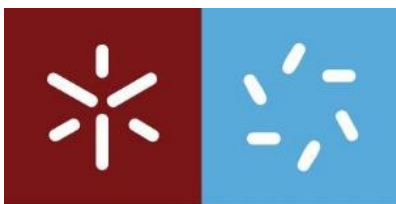


Universidade do Minho
Escola de Ciências

Joana Filipa Carvalho Parente

Seletividade divergente de nucleófilos em iminas e γ -lactonas derivadas de 2,4-*O*-benzilideno D-eritrose



Universidade do Minho
Escola de Ciências

Joana Filipa Carvalho Parente

**Seletividade divergente de nucleófilos em
iminas e γ -lactonas derivadas de 2,4-O-
benzilideno D-eritrose**

Dissertação submetida na Universidade do Minho
para a obtenção do grau de Mestre em
Química Medicinal

Trabalho realizado sob a orientação da:
Professora Doutora Maria José da Chão Alves

Outubro 2018

DECLARAÇÃO

Nome: Joana Filipa Carvalho Parente

Endereço eletrónico: joanacp_17@hotmail.com

Cartão do Cidadão: 14204099 1 ZZ6

Título da dissertação: Seletividade divergente de nucleófilos em iminas e γ -lactonas derivadas de 2,4-O-benzilideno D-eritrose

Orientador:

Professora Doutora Maria José da Chão Alves

Ano de conclusão: 2018

Mestrado em Química Medicinal

DE ACORDO COM A LEGISLAÇÃO EM VIGOR, NÃO É PERMITIDA A REPRODUÇÃO DE QUALQUER PARTE DESTA TESE/TRABALHO.

Universidade do Minho, 31 de outubro de 2018

Assinatura: Joana Filipa Carvalho Parente

Agradecimentos

A realização desta dissertação de mestrado contou com importantes apoios e incentivos sem os quais não se teria tornado uma realidade e aos quais estarei eternamente grata.

Agradeço à minha orientadora Professora Doutora Maria José Alves, pelo seu apoio ao longo deste projeto, pelos ensinamentos, competência, paciência e atenção com que sempre me recebeu para a elaboração deste projeto.

Não posso esquecer a ajuda do David Freitas e da Cristina Sousa pela simpatia, disponibilidade, ajuda e pelos ensinamentos ao nível do trabalho laboratorial.

Agradeço à Dra. Elisa Pinto e à Dr.^a Vânia Azevedo pelo empenho e rapidez na realização dos espetros de RMN.

Agradeço aos meus pais e à minha família, pelos ensinamentos, carinho, amor, por permitirem que tudo isto fosse possível e por acreditarem em mim e pela motivação que sempre me deram para superar todos os obstáculos que surgiram.

Não me posso esquecer dos meus amigos que estiveram sempre presentes, desde o primeiro dia da Licenciatura até ao último dia do Mestrado: Ana Rita Araújo e Diogo Lopes.

Agradeço a todos os meus amigos Marta Ferreira, Vânia Sousa, Salete Teixeira, Mariana Monteiro e João Ferreira, pelo apoio, carinho, paciência e incentivo constante que me ofereceram. nesta jornada.

Agradeço a todos os colaboradores do Departamento de Química, professores e funcionários pela forma atenciosa com que me acolheram.

Agradeço de um modo geral à Universidade do Minho por ser um local excelente e me ter proporcionado a aquisição de competências em diferentes vertentes.

Resumo

Neste trabalho começaram por ser sintetizadas, a D-eritrose e uma δ -lactona α,β -insaturada seguindo metodologias conhecidas. Os dois reagentes foram usados na síntese de pirrolidinas polihidroxiladas *N*-substituídas em configuração D e L.

O trabalho está dividido em três partes. As duas primeiras partes envolvem reações de D-eritrose e a terceira parte com a δ -lactona. Na primeira parte é obtido um éster por reação de Wittig entre o acetato de metilo de trifenilfosforalideno e a D-eritrose, em meio ácido, sendo aferidas as condições reacionais que permitiam a síntese mais seletiva do isómero geométrico *cis*. A combinação do solvente diclorometano com temperaturas baixas permitiu um melhoramento da síntese do isómero *cis*. Na segunda parte do trabalho, foram obtidas três iminas a partir da D-eritrose, em meio anidro com a piperonilamina, com a 4-(fluoro)benzilamina e com a 4-(cloro)benzilamina. Foram estudadas as reatividades e seletividades em reações de adição nucleofílica para dois nucleófilos, o *tert*-butil((1-metoxivinil)oxi)dimetilsilano e o cianeto de trimetilsilano. O aducto que incorpora o grupo acetato de metilo foi tratado com ácido clorídrico, originando a mistura de pirrolidinas que, após adição de hidróxido de potássio permitiu a obtenção de (3*S*,4*R*)-3,4-dihidroxi-L-homoprolinas *N*-substituídas puras. Na terceira parte foi utilizada a δ -lactona α,β -insaturada proveniente da D-eritrose, sendo obtida uma β -aminoamida por reação com a piperonilamina. A β -aminoamida, na presença de ácido clorídrico gerou a amino- γ -lactona que sofreu bromação no álcool primário levando à formação da amino- γ -lactona bromada. Por reação com a trietilamina em metanol obteve-se a pirrolidina portadora da função éster, que, ao adicionar ácido trifluoroacético, permitiu obter uma (3*S*,4*R*)-3,4-dihidroxi-D-homoprolina.

Abstract

In this work, D-erythrose and an α,β -unsaturated δ -lactone began to be synthesized following known methodologies. Both reagents were used in the synthesis of *N*-substituted polyhydroxylated homoprolines with D and L configurations.

This work is divided into three parts. In the first two parts D-erythrose is involved in the reactions developed, in the third part the erythrosyl δ -lactone is the starting material. In the first part, a methyl α,β -unsaturated ester was coupled to the erythrose unit by Wittig reaction between triphenylphosphoralidene methyl acetate and D-erythrose. The process is catalysed by acid. By modifying the reaction's conditions the selectivity of the reaction was pushed towards the *cis* geometric isomer. The combination of the dichloromethane as the solvent, with low temperatures allowed an important improvement of the *cis* isomer *vs trans* isomer. In the second part of the work, three imines were obtained from D-erythrose, in anhydrous medium with piperonylamine, 4-(fluoro)benzylamine, and 4-(chloro)benzylamine. The reactivity/selectivity of the formed imines to nucleophile additions was studied for two nucleophiles: *tert*-butyl((1-methoxyvinyl)oxy)dimethylsilane and trimethylsilyl cyanide. Adducts incorporating the methyl acetate group are single products. Those adducts were treated with concentrated hydrochloric acid, resulting in a mixture of two pyrrolidines which upon addition of potassium hydroxide evolve to one of them: the (3*S*,4*R*)-3,4-dihydroxy-*N*-substituted-L-homoprolines. Reaction with trimethylsilyl cyanide gave different ratio of *R/S* adducts. In the third part of the work the α,β -unsaturated δ -lactone was reacted with a piperonylamine giving an β -aminoamide. In the presence of hydrochloric acid the β -aminoamide generated an amino- γ -lactone, which underwent bromination in the primary alcohol leading to the formation of the brominated amino- γ -lactone. Reaction with triethylamine in methanol gave the ester-functional pyrrolidine which, upon addition of trifluoroacetic acid afforded a (3*S*,4*R*)-3,4-dihydroxy-D-homoproline.

Abreviaturas e símbolos

ác. <i>p</i>-TS	Ácido <i>p</i> -toluenosulfónico
Ac	Grupo acetilo
ACN	Acetonitrilo
aq.	Aquoso
Bn	Grupo benzilo
Boc	Grupo protetor <i>tert</i> -butiloxicarbonilo
°C	Graus Celsius
CDCl₃	Clorofórmio deuterado
Δ	Refluxo
Δ	Desvio químico (expresso em unidades de ppm)
d	Dupleto
DCM	Diclorometano
dd	Dupleto de dupletos
ddd	Dupleto de dupletos de dupletos
d_{largo}	Dupleto largo
DMF	Dimetilformamida
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DNJ	1-deoxinojirimicina
dt	Dupleto de tripletos

D₂O	Água deuterada
eq.	Equivalente
Et	Grupo etilo
EtOH	Etanol
GABOB	Ácido γ -amino- β -hidroxibutírico
h	Horas
HMBC	Correlação heteronuclear de múltiplas ligações
HMQC	Correlação heteronuclear múltipla quântica
HRMS	Espectroscopia de Massa de Alta Resolução
Hz	Hertz
IV	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento expressa em Hertz (Hz)
m	Multiplete
M	Molar (mol/dm ³)
Me	Grupo metilo
MeOH	Metanol
mg	Miligrama
min	Minutos
mL	Mililitro
mmol	Milimole
MOM	Grupo metoximetilénico

M.S.	Do Inglês molecular sieves (peneiros moleculares)
NJ	Nojirimicina
NMO	<i>N</i> -óxido <i>N</i> -metilmorfolina
p.f.	Ponto de fusão
Ph	Grupo fenilo
ppm	Partes por milhão
q	Quarteto
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RMN de ¹³C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono
RMN de ¹H	Ressonância Magnética Nuclear de Protão
s	Singleto
Slargo	Singleto largo
t	Tripleto
t.a.	Temperatura ambiente
TBDMS-Cl	Cloreto de <i>tert</i> -butildimetilsililo
td	Tripleto de dupletos
TFA	Grupo trifluoroacético
TFAOH	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
ν_{\max}	Frequência de onda máximo (expresso em cm ⁻¹)
μL	Microlitro

Índice

Agradecimentos	iii
Resumo	v
Abstract	vii
Abreviaturas e símbolos	ix
Índice	xiii
CAPÍTULO 1 – INTRODUÇÃO	1
1.1 Aspetos gerais	3
1.2 Síntese de iminoaçúcares a partir da D-glucose	4
1.3 Síntese de iminoaçúcares a partir de gliceraldeído	10
1.4 Síntese de iminoaçúcares a partir da treose	18
CAPÍTULO 2 – DISCUSSÃO DE RESULTADOS	25
2.1 Introdução	27
2.2 Reações a partir do aldeído 1	30
2.2.1 Parte A: síntese do éster 3	30
2.2.2 Parte B: síntese do (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3,4-dihidroxi-L-homoprolinas <i>N</i> -substituídas 7a-c	32
2.2.2.1 Síntese das iminas 4a-c	32
2.2.2.2 Reações de adição nucleofílica às iminas 4a-c	33
2.2.2.3 Tratamentos dos β-aminoésteres 7a-c com ácido clorídrico e subsequente síntese de (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3,4-dihidroxi-L-homoprolina <i>N</i> -substituídas	37
2.3 Parte C: Reação a partir da lactona 2	41
2.3.1 Adição de piperonilamina à lactona 2	41

2.3.2	Tratamento da aminoamida 9 com ácido clorídrico: formação de amino- γ -lactona 10 contendo o grupo amina	41
2.3.3	Tratamento da amino- γ -lactona 10 com ácido bromídrico em ácido acético	44
2.3.4	Síntese de (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3,4-dihidroxi-D-homoprolina <i>N</i> -substituída a partir da amino- γ -lactona bromada 11	45
	Perspetivas futuras	48
	CAPÍTULO 3 – PARTE EXPERIMENTAL	51
3.1	Reações a partir de (2' <i>R</i> ,4' <i>R</i> ,5' <i>R</i>)-5'-hidroxi-2'-fenil-1',3'-dioxan-4'-carbaldeído (1)	55
3.1.1	Síntese do acrilato de metilo de 3-(2' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>R</i>)-5'-hidroxi-2'-fenil-1',3'-dioxan-4'-ilo (3)	55
3.1.2	Síntese das benziliminas derivadas da D-eritrose 4a-c	56
3.1.2.1	Síntese de (2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-4-((<i>E</i>)-((benzo[<i>d</i>][1,3]dioxol-4-imetil)imino)metil)-2-fenil-1,3-dioxan-5-ol (4a)	56
3.1.2.2	Síntese de (2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-4-((<i>E</i>)-((4-fluorobenzil)imino)metil)-2-fenil-1,3-dioxan-5-ol (4b)	57
3.1.2.3	Síntese de (2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-4-((<i>E</i>)-((4-clorobenzil)imino)metil)-2-fenil-1,3-dioxan-5-ol (4c)	58
3.2	Reação de benziliminas derivadas da D-eritrose 4a-c com nucleófilos	58
3.2.1	<i>Tert</i> -butil((1-metoxivinil)oxi)dimetilsilano	58
3.2.1.1	Síntese de propanoato de metilo de 3(<i>R</i>)-((benzo[<i>d</i>][1,3]dioxol-4-ilmetil)amino)-3-((2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-ilo (6a)	59
3.2.1.2	Síntese de propanoato de metilo de 3(<i>R</i>)-((4-fluorobenzil)amino)-3-((2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-ilo (6b)	60
3.2.1.3	Síntese de propanoato de metilo de 3(<i>R</i>)-((4-clorobenzil)amino)-3-((2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-ilo (6c)	61
3.2.2	Cianeto de trimetilsilano	62

3.2.2.1	Síntese de (<i>R</i>)-2-((4-fluorobenzil)amino)-2-((2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il)acetoneitrilo (5bR) e (<i>S</i>)-2-((4-fluorobenzil)amino)-2-((2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il)acetoneitrilo (5bS)	62
3.3	Tratamento dos β-aminoésteres 6a-c obtidos no ponto 3.2 com ácido clorídrico	64
3.3.1	Ácido 2-((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-(benzo[<i>d</i>][1,3]dioxol-5-ilmetil)-3,4-dihidroxipirrolidin-2-il)acético (7a)	65
3.3.2	Ácido 2-((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-(4-fluorobenzil)-3,4-dihidroxipirrolidin-2-il)acético (7b)	66
3.3.3	Ácido 2-((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-(4-clorobenzil)-3,4-dihidroxipirrolidin-2-il)acético (7c)	68
3.4	Reações a partir de (2 <i>R</i> ,4 <i>aR</i> ,8 <i>aS</i>)-2-fenil-4,4 <i>a</i> -dihidropiran[3,2- <i>d</i>][1,3]dioxano-6(8 <i>aH</i>)-ona (2)	70
3.4.1	Síntese do <i>N</i> -(benzo[<i>d</i>][1,3]dioxol-5-ilmetil)-3-((benzo[<i>d</i>][1,3]dioxol-5-ilmetil)amino)-3-((2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il)propanamida (9)	70
3.5	Tratamento da β-aminoamida 9 com HCl	71
3.5.1	Síntese do sal do ácido clorídrico de (4 <i>S</i>)-4-((benzo[<i>d</i>][1,3]dioxol-5-ilmetil)amino)-5-(1,2-dihidroxietil)dihidrofuran-2(3 <i>H</i>)-ona (10)	71
3.6	Tratamento do β-aminoácido obtido no ponto 3.5.1 com ácido bromídrico em ácido acético:	72
3.6.1	Síntese do sal do ácido bromídrico de (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-4-((benzo[<i>d</i>][1,3]dioxol-5-ilmetil)amino)-5-((<i>S</i>)-2-bromo-1-hidroxietil)dihidrofuran-2(3 <i>H</i>)-ona (11)	72
3.7	Síntese do sal ácido trifluoroacético do ácido 2-((2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-(benzo[<i>d</i>][1,3]dioxol-5-ilmetil)-3,4-dihidroxipirrolidin-2-il)acético (13) a partir da bromolactona 11 , obtida no ponto 3.6.1	73
	BIBLIOGRAFIA	75
4	Bibliografia	77

CAPÍTULO 1 – INTRODUÇÃO

1.1 Aspetos gerais

A necessidade extensiva de novos fármacos para tratamento de algumas doenças permitirá aumentar a taxa de sobrevivência, e prolongar a esperança média de vida da população. Para um químico medicinal, um dos objetivos do seu trabalho é a procura de novas linhas de estudo para ajudar a população em geral a ter uma qualidade de vida melhor.

Os hidratos de carbono, usualmente conhecidos como açúcares, são essenciais para todas as operações do nosso organismo, podendo ser classificados como uma das classes mais importantes de nutrientes. Além disso, os açúcares estão presentes em todos os organismos e são chaves em muitos processos metabólicos da vida. A síntese de novos açúcares e miméticos (como os iminoaçúcares) tem mostrado grande interesse no tratamento de algumas das doenças, e continua a representar um desafio para os químicos sintéticos devido à complexidade e diversidade de estereoquímica requerida pelos alvos biológicos.

Os iminoaçúcares são análogos de açúcar nos quais o oxigénio endocíclico é substituído por um átomo de nitrogénio [1]. Estas unidades são blocos de sintéticos atrativos para a síntese de produtos naturais estereocontrolados devido à diversidade de fontes de açúcar, pureza enantiomérica e alta estereosseletividade de muitas das suas transformações.[2] Os iminoaçúcares desempenham um papel crucial na inibição de glucosidases e glucosiltransferases (processamento de hidratos de carbono) e no tratamento de várias doenças [1] como infeções virais, [3] cancro, [4] diabetes, [5] tuberculose, [6] doenças de armazenamento lisossomal [7] e na eliminação de protozoários parasitas [8]. [9]

Para o tratamento da inibição da glucosidase há, no mercado, dois iminoaçúcares derivados da 1-deoxinojirimicina, sendo um deles a *N*-butildeoxinojirimicina **1**, introduzida em 2003 como Zavesca® para o tratamento da doença de Gaucher, que é um distúrbio do armazenamento lisossomal [10], e o Miglitol **2**, mais conhecido como Glyset®, que foi introduzido em 1996 para o tratamento de diabetes do tipo II. [11]

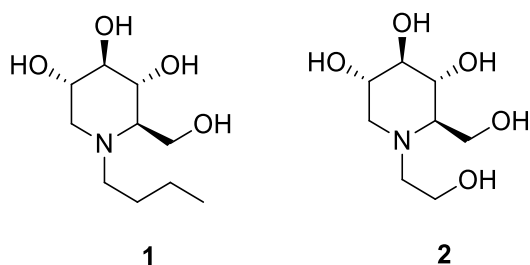


Figura 1 – Estruturas da *N*-butildeoxinojirimicina **1** e do Miglitol **2**.

1.2 Síntese de iminoaçúcares a partir da D-glucose

Os derivados polihidroxiados de heterociclos de azoto têm atraído o interesse de muitos investigadores devido às suas atividades como anticancerígeno, antivirais e antidiabéticos [12]. Alguns membros desta classe incluem a nojirimicina **3**, 1-deoxinojirimicina (DNJ) **4**, castanospermina **5** e os seus derivados. [13]

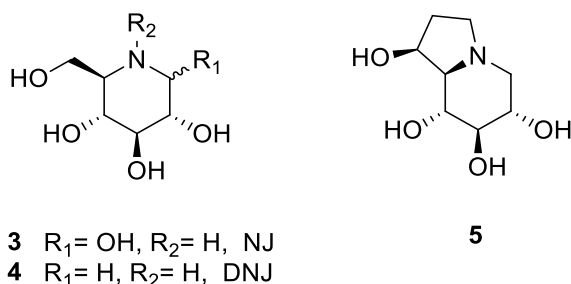
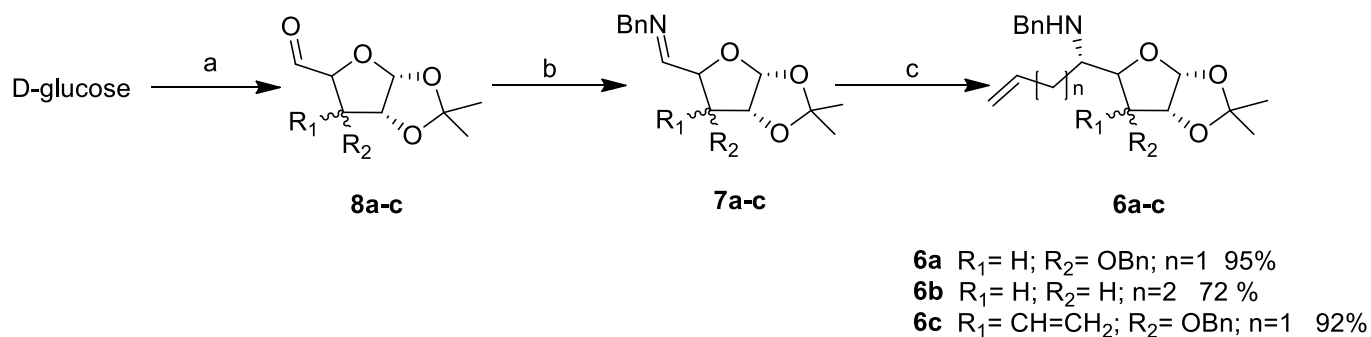


Figura 2 – Estruturas da nojirimicina (NJ) **3**, 1-deoxinojirimicina (DNJ) **4**, castanospermina **5**.

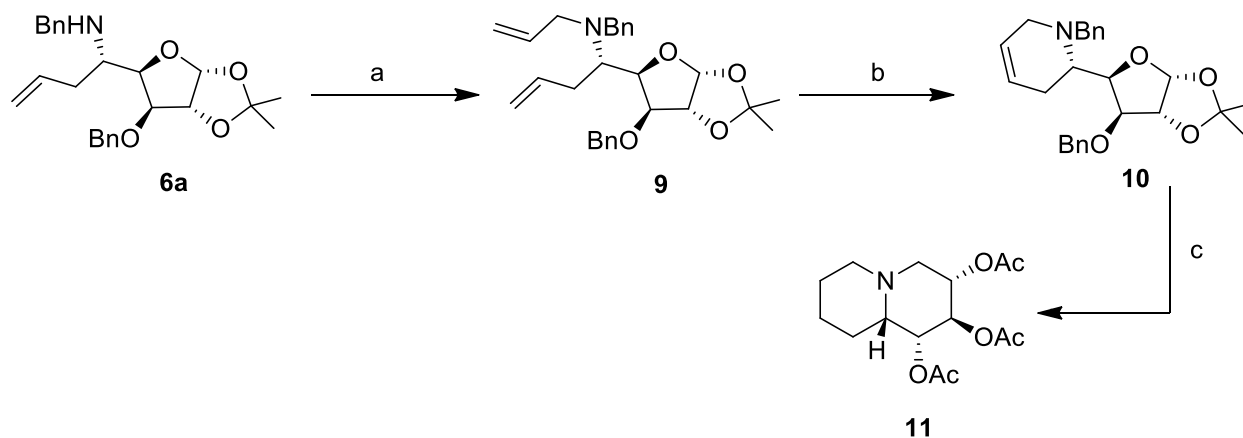
Chandrasekhar e os seus colaboradores [13,14,15] sintetizaram amino-olefinas **6a-c** tendo como base unidades de açúcar. As benziliminas **7a-c** foram preparadas através da condensação dos aldeídos **8a-c**, derivados da D-glucose, com a benzilamina. O tratamento das iminas **7a-c** com brometo de homoalilmagnésio ou brometo de alilmagnésio deu origem as amino-olefinas **6a-c**

com excelentes rendimentos. Estas amino-olefinas foram usadas, ao longo dos anos, para sintetizar vários inibidores de glucosidasas.



Esquema 1 – Reagentes e condições reacionais: **(a)** ref 16; **(b)** BnNH₂, MS 4Å, DCM; **(c)** brometo de homoalilmagnésio, THF, 0 °C, 12 h (ou) brometo de alilmagnésio, éter, 0 °C.

A alquilação da amino-olefina **6a** ocorre por ativação por hidreto de sódio seguido do tratamento com o agente alquilante, obtendo-se o dieno **9** [13]. Por reação de **9** com um catalisador de Grubbs de primeira geração em DCM, obteve-se o composto **10** [14]. Finalmente por desproteção do composto **10** formou-se a trihidroquinolizidina bicíclica acilada **11** com o rendimento de 70% para o passo c) (Esquema 2).



Esquema 2 - Reagentes e condições reacionais: (a) NaH, brometo de alilo, DMF, t.a.; (b) catalisador de Grubbs de primeira geração, DCM, t.a.; (c) (i) TFA/H₂O (3:2), depois H₂, Pd/C e Pd(OH)₂ (1:1), EtOH, t.a.; (ii) Ac₂O, Et₃N, DCM, t.a..

A (1*S*,8*aS*)-1-hidroindolizidina **12**, foi obtida, em 2010 [15]. É um precursor chave na biossíntese de alcalóides indolizidínicos como a swainsonina **13** e slaframina **14** do fungo *Rhizoctonia legumniola* (Figura 3).

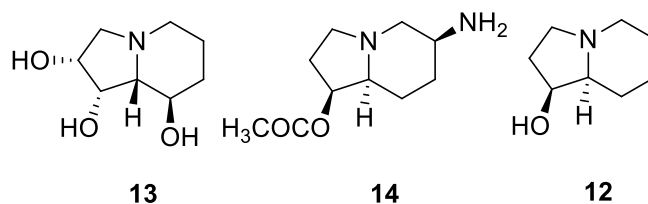
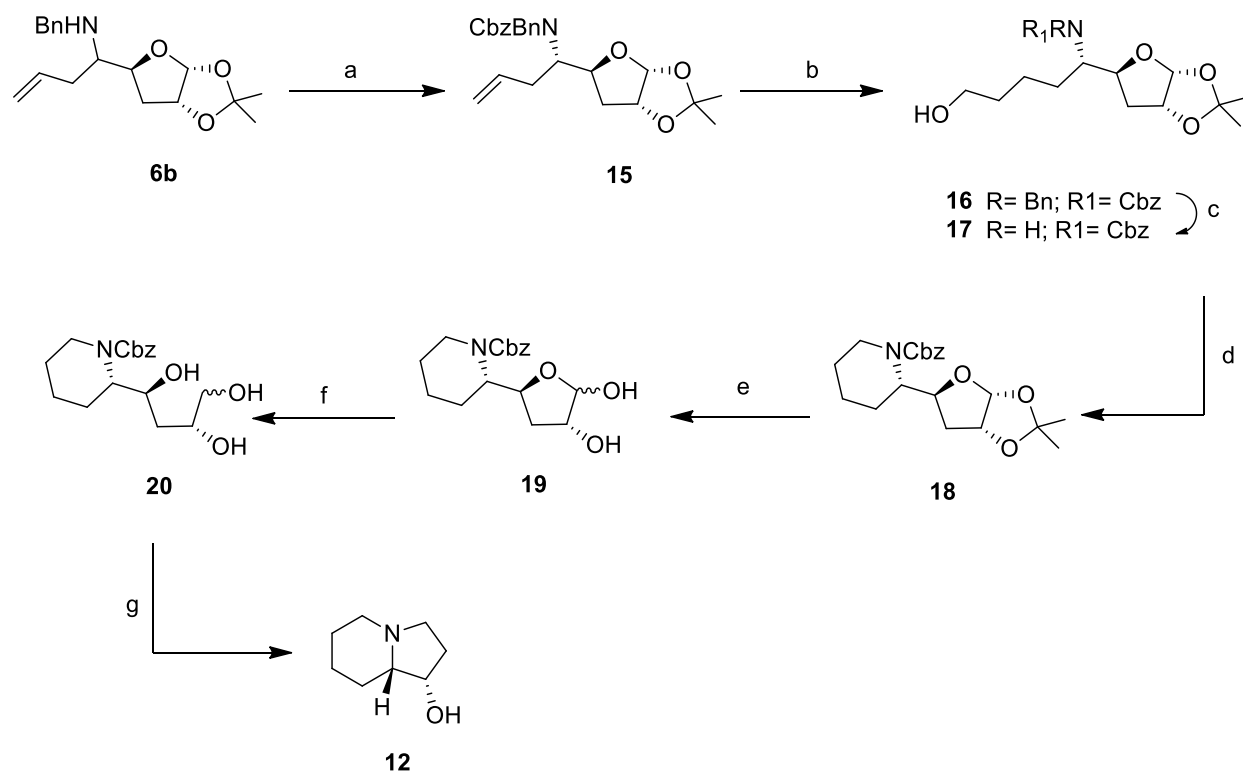


Figura 3 – Estruturas da swainsonina **13**, da slaframina **14** e da (1*S*,8*aS*)-1-hidroindolizidina **12**.

A estrutura bicíclica de indolizidina que foi obtida a partir do composto **6b** [15] sofreu tratamento com CbzCl na presença de NaHCO₃ em metanol, obtendo-se o composto **15** com o rendimento de 92%; seguiu-se a hidroboração de **15** com BH₃.DMS com formação do aminoálcool **16**, que foi desbenzilado com formiato de amónio na presença de Pd/C, originando a amina livre, que foi imediatamente protegida com o grupo Cbz, originando **17** com rendimento de 86%; o

anel de piperidina foi obtido a partir do composto **17** que foi mesilado e depois tratado com *t*-butóxido de potássio, obtendo-se o composto **18** com 80% de rendimento; por fim o composto **18** foi tratado com: a) ácido trifluoroacético em água para produzir o composto **19** com um rendimento de 85%, b) o composto **19** foi tratado com NaBH₄ originando **20** (80%), c) o composto **20** sofreu primeiro uma clivagem oxidativa com NaIO₄, reagindo depois com Pd/C, para originar a estrutura bicíclica pretendida, a 1-hidroxiindolizidina **12** com 73% de rendimento (Esquema 3).



Esquema 3 - Reagentes e condições reacionais: **(a)** CbzCl, NaHCO₃, MeOH, t.a., 4h; **(b)** BH₃.DMS, THF, 0 °C, 2h; **(c)** (i) Pd/C, formiato de amônio, 60 °C, 2h, (ii) CbzCl, NaHCO₃, MeOH, t.a., 4h; **(d)** (i) MsCl, TEA, DMAP, DCM, 30 min, (ii) KO^tBu, THF, 0 °C, t.a., 3h; **(e)** TFA: H₂O (3:2), t.a., 3h; **(f)** NaBH₄, MeOH, t.a., 1h; **(g)** NaIO₄, MeOH-H₂O, 2h, depois H₂, Pd/C, MeOH, 12h.

Recentemente os aminociclitóis chamaram a atenção pela sua forte atividade inibidora de glucosidades. Alguns amino ciclohexitóis de ocorrência natural e biologicamente ativos incluem a valiolamina **21**, a validamina **22** e a valienamina **23**. A voglibose **24** que é um derivado da

valiolamina **21**, mostrou excelente atividade inibidora contra α -glucodidasas [17], e é presentemente usada como medicamento no tratamento de diabetes (Figura 4). [18]

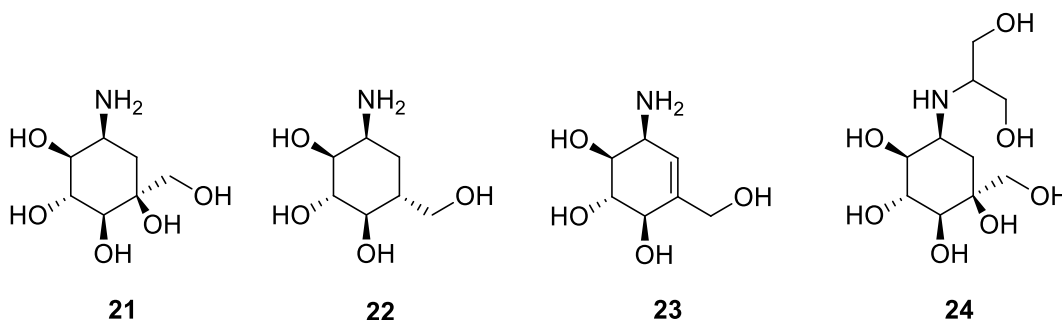
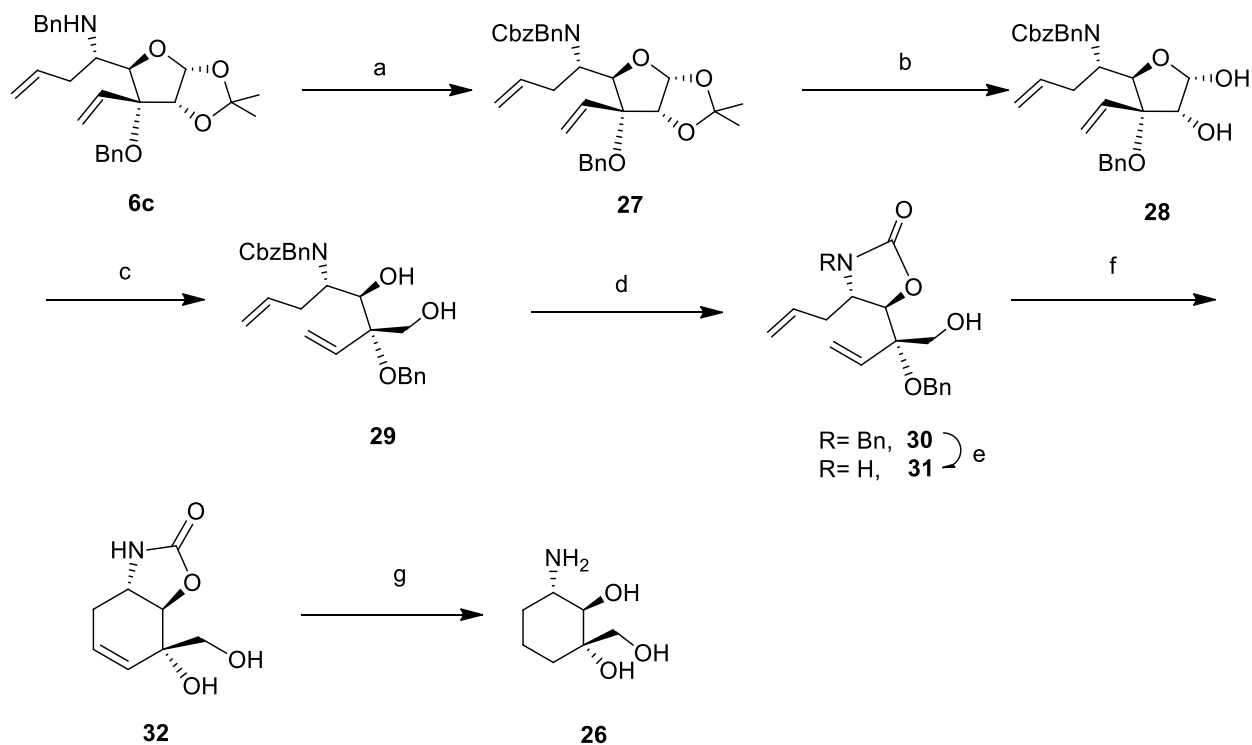


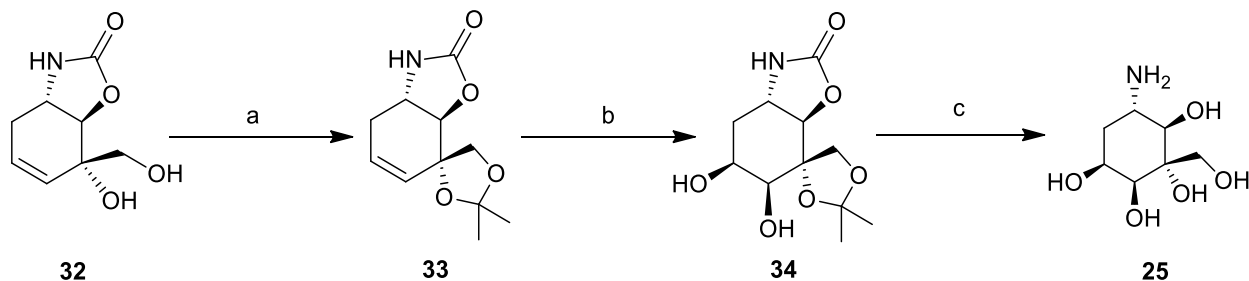
Figura 4 – Estruturas da valiolamina **21**, validamina **22**, valienamina **23** e voglibose **24**.

Em 2011, Rao e os seus colaboradores [19] sintetizaram dois novos análogos estruturais da valiolamina **21**, as aminocarbitranoses **25** e **26**. Estes autores partiram de **6c** introduzindo a unidade carbazida. Obtiveram o composto **27** com o rendimento de 92%. O composto **27** foi depois tratado com TFA/H₂O para eliminar o grupo acetal, e o composto **28** formado sofreu uma clivagem oxidativa com periodato de sódio para formar o aldeído, que foi reduzido a álcool na presença de borohidrato de sódio com formação de **29** com 74% de rendimento. Por tratamento com hidreto de sódio, o composto **29** deu origem a oxazolidinona **30**. A redução do composto **30** com sódio em amónia líquida gerou o composto **31**. Este dieno, após reação com o catalisador de Grubbs de segunda geração proporcionou o aminociclitol **32**. A redução da dupla ligação do composto **32** com H₂, Pd/C, seguida de hidrólise do carbonato com HCl originou o composto **26** com o rendimento de 75% (Esquema 4).



Esquema 4 – Reagentes e condições reacionais: **(a)** CbzCl, NaHCO₃, MeOH, t.a., 4 h; **(b)** TFA/H₂O (2:1), t.a., 3 h; **(c)** NaIO₄, MeOH–H₂O, 6 h, depois NaBH₄, MeOH, t.a., 1 h; **(d)** NaH, THF, 0 °C, 20 min; **(e)** Na, NH₃ líquida, THF, -78 °C, 20 min; **(f)** catalisador de Grubbs de segunda geração, tolueno, refluxo, 4 h; **(g)** H₂, 10% Pd/C, MeOH, 1 h, depois 6 M HCl, MeOH, refluxo, 12 h.

O composto **32** foi protegido com o grupo acetal na presença de ácido *p*-toluenossulfônico dando origem ao composto **33**. Por osmiação da dupla ligação com OsO₄ na presença de NMO, formou-se o composto **34** com o rendimento de 94%. Por hidrólise com HCl 6M e aquecimento, clivaram o grupo acetal e o grupo uretano, com formação do composto **25** com o rendimento de 73% (Esquema 5).

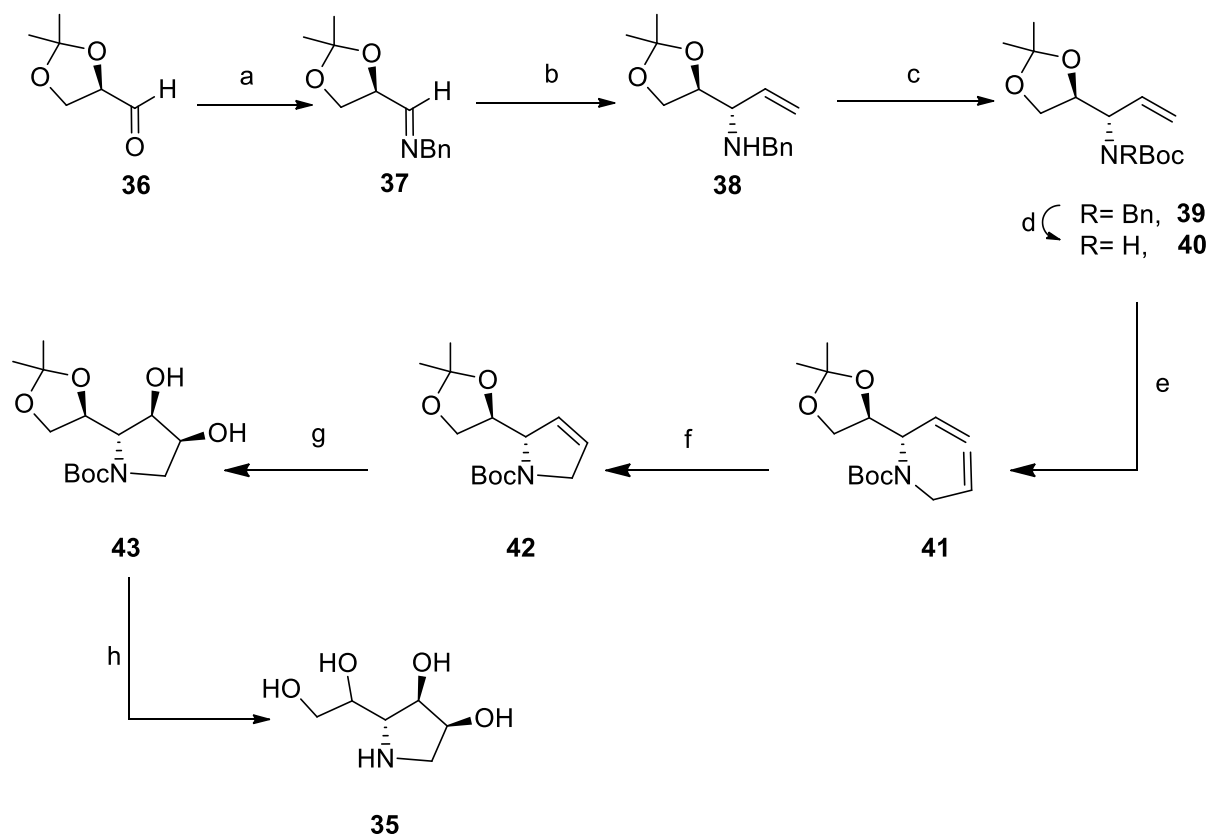


Esquema 5 – Reagentes e condições reacionais: **(a)** 2,2-DMP, PTSA, DCM, 0 °C, 1 h; **(b)** OsO₄, NMO, acetona/H₂O (3:1), 0 °C, 24 h; **(c)** 6 M HCl, MeOH, refluxo, 12 h.

1.3 Síntese de iminoaçúcares a partir de gliceraldeído

Muitos iminoaçúcares com anéis de piranose e furanose são produtos naturais, tendo-se mostrado úteis como potentes inibidores de glucosidases. Nos últimos anos, estes aza-açúcares, tanto naturais como não naturais, têm-se mostrado promissores pelas suas propriedades quimioterápicas.[20]

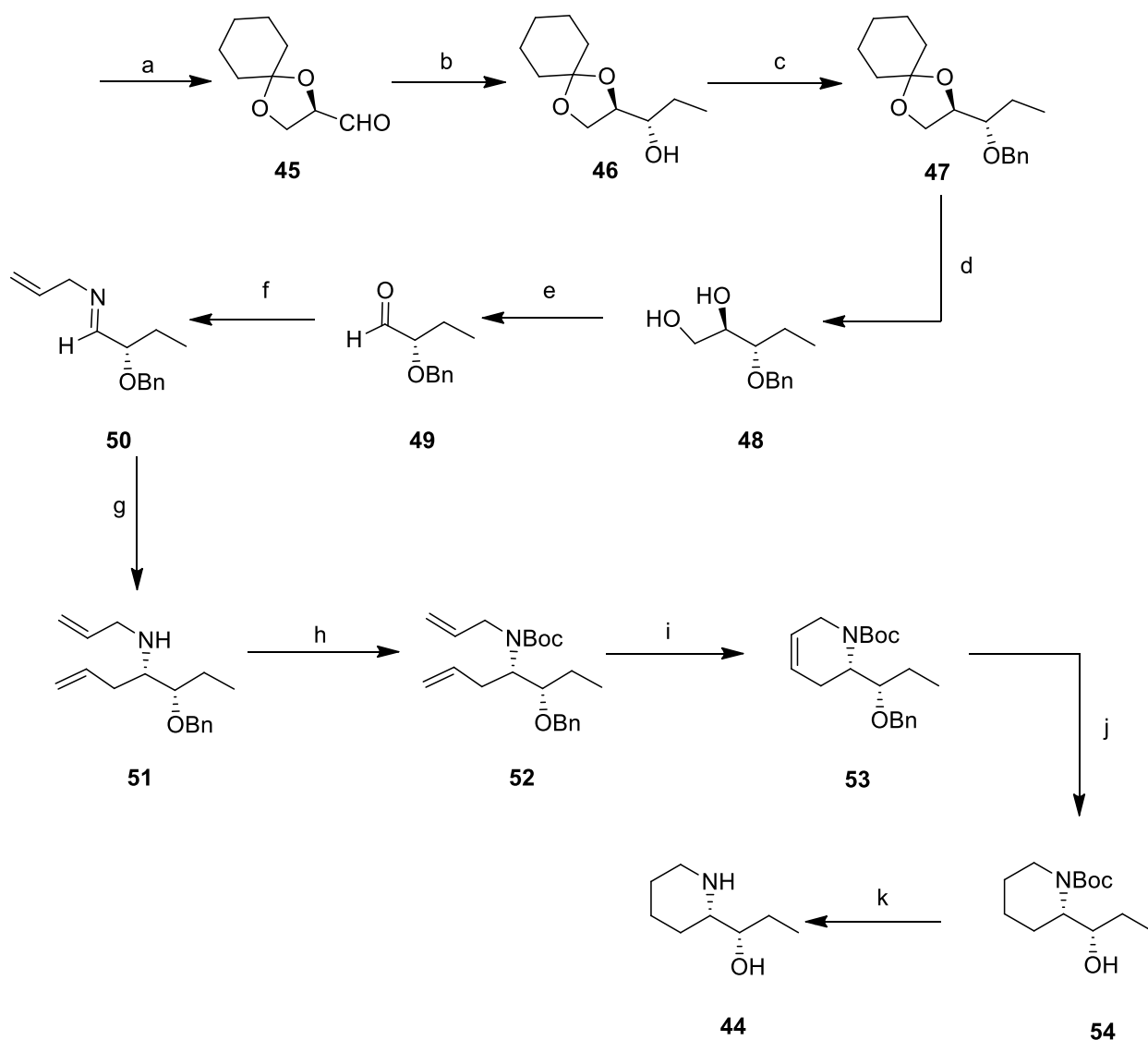
Rao e colaboradores [21] sintetizaram o 1,4-dideoxi-1,4-imino-D-alitol **35** a partir do aldeído **36** comercialmente disponível. A condensação do aldeído **36** com a benzilamina originou a imina quiral **37**, que reagindo com o brometo de vinil magnésio formou o composto **38**. Por reação com anidrido de *t*-butilo na presença de Et₃N o composto **38** gerou o composto **39**. Quando submetido a Li/NH₃ líquida obteve-se **40** com o rendimento de 81%. O composto **40** foi alquilado com brometo de alilo após ativação com hidreto de sódio, obtendo-se o composto **41**. Por reação do composto **41** com um catalisador de Grubbs de primeira geração, fechou um anel de 5 membros, formando o composto **42** com o rendimento de 75%. Subsequente hidroxilação de **42** com OsO₄ deu origem ao composto **43**, que foi convertido no iminoaçúcar **35** com rendimento de 82 % por tratamento com HCl (Esquema 6).



Esquema 6 – Reagentes e condições reacionais: (a) BnNH_2 , MgSO_4 anidro, éter, 0°C a t.a., 2 h; (b) $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{MgBr}$, éter, 0°C a t.a., 15 h; (c) NEt_3 , Boc_2O , DCM, 0°C a t.a., 24 h; (d) Li , NH_3 liq., THF, -50°C , 1 h; (e) NaH , brometo de alilo, DMF, 0°C a t.a., 12 h; (f) catalisador de Grubbs de primeira geração, DCM, t.a., 12 h; (g) OsO_4 , $\text{NMO}\cdot\text{H}_2\text{O}$, acetona/ H_2O (3:1), 12 h; (h) metanol/ HCl , t.a., 10 h.

Em 2009, Fadnavis e seus colaboradores [22] sintetizaram o (-)- β -conhidrina **44**, um produto natural que pode ser obtido de sementes e folhas da planta venenosa *Canium maculatum* L [23], que apresenta propriedades antivirais e antitumorais. Partiram do gliceraldeído **45** que foi prontamente preparado a partir de D-manitol [24]. O composto **45** foi tratado com brometo de etilmagnésio originando o composto **46**. O composto **46** foi benzilado após ativação do grupo hidroxilo com hidreto de sódio seguido de benzilação com brometo de benzilo. Formou-se o composto **47** com o rendimento de 83%. O grupo acetal foi removido utilizando ácido trifluoroacético em água, sofrendo o composto **48** obtido clivagem oxidativa com periodato de sódio para formar o aldeído **49**. Fazendo reagir o aldeído **49** com alilamina, foi

obtida a imina **50** que reagiu subsequentemente com brometo de alilmagnésio, originando o composto **51** com o rendimento de 78%. De seguida, a amina foi protegida com (Boc)₂O e a formação do anel de 6 membros obtida por metátese. O composto **53** originou o composto **54** com 90% de rendimento por hidrogenação na presença de Pd/C. A desproteção do grupo Boc em ácido originou o composto **44** (92%) (Esquema 7).



Esquema 7 - Reagentes e condições reacionais: **(a)** Ref. 24; **(b)** EtMgBr, Et₂O, 0 °C, 2 h; **(c)** NaH, BnBr, DMF, 0 °C a t.a., 1 h; **(d)** 90% CF₃COOH em água, 0 °C, 2 h; **(e)** NaIO₄, 60% CH₃CN em água, 0 °C a t.a., 1 h; **(f)** alilamina, MgSO₄ anidro, Et₂O, 0 °C a t.a., 2 h; **(g)** brometo de alilmagnésio, Et₂O, 0 °C a t.a., 6 h; **(h)** Boc₂O, Et₃N, DCM, t.a., 1 h; **(i)** catalisador de Grubbs, DCM, t.a., 12 h; **(j)** H₂, Pd/C, EtOAc, t.a., 4 h; **(k)** 85% H₃PO₄, 0 °C, 4 h.

O Oxiracetam **55** (Figura 5) é um fármaco altamente eficaz usado no tratamento da doença de Alzheimer [25]. Os estudos clínicos revelam que aumenta a transmissão elétrica nas sinapses devido à ativação de recetores de aminoácidos, com efeitos positivos no desempenho lógico, atenção/concentração, memória e orientação.

O ácido γ -amino- β -hidroxibutírico (GABOB) **56** (Figura 5) é um aminoácido presente numa família de péptidos cíclicos marinhos, que possui atividade antitumoral e antifúngica [26]; comporta-se como um agonista do receptor GABA no sistema nervoso central de mamíferos, sendo capaz de modular a atividade hipotensora e antiepilética.

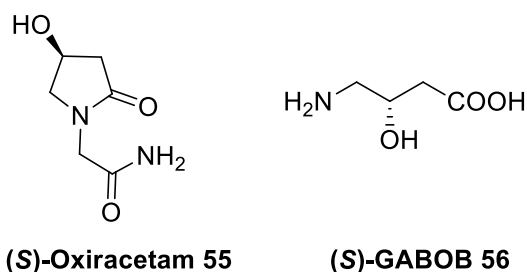
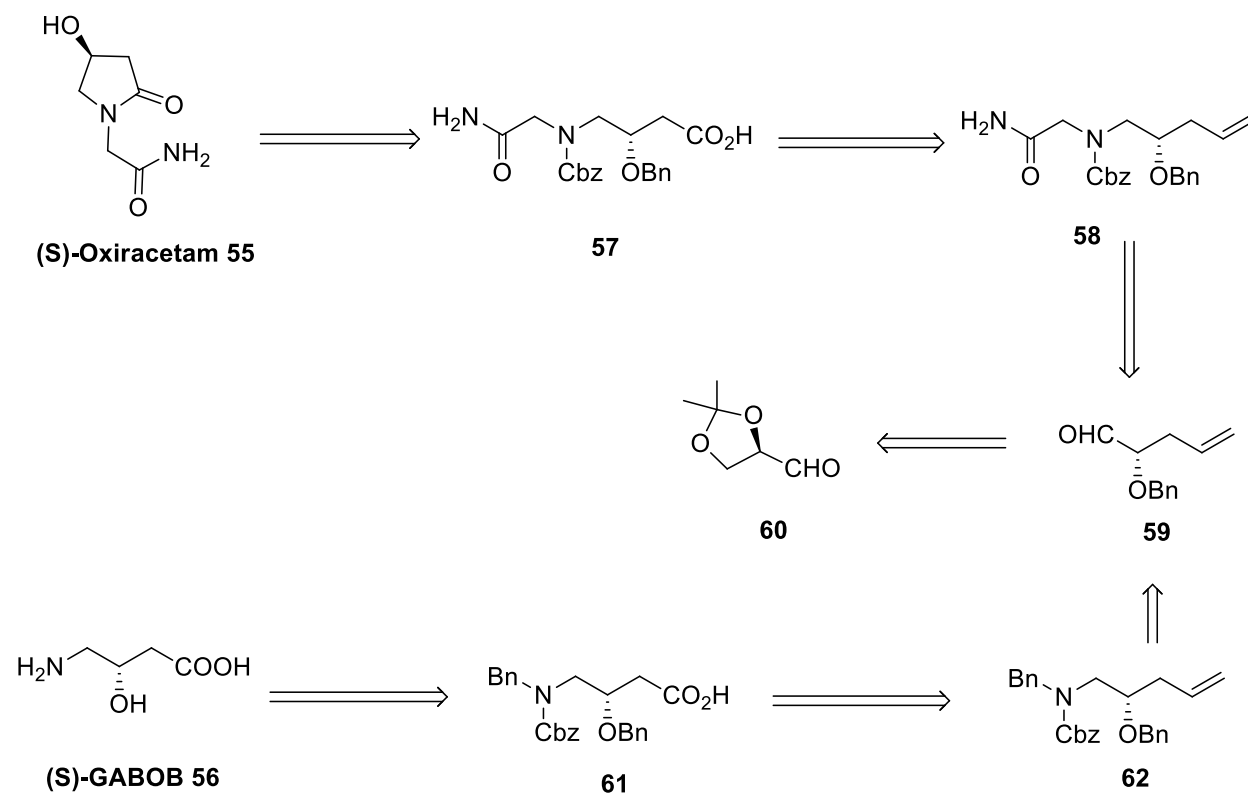


Figura 5 - Estrutura do (S)-Oxiracetam **55** e (S)-GABOB **56**.

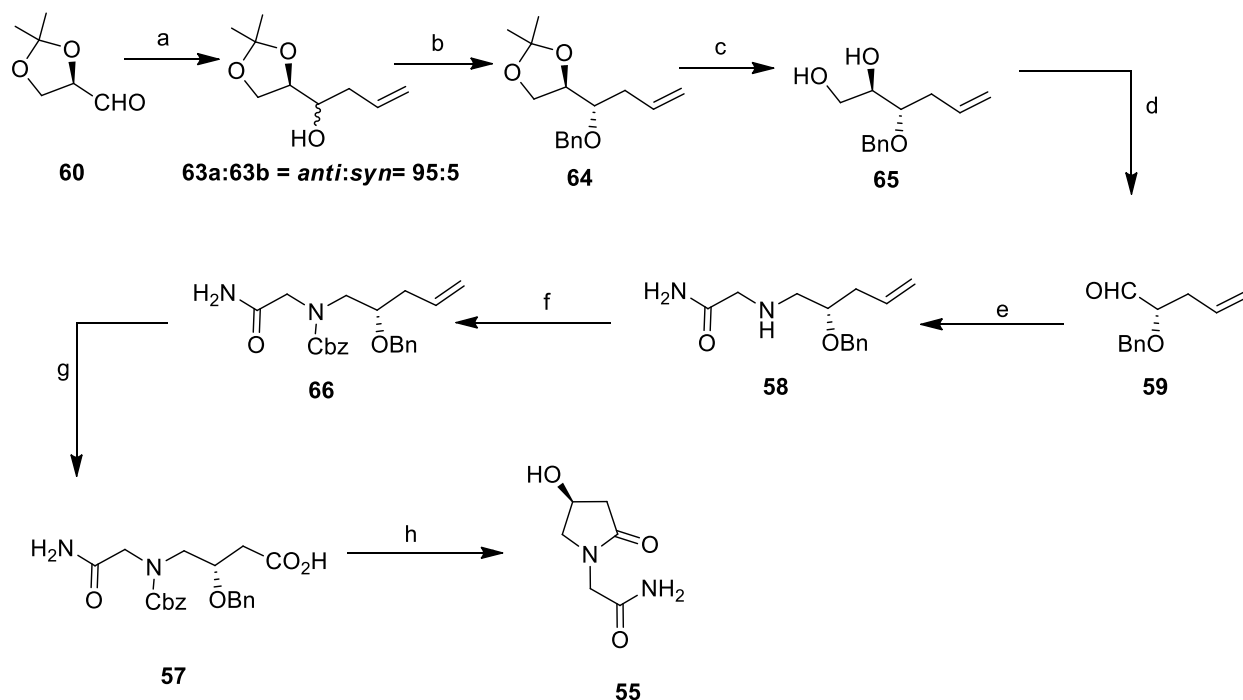
Banerjee e seus colaboradores [27] sintetizaram os compostos **55** e **56** a partir do gliceraldeído de configuração *R* **60**, que está comercialmente disponível. A análise retró sintética, do esquema 8 mostra o ácido carboxílico **57** como o intermediário mais próximo. O ácido carboxílico pode ser obtido a partir do alceno **58** e o alceno **58** pode ser obtido por aminação redutiva do aldeído **59** obtido diretamente do *R*-gliceraldeído **60**. Por outro lado, (S)-GABOB **56** pode ser obtido por hidrogenólise do ácido carboxílico **61**, e este a partir do alceno **62** envolvendo um procedimento semelhante ao descrito para a síntese de **57** a partir de **58**. Além disso, o alceno **62** pode ser obtido através de aminação redutiva do aldeído **59** (Esquema 8).



Esquema 8 - Plano de retrosíntese dos compostos 55 e 56.

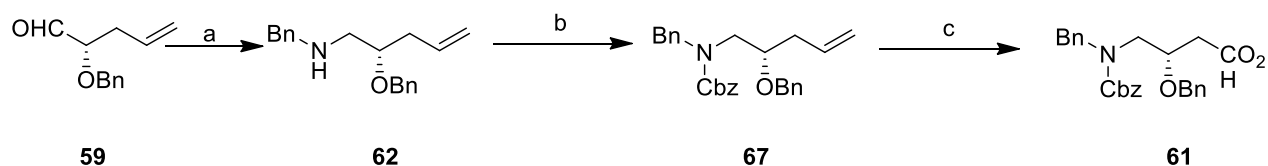
O plano sintético destes compostos a partir do composto **60** segue o seguinte protocolo [27]: alilação mediada por zinco para a obtenção dos isómeros *anti* e *syn* **63a** e **63b**. O composto **63a** foi obtido por cromatografia em flash com o rendimento de 78%. De seguida o composto **63a** foi benzilado para formar o composto **64**. Por tratamento com 80% AcOH obteve-se o composto **65** com a unidade diol vicinal desprotegida que foi submetido a uma clivagem oxidativa usando periodato de sódio. Obteve-se o composto **59** que reagiu com glicinamida na forma hidrocloreto e cianoborohidreto de sódio com obtenção do composto **58**. Este composto foi protegido com Cbz na presença de trietilamina, sendo adicionado cloreto de carbazida na presença de NaHCO₃ em etanol, e depois reduzido. Obteve-se o composto que foi convertido no composto **57**, num procedimento de 3 etapas: 1) dihidroxilação da dupla ligação com OsO₄, NMO em acetona 2) clivagem oxidativa, 3) oxidação do álcool primário com clorito de sódio para produzir o composto **57** com rendimento global de 70%. A ativação do grupo ácido na forma de

éster de pentafluorofenilo seguida de hidrogenólise com H₂, Pd/C 10% gerou o composto **55** com o rendimento de 72% (Esquema 9).



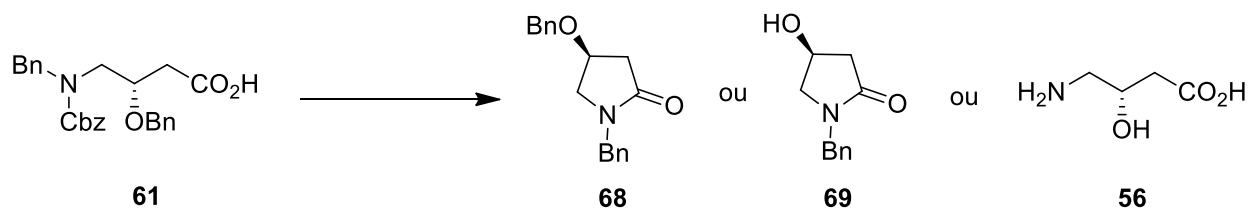
Esquema 9 – Reagentes e condições reacionais: **(a)** brometo de alilo, Zn em pó, THF, t.a., 4 h; **(b)** BnBr, NaH, DMF, 0 °C a t.a., 14 h; **(c)** 80% AcOH, t.a., 24 h; **(d)** NaIO₄, MeOH–H₂O (4:1), t.a., 2 h; **(e)** glicinamida HCl, Et₃N, NaCNBH₃, MeOH–Et₂O, 0 °C a t.a., 4 h; **(f)** CbzCl, NaHCO₃, EtOH–H₂O (2:1), 0 °C a t.a., 3 h; **(g)** (i) OsO₄, NMO, acetona–H₂O (3:1), t.a., 14 h, (ii) NaIO₄, MeOH–H₂O (4:1), t.a., 2 h, (iii) NaClO₂, 20% NaH₂PO₄·2H₂O, ^tBuOH, 0 °C a t.a., 4 h; **(h)** (i) *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida.HCl, pentafluorofenol, DCM, t.a., 14 h, (ii) H₂, 10% Pd/C, MeOH, 12 h.

Para a síntese do (S)-GABOB **56**, o aldeído **59** foi submetido a aminação redutiva com benzilamina. Obteve-se o composto **62** com 78% de rendimento. A proteção do grupo amino com carbazida deu origem ao composto **67**, sendo depois transformado no ácido carboxílico **61** envolvendo um procedimento de três etapas: 1) dihidroxilação com tetóxido de ósmio; 2) clivagem oxidativa com periodato de sódio; 3) oxidação do álcool primário a ácido carboxílico com clorito de sódio (Esquema 10).



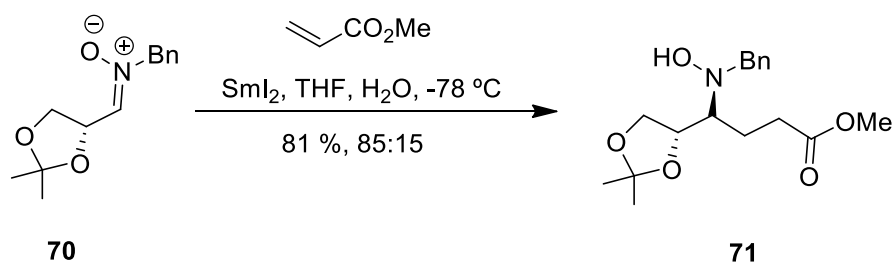
Esquema 10 - Reagentes e condições reacionais: **(a)** BnNH₂, Na(OAc)₃BH, ClCH₂CH₂Cl, t.a., 4 h; **(b)** CbzCl, NaHCO₃, EtOH–H₂O (2:1), 0 °C a t.a., 3 h; **(c)** (i) OsO₄, NMO, acetona–H₂O (3:1), t.a., 14 h, (ii) NaIO₄, MeOH–H₂O (4:1), t.a., 2 h, (iii) NaClO₂, 20% NaH₂PO₄·2H₂O, ^tBuOH, 0 °C a t.a., 4 h.

A desproteção do ácido carboxílico do composto **61** foi realizada por hidrogenação catalítica. Em condições diferentes obteve-se produtos diferentes dependendo da % molar do catalisador Pd/C (10%). Os resultados encontram-se na tabela 1.

Tabela 1 – Formação de diferentes produtos.


<i>Entrada</i>	<i>% mol de 10% Pd/C</i>	<i>Produto</i>	<i>Rendimento</i>
1	10	68	95
2	40	68,69	40,45
3	80	56	87

Ao longo dos anos, as nitronas tornaram-se blocos sintéticos importantes na síntese orgânica. Py, Vallée e colaboradores [28,29] descreveram o primeiro polímero de nitronas induzido por iodeto de samário, que foi capaz de sofrer um acoplamento redutivo com ésteres α,β -insaturados. A nitrona **70** derivada de D-gliceraldeído reagiu com o acrilato de metilo na presença de dois equivalentes SmI_2 formando o composto **71** com rendimentos razoavelmente bons, com a razão diastereomérica de 85:15 (Esquema 11). A diastereosseletividade observada era significativa [28,29,30].


Esquema 11 – Reação com iodeto de samário na nitrona **70**.

1.4 Síntese de iminoaçúcares a partir da treose

As glucosidases estão envolvidas no metabolismo dos açúcares; são ferramentas biológicas essenciais para o emparelhamento de cadeias glucosídicas na superfície celular [31,32]. A nectrisina (**73a**), um análogo de 5 membros da nojinimicina (**72a**), é igualmente um potente inibidor de glucosidases e foi descrita pela primeira vez como o imunomodulador FR 900483 [33]. Relacionando outros iminoaçúcares da série mais simples das tetroses, Defoin e colaboradores [34] mostraram que os análogos da D- e L-eritrose, **D-74a** e **L-74a** eram inibidores muito potentes de glucosidase, mas não eram seletivos (Figura 6).

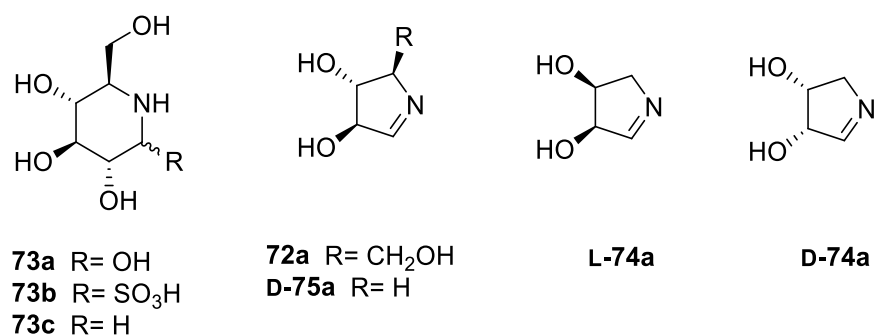
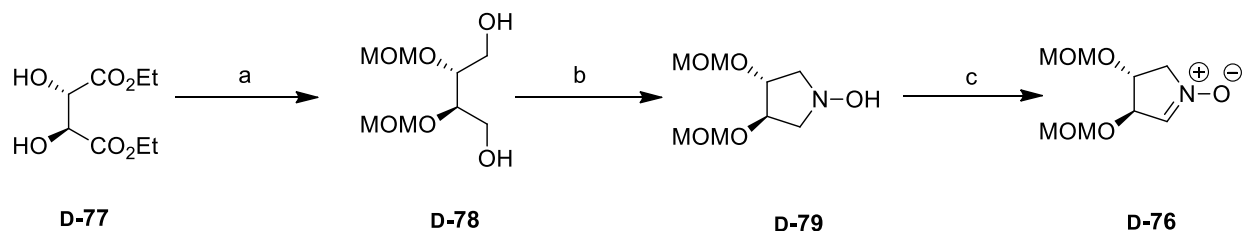


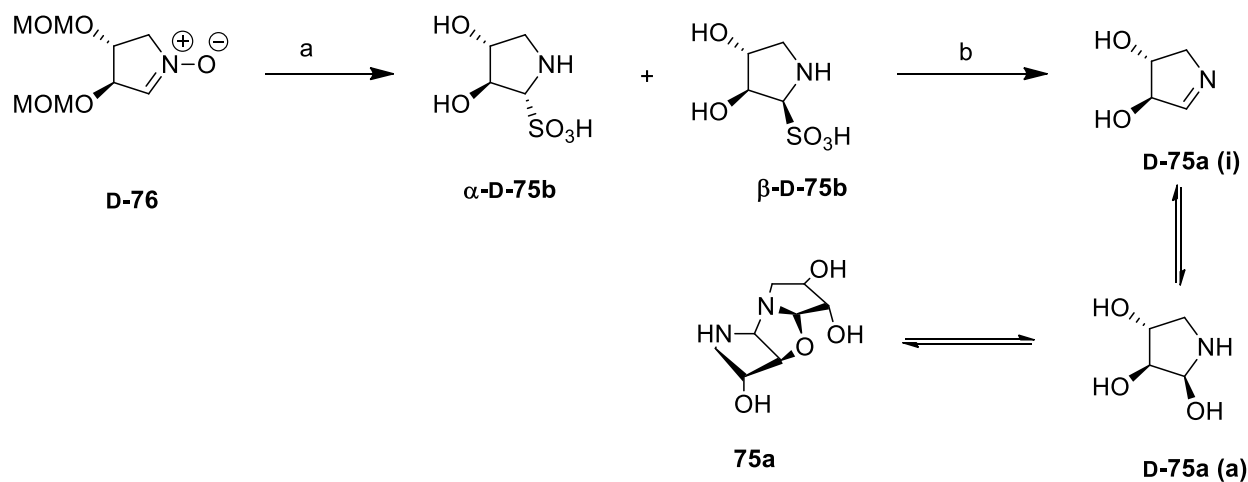
Figura 6 – Estruturas de alguns inibidores de glucosidases.

Em 2007 [35], foi sintetizado o isômero D-aminotreose (**D-75a**) a partir da nitrona protegida **D-76** (Esquema 13). O composto **D-76** foi sintetizado a partir do composto **D-77** primeiro por proteção dos dois hidroxilos com o grupo metoximetilênico (MOM) sendo depois reduzidos os grupos éster com hidreto de alumínio e lítio para se obter o composto **D-78**. O composto **D-78** foi então bismesilado e, sem purificação, ciclizado diretamente na presença de hidroxilamina para se obter o composto **D-79** com o rendimento de 82%. A oxidação do composto **D-79** com HgO originou a nitrona pura **D-76** com 64% de rendimento (Esquema 12). O enantiômero **L-76** foi obtido da mesma maneira partindo do composto **L-77**.



Esquema 12 - Reagentes e condições reacionais: **(a)** (i) P_2O_5 , $(MeO)_2CH_2$, DCM, t.a., 4h; (ii) $LiAlH_4$, EtOH, 0 °C a t.a., 2h; **(b)** (i) NEt_3 , DCM seco, 0 °C, $ClSO_2Me$, 30 min; (ii) $NH_2OH.HCl$, NEt_3 , 1,5 h, refluxo; **(c)** HgO , DCM, t.a., 30 min.

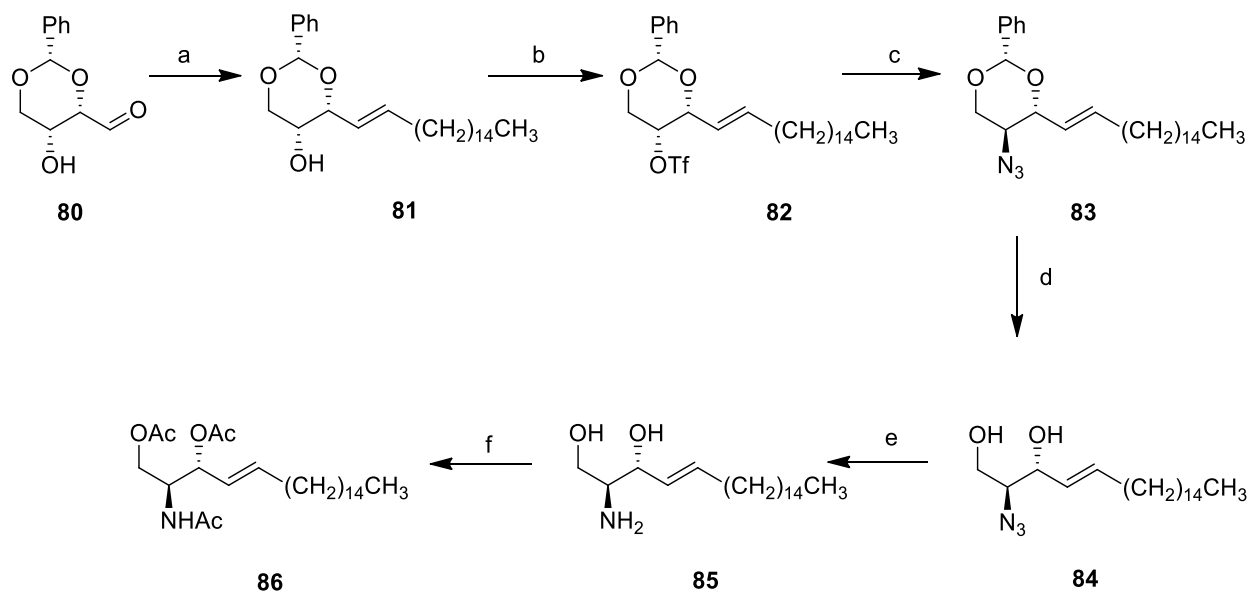
A hidrólise redutiva da nitrona **D-76** no aduto **D-75b** foi realizada por adição de dióxido de enxofre em água, tendo sido obtido uma mistura de isómeros de 75/25 (α -**D-75b**/ β -**D-75b**) com rendimento de 45%. Estes isómeros devem estar em equilíbrio em solução com o dímero **75a** e SO_2 . A mistura de isómeros reagiu com hidróxido de bário, proporcionando a formação do composto **D-75a (i)** misturado com o dímero **75a** e a imina **D-75a (i)** (Esquema 13).



Esquema 13 – Reagentes e condições reacionais: **(a)** SO_2/H_2O , t.a., 3 dias; **(b)** $Ba(OH)_2.8H_2O$, H_2O , t.a., 2h.

Nos anos 90, foram reportadas muitas sínteses de esfingosinas. Richard Schmidt e Peter Zimmermann [36] em 1986 desenvolveram um modelo de síntese para a obtenção de

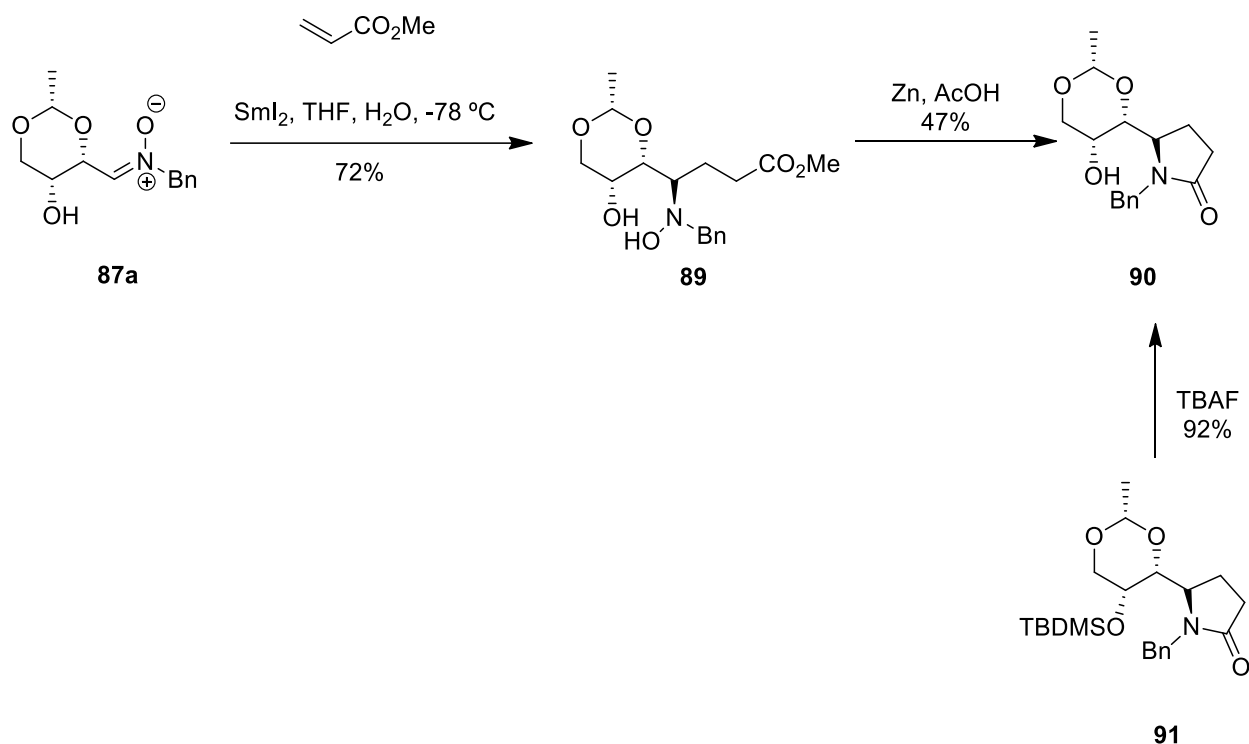
esfingosinas e ceramidas utilizando a D-treose **80** como reagente de partida e o sal de fosfônio respectivo (Esquema 14). No primeiro passo, através de uma reação de Wittig, é obtida apenas a olefina-*trans* **81** com rendimento de 68 %; de seguida, o composto **81** foi tratado com o anidrido trifluorometanosulfónico para a obtenção do respectivo aduto **82**. O composto **82** foi tratado, *in situ*, com azida de sódio dando origem ao composto **83** com 75 % de rendimento. O grupo acetal foi clivado com ácido clorídrico, dando origem ao composto desprotegido **84** com rendimento de 68%. Por redução com sulfureto de hidrogénio obteve-se o aminoálcool **85** com 95% de rendimento. O composto **85** foi depois convertido na triacetil-esfingosina **86** através de uma reação de acetilação com rendimento quantitativo.



Esquema 14 – Reagentes e condições reacionais: **(a)** Ph₃PCH(CH₂)₁₄CH₃, LiBr, THF, t.a.; **(b)** Tf₂O, piridina, t.a.; **(c)** NaN₃, DMF:piridina, t.a.; **(d)** HCl, H₂O, t.a.; **(e)** H₂S, piridina, t.a.; **(f)** Ac₂O, piridina, t.a.

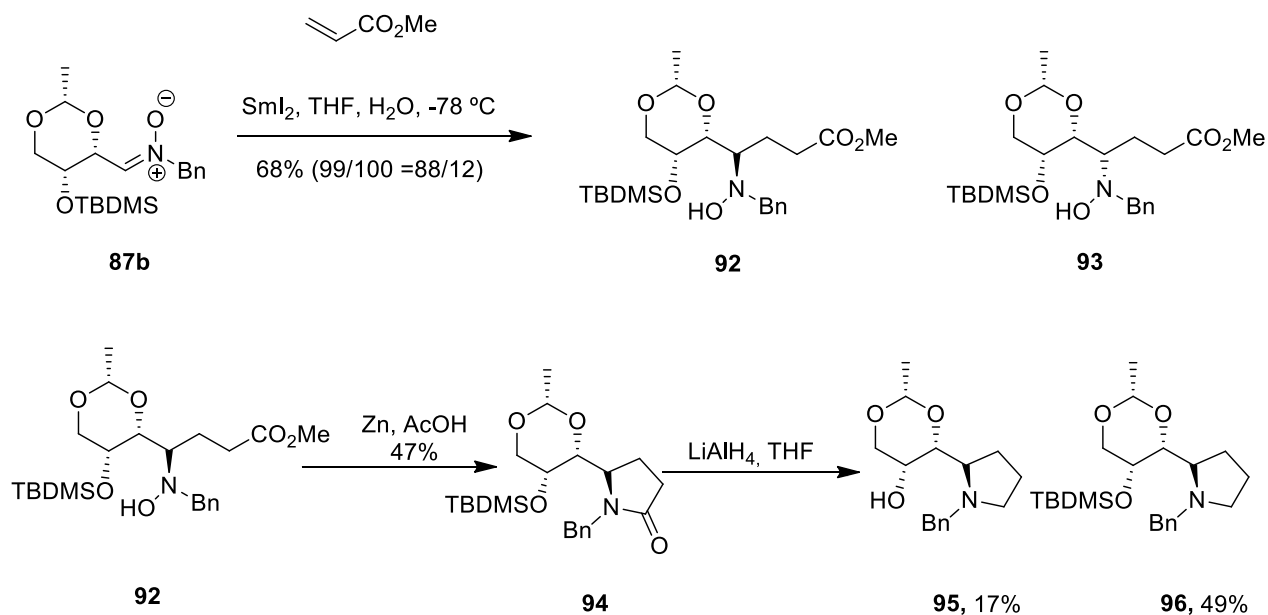
Fišera e os seus colaboradores [37] descreveram o acoplamento induzido por SmI₂ de nitronas **87a,b** e **88a,b** derivadas de D-treose e D-eritrose, com o acrilato de metilo e subsequente conversão dos γ -N-hidroamilos obtidos em γ -lactamas. D-treo-nitrona **87a** reagiu suavemente com acrilato de metilo na presença de três equivalentes de iodeto de samário

para originar o composto **89** com 72% de rendimento juntamente com 14% de reagente de partida (Esquema 15). Por tratamento com zinco em ácido acético o composto **89** obteve-se o composto **90**.



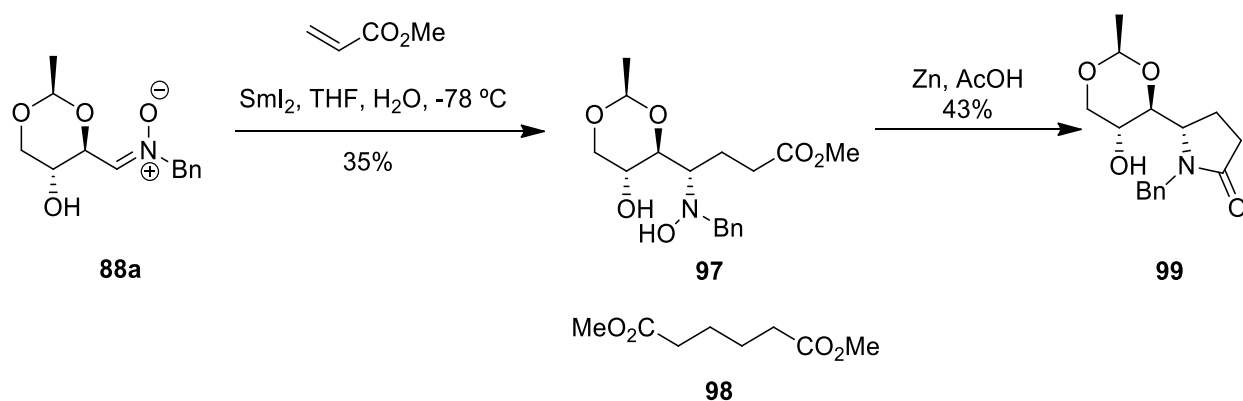
Esquema 15 - Reação da D-treo-nitrona **87a** com iodeto de samário.

Por outro lado, a adição de D-treo-nitrona **87b** substituída com TBDMS com acrilato de metilo nas mesmas condições é menos diastereosselectiva, originando dois diastereómeros **92** e **93** na razão 88:12 e 68% de rendimento (Esquema 16). O composto **92** foi isolado e transformado no composto **94**, que foi depois reduzido obtendo-se a mistura dos compostos **95** e **96**.



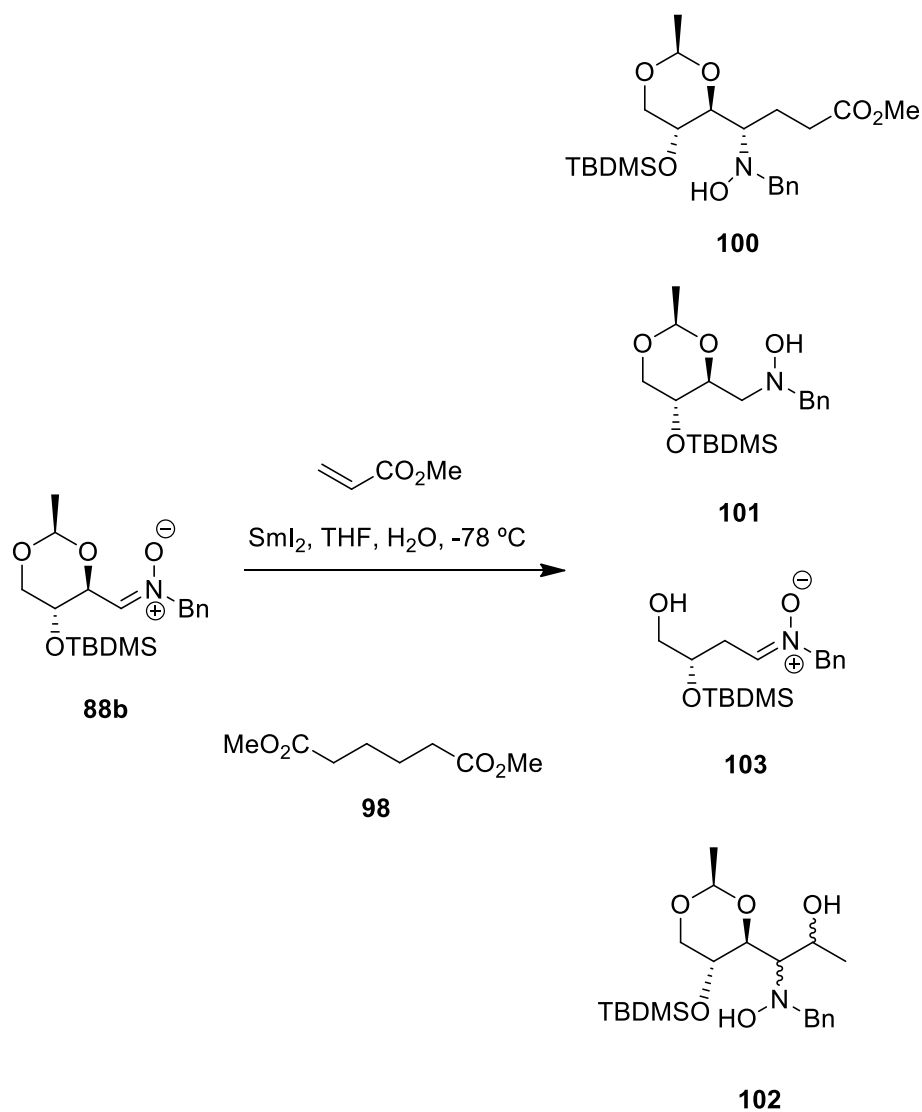
Esquema 16 - Reação da D-treo-nitrona **87b** com iodeto de samário.

Em contraste, quando a nitrona **88a** derivada de D-eritrose foi tratada com três equivalentes de SmI_2 na presença de acrilato de metilo. Formou-se o composto **97** com 35% rendimento juntamente com adipato de dimetilo **98** (25%) e 34% do reagente de partida (Esquema 17). O composto **97** foi transformado no composto **99**.



Esquema 17 – Reação da nitrona **88a** com o iodeto de samário.

A D-eritro-nitrona **88b** substituída com TBDMS no grupo hidróxido apresentou um comportamento diferente (Esquema 18). O tratamento da nitrona **88b** com três equivalentes de SmI_2 e acrilato de metilo levou à formação do composto **100** esperado, mas como produto de menor rendimento de 5% juntamente com dois derivados *N*-hidroxilamino **101** (13%) e **102** (5%), juntamente com a nitrona **103** (12%) e o adipato de dimetil **98** (17%) (Esquema 18). Os compostos **101** e **103** são os produtos da sobreredução da nitrona de partida **88b** que sofre desoxigenação e redução, respectivamente, em vez de acoplamento.

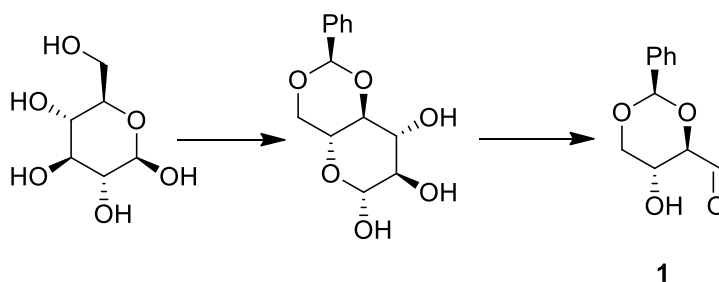


Esquema 18 - Reação da nitrona **88b** com o iodeto de samário (3 equivalentes).

CAPÍTULO 2 – DISCUSSÃO DE RESULTADOS

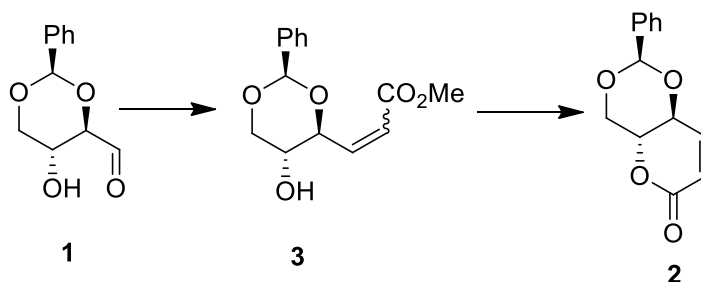
2.1 Introdução

A D-eritrose protegida com o grupo benzilideno, é obtida da D-glucose em dois passos sintéticos. A D-eritrose foi utilizada como reagente de partida nas reações efetuadas ao longo deste trabalho. O primeiro passo consiste na proteção da D-glucose com o grupo benzilideno e o segundo consiste na clivagem oxidativa dessa estrutura com formação do aldeído **1** (Esquema 1) [38].



Esquema 1 – Síntese do 2,4-*O*-benzilideno-D-eritrose a partir da D-glucose.

Outro reagente de partida utilizado foi a lactona **2**; é preparada a partir do aldeído **1**, primeiro por alongação da cadeia carbonada por reação de Wittig, seguida de ciclização do éster α,β -insaturado derivado da D-eritrose (Esquema 2) [39].



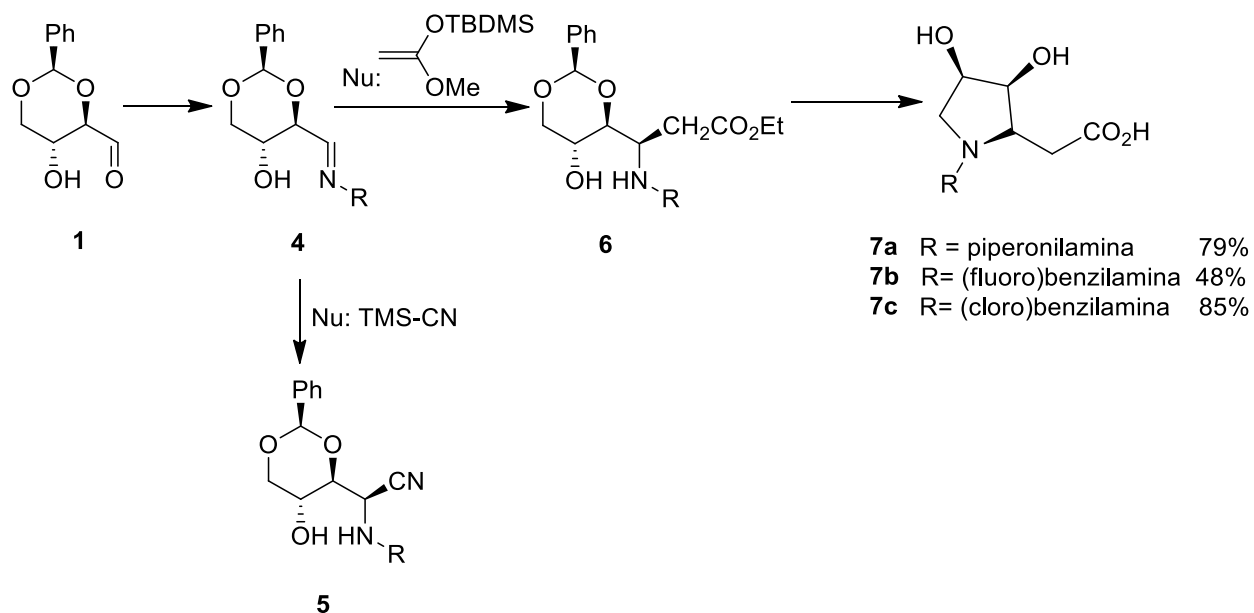
Esquema 2 – Síntese da lactona **2** a partir da D-eritrose **1**.

Neste trabalho, foi efetuado um estudo de seletividade da reação de Wittig na obtenção dos isômeros *cis/trans*. A razão isomérica *cis/trans* é favorável ao isômero *cis*, tendo sido melhorada chegando a ser *cis* (6,5)/*trans* (1).

Este trabalho está dividido em três partes: a parte A relativa à seletividade da reação de Wittig; a parte B relativa às reações de adição nucleofílica a três iminas proveniente da D-eritrose **1**, culminando na síntese de três pirrolidinas como produtos finais; a parte C relativa à reação de adição de uma amina ao sistema α,β -insaturado da lactona **2**, culminando na formação de uma pirrolidina.

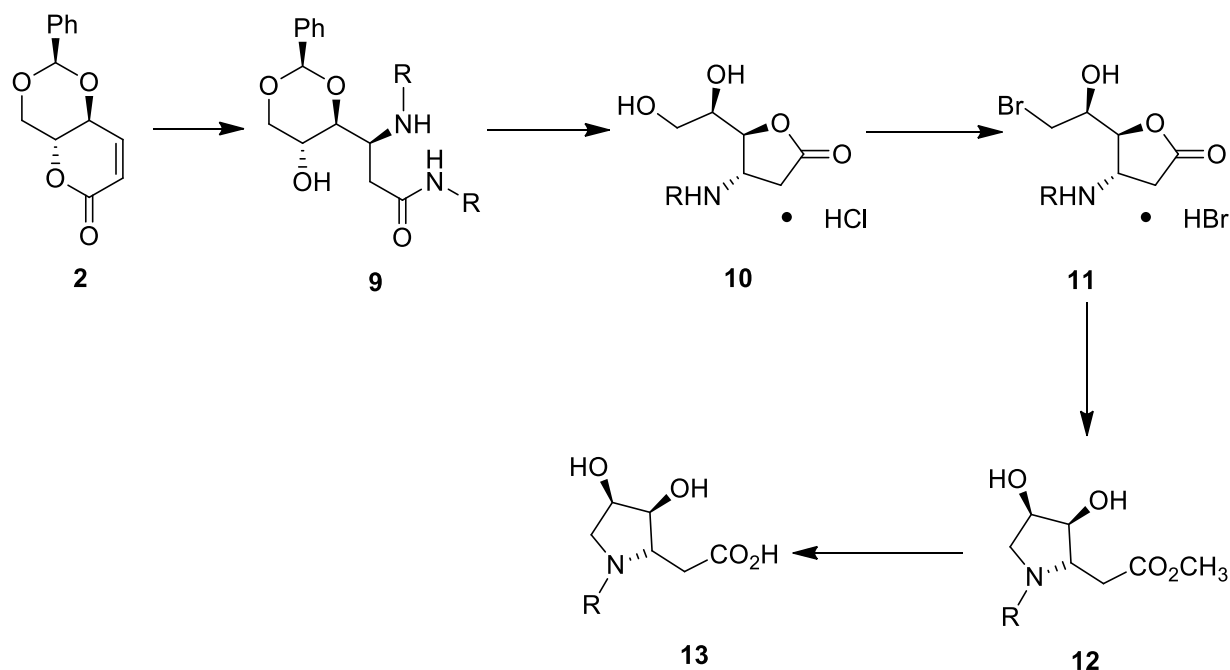
Na parte A, foi obtido o composto **3** por reação de Wittig do aldeído **1**, com três solventes diferentes (ACN, DCM e THF) a três temperaturas diferentes (t.a., 0 °C e -10 °C). As melhores condições solvente/temperatura são: DCM e -10 °C.

Na parte B, são obtidas três iminas por reação do aldeído **1** respectivamente com a piperonilamina, a 4-(fluoro)benzilamina e a 4-(cloro)benzilamina, em meio anidro. A reatividade e a seletividade destas iminas em reações de adição nucleofílica foi avaliada para dois nucleófilos, o *tert*-butil((1-metoxivinil)oxi)dimetilsilano e o cianeto de trimetilsilano, nas mesmas condições reacionais. O uso de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ permitiu um melhoramento da seletividade que, em alguns casos, levou à obtenção de um aduto **5**, com configuração *R*. Os adutos **6** contendo o grupo $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ foram tratados com ácido clorídrico levando à formação de mistura de pirrolidinas, que após tratamento com hidróxido de potássio concentrado originou (3*S*,4*R*)-3,4-dihidroxi-L-homoprolinas *N*-substituídas **7** com excelentes resultados e sem necessidade de purificação ($\eta = 48\text{-}85\%$). (Esquema 3).



Esquema 3 – Adição nucleofílica a iminas **4** derivadas da D-eritrose.

Na parte C, foi obtida uma β -aminoamida **9** partindo da lactona **2** por reação com a piperonilamina. Por adição de ácido clorídrico concentrado obtém-se a amino- γ -lactona **10**. A amino- γ -lactona foi bromada na presença de ácido bromídrico, originando o produto **11**. Por adição de trietilamina a uma solução do composto **11**, obtém-se as pirrolidinas **12**. A função éster é depois hidrolisada com ácido trifluoroacético sendo obtida a (3*S*,4*R*)-3,4-dihidroxi-D-homoprolina *N*-substituída **13** (Esquema 4).

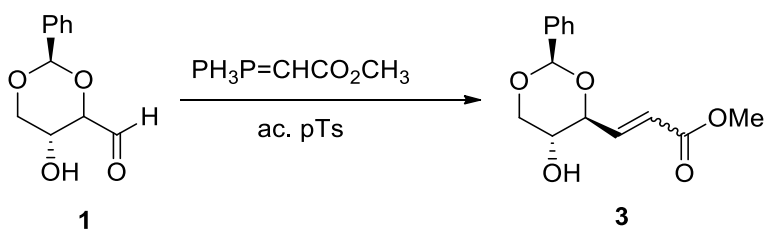


Esquema 4 – Síntese de (3*S*,4*R*)-3,4-dihidroxi-*N*-substituída-*D*-homoprolina **13** a partir da lactona **2**.

2.2 Reações a partir do aldeído **1**

2.2.1 Parte A: síntese do éster **3**

O composto **3** foi obtido por reação de Wittig entre o fosforano e o aldeído **1**, conforme o esquema 5. Em trabalhos anteriores, esta reação foi efetuada em THF seco na presença de catálise com ácido *p*-toluenosulfônico originando uma mistura isomérica *cis/trans* de 2,3:1 (Esquema 5).



Esquema 5 – Síntese da mistura de isômeros *cis/trans* do composto **3** a partir de **1**.

Dada a conveniência de aumentar o rendimento de isômero *cis*, o único isômero precursor da lactona **2**, foram feitos estudos com vários solventes e várias temperaturas. Para tal, foram testados três solventes (THF, ACN e DCM) e três diferentes temperaturas de reação (ta, 0 °C, -10 °C). A Tabela 1 compila os resultados obtidos. É mostrado que a natureza do solvente é o principal fator na determinação da relação isomérica, e a temperatura tem um impacto muito menor no resultado da reação. Quando se diminui a temperatura, o tempo de reação tem que aumentar para levar a reação até ao fim. As melhores condições reacionais correspondem ao solvente: DCM, e à temperatura -10 °C. Foi feito o “scale-up” da reação para 6,0 g de aldeído de partida, não se observando modificação da razão isomérica relativamente aos ensaios com 0,2 g de aldeído.

Tabela 1- Razão *cis/trans* do produto **3**. Reação de D-eritrose (0,2 g) com fosforano (1,6 eq.) em solventes secos (6 mL), a diferentes temperaturas.

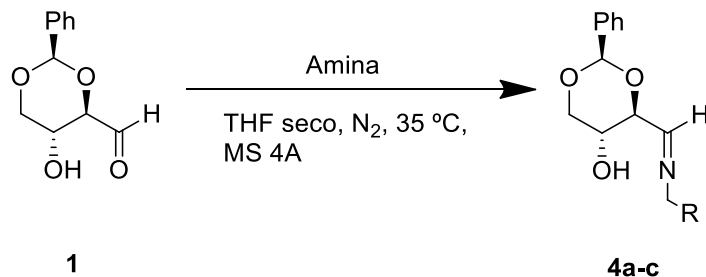
<i>Solvente</i>	<i>Temperatura</i>	<i>Tempo de reação</i>	<i>Razão cis/trans</i>
<i>THF</i>	t.a.	24 h	2,1: 1
<i>THF</i>	0 °C	24 h	2,5: 1
<i>THF</i>	- 10 °C	5 d	2,7: 1
<i>ACN</i>	t.a.	30 min.	4,6: 1
<i>ACN</i>	0 °C	1 h	4,3: 1
<i>ACN</i>	- 10 °C	1 d	5,8: 1
<i>DCM</i>	t.a.	30 min.	5,5: 1
<i>DCM</i>	0 °C	1 h	6,0: 1
<i>DCM</i>	- 10 °C	2 h	6,5: 1

2.2.2 Parte B: síntese do (3*S*,4*R*)-3,4-dihidroxi-L-homoprolinas *N*-substituídas **7a-c**

2.2.2.1 Síntese das iminas **4a-c**

As iminas **4a-c** foram sintetizadas por reação de 2,4-*O*-benzilideno-D-eritrose com aminas diferentes, em solvente seco à temperatura de 35 °C na presença de MS 4Å ativadas (Esquema 6). As reações estavam completas após 1h, de acordo com espectros de ¹H RMN de alíquotas da

mistura reacional. As iminas não foram isoladas, sendo utilizadas no passo seguinte sem purificação prévia (Tabela 2).



Esquema 6 – Síntese de iminas **4a-c** a partir do aldeído **1**.

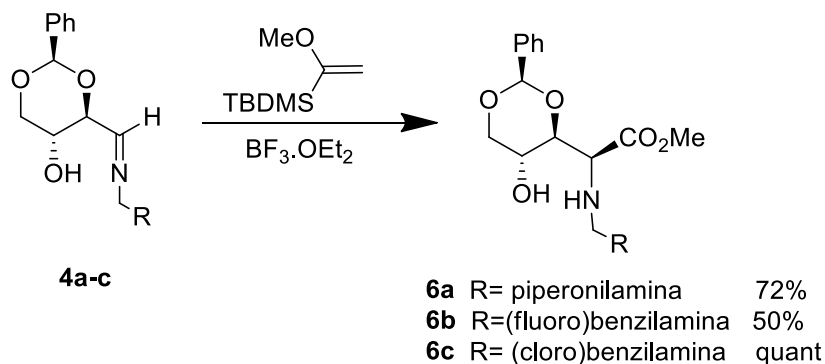
Tabela 2- Síntese das iminas **4a-c**: amina, tempo de reação e rendimento.

<i>Imina</i>	<i>Amina</i>	<i>Tempo de reação</i>	<i>Rendimento</i>
4a		1h	Quantitativo
4b		1h	Quantitativo
4c		1h	Quantitativo

2.2.2.2 Reações de adição nucleofílica às iminas **4a-c**

Neste trabalho, as iminas **4a-c** foram submetidas a reações de adição nucleofílicas em condições anidras, com *tert*-butil((1-metoxivinil)oxi)dimetilsilano a $-84\text{ }^\circ\text{C}$ na presença de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0,7 eq.) como ácido de Lewis (Esquema 7). Após purificação da mistura reacional por extração líquido/líquido, foram obtidos os β -aminoésteres **6a-c** com rendimentos de 50% a

quantitativo (Tabela 3). Aspectos relevantes de RMN de ^1H são o desaparecimento do pico CH da função imina e o aparecimento do pico referente ao próton H-1' como um duplo de tripletos a δ_{H} 3,50-3,60 ppm. Relativamente ao RMN de ^{13}C , o pico do C-1' aparece na zona alifática entre os 53,7-56,8 ppm como era esperado.



Esquema 7 – Adição nucleofílica de tert-butil((1-metoxivinil)oxi)dimetilsilano às iminas **4a-c**.

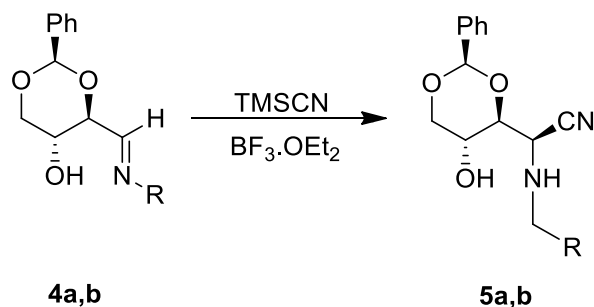
Tabela 3 - Síntese das aminas: iminas, nucleófilo, tempo de reação e rendimento.

<i>Imina</i>	<i>Nucleófilo</i>	<i>Tempo de reação</i>	<i>Rendimento</i>	<i>Composto</i>
4a		1h	72%	6a
4b		1h	50%	6b
4c		1h	quant	6c

Em estudos anteriores, foi efetuada uma reação de adição de cianeto de trimetilsilano a uma imina do tipo **4** portadora do grupo benzilo. A reação deu origem a uma mistura de isómeros na razão de 3:1, sendo o isómero maioritário o diastereómero *R*. A reação com a imina **4b** com cianeto de trimetilsilano ocorreu em THF a $-84\text{ }^\circ\text{C}$ e $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ como ácido de Lewis (Esquema 7).

Verificou-se a formação de uma mistura de dois isómeros, na razão de 4,6:1 favorável ao isómero *R*. Os isómeros foram isolados com rendimentos de 28% (**5bR**) e 2% (**5bS**) (Tabela 4).

Quando se usou o ACN seco em vez do THF seco verificou-se uma queda abrupta de seletividade da reação de adição, tendo-se formado a mistura dos isómeros *R:S*, na razão 1:1 (Esquema 8 e Tabela 4).



Esquema 8 – Adição nucleofílica de cianeto de trimetilsilano às iminas **4a,b**.

Tabela 4 - Adição nucleofílica as iminas **4a,b**.

<i>Imina</i>	<i>Nucleófilo</i>	<i>Solvente</i>	<i>Composto</i>	<i>Razão diastereomérica</i>
				<i>R:S</i>
4a	TMSCN	ACN	5a	1:1
4b	TMSCN	ACN	5b	1:1
4b	TMSCN	THF	5b	4,6:1

Os compostos **6a-c**, **5b(R)** e **5b(S)** foram identificados por espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C . Os principais sinais dos prótons destes compostos estão compilados na tabela 5. O sinal de *H-2* surge entre os deslocamentos químicos 5,51 e 5,55 ppm como um singlete, para todos os compostos. O sinal referente a *H-1'*, surge como um duplete de tripletos com um acoplamento

próximo de 10 Hz com *H*-4 e outro de 4 Hz com *H*-4. Estes sinais surgem entre 3,50-3,60 ppm. O sinal *H*-1' do composto **5b(R)** surge como um duplete com $J = 2,4$ Hz a $\delta_H = 3,96$ ppm, devido ao diferente grupo ligado nessa posição, e no **5b(S)** surge como um multiplete. *H*-5 surge sempre como um duplete de dupletos de dupletos, a δ_H 3,99-4,24 ppm. Por fim os dois prótons do *H*-6 surgem como duplete de dupletos, um a δ_H 3,64-3,65 ppm com $J_{\text{geminal}} = 10,4$ -10,8 Hz e $J_{\text{vicinal}} = 9,5$ -9,6 Hz, e o outro a δ_H 4,32-4,33 ppm com acoplamento geminal de 10,4-10,8 Hz e acoplamento vicinal de 5,2 e 5,6 Hz. Um próton do *H*-6 dos compostos **5b(R)** e **5b(S)** surge como um tripete a $\delta_H = 3,61$ -3,63 ppm com um acoplamento de 10,4 Hz (Tabela 5).

Tabela 5 - Principais dados espectroscópicos de RMN de ^1H dos compostos **6a-c**, **5b(R)** e **5b(S)** em CDCl_3 .

Composto	δ (ppm)				
	H-2	H-4	H-5	H-6	H-1'
6a	5,53 (s)	3,93 (dd, $J = 9,2, 4$ Hz)	3,99 (ddd, $J = 9,2, 5,2, 4,8$ Hz)	3,65 (dd, $J = 10,4, 9,5$ Hz) 4,33 (dd, $J = 10,8, 5,2$ Hz)	3,52 (dt, $J = 10,4, 3,6$ Hz)
6b	5,51 (s)	3,94 (dd, $J = 9,2, 3,6$ Hz)	4,00 (ddd, $J = 10,4, 9,2, 4,8$ Hz)	3,64 (dd, $J = 10,8, 9,6$ Hz) 4,33 (dd, $J = 10,8, 5,2$ Hz)	3,60 (dt, $J = 9,6, 4$ Hz)
6c	5,53 (s)	3,91 (dd, $J = 10, 4$ Hz)	3,99 (ddd, $J = 9,6, 5,2, 4,4$ Hz)	3,64 (dd, $J = 10,4, 9,6$ Hz) 4,33 (dd, $J = 10,8, 5,2$ Hz)	3,50 (dt, $J = 10, 3,6$ Hz)
5b(R)	5,55 (s)	3,86 (dd, $J = 9,2, 2,4$ Hz)	4,24 (ddd, $J = 10, 9,2, 5,6$ Hz)	3,63 (t, $J = 10,4$ Hz) 4,32 (dd, $J = 10,4, 5,2$ Hz)	3,96 (d, $J = 2,4$ Hz)
5b(S)	5,53 (s)	3,85-3,98 (m, 2H)	4,22 (ddd, $J = 10, 9,2, 5,6$ Hz)	3,61 (t, $J = 10,4$ Hz) 4,30 (dd, $J = 10,8, 5,6$ Hz)	3,85-3,98 (m, 2H)

Em relação aos espectros dos carbonos, dos mesmos compostos, os sinais respectivos surgem com deslocamentos próximos, à exceção de C-1' em **5b(R)** e **5b(S)**, que surge com um δ_c ligeiramente mais baixo. No espectro do carbono **5b(R)** e **5b(S)**, do o carbono do nitrilo surge a δ_c 118,0 e a 118,1 ppm (Tabela 6).

Tabela 6 - Principais dados espectroscópicos de RMN de ^{13}C dos compostos **6a-c** e **5b(R)** e **5b(S)** em CDCl_3 .

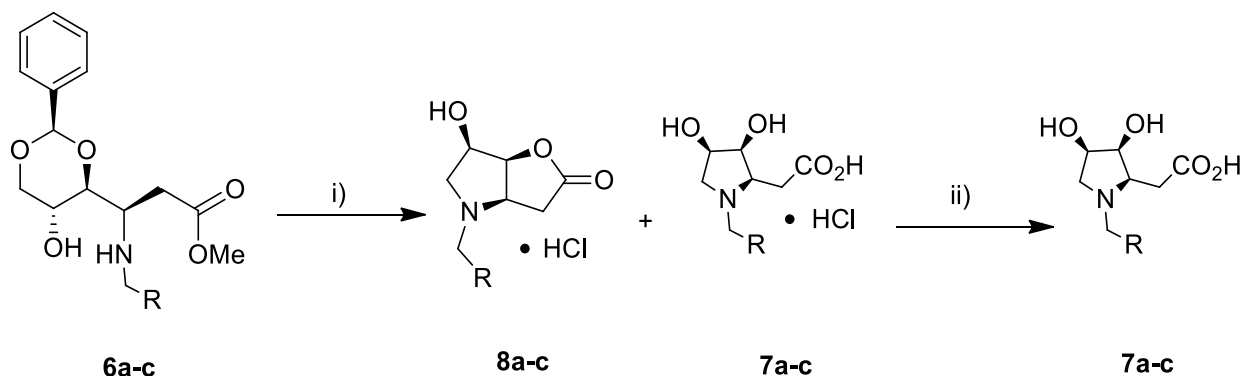
Composto	δ (ppm)				
	C-2	C-4	C-5	C-6	C-1'
6a	101,6	77,9	63,1	70,9	56,7
6b	101,6	78,3	62,7	70,9	53,7
6c	101,6	78,0	63,1	70,9	56,8
5b(R)	101,2	80,7	61,3	70,1	49,9
5b(S)	101,3	79,9	64,1	70,4	51,9

2.2.2.3 Tratamentos dos β -aminoésteres **7a-c** com ácido clorídrico e subsequente síntese de (3*S*,4*R*)-3,4-dihidroxi-L-homoprolina *N*-substituídas

Os β -aminoésteres **6a-c** foram tratados com ácido clorídrico dando origem a uma mistura de dois sais de ácido clorídrico, conforme o esquema 9. As reações foram efetuadas em HCl 37% na concentração de 6M em 1,4-dioxano à temperatura ambiente durante 2h. Os sais **7** e **8** foram obtidos em todos os casos na razão de 2:1.

As misturas de compostos obtidos foram tratadas com hidróxido de potássio em água. Obteve-se as pirrolidinas **7a-c** na forma livre. A reação ii) do esquema 9 manteve-se em agitação durante 6 dias sendo adicionado porções sucessivas de KOH. A mistura reacional estava a pH=14

quando por fim foi adicionada resina ácida até pH=7, sendo obtidas as pirrolidinas **7a-c** com rendimentos globais entre os 48% - 85% (Esquema 9).



Esquema 9 – Conversão dos β -aminoésteres **6a-c** nas L-homoprolinas **7a-c**.

Condições reacionais: **i)** HCl 37%, 1,4-dioxano, t.a., 2h; **ii) 1.** H₂O, KOH, t.a, 6 dias; **2.** Resina ácida, H₂O, t.a., pH=7.

Os compostos **7a-c** foram identificados por espectroscopia de RMN de ¹H e ¹³C. Nos espectros das misturas dos compostos **7** e **8**, foi possível atribuir os sinais relativos aos compostos **8a-c** por subtração dos espectros dos respectivos compostos **7a-c** (Tabela 7). Nos compostos **8a-c**, os prótons relativos a H-3 surgem, um como um duplete de dupletos, a δ_H 2,91-3,02 ppm com $J_{geminal}$ de 18,8-19,2 Hz e $J_{vicinal}$ de 1,6-2 Hz, e o outro a δ_H 3,12-3,23 ppm com $J_{geminal}$ de 18,8-19,2 Hz e $J_{vicinal}$ de 8 Hz. O próton H-4 surge como um multiplete. H-5 como duplete de dupletos a δ_H 4,67-4,80 ppm, com J 4,4-4,8 Hz e 5,6-6 Hz. H-6 aparece como um multiplete. Por fim, os prótons H-7 surgem como duplete de dupletos, um a δ_H 3,59-3,72 ppm com $J_{geminal}$ = 12,4 Hz e $J_{vicinal}$ = 2,0 Hz, e o outro a δ_H 3,70-3,84 ppm com $J_{geminal}$ = 12-12,4 Hz e $J_{vicinal}$ = 3,2-3,6 Hz.

Tabela 7 - Principais dados espectroscópicos de RMN de ^1H dos compostos **8a-c** em D_2O .

Composto	δ (ppm)				
	H-3	H-4	H-5	H-6	H-7
8a	3,00 (dd, $J=18,8, 1,6$ Hz)	4,25-	4,67 (dd, $J=5,6, 4,8$ Hz)	4,25-	3,72 (dd, $J=12,4, 2$ Hz)
	3,23 (dd, $J=18,8, 8$ Hz)	4,31 (m)		4,31 (m)	3,84 (dd, $J=12, 3,2$ Hz)
8b	2,91 (dd, $J=19,2, 2$ Hz)	4,23-	4,77 (dd, $J=6, 4,4$ Hz)	4,23-	3,59 (dd, $J=12,4, 2$ Hz)
	3,12 (dd, $J=19,2, 8$ Hz)	4,27 (m)		4,27 (m)	3,70 (dd, $J=12,4, 3,2$ Hz)
8c	3,02 (dd, $J=19,2, 2$ Hz)	4,22-	4,80 (dd, $J=6, 4,8$ Hz)	4,22-	3,70 (dd, $J=12,4, 2$ Hz)
	3,23 (dd, $J=19,2, 8$ Hz)	4,29 (m)		4,29 (m)	3,83 (dd, $J=12,4, 3,6$ Hz)

Os compostos **7a-c** apresentam sinais com deslocamentos químicos mais baixos para os prótons $H-3$, tendo desaparecido os J_{geminais} de aproximadamente 19 Hz. Estes sinais são dupletos de dupletos para **7b** e **7c** sendo os acoplamentos $J_{\text{geminais}}= 15-16$ Hz e $J_{\text{vicinais}}= 6,4$ Hz e para o **7a** surge como um multipletto. O próton $H-4$ surge definido como um dupletto de triplete com $J \sim 6$ Hz e 3 Hz, à exceção de **7a** em que se regista um multipletto. O sinal $H-5$ surge a δ_{H} 3,73 ppm, como um dupletto de dupletos com constantes de acoplamento de 6,0 e 3,2 Hz para **7b**, como um singletto largo para o **7a** ou como um multipletto para o **7c**. O sinal $H-6$ surge, para o **7b** e **7c**, como um multipletto não resolvido e como um singletto largo para o **7a**. Os sinais referentes aos prótons $H-7$ são dupletos de dupletos para os compostos **7b** e **7c** com J_{geminal} de 11-12 Hz e J_{vicinal} de 5,6-6,0 Hz para um próton e de 3,6-4,8 Hz para o outro próton. Para o composto **7a**, um surge como um multipletto e o outro surge como um dupletto largo com o J_{geminal} de 12 Hz (Tabela 8).

Tabela 8 - Principais dados espectroscópicos de RMN de ^1H dos compostos **7a-c** em D_2O .

Composto	δ (ppm)				
	H-3	H-4	H-5	H-6	H-7
7a	2,40-2,70 (m)	3,47-3,58 (m)	3,82 (s_{largo})	3,82 (s_{largo})	3,47-3,58 (m) 3,68 (d_{largo} , $J=12$ Hz)
7b	2,55 (dd, $J=14,8, 6,8$ Hz) 2,60 (dd, $J=14,8, 6,4$ Hz)	3,27 (dt, $J=6,8, 2,8$ Hz)	3,73 (dd, $J=6, 3,2$ Hz)	3,76-3,80 (m)	3,50 (dd, $J=12, 6$ Hz) 3,67 (dd, $J=12, 4,8$ Hz)
7c	2,64 (dd, $J=16,4, 6,8$ Hz) 2,70 (dd, $J=16,4, 6,4$ Hz)	3,60 (dt, $J=6,4, 3,2$ Hz)	3,80-3,87 (m)	3,80-3,87 (m)	3,52 (dd, $J=11,6, 5,6$ Hz) 3,67 (dd, $J=12,8, 4,4$ Hz)

Os espectros de carbono dos compostos **7a-c** apresentam, os sinais referentes aos respectivos carbonos a valores bastantes próximos (Tabela 9).

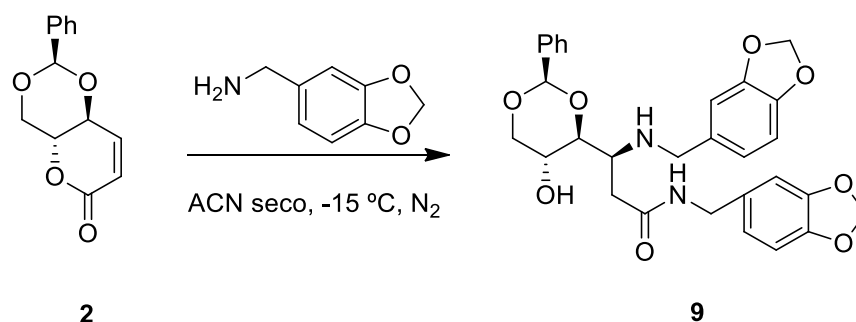
Tabela 9 - Principais dados espectroscópicos de RMN de ^{13}C dos compostos **7a-c** em D_2O .

Composto	δ (ppm)				
	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7
7a	35,5	55,5	69,6	72,7	61,7
7b	38,5	55,7	71,5	73,4	62,3
7c	34,4	55,9	69,1	72,6	61,6

2.3 Parte C: Reação a partir da lactona **2**

2.3.1 Adição de piperonilamina à lactona **2**

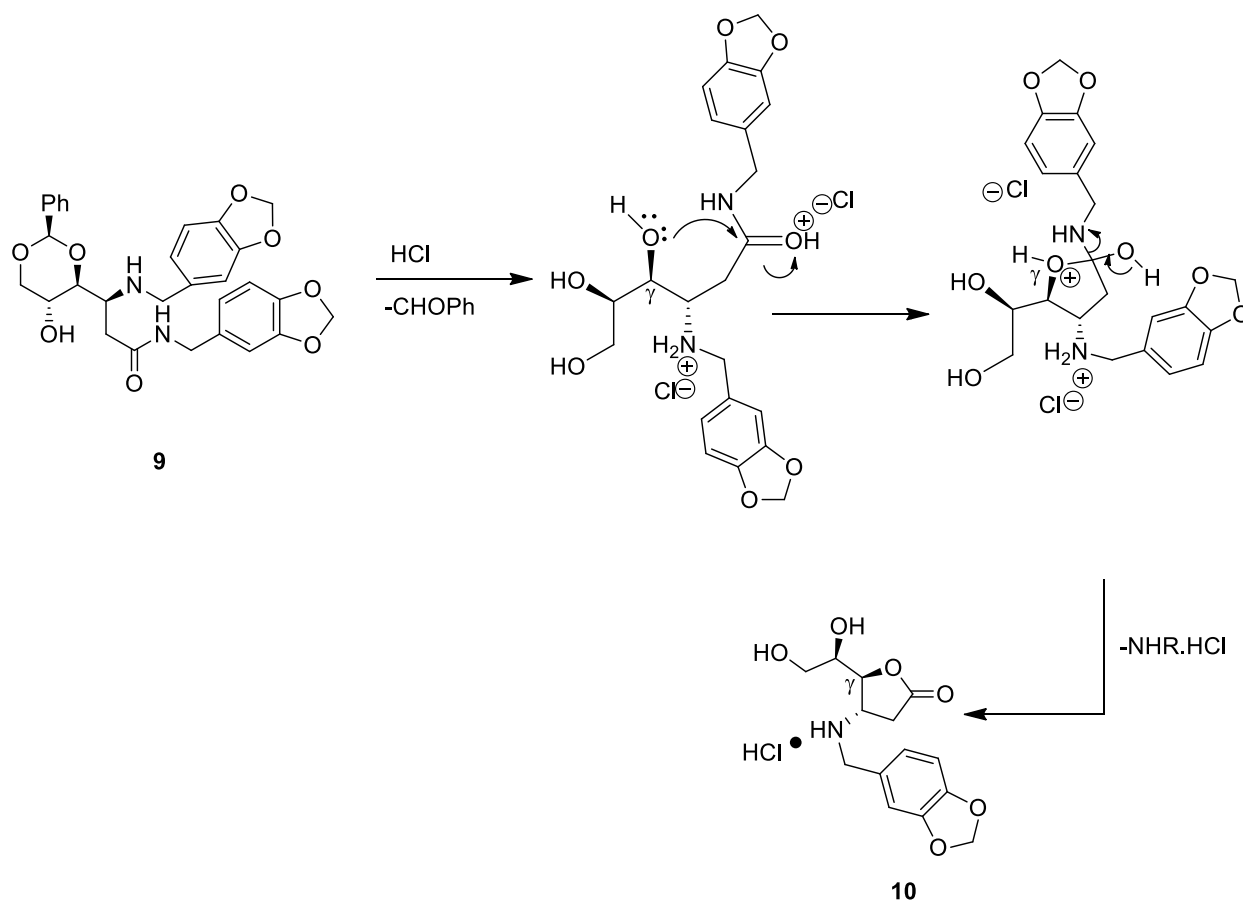
Em trabalhos anteriores, foram adicionadas aminas primárias alifáticas à lactona **2**, sob condições anidras. Neste trabalho foi realizada uma reação do mesmo tipo à lactona **2** sendo usada a piperonilamina. Foi obtido o produto **9** com o rendimento de 69% (Esquema 10).



Esquema 10 – reação de adição da piperonilamina à lactona **2**.

2.3.2 Tratamento da aminoamida **9** com ácido clorídrico: formação de amino- γ -lactona **10** contendo o grupo amina

Nas condições de clivagem do grupo acetal com ácido clorídrico a função álcool da posição γ atacou o carbono carbonílico da função amida gerando a amino- γ -lactona **10** com rendimento quantitativo (Esquema 11). Porém, após recristalização da mistura reacional de MeOH:DCM para eliminar uma unidade de amina, o rendimento baixou para os 92 %.



Esquema 11 – Proposta de mecanismo de reação para a síntese da aminolactona **10**, a partir do composto **9**.

A estrutura da amino- γ -lactona **10** foi confirmada através de espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C . No espectro de RMN de ^1H do composto **10** é de realçar o desaparecimento do conjunto de picos relativos aos prótons da aminoamida **9** de partida e o aparecimento de novos sinais que correspondem à estrutura da amino- γ -lactona. Os prótons $H-3$ surgem como dupletos de dupletos: um a δ_{H} 2,99 ppm e o outro a δ_{H} 3,33 ppm, com constantes de acoplamento geminal de 19,6 Hz e constantes de acoplamento vicinais de 9,2 e 3,2 ppm; $H-4$ surge como um dupletos de tripletos com um desvio químico de 4,37 ppm com J_{vicinal} de 9,2 e 2,8 Hz; o próton $H-5$ surge a δ_{H} 4,94 ppm como um dupletos de dupletos com J_{vicinais} de 4,8 e 2,4 Hz; o próton $H-6$ surge como um quarteto a δ_{H} 4,01 ppm com constante de acoplamento de 4,8 Hz. Os dois prótons $H-7$ surgem

ambos como dupletos de dupletos a diferentes desvios químicos: um a δ_H 3,75 ppm com J_{geminal} de 12 Hz e J_{vicinal} de 4,8 Hz, e outro a δ_H 3,80 ppm com constante de acoplamento geminal de 12 Hz e constante de acoplamento vicinal de 3,6 Hz (Tabela 10).

Tabela 10 - Principais dados espectroscópicos de RMN de ^1H do composto **10** em D_2O .

Composto	δ (ppm)				
	H-3	H-4	H-5	H-6	H-7
10	2,99 (dd, $J= 19,6,$ 3,2 Hz)	4,37 (dt, $J=$ 9,2, 2,8 Hz)	4,95 (dd, $J=$ 4,8, 2,4 Hz)	4,01 (q, $J=$ 4,8 Hz)	3,75 (dd, $J=$ 12, 4,8 Hz)
	3,33 (dd, $J= 19,6,$ 9,2 Hz)				3,80 (dd, $J=$ 12, 3,6 Hz)

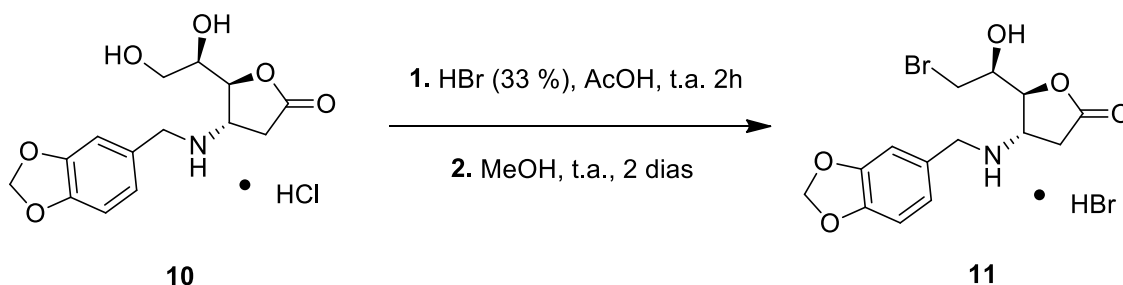
Relativamente ao espectro de RMN de ^{13}C do composto **10**, os valores dos deslocamentos químicos dos carbonos estão concordantes com a sua densidade eletrônica: C-3, vizinho de um carbonilo, surge a δ_C 31,4 ppm; C-4 ligado a um azoto apresenta deslocamento químico de 53,5 ppm; o C-5 ligado a um oxigênio, sofre a influência da tensão de anel e surge a δ_C 81,4 ppm; C-6 ligado a um hidroxilo secundário surge a δ_C 69,9 ppm e o C-7 ligado a um hidroxilo primário a δ_C 61,1 ppm (Tabela 11).

Tabela 11 – Principais dados espectroscópicos de RMN de ^{13}C do composto **10** em D_2O .

Composto	δ (ppm)				
	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7
10	31,4	53,5	81,4	69,9	61,1

2.3.3 Tratamento da amino- γ -lactona **10** com ácido bromídrico em ácido acético

A partir da amino- γ -lactona **10** por reação com ácido bromídrico (33 %) em ácido acético, foi gerada a amino- γ -lactona bromada **11**. Inicialmente misturou-se a amino- γ -lactona **10** com excesso de HBr em ácido acético. Após 2h de reação foi adicionado metanol sendo mantida a agitação magnética durante 2 dias. Ao fim deste tempo, o solvente foi evaporado, sendo obtido o composto **11** na forma de uma espuma sólida alaranjada após evaporação, com rendimento quantitativo (Esquema 12).



Esquema 12 – Bromação do hidroxilo primário do composto **10**.

A estrutura da amino- γ -lactona bromada **11** foi confirmada através de espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C . Ao compararmos os espectros de RMN de ^1H da amino- γ -lactona bromada **11** (tabela 11) com o espectro de próton do composto **10** (Tabela 10), verificou-se diferenças principais nos prótons *H*-6 e *H*-7. No composto **11**, o *H*-6 surge como um tripleto de dupletos a δ_{H} 4,10 ppm com desdobramentos de 6 e 3,6 Hz. Os dois prótons de *H*-7 surgem ambos como duplete de dupletos: um com um deslocamento químico de 3,62 ppm com constante de acoplamento geminal de 11,2 Hz e constante de acoplamento vicinal de 6 Hz; o outro próton *H*-7 surge a δ_{H} 3,72 ppm com J_{geminal} 11,2 Hz e J_{vicinal} 3,6 Hz (Tabela 12).

Tabela 12 - Principais dados espectroscópicos de RMN de ^1H do composto **11** em D_2O .

Composto	δ (ppm)				
	H-3	H-4	H-5	H-6	H-7
11	3,00 (dd, $J= 19,6,$ 2,4 Hz)	4,36 (dt, $J=$ 9,2, 2,4 Hz)	4,95 (dd, $J=$ 6,4, 2 Hz)	4,10 (td, $J= 6,$ 3,6 Hz)	3,62 (dd, $J=$ 11,2, 6 Hz)
	3,37 (dd, $J= 19,6,$ 9,2 Hz)				3,72 (dd, $J=$ 11,2, 3,6 Hz)

Relativamente ao espectro de RMN de ^{13}C é de realçar o baixo desvio químico de C-7 a δ_c 33,8 ppm, devido à substituição do grupo hidroxilo por bromo. Comparando os outros sinais de carbono, verificou-se que são semelhantes aos da amino- γ -lactona **10** (comparar Tabelas 11 e 13).

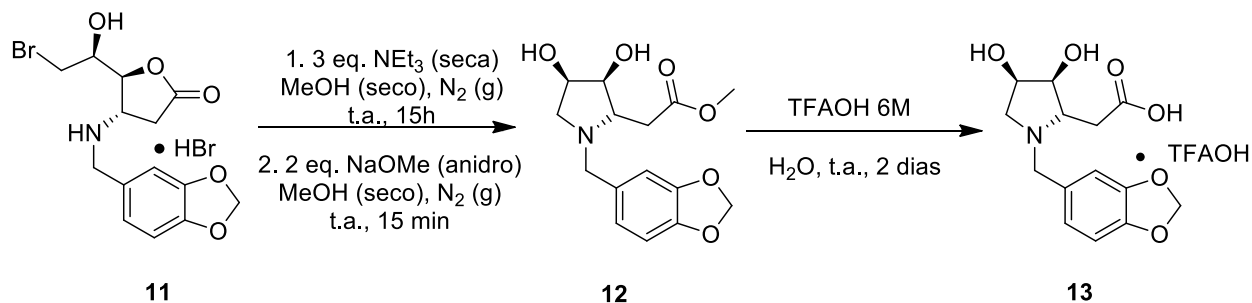
Tabela 13 - Principais dados espectroscópicos de RMN de ^{13}C do composto **11** em D_2O .

Composto	δ (ppm)				
	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7
11	31,8	54,5	81,7	69,9	33,8

2.3.4 Síntese de (3*S*,4*R*)-3,4-dihidroxi-D-homoprolina *N*-substituída a partir da amino- γ -lactona bromada **11**

A amino- γ -lactona bromada **11**, quando colocada em meio básico e condições anidras na presença de NEt_3 e MeOH , sob atmosfera de azoto, gerou a pirrolidina **12** após 15h de reação sob agitação magnética à temperatura ambiente (Esquema 13). Depois foi adicionado metóxido de sódio e evaporado o solvente, sendo a mistura reacional sujeita a cromatografia “DRY FLASH”. A pirrolidina **12** foi obtida na forma de um óleo castanho com rendimento quantitativo%.

A partir do éster **12** foi possível formar o sal do ácido (3*S*,4*R*)-3,4-dihidroxi-D-homoprolina *N*-substituída por adição de ácido trifluoroacético em água. A pirrolidina **13** foi obtida após 2 dias de reação, como óleo acastanhado com rendimento quantitativo.



Esquema 13 – Transformação da lactona bromada **11** no sal do ácido trifluoroacético do ácido (3*S*,4*R*)-3,4-dihidroxi-D-prolina *N*-substituída **13**.

A estrutura da pirrolidina **12** foi apenas confirmada com base na técnica de espectroscopia de RMN de ¹H devido à sua instabilidade no solvente usado, D₂O. A sua fácil hidrólise não permitiu obter o seu espectro de RMN de ¹³C (Tabela 14). No espectro de RMN de ¹H, o pico mais característico é o grupo metilo que aparece como um singlete a δ_H 3,74 ppm. No composto **12**, H-3 surge como singlete largo com desvio químico de 3,05 ppm. H-4 surge na forma de quarteto a δ_H 3,90 ppm e *J* 6,4 Hz. O próton H-5 surge a desvio químico de 4,25 ppm na forma de duplete de dupletos com constantes de acoplamento vicinais de 4,4 Hz e 6 Hz. O próton H-6 surge na forma de quarteto com *J* 4,4 Hz a δ_H 4,44 ppm. Os prótons H-7 surgem ambos como duplete de dupletos, mas com diferentes desvios químicos: um, a δ_H 3,42 ppm com *J*_{geminal} 12,8 Hz e *J*_{vicinal} 3,6 Hz; o outro a δ_H 3,68 ppm com *J*_{geminal} 13,2 Hz e *J*_{vicinal} 5 Hz.

Tabela 14 - Principais dados espectroscópicos de RMN de ^1H do composto **12** em D_2O .

Composto	δ (ppm)				
	H-3	H-4	H-5	H-6	H-7
12	3,05 (s_{largo})	3,90 (q, $J=6,4$ Hz)	4,25 (dd, $J=6, 4,4$ Hz)	4,44 (q, $J=4,4$ Hz)	3,42 (dd, $J=12,8, 3,6$ Hz) 3,68 (dd, $J=13,2, 5$ Hz)

A estrutura da (3*S*,4*R*)-3,4-dihidroxi-D-homoprolina *N*-substituída **13** foi confirmada com base nas técnicas espectroscópicas de RMN de ^1H e ^{13}C (Tabelas 15 e 16). No espectro de RMN de ^1H do composto **13** é de salientar uma grande semelhança com o espectro do reagente, como era esperado. Os prótons *H*-3 no composto **13** surgem bem definidos como duplete de dupletos, mas a diferentes desvios químicos: um surge a δ_{H} 2,70 ppm com J_{geminal} 18,0 Hz e J_{vicinal} 5,6 Hz; o outro a δ_{H} 2,78 ppm com J_{geminal} 17,6 Hz e J_{vicinal} 6 Hz (Tabela 15).

Tabela 15 - Principais dados espectroscópicos de RMN de ^1H do composto **13** em D_2O .

Composto	δ (ppm)				
	H-3	H-4	H-5	H-6	H-7
13	2,70 (dd, $J=18, 5,6$ Hz) 2,78 (dd, $J=17,6, 6$ Hz)	3,88 (q, $J=6,4$ Hz)	4,22 (dd, $J=6, 4,4$ Hz)	4,42 (q, $J=4,4$ Hz)	3,43 (dd, $J=13,2, 3,6$ Hz) 3,67 (dd, $J=13,2, 5,2$ Hz)

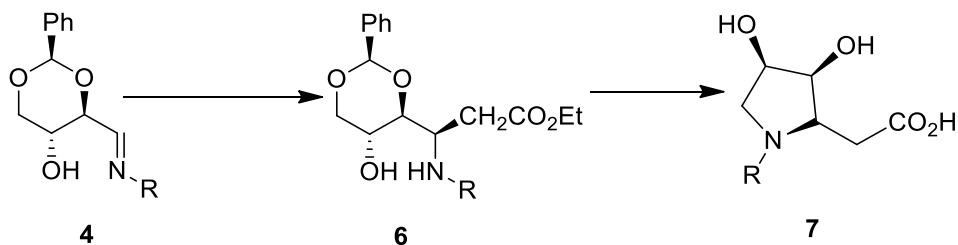
No espectro de RMN de ^{13}C a (3*S*,4*R*)-3,4-dihidroxi-D-homoprolina *N*-substituída **13** apresenta valores de desvio químico dos carbonos de acordo com o esperado (Tabela 16).

Tabela 16 - Principais dados espectroscópicos de RMN de ^{13}C do composto **13** em D_2O .

Composto	δ (ppm)				
	H-3	H-4	H-5	H-6	H-7
13	30,6	63,3	71,5	65,8	53,6

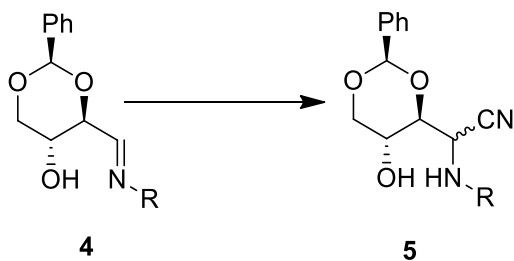
Perspetivas futuras

Os resultados apresentados permite obter L e D-homoprolinas com diferentes grupos alquilo ligados ao átomo de azoto da pirrolidina. De notar que a seletividade de adição à imina é completa e os processos para os casos estudados apresentam rendimentos elevados (Esquema 14).



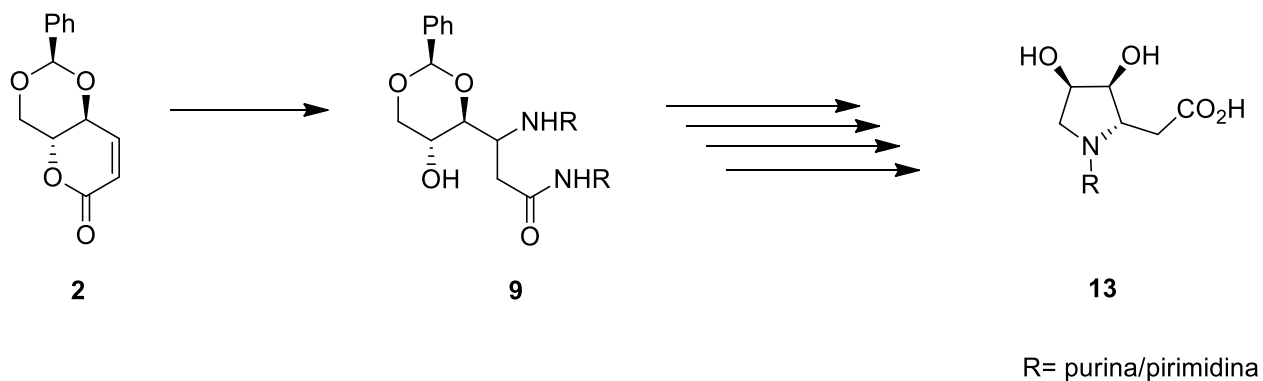
Esquema 14 – Síntese de pirrolidinas.

Relativamente as reações de adição do cianeto de trimetilsilano, seria proposto um estudo de reação de adição em vários solventes para eventual melhoramento do rendimento do isómero maioritário (*R*) (Esquema 15).



Esquema 15 – Síntese de (3*S*,4*R*)-3,4-dihidroxi-L-homoprolinas *N*-substituídas.

Na literatura existem vários análogos de (3*S*,4*R*)-3,4-dihidroxi-D-homoprolinas *N*-substituída **13** com grupos substituintes de purinas/pirimidinas ou seus miméticos, que provaram ter atividade biológica interessante, funcionando grande parte deles como análogos da swainsonina. Como tal, é proposta a síntese de novas pirrolidinas do tipo **13** que incluam essas unidades de purina/pirimidina (Esquema 16). Para tal a δ -lactona **2** será o reagente de partida e de acordo com os resultados desta tese, as D-homoprolinas a ser sintetizadas serão obtidas com excelentes rendimentos e total seletividade.



Esquema 16 – Síntese de (3*S*,4*R*)-3,4-dihidroxi-D-homoprolinas *N*-substituídas.

CAPÍTULO 3 – PARTE EXPERIMENTAL

Parte experimental

Os espectros de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C foram registados num aparelho Bruker Avance III (^1H : 400 MHz, ^{13}C : 100 MHz), usando o pico do solvente como referência interna. A atribuição dos sinais de ^1H e ^{13}C foi efetuada recorrendo às técnicas de correlação heteronuclear bidimensionais HMQC e HMBC. Os dados de cada espectro de RMN são indicados na seguinte ordem: desvio químico (δ/ppm), multiplicidade do sinal, constantes de acoplamento (J/Hz), número de prótons (nH) e atribuição do sinal. As multiplicidades de sinais são: singlete (s), duplete (d), duplete de dupletos (dd), tripleto (t), duplete de tripletos (dt), quarteto (q), tripleto de dupletos (td), duplete de duplete de dupletos (ddd), multiplete (m). A numeração atribuída a cada estrutura foi usada apenas para facilitar a atribuição dos dados espectroscópicos e pode não seguir a numeração relativa ao nome do composto.

Na espectroscopia de ressonância magnética nuclear foram usados os solventes deuterados: CDCl_3 , com 99,8% de grau de pureza; D_2O , com 99,9% de grau de pureza, todos da marca Aldrich.

O aldeído **1** [40] e a lactona **2** [39] foram sintetizadas seguindo os procedimentos descritos na literatura.

O diclorometano (DCM) e o acetonitrilo (ACN) foram secos com hidreto de cálcio e destilados imediatamente antes de cada utilização.

O tetrahidrofurano (THF) foi seco com sódio metálico e benzofenona e destilado imediatamente antes de cada utilização.

A dimetilformamida (DMF) foi seca por destilação fracionada com a eliminação de H_2O na fração de cabeça.

O tolueno foi sujeito a uma destilação simples com eliminação da fração de cabeça.

Os espectros de IV foram registados num espectrofotómetro Bomem MB 104 FT-IR, usando misturas com Nujol em células de cloreto de sódio.

A rotação ótica dos compostos quirais foi medida no micro-polarímetro AA-1000 optical activity, expresso em $^{\circ}\text{dm}^{-1}\text{c}^{-1}$ ($c = \text{g}/100 \text{ mL}$).

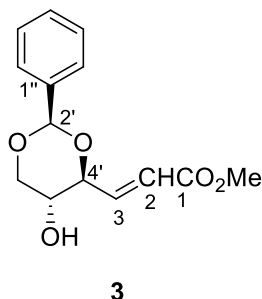
As espectroscopias de massa de alta resolução foram efetuadas segundo o método ESI-MS (Bruker Microtof ou Q-TRAP).

As espectroscopias de massa de baixa resolução foi registada pela técnica ESI-MS no espectrófotometro LC-MS Finnigan LXQ.

Todos os outros reagentes e solventes foram utilizados na sua forma comercial.

3.1 Reações a partir de (2'R,4'R,5'R)-5'-hidroxi-2'-fenil-1',3'-dioxan-4'-carbaldeído (1)

3.1.1 Síntese do acrilato de metilo de 3-(2'R,4'S,5'R)-5'-hidroxi-2'-fenil-1',3'-dioxan-4'-ilo (3)



A uma solução do composto **1** (6 g, 29 mmol) em DCM seco (120 mL) e na presença de catalise de ácido p-toluenosulfônico (0,03 g), mantida sob agitação magnética em atmosfera de azoto, foi adicionada a solução de acetato de metilo de trifenilfosforalideno (15,5 g, 46 mmol) em DCM seco. A mistura reacional ficou sob agitação magnética a - 10 °C durante 24 horas. Obteve-se uma mistura de isómeros *cis/trans* do composto **3** na razão de 6,5:1. Concentrou-se a mistura reacional e purificou-se o resíduo por cromatografia “DRY FLASH”, usando como eluente acetato de etilo/éter de petróleo 1:1. O isómero *cis* é um óleo transparente (2,525 g, 10 mmol, 39%). Nas frações seguintes saiu uma mistura de isómeros (0,819 g, 3,1 mmol, 11%). Por fim o isómero minoritário *trans*, que foi isolado como um solido branco (0,618 g, 2,3 mmol, 8%).

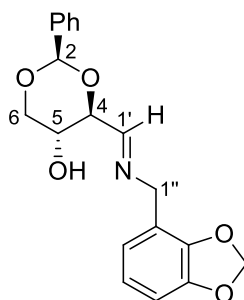
$[\alpha]_D^{24}$ - 224 (c 0,5, MeOH); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3,69-3,66 (m, 2H, *H*-6' e *H*-5'), 3,72 (s, 3H, *H*-OCH₃), 4,30 (dd, *J*= 10, 4 Hz, 1H, *H*-6'), 5,21 (t, *J*= 9,2 Hz, 1H, *H*-4'), 5,57 (s, 1H, *H*-2'), 6,11 (dd, *J*= 12, 1,6 Hz, 1H, *H*-2), 6,35 (dd, *J*= 11,6, 8 Hz, 1H, *H*-3), 7,40-7,35 (m, 3H, *H*-4'' e *H*-3''), 7,50-7,40 (m, 2H, *H*-2''); ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 52,2 (C-OCH₃), 65,4 (C-5'), 71,9 (C-6'), 78,3 (C-4'), 100,6 (C-2'), 121,9 (C-2), 126,1 (C-2''), 128,2 (C-3''), 129,9 (C-4''), 137,2 (C-1''), 145,3 (C-3), 168,3 (C=O).

3.1.2 Síntese das benzilimas derivadas da D-eritrose **4a-c**

Procedimento geral

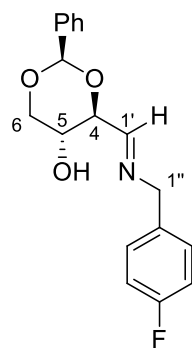
A uma solução do aldeído **1** (150-200 mg, 0,72-0,96 mmol) em THF seco (5-10 mL), contendo molecular sieves 4 Å (1 g) ativados, foi adicionada a amina (57-84 µL, 63-110 mg, 0,50-0,67 mmol). A mistura reacional ficou sob agitação magnética à temperatura de 35 °C sob atmosfera de N₂. Ao fim de 1 hora, a reação tinha terminado e o produto foi utilizado no passo seguinte sem purificação. De acordo com o espectro de RMN de ¹H, o produto obtido é virtualmente puro e o rendimento é quantitativo.

3.1.2.1 Síntese de (2*R*,4*S*,5*R*)-4-((*E*)-((benzo[*d*][1,3]dioxol-4-imetil)imino)metil)-2-fenil-1,3-dioxan-5-ol (**4a**)



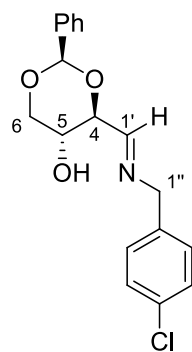
4a

Síntese da imina **4a**: aldeído **1** (150 mg, 0,72 mmol); 5 mL; piperonilamina (63 µL, 76 mg, 0,50 mmol). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,73 (t, *J*= 10,4 Hz, 1H, *H*-6), 4,02 (ddd, *J*= 10,4, 8,8, 5,2 Hz, 1H, *H*-5), 4,20 (dd, *J*= 8,8, 1,6 Hz, 1H, *H*-4), 4,37 (dd, *J*= 11,2, 5,2 Hz, 1H, *H*-6), 4,55 (s, 2H, *H*-1''), 5,58 (s, 1H, *H*-2), 6,69-6,83 (m, 3H, *H*-Ph), 7,37-7,42 (m, 3H, *H*-Ph), 7,51-7,53 (m, 2H, *H*-Ph), 7,92 (d, *J*= 1,2 Hz, 1H, *H*-1').

3.1.2.2 Síntese de (2*R*,4*S*,5*R*)-4-((*E*)-((4-fluorobenzil)imino)metil)-2-fenil-1,3-dioxan-5-ol
(**4b**)**4b**

Síntese da imina **4b**: aldeído **1** (150 mg, 0,72 mmol); 5 mL; 4-(fluoro)benzilamina (57 μ L, 63 mg, 0,50 mmol). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3,73 (t, $J= 10,4$ Hz, 1H, $H-6$), 4,03 (ddd, $J= 10,4, 8,8, 5,2$ Hz, 1H, $H-5$), 4,22 (dd, $J= 8,8, 1,6$ Hz, 1H, $H-4$), 4,49 (dd, $J=10,8, 5,2$ Hz, 1H, $H-6$), 4,62 (s, 2H, $H-1''$), 5,59 (s, 1H, $H-2$), 7,04 (t, $J= 8,8$ Hz, 2H, $H-\text{Ph}$), 7,23 (dd, $J= 5,2, 3,6$ Hz, 2H, $H-\text{Ph}$), 7,35-7,42 (m, 3H, $H-\text{Ph}$), 7,52 (dd, $J= 7,2, 2$ Hz, 2H, $H-\text{Ph}$), 7,96 (d, $J= 1,2$ Hz, 1H, $H-1'$).

3.1.2.3 Síntese de (2*R*,4*S*,5*R*)-4-((*E*)-((4-clorobenzil)imino)metil)-2-fenil-1,3-dioxan-5-ol (4c)



4c

Síntese da imina **4c**: aldeído **1** (200 mg, 0,96 mmol); 10 mL; 4-(cloro)benzilamina (82 μ L, 95 mg, 0,67 mmol). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3,72 (t, $J= 10,4$ Hz, 1H, *H*-6), 4,03 (ddd, $J= 10, 8,8, 5,2$ Hz, 1H, *H*-5), 4,22 (dd, $J= 8,8, 1,2$ Hz, 1H, *H*-4), 4,38 (dd, $J= 10,8, 5,2$ Hz, 1H, *H*-6), 4,62 (s, 1H, *H*-1''), 5,59 (s, 1H, *H*-2), 7,19 (d, $J= 6,8$ Hz, 2H, *H*-Ph), 7,23-7,43 (m, 5H, *H*-Ph), 7,52 (dd, $J= 7,2, 2$ Hz, 2H, *H*-Ph), 7,97 (d, $J= 1,2$ Hz, 1H, *H*-1').

3.2 Reação de benziliminas derivadas da D-eritrose **4a-c** com nucleófilos

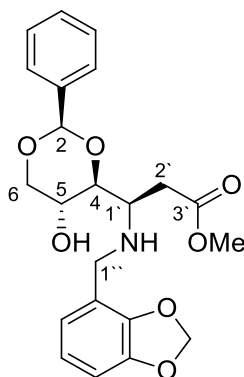
3.2.1 *Tert*-butil((1-metoxivinil)oxi)dimetilsilano

Procedimento geral

As misturas reacionais de síntese das imina sintetizadas no passo anteriores (150-200 mg, 0,72-0,96 mmol) foram mergulhadas num banho refrigerante de acetato de etilo e azoto líquido (-84 °C) e adicionado $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (62-83 μ L; 71-95 mg; 0,50-0,67 mmol) e o *tert*-butil((1-metoxivinil)oxi)dimetilsilano (110-150 μ L; 95-130 mg; 0,50-0,67 mmol).

A mistura reacional ficou refrigerada sob agitação magnética pelo período de 1 horas e depois deixou-se vir a temperatura ambiente. Depois passou através de uma almofada de Celite®, recolhendo-se o filtrado que foi evaporado no evaporador rotativo, obtendo-se um óleo acastanhado que foi dissolvido em clorofórmio (40 mL) e lavado sucessivamente com água (3x20 mL), solução saturada de NaHCO₃ (3x20 mL) e solução saturada de NaCl (2x 20 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro (MgSO₄), filtrada e o solvente evaporado, obtendo-se um produto praticamente puro na forma de um óleo amarelo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (sílica, éter petróleo: acetato de etilo).

3.2.1.1 Síntese de propanoato de metilo de 3(R)-((benzo[d][1,3]dioxol-4-ilmetil)amino)-3-((2R,4S,5R)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-ilo (6a)

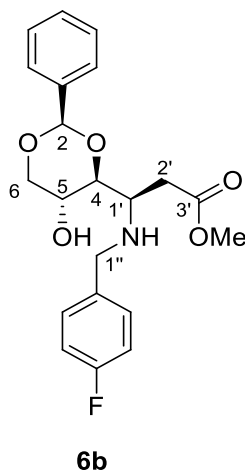


6a

Síntese do aminoéster **6a**: imina obtida no ponto 3.1.2.1; adição de *tert*-butil((1-metoxivinil)oxi)dimetilsilano (110 µL, 95 mg, 0,50 mmol) e BF₃.OEt₂ (62 µL, 71 mg, 0,50 mmol). Produto: óleo amarelo (150 mg, 0,36 mmol); rendimento: 72%; $[\alpha]_D^{24}$ -16 (c 0,9, DCM); IV (nujol) ν_{\max} 3330, 2951, 2861, 1731 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,56 (dd, *J*= 16,4, 10,4 Hz, 1H, *H*-2'), 2,93 (dd, *J*= 16, 3,2 Hz, 1H, *H*-2'), 3,52 (dt, *J*= 10,4, 3,6 Hz, 1H, *H*-1'), 3,65 (dd, *J*= 10,4, 9,5 Hz, 1H, *H*-6), 3,66 (s, 3H, *H*-OCH₃), 3,79 (d, *J*= 12 Hz, 1H, *H*-1''), 3,93 (dd, *J*= 9,2, 4 Hz, 1H, *H*-4), 3,94 (d, *J*= 12,4 Hz, 1H, *H*-1''), 3,99 (ddd, *J*= 9,2, 5,2, 4,8 Hz, 1H, *H*-5), 4,33 (dd, *J*= 10,8, 5,2 Hz, 1H, *H*-

6), 5,53 (s, 1H, *H*-2), 5,94 (d, *J* = 2 Hz, 2H, *H*-8''), 6,75-6,83 (m, 3H, *H*-Ph), 7,27-7,41 (m, 5H, *H*-Ph); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 33,9 (C-2'), 51,9 (C-OCH₃), 52,3 (C-1''), 56,7 (C-1'), 63,1 (C-5), 70,9 (C-6), 77,9 (C-4), 101,0 (C-8''), 101,6 (C-2), 108,3, 108,8, 121,7 (C-3'' e C-4'' e C-7''), 126,1, 126,2, 128,2, 128,4. 129,1 (*CH*-Ph), 132,3 (C-2''), 137,5 (C-q), 147,1 (C-q), 147,9 (C-q), 172,8 (C=O).

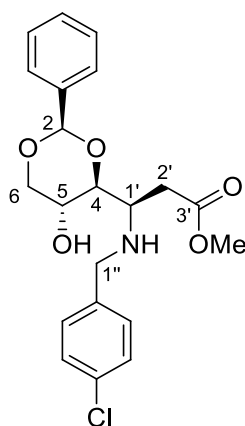
3.2.1.2 Síntese de propanoato de metilo de 3(*R*)-((4-fluorobenzil)amino)-3-((2*R*,4*S*,5*R*)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-ilo) (**6b**)



Síntese do aminoéster **6b**: imina obtida no ponto 3.1.2.2; adição de *tert*-butil((1-metoxivinil)oxi)dimetilsilano (110 μL, 95 mg, 0,50 mmol) e BF₃.OEt₂ (62 μL, 71 mg, 0,50 mmol). Produto: óleo amarelo (96 mg, 0,25 mmol); rendimento: 50%; [α]_D²⁴ -27 (c 0,6, DCM); IV (nujol) ν_{\max} 3331, 2952, 2856, 1732 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,67 (dd, *J* = 16, 9,2 Hz, 1H, *H*-2'), 2,95 (dd, *J* = 16,8, 4,1 Hz, 1H, *H*-2'), 3,60 (dt, *J* = 9,6, 4 Hz, 1H, *H*-1'), 3,64 (dd, *J* = 10,8, 9,6 Hz, 1H, *H*-6), 3,66 (s, 3H, *H*-OCH₃), 3,93 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H, *H*-1''), 3,94 (dd, *J* = 9,2, 3,6 Hz, 1H, *H*-4), 4,00 (ddd, *J* = 10,4, 9,2, 4,8 Hz, 1H, *H*-5), 4,03 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H, *H*-1''), 4,33 (dd, *J* = 10,8, 5,2 Hz, 1H, *H*-6), 5,51 (s, 1H, *H*-2), 7,01-7,06 (m, 2H, *H*-Ph), 7,27-7,47 (m, 7H, *H*-Ph) ppm; ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 33,4 (C-2'), 51,3 (C-OMe), 52,0 (C-1''), 53,7 (C-1'), 62,7 (C-5), 70,9 (C-6), 78,3 (C-4), 101,6 (C-2), 115,4 (d, *J* = 21 Hz, C-4'' ou C-6''), 115,7 (d, *J* = 21 Hz, C-4'' ou C-6''), 126,1, 128,3, 128,4,

129,1, 129,5 (CH- Ph), 129,8 (d, $J = 8$ Hz, C-3'' ou C-7''), 130,5 (d, $J = 8$ Hz, C-3'' ou C-7''), 132,7, 137,3 (C-q), 162,5 (d, $J = 246$ Hz, C-5''), 172,5 (C=O).

3.2.1.3 Síntese de propanoato de metilo de 3(R)-(4-clorobenzil)amino)-3-((2R,4S,5R)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-ilo (6c)

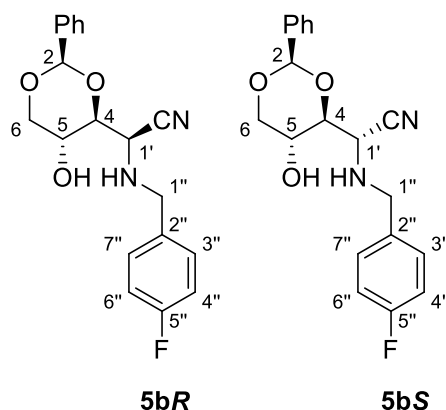


6c

Síntese do aminoéster **6c**: imina obtida no ponto 3.1.2.3; adição de *tert*-butil((1-metoxivinil)oxi)dimetilsilano (150 μ L, 130 mg, 0,67 mmol) e $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (83 μ L, 95 mg, 0,67 mol). Produto: óleo amarelo (280 mg, 0,69 mmol); rendimento: quantitativo; $[\alpha]_D^{24} -42$ (c 0,6, DCM) ; IV (nujol) ν_{max} 3327, 2925, 2855, 1728 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2,57 (dd, $J = 16,4, 10$ Hz, 1H, $H-2'$), 2,93 (dd, $J = 16, 3,2$ Hz, 1H, $H-2'$), 3,50 (dt, $J = 10, 3,6$ Hz, 1H, $H-1'$), 3,64 (dd, $J = 10,4, 9,6$ Hz, 1H, $H-6$), 3,65 (s, 3H, $H-\text{OCH}_3$), 3,87 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H, $H-1''$), 3,91 (dd, $J = 10, 4$ Hz, 1H, $H-4$), 3,98 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H, $H-1''$), 3,99 (ddd, $J = 9,6, 5,2, 4,4$ Hz, 1H, $H-5$), 4,33 (dd, $J = 10,8, 5,2$ Hz, 1H, $H-6$), 5,53 (s, 1H, $H-2$), 7,26-7,39 (m, 7H, H-Ph), 7,45-7,48 (m, 2H, H-Ph); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 33,9 (C-2'), 51,8 (C-OMe), 51,9 (C-1''), 56,8 (C-1'), 63,1 (C-5), 70,9 (C-6), 78,0 (C-4), 101,6 (C-2), 126,1, 128,3, 128,8, 129,1, 129,7 (CH- Ph), 133,4 (C-q), 136,9 (C-q), 137,4 (C-q) 172,8 (C=O).

3.2.2 Cianeto de trimetilsilano

3.2.2.1 Síntese de (*R*)-2-((4-fluorobenzil)amino)-2-((2*R*,4*S*,5*R*)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il)acetonitrilo (**5bR**) e (*S*)-2-((4-fluorobenzil)amino)-2-((2*R*,4*S*,5*R*)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il)acetonitrilo (**5bS**)



O protocolo da síntese da imina **4b** referido no ponto 3.1.2.2 foi aplicado à síntese da imina **4b** utilizada na preparação seguinte: aldeído **1** (200 mg, 0,96 mmol) em THF seco (10 mL), molecular sieves 4 Å (1 g). A mistura reacional foi mergulhada num banho refrigerante de acetato de etilo e azoto líquido (-84 °C) e foi adicionado BF₃.OEt₂ (83 µL; 95 mg; 0,67 mmol) e o cianeto de trimetilsilano (84 µL; 67 mg; 0,67 mmol).

A mistura reacional ficou sob agitação magnética pelo período de 2 horas (-84 a -60 °C). Depois de deixar a mistura reacional chegar à temperatura ambiente a mistura passou através de uma almofada de Celite®, e o solvente foi removido no evaporador rotativo, obtendo-se um óleo acastanhado que foi dissolvido em clorofórmio (20 mL), e a solução lavada sucessivamente com água (3x10 mL), solução saturada de NaHCO₃ (3x10 mL) e solução saturada de NaCl (2x 10 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro (MgSO₄), filtrada e o solvente evaporado, obtendo-se uma mistura de diastereoisómeros na forma de um óleo castanho na razão de 4,6:1. O produto foi submetido a cromatografia em coluna (sílica, éter petróleo: acetato de etilo). O primeiro isómero **5bR** é um óleo amarelo (62 mg, 0,19 mmol, 20%). Na fração seguinte

saiu uma mistura de isômeros na razão 1:1 (69 mg, 0,21 mmol, 28%). Por fim, saíram frações enriquecidas no isômero minoritário (**5bS**) (7 mg, 0,02 mmol, 2%).

Isômero **5bR**

$[\alpha]_D^{24} - 63$ (c 0,7, DCM) ; IV (nujol) ν_{\max} 3343, 3040, 2347 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3,63 (t, $J= 10,4$ Hz, 1H, $H-6$), 3,82 (d, $J= 13,2$ Hz, 1H, $H-1''$), 3,86 (dd, $J= 9,2, 2,4$ Hz, 1H, $H-4$), 3,96 (d, $J= 2,4$ Hz, 1H, $H-1'$), 4,11 (d, $J= 12,8$ Hz, 1H, $H-1''$), 4,24 (ddd, $J= 10, 9,2, 5,6$ Hz, 1H, $H-5$), 4,32 (dd, $J= 10,4, 5,2$ Hz, 1H, $H-6$), 5,55 (s, 1H, $H-2$), 7,01-7,07 (m, 2H, $H-\text{Ph}$), 7,32-7,40 (m, 5H, $H-\text{Ph}$), 7,47-7,50 (m, 2H, $H-\text{Ph}$); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 49,9 ($C-1'$), 50,6 ($C-1''$), 61,3 ($C-5$), 70,1 ($C-6$), 80,7 ($C-4$), 101,2 ($C-2$), 115,4 (d, $J= 21$ Hz, $C-4''$ ou $C-6''$), 115,6 (d, $J= 21$ Hz, $C-4''$ ou $C-6''$), 118,0 ($C=\text{N}$), 126,1, 128,3, 128,4, 129,2, 129,3 ($CH-\text{Ph}$), 129,9 (d, $J= 8$ Hz, $C-3''$ ou $C-7''$), 130,1 (d, $J= 8$ Hz, $C-3''$ ou $C-7''$), 133,5 (d, $J= 3$ Hz, $C-2''$), 136,7 ($C-q$), 162,3 (d, $J= 244$ Hz, $C-5''$).

Isômero **5bS**

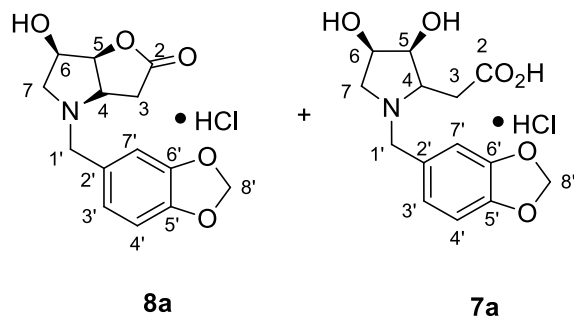
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3,61 (t, $J= 10,4$ Hz, 1H, $H-6$), 3,81 (d, $J= 13,2$ Hz, 1H, $H-1''$), 3,85-3,98 (m, 2H, $H-1'$ e $H-4$), 4,13 (d, $J= 12,4$ Hz, 1H, $H-1''$), 4,22 (ddd, $J= 10, 9,2, 5,6$ Hz, 1H, $H-5$), 4,30 (dd, $J= 10,8$ Hz, 5,6 Hz, 1H, $H-6$), 5,53 (s, 1H, $H-2$), 7,01-7,07 (m, 2H, $H-\text{Ph}$), 7,33-7,40 (m, 5H, $H-\text{Ph}$), 7,47-7,50 (m, 2H, $H-\text{Ph}$). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 50,8 ($C-1''$), 51,9 ($C-1'$), 64,1 ($C-5$), 70,4 ($C-6$), 79,9 ($C-4$), 101,3 ($C-2$), 115,3 (d, $J= 21$ Hz, $C-4''$ ou $C-6''$), 115,5 (d, $J= 21$ Hz, $C-4''$ ou $C-6''$), 118,1 ($C=\text{N}$), 126,2, 128,2, 128,3, 129,2, 129,3 ($CH-\text{Ph}$), 129,9 (d, $J= 8$ Hz, $C-3''$ ou $C-7''$), 130,0 (d, $J= 8$ Hz, $C-3''$ ou $C-7''$), 133,4 (d, $J= 3$ Hz, $C-2''$), 136,7 ($C-q$), 162,4 (d, $J=245$ Hz, $C-5''$).

3.3 Tratamento dos β -aminoésteres **6a-c** obtidos no ponto 3.2 com ácido clorídrico

Procedimento geral:

- i) A uma solução do β -aminoéster **6a-c** (60-111 mg; 0,16-0,27 mmol) em 1,4-dioxano (2-4 mL), foi adicionado ácido clorídrico 37 % (1,5-2,8 mL) formando uma solução 6 M. A mistura reacional foi colocada em agitação durante 2 horas, depois os solventes foram removidos no evaporador rotativo, obtendo-se um óleo castanho que continha uma mistura dos compostos **7** e **8** numa razão de 2:1. A mistura de compostos é utilizada no passo seguinte. De acordo com o espectro de RMN de ^1H , a mistura de compostos obtida está virtualmente pura e o rendimento é quantitativo.
- ii) Às mistura dos compostos anteriores (60-111 mg, 0,15-0,27 mmol) após dissolução em água (2,5-3,3 mL) foi adicionado hidróxido de potássio sólido (23-33 mg, 0,14-0,20 mmol), ficando as misturas reacionais sob agitação magnética.
O solvente foi removido no evaporador rotativo, obtendo-se as pirrolidinas na forma de sais de potássio que foram re-dissolvidas em água e neutralizadas com resina ácida até pH = 7. A resina foi filtrada e a água evaporada, sendo obtida as pirrolidinas **7a-c** na forma de óleos castanhos (20-66 mg, 0,074-0,23 mmol, 48-85 %).

3.3.1 Ácido 2-((2*R*,3*S*,4*R*)-1-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-ilmetil)-3,4-dihidroxipirrolidin-2-il)acético (**7a**)



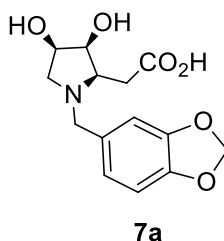
i) β -Aminoéster **6a** (100 mg, 0,24 mmol); solvente: 1,4-dioxano (3 mL); HCl 37% (2,5 mL).

Foi obtida uma mistura de compostos (3*aR*,6*R*,6*aS*)-4-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-ilmetil)-6-hidroxi-hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-2-ona (**8a**) e ácido 2-((2*R*,3*S*,4*R*)-1-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-ilmetil)-3,4-dihidroxipirrolidin-2-il)acético (**7a**). O composto (3*aR*,6*R*,6*aS*)-4-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-ilmetil)-6-hidroxi-hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-2-ona foi identificado por ^1H RMN, com base na diferença do espectro obtido para a mistura e do espectro do ácido 2-((2*R*,3*S*,4*R*)-1-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-ilmetil)-3,4-dihidroxipirrolidin-2-il)acético obtido puro após neutralização do meio reacional.

O composto (3*aR*,6*R*,6*aS*)-4-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-ilmetil)-6-hidroxi-hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-2-ona (**8a**) foi identificado por ressonância magnética de próton.

^1H RMN (400 MHz, D₂O) δ 3,00 (dd, $J=18,8, 1,6$ Hz, 1H, *H*-3), 3,23 (dd, $J=18,8, 8$ Hz, 1H, *H*-3), 3,72 (dd, $J=12,4, 2$ Hz, 1H, *H*-7), 3,84 (dd, $J=12, 3,2$ Hz, 1H, *H*-7), 4,03 (d, $J=13,2$ Hz, 1H, *H*-1'), 4,14 (d, $J=13,6$ Hz, 1H, *H*-1'), 4,25-4,31 (m, 2H, *H*-4 e *H*-6), 4,67 (dd, $J= 5,6$ Hz, 4,8 Hz, 1H, *H*-5), 5,95 (s, 4H, *H*-8'), 6,88-6,94 (m, 6H, *H*-Ph).

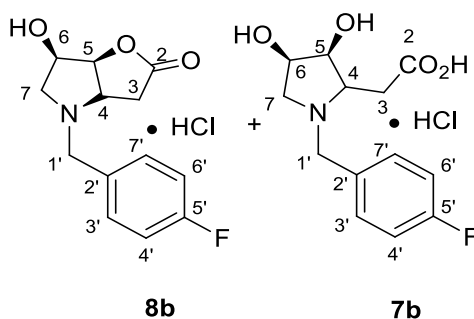
O ácido 2-((2*R*,3*S*,4*R*)-1-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-ilmetil)-3,4-dihidroxipirrolidin-2-il)acético (**7a**) foi identificado no ponto ii) desta secção.



- ii) A mistura de pirrolidinas obtida no ponto i) após evaporação à secura. Foi adicionado hidróxido de potássio (30 mg, 0,18 mmol) em água (3 mL). A mistura manteve-se sob agitação magnética durante 6 dias e depois evaporada.

Produto **7a**: óleo castanho (56 mg, 0,19 mmol); rendimento: 79%. $[\alpha]_D^{24}$ -25 (c 0,6, MeOH) ; IV (nujol) ν_{\max} 3350, 2923, 2863, 1586 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, D_2O) δ 2,40-2,70 (m, 2H, *H*-3), 3,47-3,58 (m, 2H, *H*-4 e *H*-7), 3,68 (d_{largo} , $J = 12$ Hz, 1H, *H*-7), 3,82 (s_{largo} , 2H, *H*-5 e *H*-6), 4,12 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H, *H*-1'), 4,24 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H, *H*-1'), 5,93 (s, 1H, *H*-8'), 5,94 (s, 1H, *H*-8'), 6,85-6,94 (m, 3H, *H*-Ph); ^{13}C RMN (100 MHz, D_2O) δ 35,5 (*C*-3), 48,8 (*C*-1'), 55,5 (*C*-4), 61,7 (*C*-7), 69,6 (*C*-5), 72,7 (*C*-6), 100,9 (*C*-8'), 108,3, 109,1, 122,9 (*CH*-Ph), 127,2, 146,9, 147,1 (*C*-q), 178,1 (*C*=O).

3.3.2 Ácido 2-((2*R*,3*S*,4*R*)-1-(4-fluorobenzil)-3,4-dihidroxipirrolidin-2-il)acético (**7b**)



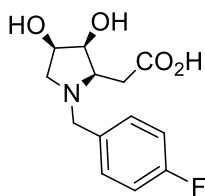
- i) β -Aminoéster **6b** (60 mg, 0,15 mmol); solvente: 1,4-dioxano (2 mL); HCl 37% (1,5 mL).

Foi obtida uma mistura de compostos (3a*R*,6*R*,6a*S*)-4-(4-fluorobenzil)-6-hidroxi-hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-2-ona (**8b**) e 2-((2*R*,3*S*,4*R*)-1-(4-fluorobenzil)-3,4-dihidroxipirrolidin-2-il)acético (**7b**). O composto (3a*R*,6*R*,6a*S*)-4-(4-fluorobenzil)-6-hidroxi-hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-2-ona foi identificado por ¹H RMN, com base na diferença do espectro obtido para a mistura e o espectro do ácido 2-((2*R*,3*S*,4*R*)-1-(4-fluorobenzil)-3,4-dihidroxipirrolidin-2-il)acético obtido puro após neutralização do meio reacional.

O composto (3a*R*,6*R*,6a*S*)-4-(4-fluorobenzil)-6-hidroxi-hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-2-ona (**8b**) foi identificado apenas por ressonância magnética de próton.

¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ 2,91 (dd, *J*=19,2, 2 Hz, 1H, *H*-3), 3,12 (dd, *J*= 19,2, 8 Hz, 1H, *H*-3), 3,59 (dd, *J*=12,4, 2 Hz, 1H, *H*-7), 3,70 (dd, *J*=12,4, 3,2 Hz, 1H, *H*-7), 3,99 (d, *J*=13,6 Hz, 1H, *H*-1'), 4,10 (d, *J*=13,2 Hz, 1H, *H*-1'), 4,23-4,27 (m, 2H, *H*-4 e *H*-6), 4,77 (dd, *J*= 6, 4,4 Hz, 1H, *H*-5), 7,01-7,05 (t, 4H, *H*-4' e *H*-6'), 7,28-7,31 (m, 4H, *H*-3' e *H*-7')

O ácido 2-((2*R*,3*S*,4*R*)-1-(4-fluorobenzil)-3,4-dihidroxipirrolidin-2-il)acético (**7b**) foi identificado no ponto ii) desta secção.



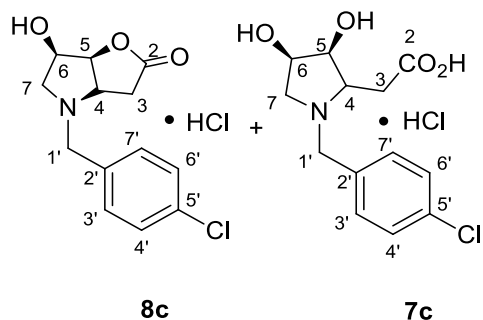
7b

- ii) A mistura de pirrolidinas obtida no ponto i) após evaporação à secura. Foi adicionado hidróxido de potássio (23 mg, 0,14 mmol) em água (2,5 mL). A mistura manteve-se sob agitação magnética durante 6 dias e depois foi evaporada.

Produto **7b**: óleo castanho (20 mg, 0,074 mmol); rendimento: 48%; $[\alpha]_D^{24} - 23$ (c 0,6, MeOH); IV (nujol) ν_{\max} 3347, 2926, 2856, 1660 cm^{-1} ; ¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ 2,55 (dd, *J*= 14,8 Hz, 6,8 Hz, 1H, *H*-3), 2,60 (dd, *J*= 14,8 Hz, 6,4 Hz, 1H, *H*-3), 3,27 (td, *J*= 6,8 Hz, 2,8 Hz, 1H, *H*-4), 3,50 (dd, *J*= 12

Hz, 6 Hz, 1H, *H*-7), 3,67 (dd, *J*= 12 Hz, 4,8 Hz, 1H, *H*-7), 3,73 (dd, *J*= 6, 2,8 Hz, 1H, *H*-5), 3,76-3,80 (m, 1H, *H*-6), 3,79 (d, *J*= 12,8 Hz, 1H, *H*-1'), 3,96 (d, *J*= 13,2 Hz, 1H, *H*-1'), 7,13-7,18 (m, 2H, *H*-Ph), 7,39-7,43 (m, 2H, *H*-Ph); ¹³C RMN (100 MHz, D₂O) δ 38,5 (*C*-3), 49,5 (*C*-1'), 55,7 (*C*-4), 62,3 (*C*-7), 71,5 (*C*-5), 73,4 (*C*-6), 115,2 (d, *J*= 22 Hz, *C*-4' ou *C*-6'), 115,4 (d, *J*= 22 Hz, *C*-4' ou *C*-6'), 130,5 (d, *J*= 8 Hz, *C*-3' ou *C*-7'), 130,6 (d, *J*= 8 Hz, *C*-3' ou *C*-7'), 134,2 (*C*-2'), 161,9 (d, *J*= 241 Hz, *C*-5'), 180,3 (*C*=O).

3.3.3 Ácido 2-((2*R*,3*S*,4*R*)-1-(4-clorobenzil)-3,4-dihidroxipirrolidin-2-il)acético (**7c**)



i) β-Aminoéster **6c** (111 mg, 0,27 mmol); solvente: 1,4-dioxano (4 mL); HCl 37% (2,8 mL).

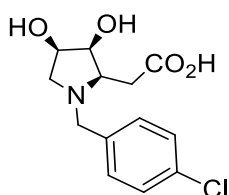
Foi obtida uma mistura de compostos (3*aR*,6*R*,6*aS*)-4-(4-clorobenzil)-6-hidroxi-hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-2-ona (**8c**) e 2-((2*R*,3*S*,4*R*)-1-(4-clorobenzil)-3,4-dihidroxipirrolidin-2-il)acético (**7c**). O composto (3*aR*,6*R*,6*aS*)-4-(4-clorobenzil)-6-hidroxi-hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-2-ona foi identificado por ¹H RMN, com base na diferença do espectro obtido para a mistura e o espectro do ácido 2-((2*R*,3*S*,4*R*)-1-(4-clorobenzil)-3,4-dihidroxipirrolidin-2-il)acético obtido puro após neutralização do meio reacional.

O composto (3*aR*,6*R*,6*aS*)-4-(4-clorobenzil)-6-hidroxi-hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-2-ona (**8c**) foi identificado apenas por ressonância magnética de próton.

¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ 3,02 (dd, *J*= 19,2, 2 Hz, 1H, *H*-3), 3,23 (dd, *J*= 19,2, 8 Hz, 1H, *H*-3), 3,70 (dd, *J*= 12,4, 2 Hz, 1H, *H*-7), 3,83 (dd, *J*= 12,4, 3,6 Hz, 1H, *H*-7), 4,09 (d, *J*= 13,2 Hz, 1H, *H*-1'), 4,22-

4,29 (m, 2H, *H*-4 e *H*-6), 4,35 (d, *J*= 13,2 Hz, 1H, *H*-1'), 4,80 (dd, *J*= 6, 4,8 Hz, 1H, *H*-5), 7,34-7,45 (m, 8H, *H*-Ph).

O ácido 2-((2*R*,3*S*,4*R*)-1-(4-clorobenzil)-3,4-dihidroxipirrolidin-2-il)acético (**7c**) foi identificado no ponto ii) desta secção.



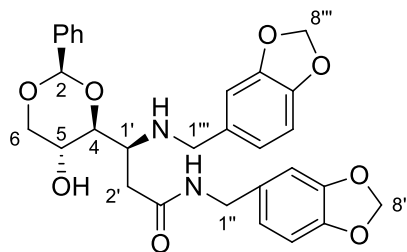
7c

- ii) A mistura de pirrolidinas obtida no ponto i) após evaporação à secura. Foi adicionado hidróxido de potássio (33 mg, 0,20 mmol) em água (3,3 mL). A mistura manteve-se sob agitação magnética durante 6 dias e depois foi evaporada.

Produto **7c**: óleo castanho (66 mg, 0,23 mmol); rendimento: 85%; $[\alpha]_D^{24} +6$ (c 0,7, MeOH); IV (nujol) ν_{\max} 3346, 2929, 2856, 1690 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, D_2O) δ 2,64 (dd, *J*= 16,4 Hz, 6,8 Hz, 1H, *H*-3), 2,70 (dd, *J*= 16,4 Hz, 6,4 Hz, 1H, *H*-3), 3,52 (dd, *J*= 11,6 Hz, 5,6 Hz, 1H, *H*-7), 3,60 (dt, *J*= 6,4 Hz, 3,2 Hz, 1H, *H*-4), 3,67 (dd, *J*= 12,8 Hz, 4,4 Hz, 1H, *H*-7), 3,80-3,87 (m, 2H, *H*-5 e *H*-6), 4,16 (d, *J*= 13,2 Hz, 1H, *H*-1'), 4,28 (d, *J*= 13,2 Hz, 1H, *H*-1'), 7,44 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H, *H*-Ph), 7,48 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H, *H*-Ph); ^{13}C RMN (100 MHz, D_2O) δ 34,4 (C-3), 47,8 (C-1'), 55,9 (C-4), 61,6 (C-7), 69,1 (C-5), 72,6 (C-6), 128,7, 130,7 (CH-Ph), 130,5, 134,1 (C-q), 177,4 (C=O).

3.4 Reações a partir de (2*R*,4*aR*,8*aS*)-2-fenil-4,4*a*-dihidropiran[3,2-*d*][1,3]dioxano-6(8*aH*)-ona (**2**)

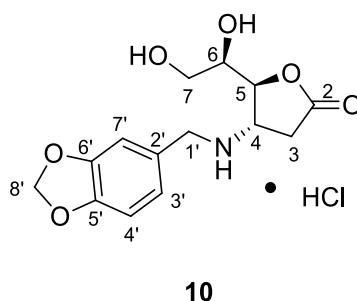
3.4.1 Síntese do *N*-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-ilmetil)-3-((benzo[*d*][1,3]dioxol-5-ilmetil)amino)-3-((2*R*,5*R*)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il)propanamida (**9**)



9

A uma solução de lactona **2** (100 mg, 0,43 mmol) em ACN seco num banho de gelo e sob atmosfera de azoto foi adicionada piperonilamina (110 μ L, 130 mg, 0,86 mmol). A mistura permaneceu sob agitação magnética durante 5h. A mistura reacional foi filtrada e lavada com ACN, obtendo-se um sólido branco **9** (159 mg, 0,29 mmol, 69%).

p.f.: 178 – 180 °C; $[\alpha]_D^{24} +64$ (c 0,8, DCM) ; IV(nujol) ν_{\max} 3301, 3284, 3207, 1586 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2,43 (dd, $J=14,4, 4$ Hz, 1H, $H-2'$), 2,61 (dd, $J=14,4, 3,2$ Hz, 1H, $H-2'$), 3,17-3,19 (m, 1H, $H-1'$), 3,45 (t, $J=9,2$ Hz, 1H, $H-4$), 3,52 (t, $J=10,4$ Hz, 1H, $H-6$), 3,69 (d, $J=12,4$ Hz, 1H, $H-1'''$), 3,70-3,80 (m, 1H, $H-5$), 3,92 (d, $J=12,4$ Hz, 1H, $H-1'''$), 4,10 (dd, $J=14, 4,4$ Hz, 1H, $H-1''$), 4,25 (dd, $J=10,8, 5,2$ Hz, 1H, $H-6$), 4,51 (dd, $J=14,4, 6,8$ Hz, 1H, $H-1''$), 5,21 (s, 1H, $H-2$), 5,83 (s, 2H, $H-8''$ ou $H-8'''$), 5,94 (s, 2H, $H-8''$ ou $H-8'''$), 6,69-6,82 (m, 6H, $H-\text{Ph}$), 7,27-7,32 (m, 5H, $H-\text{Ph}$) ; ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 32,7 (C-2'), 42,8 (C-1'), 50,4 (C-1'''), 58,3 (C-1'), 66,7 (C-5), 70,5 (C-6), 79,2 (C-4), 100,5 (C-8'' ou C-8'''), 100,7 (C-8'' ou C-8'''), 101,0 (C-2), 107,8, 107,9, 108,1, 108,5, 120,8, 121,3, 125,5, 127,8, 128,6 (C-Ph), 131,5, 132,1, 137,1, 146,5, 146,7, 147,4, 147,6 (C-q), 170,6 (C=O).

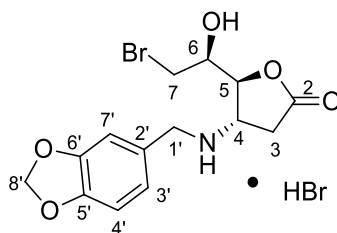
3.5 Tratamento da β -aminoamida **9** com HCl3.5.1 Síntese do sal do ácido clorídrico de (4S)-4-((benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)amino)-5-(1,2-dihidroxietil)dihidrofuran-2(3H)-ona (**10**)

A uma solução da β -aminoamida **9** (100 mg; 0,19 mmol) em 1,4-dioxano (4 mL), foi adicionado ácido clorídrico 37 % até perfazer uma solução de 6 M (2,5 mL). A mistura reacional foi colocada em agitação magnética durante 24 horas. Por evaporação, foi obtido um sólido bêge. Recristalização de metanol e DCM originou um sólido branco (57 mg; 0,17 mmol; 92 %), que foi identificado como o composto **10**:

p.f.: 166 – 169 °C ; $[\alpha]_D^{24}$ -13 (c 0,7, MeOH); IV (nujol) ν_{\max} 3366, 3299, 1794 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, D_2O) δ 2,99 (dd, J = 19,6, 3,2 Hz, 1H, H -3), 3,33 (dd, J = 19,6, 9,2 Hz, 1H, H -3), 3,75 (dd, J = 12, 4,8 Hz, 1H, H -7), 3,80 (dd, J = 12, 3,6 Hz, 1H, H -7), 4,01 (q, J = 4,8 Hz, 1H, H -6), 4,27 (d, J = 12,8 Hz, 1H, H -1'), 4,32 (d, J = 13,2 Hz, 1H, H -1'), 4,37 (dt, J = 9,2, 2,8 Hz, 1H, H -4), 6,05 (s, 2H, H -8'), 6,97-7,04 (m, 3H, H -Ph); ^{13}C RMN (100 MHz, D_2O) δ 31,4 (C-3), 49,1 (C-1'), 53,5 (C-4), 61,1 (C-7), 69,9 (C-6), 81,4 (C-5), 101,2 (C-8'), 108,5 (C-4'), 109,4 (C-3'), 122,9 (C-7'), 147,4 (C-5'), 147,9 (C-6'), 123,8 (C-2'), 175,5 (C=O); MS(ESI): calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{ClNO}_5$: 330,0744 ($\text{M}+\text{H}^+$); obtido: 330,0751

3.6 Tratamento do β -aminoácido obtido no ponto 3.5.1 com ácido bromídrico em ácido acético:

3.6.1 Síntese do sal do ácido bromídrico de (4*S*,5*S*)-4-((benzo[*d*][1,3]dioxol-5-ilmetil)amino)-5-((*S*)-2-bromo-1-hidroxietil)dihidrofuran-2(3*H*)-ona (**11**)



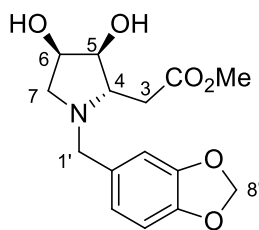
11

A amino- γ -lactona (**10**) (50 mg; 0,15 mmol) foi dissolvida em ácido bromídrico 33 % e ácido acético (1 mL) e ficou sob agitação magnética durante 2 horas. Após esse tempo, foi adicionado metanol (3,6 mL). A mistura reacional permaneceu em agitação magnética durante 1 - 2 dias. Por evaporação da mistura reacional no evaporador rotativo, obteve-se o composto pretendido na forma de uma espuma sólida de cor alaranjada que provou ser o composto **11** puro (66 mg, 0,15 mmol, rendimento quantitativo).

$[\alpha]_D^{24} +13$ (c 0,6, MeOH); IV (nujol) ν_{\max} 3345, 2924, 1785 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, D_2O) δ 3,00 (dd, $J= 19,6, 2,4$ Hz, 1H, *H*-3), 3,37 (dd, $J= 19,6, 9,2$ Hz, 1H, *H*-3), 3,62 (dd, $J= 11,2, 6$ Hz, 1H, *H*-7), 3,72 (dd, $J= 11,2, 3,6$ Hz, 1H, *H*-7), 4,10 (td, $J= 6, 3,6$ Hz, 1H, *H*-6), 4,31 (s, 2H, *H*-1'), 4,36 (dt, $J= 9,2, 2,4$ Hz, 1H, *H*-4), 4,95 (dd, $J= 6,4, 2$ Hz, 1H, *H*-5), 6,04 (s, 1H, *H*-8'), 6,06 (s, 1H, *H*-8'), 6,95-7,04 (m, 3H, *H*-Ph); ^{13}C RMN (100 MHz, D_2O) δ 31,8 (*C*-3), 33,8 (*C*-7), 49,6 (*C*-1'), 54,5 (*C*-4), 69,9 (*C*-6), 81,7 (*C*-5), 101,6 (*C*-8'), 123,1, 123,3, 124,3 (*CH*-Ph), 126,3 (*C*-2'), 147,9 (*C*-5'), 148,4 (*C*-6'), 175,6 (*C*=O); MS (ESI)^{a)}

^{a)}durante a aquisição do espectro, a molécula reage dando origem ao composto **13** com $[\text{M}(\mathbf{13})+\text{H}^+]= 296,1149$.

3.7 Síntese do sal ácido trifluoroacético do ácido 2-((2*S*,3*S*,4*R*)-1-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-ilmetil)-3,4-dihidroxipirrolidin-2-il)acético (**13**) a partir da bromolactona **11**, obtida no ponto 3.6.1

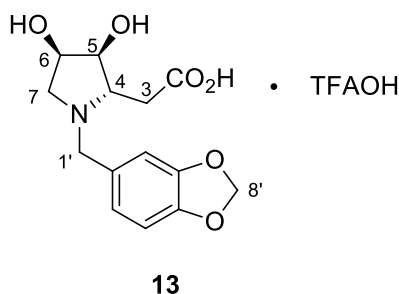


12

i) Obtenção do éster metílico **12**:

A uma solução da respetiva lactona **11** (35 mg, 0,08 mmol) em metanol seco (4 mL), foi adicionada trietilamina seca (50 μ L). A mistura reacional ficou sob agitação magnética à temperatura ambiente sob atmosfera de N_2 . A reação permaneceu durante 16 horas sob agitação magnética. Ao fim desse tempo, foi adicionado metóxido de sódio (17 mg), sob agitação magnética por um período adicional de 15 minutos. Depois o solvente foi removido no evaporador rotativo, obtendo-se o produto impuro que foi sujeito a cromatografia “DRY FLASH” (sílica, DCM: EtOH 7:1). Foram isoladas as pirrolidinas **12** na forma de óleos castanhos (25 mg, 0,08 mmol, rendimento quantitativo).

1H RMN (400 MHz, D_2O) δ 3,05 (s_{largo} , 2H, *H*-3), 3,42 (dd, $J=12,8, 3,6$ Hz, 1H, *H*-7), 3,68 (dd, $J=13,2, 5$ Hz, 1H, *H*-7), 3,73 (s, 3H, *H*-OCH₃), 3,90 (q, $J=6,4$ Hz, 1H, *H*-4), 4,25 (dd, $J=6, 4,4$ Hz, 1H, *H*-5), 4,44 (q, $J=4,4$ Hz, 1H, *H*-6), 4,50 (d, $J=12,8$ Hz, 1H, *H*-1'), 4,80 (de baixo do pico do solvente, 1H, *H*-1'), 6,00 (s, 2H, *H*-8'), 6,98-7,08 (m, 3H, *H*-Ph).



ii) Conversão do éster **12** no ácido **13**:

A uma solução da pirrolidina **12** (25 mg, 0,08 mmol) em água (1,62 mL), foi adicionado ácido trifluoroacético (1,38 mL). A mistura reacional ficou sob agitação magnética durante 2 dias. Por evaporação no evaporador rotativo, foi obtida a pirrolidina **13** na forma de óleo castanho (35 mg, 0,08 mmol, rendimento quantitativo), puro por ressonância magnética.

$[\alpha]_D^{24}$ -21 (c 0,5, MeOH); IR (nujol) ν_{\max} 3385, 3020, 1760 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, D_2O) δ 2,70 (dd, $J = 18, 5,6$ Hz, 1H, $H-3$), 2,78 (dd, $J = 17,6, 6$ Hz, 1H, $H-3$), 3,43 (dd, $J = 13,2, 3,6$ Hz, 1H, $H-7$), 3,67 (dd, $J = 13,2, 5,2$ Hz, 1H, $H-7$), 3,88 (q, $J = 6,4$ Hz, 1H, $H-4$), 4,22 (dd, $J = 6, 4,4$ Hz, 1H, $H-5$), 4,42 (q, $J = 4,4$ Hz, 1H, $H-6$), 4,46 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H, $H-1'$), 4,63 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H, $H-1'$), 6,06 (s, 1H, $H-8'$), 6,07 (s, 1H, $H-8'$), 6,98-7,08 (m, 3H, H -Ph); ^{13}C RMN (100 MHz, D_2O) δ 30,6 (C-3), 53,6 (C-7), 58,4 (C-1'), 63,3 (C-4), 65,8 (C-6), 71,5 (C-5), 99,0 (C-8'), 106,3, 107,7, 122,5 (CH-Ph), 122,6, 145,3, 146,1 (C-q), 171,1 (C=O); MS (ESI): calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}_6$: 296,1134 (M+H⁺); obtido: 296,1154.

BIBLIOGRAFIA

4 Bibliografia

1. Naresh, A., Marumudi, K., Kunwar, A. C., Rao, B.V. *Org. Lett.*, **2017**, *19*, 1642–1645.
2. Szcześniak, P., Stecko, S., Staszewska-Krajewska, O., Furman, B. *Tetrahedron*, **2014**, *70*, 1880-1888.
3. Karpas, A.; Fleet, G. W. J.; Dwek, R. A.; Petursson, S.; Namgoong, S. K.; Ramsden, N. G.; Jacob, G. S.; Rademacher, T. W. *Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A.* **1988**, *85*, 9229. (b) Block, T. M.; Xu, X. L.; Platt, F. M.; Foster, G. R.; Gerlich, W. H.; Blumberg, B. S.; Dwek, R. A. *Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A.* **1994**, *91*, 2235.
4. Goss, P. E.; Baker, M. A.; Carver J. P.; Dennis, J. W. *Clin. Cancer Res.* **1995**, *1*, 935.
5. Watson, K. A.; Mitchell, E. P.; Johnson, L. N.; Son, J. C.; Bichard, C. J. F.; Orchard, M. G.; Fleet, G. W. J.; Oikonomakos, N. G.; Leonidas, D. D.; Kontou, M.; Papageorgiou, A. C. *Biochemistry* **1994**, *33*, 5745.
6. (a) Davis, B. G.; Brandstetter, T. W.; Hackett, L.; Winchester, B. G.; Nash, R. J.; Watson, A. A.; Griffiths, R. C.; Smith, C.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4489. (b) Shilvock, J. P.; Wheatley, J. R.; Nash, R. J.; Watson, A. A.; Griffiths, R. C.; Butters, T. D.; Muller, M.; Watkin, D. J.; Winkler, D. A.; Fleet, G. W. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 2735.
7. Fan, J. Q.; Ishii, S.; Asano N.; Suzuki Y. *Nat. Med.* **1999**, *5*, 112.
8. (a) Li, C. M.; Tyler, P. C.; Furneaux, R. H.; Kicska, G.; Xu, Y. M.; Grubmeyer, C.; Girvin, M. E.; Schramm, V. L. *Nat. Struct. Biol.* **1999**, *6*, 582. (b) Miles, R. W.; Tyler, P. C.; Evans, G. B.; Furneaux, R. H.; Parkin, D. W.; Schramm, V. L. *Biochemistry* **1999**, *38*, 13147.
9. Davis, B. G.; Maughan, M. A. T.; Chapman, T. M.; Villard, R.; Courtney, S. *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 103-106.
10. Yu, Z.; Sawkar, A. R.; Whalen, L. J.; Wong, C.; Kelly, J. W. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 94-100.

11. Scott, L. J., Spencer, C. M. *Drugs*. **2000**, *59*, 521.
12. Asano, N.; Nash, R. J.; Molyneux, R. J.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1645.
13. Chandrasekhar, B., Rao, B. V., Rao, K. V. M., Jagadeesh, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1217-1223.
14. exemplos de alguns aza-açúcares que usam catalisadores de Grubbs (a) White, J. D.; Hrcnciar, P.; Yokochi, A. F. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 7359; (b) Pandit, U. K.; Overkleeft, H. S.; Borer, B. C.; Bieraugel, H. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 959; (c) Felpin, F.-X.; Lebreton, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3693; (d) Verhelst, S. H. L.; Martinez, B. P.; Timmer, M. S. M.; Lodder, G.; Vander Marel, G. A.; Overkleeft, H. S.; van Boom, J. H. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9598; (e) Karanjule, N. S.; Markad, S. D.; Dhavale, D. D. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6273; (f) Ritthiwigrom, T.; Pyne, S. G. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2769; (g) Muroi, D.; Mucedda, M.; Saba, A. *Tetrahedron Letters* **2008**, *49*, 2373.
15. Jagadeesh, Y.; Chandrasekhar, B.; Rao, B. V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2314-2318.
16. (a) Iacono, S.; Rasmussen, J. R. *Org. Synth.* **1986**, *64*, 57; (b) Manna, S.; Viala, J.; Yadagiri, P.; Falck, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *24*, 2679.
17. (a) Chen, X.; Fan, Y.; Zheng, Y.; Shen, Y. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1955; (b) Delgado, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3893.
18. Xiaolong, C.; Yuguo, Z.; Yinchu, S. *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 109.
19. Rao, M. V.; Chandrasekhar, B.; Rao, B. V.; Swarnalatha, J. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1342-1346.
20. Asano, N.; Nash, R. J.; Molyneux, R. J.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1645.
21. Chandrasekhar, B.; Madhan, A.; Rao, B. V. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8746-8751.
22. Venkataiah, M., Fadnavis, N. W. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6950-6952.
23. Wertheim, T. *Leibigs Ann. Chem.* **2009**, *72*, 5358-5361.

-
24. Chattopadhyay, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6104–6107.
25. (a) Pifferi, G.; Pinza, M. *U.S.* **1978**, *4*, 118,396; (b) Aschwanden, W.; Kyburz, E. *U.S.* **1984**, *4*, 476,308; (c) Iriuchijima, S.; Kobayashi, H.; Aoki, K.; Oda, T.; Shinoyama, M.; Nosaka, Y. *U.S.* **1987**, *4*, 686,296; (d) Pinza, M.; Pfeiffer, U. C. *U.S.* **1989**, *4*, 797,496.
26. (a) Zhu, J.; Ma, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 5348–5351; (b) Qureshi, A.; Colin, P. L.; Faulkner, D. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3679–3685; (c) Sasaki, S.; Hamada, Y.; Shiori, T. *Synlett* **1999**, 453–455; (d) Schmidt, E. W.; Faulkner, D. J. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 3043–3056; (e) Bewley, C. A.; Debitus, C.; Faulkner, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7631–7636.
27. Sanyal, I., Shukla, B., Barman, P. D., Banerjee, A. K. *Tetrahedron Lett* **2013**, *54*, 2637-2640.
28. Masson, G.; Py, S.; Vallée, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1172.
29. Masson, G.; Cividino, P.; Py, S.; Vallée, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2265.
30. (a) Riber, D.; Skrydstrup, T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 229. (b) Johannesen, S. A.; Albu, S.; Hazell, R. G.; Skrydstrup, T. *Chem. Commun.* **2004**, 1962. (c) Zhong, Y.-W.; Xu, M.-H.; Lin, G.-Q. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3953. (d) Ebran, J.-P.; Hazell, R. G.; Skrydstrup, T. *Chem. Commun.* **2005**, 5402.
31. Sinnott, M. E. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 1171–1202.
32. Elbein, A. D. *Ann. Rev. Biochem.* **1987**, *56*, 497–534.
33. Shibata, T.; Nakayama, O.; Tsurumi, Y.; Okuhara, M.; Terano, H.; Kohsaka, M. *J. Antibiot.* **1988**, *41*, 296–301.
34. Chevrier, C.; Defoin, A.; Tarnus, C. *Bioorganic & Med. Chem.* **2007**, *15*, 4125–4135.
35. Cicchi, S.; Hořáková, I.; Brandi, A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5274–5275.
36. Schmidt, R. R.; Zimmermann, P. *Tetrahedron Lett* **1986**, *27* (4), 481 - 484.
37. Reháček, J.; Fišera, L.; Podolan, G.; Kožíšek, J.; Perašínová, L. *Synlett* **2008**, *8*, 1260–1264.

BIBLIOGRAFIA

38. Sousa, C. E. A.; *A D-Eritrose como sintão para a síntese de iminoaçúcares*, Tese de Mestrado em Química Medicinal, Universidade do Minho **2011**.
39. Sousa, C. E. A., Ribeiro, A. M. P., Fortes, A. G., Cerqueira, N. M. S. A., Alves, M. J., *J. Org. Chem.* **2017**, *11*, 982 - 991.
40. Fengler-Veith, M., Schwardt, O., Kautz, U., Krämer, B., Jäger, V., *Organic Synthesis* **2002**, *78*, 123 - 128.