

SÍNTESE DE REGIOISÔMEROS QUIRAIS A PARTIR DE D-MANITOL: OBTENÇÃO DE UMA MISTURA DE ÁLCOOIS ACETILÊNICOS

Antônia Maria das Graças Lopes Citó*, Bruno Quirino Araújo e José Arimatéia Dantas Lopes

Departamento de Química, Centro de Ciências da Natureza, Universidade Federal do Piauí, Campus Ministro Petrônio Portela, 64049-550 Teresina – PI, Brasil

Aderbal Farias Magalhães e Eva Gonçalves Magalhães

Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, CP 6154, 13083-970 Campinas – SP, Brasil

Recebido em 5/12/08; aceito em 26/5/09; publicado na web em 28/10/09

SYNTHESIS OF CHIRALS REGIOISOMERS FROM D-MANNITOL: OBTAINMENT OF A ACETYLENIC ALCOHOLS MIXTURE. The synthesis of chiral acetylenic regioisomers was described by using an appropriate intermediate such as isopropylidene glycerol, a synthon widely used in the enantioselective syntheses. This intermediate was prepared from D-mannitol. The nine obtained compounds have been characterized by their respective spectral data. The mixture of chiral acetylenic alcohols showed activity against *Escherichia coli* when tested through the monitoring of CO₂ released during microbial respiration by using a conductimetric system.

Keywords: D-mannitol; acetylenic alcohols; *E. coli*.

INTRODUÇÃO

D-manitol (**1**), um composto poli-hidroxilado, opticamente ativo, e obtido da redução de carboidratos, é um importante substrato de partida em síntese, por formar pequenos blocos de construção quirais (*small chiral building blocks*).¹ Os derivados acetoneídeos de D-manitol são intermediários de diversos compostos enantiomericamente puros e biologicamente ativos, destacando-se o seu derivado cetal cíclico de cinco membros, hidroxilado, o isopropilideno glicerol (**4**), um precursor quiral, usado como agente hidrófilo em penetração transcutânea de agentes ativos,² e como *synthon* quiral, na síntese enantioselectiva de uma grande variedade de produtos naturais, tais como AZT e outros inibidores de HIV,^{3,4} leucotrienos,^{5,6} prostaglandinas,⁷ PAF (*Platelet activating factor*), glicerofosfolípídeos, β -bloqueadores, ariloxipropanolaminas,⁸ dentre outros.

A multirresistência de cepas de *Escherichia coli* (*E. coli*) a antibióticos tem provocado a morte de pessoas por toxinfecção, através da infecção bacteriana, contraída da ingestão de água e alimentos contaminados. A *E. coli* é uma bactéria bacilar natural da flora microbiana do trato intestinal do homem; no entanto, a ação das toxinas de cepas de *E. coli* nas células de mamíferos inibe a síntese proteica levando à morte celular.^{9,10} De acordo com o CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*),¹¹ 18% de todos os casos de infecção por *E. coli* são hospitalizados, 3,6% desenvolvem insuficiência renal aguda (IRA), 1,9% morrem e alguns desenvolvem insuficiência renal crônica (IRC).

Os álcoois acetilênicos, substâncias isoladas de vegetais superiores como *Panax Ginseng*,¹² fungos e organismos marinhos como algas e esponjas,¹³ têm mostrado relevância quanto ao aspecto sintético-configuracional¹⁴ e farmacológico, por apresentarem um amplo espectro de atividades biológicas: antitumoral,¹⁵ anticâncer, citotóxica,^{13,15} antineurogênica,¹⁶ antifúngica, antivirótica e antimicrobiana.¹⁷

Nesse sentido, o objetivo deste trabalho foi sintetizar álcoois acetilênicos a partir de D-manitol e verificar sua atividade antibacteriana contra *E. coli*.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A mistura de álcoois acetilênicos foi sintetizada via *synthon* quiral **4** de acordo com o Esquema 1. A síntese estereosseletiva do isopropilideno glicerol foi realizada a partir do diacetoneídeo **2** conforme procedimento descrito na literatura.¹⁸⁻²⁰ As etapas realizadas até a obtenção da mistura quiral foram bem sucedidas com rendimento global de 28%.

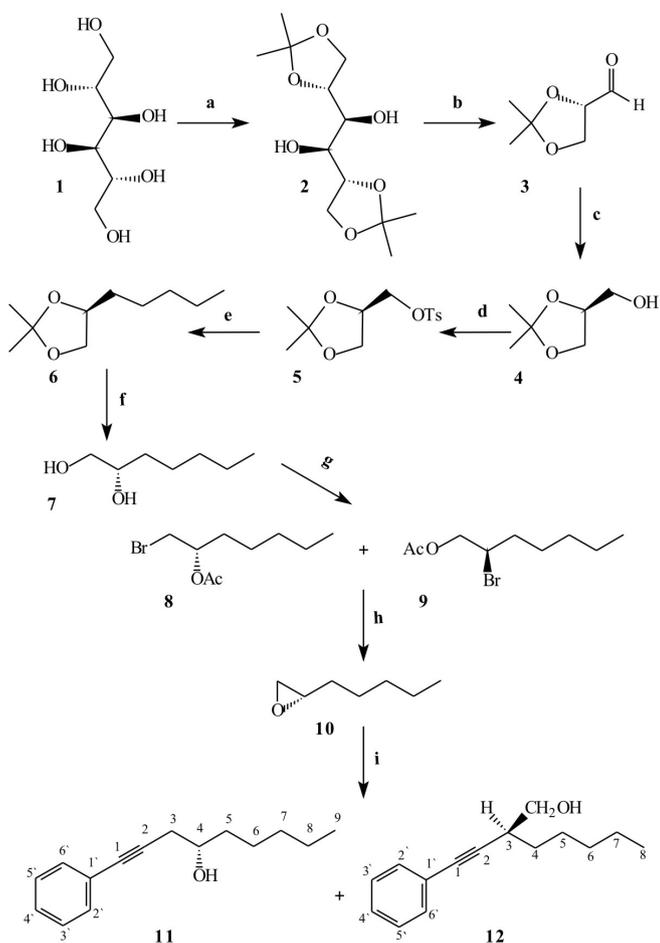
Inicialmente, realizou-se a proteção¹⁸ do D-manitol (**1**) e o produto protegido **2** sofreu clivagem oxidativa com periodato de sódio, fornecendo o derivado aldeído isopropilidênico **3**.¹⁹ O aldeído obtido, por se tratar de um composto bastante instável, foi utilizado sem purificação prévia. Na etapa seguinte, o composto **3** foi reduzido com boridreto de sódio conduzindo ao derivado acetoneídeo hidroxilado **4**.²⁰

O cetal cíclico **4** foi alquilado via derivado tosilato **5** através da reação com organocuprato e *n*-butil lítio,^{20,21} obtendo-se o composto **6**. Posteriormente, realizou-se a desproteção do cetal alquilado **6**, com ácido clorídrico diluído. Nesta etapa, evitou-se a exposição ácida prolongada devido à facilidade do grupo isopropilidênico sofrer hidrólise, e obteve-se o heptanodiol quiral **7** com 95% de rendimento. Seguindo a sequência de síntese do Esquema 1, preparou-se o derivado epóxido **10** via os acetoxibrometos **8** e **9**,^{22,23} isto é, (S)-2-acetoxi-1-bromo-heptano e (R)-1-acetoxi-2-bromo-heptano, obtidos na reação do diol **7** com solução saturada de ácido bromídrico em ácido acético. O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica de gel de sílica eluída com diclorometano, rendendo uma mistura dos compostos **8** e **9**, sendo o composto **8** majoritário (94%), o que foi confirmado através da análise do espectro de RMN de ¹H da mistura; este resultado evidenciou uma alta regioselectividade nesta reação.

A mistura de regioisômeros de acetoxibrometos não foi separada, uma vez que ambos produzem o mesmo epóxido. O (S)-1,2-epoxi-heptano (**10**) foi preparado tratando-se a mistura dos regioisômeros **8** e **9**, com hidróxido de potássio em metanol.²⁴ Após tratamento usual, o solvente foi eliminado por destilação fracionada, utilizando-se uma coluna de Vigreux. O óleo incolor **10** foi obtido com rendimento quantitativo.

Com a obtenção do (S)-1,2-epoxi-heptano (**10**), realizou-se a reação de alquilinação, através da abertura do epóxido com fenilacetileno de lítio²⁵ e trifluoreto de boro eterato. O fenilacetileno de lítio foi preparado utilizando-se fenilacetileno recém-destilado. A reação de alquilinação forneceu 70% de rendimento da mistura de

*e-mail: gracacito@gmail.com

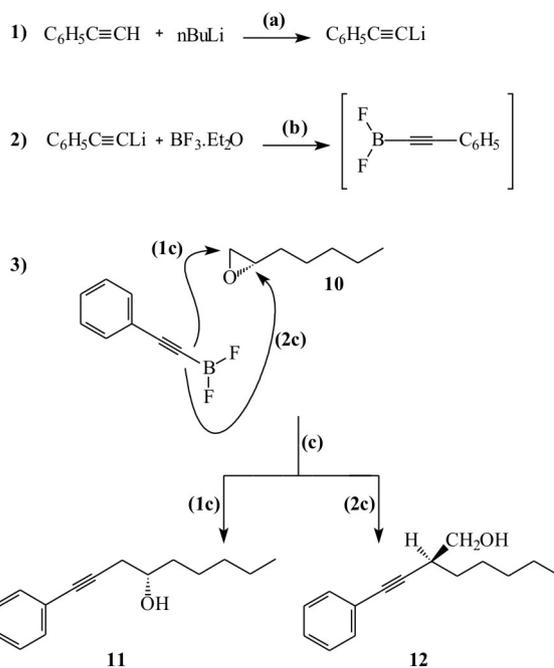


Esquema 1. Rota sintética para obtenção da mistura de álcoois acetilênicos quirais a partir de *D*-manitol. (a) ZnCl_2 , Acetona, 0°C 30 min, t.a. 2 h; (b) NaIO_4 , H_2O , 0°C 30 min, t.a. 1 h; (c) NaBH_4 ; EtOH, 0°C , 2 h; (d) TsCl , Piridina, 0°C , t.a. 12 h; (e) BuLi , CuI, Et_2O , -78°C ; (f) HCl , MeOH, refluxo 4 h; (g) HBr/HOAc , 0°C , t.a. 30 min; (h) KOH , MeOH, t.a. 20 min; (i) $\text{I. C}_6\text{H}_5\text{CCH}/\text{BuLi}$, THF, -78°C , 10 min.; **II.** $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$, -78°C , 30 min

regioisômeros **11** e **12** na proporção 91:9, conforme a integração dos sinais de RMN de ^1H carbinólicos em δ 3,82 e 3,50, respectivamente.

No sentido de justificar a alta regioseletividade da alquinilação na formação do isômero **11** propomos o mecanismo²⁶ mostrado no Esquema 2. O maior impedimento estereoquímico no carbono C-2 de **10** favorece a formação do regioisômero **11**.

A mistura dos novos regioisômeros quirais **11** e **12**, com alta porcentagem do regioisômero **11** foi submetida a teste de atividade frente à cepa de *E. coli* (ATCC 25922), através do monitoramento de CO_2 liberado na respiração microbiana, utilizando-se o sistema de análise por injeção em fluxo (FIA)-Conducométrico. Na concentração de 20 mg L^{-1} , a mistura de álcoois acetilênicos apresentou atividade inibitória maior que 70% sobre o crescimento de *E. coli*, possivelmente devido à presença do grupo fenila ligado ao carbono acetilênico e da cadeia hidrofóbica. Estes fatores estruturais são importantes para a atividade antibacteriana desta classe de compostos. Considerando o efeito antibacteriano de imidas cíclicas, e sabendo que a ligação dupla no anel imídico é o principal fator da estrutura-atividade, Andricopulo *et al.*²⁷ avaliaram a atividade de imidas cíclicas frente a cepas de *E. coli* e concluíram que grupos polares conjugados ao anel imídico e efeitos estéricos presentes nas moléculas também influenciam na interação com o receptor biológico. Não foi avaliada a contribuição de cada álcool acetilênico separadamente.



Esquema 2. Mecanismo proposto para a regioseletividade da reação de alquinilação na formação do regioisômero **11**

A correlação dos álcoois acetilênicos da mistura de regioisômeros (Figura 1) com a atividade antibacteriana está evidenciada na planaridade das moléculas, que possibilitam uma melhor interação do aceptor estrutural com o receptor biológico, favorecendo a adição de grupos sulfidrilas da enzima do sistema vital da bactéria patogênica à tripla ligação dos álcoois quirais.²⁷ Quanto à quiralidade dos compostos, é possível que as diferentes propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas determinem seletivamente a interação entre os centros quirais destas moléculas e os sistemas de reconhecimento quiral, em processos biológicos.²⁸

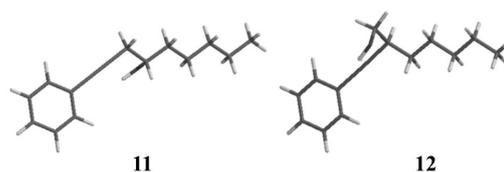


Figura 1. Estruturas de menor energia dos álcoois acetilênicos quirais **11** e **12**. As buscas conformacionais foram realizadas com o programa Spartan Pro (campo de forças MMFF94). Os conformêmeros de menor energia foram otimizados com método semi-empírico AM1

PARTE EXPERIMENTAL

Procedimentos gerais

As cromatografias em camada delgada (CCD) foram efetuadas com gel de sílica 60 G e PF_{254} (1:1) da Merck. As cromatoplasmas foram reveladas por nebulização com solução de ácido sulfúrico:metanol (1:1) ou solução ácido acético:ácido sulfúrico:anisaldeído (50:1:0,5) e posterior carbonização em placa de aquecimento. A cromatografia em coluna (CC) foi feita com gel de sílica 60 G (0,02-0,20 mm) da Merck. A cromatografia em camada espessa circular (CCEC), acelerada radialmente, foi realizada em Chromatotron, utilizando

como fase estacionária gel de sílica PF₂₅₄ da Merck e sulfato de cálcio 10%. Os valores de $[\alpha]_D$ foram medidos em polarímetro Carl Zeiss Jena Polamat A. Os espectros de RMN de ¹H e ¹³C foram obtidos em espectrômetro Bruker Avance 300 nas frequências de 300 MHz (¹H) e 75,5 MHz (¹³C), em CDCl₃ ou CCl₄ + CDCl₃, utilizando como padrão de referência interna o tetrametilsilano (TMS). Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em ppm e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz). Os espectros de infravermelho (IV) foram obtidos em espectrofotômetro Perkin-Elmer FT-IR, em filmes sobre cela de NaCl. Os valores das absorções estão expressos em número de onda (cm⁻¹). Os espectros de massas (EM) foram obtidos em um espectrômetro Varian Mat 311 por impacto eletrônico de 70 eV e em um espectrômetro de massas HP 5970 acoplado a um cromatógrafo a gás HP 5890-II.

Atividade antibacteriana

A cepa padrão de *E. coli* (ATCC 25922) foi cedida pelo Laboratório de Análises Microbiológicas do Hospital das Clínicas (HC) da UNICAMP. A atividade antibacteriana foi avaliada pelo sistema FIA-Condutoométrico por monitoramento do CO₂ produzido na respiração bacteriana de *E. coli* em meio de cultura, de acordo com o procedimento descrito por Gimenez,²⁹ utilizando uma concentração de 20 mg L⁻¹ de amostra. Nos ensaios, a amostra foi considerada ativa, quando proporcionou cerca de 70% de inibição da respiração microbiana, após 120 min em relação ao controle.

(S)-(+)-1,2-O-isopropilideno glicerol (**4**)^{19,20}

A uma solução de cloreto de zinco (63,39 g, 0,495 mol) em 500 mL de acetona, adicionou-se D-manitol (**1**) (50 g, 0,275 mol), sob agitação a 0 °C por 30 min e à temperatura ambiente durante 2 h. Para tratamento usual, adicionaram-se 250 mL de clorofórmio e 250 mL de solução saturada de cloreto de sódio. A fase aquosa foi extraída com 3 x 150 mL de clorofórmio, a fase orgânica foi lavada com 2 x 300 mL de solução de hidróxido de amônio 5% (v/v) e tratada com sulfato de sódio. O solvente foi eliminado a vácuo em evaporador rotativo. Em seguida, ao resíduo foi adicionado éter de petróleo e aquecido até ebulição por 30 min. O manitol não reagido foi removido por filtração a quente e o produto cristalino **2** foi recristalizado, com 65% de rendimento.

A uma suspensão de (**2**) (+)-1,2:5,6-di-O-isopropilideno-D-manitol (30,0 g, 112,7 mmol) em 300 mL de solução de bicarbonato de sódio 5% (m/v), sob agitação constante a 0 °C, foram adicionados 90 mL de solução saturada de periodato de sódio, gota a gota. A reação foi mantida sob agitação constante, à temperatura ambiente, por 1 h, sendo em seguida adicionados 100 mL de etanol. O extrato etanólico foi filtrado, fornecendo **3**, que foi utilizado sem purificação prévia na reação seguinte.

O filtrado, contendo 2,3-O-isopropilideno-D-gliceraldeído (**3**), foi resfriado a 0 °C, tratado com NaBH₄ (8,5 g, 225,2 mmol) e mantido sob agitação por 2 h. A mistura reacional foi filtrada e em seguida adicionaram-se 200 mL de clorofórmio e ácido acético, a 0 °C, sob agitação, até pH 8. Após 10 min, a mistura foi extraída com 6 x 200 mL de clorofórmio. Os extratos reunidos foram tratados com sulfato de sódio, o solvente foi evaporado à pressão reduzida e o produto bruto foi destilado em aparelhagem Kugelrohr, fornecendo o produto **4**, um óleo amarelo claro, com 85% (25,5 g) de rendimento, p.e.: 105 °C (71 mmHg), lit.: 82 °C (13 mmHg);²⁰ $[\alpha]_D^{20}$: +14,7 (puro), lit.: +14,5 (puro);²⁰ IV ν^{NaCl} : 3450, 2990, 2940, 1382, 1372, 1215 e 1155 cm⁻¹; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 4,40 - 3,55 (m, 5H), 2,80 (sl, 1H, troca com D₂O, OH), 1,45 e 1,39 (2s, 6H, 2 CH₃ gem) ppm; RMN de ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) δ : 108,9 (C-quaternário), 76,7 (C-2), 66,8 (C-1),

63,1 (C-3), 27,3 e 26,9 (2 CH₃ gem) ppm; EM m/z : [M - H]⁺: 131 (-1,1%), [M⁺ - CH₃]: 117 (53%), 101 (45%), 61 (32%), 59 (38%), 57 (53%), 43 (100%).

(S)-2,2-dimetil-4-tosiloximetil-1,3-dioxolano (**5**)³⁰

A uma solução do cetil cíclico **4** (14,0 g, 106 mmol) em 8,57 mL de piridina a 0 °C, foi adicionado cloreto de *p*-toluenossulfonila (20,2 g, 106 mmol), sob agitação constante. A reação foi mantida a 0 °C por 30 min, e à temperatura ambiente, por 12 h, sendo em seguida adicionados 16 g de gelo. A fase aquosa foi extraída com 3 x 30 mL de éter etílico e o extrato etéreo foi lavado com solução de sulfato de cobre 10%, seco com sulfato de sódio e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia acelerada radialmente (chromatotron), utilizando como eluente éter de petróleo/éter etílico 1:1, fornecendo 94% (13,2 g) de rendimento do produto monotosilado **5**. $[\alpha]_D^{20}$: -6,71 (puro); IV ν^{NaCl} : 2990, 2980, 1600, 1380, 1250, 1190, 1180, 900 cm⁻¹; RMN de ¹H (300 MHz, CCl₄ + CDCl₃) δ : 7,80 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,36 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 4,20-3,80 (m, 5H), 2,45 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,30 (s, 3H) ppm; RMN de ¹³C (75,5 MHz, CCl₄ + CDCl₃) δ : 145,3 (C-4), 132,4 (C-1), 130,0 (C-2, C-6), 128,2 (C-3, C-5), 110,0 (C-quaternário), 75,0 (C-2'), 68,4 (C-1'), 63,5 (C-3'), 26,9 e 26,7 (2 CH₃ gem), 21,7 (CH₃-arila) ppm; EM m/z : [M⁺ - CH₃]: 271 (44%), 155 (37%), 101 (87%), 91 (69%), 43 (100%).

(S)-4-pentil-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (**6**)²¹

A uma suspensão de iodeto cuproso (7,9 mg, 41,6 μ mol) em éter etílico (50 mL) a -40 °C, sob atmosfera de argônio e agitação constante, foi adicionado, gota a gota, *n*-butil lítio em hexano (52 mL, 83 mmol). A agitação permaneceu por 30 min, em seguida, adicionou-se a solução do tosilato **5** (8,32 g, 29,1 mmol) em éter etílico (50 mL) gota a gota a -78 °C. A agitação permaneceu por 45 min, a mistura reacional foi diluída com 50 mL de solução aquosa de cloreto de amônio 10% e extraída com éter etílico. O extrato etéreo foi lavado com solução saturada de NaCl, tratado com sulfato de sódio e concentrado a vácuo. Após cromatografia acelerada radialmente (chromatotron), utilizando-se um gradiente de eluição da mistura éter de petróleo/éter etílico, obteve-se 95% (7,90 g) de rendimento de **6** um óleo viscoso. $[\alpha]_D^{20}$: +15,8 (puro); IV ν^{NaCl} : 3000, 2980, 2940, 2860, 1480, 1465, 1390, 1380, 1260, 1065, 980, 865, 830 cm⁻¹; RMN de ¹H (300 MHz, CCl₄ + CDCl₃) δ : 4,20-3,20 (m, 3H), 1,80-1,10 (m, 14H), 1,28 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 0,90 (m, 3H) ppm; RMN de ¹³C (75,5 MHz, CCl₄ + CDCl₃) δ : 108,6 (C-quaternário), 76,2 (C-2), 69,5 (C-1), 33,4, (C-3), 27,9 (C-4), 26,8 e 27,0 (2 CH₃ gem), 25,7 (C-5), 22,7 (C-6), 14,3 (C-7) ppm; EM m/z : [M⁺ - CH₃]: 157 (42%), 101 (87%), 61 (22%), 57 (69%), 43 (100%).

(S)-(-)-1,2-heptanodiol (**7**)⁷

A uma solução do acetoneído alquilado **6** (1,72 g, 0,1 mol) em metanol (10 mL) adicionou-se ácido clorídrico (15 mL, 1 mol L⁻¹), mantendo-se a mistura reacional sob refluxo, por 4 h. O metanol foi removido sob pressão reduzida e a fase aquosa foi saturada com cloreto de sódio e extraída com 6 x 10 mL de éter etílico. Os extratos reunidos foram tratados com sulfato de sódio, o solvente foi evaporado à pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluída com um gradiente éter de petróleo/éter etílico, fornecendo o diol **7** com 95% (1,63 g) de rendimento. $[\alpha]_D^{20}$: -15,4 (c = 2,0, EtOH), lit.: -15,2 (c = 1,67, EtOH);²⁴ IV ν^{NaCl} : 3362, 2956, 2860, 1459, 1072, 1027 cm⁻¹; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 3,80 (sl, 2H, troca com D₂O, 2 x OH), 3,67 (m, 1H, -CH(OH)-), 3,60 (dd, 1H, -CH₂-OH), 3,40 (dd, 1H, J_{gem} = 11,2 Hz e J_{vic} = 7,8 Hz, -CH₂OH), 1,40 (m, 2H, -CH₂-CHOH), 1,38 (m, 6H, 3 x CH₃), 0,90 (t, 3H, J = 6,6 Hz, CH₃) ppm; RMN de ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) δ :

72,3 (C-2), 66,6 (C-1), 33,0 (C-3), 31,8 (C-4), 25,2 (C-5), 22,5 (C-6), 13,9 (C-7) ppm. EM *m/z*: [M⁺ - CH₂OH]: 101 (59%), 83 (100%), [M⁺ - (CH₂)₄CH₃]: 61 (37%), 55 (23%).

(*S*)-2-acetoxi -1-bromo-heptano (**8**) e (*R*) -1-acetoxi -2-bromo-heptano (**9**)²²⁻²⁴

Uma solução de ácido bromídrico em ácido acético (8,1 g, 34,2 mmol) foi adicionada ao diol (**7**) (1,5 g, 11,4 mmol), sob agitação constante, em banho de gelo. Após 5 min, o banho de gelo foi removido e a mistura permaneceu sob agitação por 30 min. Adicionou-se 25 mL de água, em seguida a solução foi neutralizada com carbonato de sódio e extraída com éter etílico (3 x 20 mL). Os extratos combinados foram tratados com sulfato de sódio. O solvente foi evaporado à pressão reduzida, obteve-se o produto bruto, o qual, por purificação em coluna cromatográfica de gel de sílica, eluída com diclorometano, forneceu a mistura de **8** e **9**, com 85% (7,0 g) de rendimento, respectivamente, na proporção de (94:6). IV ν^{NaCl} : 2956, 2931, 2860, 1743, 1372, 1235, 1025, 604 cm⁻¹; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 5,00 (quint., 1H, *J* = 5,2 Hz), 3,54 - 3,48 (dd, 1H, *J*_{gem} = 10,8 Hz e *J*_{vic} = 4,5 Hz), 3,45 - 3,40 (dd, 1H, *J*_{gem} = 10,8 Hz e *J*_{vic} = 5,4 Hz), 2,09 (s, 3H), 1,68 (m, 2H), 1,30 (m, 6H), 0,89 (t, 3H, *J* = 6,6 Hz) ppm; RMN de ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) δ : 170,7 (C-1), 72,6 (C-2), 34,3 (C-3), 32,5 (C-4), 31,5 (C-5), 24,8 (C-6), 22,5 e 21,0 (C-grupo acetila), 14,0 (C-7) ppm; EM *m/z*: [M⁺ - CH₃COOH]: 176 (2%), [M⁺ - Br]: 157 (2%), 97 (33%), 55 (55%), 43 (100%).

(*S*)-(-)-1,2-epoxi-heptano (**10**)²⁴

Uma solução de hidróxido de potássio (120 mg, 2,2 mmol) em metanol (1 mL) foi adicionada à mistura de regioisômeros **8** e **9** (536,4 mg, 2,2 mmol). Após 20 min, adicionou-se água para dissolver o brometo de potássio e a solução foi extraída com pentano (5 x 10 mL). Os extratos combinados foram lavados com solução saturada de cloreto de sódio e tratados com sulfato de sódio. O solvente foi eliminado por destilação fracionada utilizando-se uma coluna de Vigreux. O resíduo oleoso **10** incolor foi obtido com rendimento quantitativo. [α]_D²⁰: -15,1 (c = 2,0, EtOH), lit.: -15,6 (c = 1,8, EtOH),²¹ -14,0 (c = 2,3, EtOH);²⁴ IV ν^{NaCl} : 2960, 1461, 1251, 905, 830 cm⁻¹; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 2,93 - 2,88 (m, 1H, -CH, C-2), 2,76 - 2,73 (dd, 1H, -CH₂, C-1, *J*_{gem} = 5,5 Hz e *J*_{vic} = 4,0 Hz), 2,48 - 2,45 (dd, 1H, -CH₂, C-1, *J*_{gem} = 5,5 Hz e *J*_{vic} = 2,8 Hz), 1,56 - 1,41 (m, 2H, -CH₂, C-3), 1,37 - 1,24 (m, 6H, -CH₂, C-4, C-5 e C-6), 0,92 - 0,84 (t, 3H, CH₃) ppm. RMN de ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) δ : 52,4 (C-2), 47,1 (C-1), 32,4 (C-3), 31,6 (C-5), 25,6 (C-4), 22,5 (C-6), 13,9 (C-7) ppm. EM *m/z*: [M⁺ - CH₃]: 99 (2%), [M⁺ - COCH₃]: 71 (100%), 67, 56 (46%), 41.

(*S*)-1-fenil-1-nonin-4-ol (**11**)²⁶

Uma solução de n-butil lítio em hexano (0,8 mL, 1,5 mmol) foi adicionada a uma solução de fenilacetileno destilado (153 mg, 1,5 mmol) em tetraidrofurano (2 mL) a -78 °C sob agitação constante e atmosfera de argônio. A mistura permaneceu sob agitação por 10 min. Em seguida, trifluoreto de boro eterato (0,2 mL) foi adicionado e a agitação permaneceu por 10 min a -78 °C. Adicionou-se uma solução de 1,2-epoxi-heptano (**10**) (114 mg, 1 mmol) em tetraidrofurano (1 mL), após agitação durante 30 min a -78 °C, a reação foi interrompida pela adição de solução saturada de cloreto de amônio. A fase orgânica foi extraída com acetato de etila e tratada com sulfato de sódio. O solvente foi eliminado por evaporação à pressão reduzida e a purificação do produto bruto foi realizada em coluna cromatográfica de gel de sílica, eluída com 15% de acetato de etila em éter de petróleo obtendo-se (80 mg) 70% de rendimento da mistura de regioisômeros **11** e **12**, na proporção de (91:9), conforme determinado pela integração dos sinais no espectro de RMN de ¹H. IV ν^{NaCl} : 3374; 3056; 2930; 2858; 2247; 1598; 1490; 1466; 1442; 1378; 1124; 1070; 1028; 691; 526;

500 cm⁻¹; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 7,34 (m, 2H, H-2', H-6'), 7,25 (m, 3H, H-3', H-4', H-5), 3,82 (quint, 1H, *J* = 6,0 Hz, H-4), 2,68 (dd, 1H, *J* = 16,7 Hz, *J*_{vic} = 4,8 Hz, H-3), 2,50 (dd, 1H, *J*_{gem} = 16,7, *J*_{vic} = 6,6 Hz, H-3'), 2,07 (sl, 1H, OH), 1,58 (m, 2H, H-5), 1,34 (m, 6H, H-6, H-7, H-9), 0,92 (t, 3H, 6,7 Hz, H-9) ppm; RMN de ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) δ : 131,7 (C-2', C-6'), 128,3 (C-3', C-5'), 127,9 (C-4'), 123,4 (C-1'), 86,2 (C-1), 83,0 (C-2), 70,2 (C-4), 36,2 (C-5), 31,6 (C-7), 28,3 (C-3), 25,2 (C-6), 22,5 (C-8), 13,9 (C-9) ppm; EM *m/z*: [M⁺]: 216 (2%), 116 (100%), 115 (46%), 83 (9%), 55 (27%).

CONCLUSÃO

A partir de D-manitol, foram obtidas 9 substâncias, cujas estruturas foram confirmadas através das análises dos respectivos valores de α_D e dados espectrais. As substâncias foram preparadas com bons rendimentos a partir do cetal cíclico, isopropilideno glicerol (**4**). O estudo preliminar da atividade antibacteriana dos regioisômeros quirais mostrou tratar-se de uma mistura ativa contra *E. coli*, indicando que a presença do grupo fenila ligado ao carbono acetilênico, além de uma cadeia hidrofóbica e a quiralidade são fatores estruturais importante para a atividade antibacteriana desta classe de compostos.

AGRADECIMENTOS

Ao CNPq e à CAPES pelas bolsas concedidas. À Prof. Dra. S. M. N. Gimenez pelas análises de atividade antibacteriana.

REFERÊNCIAS

- Oliveira, P. S. M.; Ferreira, V. F.; Souza, M. V. N.; Carvalho, E. M.; *Quim. Nova* **2008**, *31*, 776.
- Ringenbach, F.; Touzan, P.; Rude, M. F.; Laugier, J. P.; *FRA PI* **9.200.786-4**, **1992**.
- Dueholm, K. L.; Pedersen, E. B.; *Synthesis* **1992**, 1.
- Ghosh, A. K.; McKee, S. P.; Thompson, W. J.; *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5729.
- Avignon-Tropis, M.; Berjeaud, J. M.; Pougny, J. R.; Frechard-Orturno, I.; Guillermin, D.; Linstrumelle, G.; *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 651.
- Merrer, Y. L.; Pelletier, C. G.; Languin, D. M.; Mestre, F.; Dureault, A.; Depejay, J. C.; *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2409.
- Jhonson, F.; Paul, K. G.; Favara, D.; Ciabatti, R.; Guzzi, U.; *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2190.
- Molinari, F.; Gandolfi, R.; *EP1413627*, **2004**.
- Nataro, J. P.; Kaper, J. B.; *Clin. Microbiol. Rev.* **1998**, *11*, 142.
- Menezes, C. A.; Gonçalves, D. S.; Amianti, J.; Fernandes, I.; Taddei, C. R.; Koga, P. C. M.; Trubulsi, L. R.; Martinez, M. B.; Piazza, R. M. F.; *Braz. J. Microbiol.* **2003**, *34*, 11.
- Swaminathan, B.; Barrett, T. J.; Hunter, S. B.; Tauxe, R. V.; *Emerging Infectious Diseases* **2001**, *7*, 382.
- Taha, A. A.; *Phytochemistry* **2000**, *55*, 921; Magalhães, A. F.; Vieira, D. M.; Magalhães, E. G.; *Quim. Nova* **1990**, *13*, 65; Dabrowski, Z.; Wrobel, J. T.; Wojtasiewicz, K.; *Phytochemistry* **1980**, *19*, 2464.
- Watanabe, K.; Tsuda, Y.; Hamada, M.; Omori, M.; Mori, G.; Iguchi, K.; Naoki, H.; Fujita, T.; Soest, R. W. M. V.; *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 1001; Youssef, D. T. A.; Soest, R. W. M. V.; Fusetani, N.; *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 861; Lim, Y. J.; Lee, C.; Hong, J.; Kim, D.; Im, K. S.; Jung, J. H.; *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 1565.
- Yadav, J. S.; Maiti, A.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3909; Harkat, H.; Weibel, J.; Pale, P.; *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1439; Vizer, S. A.; Yezhanov, K. B.; Quntar, A. A. A.; Dembitsky, V. M.; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5499.
- Hallock, Y. F.; Cardellina II, J. H.; Balaschak, M. S.; Alexander, M. R.; Prather, T. R.; Shoemaker, R. H.; Boyd, M. R.; *J. Nat. Prod.* **1995**, *58*, 1801.

16. Yamazaki, M.; Hirakura, K.; Miyaichi, Y.; Imakura, K.; Kita, M.; Chiba, K.; Mohri, T.; *Biol. Pharm. Bull.* **2001**, *24*, 1434.
17. López, S.; Fernández-Trillo, F.; Castedo, L.; Saá, C.; *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3725; Dembitsky, V. M.; Levitsky, D. O.; Glorizova, T. A.; Poroikov, V. V.; *Nat. Prod. Commun.* **2006**, *1*, 773.
18. Baer, E.; *Biochem. Prepn.* **1952**, *2*, 31; Baer, E.; Fischer, H. O. L.; *J. Biol. Chem.* **1939**, *128*, 463.
19. Takano, S.; Kurotaki, A.; Takahashi, M.; Ogasawara, K.; *Synthesis* **1986**, *5*, 403.
20. Lecocq, J.; Ballou, C. E.; *Biochemistry* **1964**, *3*, 976; Alvarenga, E. S.; Carneiro, V. M. T.; Silvério, F. O.; Saliba, W. A.; *J. Chil. Chem. Soc.* **2006**, *51*, 986.
21. Schmidt, U.; Talbiersky, J.; Bartkowiak, F.; Wild, J.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1980**, *19*, 198.
22. Hoyer, T.; Kjae, A.; Lykkesfeldt, J.; *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1991**, *56*, 1042.
23. Golding, B. T.; Hall, D. R.; Sakrikar, S.; *J. Chem. Soc. Perkin I* **1973**, 1214.
24. Mori, K.; *Agric. Biol. Chem.* **1976**, *40*, 1617.
25. Brandsma, L.; *Preparative Acetylenic Chemistry*, 2nd ed., Elsevier: Oxford, 1988.
26. Yamaguchi, M.; Hirao, I.; *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 391.
27. Andricopulo, A. D.; Yunes, R. A.; Nunes, R. J.; Savi, A. O. S.; Corrêa, R.; Cruz, A. B.; Cechinel Filho, V.; *Quim. Nova* **1998**, *21*, 573.
28. Lima, V. L. E.; *Quim. Nova* **1997**, *20*, 657.
29. Gimenez, S. M. N.; *Tese de Doutorado*, Universidade Estadual de Campinas, Brasil, 1994.
30. Holy, A.; *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1982**, *47*, 173; Valverde, S.; Herradon, B.; Rosenal, R. M.; Lomas, M. M.; *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 332.