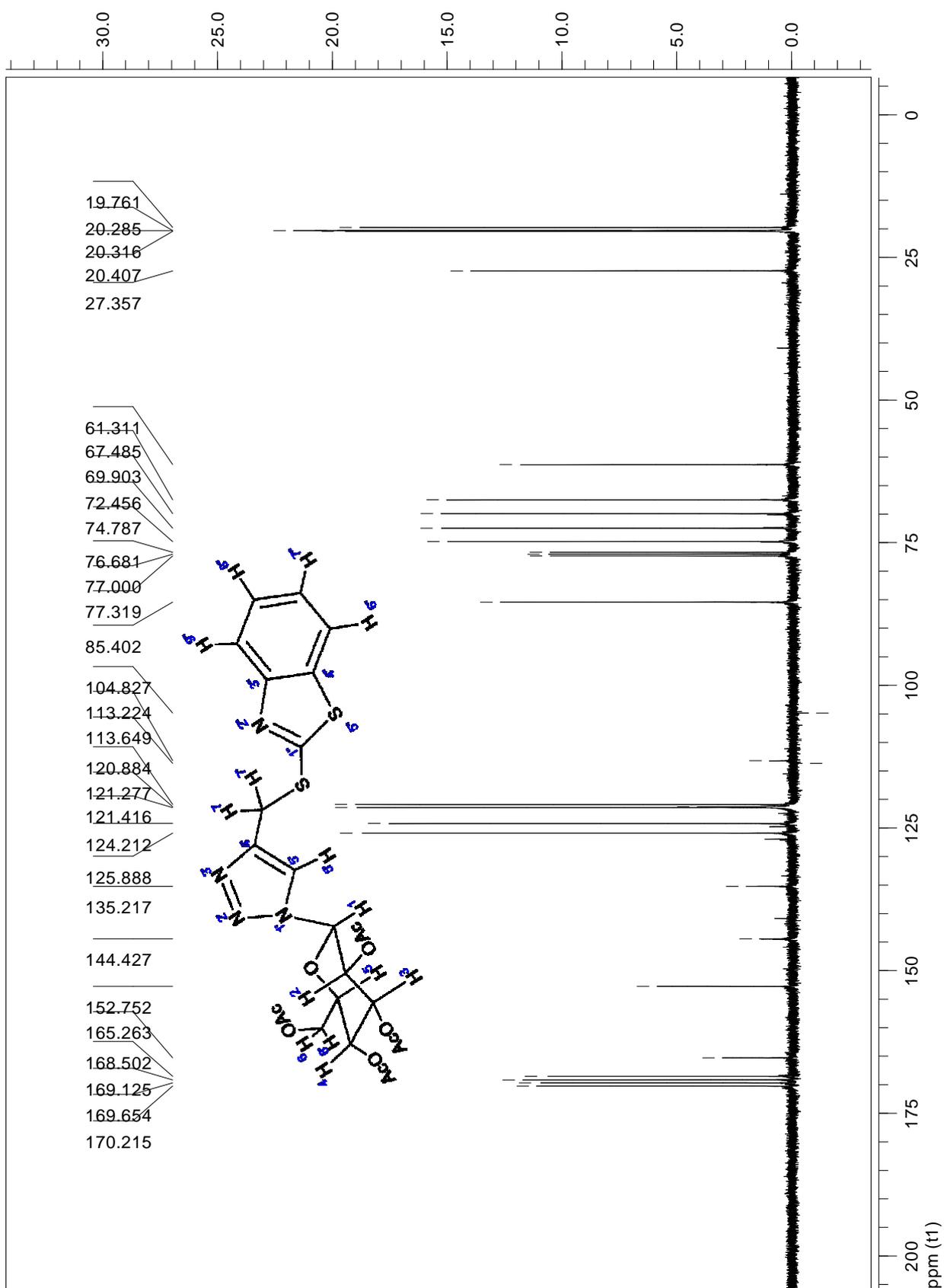
Composto 15. RMN ^1H (400 MHz)

ANEXO 9 – Expansão

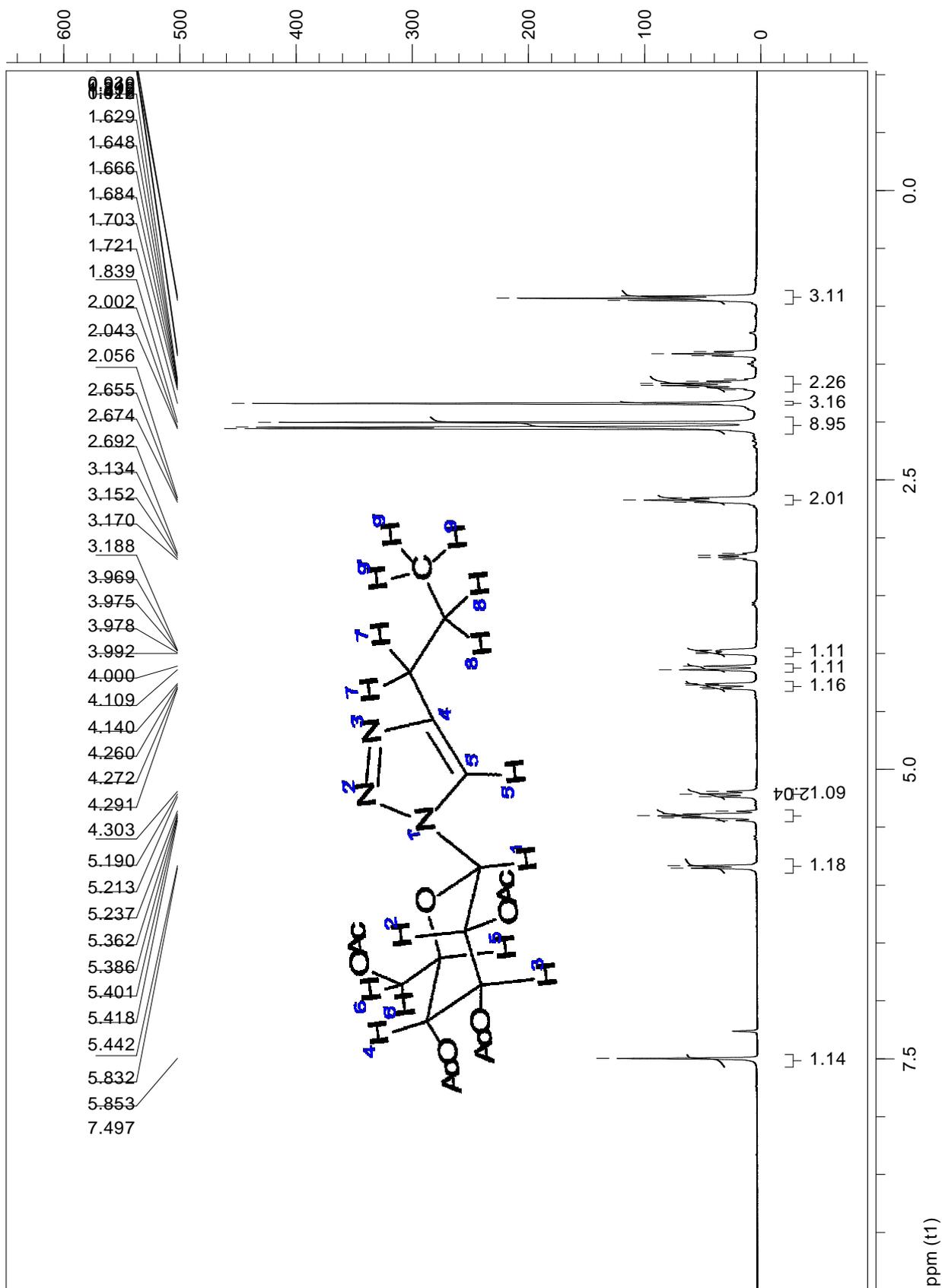


Composto 15. Expansão entre 3,5 e 6,0 ppm do RMN ^1H (400 MHz).

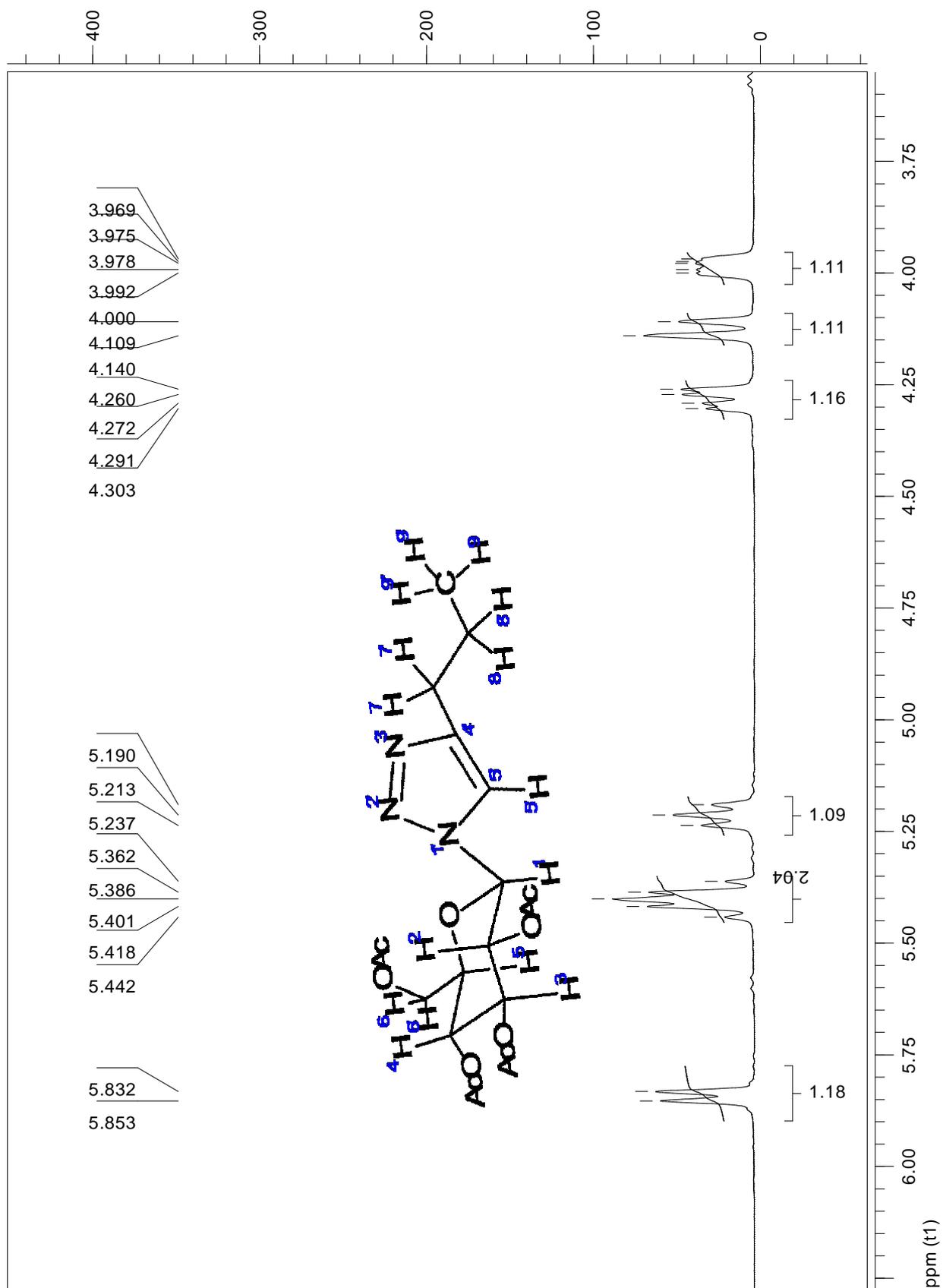
ANEXO 10

Composto 15. RMN ^{13}C (100 MHz).

ANEXO 11

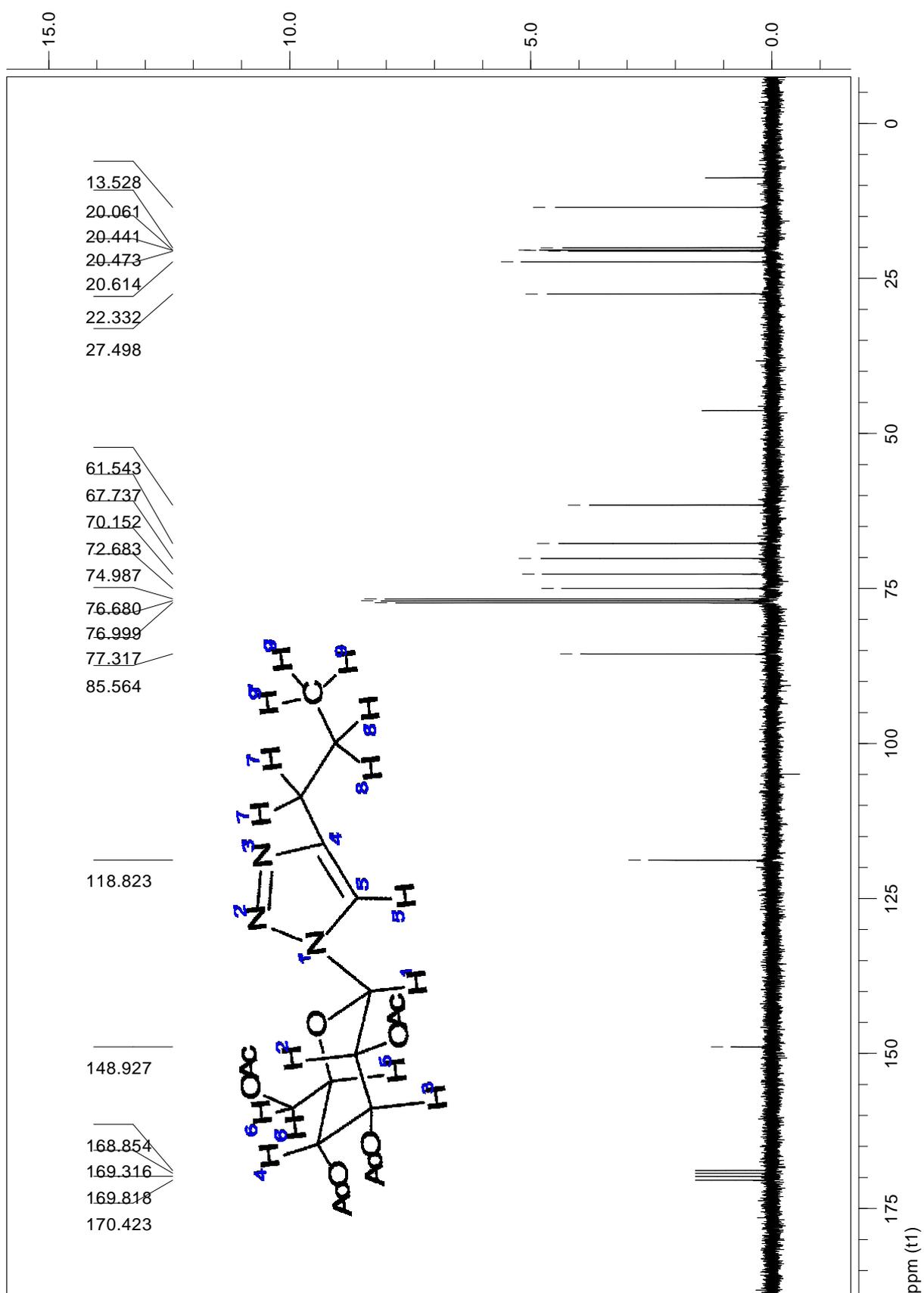
Composto 16. RMN ¹H (400 MHz)

ANEXO 11- Expansão

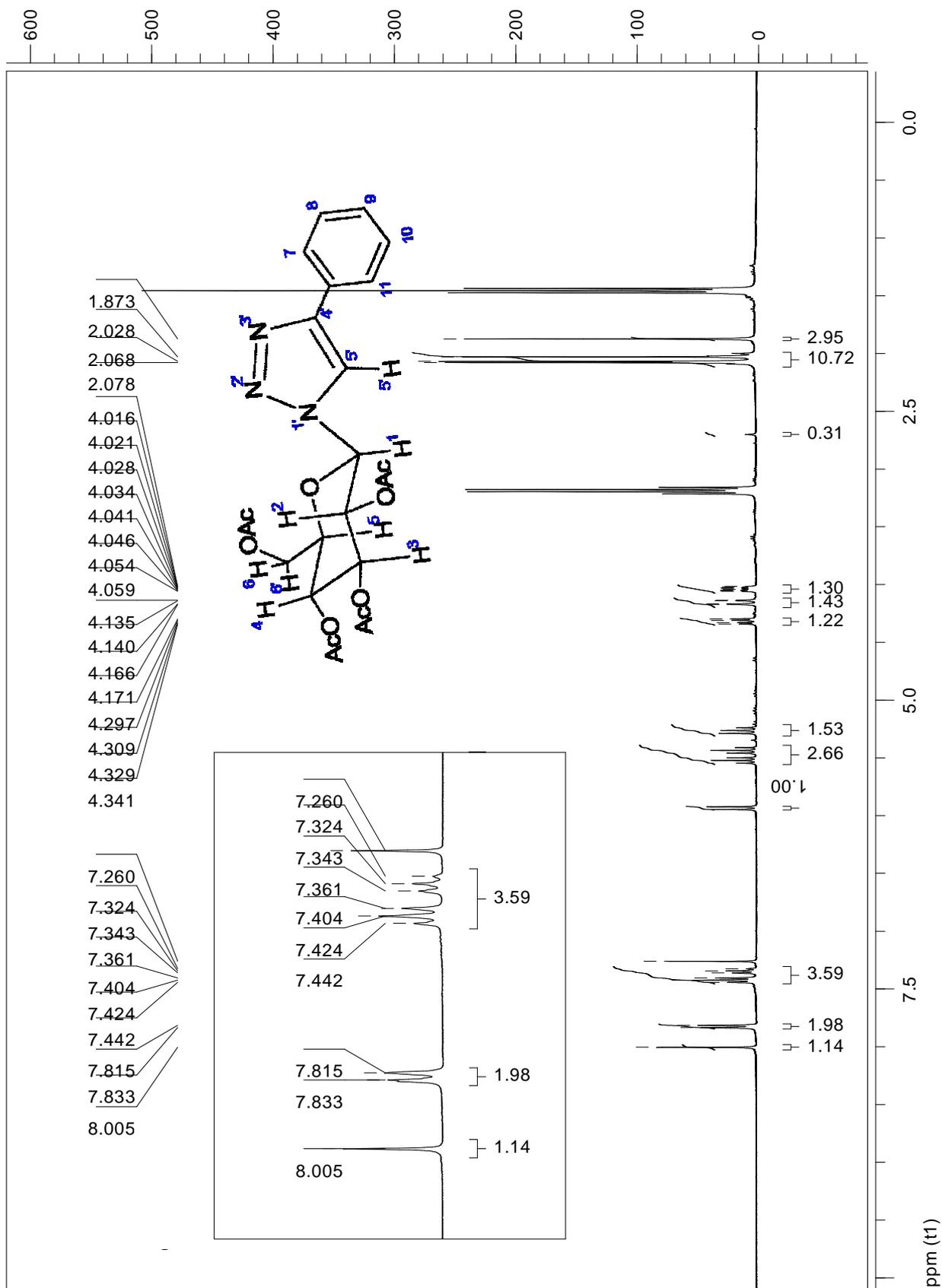


Composto 16. Expansão entre 3,75 e 6,0 ppm do RMN ^1H (400 MHz).

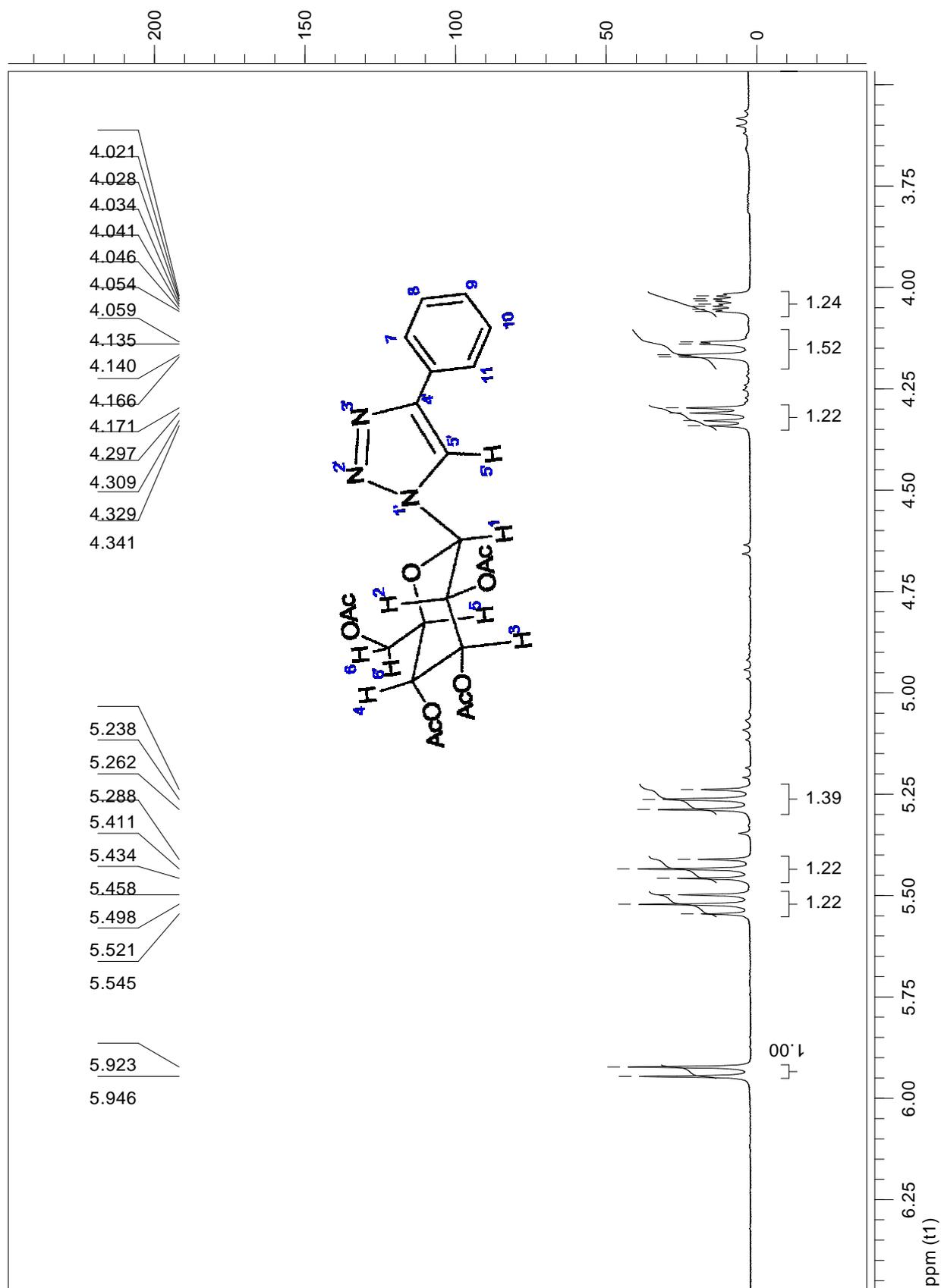
ANEXOS 12



ANEXO 13

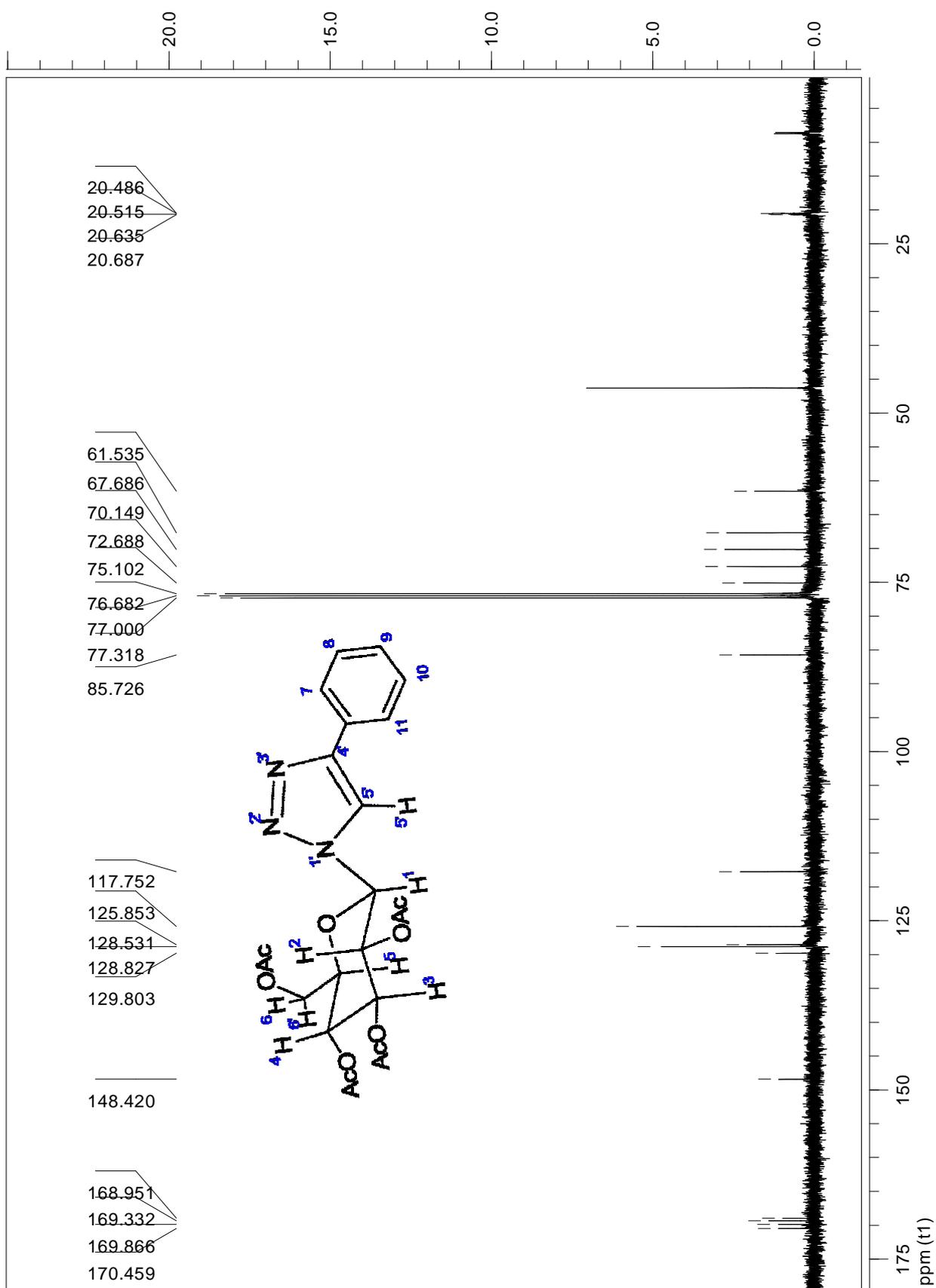
Composto 17. RMN ¹H (400 MHz)

ANEXO 13 – Expansão

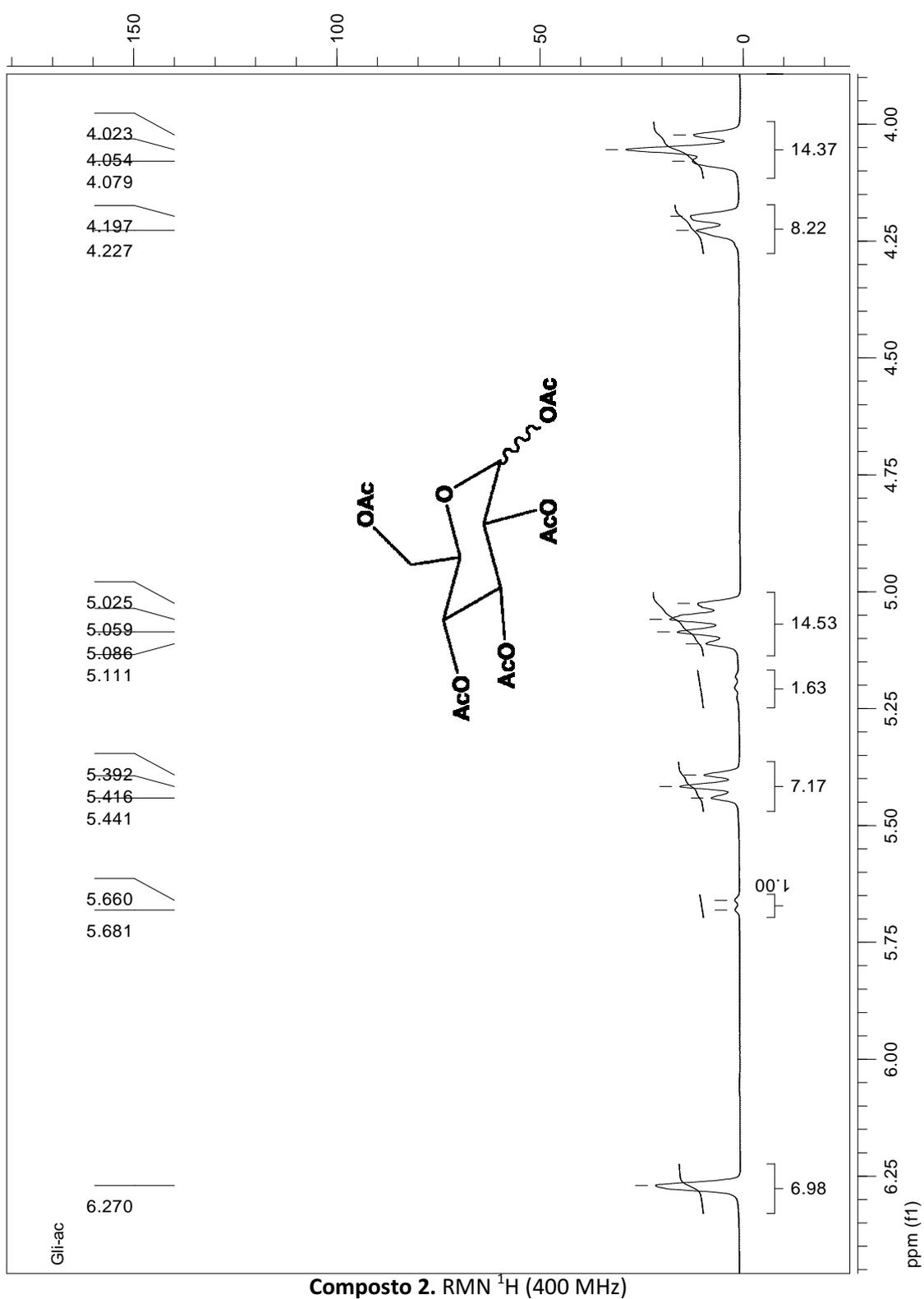


Composto 17. Expansão entre 3,75 e 6,0 ppm do RMN ^1H (400 MHz).

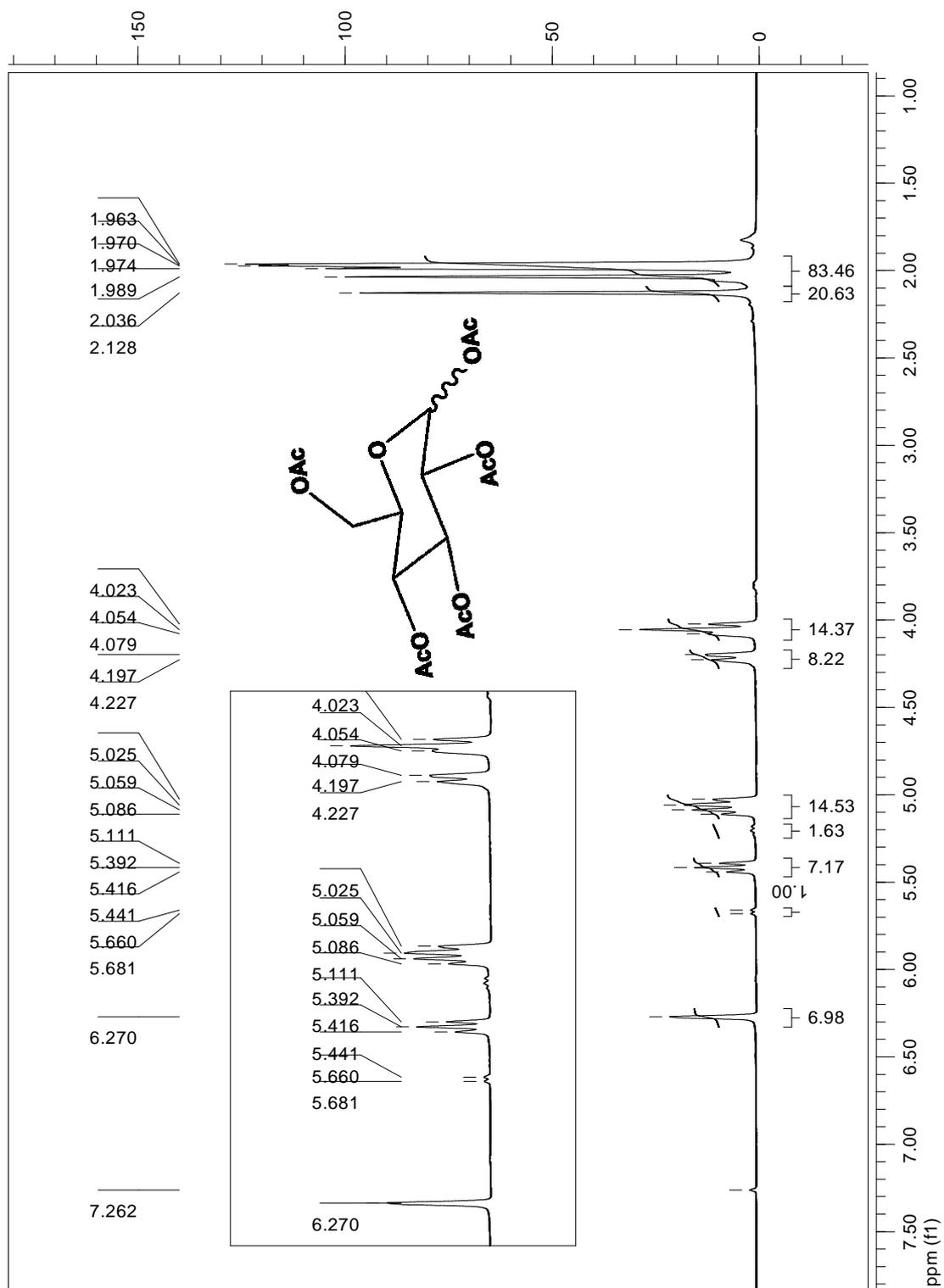
ANEXO 14

Composto 17. RMN ¹³C (100 MHz).

ANEXO 15

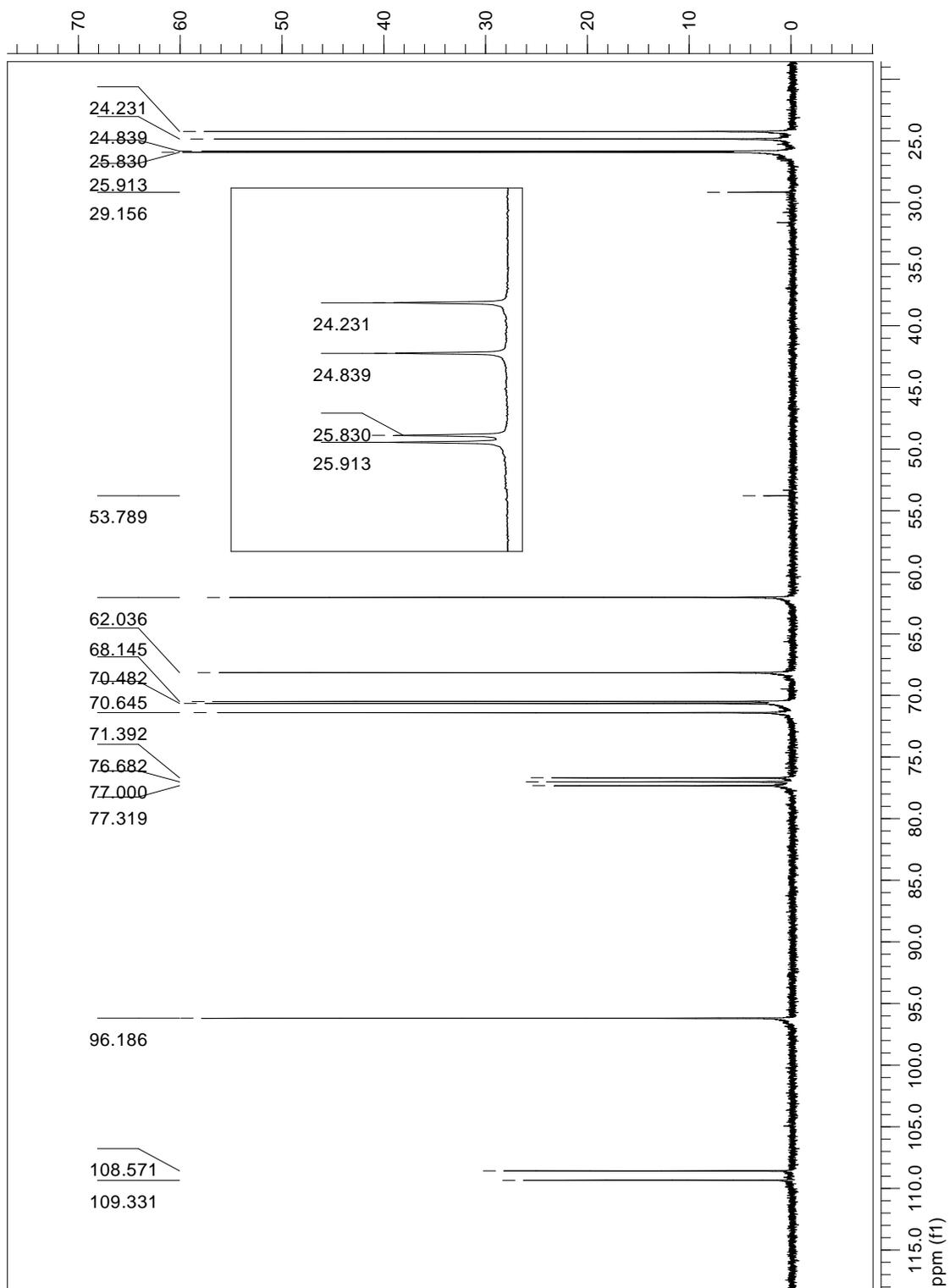


ANEXO 15 – Expansão

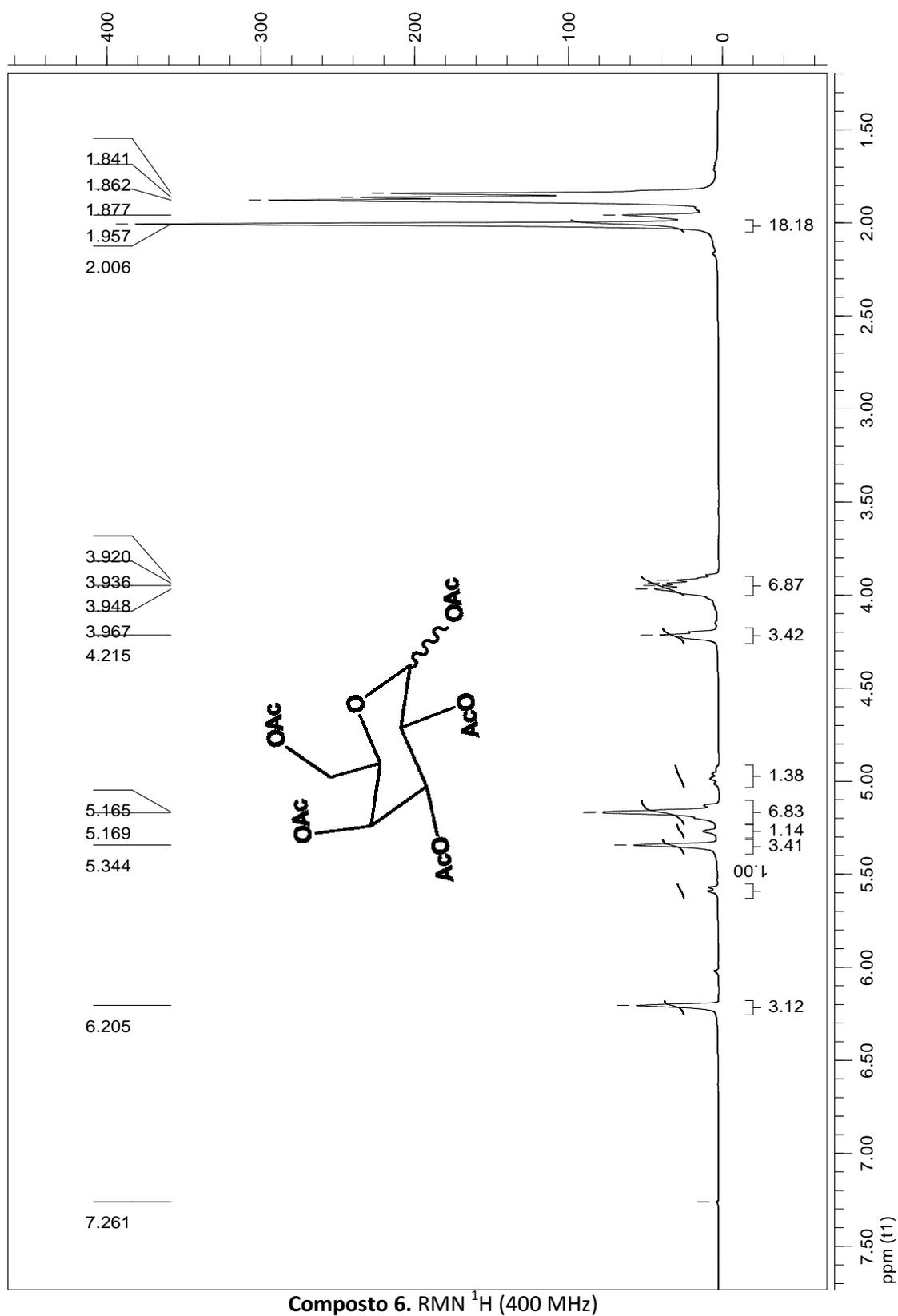


Composto 2. Expansão entre 4,0 e 6,25 ppm do RMN ^1H (400 MHz).

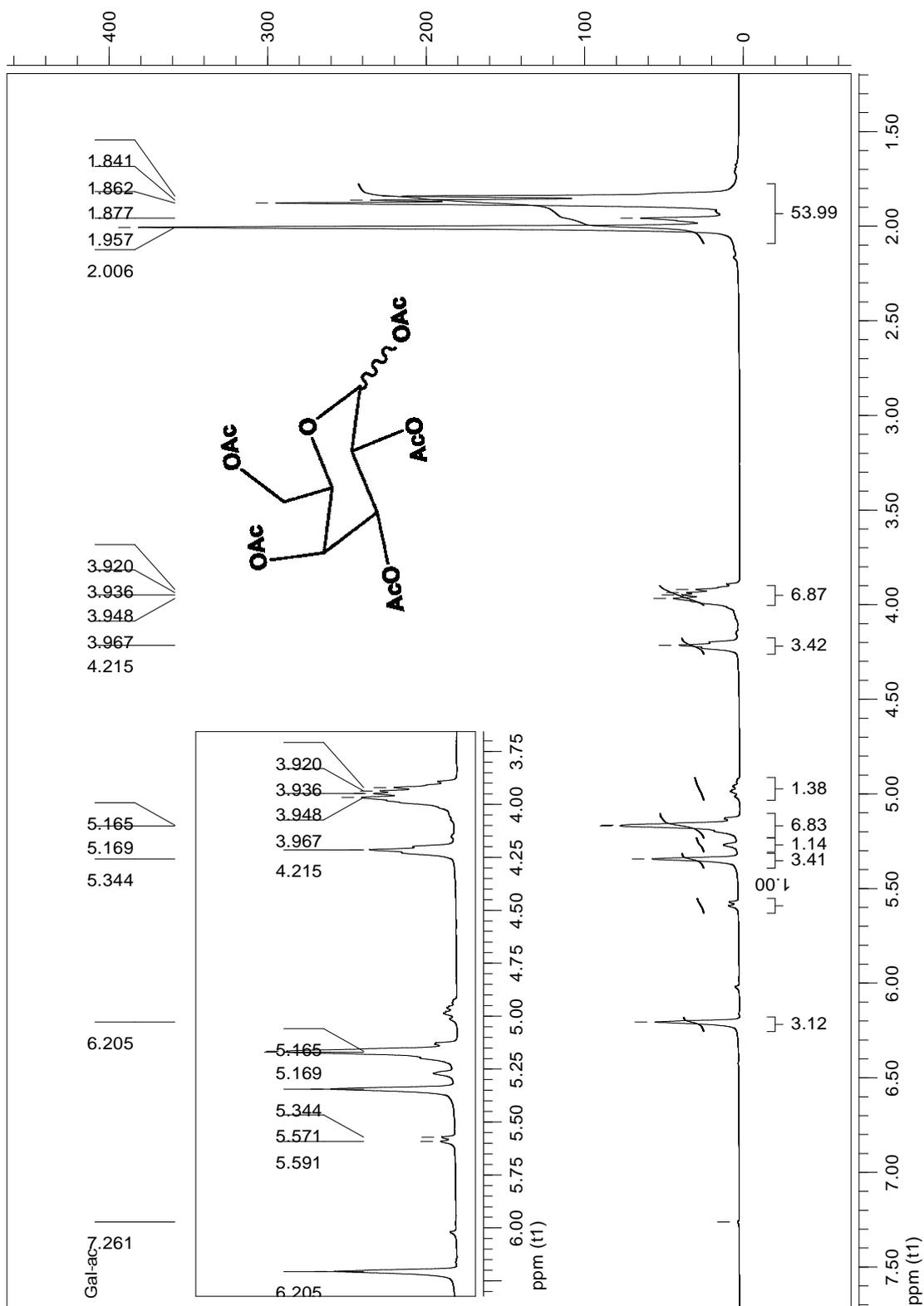
ANEXO 16

Composto 2. RMN ^{13}C (100 MHz).

ANEXO 17

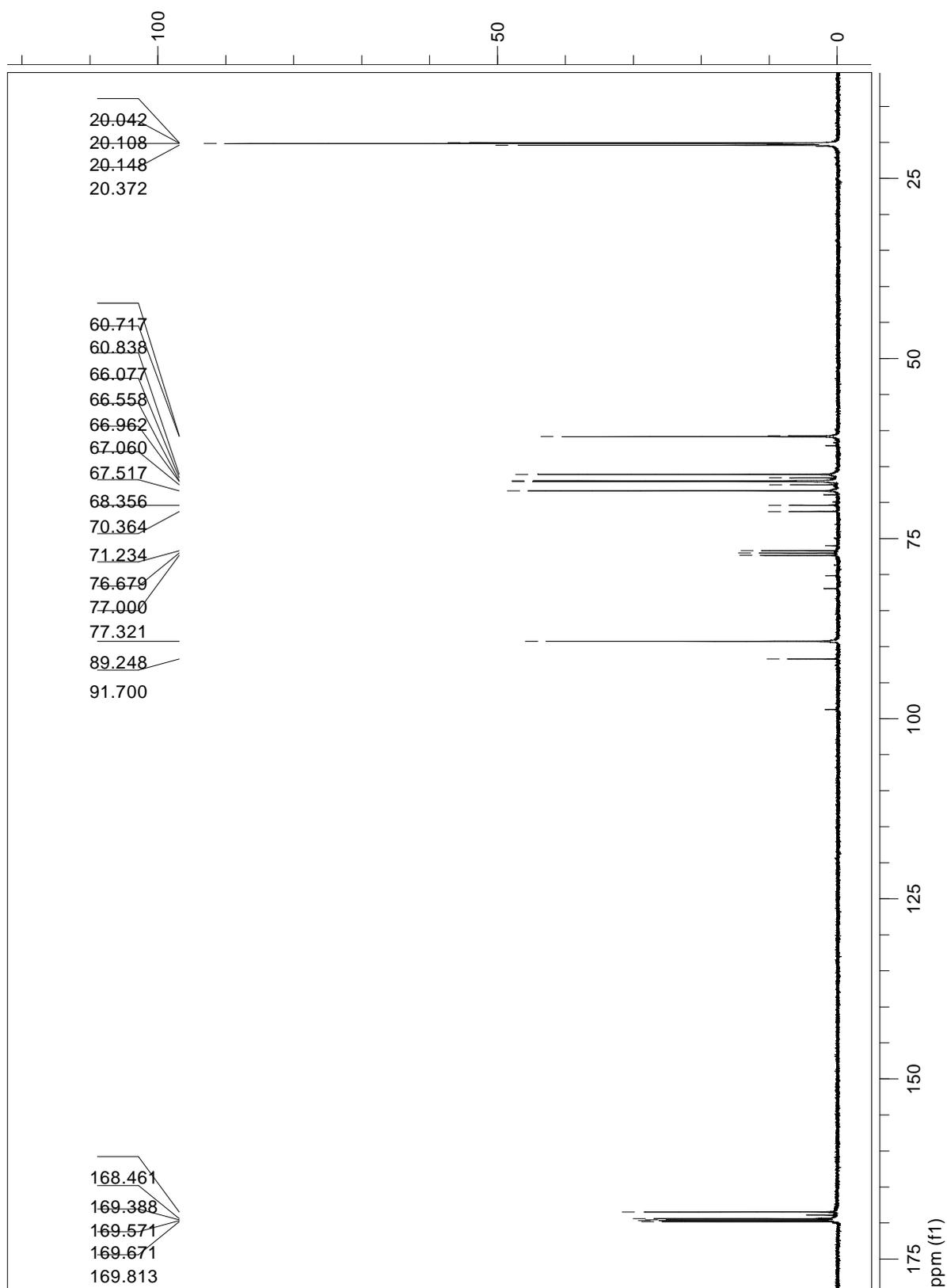


ANEXO 17 – Expansão

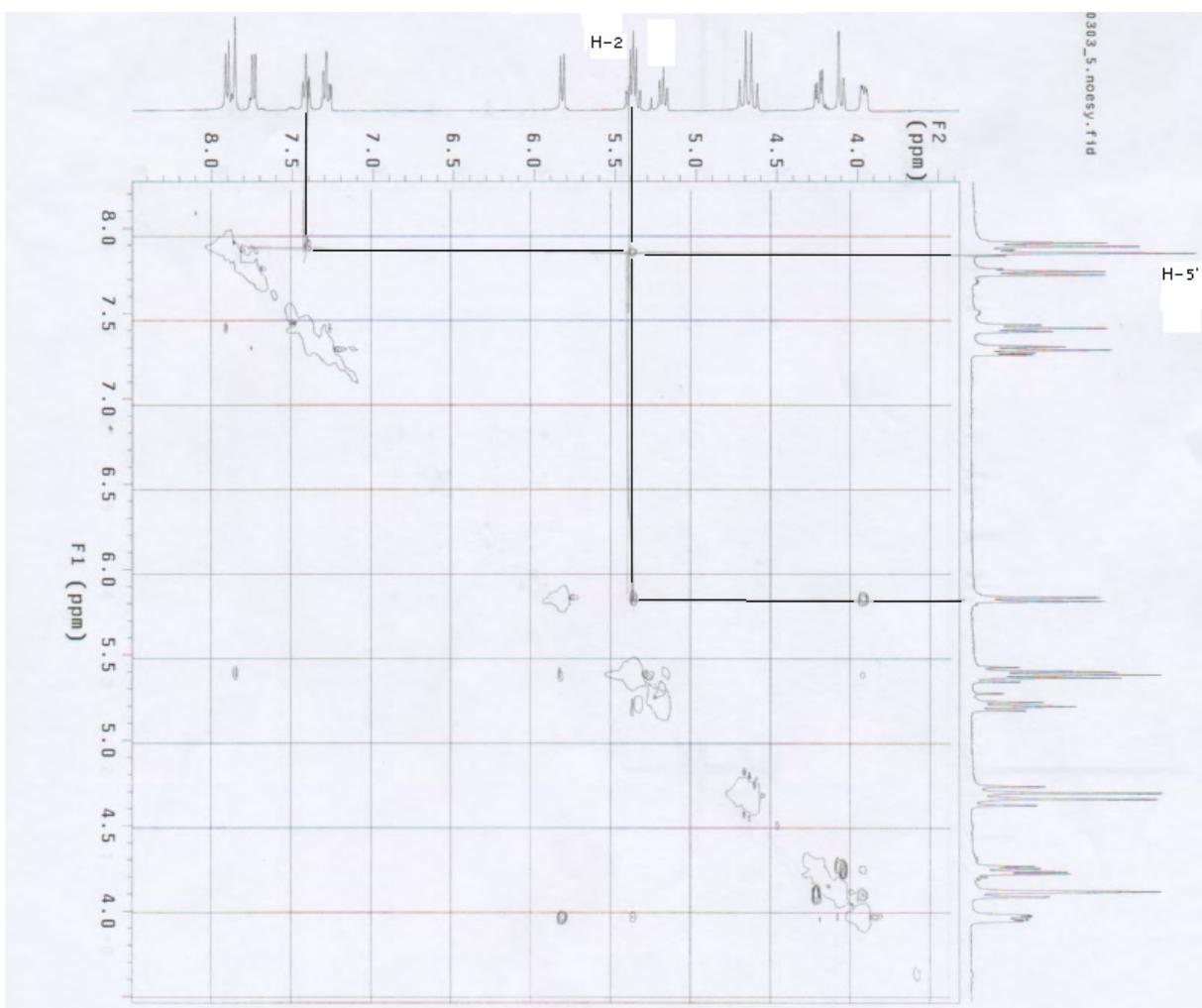


Composto 6. Expansão entre 2,0 e 6,5 ppm do RMN ^1H (400 MHz).

ANEXO 18

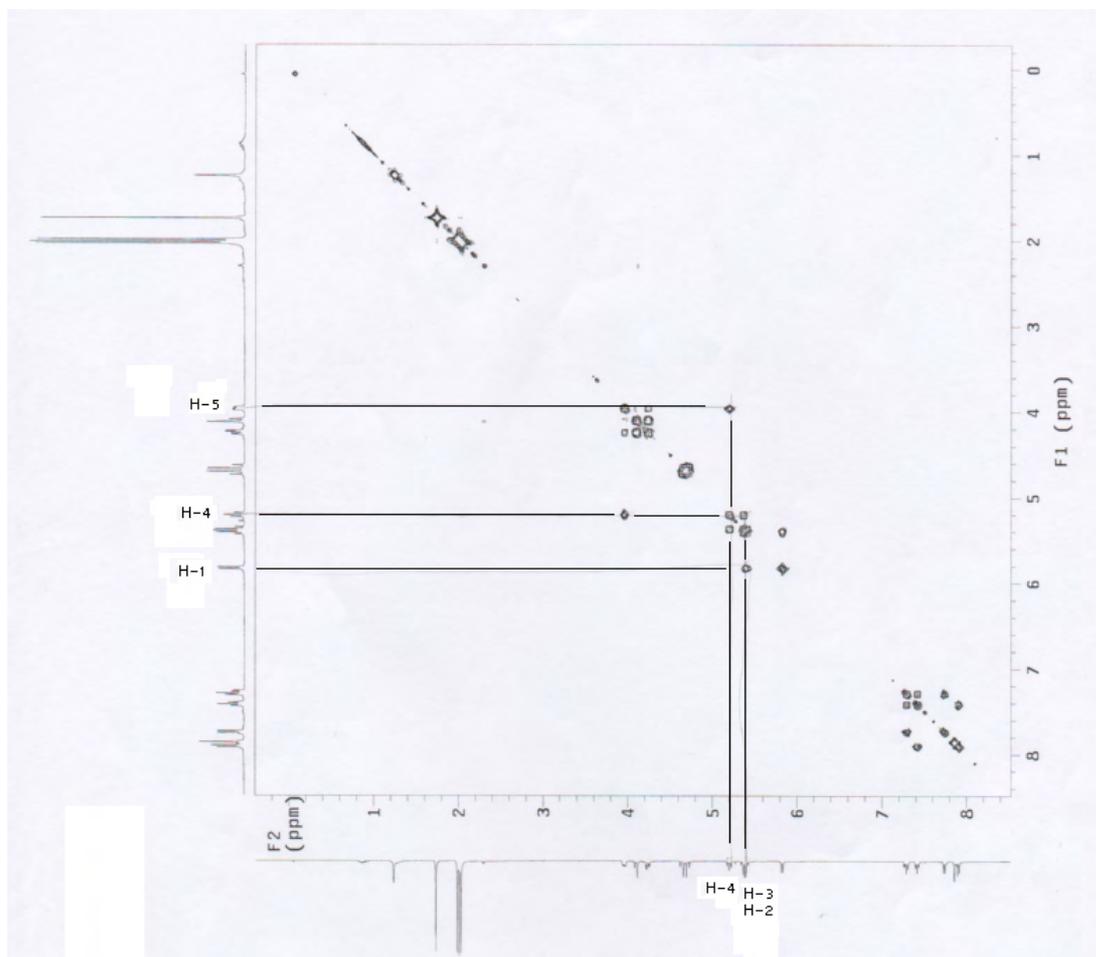
Composto 6. RMN ^{13}C (100 MHz).

ANEXO 19



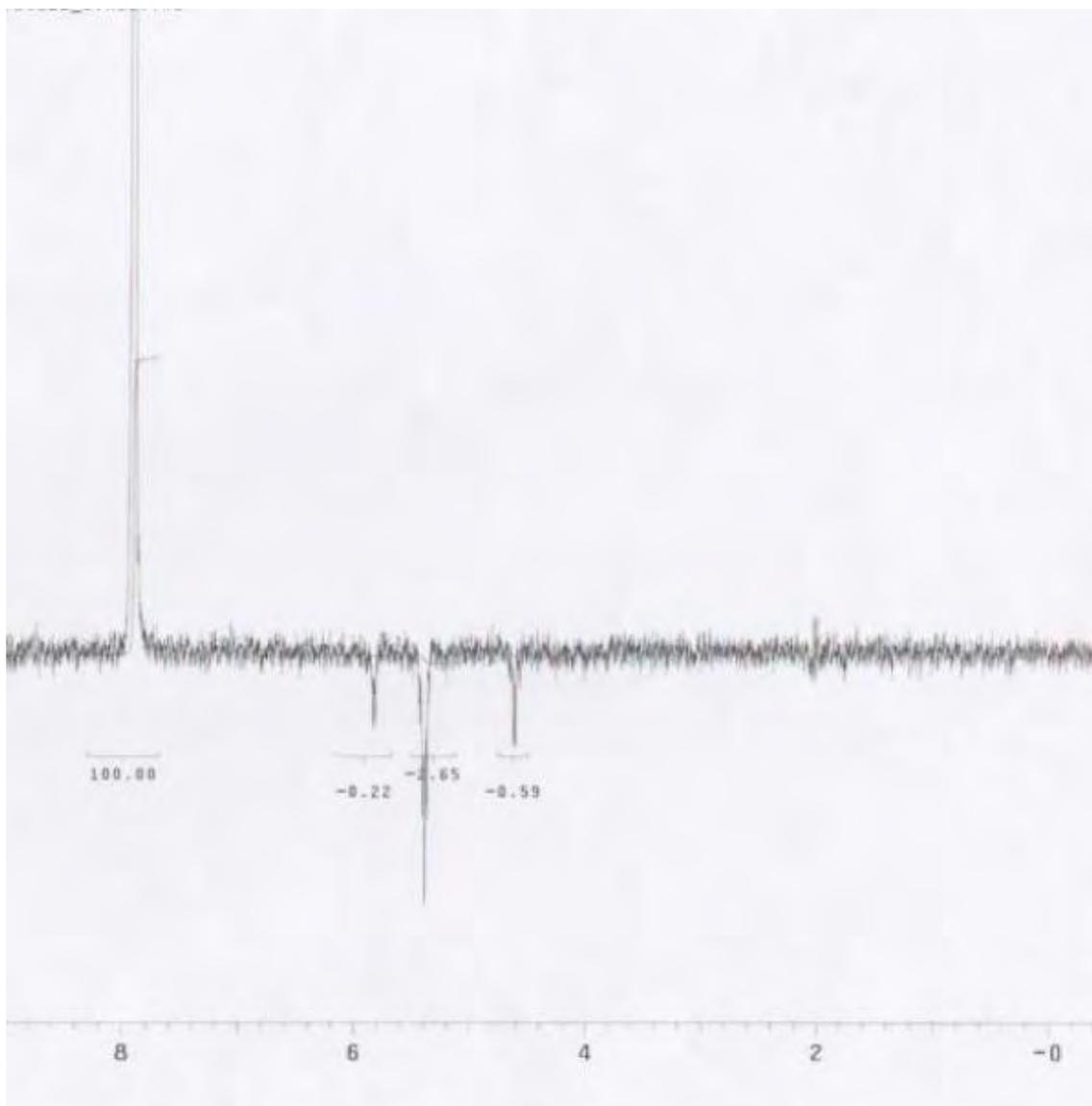
Composto 14. Espectro de NOESY (400 MHz, CDCl₃).

ANEXO 20



Composto 14. Espectro de gCOSY (400 MHz, CDCl₃).

ANEXO 21



Composto 14. Espectro de NOE (400 MHz, CDCl₃).