



Universidade do Minho
Escola de Ciências

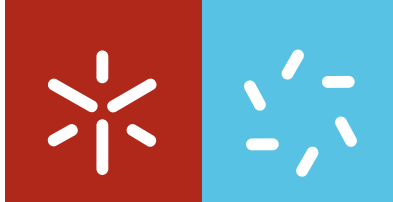
Nuno Gonçalo Azoia Lopes **Reacções de Aza-Diels-Alder dirigidas à síntese de piperidinas polihidroxiadas e tetrahydroquinolinas**

Nuno Gonçalo Azoia Lopes

Reacções de Aza-Diels-Alder dirigidas à síntese de piperidinas polihidroxiadas e tetrahydroquinolinas

UMinho | 2009

Maio de 2009



Universidade do Minho
Escola de Ciências

Nuno Gonçalo Azoia Lopes

**Reacções de Aza-Diels-Alder dirigidas à
síntese de piperidinas polihidroxiladas e
tetrahydroquinolinas**

Tese de Doutoramento em Ciências
Área do Conhecimento Química

Trabalho efectuado sob orientação da
Professora Doutora Maria José da Chão Alves

Maio de 2009

DECLARAÇÃO

Nome: Nuno Gonçalo Azoia Lopes

Endereço electrónico: nazoia@net.sapo.pt

Telefone: 965 382 487 / 253 683 198

Número do Bilhete de Identidade: 10552545

Título da tese:

Reacções de Aza-Diels-Alder dirigidas à síntese de piperidinas polihidroxiladas e tetrahydroquinolinas

Orientadora:

Doutora Maria José da Chão Alves

Ano de conclusão: 2009

Ramo de Conhecimento do Doutoramento:

Ciências, Área do Conhecimento Química

É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTA TESE/TRABALHO APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE;

Universidade do Minho, ___/___/_____

Assinatura: _____

À minha família
Muito especialmente ao António

AGRADECIMENTOS

Como é habitual em qualquer tese de doutoramento, os primeiros agradecimentos vão para a orientadora, o que na minha opinião retira alguma relevância a este agradecimento, por ser habitual. No meu caso este lugar cimeiro é muito mais que uma simples obrigação, é um lugar merecido. A Doutora Maria José Alves foi uma orientadora no verdadeiro sentido da palavra, sempre presente, sempre disponível e com vontade de ajudar. Este tipo de disponibilidade só se consegue quando se gosta verdadeiramente do que se faz, quando se faz investigação para pelo gosto de aprender e descobrir. E só se consegue ser bom no que se faz quando há uma boa preparação e quando se atinge um nível de conhecimento e de sabedoria elevado. Mas acima de tudo uma orientadora só é uma boa orientadora quando é boa pessoa. Obrigado por tudo Maria José.

Ao Doutor António Gil Fortes não sei muito bem o que dizer, para além de um simples “Bem haja!”. Ao longo de todo o meu doutoramento o Gil foi também uma companhia constante, dando sempre bons conselhos e contribuições muito significativas nas discussões científicas. O bom relacionamento que desde cedo se cultivou entre nós foi um contributo muito importante para um bom ambiente no laboratório.

Ao Doutor Thomas Gilchrist, da Universidade de Liverpool, quero agradecer os conselhos e a orientação científica que trouxe para o meu trabalho. Foi uma contribuição muito curta no tempo, mas na fase inicial do meu trabalho, e talvez por isso muito importante.

Não posso deixar de expressar o meu agradecimento à Escola Superior de Tecnologia e Gestão do Instituto Politécnico de Viana do Castelo, muito em particular à Doutora Preciosa Pires, por todo o apoio que me deram enquanto lá trabalhei, e por terem permitido que eu continuasse a desenvolver o meu trabalho de investigação em Braga.

Quero também agradecer à Fundação para a Ciência e Tecnologia pelo financiamento, nomeadamente pela bolsa de doutoramento (SFRH/BD/34183/2006) que me foi atribuída já na fase final do doutoramento.

Deixo aqui também uma palavra de agradecimento à Universidade do Minho, em particular ao Departamento de Química, por me terem proporcionado as condições para desenvolver este trabalho

À Dra Elisa Pinto tenho a agradecer todos os espectros de RMN e as análises elementares. Mas mais que isso. A Elisa foi uma companhia constante ao longo de todo o doutoramento, que para além de providenciar ajuda, muitas vezes preciosa, na interpretação dos espectros, proporcionou também bons momentos de camaradagem e de amizade, sempre pronta para ouvir alguns desabafos, quando as coisas corriam menos bem, e algumas parvoíces e brincadeiras também.

Ao longo do meu doutoramento muitas pessoas contribuíram, de uma forma mais ou menos directa, para o bom termo deste trabalho. Muito provavelmente não me vou conseguir lembrar de todas, mas quero aqui deixar alguns agradecimentos mais particulares a algumas delas.

Para o Miguel Durães vai tudo. Meu amigo, a tua presença no laboratório foi mais preciosa que um dia de sol radiante num Inverno frio. Além de que era bom ter companhia para o cigarrinho. Quero ainda recordar os colegas do laboratório, muito em especial o Luís, com quem iniciei a minha aventura na investigação, o Sousa e a Flora, que sempre contribuíram para o bom ambiente no laboratório.

Nesta altura em que estou terminar um ciclo de formação pessoal, tenho muito que agradecer à minha família. Aos meus pais, que por mim sempre fizeram tudo, mesmo nas alturas em que eu não mereci. Aos meus irmãos, por sempre me apoiarem.

À Isabel, minha esposa. Do tanto que te tenho a agradecer, não sei o que dizer. Sem ti não tinha conseguido.

REACÇÕES DE AZA-DIELS-ALDER DIRIGIDAS À SÍNTESE DE PIPERIDINAS POLIHIDROXILADAS E TETRAHIDROQUINOLINAS

RESUMO

Neste trabalho foram obtidos imino-açúcares de seis membros (piperidinas polihidroxiadas), e tetrahydroquinolinas, por reacção de cicloadição $[4+2]\pi$ de 2H-azirinas/iminas com 1,3-dienos.

Para a obtenção das piperidinas polihidroxiadas utilizaram-se duas metodologias diferentes. A primeira abordagem consistiu em fazer reagir 2H-azirinas com furanos e benzofuranos e tratar os aductos com nucleófilos para abrir a ligação epóxido e originar anéis de tetrahidropiridina. No entanto, o tratamento destes aductos com nucleófilos de oxigénio não produziu os resultados esperados. Na maior parte dos casos, o anel de seis membros abriu, gerando compostos do tipo furanólico.

Numa segunda abordagem fizeram-se reagir 2H-azirinas com 1,3-butadienos contendo substituintes heterocíclicos na posição 1. Os anéis de seis membros (tetrahidropiridinas) são gerados directamente na reacção de Diels-Alder. Por hidroxilação destes aductos obtiveram-se as estruturas de piperidina polihidroxiadas como era pretendido. Os compostos finais são nucleósidos modificados, já que estrutura de açúcar incorpora uma unidade heterocíclica na posição 1.

Obtiveram-se ainda tetrahydroquinolinas fazendo reagir *p*-metoxifenil glioalato com diferentes dienófilos electronicamente ricos. Estas reacções são formalmente equivalentes a reacções de Diels-Alder, mas o estudo da estereoquímica de alguns dos compostos obtidos permitiu chegar à conclusão que as reacções ocorriam por um mecanismo não concertado, em dois passos.

AZA-DIELS-ALDER REACTIONS TOWARDS THE SYNTHESIS OF POLIHYDROXYLATED PIPERIDINES AND TETRAHYDROQUINOLINES

ABSTRACT

The aim of this was to obtain six-membered imino-sugars, and tetrahydroquinolines by reaction of 2H-azirines/imines with 1,3-dienes in $[4+2]\pi$ cycloaddition. Polihydroxylated piperidines were obtained by two different methodologies:

- 1) reaction of 2H-azirines with furans and benzofurans, followed by treatment of the adducts with oxygen nucleophiles to open the epoxy bridge and obtain tetrahydropyridine intermediates; (expected results were not obtained; the attacking oxygen forces the opening of the six membered ring producing furanolic type compounds in almost all reactions);
- 2) reactions of 2H-azirines with 1,3-butadienes containing heterocyclic groups at position 1. The six membered tetrahydropyridines were directly generated as products. Hydroxylation of these cycloadducts generated polihydroxylated piperidines as wanted. Final products are modified nucleoside compounds, in which a chosen heterocyclic unit is incorporated at position 1 of the sugar sub-structure.


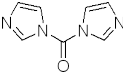


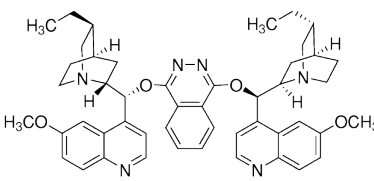
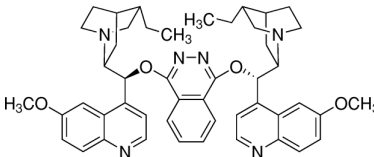
Tetrahydroquinolines were obtained by reacting *p*-methoxyphenyl glyoxylate with different electronic-rich dienophiles. The stereochemical study of the products allowed to recognize a non-concerted mechanism in this case.

1 Introdução.....	15
1.1 Notas Introdutórias.....	17
1.2 Piperidinas polihidroxiadas naturais e sua ocorrência.....	19
1.3 Metodologias de síntese.....	20
1.3.1 Síntese de Nojirimicina, Desoxinojirimicina, Homonojirimicina e derivados.....	20
1.3.2 Síntese de Manojirimicina (MJ), Desoximanojirimicina (DMJ), Homomanojirimicina (HMJ) e derivados.....	28
1.3.3 Síntese de Adenoforina e derivados.....	35
1.3.4 Síntese de Fagomina, Isofagomina e derivados.....	39
1.3.6 Síntese de outros análogos de imino-açúcares.....	46
1.4 Bibliografia.....	74
2 Discussão dos Resultados.....	83
2.1 Introdução.....	85
2.2 Reacções de Aza-Diels-Alder Dirigidas à Síntese de Piperidinas Polihidroxiadas.....	87
2.2.1 Reacções de 2H-azirinas com furanos.....	89
2.2.2 Reacções de 2H-azirinas com 1,3-butadienos.....	95
2.2.2.1 Síntese dos dienos.....	95
2.2.2.2 Síntese dos aductos.....	99
2.2.3 Tratamento dos aductos.....	105
2.2.3.1 Tratamento dos aductos resultantes das reacções de azirinas com furano e derivados....	105
2.2.3.2 Tratamento dos aductos resultantes das reacções de azirinas com 1,3-butadieno.....	123
2.3 Reacções de Aza-Diels-Alder dirigidas à síntese de tetrahydroquinolinas.....	127
2.3.1 Reacções entre N-ariliminas e 1,3-butadienos.....	133
2.3.1.1 Dienos Monosubstituídos em C-1.....	133
2.3.1.2 Dienos Simétricos Cíclicos.....	135
2.3.1.3 Dienos Di-Substituídos.....	136
2.3.2 Tratamento dos aductos.....	145
2.4 Conclusões.....	147
2.5 Bibliografia.....	149

3 Descrição Experimental.....	155
3.1. Reacções de Aza-Diels-Alder dirigidas à síntese de piperidinas polihidroxiladas.....	160
3.1.1. Reacções de azirinas com furanos.....	160
3.1.1.1. Síntese de 1-(2,6-diclorofenil)-3,8-difenil-1,3,8,8a-tetrahydro-3,8-epoxiazirino[1,2-c]isoquinolino-8a-carboxilatos de metilo 6 e 7	160
3.1.1.2. Síntese de 1-(2,6-diclorofenil)-1,3,8,8a-tetrahydro-3,8-epoxiazirino[1,2-b]isoquinolino-8a-carboxilatos de metilo 8 e 9	162
3.1.1.3. Síntese de 3,8-difenil-8a-metil-1,3,8,8a-tetrahydro-3,8-epoxiazirino[1,2-b]isoquinolino-1-carboxilato de etilo 10	164
3.1.1.4. Síntese de 3-(2,6-diclorofenil)-2-(2,5-dimetil-5-hidroxil-2,5-dihidrofuran-2-il)aziridino-2-carboxilato de metilo 11	165
3.1.1.5. Síntese de 3-(2,6-diclorofenil)-2-(4-metil-5-oxo-2-trimetilsililoxi-2,5-dihidrofuran-2-il)aziridino-2-carboxilato de etilo 12 e de 3-(2,6-diclorofenil)-2-(3-metil-5-oxo-2-trimetilsililoxi-2,5-dihidrofuran-2-il)aziridino-2-carboxilato de etilo 13	166
3.1.2. Reacções de azirinas com 1,3-butadienos.....	167
3.1.2.1. Síntese de 1,3-butadienos.....	167
3.1.2.1.1. Síntese de 3-(3-metilbuta-1,3-dienil)-1 <i>H</i> -indol 21a	167
3.1.2.1.2. Síntese de 2-(3-metilbuta-1,3-dienil)-1 <i>H</i> -pirrol 21b	168
3.1.2.1.3. Síntese de 2-(3-metilbuta-1,3-dienil)furan 21c	169
3.1.2.1.4. Síntese de 2-(3-metilbuta-1,3-dienil)tiofeno 21d	170
3.1.2.1.5. Síntese de 2(buta-1,3-dienil)furan 21e	171
3.1.2.1.6. Síntese de 2-(buta-1,3-dienil)tiofeno 21f	172
3.1.2.1.7. Síntese de E-(2 <i>S</i>)- <i>tert</i> -butil(4-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)buta-1,3-dien-2-iloxi)dimetilsilano 24	174
3.1.2.2. Síntese dos aductos.....	175
3.1.2.2.1. Síntese de 7-(2,6-diclorofenil)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)-4-metil-1-aza-biciclo[4.1.0]hept-3-eno-6-carboxilato de metilo 28a e 29a	175
3.1.2.2.2. Síntese de 7-(2,6-diclorofenil)-2-(1 <i>H</i> -pirrol-2-il)-4-metil-1-aza-biciclo[4.1.0]hept-3-eno-6-carboxilato de metilo 28b e 29b	176
3.1.2.2.3. Síntese de 7-(2,6-diclorofenil)-2-(furan-2-il)-4-metil-1-aza-biciclo[4.1.0]hept-3-eno-6-carboxilato de metilo 28c	177
3.1.2.2.4. Síntese de 7-(2,6-diclorofenil)-4-metil-2-(tien-2-il)-1-aza-biciclo[4.1.0]hept-3-eno-6-carboxilato de metilo 28d	178
3.1.2.2.5. Síntese de 7-(2,6-diclorofenil)-2-(furan-2-il)-1-aza-biciclo[4.1.0]hept-3-eno-6-carboxilato de metilo 28e	179
3.1.2.2.6. Síntese de 7-(2,6-diclorofenil)-2-(tien-2-il)-1-aza-biciclo[4.1.0]hept-3-eno-6-carboxilato de metilo 28f	180
3.1.2.2.7. Síntese de 7-(2,6-diclorofenil)-4-metil-2-(tien-2-il)-1-aza-biciclo[4.1.0]hept-3-eno-6-	

carboxilato de benzilo 30d	181
3.1.2.2.8. Síntese de 4-(<i>tert</i> -butildimetilsililoxi)-2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-1-azabíclico[4.1.0]hept-3-eno-6-carboxilato de benzilo 36 e 37	182
3.1.3. Tratamento dos aductos.....	184
3.1.3.1. Tratamento dos aductos resultantes das reacções de azirinas com furanos.....	184
3.1.3.1.1. Síntese de 3-(2,6-diclorofenil)-2-(5-hidroxil-2,5-dihidrofuran-2-il)aziridino-2-carboxilato de metilo 39	184
3.1.3.1.2. Síntese de 3-(2,6-diclorofenil)-2-(5-metoxi-2,5-dihidrofuran-2-il)aziridino-2-carboxilatos de metilo 40 e 41	185
3.1.3.1.3. Síntese de 3-(2,6-diclorofenil)-2-(5-etoxi-2,5-dihidrofuran-2-il)aziridino-2-carboxilatos de metilo 42 e 43	186
3.1.3.1.4. Síntese de 3-(2,6-diclorofenil)-2-(5-(propil-2-oxi)-2,5-dihidrofuran-2-il)aziridino-2-carboxilatos de metilo 44 e 45	187
3.1.3.1.5. Síntese de 3-(2,6-diclorofenil)-6-tiofenil-8-oxo-2-aza-triciclo[3.2.1.02,4]octano-4-carboxilato de metilo 46	188
3.1.3.1.6. Síntese de 3-(2,6-diclorofenil)-6-(<i>p</i> -clorotiofenil)-8-oxo-2-azatriciclo[3.2.1.02,4]octano-4-carboxilato de metilo 47	189
3.1.3.1.7. Síntese de 3-(2,6-diclorofenil)-2-(1,3-difenil-3-hidroxi-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)aziridino-2-carboxilato de metilo 48	190
3.1.3.1.8. Síntese de 3-(2,6-diclorofenil)-2-(1,3-difenil-3-hidroxi-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)aziridina-2-carboxilato de metilo 49	191
3.1.3.1.9. Síntese de 1-(2,6-diclorofenil)-3,8-dihidroxil-1,3,8,8a-tetrahidroazirino[1,2- <i>b</i>]isoquinolina-8a-carboxilato de metilo 50	192
3.1.3.1.10. Síntese de 2-metil-2-(3-hidroxi-1,3-difenil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)aziridino-2-carboxilato de etilo 51	193
3.1.3.1.11. Síntese de 3-(2,6-diclorofenil)-2-(1,3-difenil-3-metoxi-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)aziridino-2-carboxilato de metilo 52	194
3.1.3.1.12. Síntese de 3-(2,6-diclorofenil)-2-(1,3-difenil-3-metoxi-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)aziridina-2-carboxilatos de metilo 53 e 54	195
3.1.3.1.13. Síntese de 3-(2,6-diclorofenil)-2-(3-metoxi-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)aziridino-2-carboxilatos de metilo 55 e 56	196
3.1.3.1.14. Síntese de 1-(2,6-diclorofenil)-3-metoxil-8-hidroxil-1,3,8,8a-tetrahidroazirino[1,2- <i>b</i>]isoquinolino-8a-carboxilato de metilo 57	197
3.1.3.2. Tratamento dos aductos resultantes das reacções de azirinas com 1,3-butadieno.....	198
3.1.3.2.1. Síntese de 7-(2,6-diclorofenil)-3,4-dihidroxi-4-metil-2-(furan-2-il)-1-azabíclico[4.1.0]heptano-6-carboxilato de metilo 58c	198
3.1.3.2.2. Síntese de 7-(2,6-diclorofenil)-3,4-dihidroxi-4-metil-2-(tiofen-2-il)-1-azabíclico[4.1.0]heptano-6-carboxilato de metilo 58d	199
3.1.3.2.3. Síntese de 7-(2,6-diclorofenil)-3,4-dihidroxi-2-(furan-2-il)-1-aza-	

biciclo[4.1.0]heptano-6-carboxilato de metilo 58e	200
3.1.3.2.4. Síntese de 7-(2,6-diclorofenil)-3,4-dihidroxi-2-(tiofen-2-il)-1-aza- biciclo[4.1.0]heptano-6-carboxilato de metilo 58f	201
3.1.3.2.5. Síntese de 7-(2,6-diclorofenil)-6-hidroximetil-4-metil-2-(tiofen-2-il)-1-aza- biciclo[4.1.0]heptano-3,4-diol 59d	202
3.1.3.2.6. Síntese de 7-(2,6-diclorofenil)-6-hidroximetil-2-(furan-2-il)-1-aza- biciclo[4.1.0]heptano-3,4-diol 59e	203
3.1.3.2.7. Síntese de 7-(2,6-diclorofenil)-6-hidroximetil-2-(tiofen-2-il)-1-aza- biciclo[4.1.0]heptano-3,4-diol 59f	204
3.2. Reacções de Aza-Diels-Alder dirigidas à síntese de tetrahydroquinolinas.....	205
3.2.1. Reacções entre ariliminas e 1,3-butadienos simétricos cíclicos ou de cadeia linear.....	205
3.2.1.1. Procedimento genérico para a síntese dos compostos 66-68, 70, 76, 77, 79, 83, 84, 87 e 88	205
3.2.1.2. Síntese de 6-metoxil-4-(2-metoxivinil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolino-2-carboxilato de etilo 66	206
3.2.1.3. Síntese de 2-(<i>tert</i> -butildimetilsililoxi)vinil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina-2- carboxilato de etilo 67	207
3.2.1.4. Síntese de 1,7-bis((<i>E</i>)-2-(<i>tert</i> -butildimetilsililoxi)vinil)-9-metoxil-1,2,3,5,6,7- hexahidropirido[3,2,1- <i>ij</i>]quinolino-3,5-dicarboxilato de etilo 68	208
3.2.1.5. Síntese de 8-metoxi-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-ciclopenta[<i>c</i>]quinolino-4-carboxilato de etilo 70	209
3.2.1.6. Síntese de 6-metoxil-3-fenil-4-estirenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina-2-carboxilato de etilo 76	210
3.2.1.7. Síntese de 6-metoxil-3-metil-4-(propen-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolino-2-carboxilato de etilo 77	211
3.2.1.8. Síntese de 3-(<i>tert</i> -butildimetilsililoxi)-4-(2-(<i>tert</i> -butildimetilsililoxi)vinil)-6-metoxil-3,4- dihydroquinolino-2-carboxilato de etilo 79	212
3.2.1.9. Síntese de 1-(4-metoxifenil)-4-oxa-1,2,3,4-tetrahidropiridino-2-carboxilato de etilo 83 e (<i>E</i>)-2-(4-metoxifenilamino)-4-oxa-6-(2-oxaazolidin-3-il)hex-5-enoato de etilo 84	213
3.2.1.10. Síntese de 6-metoxil-4-metil-4-(prop-1-en-2-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolino-2- carboxilato de etilo 87 e 1-(4-metoxifenil)-4,5-dimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridino-2-carboxilato de etilo 88	214
3.2.3. Tratamento dos aductos.....	215
3.2.3.1. Síntese de 6-metoxil-4-(2-oxoetil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolino-2-carboxilato de etilo 89	215
3.2.3.2. Síntese de 6-metoxiquinolina-2-carboxilato de etilo 91	216
3.3 Bibliografia.....	217

Abreviatura	Designação	
9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonano	
Ac	Acetilo (CH ₃ CO-)	
AcOH	Ácido Acético (CH ₃ CO ₂ H)	
AD	Dihidroxilação assimétrica	
AIBN	α,α' -Azoisobutironitrilo (CH ₃) ₂ C(CN)N=NC(CH ₃) ₂ CN	
AL	Ácido de Lewis	
anid.	Anidro	
aq.	Solução aquosa	
Boc	<i>t</i> -Butiloxicarbonilo (<i>t</i> -ButOCO-)	
Bn	Benzilo (PhCH ₂ -)	
Bz	Benzoílo (PhC(O)-)	
CAN	Nitrato amoniacal de Cério IV ((NH ₄) ₂ Ce(NO ₃) ₆)	
cat.	Quantidade catalítica	
Cbz	Benzoxicarbonilo (PhCH ₂ OCO-)	
CDI	1,1'-Carbonildiimidazola	
conc.	Concentrado	
Cy	Ciclohexano	
Δ	Aquecimento à temperatura de refluxo	
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno	
DCM	Diclorometano	
DCN	1,4-Dicianonaftaleno	
DDQ	2,3-Dicloro-5,6-diciano- <i>p</i> -benzoquinona	
<i>de</i>	Excesso diaestereoisomérico	
DEAD	Azodicarboxilato de dietilo	
(DHQ) ₂ PHAL	Dihidroquinina 1,4-ftalazinadiil di-éter	
(DHQD) ₂ PHAL	Dihidroquinidina 1,4-ftalazinadiil di-éter	

DIAD	Azodicarboxilato de di-isopropilo
DIBAL	Hidreto de diisobutilaluminio
DIPEA	Di-isopropil etilamina
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMDO	Dimetildioxirano
DMF	Dimetilformamida
DMP	2,2-Dimetoxipropano
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO-d ₆	Dimetilsulfóxido deuterado
<i>dr</i>	Razão diaestereoisomérica
<i>ee</i>	Excesso enantiomérico
<i>ent</i>	Enantiómero
Glima	1,2-Dimetoxietano
HMDS	Hexametildisilazano ((Me ₃ Si) ₂ N-)
HMQC	“Heteronuclear Multiple Quantum Coherence”
HPLC	Cromatografia Líquida de Alto Desempenho
<i>i</i> -Pr	Isopropilo
IBX	Ácido Iodoxibenzóico
<i>m</i> -CPBA	Ácido <i>meta</i> -cloroperoxibenzóico
MEM	Metoxietoximetilo (CH ₃ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ -)
MOM	Metoximetilo (CH ₃ OCH ₂ -)
Ms	Mesilo (MeSO ₂ -)
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimida
NMO	<i>N</i> -óxido de <i>N</i> -metilmorfolina
NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy
OTf	Triflato (trifluormetanosulfonato)
Oxone	Sal triplo de Monopersulfato de Potássio (2KHSO ₅ / KHSO ₄ / K ₂ SO ₄)
PDC	Dicromato de piridínio
PET	Transferência eletrônica fotoinduzida
Ph	Fenilo
PMB	<i>para</i> -Metoxibenzilo
PMP	<i>para</i> -Metoxifenilo
PPTS	<i>p</i> -Toluenosulfonato de piridínio
Py	Piridínio
<i>rac</i>	Racémico
RCM	Metátese com fecho de anel (Ring-Closing Methatesis)
Red-Al®	Dihidreto-bis(2-metoxietoxi)aluminato de sódio
RMN	Ressonância Magnética Nuclear

Super-Hydride	Trietilborohidreto de lítio
ta	Temperatura ambiente
TBAF	Fluoreto de tetrabutílamónio
TBAI	Iodeto de tetrabutílamónio
TBDMS	<i>tert</i> -butildimetilsililo
TBDPS	<i>tert</i> -Butildifenilsililo (<i>t</i> -BuPh ₂ Si-)
TBS	<i>tert</i> -butildimetilsililo
TEMPO	2,2,6,6-Tetrametil-1-piperidiniloxi
TFA	Ácido Trifluoracético
THF	Tetrahidrofurano
THP	Tetrahidropirano
TIPS	Triisopropilsililo
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetrametiletilenodiamina
TMS	Trimetilsililo
TMSO	Trimetilsililoxi
triflato	Trifluormetanosulfonato
Ts	Tosil (<i>p</i> -MePhSO ₂ -)
TsOH	Ácido Tosílico

1 INTRODUÇÃO

Índice do capítulo 1 - Introdução

1.1 Notas Introdutórias.....	17
1.2 Piperidinas polihidroxiladas naturais e sua ocorrência.....	19
1.3 Metodologias de síntese.....	20
1.3.1 Síntese de Nojirimicina, Desoxinojirimicina, Homonojirimicina e derivados.....	20
1.3.2 Síntese de Manojirimicina (MJ), Desoximanojirimicina (DMJ), Homomanojirimicina (HMJ) e derivados.....	28
1.3.3 Síntese de Adenoforina e derivados.....	35
1.3.4 Síntese de Fagomina, Isofagomina e derivados.....	39
1.3.6 Síntese de outros análogos de imino-açúcares.....	46
1.4 Bibliografia.....	74

1.1 NOTAS INTRODUTÓRIAS

Desde a descoberta da Nojirimicina, um inibidor da glicosidade, que as piperidinas polihidroxiladas, também conhecidas como imino-açúcares (o átomo de oxigénio do anel de um hidrato de carbono é substituído por um átomo de azoto) têm merecido bastante atenção por parte da comunidade científica e têm sido alvo de numerosas estratégias sintéticas nos 10/15 últimos anos. O desenvolvimento de sínteses eficientes de imino-açúcares naturais e seus análogos apresenta uma importância considerável devido ao seu potencial como inibidores da glicosidase. Alguns destes compostos têm sido amplamente investigados enquanto candidatos a medicamentos para tratamento de uma variedade de doenças mediadas por hidratos de carbono, como sejam a diabetes, infecções virais, incluindo o VIH, metástase cancerígena, hepatite e a doença de Gaucher <2005EJOC2159>.

A abordagem mais comum para a preparação deste tipo de compostos baseia-se na manipulação de açúcares naturais. No entanto é possível sintetizar piperidinas polihidroxiladas tendo como base compostos muito mais simples, como sejam aminoácidos, ácido tartárico e respectivos ésteres, gliceraldeído e seus derivados e mesmo compostos não quirais. Em todas estas sínteses a introdução de novos centros quirais é geralmente conseguida recorrendo a métodos catalíticos, utilizando diferentes classes de ligandos, como sejam a prolina, efedrina, algumas ftalazidas e derivados destes, só para citar alguns exemplos. A síntese quimioenzimática é outra estratégia utilizada para a obtenção de intermediários quirais na síntese de imino-açúcares. Em qualquer destes casos é possível obter excessos enantioméricos bastante elevados (>90%).

Nesta revisão bibliográfica serão abordadas algumas metodologias desenvolvidas recentemente

para a síntese de 1,5-aminopiranosos. Irão ser apresentadas sínteses de compostos contendo os oito tipos de configuração possível para as D-piranoses (*gluco*, *mano*, *galacto*, *gulo*, *altro*, *alo*, *ido* e *talo* – figura 1.1) e de alguns compostos com configuração semelhante a L-piranosos.

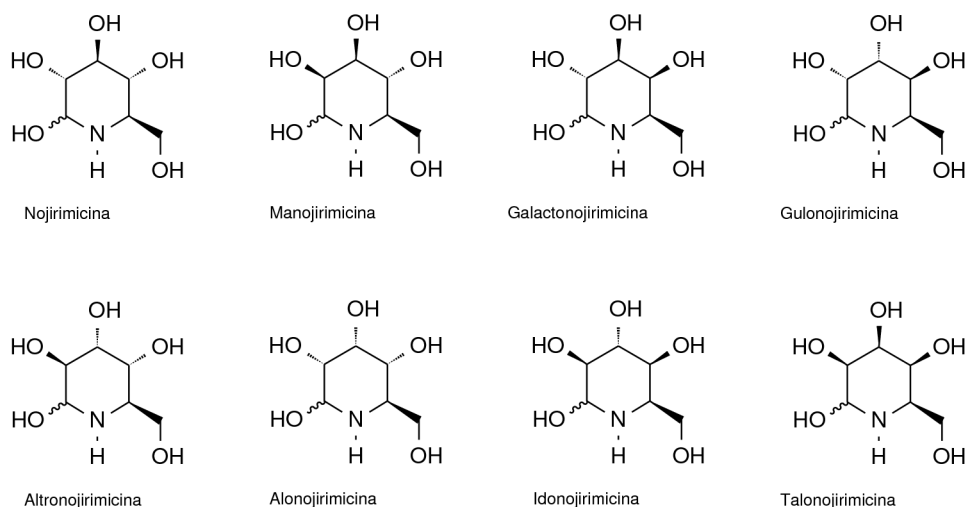


Figura 1.1: Configurações possíveis para as 5-amino-5-desoxi-D-hexapiranoses

No texto serão apresentadas separadamente as sínteses dos imino-açúcares mais vulgares: Nojirimicina, Manojirimicina, Adenoforina, Fagomina e Isofagomina (Figura 1.2). Todos os outros tipos de imino-açúcares serão apresentados conjuntamente no mesmo sub-capítulo.

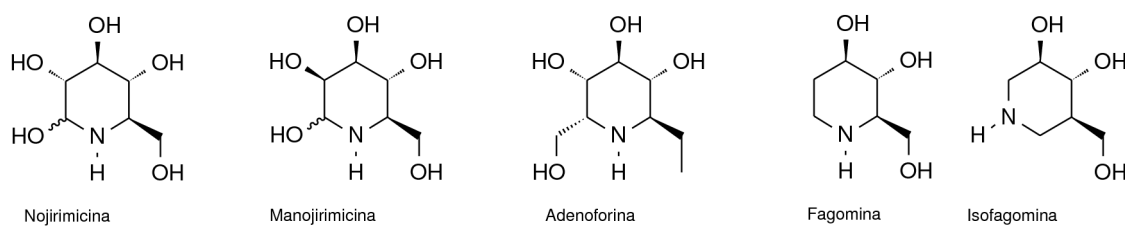


Figura 1.2: Imino-açúcares mais vulgares

Como já foi referido, esta revisão bibliográfica irá abordar avanços recentes na preparação de aminopiranosos. Asano <2000TA1645>, Afarinkia <2005TA1239> e Lebreton <2005EJOC2159> publicaram trabalhos que focam a sua ocorrência natural e as suas aplicações terapêuticas. Outros autores têm publicado trabalhos que focam a obtenção de imino-açúcares por manipulação de outros açúcares. São exemplo disso os trabalhos supracitados de Afarinkia e Lebreton e também alguns trabalhos publicados por Nicotra e La Ferla <1999L1, 2003CTMC485>. Mais recentemente foi publicado um livro que aborda de uma forma bastante abrangente os imino-açúcares, desde a sua obtenção e síntese até às suas aplicações terapêuticas <2007L1>.

1.2 PIPERIDINAS POLIHIDROXILADAS NATURAIS E SUA OCORRÊNCIA

Os imino-açúcares naturais podem ser classificados em cinco classes diferentes: piperidinas, pirrolidinas, indolizidinas, pirrolizidinas e nortropanos. Os representantes mais significativos de cada uma destas classes, estão representados na figura 1.3: são a Nojirimicina, isolada do filtrado da *Streptomycin*; o CYB 3, que se encontra nas sementes e folhas de *Castanospermum australe*; a Swainsonina, isolada da *Swainsona canescens*; a Alexina, isolada de *Alexa leiopetala* e a Calistegina A3, presente nas raízes de *Lycium chinense*.

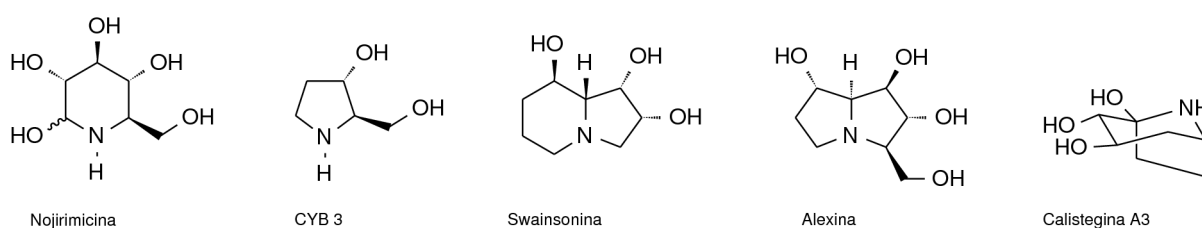


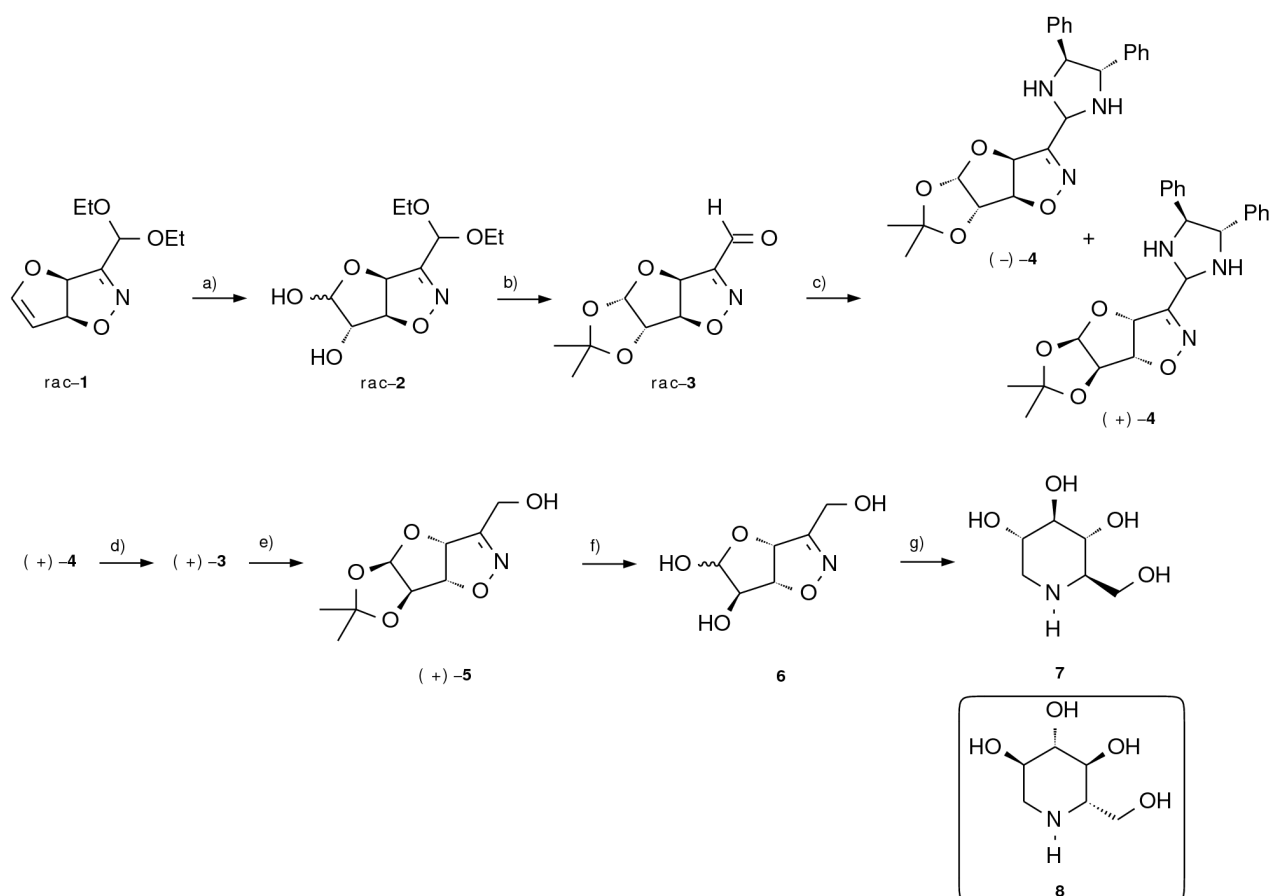
Figura 1.3: Alguns imino-açúcares naturais representativos dos principais tipos de estruturas

1.3 METODOLOGIAS DE SÍNTESE

1.3.1 SÍNTESE DE NOJIRIMICINA, DESOXINOJIRIMICINA, HOMONOJIRIMICINA E DERIVADOS

As primeiras sínteses da Nojirimicina e da Desoxinojirimicina foram publicadas em 1967 <1967CB512, 1967CB802>. Depois disso, muito trabalho tem sido feito nesta área com aplicação de metodologias de síntese muito diversas. Voguel <1998ChR25> reportou a síntese da 1-desoxinojirimicina **7** representada no esquema 1.1, a partir da isoxazolina **1** obtida previamente como uma mistura racémica, por reacção do 2-nitroetanal dietil acetal e furano <1982TL4777>. A dihidroxilação da isoxazolina originou o composto **2**, na forma de uma mistura de anómeros. O composto **2** foi depois tratado com acetona anidra na presença de catálise de ácido sulfúrico concentrado para proteger simultaneamente o diol vicinal e hidrolisar o acetal dietílico, resultando a formação do aldeído **3**. Por condensação da função aldeído com (-)-(1*S*,2*S*)-difeniletanodiamina originou-se uma mistura de diastereoisómeros, **4** <1988TL2677>, que foram separados por cristalização fraccionada, (+)-**4**, e purificação cromatográfica do resíduo para se obter (-)-**4**. Cada um destes compostos foi obtido com uma pureza diastereomérica superior a 98%. O aldeído **3** podia ser obtido nas duas formas enantiomericamente puras por hidrólise

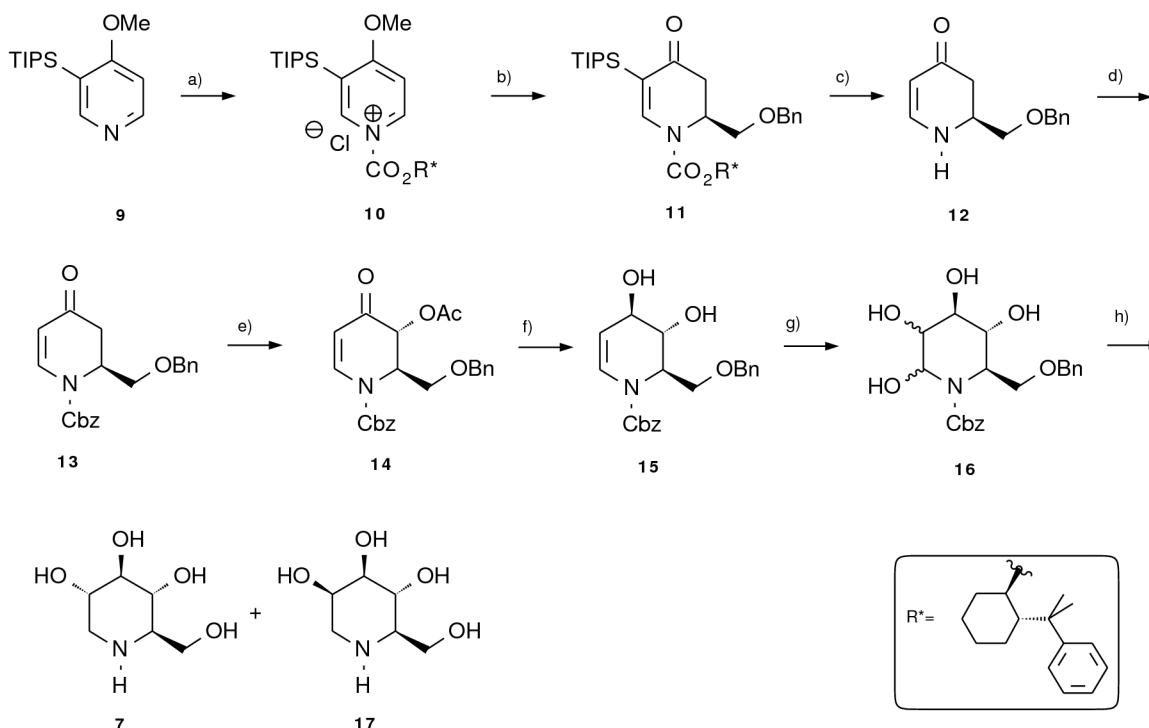
selectiva da função aminoril de (+)-**4** e de (-)-**4**, com rendimento global de 97%, e recuperação do auxiliar quiral [(-)-(1*S*,2*S*)-difeniletanodiamina]. A função aldeído em (+)-**3** foi reduzida com borohidreto de sódio originando o álcool (+)-**5** (90%). Por seu lado a hidrólise do grupo acetal em (+)-**5** gerou o composto **6** como uma mistura de anómeros. Por hidrogenação do composto **6** obteve-se a 1-desoxinojirimicina **7** com rendimento de 65% no último passo. O mesmo procedimento experimental aplicado à isoxazolina (-)-**3** deu origem ao composto **8**, enantiómero da 1-desoxinojirimicina.



Esquema 1.1: Reagentes e condições experimentais <1998ChR25> - **a)** OsO₄, NMO, acetona/água 4:1, 60°C, 88%. **b)** H₂SO₄ conc., acetona anidra, CaSO₄, 25°C, 92%. **c)** (-)-(1*S*,2*S*)-difeniletanodiamina, Et₂O, peneiros moleculares 4 Å, 25°C, 45% para (+)-**4**; 40% para (-)-**4**. **d)** H₂SO₄ 1N, Et₂O, 25°C, 97%. **e)** NaBH₄, MeOH, 5°C, 90%. **f)** TFA/H₂O 8:1, 4°C, 100%. **g)** H₂ (0,1 MPa), Pd/C, MeOH, 25°C, 65%.

Comins reportou também <2001TL6839> uma síntese para a 1-desoxinojirimicina **7** (esquema 1.2). Esta síntese não é no entanto totalmente selectiva, obtendo-se conjuntamente a 1-desoximanojirimicina **17**. A *N*-acil-dihidropiridona **11**, intermediário chave, foi preparada em 3 passos, seguindo métodos descritos na literatura. A piridina de partida **9** <1994JACS4719> foi obtida por reacção de 4-metoxipiridina com LDA e TIPS. O composto **9** reagiu depois com cloroformiato de *trans*-(α -comil)ciclohexilo originando o sal de piridínio **10** <1993JOC4656>. Por adição de BnOCH₂(2-tienil)Cu(CN)Li a este sal obteve-se o composto **11** com elevada diastereoselectividade (90% *de*). O grupo silylo e o auxiliar quiral foram removidos depois por tratamento consecutivo com NaOMe e HCl originando-se a dihidropiridona **12**. O átomo de azoto da dihidropiridona **12**

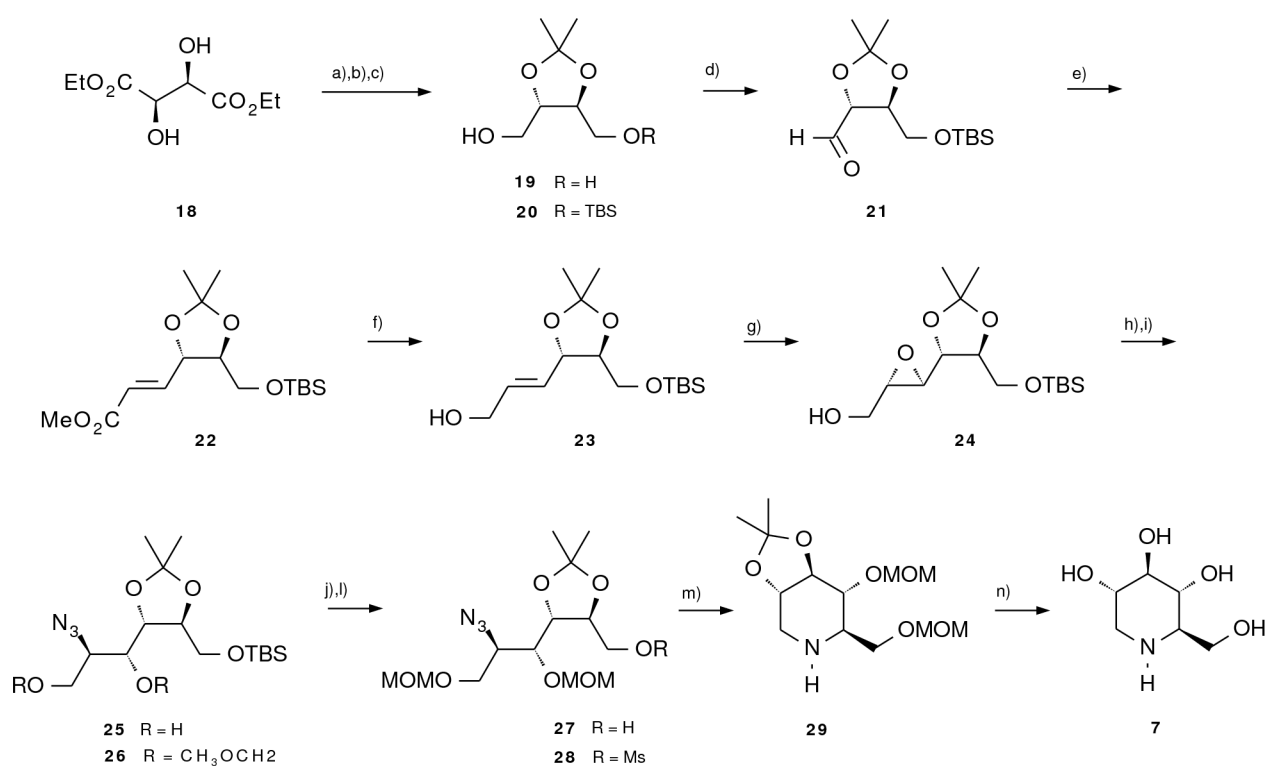
foi protegido por reacção com o cloroformiato de benzilo e o grupo α -acetoxi foi introduzido por tratamento com tetraacetato de chumbo em refluxo de tolueno, obtendo-se selectivamente **14** <1998TL5693, 2001OL469>. O diol **15** foi obtido com total estereoselectividade por hidrólise ácida do grupo acetoxi e redução do grupo carbonilo com triacetoxiborohidreto de tetrametilamónio <1992JOC1179>. A reacção de dihidroxilação da dupla ligação C=C de **15** com tetróxido de ósmio provou porém não ser selectiva, originando uma mistura de diastereómeros. O tratamento desta mistura por hidrogenação catalítica, seguida de cromatografia proporcionou a obtenção de 1-desoxinojirimicina **7** (55%) e 1-desoximanojirimicina **17** (21%).



Esquema 1.2: Reagentes e condições reaccionais <2001TL6839> - **a)** <1994JACS4719> $R^*OCOC(OMe)Cl$ (formado a partir de R^*OH e fosgénio na presença de quinolina), tolueno. **b)** <1993JOC4656> $BnOCH_2(2\text{-tienil})Cu(CN)Li$, THF, $-78^\circ C$, 64% a partir de **9**. **c)** NaOMe, MeOH, Δ ; HCl, *i*-PrOH, 74%. **d)** $BnOCOC(OMe)Cl$, *n*-BuLi, THF, $-78^\circ C$, 99%. **e)** $Pb(OAc)_4$, tolueno, Δ , 78%. **f)** i) HCl aq., EtOH, 75%; ii) $Me_4NBH(OAc)_3$, acetona/AcOH, 83%. **g)** OsO_4 , NMO, acetona/ H_2O . **h)** H_2 , $Pd(OH)_2$, MeOH, HCl, neutralização, cromatografia, 55% para **7**, 21% para **17**, a partir de **15**.

Anteriormente Kibayashi tinha reportado uma síntese <1987JOC3337> para a 1-desoxinojirimicina (**7**) a partir do diol quiral **19** (esquema 1.3). O composto **19** foi inicialmente obtido em dois passos por tratamento do L-tartarato de dietilo **18** com acetona em meio ácido, seguida da redução das funções éster <1964JMC14>. Como o L-tartarato de dietilo é comercialmente acessível, iniciar a sequência sintética com este reagente possuindo uma cadeia hidrocarbonada com 2 estereocentros é uma grande vantagem. A protecção de um dos grupos hidroxilo do composto **19** foi feita por adição de um equivalente de cloreto de *tert*-butildimetilsililo. A função álcool livre foi depois oxidada a aldeído (**21**) pelo método de Swern. Por elongação da cadeia carbonada com o fosfato apropriado, segundo a reacção de Horner-Emmons obteve-se o composto **22**. O grupo éster introduzido nesta reacção foi depois reduzido por tratamento com DIBAL, sendo o

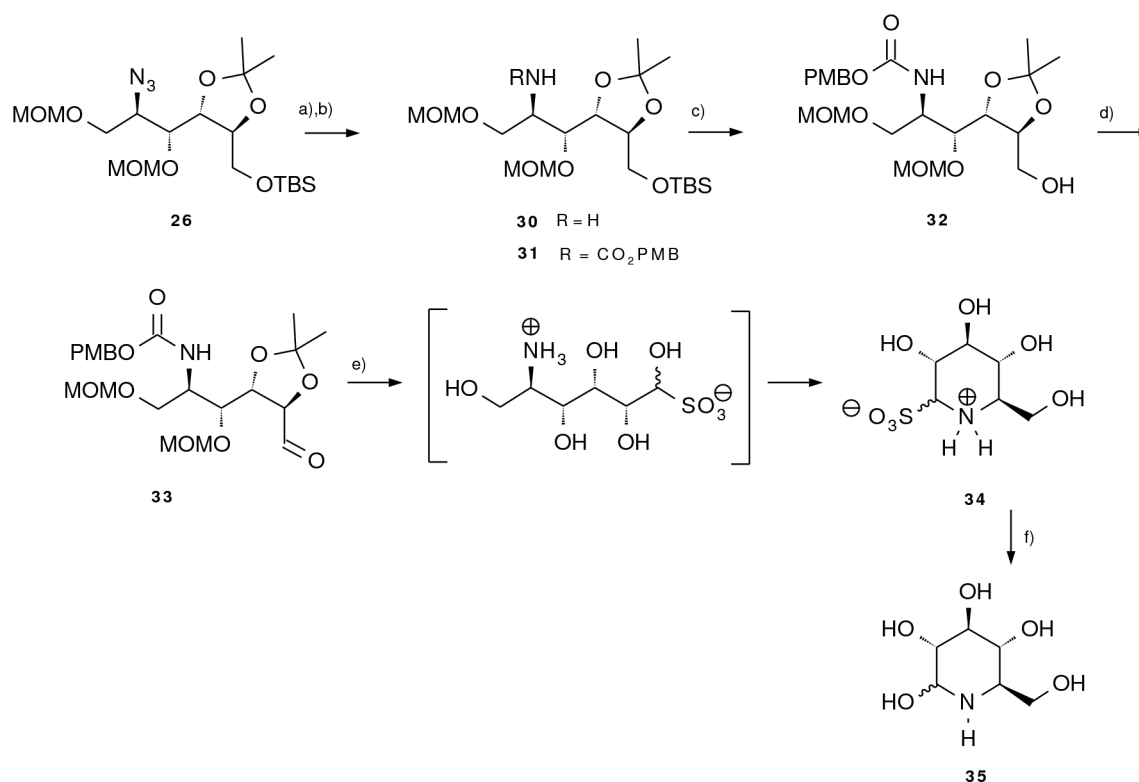
álcool alílico resultante transformado no epóxido **24** pelo método de Sharpless <1980JACS5974>. A abertura do epóxido foi feita por ataque regioselectivo de um ião azida, originando-se o azido-álcool **25** com total selectividade e rendimento de 75%. É muito provável que os efeitos estereoquímico e indutivo dos átomos de oxigénio do grupo acetal sejam responsáveis pela selectividade do ataque nucleófilo <1983AA67>. Os dois grupos hidroxilo da molécula foram depois protegidos sob a forma de éter metoximetílico e o grupo sililo foi removido por tratamento com fluoreto de tetrabutylamónio (TBAF). O produto obtido é um álcool, **27**, que foi transformado no mesilato **28**, com o rendimento global de 89% a partir de **25**. Por redução do grupo azida por hidrogenação catalítica formou-se a respectiva amina, que cicliza, resultando na formação da piperidina **29**. Finalmente por hidrólise ácida dos grupos protectores obteve-se a 1-desoxinojirimicina **7**, com o rendimento global de 26,5% a partir do diol **19**.



Esquema 1.3: Reagentes e condições reaccionais <1987JOC3337> - **a)** Acetona, H₂SO₄ conc., Éter de Petróleo. **b)** LiAlH₄, Et₂O, Δ. **c)** NaH, TBSCl, glima, 99,7%. **d)** (ClCO)₂, DMSO, DCM, Et₃N, 85%. **e)** NaH, (MeO)₂POCH₂CO₂Me, C₆H₆, 95%. **f)** DIBAL, DCM, 81%. **g)** L-Tartarato de dietilo, Ti(Oi-Pr)₄, Hidroperóxido de *tert*-butilo, DCM, 78%. **h)** NaN₃, NH₄Cl, 1:2:1 glima:2-metoxietanol:H₂O, 75%. **i)** MeOCH₂Cl, *i*-Pr₂EtN, CHCl₃, 91%. **j)** (*n*-Bu)₄NF, THF, 98%. **l)** MsCl, Et₃N, DCM, 94%. **m)** H₂, Pd/C, MeOH, 1bar; Et₃N, Δ, 92%. **n)** HCl conc., MeOH, 90%.

No mesmo trabalho Kibayashi reportou ainda a obtenção da nojirimicina **35** (esquema 1.4) a partir do mesmo intermediário **26**. Neste caso à hidrogenação catalítica de **26** seguiu-se a reacção da amina **30** com metoxibenzil-S-(4,6-dimetilpirimidin-2-il) tiocarbonato, formando-se o carbamato **31**. Por remoção do grupo sililo e oxidação do álcool **32** gerado obteve-se o aldeído **33**. Os grupos protectores foram depois clivados com ácido sulfuroso originando-se o derivado sulfónico da nojirimicina **34** com rendimento de 63%. A nojirimicina **35** foi libertada por tratamento de **34** com resina Dowex (1X2 - OH). Neste caso a nojirimicina foi obtida em 13

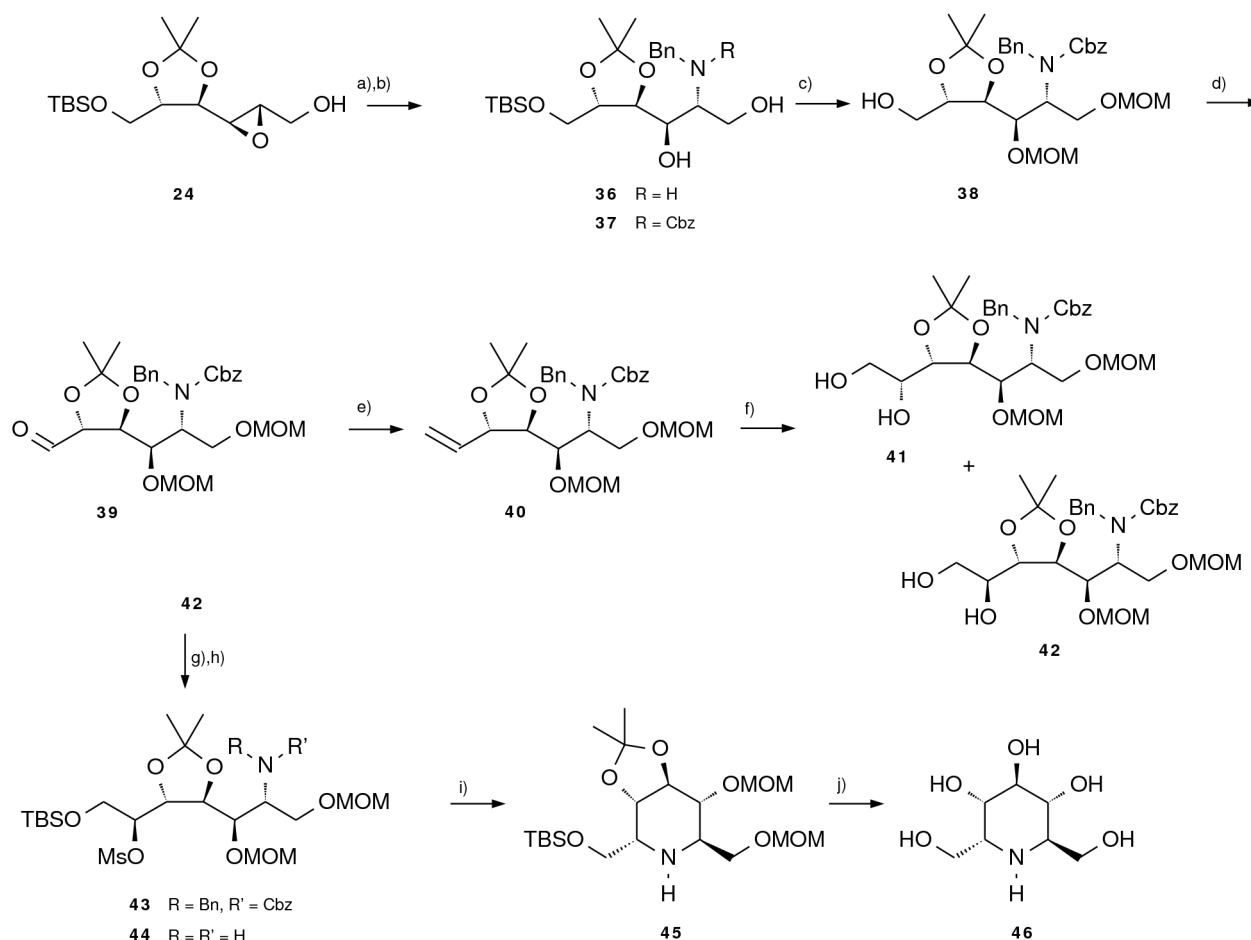
passos com rendimento global de 12,4% a partir do diol **19**.



Esquema 1.4: Reagentes e condições reaccionais <1987JOC3337> - **a)** H₂, Pd/C, MeOH, 1 bar, 86%. **b)** *p*-Metoxibenzil-*S*-(4,6-dimetilpirimidin-2-il) tiocarbonato, Et₃N, dioxano, 91%. **c)** TBAF, THF, 98%. **d)** (ClCO)₂, DMSO, DCM, Et₃N, 82%. **e)** SO₂/H₂O; MeOH, SO₂, 63%. **f)** Dowex (1x2-OH⁻), 90%.

Alguns anos mais tarde Kibayashi reportou <1990JCSCC1457> uma extensão do trabalho anterior, partindo do epóxido **24**, tendo resultado a síntese de um derivado da nojirimicina, a α -1-homonojirimicina **46** representada no esquema 1.5. Também neste caso, o processo chave é a introdução estereo-selectiva de um átomo de azoto que ocorre por abertura de um epóxido, criando assim mais dois estereocentros no substrato. A abertura regio e estereoeslectiva de epóxido foi efectuada com Et₂AlNHCH₂Ph, segundo o método de Overman <1981TL195>. O grupo amino foi depois selectivamente protegido por reacção com cloroformiato de benzilo e os grupos hidroxilo foram protegidos por reacção com metil clorometil éter. A remoção do grupo silylo libertou o álcool gerando o composto **38** que foi oxidado a aldeído. A partir do aldeído **39** foi obtido o alceno **40**, um intermediário importante na sequência sintética em estudo. O tratamento de **40** com OsO₄ originou uma mistura de dióis **41** e **42**, na proporção de 1:2,5. Após separação o diol **42** foi submetido a silylação selectiva do álcool primário com cloreto de *tert*-butildimetilsililo, seguindo-se a mesilação do álcool secundário por reacção com cloreto de mesilo. A amina livre **44** foi obtida por hidrogenação catalítica, tendo sido submetida posteriormente a condições de ciclização. Formou-se a piperidina **45** por ataque nucleofílico do átomo de azoto ao grupo mesilo. A reacção ocorreu em refluxo de metanol e foi catalisada por Et₃N. Finalmente foi feita a clivagem dos grupos protectores da piperidina **45** por tratamento

com ácido clorídrico concentrado em refluxo de metanol, e a α -1-homonojirimicina **46** foi obtida após eluição através de resina de permuta iónica Dowex (1X8) com o rendimento de 68% no último passo.

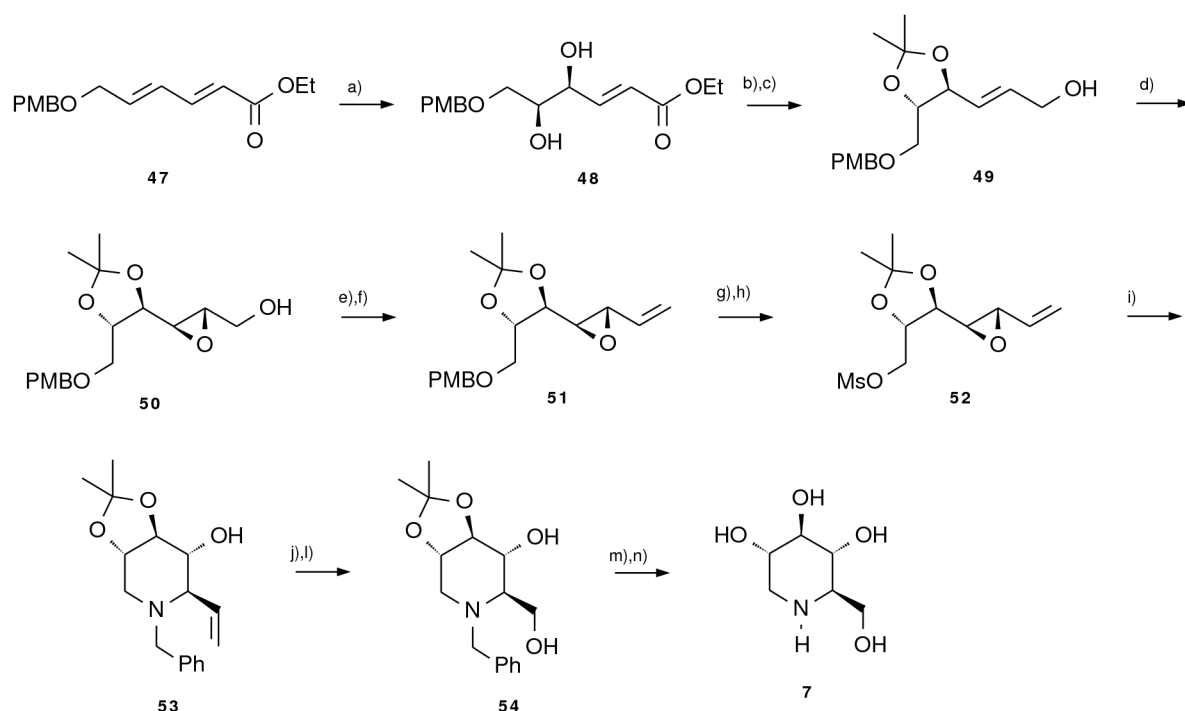


Esquema 1.5: Reagentes e condições reaccionais <1990JCSCC1457> - a) $\text{Et}_2\text{AlNHCH}_2\text{Ph}$, DCM, 70%. b) $\text{PhCH}_2\text{OCOCl}$, Na_2CO_3 aq., DCM, 98%. c) $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{Cl}$, $i\text{-Pr}_2\text{EtN}$, CHCl_3 ; TBAF, THF, 88%. d) $(\text{ClCO})_2$, DMSO, DCM, Et_3N , 98%. e) $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{Br}$, $n\text{-BuLi}$, THF, 84%. f) OsO_4 , NMO, acetona/ H_2O , 90%, (**41**:**42**, 1:2,5) g) TBSCl, imidazola, DMF; MsCl, Et_3N , DCM, 77%. h) H_2 , $\text{Pd}(\text{OH})_2$, MeOH. i) Et_3N , MeOH, Δ , 81% a partir de **43**. j) HCl conc., MeOH, Δ ; Dowex 1X8, 68%.

Utilizando uma metodologia muito semelhante, Somfai <1998TL7173> obteve a 1-desoxinojirimicina **7** partindo do dieno **47** (esquema 1.6). A estratégia de síntese baseia-se na propensão dos epóxidos vinílicos para sofrerem ataques nucleofílicos de aminas regio e estereoselectivos na posição alílica. Somfai previa que a abertura do anel de epóxido por uma amina primária ocorresse por ataque nucleofílico intramolecular com formação de um anel de 6 membros, originando uma piperidina. Com este objectivo, o éster **47** <1988TL4139, 1990CJC404> foi tratado com AD-mix- α <1992JOC2768>¹, ocorrendo a formação do diol **48** com bom rendimento (62%) e com excelente enantioselectividade (97% *ee*). A natureza do grupo éter terminal em **47** foi crucial para a enantioselectividade do passo de dihidroxilação assimétrica <1995JACS10805>. O diol gerado foi protegido na forma de acetal por reacção com 2-metoxipropeno, sendo o grupo

1 AD-mix- α e AD-mix- β são reagentes que estão disponíveis em Sigma-Aldrich Co.

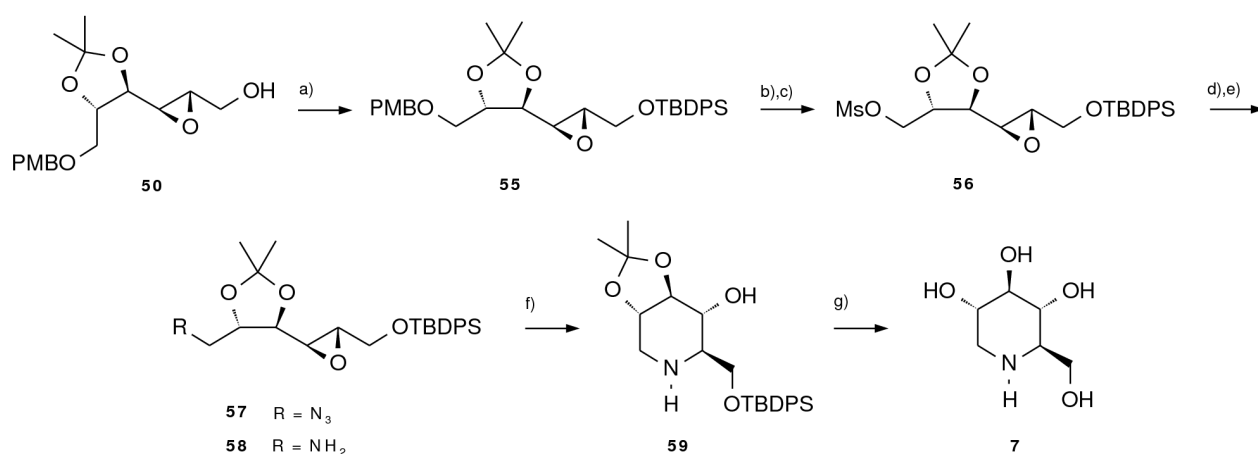
éster reduzido em seguida para originar o álcool **49**. Por epoxidação de Sharpless, utilizando o processo estequiométrico <1990T245>, a dupla ligação foi hidroxilada originando **50**. Para gerar o sistema vinílico necessário à introdução regio e estereoselectiva da amina, o composto **50** foi oxidado a aldeído, seguindo-se a elongação da cadeia por reacção de Wittig. Formou-se o composto **51**. Para preparar a introdução da amina, o éter foi clivado e o álcool formado foi seguidamente mesilado. Por adição de benzilamina em meio ácido e com aquecimento ocorreu a substituição do grupo mesilo pelo grupo amino e ciclização da estrutura aberta, gerando a piperidina **53** com o rendimento de 76%. O grupo vinilo foi transformado em diol por tratamento com OsO₄/NMO, seguido de clivagem oxidativa com NaIO₄. O aldeído foi reduzido com LiAlH₄ originando a 1-desoxinojirimicina protegida **54**. A hidrólise do grupo acetal e a remoção do grupo benzilo por hidrogenação catalítica originou a 1-desoxinojirimicina **7**, num processo em 14 passos, com o rendimento global de 12,5% a partir do dieno **47**.



Esquema 1.6: Reagentes e condições reaccionais <1998TL7173> - **a)** AD-mix- α , *t*-BuOH, H₂O, 62%, 97% *ee*. **b)** 2-metoxipropeno, DMF, 97%. **c)** DIBAL, DCM, -78°C, 93%. **d)** (+)-Di-isopropil tartarato, Ti(O*i*-Pr)₄, Hidroperóxido de *tert*-butil, DCM, -20°C. 80%, >90% *de*. **e)** (COCl₂)₂, DMSO, Et₃N, DCM, -78°C. **f)** Ph₃PCH₂Br, KHMDS, THF, tolueno, 73%. **g)** DDQ, DCM, H₂O, 88%. **h)** MsCl, *i*-Pr₂NET, DCM, 0°C, 88%. **i)** BnNH₂, TsOH, DMSO, 120°C, 76%. **j)** OsO₄, NMO, *t*-BuOH, THF, H₂O; NaIO₄, THF, H₂O. **l)** LiAlH₄, THF, 0°C, 84% (rendimento global de j) e l)). **m)** TFA, MeOH, 87%. **n)** H₂, Pd/C, EtOH, 89%.

Alguns anos mais tarde Somfai reportou uma modificação da síntese anterior <2003T1293>, tendo obtido a 1-desoxinojirimicina **7** em 11 passos, com o rendimento global de 36% a partir do dieno **47** (esquema 1.7). A função álcool do epóxido **50** foi protegida originando-se **55**. A remoção selectiva do grupo *p*-metoxibenzilo foi feita com 2,3-dicloro-5,6-diciano-*p*-benzoquinona (DDQ) e o tratamento subsequente do álcool formado com MsCl deu origem ao mesilato **56**, com um rendimento global de 92% para os dois passos. Surpreendentemente não foi possível fazer reagir

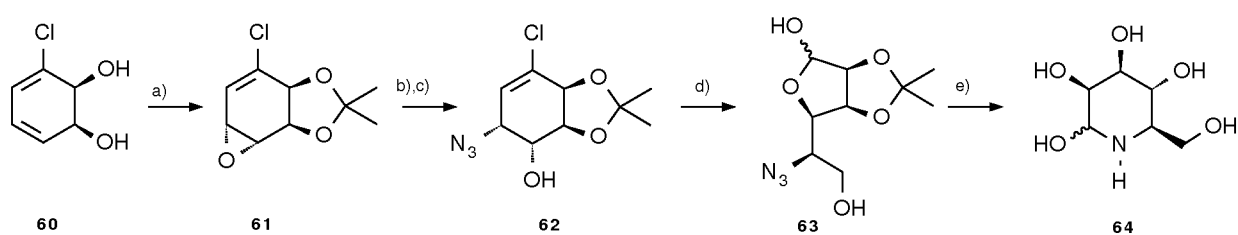
a benzilamina com este substrato. No entanto a azida de sódio provou ser eficiente na substituição nucleofílica do grupo mesilato sem ocorrer abertura do anel de epóxido, originando a azida **57**. A redução da função azida gerou a amina primária **58**, que em refluxo de etanol ciclizou, originando a piperidina **59**. O ataque nucleofílico foi totalmente regioselectivo, podendo ser a selectividade explicada pela preferência na formação do anel de seis membros. Se o ataque da amina ocorresse no outro carbono do anel de epóxido formar-se-ia um sistema bicíclico [3,3,0] menos estável. A remoção dos grupos protectores foi feita com a utilização de HCl concentrado em refluxo de etanol. Formou-se a 1-desoxojirimicina **7** sem perda de rendimento.



Esquema 1.7: Reagentes e condições reaccionais <2003T1293> - a) *t*-BuPh₂SiCl, Et₃N, DMAP, DCM, 97%. b) DDQ, DCM, H₂O, 92%. c) MsCl, *i*-Pr₂EtN, DCM, 100%. d) NaN₃, DMF, 70°C, 91%. e) Ph₃P, THF, H₂O, 83%. f) EtOH, Δ, 100%. g) HCl conc., MeOH, 100%.

1.3.2 SÍNTESE DE MANOJIRIMICINA (MJ), DESOXIMANOJIRIMICINA (DMJ), HOMOMANOJIRIMICINA (HMJ) E DERIVADOS

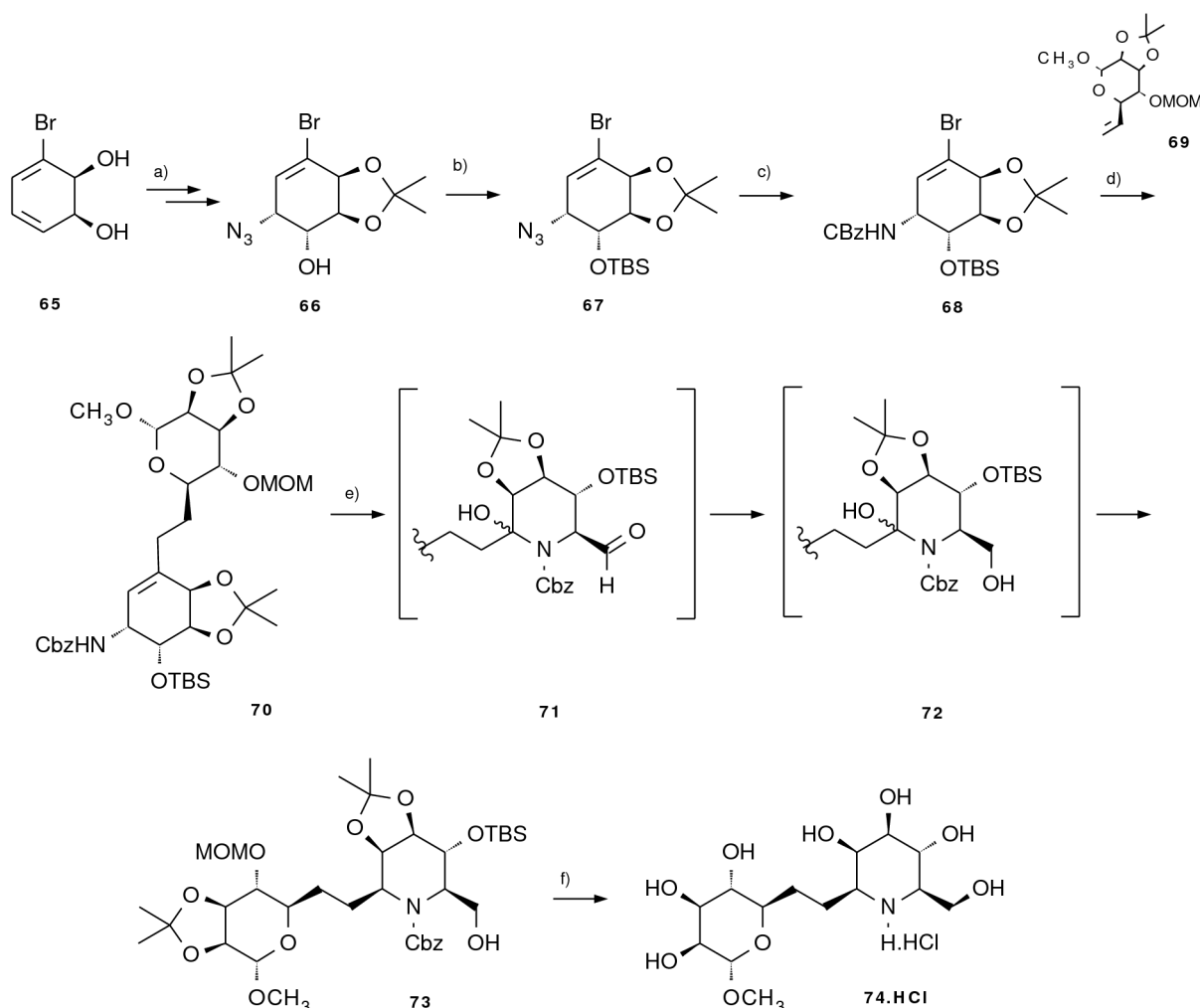
Nos anos 90, Hudlicky reportou <1994JACS5099> a síntese de manojirimicina **64** a partir do diol **60**, obtido por fermentação de clorobenzeno com *Pseudomonas putida* <1999AA35> (esquema 1.8). O composto chave é neste caso o epóxido **61**, que foi obtido por protecção do grupo diol vicinal, por reacção com 2,2-dimetoxipropano e catálise de ácida (TsOH) e epoxidação selectiva com ácido *meta*-cloroperoxibenzóico (*m*-CPBA). A abertura do epóxido com cloreto de lítio, seguida da substituição nucleofílica do lítio por azida originou **62** com um rendimento global de 83%. O tratamento directo do epóxido **61** com azida de sódio levaria à formação de um estereoisómero de **62**, com configuração inversa no carbono ligado directamente à função azida. Por ozonólise da ligação C=C seguida de redução do aldeído formado com NaBH₄ formou-se o biciclo **63**. Finalmente por redução da azida com trimetilfosfina e água, seguida de hidrólise ácida formou-se a manojirimicina **64** num total de 5 passos a partir do clorobenzeno.



Esquema 1.8: Reagentes e condições reaccionais <1994JACS5099> - a) 2,2-Dimetoxipropano, *p*-TsOH, DCM; *m*-CPBA, DCM, 80%. b) Acetoacetato de etilo, LiCl, THF, 91%. c) NaN₃, DMF, 91%. d) O₃, NaHCO₃, MeOH; NaBH₄, 58%. e) Me₃P, THF, H₂O, Δ ; TFA.

Depois da publicação deste trabalho surgiram mais algumas sínteses da manojirimicina e seus derivados a partir de halociclohexadienos. Johnson reportou <1997JACS4856> uma síntese de um aza-*C*-dissacarídeo, em que a unidade de imino-açúcar é a 1-desoximanojirimicina, partindo do (1*S*-*cis*)-3-bromo-3,5-ciclohexadieno-1,2-diol **65** (esquema 1.9), obtido por fermentação do bromobenzeno com *Pseudomonas putida* <1999AA35>. A azida **66** é gerada pelo método reportado por Hudlicky <1994JACS5099> e apresentado anteriormente: protecção do diol sob a forma de acetal, formação do epóxido, abertura do anel de epóxido com cloreto de lítio e tratamento com azida de sódio. A silição do grupo hidroxilo originou o composto **67**. A azida foi reduzida com trifetilfosfina e a amina formada foi protegida sob a forma de carbamato por reacção com cloreto de benziloxycarbonilo com formação de **68**. O derivado do metil α-D-manopiranosídeo **69** foi sujeito à hidroboração com 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (9-BBN) originando o respectivo

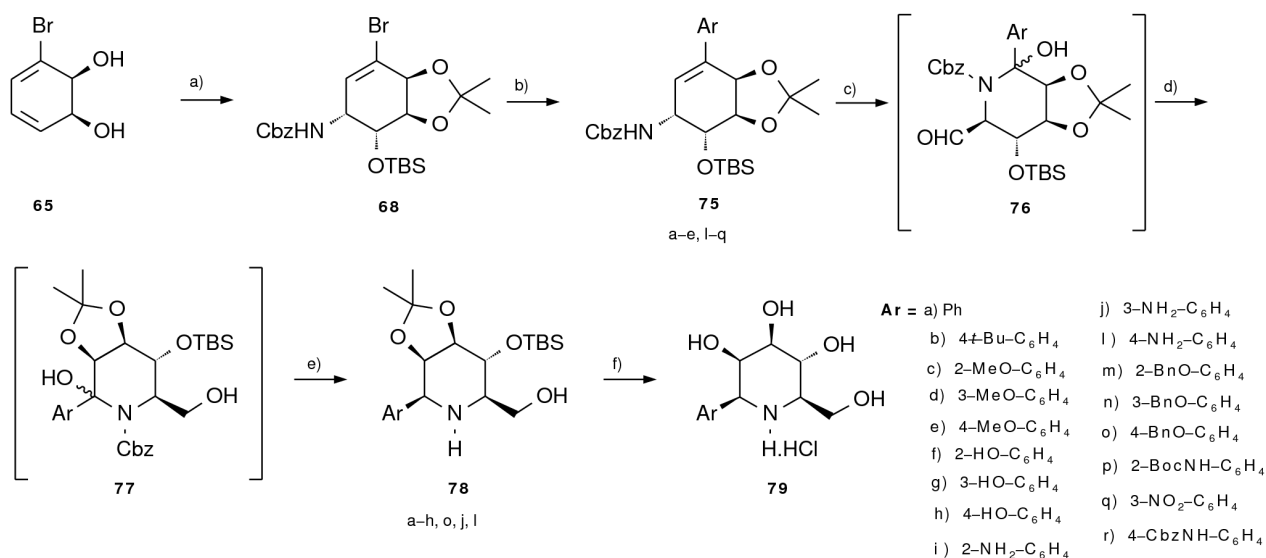
alquilborano. Por acoplamento de Suzuki em presença de catálise de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]PdCl₂ (PdCl₂(dppf)) formou-se **70**. A transformação de **70** no sentido de se conseguir a formação do anel de imino-açúcar ocorreu em três passos. Primeiro fez-se a ozonólise da ligação dupla, seguida de tratamento com dimetilsulfureto. Formou-se o aldeído **71**, que está em equilíbrio com o ceto-amino-aldeído de cadeia aberta. A redução selectiva do aldeído foi obtida por tratamento com NaBH₃CN a pH 4, originando o álcool **72**, também em equilíbrio com a sua forma aberta. Por hidrogenação catalítica de **72** (H₂, Pd/C, MeOH) obteve-se o aza-C-dissacarídeo protegido **73**. O sal de hidrocloreto de **74** foi então obtido por hidrólise ácida com HCl 6M a partir de **73**.



Esquema 1.9: Reagentes e condições reaccionais <1997JACS4856> - **a**) 2,2-Dimetoxipropano, *p*-TsOH, DCM. **ii**) *m*-CPBA, DCM. **iii**) LiCl, MeNO₂, THF, 88%. **iv**) NaN₃, DMF, 60°C, 76%. **b**) TBSCl, imidazola, DMF, 50°C, 99%. **c**) **i**) Ph₃P, THF; H₂O. **ii**) CbzCl, NaHCO₃, EtOAc, 99% (a partir de **67**). **d**) **i**) 9-BBN, THF. **ii**) K₃PO₄, [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno] PdCl₂, DMF, 89%. **e**) **i**) O₃, DCM:MeOH (1:1), Me₂S. **ii**) NaBH₃CN, solução tampão pH 4 (AcOH/NaOAc), THF. **iii**) H₂ (2.8 bar), Pd/C, MeOH, 53% (a partir de **70**). **f**) 6N HCl, MeOH, 83%.

Na continuação do seu trabalho, Johnson reportou <1997JOC6046> a síntese de várias β-C-1-aryl-1-desoximanojirimicinas a partir do composto **68** representada no esquema 1.10. O acoplamento do brometo de vinilo com ácidos arilborónicos, por reacção de acoplamento cruzado catalisada por paládio, deu origem às olefinas **75**. Estas olefinas sofreram ozonólise originando o

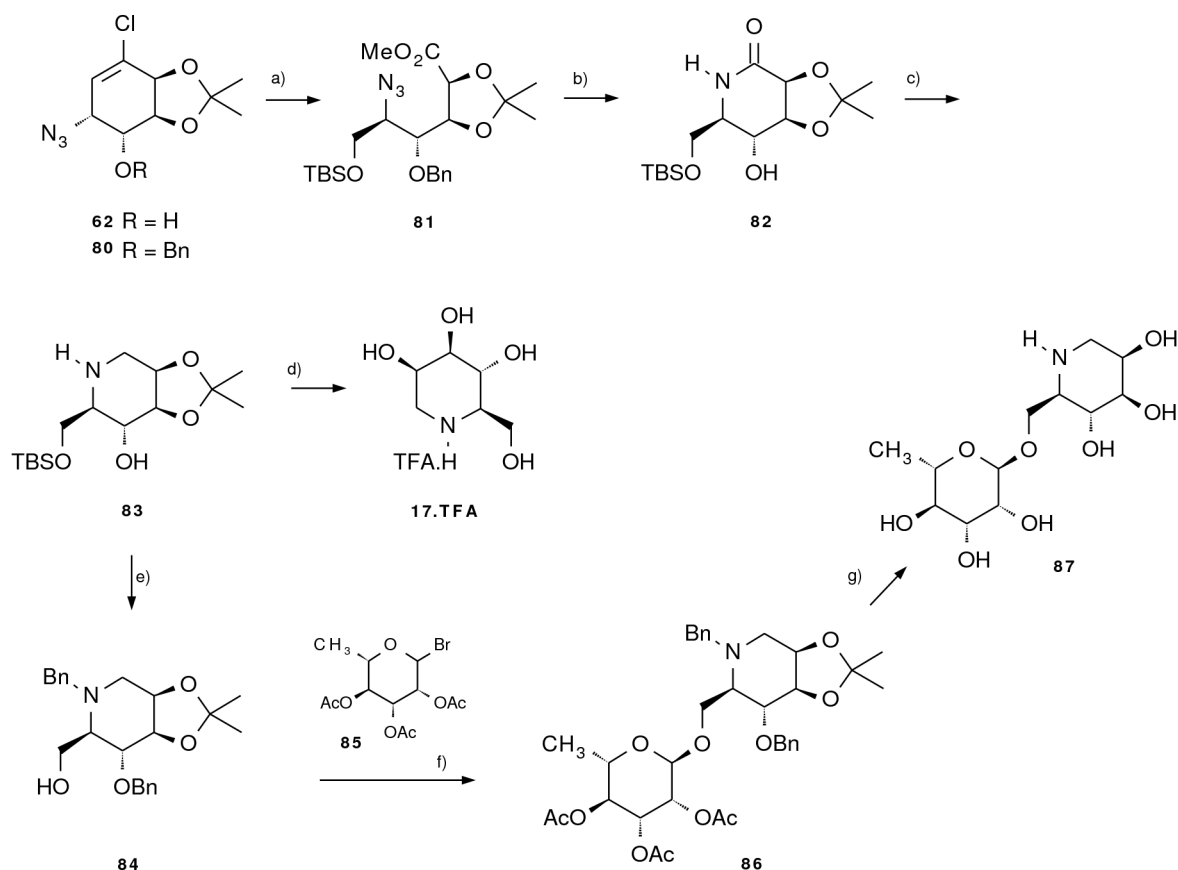
intermediário **76**, em equilíbrio com a sua forma aberta. Por redução selectiva da função aldeído com NaBH_3CN a pH 4 obteve-se o álcool **77**. Por hidrogenação catalítica o álcool **77** deu origem ao imino-açúcar protegido **78**, que foi posteriormente transformado no hidrocloreto de β -C-1-aryl-1-desoximanojirimicina **79** por hidrólise do acetal com HCl em THF.



Esquema 1.10: Reagentes e condições reaccionais <1997JOC6046> - a) Procedimento reportado <1997JACS4856>. b) $\text{ArB}(\text{OH})_2$, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, Na_2CO_3 2M aq., THF, Δ . c) O_3 , DCM/MeOH 1:1, DMS. d) NaBH_3CN , AcOH aq./NaOAc (tampão pH 4), THF. e) H_2 (2,8 bar), Pd/C, MeOH, 82-99%. f) HCl 6N, THF.

Seguindo o método de Hudlicky para a preparação da azida **62**, Banwell reportou <2003OBC2035> a síntese da 1-desoximanojirimicina **17** e a síntese do aza-C-dissacarídeo **87** derivado da 1-desoximanojirimicina, apresentadas no esquema 1.11. A protecção do grupo hidroxilo em **62** com brometo de benzilo originou o éter benzílico **80**. Por ozonólise da ligação dupla, seguida de redução do aldeído resultante a álcool e protecção do álcool com TBSCl formou-se o composto **81**. Por hidrogenação catalítica **81** e ciclização formou-se a lactama **82**. A reacção de **82** com o complexo de borano-dimetilsulfureto seguida de clivagem catalítica com paládio em metanol originou a piperidina **83**. Por hidrólise ácida a piperidina **83** originou a 1-desoxinojirimicina **17** na forma de sal do ácido trifluoroacético.

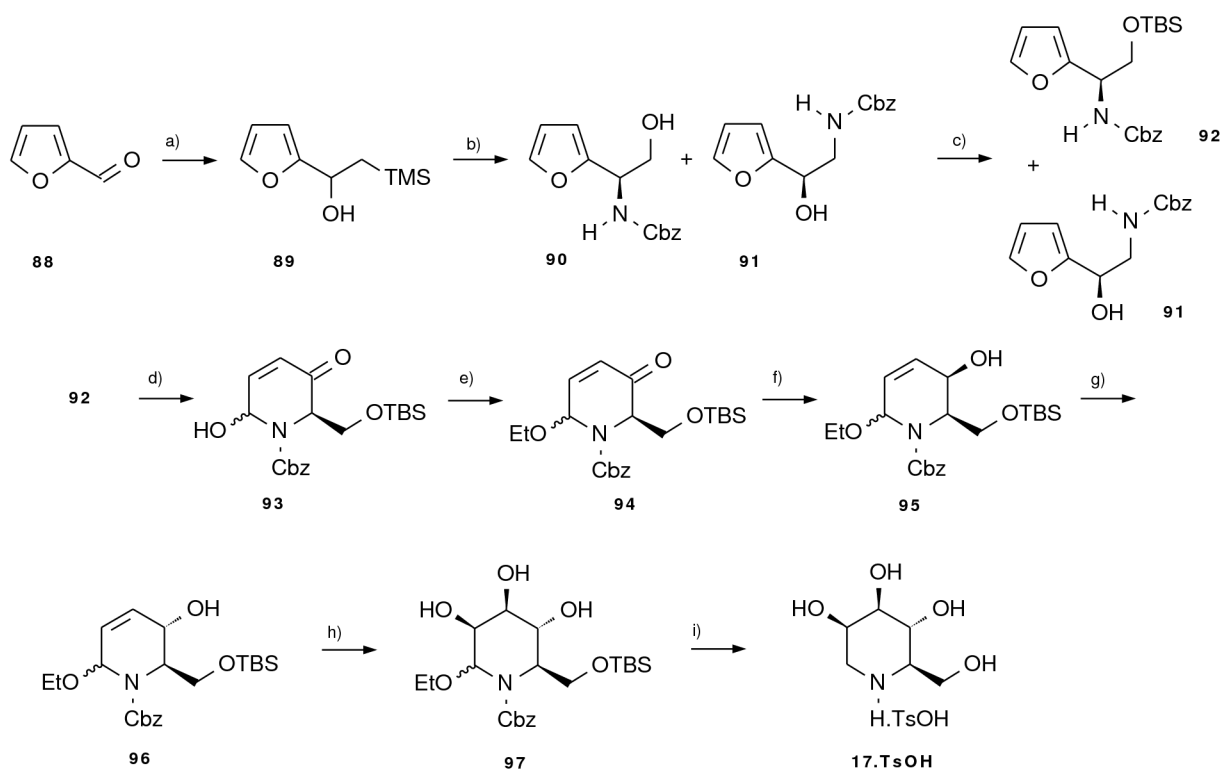
A piperidina **83** foi também utilizada como precursor na preparação de 6-O- α -L-ramnopiranosil-1-desoximanojirimicina **87**. Após protecção dos grupos amina e álcool livres em **83** com brometo de benzilo, seguiu-se a clivagem do grupo sililo com TBAF formando-se o álcool **84**. Por condensação deste álcool com o brometo de L-ramnopiranosilo **85**, na presença de triflato de prata <2001SL1751>, originou-se **86**. A remoção faseada dos grupos protectores, primeiro com TFA para hidrolisar o grupo acetal, depois com metóxido de sódio para remover os grupos acilo e finalmente hidrogenação catalítica para fazer a remoção dos grupos benzilo, deu origem ao aza-C-dissacarídeo **87**.



Esquema 1.11: Reagentes e condições reaccionais <2003OBC2035> - **a)** i) O₃, piridina, MeOH; NaBH₄. ii) TBSCl, imidazola, DCM, 89% (a partir de **80**). **b)** H₂ (1 bar), Pd/c, EtOAc, 86%. **c)** BH₃.SMe₂, THF; Pd/C, MeOH, 73%. **d)** TFA, H₂O. **e)** i) BnBr, KI, NaH, THF. ii) TBAF, THF, 89% (a partir de **83**). **f)** AgOTf, peneiros moleculares 4Å, DCM, 87%. **g)** i) TFA, DCM. ii) NaOMe, MeOH. iii) H₂ (1 bar), Pd/C, EtOH, 80% (a partir de **86**).

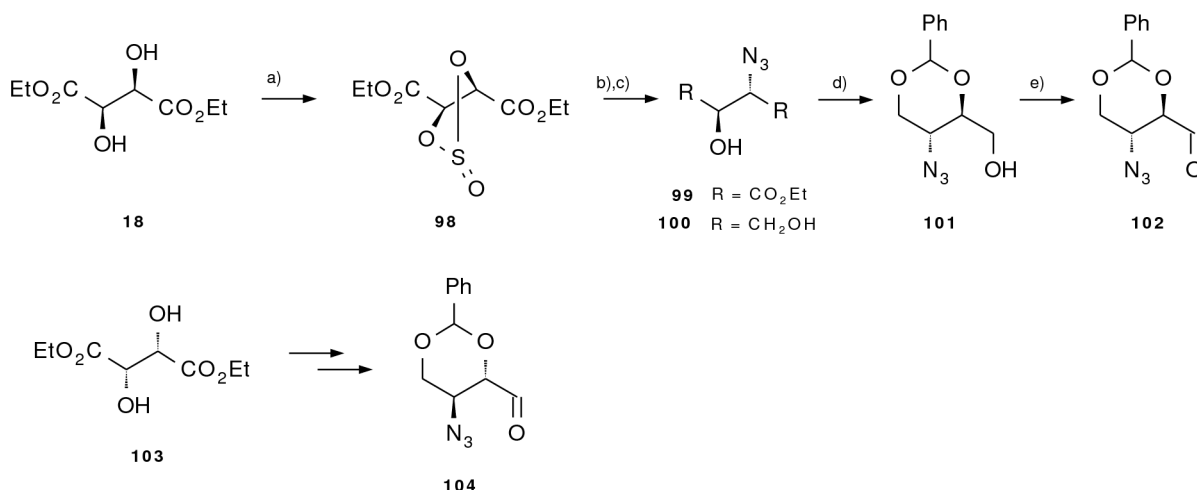
Com uma abordagem diferente O'Doherty sintetizou também <2001OL401> a 1-desoximanojirimicina partindo do furfural (**88**) (esquema 1.12). Por adição de TMSCH₂MgCl ao furfural **88** obteve-se o álcool **89**, que foi sujeito ao tratamento com solução aquosa de HCl. O vinilfurano obtido sofreu depois uma amino-hidroxilação assimétrica, utilizando a metodologia proposta por Sharpless <1996ACIEE2813>. Formou-se a mistura de regioisómeros **90** e **91** na proporção 1:2. Estes isómeros foram facilmente separados por cromatografia depois da silição selectiva do álcool **90**. O furano **92** foi isolado com rendimento de 21% e 86% *ee*. O furano **92** foi tratado com *m*-CPBA sofrendo um rearranjo de aza-Achmatowicz <1977ChR165> para dar origem ao hemiaminal **93** que foi posteriormente transformado no etilaminal **94** por tratamento com trietilortoformiato. A função cetona do composto **94** foi reduzida utilizando as condições descritas por Luche <1978JACS2226> originando **95**. A estereoquímica do álcool **95** não é adequada para a obtenção da desoximanojirimicina pretendida, particularmente a configuração do carbono ligado ao grupo OH. O álcool **95** foi no entanto transformado no seu epímero, **96**, utilizando as condições descritas por Mitsunobu. A dihidroxilação de **96** com OsO₄/NMO gerou o precursor directo da desoximanojirimicina **97** a partir do qual, após hidrogenação catalítica na presença de ácido tosílico, se originou a 1-desoximanojirimicina **17** na forma de sal do ácido

tosílico.



Esquema 1.12: Reagentes e condições reaccionais <2001OL401> - **a)** TMSCH₂MgCl, Et₂O, 0°C→ta, 90%. **b)** i) HCl 1M aq., Et₂O; ii) CbzNHCl, NaOH, t-BuOCl, (DHQ)₂PHAL, OsO₄, t-BuOH. **c)** TBSCl, Et₃N, DMAP, DCM, 21% para **92**, 40% para **91**. **d)** m-CPBA, DCM, 0°C, 87%. **e)** (EtO)₃CH, TsOH, DCM, 87%. **f)** NaBH₄, CeCl₃, DCM, -78°C, 86%. **g)** i) PPh₃, DEAD, ácido *p*-nitrobenzóico, THF, 0°C, 84%; ii) Et₃N, MeOH, 94%. **h)** OsO₄, NMO, DCM, 0°C, 92%. **i)** H₂, Pd/C, MeOH, TsOH, 94%.

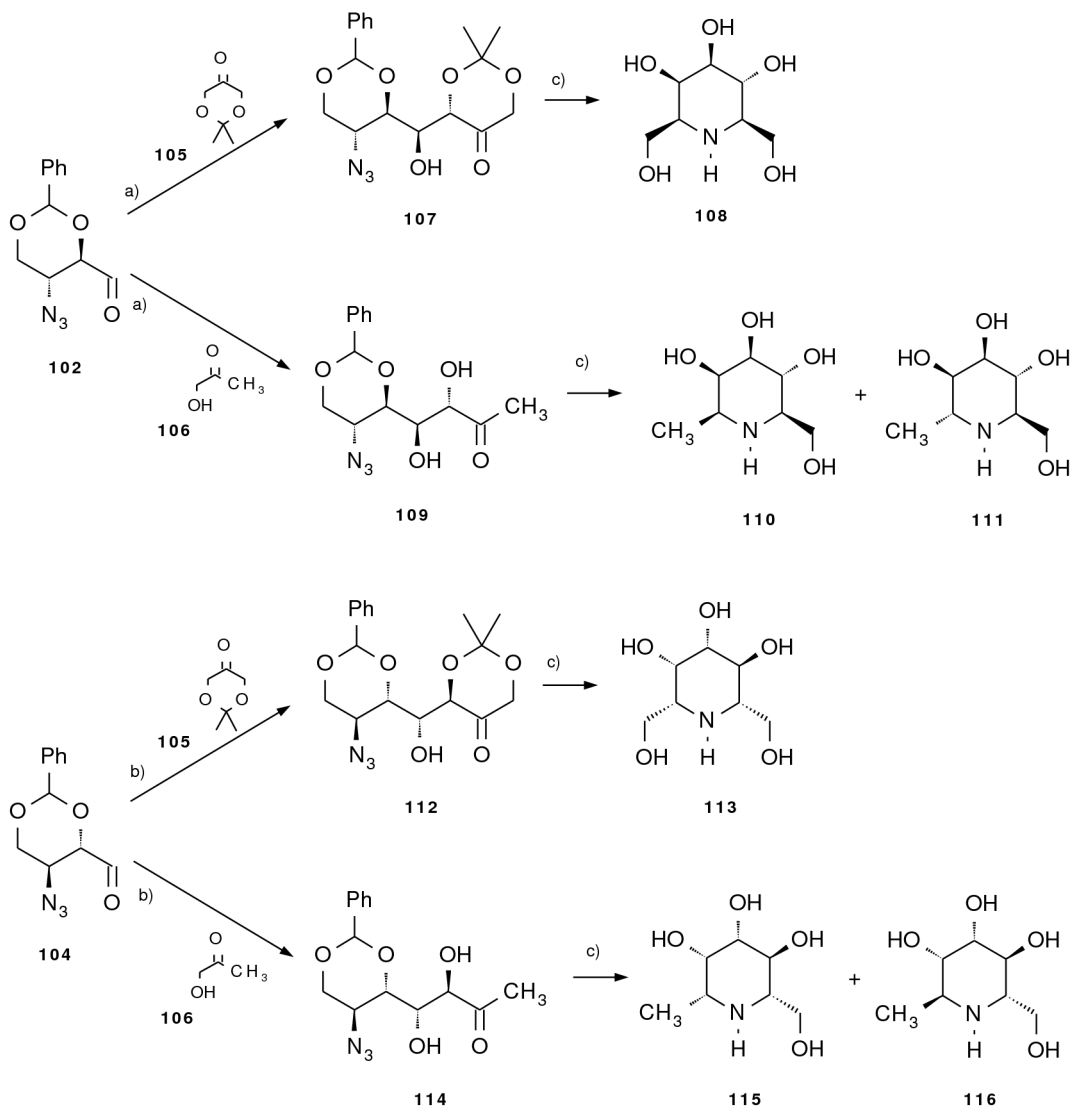
Mais recentemente Fernández-Mayoralas reportou uma outra abordagem para a síntese de uma variedade de imino-açúcares <2006JOC6258> a partir de L- e D-tartaratos, usando ambos os enantiómeros da prolina como catalisadores. A reacção do L-(+)-tartarato dietílico **18** com cloreto de tionilo resultou na formação do sulfito cíclico **98** <2000T7051>. Por ataque nucleofílico da azida ao sulfito **98** seguida da redução dos grupos éter com NaBH₄/LiCl originou-se o azido-triol **100**. A reacção deste triol com α,α-dimetoxitolueno, na presença de catálise com ácido tosílico deu origem ao acetal **101**. Finalmente a oxidação do grupo álcool em **101** para gerar o aldeído **102** foi feita utilizando 2,2,6,6-tetrametil-1-piridiniloxi (TEMPO). O aldeído **104**, enantiómero de **102**, foi obtido utilizando a mesma sequência de reacções, partindo do D-(-)-tartarato de dietilo **103**.



Esquema 1.13: Reagentes e condições <2006JOC6258> - a) SOCl_2 , Et_3N , DCM, 100%. b) NaN_3 , DMF, 70%. c) NaBH_4 , LiCl , EtOH , 63%. d) α,α -Dimetoxitolueno, *p*-TsOH, MeCN, 45%. e) TEMPO, Ácido tricloroisocianúrico, DCM, 60%.

O passo determinante nesta metodologia é a condensação aldólica, catalisada pela prolina, dos aldeídos anteriores com as cetonas **105** e **106** (esquema 1.14). A reação do aldeído **102** com a cetona **105**, catalisada por L-prolina, originou o aldol **107** com 70% de rendimento e *de* >20:1. Da mesma forma a condensação do aldeído **102** com a cetona **106**, catalisada por L-prolina, originou o aldol **109** com 65% de rendimento e *de* >20:1. Por seu lado, fazendo reagir o aldeído **104**, enantiômero de **102**, com as cetonas **105** e **106** na presença de D-prolina, obtiveram-se os compostos **112** e **114** respectivamente, enantiômeros dos aldóis **107** e **109** anteriormente obtidos, e também com o mesmo excesso diastereomérico. Cada um dos aldóis obtidos (**107**, **109**, **112** e **114**) foi hidrogenado na presença de Pd/C para originar os respectivos imino-açúcares: β -1-homo-D-manojirimicina **108**; β -1-homo-D-galactonojirimicina **113**¹; uma mistura de α - e β -1-C-metil-1-desoxi-D-manojirimicinas **111** e **110** (numa proporção de 1:6) e uma mistura de α - e β -1-C-metil-1-desoxi-L-manojirimicinas **116** e **115** (na proporção de 1:6).

1 Nota sobre nomenclatura: a cada um dos 1-homo imino-açúcares é sempre possível atribuir dois nomes diferentes. O composto **113** também poderia ser designado β -1-homo-L-manojirimicina. No entanto, segundo as recomendações da IUPAC para a nomenclatura de hidratos de carbono <1996PAC1919>, regra 2-Carb-2.2.3, a designação D-galacto é preferencial por designar um açúcar de série D.

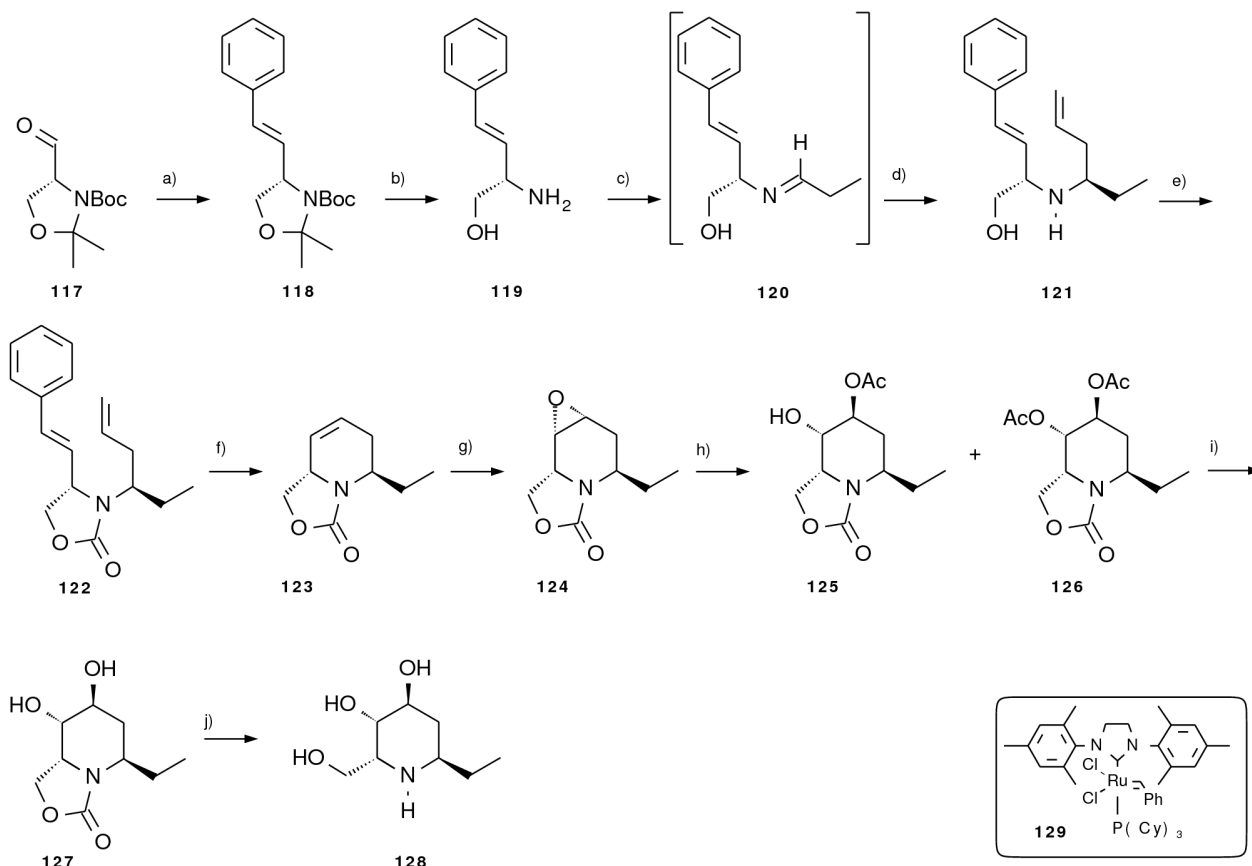


Esquema 1.14: Reagentes e condições reaccionais <2006JOC6258> - a) L-Prolina (30% mol), DMF. b) D-Prolina (30% mol), DMF. c) H₂ (3,15bar), Pd/C, MeOH/HCl.

1.3.3 SÍNTESE DE ADENOFORINA E DERIVADOS

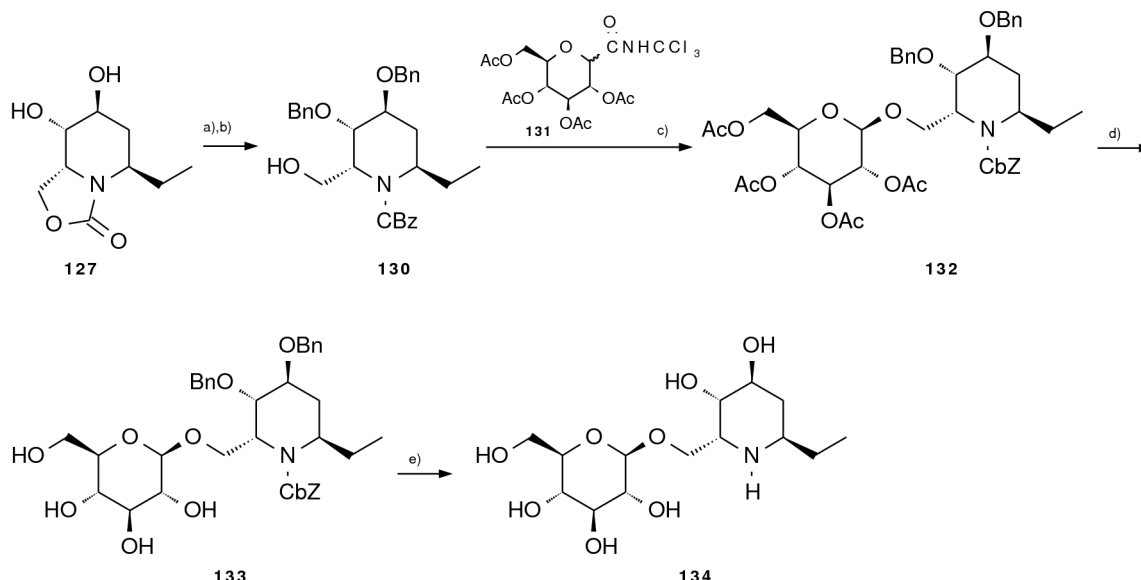
Lebreton sintetizou <2004JOC1497> a 5-desoxiadenoforina partindo do enantiómero de aldeído de Garner **117**, derivado da D-serina <1987JOC2361, 1994S31>, como representado no esquema 1.15. O aldeído **117** foi convertido na olefina **118** por reacção de Horner-Wadsworth-Emmons. Por hidrólise ácida dos grupos protectores gerou-se o amino-álcool **119**. A reacção desta amina com propanal originou a imina **120**, que foi posteriormente tratada com brometo de alilmagnésio para gerar o composto dietilénico **121**, como uma mistura de diastereómeros na razão de 87:13. A introdução do grupo estireno no primeiro passo desta sequência (**117**→**118**) é importante para aumentar a selectividade da introdução do grupo alilo <1998JOC9904, 2003OL1447>. A estereoquímica de **121** não foi determinada mas foi assumida a configuração *trans* com base em produtos de reacções semelhantes <2003TL527>. Antes de submeter a estrutura a condições de RCM (Ring-Closing Metathesis) fez-se reagir o composto **121** (na forma de mistura diastereoisomérica) com carbonizara (CDI) para proteger o grupo amina. As aminas livres não são compatíveis com este tipo de reacções¹. O derivado foi submetido a condições de RCM. A reacção ocorreu na presença do catalisador de Grubbs de segunda geração **129** levando à formação da tetrahidropiridina **123**. O isómero minoritário *cis*, formado aquando da adição de brometo de alilo, foi separado nesta fase. A epoxidação de **123** com *m*-CPBA originou o epóxido **124** com boa diastereoselectividade (9:1), sendo possível remover o isómero minoritário por cromatografia. A abertura do epóxido com ácido acético originou uma mistura do monoacetato **125** e do diacetato **126**. O tratamento da mistura com carbonato de potássio em metanol deu origem ao diol **127**. Finalmente por abertura do anel de oxazolidinona com hidróxido de sódio em metanol gerou-se a 5-desoxiadenoforina **128**.

1 Para mais informações sobre reacções de RCM de compostos com azoto: <1993JACS9856, 1999AA75, 1999JOC8275, 2001TL3013, 2001TA1807, 2003ACIE308, 2003EJOC3693, 2003EJOC4518>.



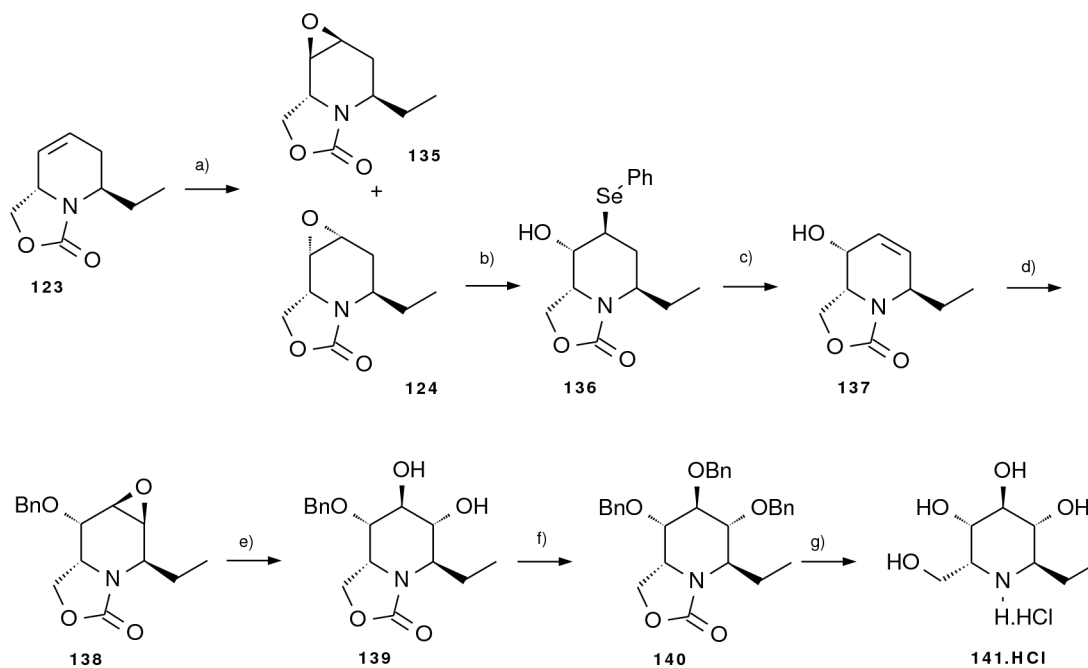
Esquema 1.15: Reagentes e condições reaccionais <2004JOC1497> - **a)** EtO₂POCH₂Ph, *n*-Butillítio, THF, -78°C, 75%. **b)** HCl conc., MeOH, Δ, 98%. **c)** Propanal, MgSO₄, THF, ta. **d)** CH₂=CHCH₂MgBr, THF, Et₂O, -78°C, 87% (a partir de **119**), 87(cis)/13(trans). **e)** CDI, Et₃N, DCM, 86%. **f)** Catalisador de Grubbs **129**, DCM, 0,005M, Δ, separação cromatográfica, 83% *cis*, 11% *trans*. **g)** *m*-CPBA, DCM, 0°C, 86%. **h)** AcOH, 100°C, 79% **125**, 10% **126**. **i)** K₂CO₃, MeOH, ta, 95%. **j)** NaOH 8N, MeOH, 95°C, 88%.

No mesmo trabalho <2004JOC1497> Lebreton reportou a síntese de um aza-C-dissacarídeo derivado da 5-desoxiadenoforina (esquema 1.16). O composto precursor **127** foi protegido por reacção com 2 equivalentes de BnBr, seguindo-se depois a abertura do anel da oxazolidinona, com hidróxido de sódio em refluxo de metanol. Formou-se um amino-álcool cuja função amina foi protegida por reacção com cloroformiato de benzilo originando **130**. A condensação de **130** com o derivado da glucose **131** (tricloroacetamidato de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- α -D-glucopiranosilo <1986ACIEE212>), ocorreu com catálise de BF₃ a -20°C. Embora o rendimento seja baixo, a condensação ocorreu de forma estereoselectiva, obtendo-se apenas o composto **132**. A remoção selectiva dos grupos acetilo, primeiro com carbonato de potássio em refluxo de metanol, seguida de hidrogenação catalítica com a consequente remoção dos grupos benzilo, originou a 1-*O*- β -D-glucopiranosil-5-desoxiadenoforina **134**.



Esquema 1.16: Reagentes e condições reaccionais <2004JOC1497> - a) NaH, BnBr, DMF, 0°C, 93%. b) i) 8N NaOH, MeOH, Δ, ii) CbzCl, DCM, 0°C, 74%. c) BF₃.Et₂O, DCM, -20°C, 39%. d) K₂CO₃, MeOH, THF, H₂O, ta, 98%. e) H₂, Pd(OH)₂, MeOH, DCM, ta, 98%.

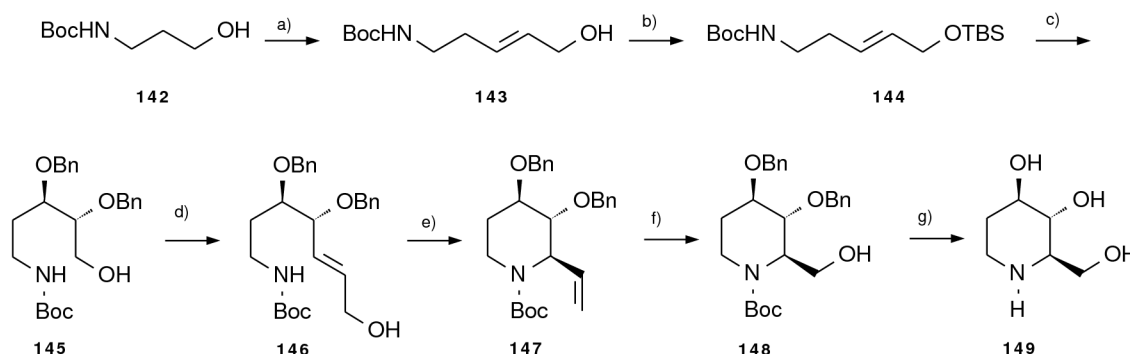
Alguns anos mais tarde o mesmo autor desenvolveu uma estratégia sintética <2007EJOC4888> para a obtenção da Adenoforina **141**, partindo também do enantiómero do aldeído de Garner **117** (esquema 1.17). A epoxidação da tetrahydropiridina **123**, obtida seguindo o esquema reaccional apresentado anteriormente (esquema 1.15), com dimetildioxirano originou uma mistura dos epóxidos **124** e **135** na proporção de 81:19. Esta mistura foi facilmente separada por cromatografia, obtendo-se o composto **124** com rendimento de 60%. A abertura regioselectiva do anel de epóxido foi efectuada com um complexo de selénio e boro, gerado *in-situ*, tendo-se obtido o álcool **136** como único isómero, com rendimento de 72% depois de purificação. A oxidação de **136** com peróxido de hidrogénio em água originou o álcool alílico **137** por eliminação de ácido fenilselénico. A epoxidação deste composto foi efectuada em dois passos. Inicialmente foi feita a protecção do álcool primário com brometo de benzilo. Este passo é necessário uma vez que a epoxidação de alcoóis alílicos com *m*-CPBA origina preferencialmente o epóxido *cis*. A protecção do grupo hidroxilo permitiu a obtenção selectiva do epóxido *trans* **138** contaminado com 2% do epóxido *cis*. A abertura do anel de epóxido foi efectuada por reacção com ácido sulfúrico numa mistura de água/dioxano. Formou-se **139**. A protecção dos grupos álcool com brometo de benzilo permitiu otimizar o processo de purificação. Submetendo o composto **140** a hidrólise básica por tratamento com hidróxido de sódio em refluxo de metanol foi hidrolisado o anel de oxazolidinona. Por hidrogenação catalítica em meio ácido foram removidos os grupos benzilo. Obteve-se assim a Adenoforina **141** na forma de hidrocloreto.



Esquema 1.17: Reagentes e condições reaccionais <2007EJOC4888> - **a)** DMDO, acetona, ta, **124**: 60%. **b)** Ph_2Se_2 , NaBH_4 , EtOH, ta, 72%. **c)** H_2O_2 aq. 50%, THF, ta, 63%. **d)** i) BnBr , NaH , THF, ta. ii) *m*-CPBA, DCM, ta, 60% (para os dois passos). **e)** 1M H_2SO_4 , H_2O /dioxano 1:1, 80°C. **f)** BnBr , NaH , DMF, ta, 60% (a partir de **138**). **g)** i) 8M NaOH , MeOH, 95°C, 76%. ii) H_2 , HCl , $\text{Pd}(\text{OH})_2$, EtOH, ta, quantitativo.

1.3.4 SÍNTESE DE FAGOMINA, ISO FAGOMINA E DERIVADOS

Hirai reportou <2007TA852> a síntese da fagomina apresentada no esquema 1.18, partindo do 2-aminopropanol. A função amina do aminopropanol foi protegida por tratamento com dicarbonato de di-*tert*-butilo na presença de trietilamina. Obteve-se **142** com 89% de rendimento. O composto **42** por oxidação de Swern originou o aldeído correspondente. O álcool alílico **143** foi obtido por reacção de Horner-Wittig, seguida de redução do grupo éster com DIBAL, com rendimento global de 83% a partir de **142**. O grupo álcool foi depois protegido por reacção com cloreto de *tert*-butildimetilsilano, tendo-se obtido o enol-éter **144**. A unidade alílica em **144** foi sujeita às condições de dihidroxilação catalítica de Sharpless originando-se o diol respectivo que foi protegido por reacção com brometo de benzilo. A posterior hidrólise do grupo sililoxi foi catalisada por ácido tosilico, originando-se o álcool **145**. O rendimento da sequência reaccional a partir de **144** até à formação de **145** foi de 29% e 73% *ee*. A oxidação do álcool primário de **145** com ácido iodoxibenzóico (IBX) <2001ACIE2812>, seguida de alongação da cadeia carbonada por reacção de Horner-Wittig, origina um éster α,β -insaturado, que foi reduzido com DIBAL gerando o álcool **146**. A ciclização de **146** originou o composto **147** com rendimento de 90% por catálise com $\text{PdCl}(\text{MeCN})_2$ ¹. A ozonólise deste composto, seguida do tratamento com NaBH_4 resultou na obtenção do álcool **148**. Por clivagem selectiva dos grupos protectores, primeiro com ácido clorídrico para hidrolizar o grupo *tert*-butoxicarbonilo, e depois por hidrogenação catalítica para remoção dos grupo benzilo, obteve-se a fagomina **149**.



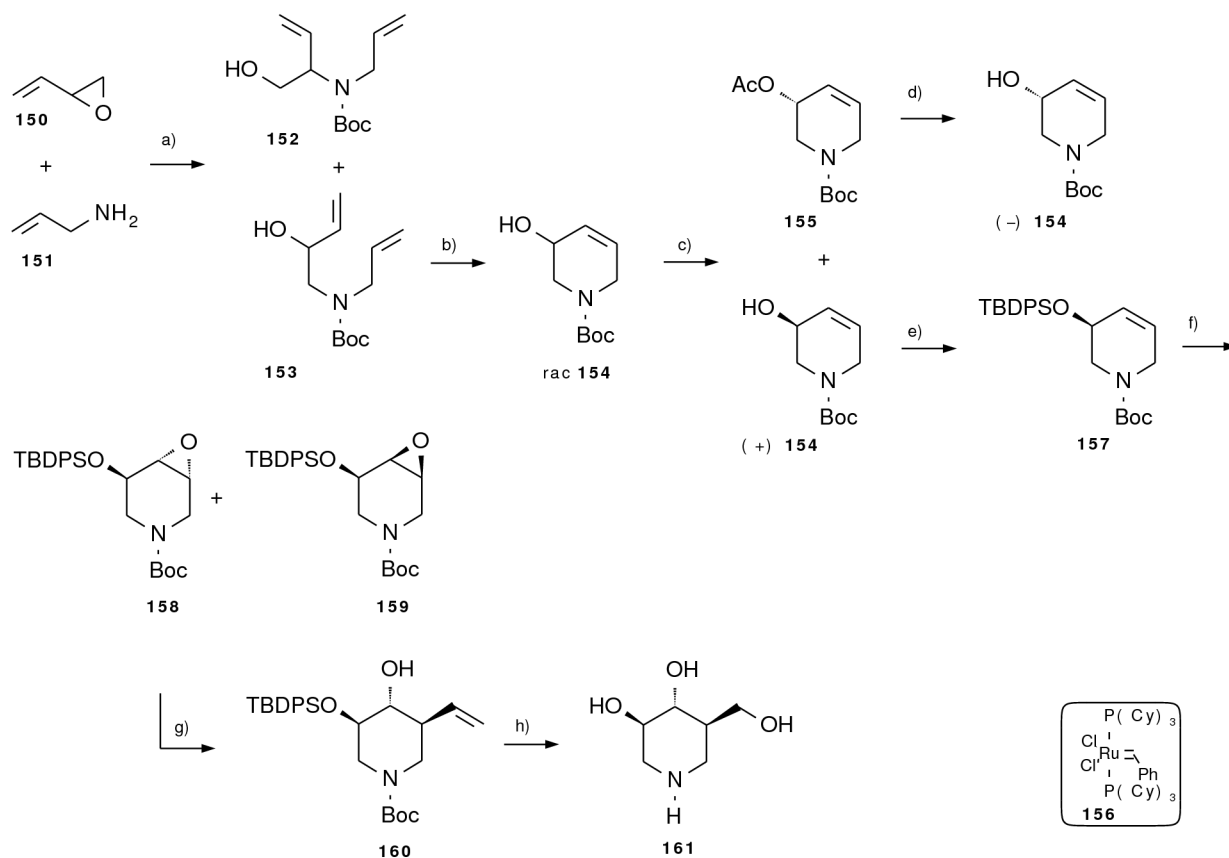
Esquema 1.18: Reagentes e condições reaccionais <2007TA852> - **a)** i) $(\text{COCl})_2$, DMSO, Et_3N , DCM. ii) $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, NaH, THF, -78°C . iii) DIBAL, THF, -78°C , 83% (três passos). **b)** TBSCl, imidazola, DMF, 89%. **c)** i) AD-mix- β , $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}_2$, *t*-BuOH/ H_2O . ii) BnBr, NaH, Bu_4NI , THF. iii) *p*-TsOH, MeOH, 29% (três passos). **d)** i) IBX, THF/DMSO. ii) $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, NaH, THF. iii) DIBAL-H, THF, -78°C , 40% (três passos). **e)** $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$, THF, ta, 90%. **f)** O_3 , DCM/MeOH (1:4), -78°C ; NaBH_4 , -78°C , 80%. **g)** i) HCl aq., MeOH, 70°C , 64%. ii) H_2 , Pd-C, AcOH, 87%.

1 Estas reacções de ciclização catalisadas por Pd(II) têm sido desenvolvidas por Hirai e seus colaboradores. Para mais referências consultar <1992TL7893, 1994CL21, 1997CL221, 1997JOC776, 1998TL5971, 2000OL2427>

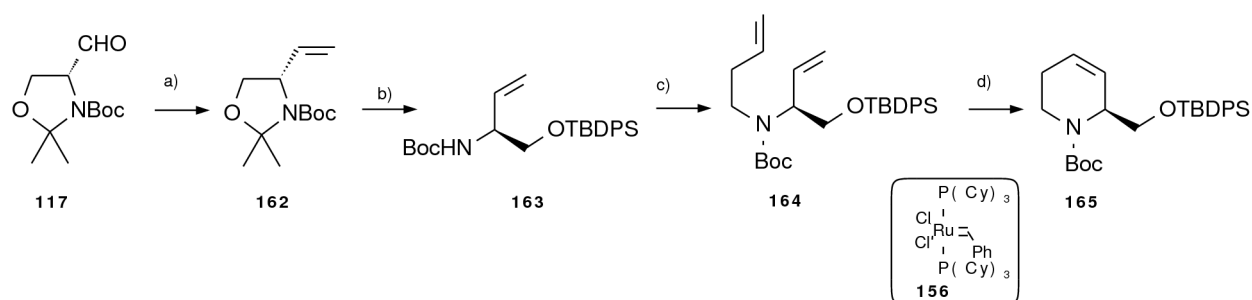
Takahata sintetizou <2004TL7053, 2005JOC5207> a isofagomina **161** partindo do 2-viniloxirano **150** e da alilamina **151** (esquema 1.19). A abertura selectiva do anel de epóxido ocorreu por ataque nucleofílico da amina **151**. A amina secundária produzida foi protegida com Boc, formando-se a mistura de isómeros **153** e **152** na proporção de 3,3:1. Depois de separação, o dieno **153** foi posto a reagir com o catalisador de Grubbs **156** originando-se a tetrahidropiridina **154**. Este composto, obtido como uma mistura racémica, foi tratado com a lipase *Pseudomonas capacia*, imobilizada em partículas de cerâmica, seguindo o método reportado por Ogasawara <2000S521> Formou-se o acetato **155**, que foi isolado juntamente com o álcool (+)-**154**, com rendimentos de 49% e 48%, respectivamente, depois de separação cromatográfica. A hidrólise enzimática de **155**, utilizando a mesma lipase, originou o álcool enantiómero (-)-**154** com o rendimento de 98%. O álcool (+)-**154** foi inicialmente protegido com TBDPSCl. A epoxidação de **157** foi efectuada por tratamento com (trifluorometil)metildioxirano, gerado *in situ* a partir da trifluoroacetona e Oxone, tendo-se obtido o composto pretendido **158**, com o rendimento de 72%, conjuntamente com o isómero **159** com 17% de rendimento. A abertura do epóxido ocorreu com iões cuprato $(\text{CH}_2=\text{CH})_2\text{CuCNLi}_2$ <1984T5005> na presença de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Obteve-se **160**. O tratamento da ligação dupla em **160** com OsO_4 , seguido da clivagem oxidativa do diol obtido com NaIO_4 originou o aldeído, que foi reduzido a álcool por tratamento com borohidreto de sódio. A clivagem dos grupos protectores originou finalmente a isofagomina **161**.

Takahata já tinha reportado anteriormente <2003JOC3603, 2001TA817> uma síntese de todos os isómeros da fagomina a partir do enantiómero do aldeído de Garner **117**, obtido a partir da D-serina <1999OS64> (esquema 1.20). A reacção deste composto com iodeto de metiltrifenilfosfónio, na presença de bis(trimetilsilil)amida de sódio, originou a olefina **162**. A hidrólise do anel de oxazolidina com ácido tosílico, seguida da protecção do grupo álcool com TBDPSCl originou **163**. A alquilação directa deste composto com 4-bromo-1-buteno mostrou-se infrutífera¹. No entanto a alquilação foi possível depois da clivagem do grupo Boc com ácido trifluoracético. A amina livre reage com 4-bromo-1-buteno na presença de K_2CO_3 em acetonitrilo. A amina secundária foi protegida por reacção com dicarbonato de di-*tert*-butilo, obtendo-se **164** com o rendimento global de 60%. Por reacção de RCM, utilizando o catalisador de Grubbs **156** <1998T4413>, originou-se a tetrahidropiridina **165** com o rendimento de 97%. Esta tetrahidropiridina foi utilizada por Takahata como ponto de partida para a síntese dos isómeros da fagomina.

1 Condições reaccionais testadas: i) NaH, DMF, 60°C; KOH. ii) cat *n*-ButNI, THF, Δ . iii) KOH, 18-coroa-6-éter, THF, Δ .



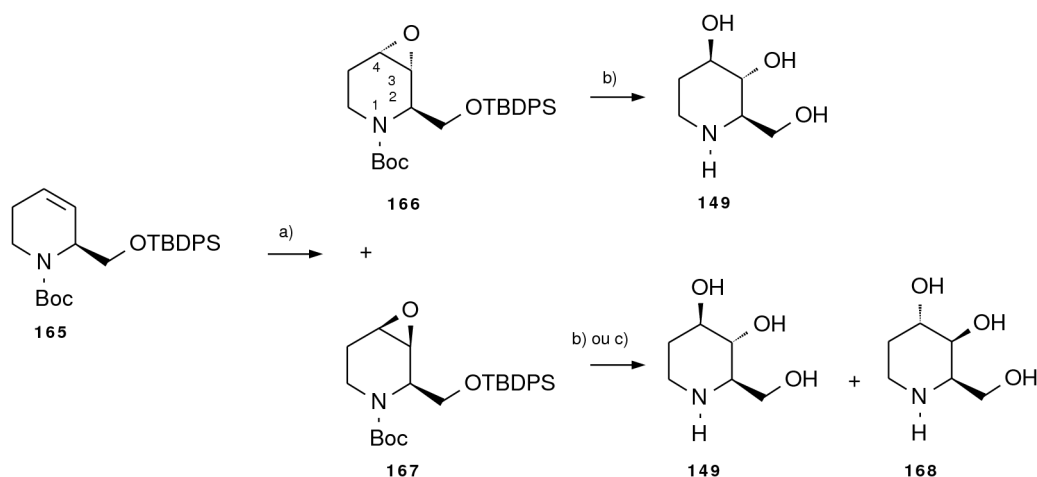
Esquema 1.19: Reagentes e condições reacionais <2004TL7053, 2005JOC5207> - a) i) H₂O, 15°C, 100°C. ii) BocO₂, NEt₃, DCM, ta, 66% para **153**, 20% para **152**, <1962JOC968, 2003TL2995>. b) Catalisador de Grubbs 1ª geração **156**, DCM, ta, 99%, <2003TL2995>. c) Acetato de vinilo, lipase PS (*Pseudomonas capacia*) (imobilizada em partículas de cerâmica)/t-BuOMe, 40°C, 49% para **155**, 48% para **154**. d) Lipase PS (imobilizada em partículas de cerâmica)/ tampão de fosfato 0,1M (pH 7), acetona, 40°C, 98%. e) TBDPSCl, imidazola, DMAP, DCM, ta, 99%. f) Oxone, Na₂EDTA aq., NaHCO₃, CF₃COCH₃, CH₃CN, 0°C, 72% para **158**, 17% para **159**. g) (CH₂=CH)₂CuCNLi₂ (5 equivalentes), BF₃.Et₂O, (2 equivalentes), Et₂O, -78°C, 74%. h) i) OsO₄ (cat.), NaIO₄/50% EtOH, ta. ii) NaBH₄/50% EtOH, ta. iii) HCl 10%, dioxano, Δ, 85% a partir **160**.



Esquema 1.20: Reagentes e condições reacionais <2003JOC3603, 2001TA817> - a) Ph₃PCH₃I, NaN(TMS)₂, THF, 63%. b) i) *p*-TosOH-H₂O, MeOH. ii) TBDPSCl, DMAP, imidazola, DCM, 72% a partir de **162**. c) i) TFA, DCM. ii) 4-bromo-1-buteno, K₂CO₃, CH₃CN. iii) (Boc)₂O, Et₃N, DCM, 60% a partir de **163**. d) Catalisador de Grubbs **156**, DCM, 97%.

A obtenção da Fagomina requer a introdução de dois grupos hidroxilo em posição *trans*. Para tal procedeu-se à epoxidação da ligação dupla do composto **165** com um dioxirano formado *in situ* a partir de Oxone e trifluoroacetona, de acordo com o procedimento desenvolvido por Denmark <1995JOC1391> (esquema 1.21). Este processo originou uma mistura dos dois epóxidos **166** e **167** na proporção de 2:1. Embora a selectividade deste processo não seja elevada, foi possível separar os isómeros por cromatografia, tendo-se obtido **166** com 60% de rendimento e **167** com 30% de

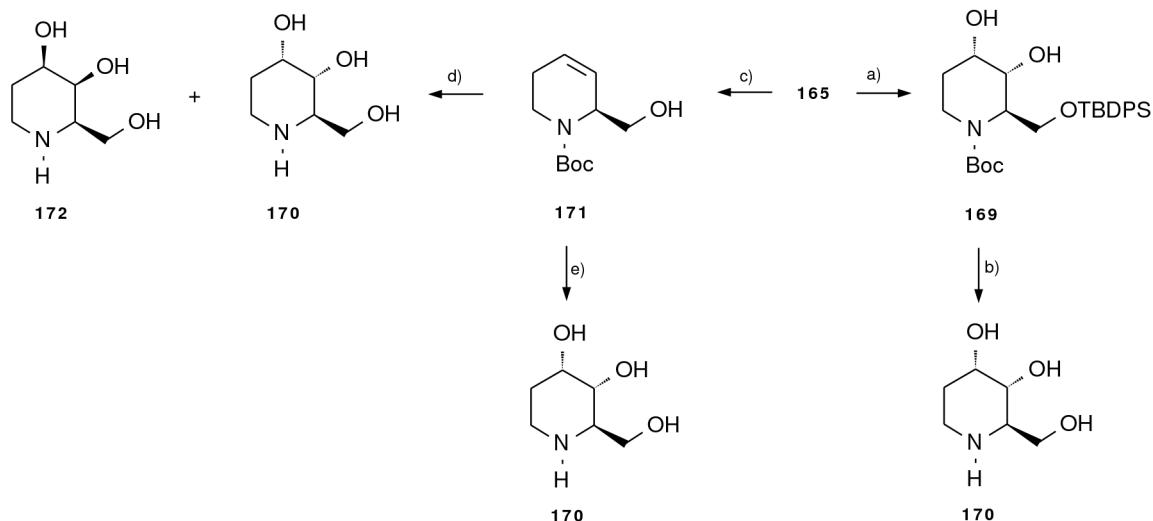
rendimento após purificação. O tratamento de **166** com uma mistura de ácido sulfúrico/dioxano/água (0,2:3:2), seguido do tratamento da mistura reaccional com resina de permuta iónica, origina a fagomina **149** com o rendimento de 75%. Aplicando o mesmo procedimento ao epóxido **167** obteve-se a mistura da fagomina **149** com a 3,4-di-*epi*-fagomina **168** na proporção de 1,3:1, com um rendimento global de 77%. O ataque nucleofílico da água em **166** ocorreu apenas em C-4 devido ao efeito estereoquímico do grupo hidroximetilo em C-2. Este efeito não está presente em **167**, uma vez que o ataque nucleofílico ocorreu em posição *trans* relativamente ao hidroximetilo. No entanto, se a hidrólise do epóxido **167** ocorrer em condições alcalinas é obtida a mistura de **149** e **168** na proporção de 1:5, com o rendimento global de 99%.



Esquema 1.21: Reagentes e condições reaccionais <2003JOC3603, 2001TA817> - a) Oxone, CF₃COCH₃, NaHCO₃, Na₂EDTA aq., CH₃CN. b) i) H₂SO₄, dioxano, H₂O. ii) Resina de permuta iónica (Amberlite IRA-410), 75%. c) i) KOH 0,3M aq. dioxano, Δ. ii) HCl 6N aq., MeOH, 60°C. iii) Resina de permuta iónica.

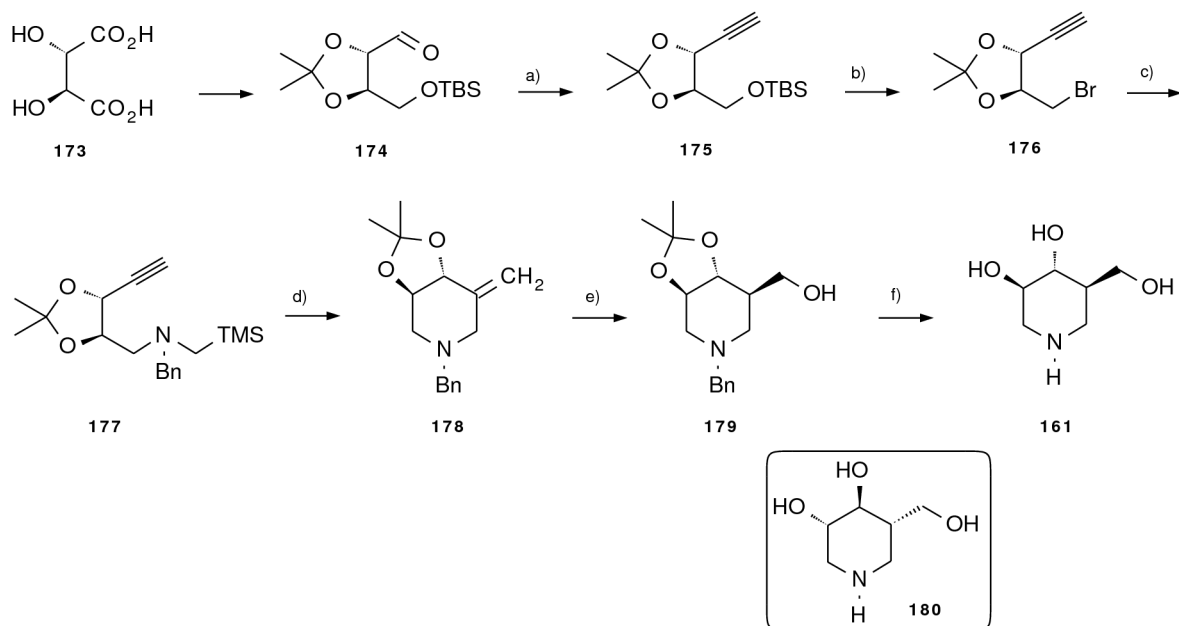
A 3-*epi*-fagomina **170** apresenta os grupos hidroxilo *cis* um em relação ao outro e estes em posição *trans* em relação ao grupo sililoximetilo. Para se obter a estereoquímica pretendida procedeu-se à dihidroxilação estereoselectiva de **165**, utilizando o procedimento da Upjohn modificado <1973TL1973>, com K₂OsO₄.2H₂O/NMO. Foi obtido o diol **169** com total diastereoselectividade e com rendimento de 92% (esquema 1.22). A hidrólise ácida do grupo *tert*-butoxicarbonilo com ácido clorídrico a 10% em 1,4-dioxano, seguida de tratamento com Dowex básica originou a 4-*epi*-fagomina **170** com 91% de rendimento. Para obter o isómero **170** é necessário inverter a selectividade da hidroxilação. Surpreendentemente o tratamento de **165** com ambos os reagentes AD-mix-α e AD mix-β para a dihidroxilação de **165** originou o diol **169**, com rendimentos de 94% e 96%, respectivamente. Aparentemente o grupo TBDPS, bastante volumoso, impede que a dihidroxilação ocorra na face mais impedida da tetrahidropiridina. A hidrólise do grupo sililoxi, por reacção com TBAF em THF, originou o álcool **171** com rendimento de 97%. A dihidroxilação deste composto com K₂OsO₄.2H₂O ocorreu na face oposta ao grupo hidroximetilo, tal como tinha acontecido com **165**, originando **170** com rendimento de 87% após hidrólise do grupo *tert*-butiloxicarbonilo. Para que a dihidroxilação ocorresse na outra

face do anel foi necessário recorrer a um procedimento reportado por Donohoe e colaboradores <2001TL8951>. Este procedimento, específico para a dihidroxilação de alcoóis alílicos, utiliza como oxidante um complexo bidentado de OsO₄ e TMEDA. Fazendo a oxidação de **171** com o complexo e após hidrólise ácida do grupo Boc, obteve-se uma mistura de 4-*epi*-fagomina **172** e 3-*epi*-fagomina **170** na proporção de 2:1.



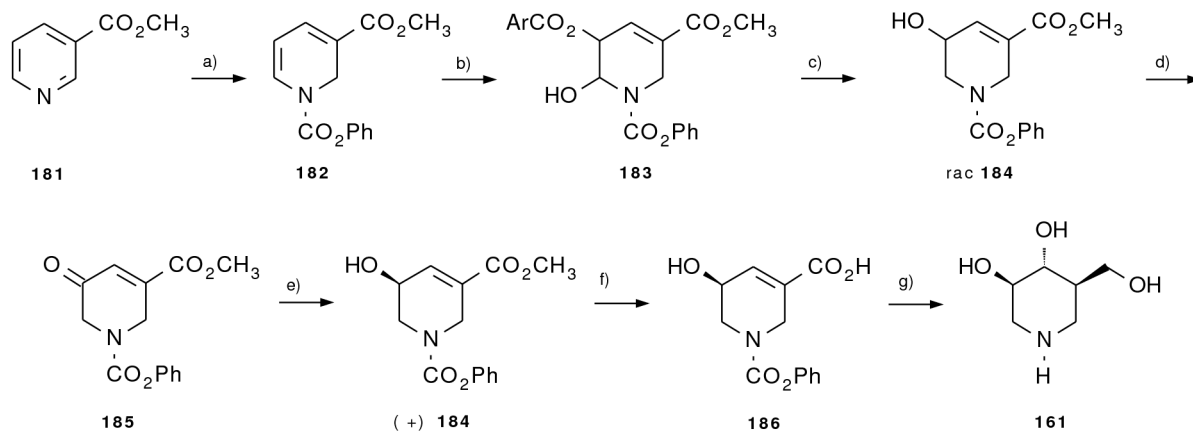
Esquema 1.22: Reagentes e condições reaccionais <2003JOC3603, 2001TA817> - a) K₂OsO₄·2H₂O cat., *N*-óxido de *N*-metilmorfolina, acetona, H₂O, 92%. **b)** i) HCl 10%, dioxano. ii) Dowex (1X2-OH). **c)** TBAF, THF, 97%. **d)** i) OsO₄, TMEDA, DCM. ii) HCl 35%, MeOH. **e)** i) K₂OsO₄·2H₂O cat., *N*-óxido de *N*-metilmorfolina, acetona, H₂O. ii) HCl 10%, dioxano, 87%.

Pandey reportou <2000TL8821, 2002OL3883, 2003OBC3321> uma síntese da isofagomina **161** partindo do aldeído **174**, obtido do ácido D-(-)-tartárico **173**, seguindo um procedimento reportado por Kibayashi <1987JOC3337> (esquema 1.23). Este aldeído foi transformado em **175** utilizando um procedimento descrito por Corey <1972TL3769>. O alcino **175** foi transformado no brometo **176**. Por refluxo de **176** com *N*-[(trimetilsilil)metil]benzilamina em acetonitrilo forma-se **177**. A ciclização de **177** para gerar **178** ocorreu segundo um mecanismo de transferência electrónica fotoinduzida (PET – photoinduced electron transfer), em condições anteriormente reportadas pelos mesmo autores <1994T8185>. Por hidroboração o composto **178** originou o álcool **179** com o rendimento de 45%. Por clivagem dos grupos protectores obteve-se a (+)-isofagomina **161**. Primeiro hidrolisou-se o grupo acetal por tratamento com HCl em metanol e depois removeram-se os grupos benzilo por hidrogenação catalítica. O mesmo procedimento foi também aplicado à obtenção da L-isofagomina **180**, partindo de ácido L-(+)-tartárico.



Esquema 1.23: Reagentes e condições reacionais <2000TL8821, 2002OL3883, 2003OBC3321> - **a)** i) CBr_4 , Ph_3P , DCM , 0°C , 65%. ii) $n\text{-BuLi}$, THF , -78°C , 90%. **b)** i) TBAF , THF , 0°C , 85%. ii) CBr_4 , Ph_3P , DCM , 0°C , 80%. **c)** $\text{PhCH}_2\text{NHCH}_2\text{TMS}$, K_2CO_3 , CH_3CN , Δ , 65%. **d)** $h\nu$, DCN , $i\text{-PrOH}$, 60%. **e)** 9-BBN, THF , 0°C ; NaOH , H_2O_2 , 0°C , 45%. **f)** i) HCl , MeOH ; NH_4OH , 100%. ii) $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, 5,25 bar (75 psi), EtOH , 95%.

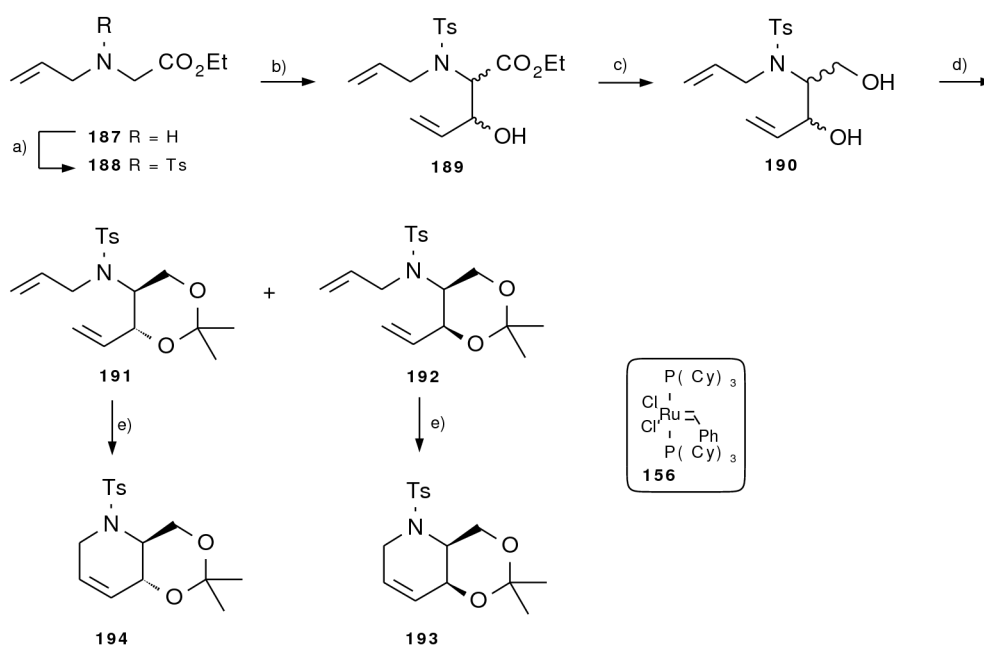
Ganem sintetizou <2001OL201> a isofagomina **161** a partir do nicotinato de metilo (**181**). A piridina **181** foi reduzida com borohidreto de sódio e cloroformiato de fenilo utilizando o método descrito por Fowler <1972JOC1321>. A dihidropiridina **182** foi gerada com o rendimento de 97%. Por dihidroxilação com *m*-CPBA a dihidropiridina originou selectivamente o composto **183** com rendimento de 92%. Numa segunda redução o composto **183** foi tratado com triflato de trimetilsililo e $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ originando o álcool **184** como uma mistura de enantiómeros. Por oxidação com óxido de crómio (VI) o álcool originou a enona aquiral **185**. O grupo carbonilo foi submetido a uma redução assimétrica com LiAlH_4 na presença de (-)-*N*-metilefedrina, obtendo-se o álcool (+)-**184** com 85% de rendimento e 83% *ee*. O grupo éster de (+)-**184** foi hidrolisado ao ácido **186**. O composto **186** foi finalmente transformado na isofagomina **161** por hidroboração das ligações duplas ($\text{C}=\text{C}$ e $\text{C}=\text{O}$) a hidrólise básica do grupo protector.



Esquema 1.24: Reagentes e condições reacionais <2001OL201> - **a)** NaBH₄, PhOCOCl, MeOH, -78°C, 97%. **b)** m-CPBA, DCM, -70°C; 0°C, 92%. **c)** TMSOTf, BH₃.THF, -70°C até 0°C, 77%. **d)** CrO₃, acetona. **e)** LiAlH₄, (-)-N-metilefedrina, 85% (a partir de **184**), 83% *ee*. **f)** 1N HCl, Δ, 99%. **g)** i) BH₃.THF, H₂O₂, NaOAc, 70%. ii) LiOH, 95%.

1.3.6 SÍNTESE DE OUTROS ANÁLOGOS DE IMINO-AÇÚCARES

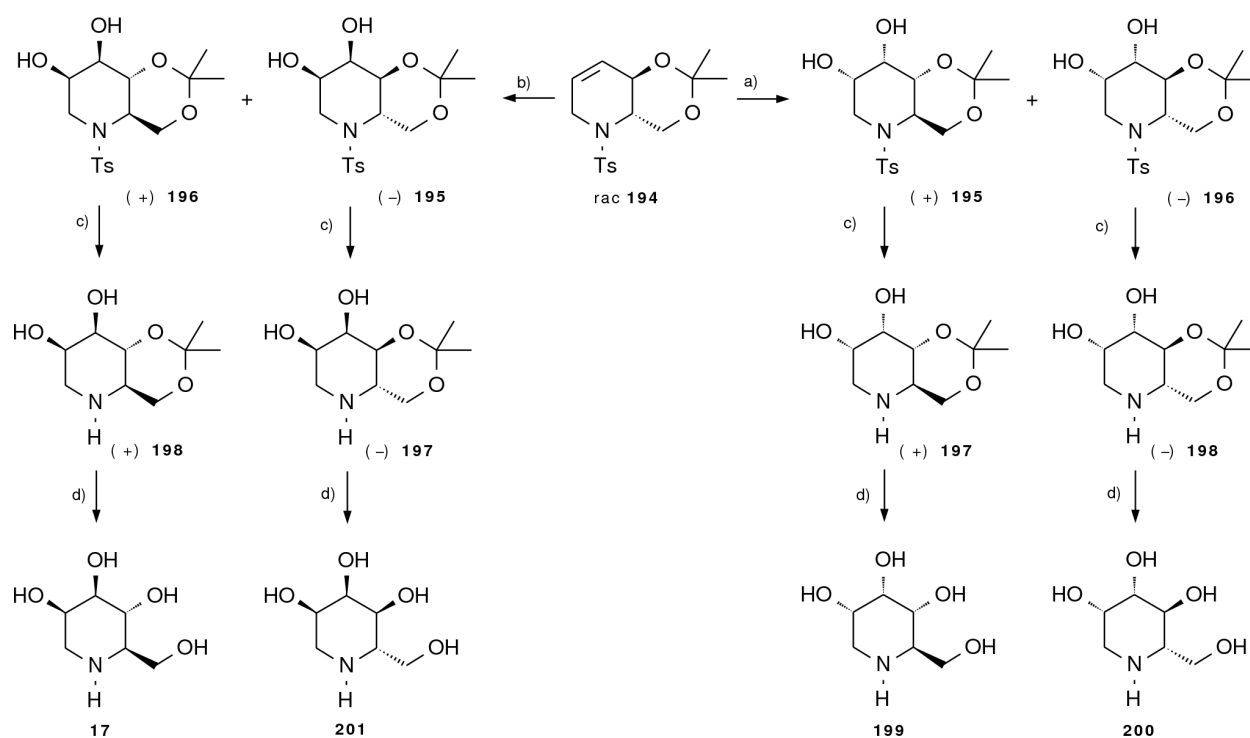
Hong e seus colaboradores desenvolveram uma estratégia de síntese de imino-açúcares baseada nos compostos **193** e **194** <2005ChR2457> (esquema 1.26). Estes compostos foram obtidos a partir do éster **187** <2003JOC62> com um rendimento global de aproximadamente 45% (esquema 1.25). A função amina do éster **187** foi protegida por reacção com cloreto de tosilo. O produto obtido foi submetido a condensação aldólica com acroleína, na presença de LDA, dando origem a **189**, na forma de uma mistura dos isómeros *cis* e *trans*, na proporção de 4:3. A mistura foi submetida a redução com LiAlH_4 em THF, obtendo-se o diol **190**. As duas funções hidroxilo foram protegidas na forma de acetal por reacção com 2,2-dimetoxipropano em presença de ácido tosílico. Foram obtidos os acetais **191** e **192** com rendimentos de 55% e 36%, respectivamente, depois de separação cromatográfica. Cada um destes acetais foi submetido a uma reacção de RCM utilizando o catalisador de Grubbs **156**. Foram obtidas as tetrahydroquinolinas racémicas **193** e **194**, com rendimentos de 90% para **193** e de 87% para **194**.



Esquema 1.25: Reagentes e condições reaccionais <2005ChR2457> - a) TsCl , Et_3N , DMAP, DCM, 89%. b) i) LDA, THF; ii) Acroleína, THF, 87%. c) LiAlH_4 , THF, 87%. d) $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2$, *p*- TsOH , C_6H_6 , 55% para **191**, 36% para **192**. e) Catalisador de Grubbs **156**, DCM, 87% para **194**, 90% para **193**.

A dihidroxilação assimétrica de **194** permitiu obter compostos diastereoisoméricos possíveis de separar. As reacções decorreram segundo as condições descritas anteriormente por Vedejs <1999JOC4790> e Hsung <2001OL2141> (esquema 1.26), com a utilização de AD-mix- β e AD-mix- β . Por reacção com AD-mix- β obtiveram-se os dióis (+)-**195** e (-)-**196**, com rendimentos de 42% e 35%,

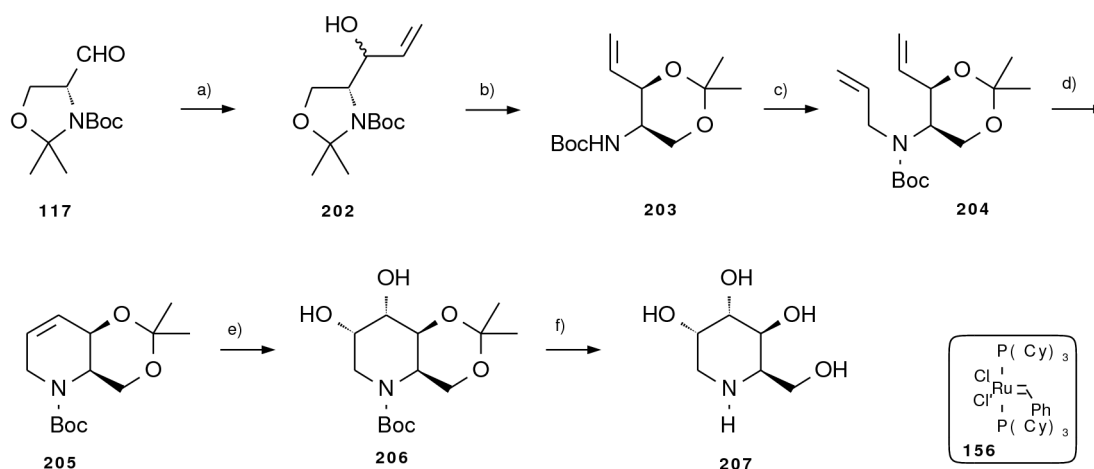
respectivamente, após separação. Por outro lado a utilização de AD-mix- α levou à obtenção dos dióis enantiômeros dos anteriores (-)-**195** e (+)-**196**, com rendimentos de 40% e 50% respectivamente, também após separação. O tratamento de cada um destes produtos com Red-Al resultou na clivagem do grupo tosilo em todos os casos. Os grupos acetal foram hidrolisados por tratamento de cada isômero com HCl em metanol, originando os respectivos imino-açúcares: 1-desoxi-D-alonojirimicina **199**, 1-desoxi-L-alonojirimicina **201**, 1-desoxi-D-manojirimicina **17** e 1-desoxi-L-manojirimicina **200**.



Esquema 1.26: Reagentes e condições reacionais <2005ChR2457> - a) AD-mix- β , H₂O:t-BuOH (1:1,8), 42% para (+)-**195**, 35% para (-)-**196**. **b)** AD-mix- α , H₂O:t-BuOH (1:1,8), 40% para (+)-**196**, 50% para (-)-**195**. **c)** Red-Al, THF, 48% para (+)-**197**, 52% para (-)-**198**, 37% para (+)-**198**, 48% para (-)-**197**. **d)** HCl conc., MeOH, 83% para **199**, 90% para **200**, 89% para **17**, 78% para **201**. (AD-mix- α – alceno: K₃Fe(CN)₆: K₂CO₃: MeSO₂NH₂: (DHQ)₂PHAL: OsO₄ (1:3:3:2:0,1:0,05). AD-mix- β – alceno: K₃Fe(CN)₆: K₂CO₃: MeSO₂NH₂: (DHQD)₂PHAL: OsO₄ (1:3:3:2:0,1:0,05). <2001OL2144>)

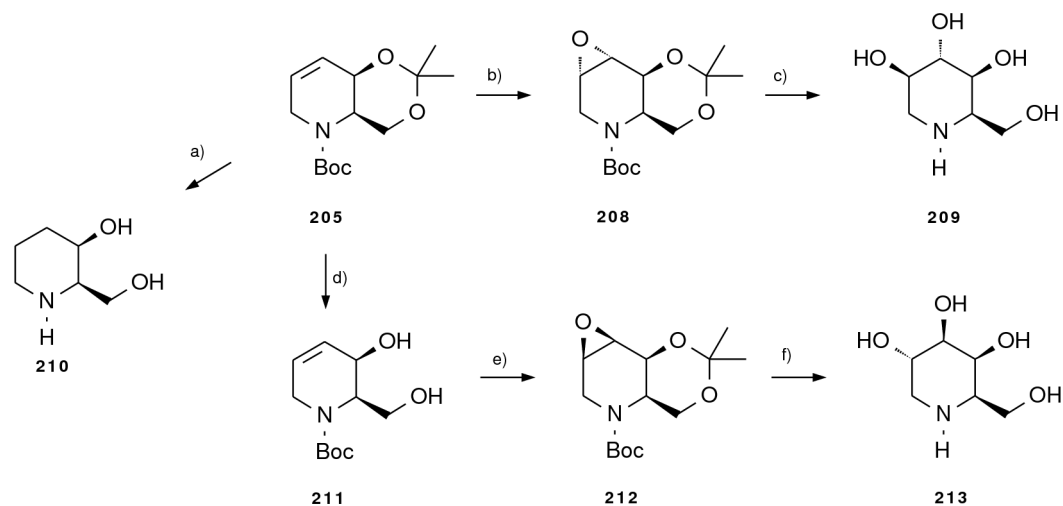
O aldeído de Garner e seu enantiômero são reagentes de partida muito úteis para a síntese assimétrica, como tem vindo a ser demonstrado ao longo deste texto. Partindo do enantiômero do aldeído de Garner **117**, derivado da D-serina, Takahata e colaboradores <2003OL2527> sintetizaram a 1-desoxigulonojirimicina **207** em 6 passos com rendimento global de 35%. O aldeído **117** reagiu com brometo de vinil zinco, gerado *in situ*, para dar origem a **202** como uma mistura de isômeros *syn* e *anti*, na proporção de 5:1 <1996T11673, 1992TL1697>. Após recristalização com uma mistura de hexano:acetato de etilo a proporção relativa dos isômeros passou para 24:1. O isômero maioritário *syn* foi tratado com uma solução de HCl em clorofórmio, sendo obtido o composto **203** com o rendimento de 69%, juntamente com 24% de reagente de partida (**202**). A alquilação de **203** com iodeto de alilo originou **204**, substrato apropriado para RCM com catalisador de Grubbs de 1^a geração **156**. O produto **205** foi obtido com 95% de rendimento. A

dihidroilação deste composto nas condições de Upjohn modificadas <1976TL1973>, originou o composto **206** como único isómero e com rendimento de 85%. O tratamento de **206** com solução metanólica de HCl, seguida de tratamento com Dowex (50WX8, H⁺), originou finalmente a 1-desoxigulonojirimicina **207** com o rendimento de 90%.



Esquema 1.27: Reagentes e condições reaccionais <2003OL2527> - **a)** $\text{CH}_2=\text{CHZnBr}$, Et_2O , -78°C , 91%. **b)** HCl gás, CHCl_3 , ta, 69%. **c)** $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{I}$, NaH, THF, 0°C , 76%. **d)** Catalisador de Grubbs **156**, DCM, ta, 95%. **e)** $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, NMO, acetona/ H_2O , ta, 85%. **f)** i) HCl 6 N, MeOH, ta; ii) Dowex (50WX8, H⁺), 90%.

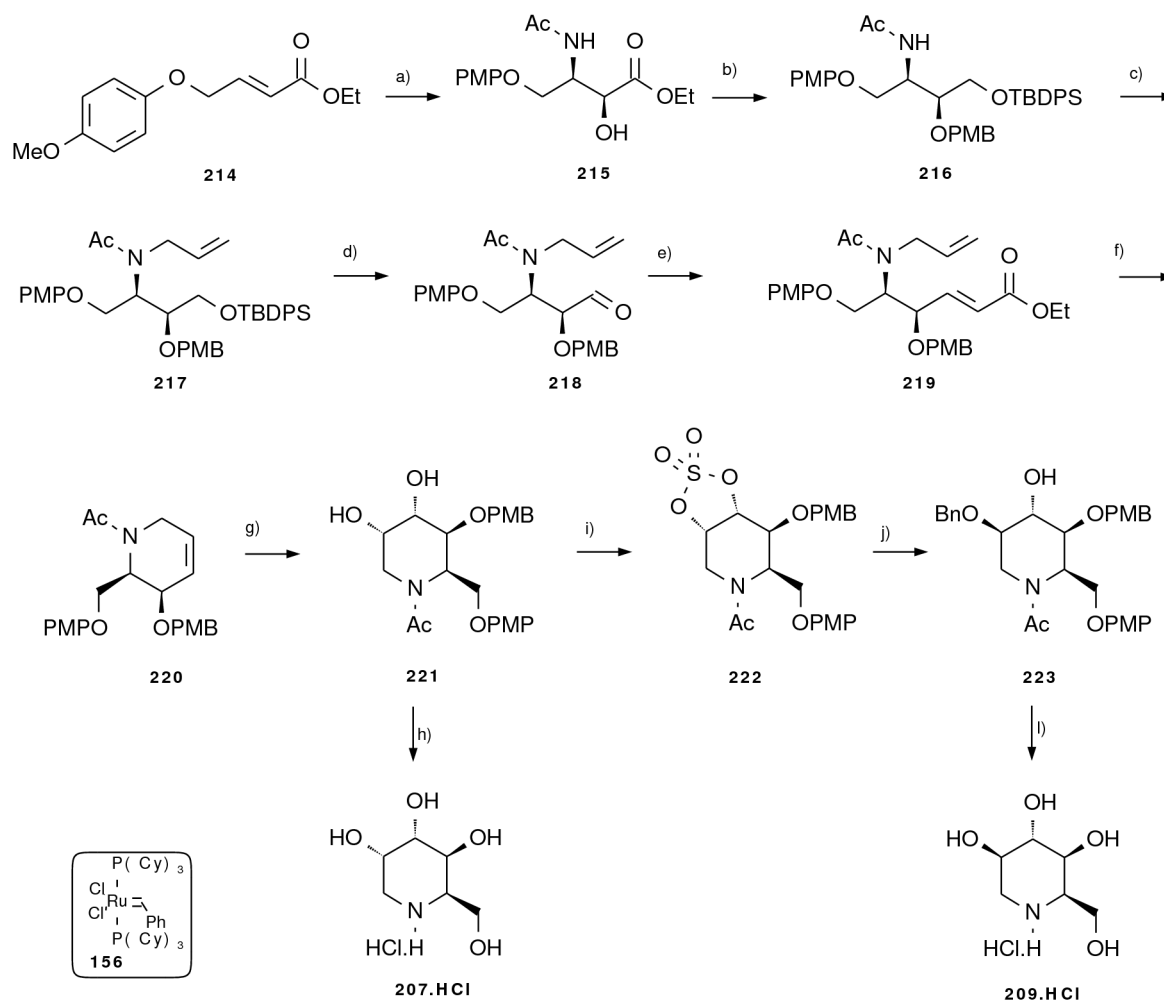
O intermediário **205** foi ainda utilizado para a obtenção de outros imino-açúcares (esquema 1.28). O produto **210** foi obtido após hidrogenação catalítica e hidrólise ácida do grupo acetal. Se se proceder à epoxidação da ligação dupla (C=C) de **205**, abrindo posteriormente o epóxido, o produto gerado deverá possuir dois grupos hidroxilo em posição *anti*. A epoxidação de **205** foi efectuada com o oxidante (trifluorometil)metiloxirano originando **208**. A abertura do epóxido foi feita com hidróxido de potássio em dioxano/água. No passo seguinte foi feita a hidrólise ácida do acetal sendo obtida a 1-desoxiidonojirimicina **209** após tratamento com Amberlite básica. Se se hidrolisar previamente o acetal a epoxidação ocorre na outra face do anel de seis membros. A epoxidação do produto hidrolisado **211** foi feita com *m*-CPBA, originando o produto **212** após protecção dos hidroxilos na forma de acetal. O tratamento deste composto com uma mistura $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{dioxano}/\text{H}_2\text{O}$, na proporção de 0,2:3:2 resulta na obtenção da 1-desoxigalactonojirimicina **213**, depois da abertura regioselectiva do epóxido e hidrólise dos grupos protectores.



Esquema 1.28: Reagentes e condições reacionais <2003OL2527> - **a)** i) H_2 , Pd/C (10%), MeOH, ta; ii) HCl 5 N, MeOH, 60°C, 88%. **b)** Oxone, CF_3COCH_3 , NaHCO_3 , Na_2EDTA aq. CH_3CN , 0°C, 99%. **c)** i) KOH 0,3 M, 1,4-dioxano, H_2O , Δ ; ii) HCl 6 N, MeOH, ta; iii) Amberlite IRA-410 (OH), 87%. **d)** *p*-TsOH. H_2O , MeOH, ta, 97%. **e)** i) *m*-CPBA, NaH_2PO_4 , DCM, 0°C; ii) 2,2-dimetoxipropano, PPTS cat., acetona, ta, 53%. **f)** i) H_2SO_4 , 1,4-dioxano, H_2O , Δ ; ii) Amberlite IRA-410 (OH); iii) Dowex 1x2 (OH), 83%.

Han reportou <2003TL2387> uma síntese de vários imino-açúcares partindo da olefina **214**, preparada a partir de 4-bromocrotonato de etilo e *p*-metoxifenol (esquema 1.29). A aminohidroxilação assimétrica desta olefina, utilizando um método de Sharpless otimizado por Han <1999CEJ1565>, originou o amino-álcool **215** com excelente regioselectividade (>20:1). Depois de purificação (cromatografia e recristalização) obteve-se o imino-álcool **215** com o rendimento de 70% e *ee* >99%. Após protecção do grupo hidroxilo com cloreto de *p*-metoxibenzilo, a função éster foi reduzida com LiBH_4 , originando novo grupo hidroxilo que também foi protegido com TBDPSCl. O grupo alilo foi introduzido fazendo reagir **216** com brometo de alilo na presença de hidreto de potássio. A reacção foi catalisada por um éter coroa <1984HCA730>, originando **217**. O grupo sililo foi hidrolisado com TBAF, obtendo-se uma função álcool que foi oxidada sob as condições de Dess-Martin <1983JOC4155>, originando o aldeído **218**. A partir de **218** foi gerada a olefina **219** por reacção de Horner-Wadsworth-Emmons modificada <1984TL2183>, utilizando fosfonoacetato de trietilo e DBU, na presença de brometo de lítio. Seguiu-se a reacção de RCM, utilizando o catalisador de Grubbs de primeira geração **156**. Formou-se a tetrahidropiridina **220**, estruturalmente semelhante à tetrahidropiridina **205** obtida por Takahata (esquema 1.27). De facto Han reportou a síntese da 1-desoxigulonojirimicina **207** e da 1-desoxiidonojirimicina **209** a partir de **220**, ambas obtidos por Takahata. A dihidroxilação da ligação dupla em **220**, utilizando tetróxido de ósmio e NMO originou o diol **221** com uma enantioselectividade superior a 20:1 e com rendimento de 96%. Este diol foi então purificado na forma de acetal depois de reacção com 2,2-dimetoxipropano. A clivagem sucessiva dos grupos protectores, primeiro com nitrato amoniacal de cério (IV) (CAN), seguida do tratamento com HCl 6N, originou a 1-desoxigulonojirimicina **207** na forma de hidrocloreto. A reacção do diol **221** com cloreto de tionilo, seguida da oxidação do sulfito assim obtido com cloreto de ruténio (III) e NMO resultou

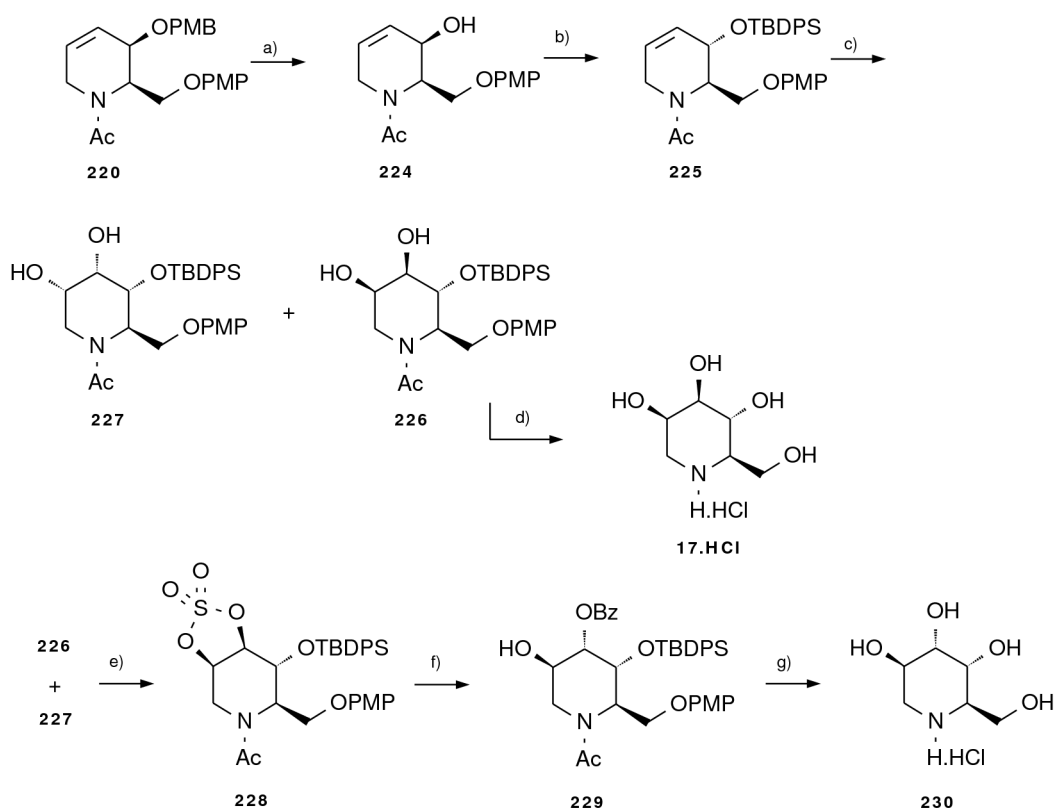
na obtenção do sulfato cíclico **222** <1988JACS7538>. A abertura do sulfato com benzoato de sódio ocorre em C2, com um regioselectividade superior a 20:1, obtendo-se o álcool **223** após hidrólise ácida com ácido sulfúrico em DCM. A clivagem sucessiva dos grupos protectores, com nitrato amoniacal de cério (IV) e HCl 6N, originou a 1-desoxiidonojirimicina **209** na forma de hidrocloreto.



Esquema 1.29: Reagentes e condições reaccionais <2003TL2387> - **a)** $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (5 % mol), $(\text{DHQD})_2\text{PHAL}$ (6 % mol), LiOH, *N*-bromoacetamida, *t*-BuOH:H₂O, 3:2, 4°C, 70%. **b)** i) NaH, PMBCl, DMF, 0°C, 80%; ii) LiBH₄, Et₂O, quantitativo; iii) TBDPSCl, NEt₃, DMAP, DCM, 25°C, quantitativo. **c)** KH, 18-coroa-6-éter, brometo de alilo, THF, 25°C, 95%. **d)** i) TBAF, THF, 25°C, quantitativo; ii) Periodinano, DCM, 25°C, 90%. **e)** Fosfonoacetato de trietilo, LiBr, DBU, THF, 25°C, 94%. **f)** Catalisador de Grubbs **156**, tolueno, 90°C, 80%. **g)** OsO₄, NMO, *t*-BuOH:H₂O 1:1, 96%. **h)** i) DMP, PPTS, DCM, 25°C, 94%; ii) CAN, MeCN:H₂O 4:1, 0°C, 92%; iii) HCl 6N, 120°C, 98%. **i)** i) SOCl₂, NEt₃, DCM, -15°C; ii) RuCl₃, NaIO₄, MeCN:DCM:H₂O 1:1:1, 25°C, 85% para para os dois passos. **j)** i) NaOBz, DMF, 105°C; ii) H₂SO₄ 20% aq, DCM (1:1), 25°C, 85% para os dois passos. **l)** i) LiBH₄, Et₂O; ii) TBDPSCl, NEt₃, DMAP, DCM, 25°C, 90%.

A partir do composto **220** foi possível obter outros imino-açúcares, invertendo a configuração de alguns dos estereocentros desse composto. Por exemplo, por hidrólise selectiva do grupo *p*-metoxibenzilo em **220** com ácido trifluoroacético em DCM <1999SL533> (esquema 1.30) obteve-se o álcool **224**. Por reacção de Mitsunobu <1981S1> **224** foi transformado no seu isómero benzoilado com a configuração oposta em C-4. O derivado **225** foi obtido após hidrólise do grupo benzoílo com carbonato de potássio em metanol, seguida de protecção da função álcool com TBDPSCl. A

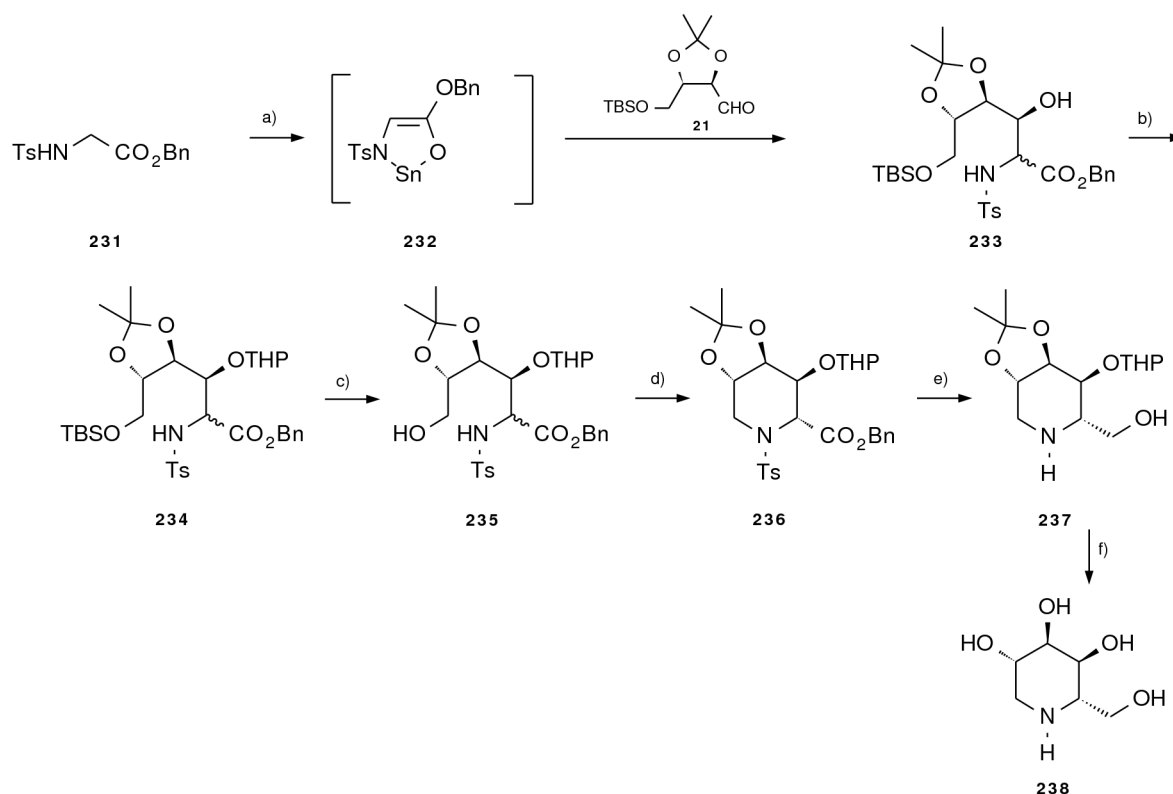
introdução do grupo TBDPS, bastante volumoso, é importante para aumentar a selectividade da reacção de dihidroxilação que se vai seguir. Por tratamento com K_2OsO_4/NMO , o composto **225** originou uma mistura inseparável dos dióis **226** e **227** numa proporção de 10:1. A separação dos produtos foi feita após acetilação dos dois grupos hidroxilo gerados. O derivado acetilado de **226** deu origem à 1-desoximanojirimicina **17** na forma de hidrocloreto após clivagem do grupo *p*-metoxifenil com nitrato amoniacal de cério (IV) (CAN) e de hidrólise ácida dos grupos acetilo e TBDPS com HCl 6N. OS dióis **226** e **227** também puderam ser separados na forma de sulfatos cíclicos, depois de reacção com cloreto de tionilo e oxidação com cloreto de ruténio (III) e periodato de sódio. O composto maioritário **228** foi sujeito a uma reacção de abertura de anel com benzoato de sódio, originando o álcool **229**. A clivagem do grupo *p*-metoxifenil com nitrato amoniacal de cério (IV), seguida da desprotecção ácida simultânea dos grupos benzoílo e TBDPS originou a 1-desoxialtronojirimicina **230** sob a forma de hidrocloreto.



Esquema 1.30: Reagentes e condições reaccionais <2003TL2387> - **a)** TFA, 5% em DCM, 25°C, 85%. **b)** i) DIAD, Ph_3P , ácido benzóico, THF, 0°C, 80%, ii) K_2CO_3 , MeOH, 25°C, quantitativo; iii) TBDPSCl, imidazola, NET_3 , DMF, 60°C, 93%. **c)** $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$, NMO, *t*-BuOH:H₂O 1:1, 94%. **d)** i) Ac_2O , DMAP, NET_3 , DCM, 25°C, 80%; ii) CAN, MeCN:H₂O 4:1, 0°C; iii) HCl 6N, 120°C, 92% para os dois passos. **e)** i) $SOCl_2$, NET_3 , DCM, -15°C; ii) $RuCl_3$, $NaIO_4$, MeCN:DCM:H₂O 1:1:1, 25°C, 66% para os dois passos. **f)** i) $BzONa$, DMF, 105°C; ii) H_2SO_4 20% aq, DCM (1:1), 25°C, 80% para os dois passos. **g)** i) CAN, MeCN:H₂O 4:1, 0°C, 90%; ii) HCl 6N, 120°C, 98%.

Alguns anos antes Kazmaier reportou <1997TL8009> uma síntese de 1-desoxi-L-altronojirimicina **238** a partir do éster da glicina **231** e do aldeído **21** <1987JOC3337, 1994JOC6614> (esquema 1.31). A condensação é catalisada por LDA e cloreto estano originando o álcool **233** com excelente estereoselectividade em β (superior a 95%). Nas condições reaccionais a configuração do

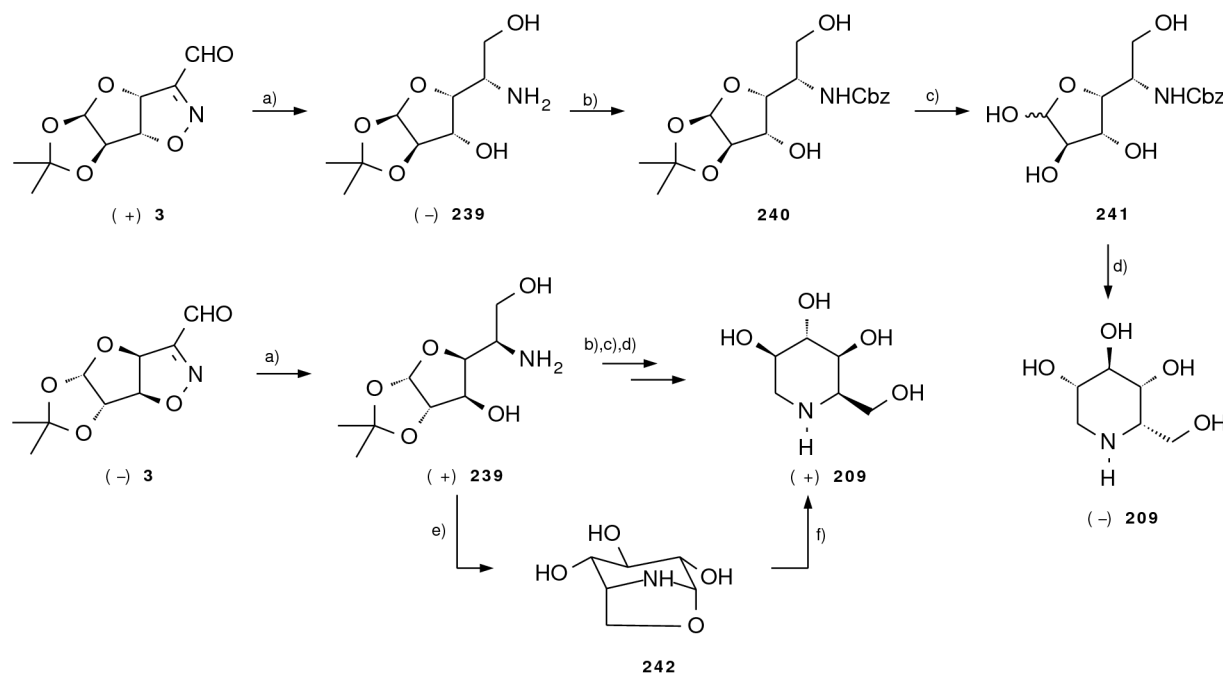
carbono α é lábil, obtendo-se uma mistura equimolar de dois isómeros. Seguiu-se a protecção da função álcool gerada e a clivagem do grupo *t*-butildimetilsililo da função álcool primária. A ciclização dos compostos **235** foi efectuada pelo procedimento de Mitsunobu <1981S1>, na presença de um excesso de reagente de Mitsunobu, originando a piperidina **236** como um único isómero. A utilização de um excesso de reagente de Mitsunobu é fundamental para a estereoselectividade observada. Nestas condições reaccionais o equilíbrio entre os dois epímeros em α é mais rápido que a reacção de fecho de anel, sendo a formação do diastereómero 2*R* da piperidina mais favorável que a formação do isómero 2*S*. Em experiências paralelas verificou-se que a ciclização de cada um dos isómeros de **235**, isoladamente, com uma quantidade estequiométrica de PPh_3/DEAD origina a piperidina correspondente, o que mostra que o equilíbrio entre os dois isómeros só ocorre na presença de um excesso de reagente de Mitsunobu. A reacção de **236** com um excesso de dihidreto-bis(2-metoxietoxi)aluminato de sódio (Red-Al) provoca a redução do grupo éster e a clivagem do grupo tosilo. O tratamento da piperidina **237** com Dowex ácida promove hidrólise dos restantes grupos protectores, obtendo-se desta forma a 1-desoxi-L-altronojirimicina **238**.



Esquema 1.31: Reagentes e condições reaccionais <1997TL8009> - a) LDA, SnCl_2 , THF, -78°C . b) 3,4-Dihidro-2*H*-pirano, H^+ cat., DCM, 83%. c) TBAF, THF, 82%. d) PPh_3 , DEAD, THF, ta, 92%. e) Red-Al, THF, Δ . f) i) Dowex 50WX8, Δ ; ii) NH_3 2*N*, 44% a partir de **236**.

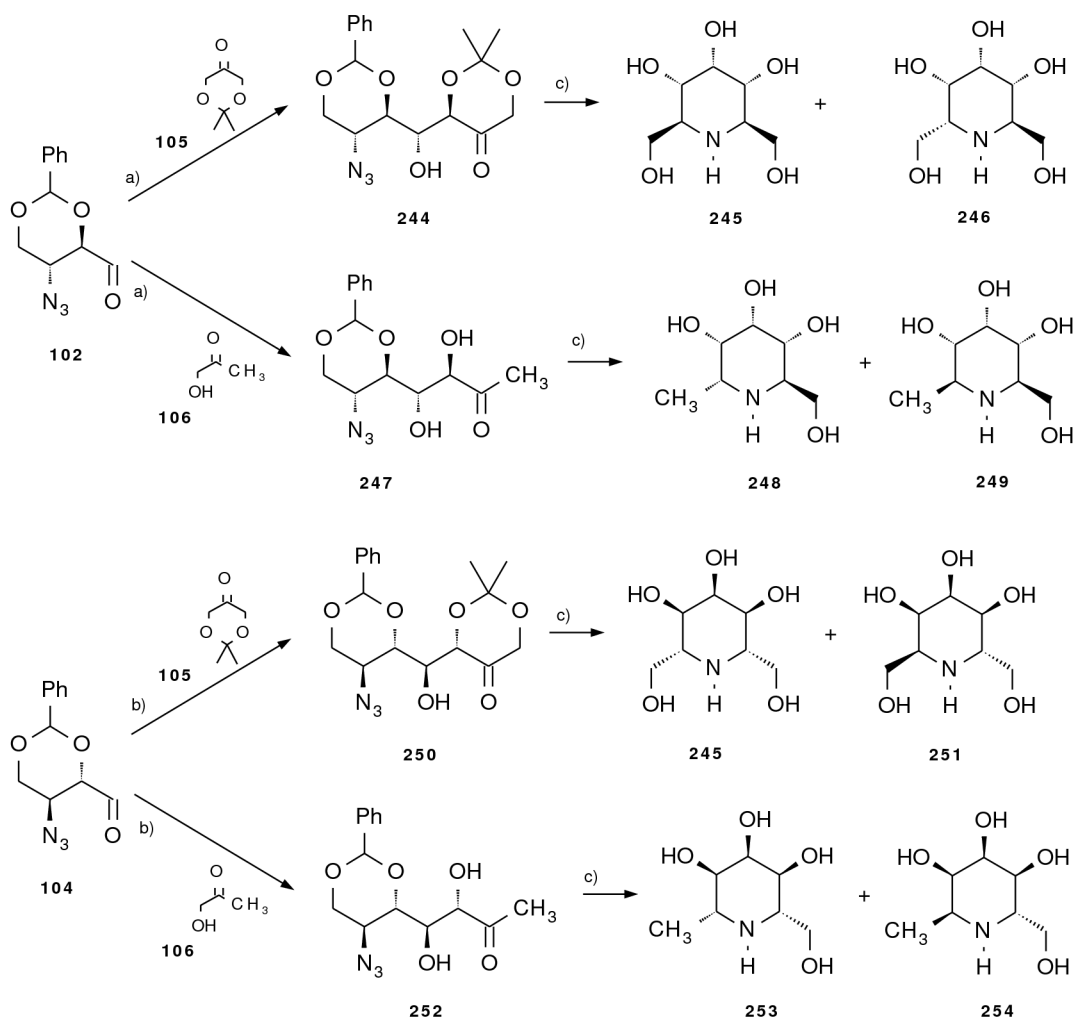
A síntese dos aldeídos **3**, reportada por Vogel <1998Chr25>, foi anteriormente apresentada no esquema 1.1. A redução do aldeído (+)-**3** com hidreto de alumínio e lítio <1982TL4777, 1985T3519, 1985TL2997> origina o aminodiol (-)-**239**. O grupo amino foi protegido utilizando o procedimento

de Oku modificado <1991CPB1397>, com formação do carbamato (-)-**240**. A hidrólise do acetal neste composto gerou a furanose (-)-**241**. A 1-desoxi-L-idonojirimicina (-)-**209** foi obtida após hidrogenação. Este mesmo procedimento aplicado ao aldeído (-)-**3** origina a 1-desoxi-D-idonojirimicina (+)-**209**. Este composto pode ser obtido de uma forma mais directa partindo de (+)-**239**. Por hidrólise ácida do grupo acetal do composto (+)-**239** formou-se piperidina bicíclica (-)-**242**, que após hidrogenação catalítica se transformou no imino-açúcar (+)-**209**.



Esquema 1.32: Reagentes e condições reaccionais <1998ChR25> - a) LiAlH_4 , Et_2O , 25°C , 66%. b) CbzCl , NaHCO_3 , EtOH 50%, 25°C , 81%. c) $\text{TFA}/\text{H}_2\text{O}$ 9:1, 25°C ; Dowex 1 (na forma OH), 93%. d) H_2 (0,1 MPa), Pd/C, MeOH, 25°C , 95%. e) $\text{TFA}/\text{H}_2\text{O}$ 8:1, 4°C , 81%. f) H_2 (0,1 MPa), Pd/C, H_2O , 25°C , 77%.

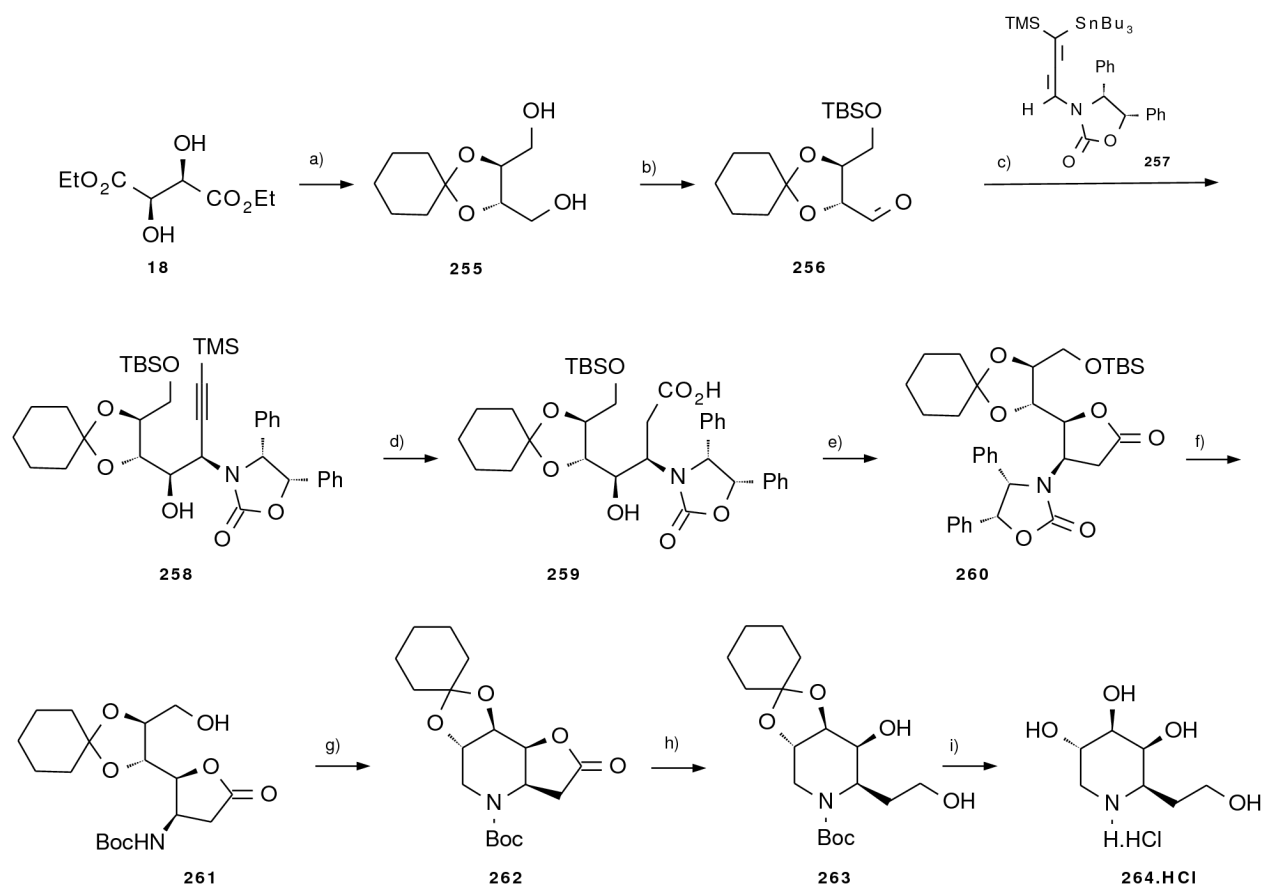
A síntese dos aldeídos **102** e **104**, reportada por Fernández-Mayoralas <2006JOC6258>, foi anteriormente descrita no esquema 1.13. As reacções de condensação aldólica destes aldeídos com as cetonas **105** e **106** foram parcialmente apresentadas no esquema 1.14: as reacções do aldeído **102** catalisadas por L-prolina originando derivados da D-manojirimicina (compostos **108**, **110** e **111**) e as reacções do aldeído **104** catalisadas por D-prolina deram origem a derivados de L-manojirimicina (compostos **113**, **114** e **115**). Fernández-Mayoralas reportou também (esquema 1.33) a obtenção de derivados da D-alonojirimicina a partir das reacções de condensação do aldeído **102** com as mesmas cetonas, quando catalisadas por D-prolina. Formou-se uma mistura de anómeros α e β nos dois casos. Por seu lado as reacções do aldeído **104** com as mesmas cetonas, catalisadas por L-prolina, originaram derivados da L-alonojirimicina, também como uma mistura de anómeros α e β , nos dois casos.



Esquema 1.33: Reagentes e condições reaccionais <2006JOC6258> - **a)** D-Prolina (30% mol), DMF, 60% para **244**; 40% para **247**. **b)** L-Prolina (30% mol), DMF, 60% para **250**, 40% para **252**. **c)** H₂ (45 psi; 3,15bar), Pd/C, MeOH/HCl, 68% para a mistura **245** e **246**; 50% para a mistura **248** e **249**; 68% para a mistura **245** e **251**; 50% para a mistura **253** e **254**.

Hegedus <2004JOC2229> sintetizou a 1-desoxi-6-homo-D-galactonojirimicina **264** partindo de L-tartarato de dietilo **18**, como representado no esquema 1.34. Num primeiro passo os dois grupos hidroxilo foram protegidos sob a forma de acetal e os grupos éster foram reduzidos a álcool por reacção com hidreto de alumínio e lítio, dando origem ao diol **255**. Por tratamento deste composto com 1 equivalente de TBSCl **255** foi monoprottegido. A oxidação de Dess-Martin do grupo hidroxilo livre resultou na obtenção do aldeído **256**. Este aldeído foi combinado com o estanato **257**, sintetizado a partir de brometo de propargilo e difeniloxazolidinona, na presença de BF₃.Et₂O <2004JOC105>, para se obter o composto **258**. A hidroboração da ligação tripla em **258**, seguida de oxidação com peróxido de hidrogénio <1999OL1831> originou o hidroxí-ácido **259**. Activando o grupo carboxilo com o reagente de Mukaiyama <1979ACIEE707> fechou-se um anel de lactona, gerando o composto **260**. A remoção da oxazolidinona liberta a função amina que foi protegida por reacção com dicarbonato de di-*tert*-butilo. O grupo silylo foi posteriormente clivado com HF.Py originando o álcool **261**. Em condições de reacção de Mitsunobu o álcool **261** originou a amino-lactona bicíclica **262** como um único isómero. Finalmente por redução da

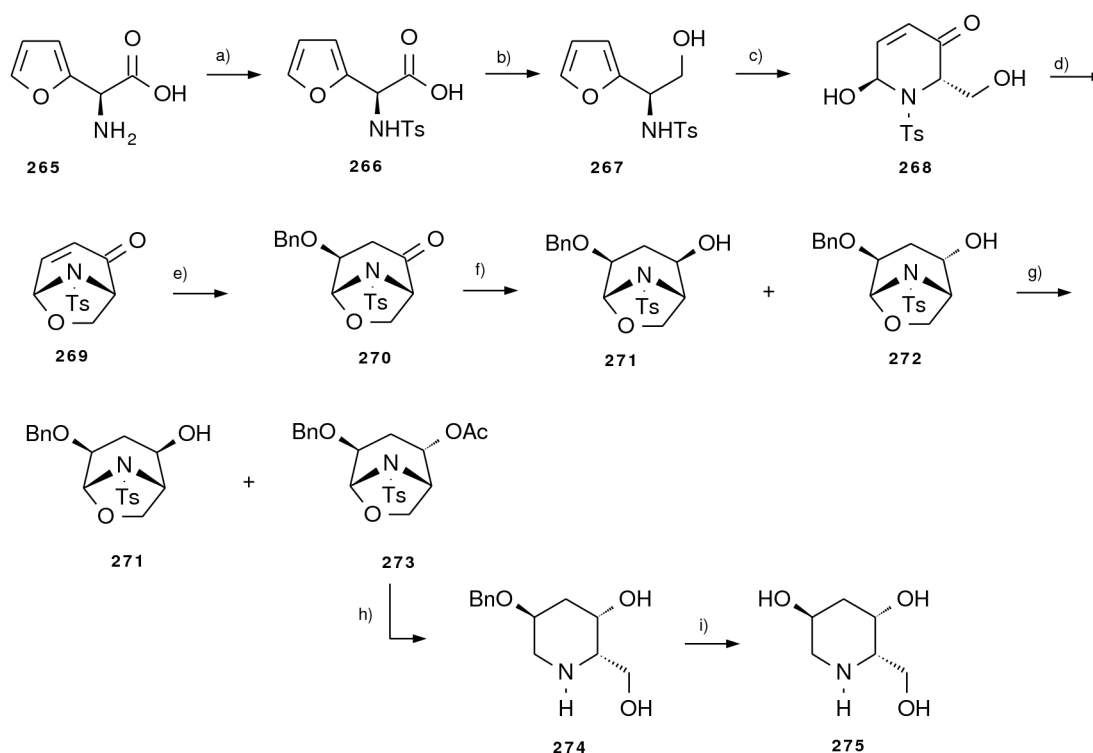
lactona com hidreto de alumínio e lítio originou-se o diol **263**, que após hidrólise ácida do acetal gerou a 1-desoxi-6-homo-D-galactonojirimicina **264** na forma de hidrocloreto.



Esquema 1.34: Reagentes e condições reacionais <2004JOC2229> - **a)** i) Ciclohexanona, benzeno, TsOH, Δ ; ii) LiAlH_4 , THF, Δ , 77% para os dois passos. **b)** i) NaH, TBSCl, THF, 25°C, 93%; ii) Dess-Martin (periodinano), DCM, 25°C, 83%. **c)** $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, DCM, -70°C, 86%. **d)** i) Cy_2BH , THF, 0-25°C; ii) H_2O_2 , NaHCO_3 aq., 0-25°C, 88% para os dois passos. **e)** Reagente de Mukaiyama, Et_3N , DCM, 25°C, 99%. **f)** i) H_2 (5,6 bar, 80 psi), $\text{Pd}(\text{OH})_2$ cat., Boc_2O , THF, 25°C, 99%; ii) HF.Py, MeCN, 25°C, 99%. **g)** DEAD, Ph_3P , THF, -20 \rightarrow 25°C, 82%. **h)** LiAlH_4 , THF, -20°C, 89%. **i)** HCl, MeOH, 25°C, 94%.

Altenbach sintetizou <2003EJOC1104> um 1,3-didesoxi imino-açúcar, composto **275**, partindo da L-furilglicina **265**, obtida por métodos reportados na literatura <1989L1>. Esta glicina foi transformada no aminoálcool **267** em dois passos: protecção da função amina com cloreto de tosilo, seguida da redução do ácido carboxílico com hidreto de alumínio e lítio. Obteve-se o álcool **267**, num processo com rendimento combinado de 38%. A expansão oxidativa do anel, por reacção com N-bromosuccinimida <1996CC1477>, resultou na obtenção da dihidropiridona **268**. O amino-acetal bicíclico **269** foi formado por refluxo de benzeno de **268** na presença de catálise de ácido tosílico. A reacção de **269** com álcool benzílico originou **270** com total regio e estereo selectividades. A redução do carbonilo, utilizando as condições descritas por Luche <1978JCSCC601>, gerou uma mistura do alcoóis **271** e **272**, na proporção de 1:5,2. Esta mistura foi tratada com anidrido acético e DMAP, tendo-se obtido a mistura do acetato **273** com o álcool **271**, que nas condições reacionais não sofreu acetilação. Depois de separação dos dois compostos, o acetato **273** reagiu com Red-Al originando o álcool **274**, que foi isolado depois de

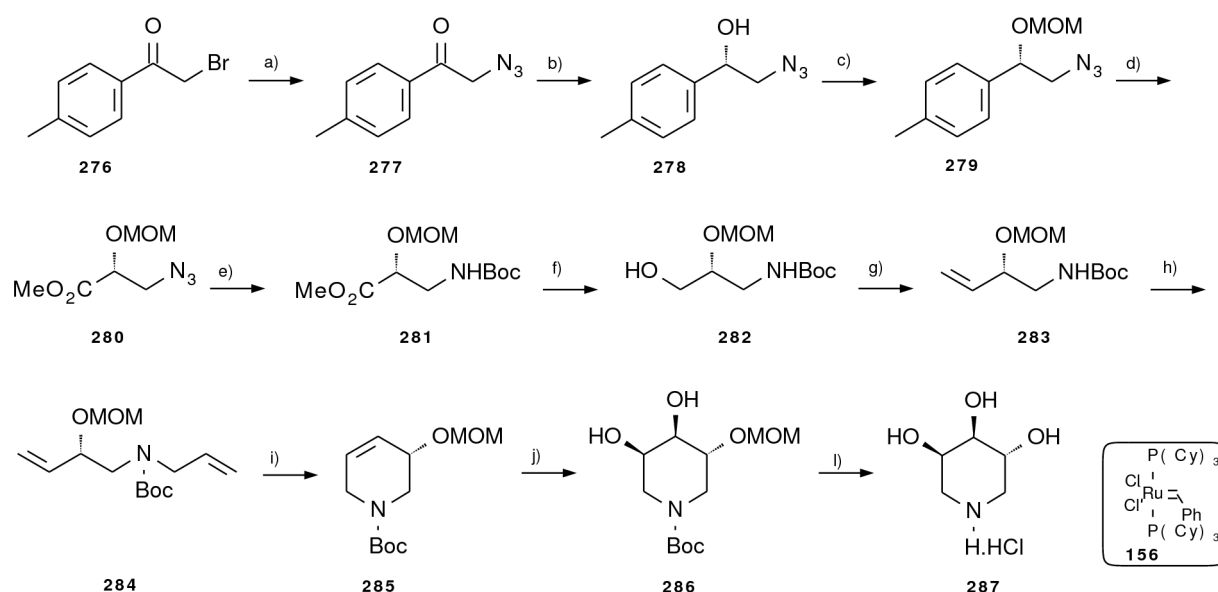
tratamento da mistura reaccional com resina Dowex 50X8. A hidrogenação catalítica deste álcool deu origem ao (2*S*,3*S*,5*S*)-2-(hidroximetil)piperidine-3,5-diol **275**.



Esquema 1.35: Reagentes e condições reaccionais <2003EJOC1104> - **a**) $\text{NET}(i\text{-Pr})_2$, TsCl , $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Et}$, ta, 61%. **b**) i) LiAlH_4 , Et_2O , -15°C ; ii) HCl 1M aq., $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Et}$, 62%. **c**) NBS , $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Na}$, $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ (4:1), -5°C , 83%. **d**) C_6H_6 , $p\text{-TsOH}$, Δ , 87%. **e**) BnOH , NET_3 , ta, 69%. **f**) i) MeOH , $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, -10°C ; ii) NaBH_4 , MeOH , -5°C , 77%. **g**) $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$, DMAP , DCM , ta, 93% global. **h**) i) Red-Al , $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, Δ ; ii) HCl 0,75 N aq.; iii) Dowex 50X8 , 54%. **i**) H_2 , Pd/C , H_2O , 92%.

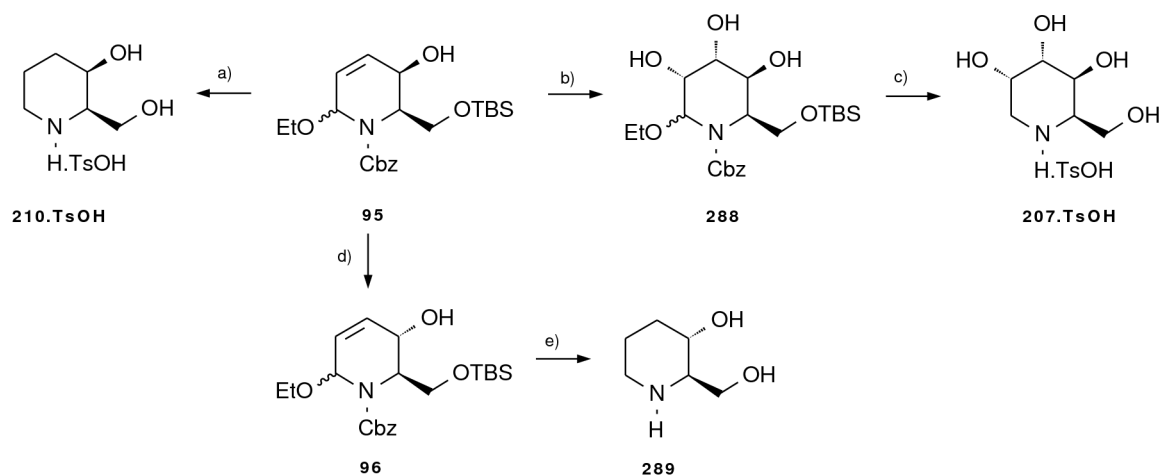
A síntese da piperidine-3,4,5-triol **287** foi recentemente reportada por Rao <2007T331> a partir da 2-bromo-4'-metilacetofenona (esquema 1.36). A reacção deste brometo com azida de sódio em água na presença de β -ciclodextrina originou a azida **277**. A partir de **277** e por redução da função cetona com $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ e catálise de (*S*)- α,α -difeníl-2-pirrolidinemetanol, obteve-se o álcool **278** com rendimento de 94% e 100% *ee*. A mesma redução foi também efectuada com borohidreto de sódio em água com rendimento de 95% e 80% *ee*. A função álcool do composto **278** foi protegida na forma de metoximetil éter. O composto obtido sofreu cisão oxidativa das ligações duplas, por tratamento com periodato de sódio e cloreto de ruténio (III) originando, depois da reacção com diazometano, o éster metílico **280**. A função azida foi depois reduzida à amina correspondente, por tratamento com trifenílfosfina e β -ciclodextrina e a amina assim formada foi protegida com dicarbonato de di-*tert*-butilo <2006SL1110>, originando **281** com rendimento de 91%. O grupo éster foi reduzido com borohidreto de sódio e cloreto de lítio originando o álcool **282**, que foi oxidado a aldeído pelo processo de Swern <1981S165>. Por reacção de Wittig deste aldeído com iodeto de metiltrifenílfosfónio e *t*-butóxido de potássio, obteve-se a olefina **283**. A função carbamato deste composto reagiu com brometo de alilo, na presença de hidreto de sódio e catálise de iodeto de tetrabutílamónio dando origem ao dieno **284**. O

tratamento deste dieno com o catalisador de Grubbs **156** promoveu a reacção de RCM, obtendo-se a tetrahidropiridina **285**. A dihidroxilação da ligação dupla de **285** com OsO₄/NMO em acetona/água e hidrólise ácida dos grupos protectores originou finalmente o (3*R*,5*R*)piperidine-3,4,5-triol **287** na forma de hidrocloreto.



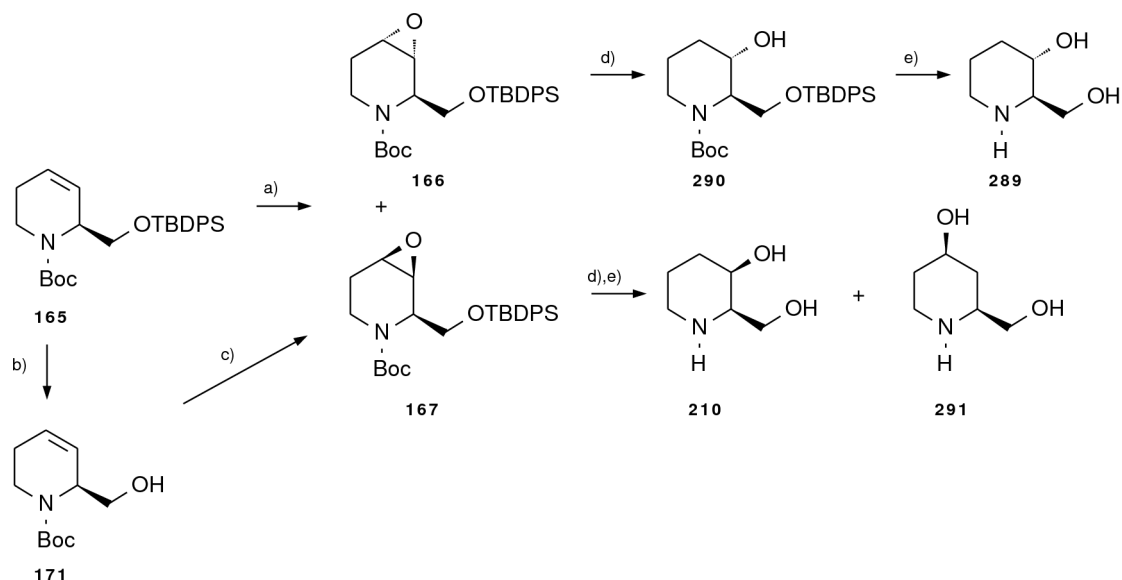
Esquema 1.36: Reagentes e condições reaccionais <2007T331> - **a)** NaN₃, β-ciclodextrina/H₂O, ta, 99%. **b)** (S)-difenil prolinol, BH₃.Me₂S, THF, 40°C, 94%. **c)** MOMCl, DIPEA, DMAP, DCM, 0°C→ta, 94%. **d)** i) RuCl₃.H₂O, NaIO₄, MeCN/CCl₄/H₂O 1:1:1.5, ta; ii) CH₂N₂, Et₂O, 0°C, 85% para os dois passos. **e)** i) β-ciclodextrina/H₂O, PPh₃, ta; ii) Boc₂O, ta, 91% para os dois passos. **f)** NaBH₄, LiCl, MeOH/THF, 0°C→ta, 90%. **g)** i) DMSO, cloreto de oxalilo, NEt₃, DCM, -78°C; ii) PH₃PCH₂I, *t*-BuOK, 0°C→ta, 85% para os dois passos. **h)** NaH, brometo de alilo, TBAI, THF, ta, 84%. **i)** Catalisador de Grubbs de 1ª geração **156**, DCM, ta, 92%. **j)** OsO₄, NMO, 82%. **l)** HCl 6N, MeOH, ta, 90%.

A síntese do álcool **95**, reportada por O'Doherty <2001OL401>, já foi descrita anteriormente (esquema 1.12) para a síntese da 1-desoximanojirimicina. Por hidrogenação, seguida de tratamento com ácido tosílico, este álcool originou (2*R*,3*R*)-2-(metoximetil)piperidin-3-ol **210** na forma de sal do ácido tosílico (esquema 1.37). A dihidroxilação do álcool **95** com tetróxido de ósmio originou **288** com total diastereoselectividade e rendimento de 96%. A partir deste composto por hidrogenação catalítica, seguida de tratamento com ácido tosílico obteve-se a 1-desoxigulonojirimicina **207** na forma de sal do ácido tosílico. Utilizando a reacção de Mitsunobu foi possível alterar a configuração do carbono ligado ao grupo hidroxilo do composto **95**, obtendo-se dessa forma o álcool **96**, epímero do primeiro. Este álcool foi transformado na (2*R*,3*S*)-2-(metoximetil)piperidin-3-ol **289** por tratamento com TBAF seguido de hidrogenação catalítica.



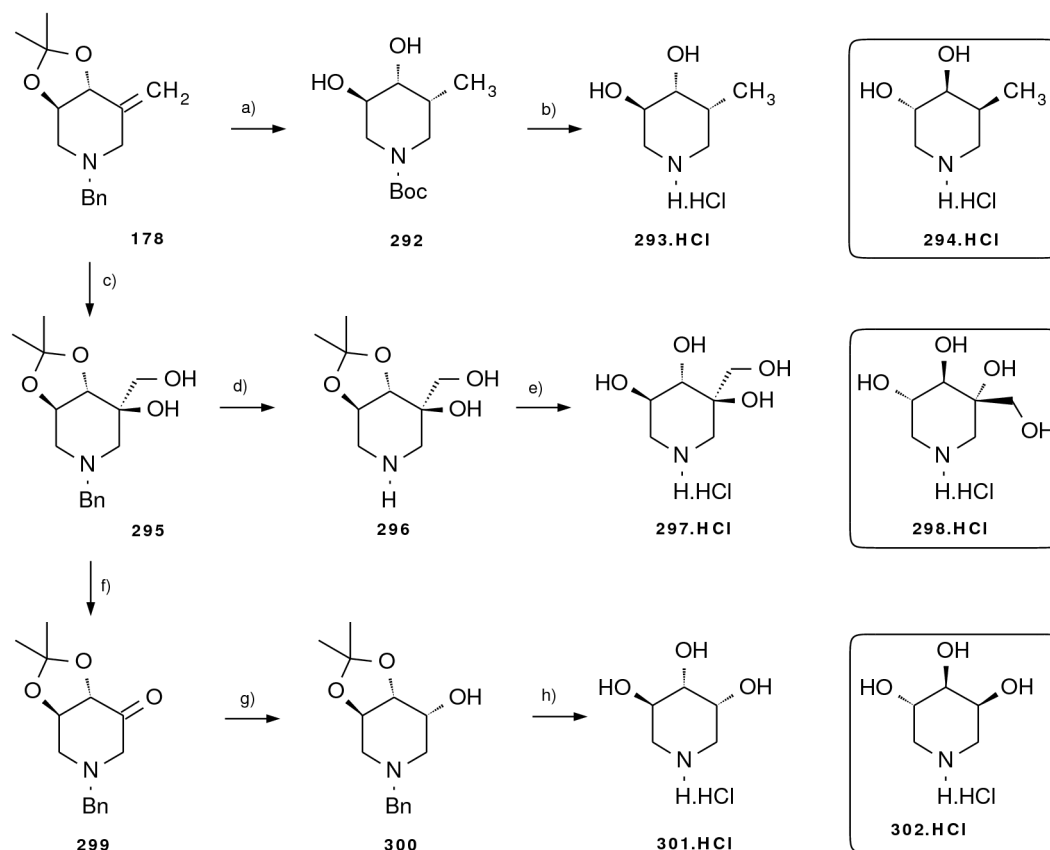
Esquema 1.37: Reagentes e condições reaccionais <2001OL401> - a) H₂, Pd/C, TsOH, MeOH, 96%. b) OsO₄, NMO, DCM/H₂O, 0°C, 96%. c) H₂, Pd/C, TsOH, MeOH, 99%. d) i) Ácido *p*-nitrobenzóico, PPh₃, DEAD, 84%; ii) MeOH, Et₃N, 94%. e) i) TBAF, 86%; ii) H₂, Pd/C, MeOH, 61%.

A síntese da tetrahidropiridina **165**, reportada por Takahata <2001TA817, 2003JOC3603>, já foi descrita anteriormente no esquema 1.18. A dihidroxilação desta tetrahidropiridina com Oxone e trifluoroacetona originou a mistura de diastereómeros **166** e **167** na proporção de 2:1. Os isómeros foram separados por cromatografia (esquema 1.38). O epóxido **167** foi também obtido como único isómero a partir de **165** recorrendo a um passo intermédio: a formação do álcool **171**, que ocorreu na presença de TBAF. Por reacção de **171** com *m*-CPBA, seguida de silição do álcool primário origina-se o epóxido **167**. O diastereómero maioritário, **166**, foi submetido a tratamento com Super-Hydride. A abertura do anel ocorre com total regioselectividade, originando o álcool **290** com rendimento de 96%. A hidrólise ácida dos grupos protectores, seguida do tratamento com Dowex alcalina permitiu isolar o produto final, o (2*S*,3*R*)-2-(hidroximetil)piperidin-3-ol **289**. A abertura do epóxido **167** nas mesmas condições, seguida da hidrólise ácida e tratamento com Dowex alcalina originou uma mistura de (2*R*,3*R*)-2-(metoximetil)piperidin-3-ol **210** e (2*R*,4*R*)-2-(metoximetil)piperidin-4-ol **291** na proporção de 1:5.



Esquema 1.38: Reagentes e condições reaccionais <2003JOC3603, 2001TA817> - **a)** Oxone, CF_3COCH_3 , NaHCO_3 , Na_2EDTA aq. MeCN, 96%. **b)** TBAF, THF, 97%. **c)** *m*-CPBA, NaHCO_3 , DCM, 64%. **d)** Super-Hydride, THF, 96% para **290**. **e)** i) HCl 35%, 1,4-dioxano; ii) Dowex 1x2 (OH), 100% para **289**; 79% para **210+291** a partir de **167**.

A síntese de **178**, reportada por Pandey <2000TL8821, 2002OL3883, 2003OBC3321> a partir do ácido D-tartárico, foi anteriormente descrita no esquema 1.23. A sua hidrogenação catalítica seguida de protecção do grupo amina por reacção com $(\text{Boc})_2\text{O}$ originou uma mistura de isómeros na proporção de 5:1. Após separação o composto maioritário, **292**, foi tratado com HCl em metanol, resultando na clivagem do grupo Boc e obtenção de (3*R*,4*R*,5*R*)-5-metil-piperidine-3,4-diol **293** na forma de hidrocloreto. A partir de **178**, por hidrogenação catalítica com tetróxido de ósmio e *N*-óxido de *N*-metilmorfolina, originou-se **295** como um único isómero. O produto final (3*R*,4*S*,5*R*)-3-hidroximetil-3,4,5-trihidroxipiperidina **297** foi obtido em dois passos. No primeiro passo a hidrogenação catalítica provocou a clivagem do grupo benzilo, originando **296**. No segundo passo a abertura do acetal cíclico decorreu em solução metanólica de ácido clorídrico, originando **297**. Por oxidação **295** deu origem à cetona **299**, que permitiu obter o (3*R*,5*R*)-piperidine-3,4,5-triol **301**. Inicialmente a cetona **299** reagiu com borohidreto de sódio de uma forma selectiva, dando origem ao álcool **300**, contaminado com o outro isómero na proporção de 9:1. Por hidrogenação catalítica da mistura em meio ácido, seguida da separação dos isómeros, foi obtido o (3*R*,5*R*)-piperidine-3,4,5-triol **301** na forma de hidrocloreto. Os compostos **294**, **298** e **302**, enantiómeros de **293**, **297** e **301** respectivamente, foram obtidos seguindo o mesmo esquema reaccional a partir do ácido L-tartárico.

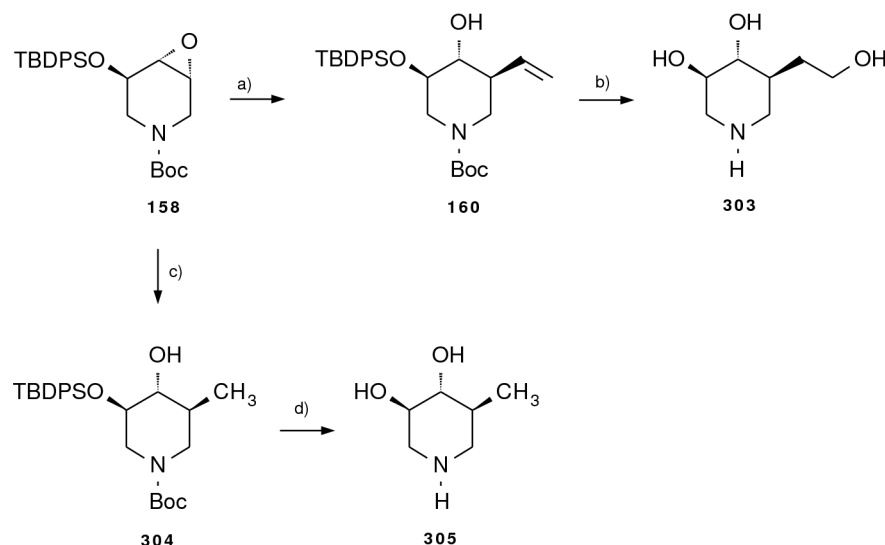


Esquema 1.39: Reagentes e condições reacionais <2000TL8821, 2002OL3883, 2003OBC3321> - **a)** i) H_2 (1 atm), Pd/C, MeOH, HCl, ta, 89%; ii) $(Boc)_2O$, Et_3N , DCM, ta, 75%. **b)** HCl, MeOH, $0^\circ C$ –ta, 100%. **c)** OsO_4 , NMO, piridina, acetona/ H_2O 9:1, $0^\circ C$ –ta, 95%. **d)** H_2 (65 psi, 4,55 bar), $Pd(OH)_2$, EtOH, 90%. **e)** HCl, MeOH, 100%. **f)** $NaIO_4$, EtOH/ H_2O 4:1, ta, 80%. **g)** $NaBH_4$, MeOH, ta, 85%. **h)** H_2 (1 atm), $Pd(OH)_2/C$, HCl, MeOH, ta, 88%.

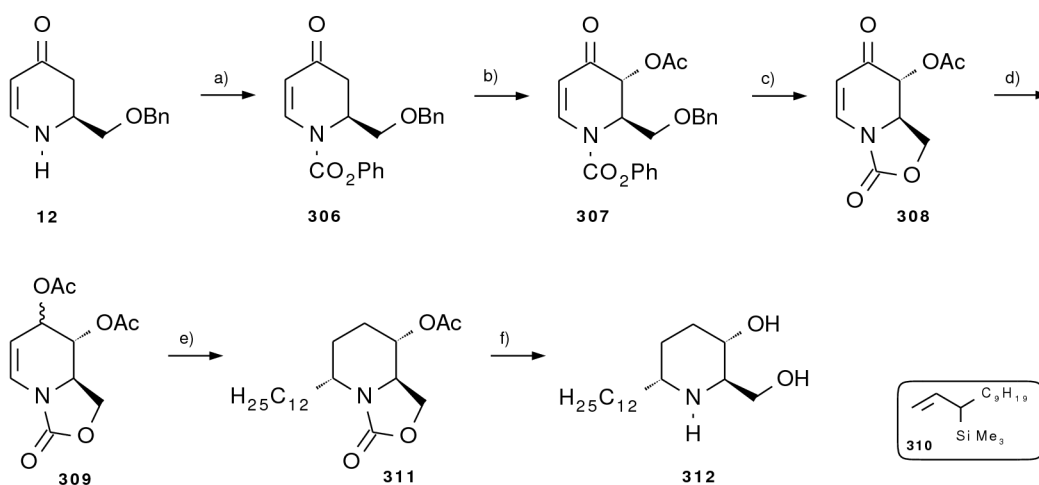
Takahata sintetizou <2005JOC5207> as piperidinas **303** e **305** a partir do epóxido **158**, cuja síntese foi anteriormente descrita no esquema 1.19. A abertura do epóxido em **158** com organocupratos <1984T5005> na presença de $BF_3 \cdot OEt_2$ ocorreu de uma forma totalmente regioselectiva (esquema 1.40). Assim a adição de $(CH_2=CH)_2CuCNLi_2$ àquele epóxido deu origem a **160** com um rendimento de 74% e a adição de $Me_2CuCNLi_2$ originou **304** com um rendimento de 71%. Por hidroboração de **160** com 9-BBN/ H_2O_2 , seguida da hidrólise dos grupos protectores, obteve-se a 5'-homoisofagomina **303**. A hidrólise ácida dos grupos protectores de **304** deu origem à 5'-desoxi-isofagomina **305**.

Comins sintetizou <2001JOC6829> a (+)-desoxiprosopina **312** a partir da dihidropiridona **12** (esquema 1.41). A síntese de **12**, reportada também por Comins <2001TL6839>, foi apresentada anteriormente no esquema 1.2. A acilação desta dihidropiridona com cloroformiato de fenilo originou o composto **306**, que foi posteriormente acetilado por reacção com acetato de chumbo (IV) em refluxo de tolueno, dando origem a **307** com 98% de. A clivagem do éter benzílico com ácido fórmico resultou na obtenção do formiato correspondente, que após tratamento com amoníaco em metanol deu origem ao composto bicíclico **308**. A redução

selectiva da enona com NaBH_4 e CeCl_3 <1979JACS5848, 1991JOC7197>, seguida da acilação do álcool gerado originou **309**. A adição do alilsilano **310** ao diacetato **309** foi catalisada por $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Após hidrogenação catalítica do dieno formado obteve-se o composto **311**. Por hidrólise alcalina dos grupos protectores em **311** obteve-se a (+)-desoxiprosopina **312**.



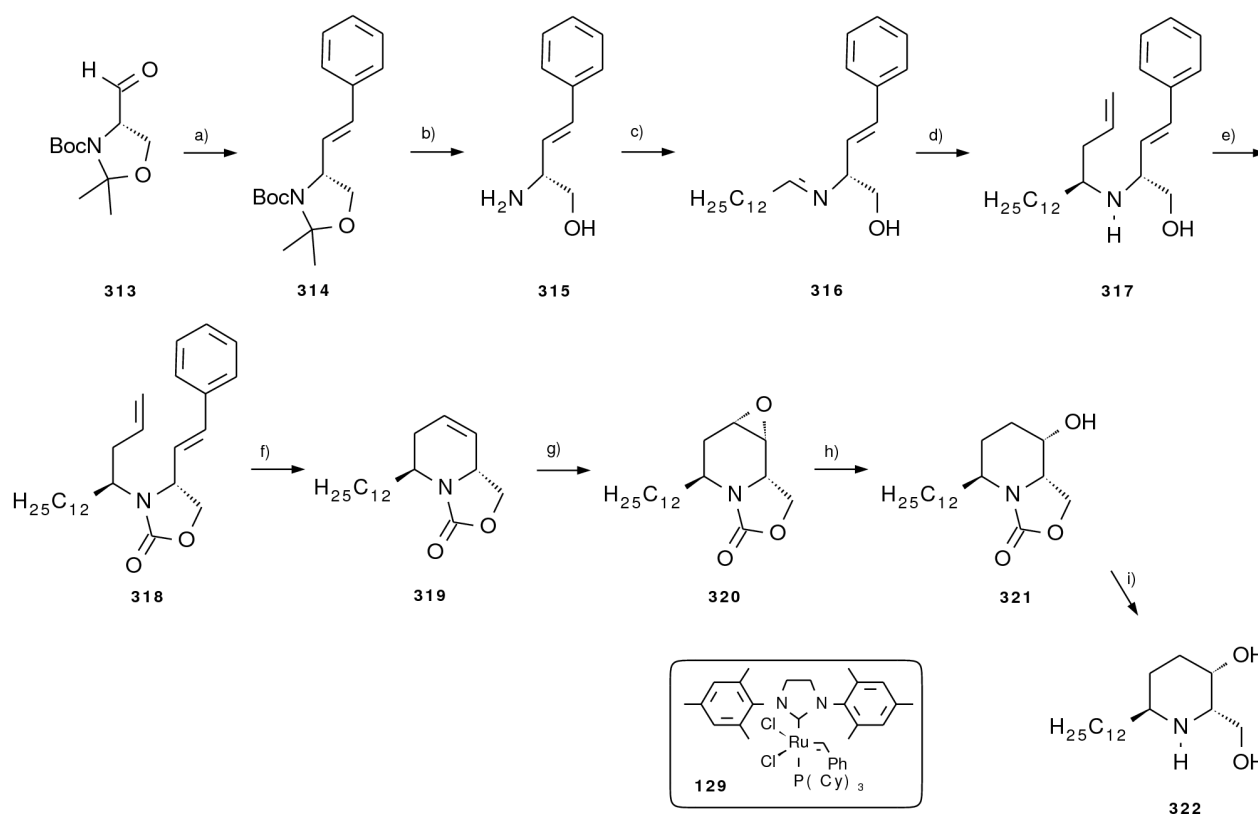
Esquema 1.40: Reagentes e condições reaccionais <2005JOC5207> - a) $(\text{CH}_2=\text{CH})_2\text{CuCNLi}_2$, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, -78°C , 74%. b) i) 9-BBN/THF, ta; ii) H_2O_2 , NaOH/THF 3M, ta; iii) HCl/dioxano 10%, Δ , 88%. c) $\text{Me}_2\text{CuCNLi}_2$, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, -78°C , 71%. d) HCl/dioxano 10%, Δ , 92%.



Esquema 1.41: Reagentes e condições reaccionais <2001JOC6829> - a) $n\text{-BuLi}$, PhOCOCl , THF, -78°C , 94%. b) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, tolueno, Δ , 57%. c) i) HCO_2H , Δ ; ii) NH_3 , MeOH, 0°C , 73% para os dois passos. d) i) NaBH_4 , $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, MeOH, -40°C ; ii) Ac_2O , Et_3N , DMAP, DCM, 98% para os dois passos. e) i) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, **310**, DCM; ii) H_2 , Pt/C, EtOH, 71% para os dois passos. f) KOH, EtOH, 140°C (num tubo selado), 85%.

Lebreton sintetizou <2003EJOC4518> a (-)-3-*epi*-desoxiprosopina **322** partindo do aldeído de Garner **313** (esquema 1.42). A reacção de Horner-Wadworth-Emmons deste aldeído com benzilfosfonato de dietilo deu origem ao composto **314** com total diastereoselectividade. A hidrólise do anel de oxazolidina por tratamento com HCl em metanol, libertou as funções amina e álcool. A função amina reagiu com o aldeído apropriado para gerar a imina **316**. A adição de brometo de alilmagnésio a esta imina originou **317** como uma mistura de isómeros *cis* e *trans*, na

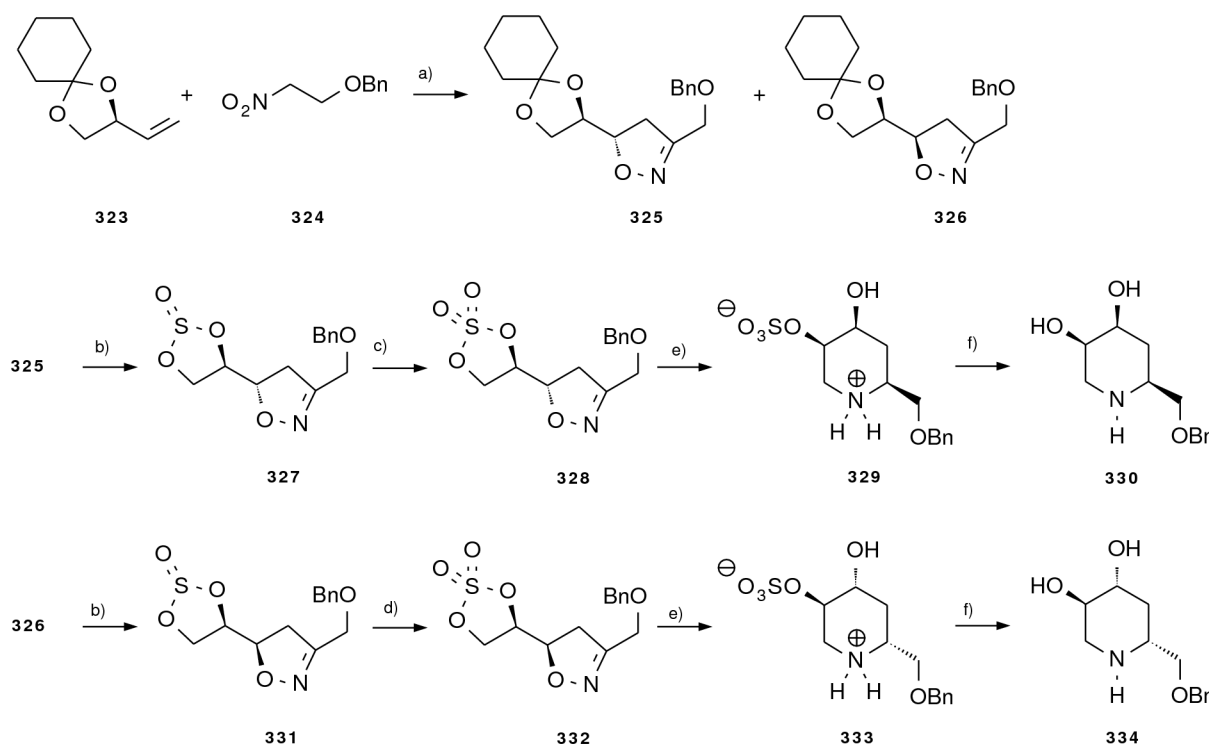
proporção de 13:87. Os isómeros foram separados por cromatografia. O isómero *trans* foi submetido a RCM com um catalisador de ruténio após protecção do grupo amina livre, por reacção com 1,1'-carbonildiimidazola (CDI) na presença de trietilamina. O composto obtido **318** foi refluxado em DCM na presença do catalisador de Grubbs **129**. Obteve-se a tetrahidropiridina **319**. A epoxidação desta tetrahidropiridina com *m*-CPBA originou maioritariamente **320** com selectividade 9:1. Após remoção cromatográfica do isómero minoritário, a abertura do epóxido em **320** foi efectuada por reacção com Super-Hydride (trietilborohidreto de lítio). A hidrólise subsequente do anel de oxazolidinona com KOH em metanol resultou na obtenção da (-)-3-epi-desoxiprosopina **322**.



Esquema 1.42: Reagentes e condições reaccionais <2003EJOC4518> - **a)** $(EtO)_2P(O)CH_2Ph$, BuLi, THF, $-78^\circ C \rightarrow ta$, 75%, 100% *de*. **b)** HCl conc., 5% em Metanol, Δ , 98%. **c)** $H_{25}C_{12}CHO$, THF, $MgSO_4$. **d)** $H_2C=CHCH_2MgBr$, THF, Et_2O , $-78^\circ C \rightarrow -10^\circ C$, 56% para **317** após cromatografia. **e)** CDI, Et_3N , DCM, 91%. **f)** Catalisador de Grubbs **129**, DCM, Δ , 99%. **g)** *m*-CPBA, DCM, *ta*, 81%. **h)** Super-Hydride, THF, $0^\circ C \rightarrow ta$, 98%. **i)** KOH 8N, MeOH, Δ , 90%.

Lemaire reportou <2006JOC894> uma síntese de piperidinas **330** e **334** a partir das isoxazolininas **325** e **326** (esquema 1.43), obtidas como uma mistura por adição dipolar 1,3, segundo o método de Mukaiyama <1960JACS5339> modificado <1998JOC5272>. O composto nitro **324** gerou *in situ* o óxido de nitrilo <2001JOC2296> que reagiu com o alceno **323**, preparado a partir do D-manitol <1999JOC2852>. Formou-se a mistura de isoxazolininas **325** e **326** na proporção de 3:1, que foram separadas por cromatografia. A hidrólise do grupo acetal em **325** foi efectuada com ácido acético em água originando o respectivo diol, que reagiu com cloreto de tionilo para gerar o sulfito **327**. A oxidação deste sulfito com periodato de sódio na presença de RuO_2 <1989TL655>

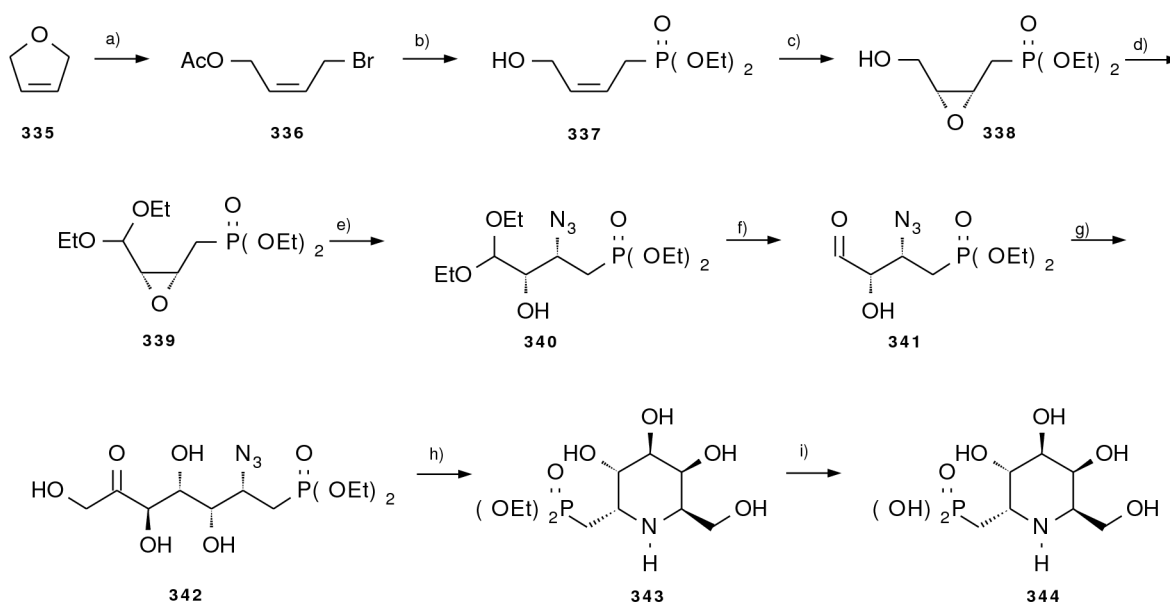
originou o sulfato **328**. A abertura do anel de isoxazolina em **328**, por hidrogenação catalítica, promoveu a formação da piperidina **329** por ataque nucleofílico intramolecular da amina formada ao anel de sulfato. O tratamento de **329** com solução aquosa de H_2SO_4 em dioxano resultou na formação de (3*R*,4*S*,6*S*)-6-(benziloximetil)piperidina-3,4-diol **330**. De uma forma semelhante obteve-se (3*R*,4*R*,6*R*)-6-(benziloximetil)piperidina-3,4-diol **334** partindo da isoxazolina **326** seguindo a mesma sequência de reacções. No entanto a oxidação do sulfito **331** foi efectuada com catálise de $RuCl_3$.



Esquema 1.43: Reagentes e condições reaccionais <2006JOC894> - a) $1,4-C_6H_4(NCO)_2$, NEt_3 , tolueno, Δ , 70% global. b) i) $AcOH$, H_2O , $80^\circ C$, 92% para o derivado de **325**, 89% para o derivado de **326**; ii) $SOCl_2$, piridina, DCM, $0^\circ C \rightarrow ta$, 81% para o derivado de **325**. c) $NaIO_4$, RuO_2 , $MeCN/H_2O$, ta , 82%. d) $NaIO_4$, $RuCl_3$, $MeCN/H_2O$, 61% para os dois passos. e) H_2 , Pd/C , Na_2CO_3 anid., $MeOH$ anid., ta , 77% para **329**, 34% para **333**. f) H_2O , H_2SO_4 , dioxano, $40^\circ C$, 93% para **330**, 86% para **334**.

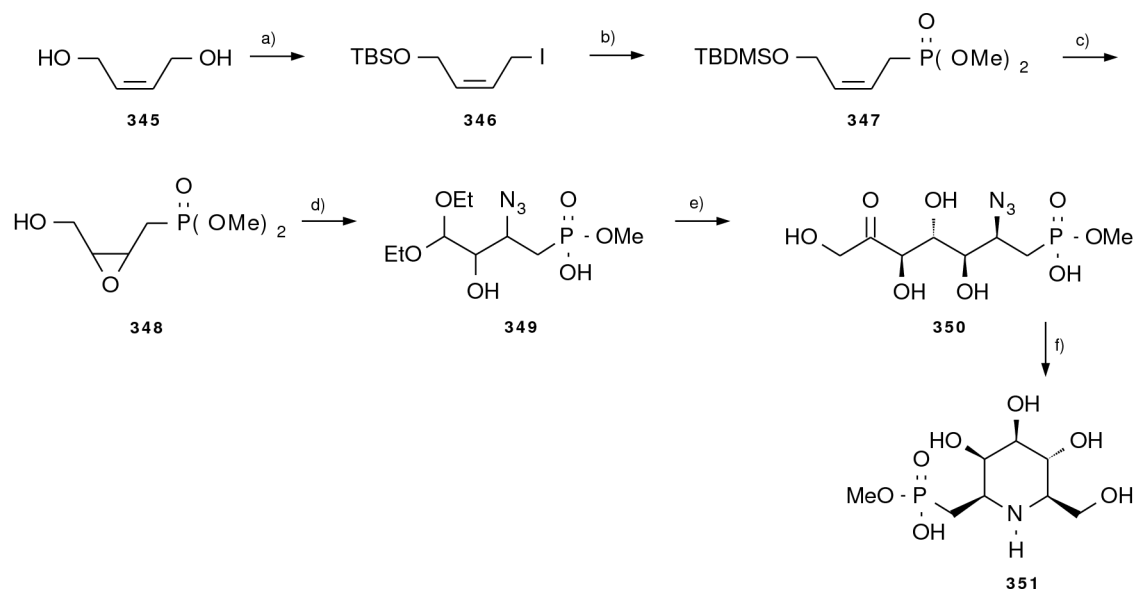
A síntese do ácido fosfónico **344** foi reportada por Wong <2001ASC596> (esquema 1.44). A reacção de 2,5-dihidrofurano **335** com brometo de acetilo deu origem à olefina **336**, com rendimento de 94%, que após tratamento com trietilfosfito, seguida de hidrólise ácida do grupo acetilo gerou o álcool alílico **337**. Por epoxidação assimétrica da ligação dupla em **337**, utilizando o método de Sharpless <1980JACS5974>, formou-se o epóxido **338**. O álcool primário foi transformado no aldeído correspondente por oxidação de Swern e depois protegido na forma de acetal dietílico **339**. A abertura do epóxido ocorre de uma forma selectiva utilizando azida de dietilalumínio, gerada *in situ* <1998TL7971>. Formou-se o composto **340**. Por hidrólise ácida do grupo acetal com TFA regenerou-se a função aldeído, que serviu de substrato à condensação aldólica com fosfato de dihidroxiacetona (DHAP, <1994JOC7182>). A reacção foi catalisada pela aldolase fuculose-1-fosfatase <1995BMC945>, dando origem a **342** depois da desfosforilação na presença de fosfatase

ácida. A hidrogenação catalítica de **342** originou o fosfonato **343** que se transformou no produto final, o ácido fosfônico **344** após tratamento com TBSBr.



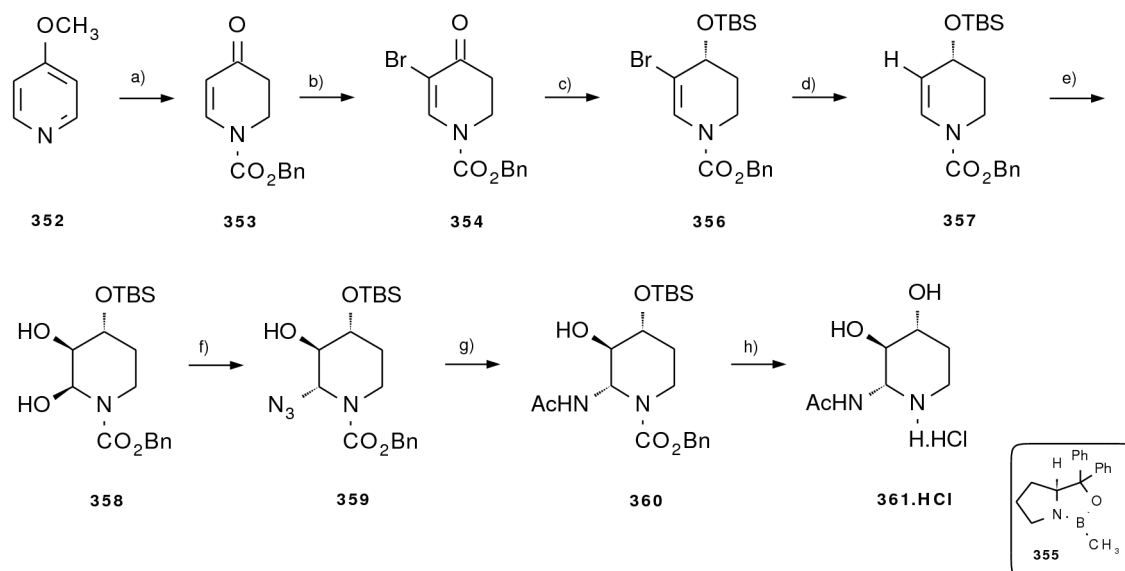
Esquema 1.44: Reagentes e condições reacionais <2001ASC596> - **a)** AcBr, 94%. **b)** i) P(EtO)₃, NaI, 88%; ii) EtOH, *p*-TsOH, 91%; **c)** (-)-di-isopropil tartarato, Ti(*i*-PrO)₄, cumeno hidroperóxido, 84%. **d)** i) (COCl)₂, DMSO, Et₃N; ii) (EtO)₃CH, *p*-TsOH, 65% para os dois passos. **e)** Et₂AlCl, LiN₃, 70%. **f)** TFA, DCM. **g)** i) Fosfato de dihidroxiacetona (DHAP), FucA, pH 6,7; ii) Fosfatase ácida, pH 4,8, 30%. **h)** H₂ (50 psi, 3,5 bar), Pd/C, 35%. **i)** i) TMSBr, Et₃N, DCM; ii) H₂O, THF, 79%.

Utilizando um procedimento semelhante Wong sintetizou <2001ASC596> o derivado da manojirimicina **351** partindo do butene-1,4-diol **345** (esquema 1.45). Este diol foi monoprotetido sob a forma de éter silílico, e o grupo hidroxilo livre convertido no correspondente iodeto, **346**. O iodeto reagiu então com trimetilfosfito para dar origem ao fosfonato **347**. A hidrólise do grupo sililo com ácido acético, seguida da epoxidação do álcool alílico obtido com *m*-CPBA resultou na formação de **348**. A oxidação de Swern do álcool originou o correspondente aldeído que foi posteriormente protegido sob a forma de acetal dietílico. A abertura do oxirano com azida de sódio originou o azido álcool **349**. A função aldeído foi regenerada por hidrólise com HCl e a condensação aldólica deste aldeído com fosfato de dihidroxiacetona, promovida pela aldolase FDP, seguida de desfosforilação catalisada pela fosfatase ácida produziu o composto **350**. A hidrogenação catalítica de **350** dá origem ao fosfonato **351** derivado da manojirimicina.



Esquema 1.45: Reagentes e condições reaccionais <2001ASC596> - **a)** i) TBSCl, NEt_3 , 90%; ii) PPh_3 , I_2 , Imidazola, 94%; **b)** $\text{P}(\text{OMe})_3$, NaI, 92%. **c)** i) AcOH, 100%; ii) *m*-CPBA, 63%. **d)** i) Dess-Martin; $(\text{EtO})_3\text{CH}$, *p*-TosOH, 74%; ii) NaN_3 , NH_4Cl , 98%. **e)** i) HCl 0,1 N, 53°C; ii) Fosfato de dihidroxiacetona (DHAP), FDP aldolase, pH 6,7; iii) Fosfatase ácida, pH 4,8, 85%. **f)** H_2 (50 psi, 3,5 bar), Pd/C.

A 4-metoxipiridina **352** foi utilizada como ponto de partida por Knapp <2005JOC7715> para a síntese do imino-açúcar **361** (esquema 1.46). A adição de cloroformiato de benzilo à piridina **352**, seguida da redução do sal formado com borohidreto de sódio deu origem a **353**. Por reacção com *N*-bromosuccinimida foi introduzido um átomo de bromo, com formação da α -bromocetona **354**. A redução do grupo carbonilo foi feita com a (*S*)-2-metil-CBS-oxazaborolidina **355** (reagente de Corey-Bakshi-Shibata), na presença de catecolborano. A reacção, que não foi totalmente enantioselectiva (88% *ee*), originou um álcool que foi posteriormente protegido com TBSCl na presença de imidazola. Obteve-se o composto **356** com rendimento de 65% a partir de **354**. A anterior introdução do átomo de bromo teve como objectivo aumentar a selectividade do passo de redução. O bromo foi removido a seguir por reacção com hidreto de tri-*n*-butilestanho e 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (AIBN). A tetrahidropiridina formada, **357**, foi submetida a dihidroxilação com OsO_4/NMO para se formar o diol **358**. O grupo hidroxilo na posição 2 foi depois substituído pela função azida. A reacção foi catalisada por 1,1'-tionildiimidazola, gerada *in situ* a partir de cloreto de tionilo e imidazola. Num primeiro passo ter-se-à gerado um sulfito cíclico cuja abertura, por ataque nucleofílico do ião azida, originou **359**. A hidrogenação catalítica de **359**, com Raney-níquel numa solução etanólica de anidrido acético, originou **360**, que foi sujeito a nova hidrogenação catalisada por Pd/C, e depois submetido a hidrólise ácida, formando-se a (2*R*,3*R*,4*R*)-2-acetamido-3,4-dihidroxipiperidina **361** na forma de hidrocloreto.

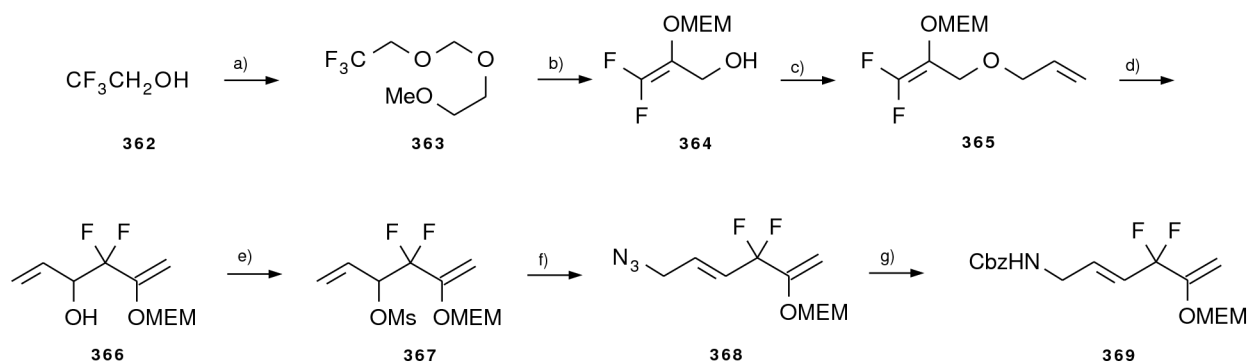


Esquema 1.46: Reagentes e condições reaccionais <2005JOC7715> - **a)** i) NaBH₄, ClCO₂Bn, MeOH, -78°C; ii) H₂O, -60°C→23°C, 80 para os dois passos. **b)** NBS, DCM, 85%. **c)** i) (S)-2-metil-CBS-oxazaborolidina **355**, catecolborano, DCM, CCl₄, tolueno; ii) TBSCl, imidazola, DMF, 65% para os dois passos. **d)** n-Bu₃SnH, AIBN, tolueno, Δ, 71%. **e)** OsO₄, NMO, MeCN, acetona/água, 93%. **f)** i) SOCl₂, imidazola, THF, -30°C; ii) LiN₃, DMF, 0°C, 96% para os dois passos. **g)** Ra-Ni, H₂, Ac₂O, THF, 90%. **h)** i) H₂, Pd/C, EtOH; ii) HCl 3N, 71% para os dois passos.

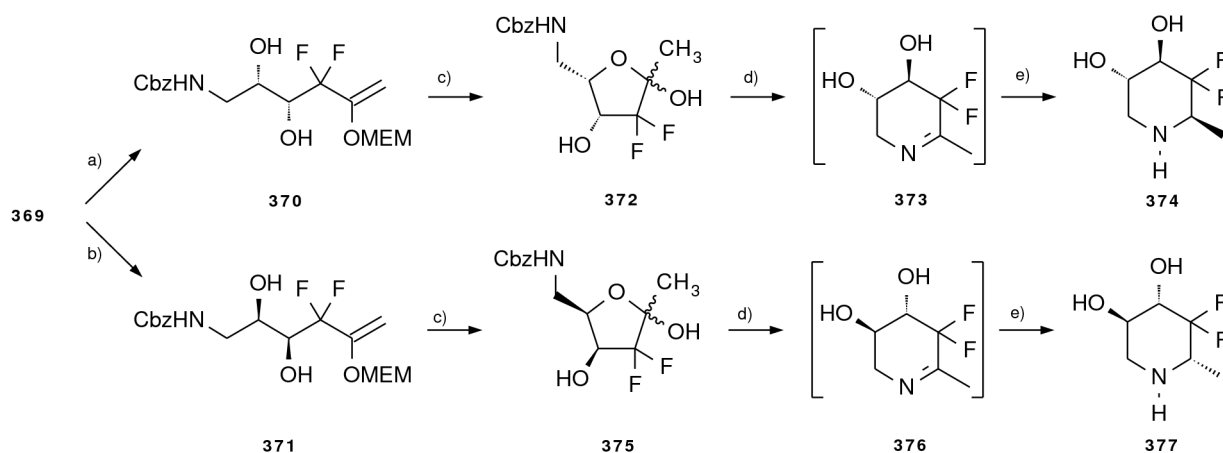
Alguma literatura recente apresenta sínteses de alguns imino-açúcares contendo substituintes atípicos. Qing propôs um processo sintético <2005OL2189, 2006JMC2989> para a obtenção de imino-açúcares fluorados partindo do trifluoroetanol **363** (esquema 1.47). A função álcool foi protegida sob a forma de éter, originando **363**. Após tratamento com LDA **363** deu origem a um ião vinílico, por eliminação de um átomo do flúor. Por reacção com formaldeído **363** originou o álcool **364**. Este álcool foi então convertido no éter alílico **365** por reacção com brometo de alilo. Na presença de LDA o éter sofre um rearranjo sigmatrópico, dando origem a **366**, que foi por sua vez convertido no respectivo mesilato **367** por reacção com cloreto de mesilo na presença de trietilamina e 4-(dimetilamino)piridina. A adição nucleofílica de azida ao mesilato **367** foi catalisada por Pd(PPh₃)₄, originando a azida **368**, que foi posteriormente reduzida a amina e a amina protegida com a função carbazida por reacção com cloroformiato de benzilo. Obteve-se o composto **369**.

O composto **369** foi utilizado como reagente de partida para a síntese de dois imino-açúcares diferentes. Utilizando os reagentes de hidroxilação assimétrica AD-mix-α e AD-mix-β obtiveram-se separadamente os compostos **370** e **371** com 82% e 84% *ee*, respectivamente. O tratamento destes dióis com cloreto de tionilo originou os furanos **372** e **375**, cuja hidrogenação catalítica resultou na formação de (3*S*,4*R*,6*R*)-5,5-difluór-6-metilpiperidine-3,4-diol **374** e de (3*R*,4*S*,6*S*)-5,5-difluór-6-metilpiperidine-3,4-diol **377** com excelente diastereoselectividade. Segundo Qing a selectividade observada pode ser explicada em termos da estabilidade dos

intermediários **373** e **376** e do impedimento estereoquímico dos átomos de flúor <1991JACS6678>.



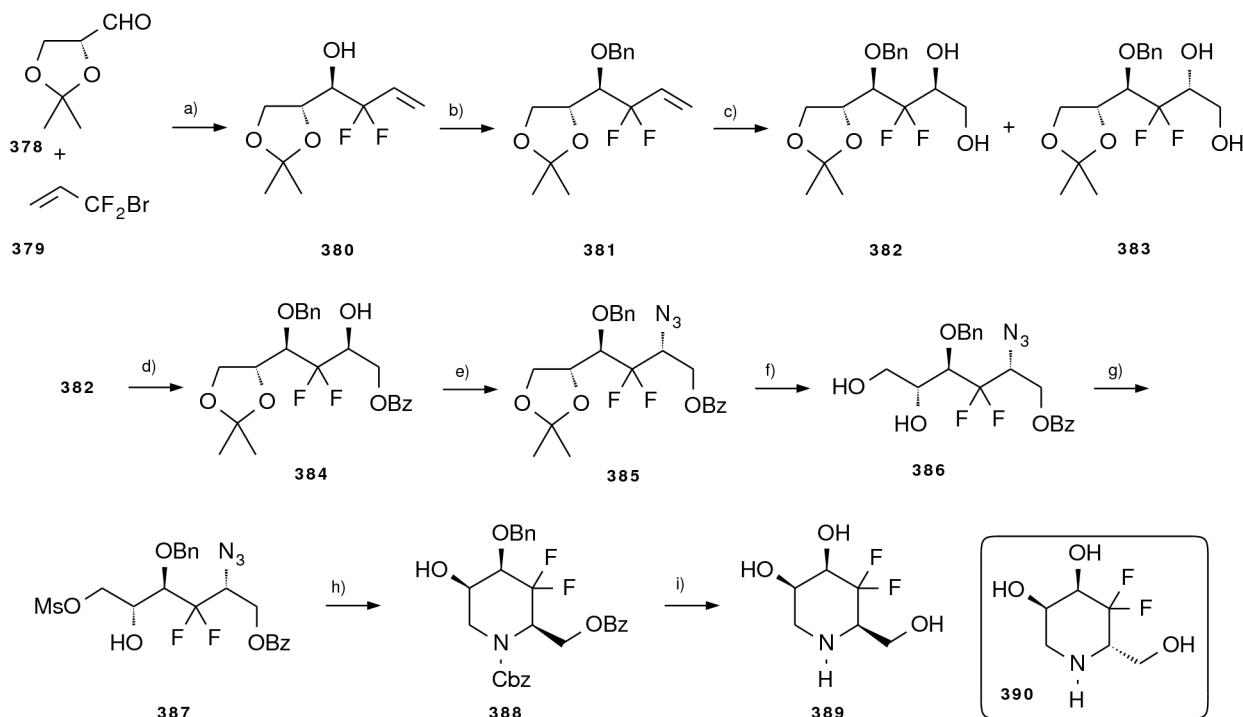
Esquema 1.47: Reagentes e condições reacionais <2005OL2189, 2006JMC2989> - **a)** NaH, MEMCl, 0°C. **b)** LDA, CH₂O, -78°C. **c)** Brometo de alilo, NaOH 50% aq., Bu₄NHSO₄. **d)** LDA, -78°C, rearranjo sigmatrópico, 32% a partir de **363**. **e)** MsCl, Et₃N, DMAP, DCM, 96%. **f)** NaN₃, THF, Pd(PPh₃)₄, 96%. **g)** i) PPh₃, THF; ii) H₂O, Δ; iii) CbzCl, K₂CO₃, 90%.



Esquema 1.48: Reagentes e condições reacionais <2005OL2189, 2006JMC2989> - **a)** AD-mix-α, MeSO₂NH₂, ta, 55%, 82% ee. **b)** AD-mix-β, MeSO₂NH₂, ta, 57%, 84% ee. **c)** SOCl₂, MeCN, ta. **d)** H₂, Pd/C, MeOH, formação do intermediário. **e)** H₂, Pd/C, 43% para **374** a partir de **370**; 46% para **377** a partir de **371**.

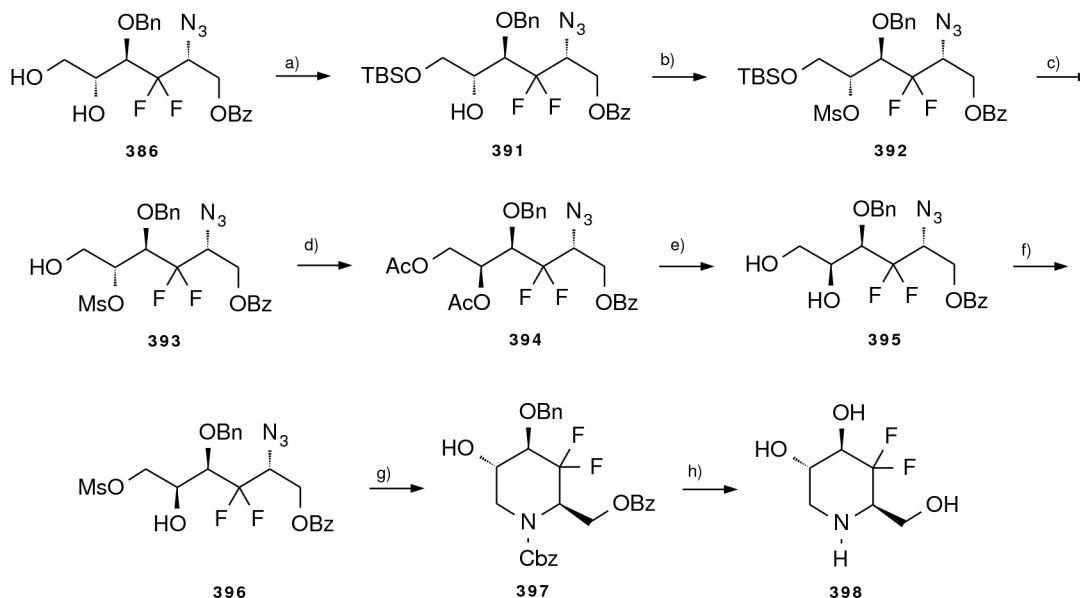
O mesmo autor propôs ainda sínteses de outros imino-açúcares fluorados <2003JOC9026, 2006JMC2989> (esquema 1.49). A adição de difluoroalilíndio, gerado *in situ* a partir de 3-bromo-3,3-difluoropropeno **379** e índio metálico <1997TL2853, 2000T8275>, ao aldeído **378** derivado do D-gliceraldeído, originou o álcool **380**, como uma mistura *anti:syn* na proporção de 7.7:1. A protecção do álcool com brometo de benzilo na presença de hidreto de sódio e iodeto de tetrabutílamónio deu origem a **381** que, após tratamento com tetróxido de ósmio e *N*-óxido de *N*-metilmorfolina, originou uma mistura de dióis **382** e **383** na proporção de 1:1, separados por cromatografia. A protecção selectiva do álcool primário de **382** com cloreto de benzoílo originou **384** que foi posteriormente transformado na azida **385** em dois passos. O álcool foi transformado no trifluorometanosulfonato correspondente, por reacção com anidrido trifílico, e o sulfonato tratado com azida de sódio para originar a azida **385**. A hidrólise do acetal gerou o diol **386** cujo álcool primário foi protegido por reacção com MsCl originando o mesilato **387**. O grupo azida foi reduzido a amina na presença de trifenilfosfina. O tratamento desta amina com

solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio em refluxo de THF resultou na obtenção da piperidina que foi protegida com Boc por reacção com cloreto de benziloxycarbonilo gerando **388**. A clivagem dos grupos protectores, por hidrogenação catalítica, deu origem à 1,4-didesoxi-4,4-difluór-D-manojirimicina **389**. A 1,4-didesoxi-4,4-difluór-L-alonojirimicina **390**, isómero de **389**, foi obtida partindo de **383** seguindo a mesma sequência de reacções.



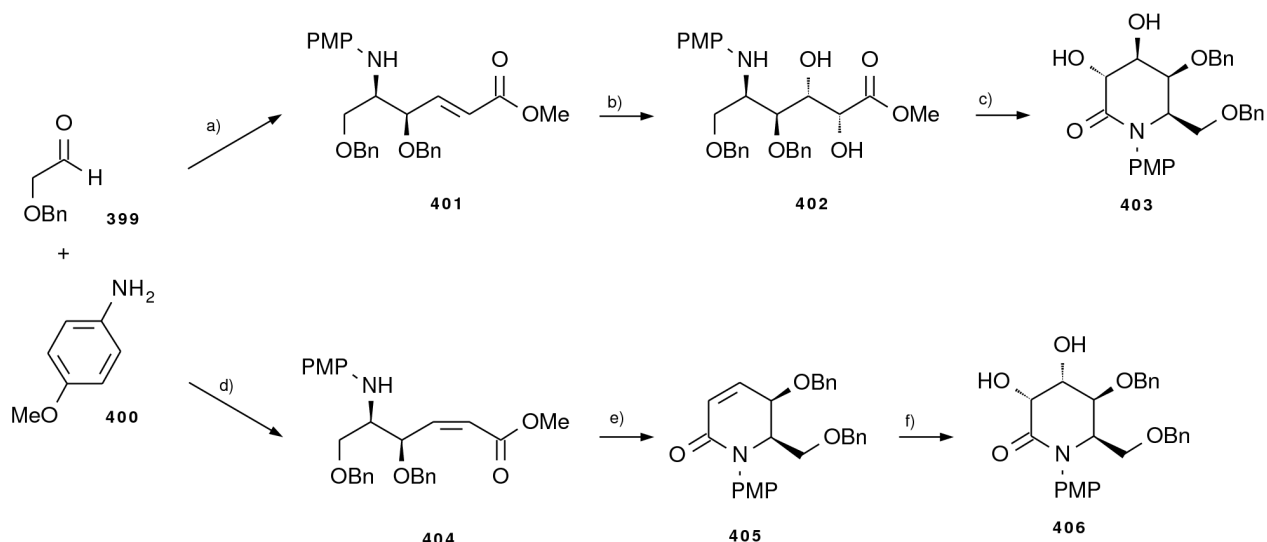
Esquema 1.49: Reagentes e condições reaccionais <2003JOC9026, 2006JMC2989> - **a)** In, DMF, ta, 90%. **b)** NaH (1,6 eq.), BnBr, TBAI, THF, 0°C, 93%. **c)** OsO₄, NMO, acetona/água, ta, 95% rendimento global. **d)** BzCl, piridina, DCM, -78°C, 90%. **e)** i) Tf₂O, piridina, DCM, -25°C; ii) NaN₃, DMF, ta, 81% para os dois passos. **f)** AcOH 75% aq., 50°C, 95%. **g)** MsCl, colidina, DCM, 0°C, 81%. **h)** i) PPh₃, THF, ta; ii) NaHCO₃ sat. aq., 65°C; iii) CbzCl, ta, 82%. **i)** i) H₂, Pd(OH)₂/C, MeOH, ta; ii) NH₃ sat. MeOH, ta, 89%.

Para a obtenção de um imino-açúcar do mesmo tipo mas com a configuração semelhante à nojirimicina foi necessário inverter a configuração do carbono quiral ligado ao grupo hidroxilo secundário livre em **386**. O esquema 1.50 refere-se a essas síntese. Inicialmente ocorre silição selectiva do álcool primário em **386** o que permitiu a posterior mesilação do álcool secundário para se obter **392**. A hidrólise ácida de **392** libertou a função álcool primário, originando **393**. O diacetato **394** foi obtido por tratamento de **393** com um excesso de AcOK em Ac₂O. O álcool primário foi acetilado e o grupo mesilato foi substituído pelo grupo acetilo. A remoção dos grupos acetilo fez-se posteriormente com ácido clorídrico em metanol e originando-se o diol **395**. Quando sujeito às condições descritas anteriormente para o tratamento de **382**, **395** dá origem à 1,4-didesoxi-4,4-difluoronojirimicina **398**.



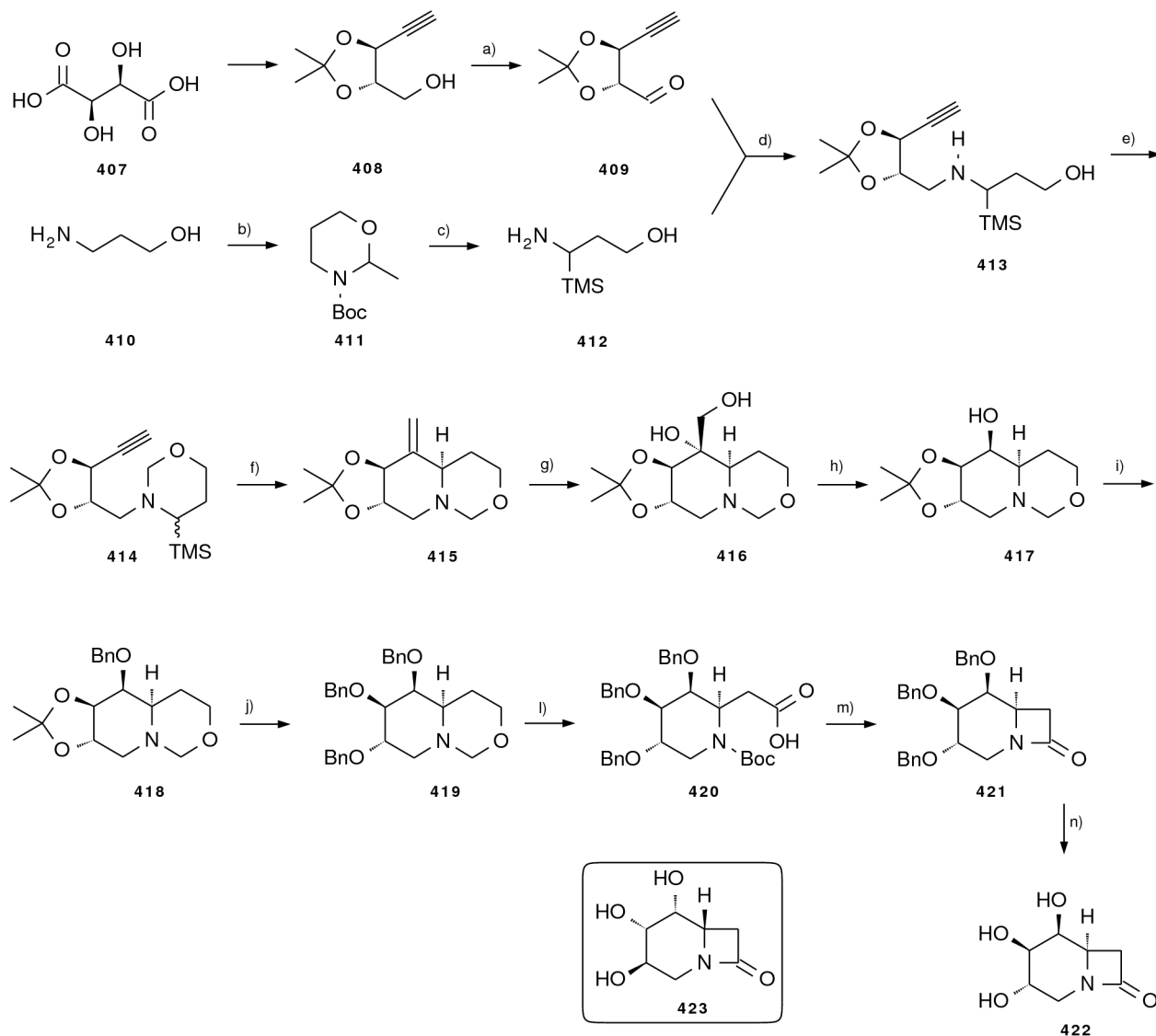
Esquema 1.50: Reagentes e condições reaccionais <2006JMC2989> - **a)** TBSCl, imidazola, DMF, ta, 86%. **b)** MsCl, Et₃N, DMAP, DCM, ta, 93%. **c)** AcOH/H₂O/THF 3:1:1, ta, 89%. **d)** AcOK, Ac₂O, 140°C, 75%. **e)** HCl, MeOH, DCM, ta, 97%. **f)** MsCl, colidina, DCM, 0°C, 81%. **g)** i) PPh₃, THF, ta, ii) NaHCO₃ sat. aq., 65°C; iii) CbzCl, ta, 82%. **h)** i) H₂, Pd(OH)₂/C, MeOH, ta; ii) NH₃ sat. MeOH, ta, 89%.

Para além da síntese de imino-açúcares, muitos autores reportam a obtenção de compostos estruturalmente semelhantes àqueles. Córdova propôs um método sintético <2006CC674> para a obtenção de lactamas precursoras de imino-açúcares. Através de dois passos consecutivos, primeiro síntese da imina e adição de Mannich seguida de reacção de Wittig (ou de Horner-Wittig-Emmons), Córdova obteve amino-alcoóis vicinais protegidos com elevada selectividade. Assim, fazendo reagir o aldeído **399** (3 eq.) com *p*-anisidina **400** (1 eq.) em DMF e na presença de (S)-prolina, obteve-se o aducto de Mannich que, por reacção com dietilfosfonoacetato de metilo, deu origem ao composto α,β -insaturado **401** como uma mistura *syn:anti* na proporção de 4:1. Estes isómeros foram separados por cromatografia, tendo-se obtido o isómero maioritário *syn* com o rendimento global de 64% e 95% *ee*. A dihidroxilação deste composto com OsO₄/NMO deu origem a uma mistura de dióis *syn:anti* na proporção de 1:7. O composto maioritário **402** foi obtido após separação cromatográfica com rendimento de 67% e 95% *ee*, e transformado na gulolactama **403** por tratamento com ácido acético em refluxo de metanol. Quando o aducto de Mannich foi sujeito a uma reacção de Wittig com Ph₃P=CH₂COOMe obteve-se **404** como uma mistura de *Z:E* na proporção de 4:1. O isómero maioritário *Z* foi obtido com um rendimento de 56% e 92% *ee* após separação, dando origem a **405** por tratamento com AcOH em refluxo de metanol. A dihidroxilação de **405** com tetróxido de ósmio originou o produto final **406**, como único diastereómero.



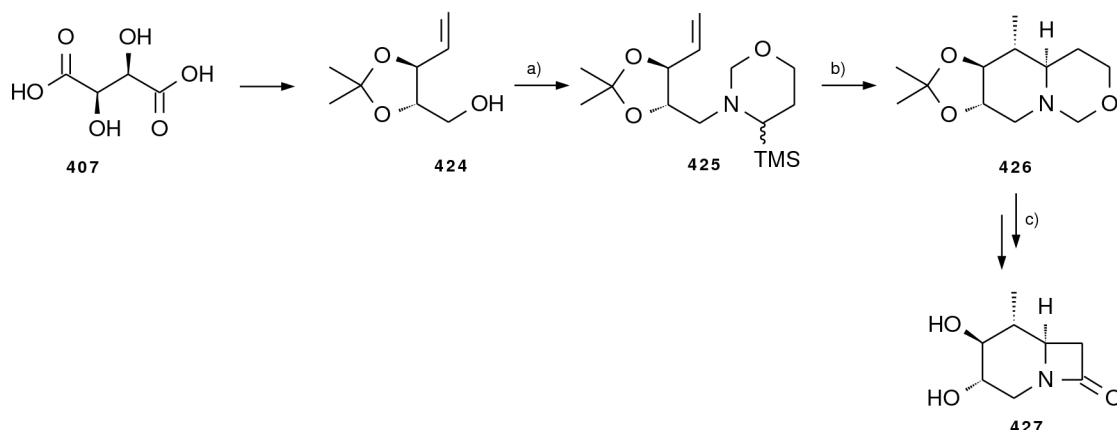
Esquema 1.51: Reagentes e condições reaccionais <2006CC674> - **a)** 399:400 3:1, (S)-Prolina, DBU, LiCl, (EtO)₂POCH₂COOMe, DMF, ta, 64%. **b)** OsO₄, NMO, acetona/água 9:1, ta, 67%. **c)** AcOH, MeOH, Δ, 74%. **d)** 399:400 3:1, (S)-Prolina, Ph₃P=CH₂COOMe, DMF, ta, 56%. **e)** AcOH, MeOH, Δ, 82%. **f)** OsO₄, NMO, acetona/água 9:1, ta, 80%.

Pandey reportou <2006TL7923> a síntese das lactamas **422** e **423** partindo do ácido L-tartárico **407** (esquema 1.52). O ácido **407** foi transformado no álcool **408** seguindo uma metodologia desenvolvida pelo mesmo autor <2001S1265>, tendo sido oxidado com IBX (ácido iodoxibenzóico) originando o aldeído **409**. O acoplamento deste aldeído com a amina **412** foi catalisado por NaBH(OAc)₃, originando **413**. A amina **412** tinha sido por sua vez obtida por silição de **411**, utilizando *sec*-ButLi/TMEDA em THF a -78°C e TMSCl, seguida de hidrólise ácida do aminoacetal. O aminoacetal de partida **411** foi preparado a partir do 3-aminopropanol (**410**). O composto **413** foi transformado na 1,3-oxazina **414** por reacção com formaldeído. A oxazina **414** foi submetida à ciclização de Pandey <1989TL6059, 1994T8185>, induzida fotoquimicamente por catálise de 1,4-dicianonaftaleno. Formou-se **415** com 60% de rendimento. A dihidroxilação do composto bicíclico **415** com tetróxido de ósmio originou o composto **416**, que por clivagem oxidativa do diol com periodato de sódio seguida de redução com borohidreto de sódio foi convertido no álcool **417**. Este álcool foi protegido sob a forma de éter benzílico e a hidrólise selectiva do acetal, seguida da benzilação do diol gerou **419**. O anel de oxazina foi hidrolisado com HCl em refluxo de metanol/dioxano e a amina resultante foi protegida com dicarbonato de di-*tert*-butilo., ficando livre a função álcool. A oxidação do álcool com dicromato de piridínio (PDC) originou o ácido carboxílico **420**. A hidrólise do grupo *tert*-butoxicarbonilo, com ácido trifluoracético, e tratamento do aminoácido resultante com o reagente de Mukaiyama <1999EJOC2433> na presença de um excesso de trietilamina deu origem à β-lactama **421**. Após clivagem dos grupos protectores por hidrogenação catalítica gerou-se o imino-açúcar **422** pretendido. A β-lactama **423** enantiómero de **422**, foi obtida seguindo a mesma sequência de reacções a partir do ácido D-tartárico.



Esquema 1.52: Reagentes e condições reaccionais <2006TL7923> - **a)** IBX, EtOAc, Δ , 85%. **b)** i) $(\text{Boc})_2\text{O}$, Et_3N ; ii) $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OEt})_2$, PPTS, benzeno, Δ , 77% para os dois passos. **c)** i) *s*-BuLi, TMEDA, -78°C ; TMSCl, $-78^\circ\text{C} \rightarrow 0^\circ\text{C}$; ii) HCl 2N, dioxano, 80°C , 88% para os dois passos. **d)** $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, 1,2-dicloroetano; NaOH 2N, 71%. **e)** $(\text{CH}_2\text{O})_n$, benzeno, Dean-Stark, 95%. **f)** $h\nu$, MeCN/*i*-PrOH 3:1, 1,4-dicianonaftaleno, 60%. **g)** OsO_4 , $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$, K_2CO_3 , piridina, *t*-BuOH/ H_2O 1:1, ta, 90%. **h)** i) NaIO_4 , sílica gel; ii) NaBH_4 , MeOH, ta, 82%. **i)** BnBr , NaH, THF, Δ , 86%. **j)** i) HCl 1N, MeOH, ta; ii) BnBr , NaH, TBAI, THF, Δ , 78%. **l)** i) HCl 6N, dioxano/MeOH, Δ ; ii) $(\text{Boc})_2\text{O}$, Et_3N , ta, DCM; iii) $\text{Py}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$, DMF, 57% para os três passos. **m)** i) TFA, DCM, 0°C ; ii) iodeto de 2-cloro-1-metilpiridínio, Et_3N , MeCN, 60°C , 53%. **n)** H_2 (4,2 bar, 60 psi), Pd/C, MeOH, 95%.

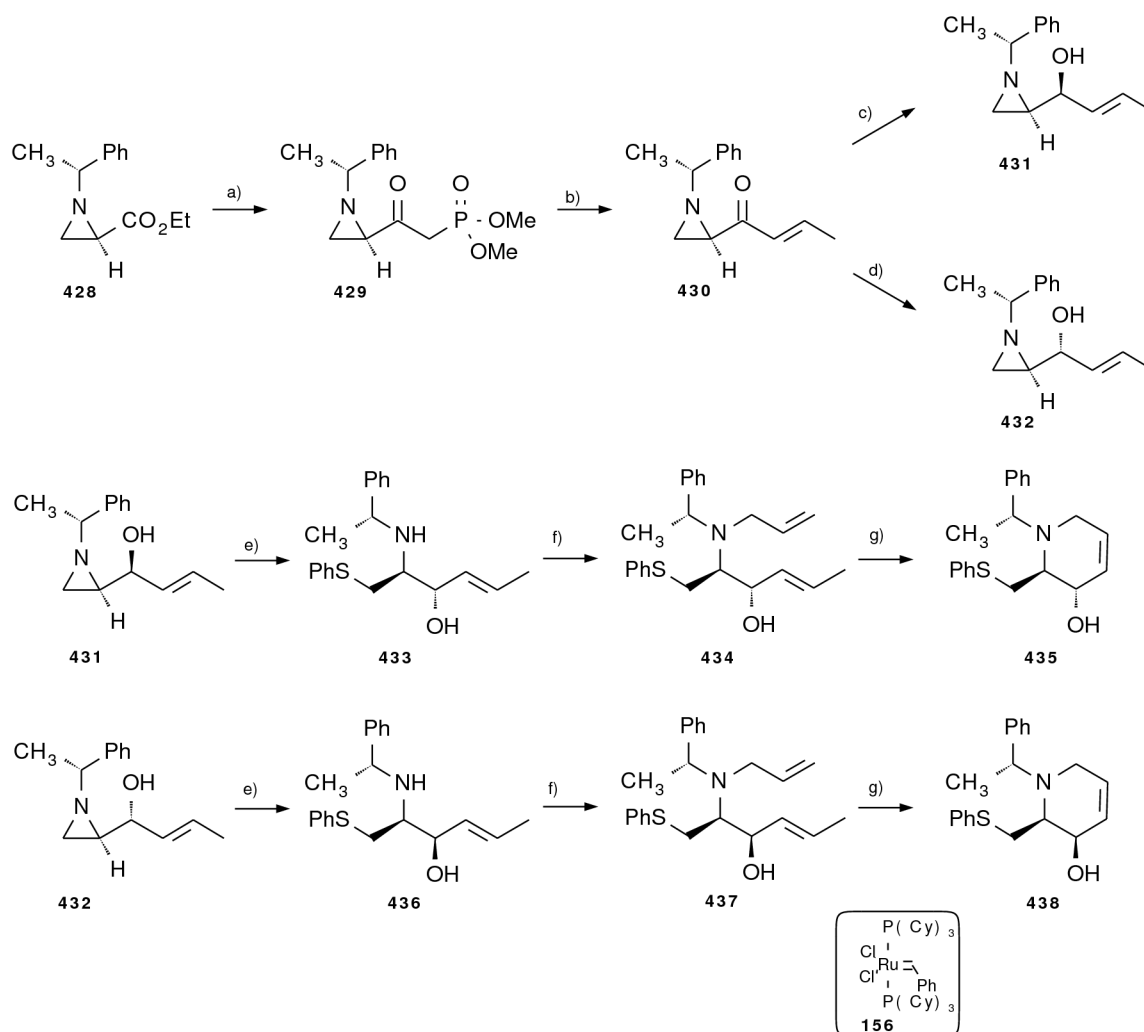
A síntese do álcool **424** foi reportada anteriormente por Pandey <2003OBC3321> a partir de **407**. Este álcool foi submetido às mesmas condições que o álcool **408** originando a 1,3-oxazina **425** (esquema 1.53). A ciclização desta oxazina, nas condições descritas anteriormente, originou **426**. A conversão de **426** na β -lactama **427** foi efectuada seguindo o mesmo esquema reaccional aplicado na síntese de **422**.



Esquema 1.53: Reagentes e condições reaccionais <2007TL7923> - a) i) IBX, EtOAc, Δ ; ii) **412**, NaBH(OAc)₃, 1,2-dicloroetano, NaOH 2N; iii) (CH₂O)_n, benzeno, Dean-Stark, 75% para os três passos. b) hv, MeCN/*i*-PrOH 3:1, 1,4-dicianonaftaleno, 60%. c) Ver j) até n) do esquema 1.52.

Lee reportou <2007T3321> a obtenção dos tetrahidropiridinóis **435** e **438** partindo da aziridina quiral **428**, sintetizada segundo um método reportado na literatura <1987HCA1676>, por reacção de (*R*)-(+)- α -metilbenzilamina com 2,3-dibromopropionato de etilo. A reacção desta aziridina com dimetilfosfonato de metilo na presença de butillítio deu origem ao fosfonato **429** <2002TL9641, 1998TL9135>. Por reacção de Horner-Wadsworth-Emmons de **429** com acetaldéido formou-se a enona **430**. No passo seguinte foi efectuada a redução estereoselectiva da cetona para gerar o álcool correspondente. Lee tem publicado vários estudos sobre a redução estereoselectiva de aziridinil cetonas¹. Para este caso em particular desenvolveu dois processos que originam diferentes produtos. Fazendo a redução com borohidreto de sódio e cloreto de zinco obteve-se o álcool **431** como isómero único <2003JOC7675>, com rendimento de 96%. Se a redução for feita com L-Selectride obtém-se o álcool **432** como único isómero com rendimento de 40%. A abertura regioselectiva do anel de aziridina **431** com tiofenol deu origem a **433**. O ataque nucleofílico ocorre no carbono menos impedido. Na presença de brometo de alilo **433** origina a di-olefina **434**, que por tratamento com o catalisador de Grubbs **156** originou a tetrahidropiridina **435**. A tetrahidropiridina **438** foi obtida a partir da aziridina **432** utilizando a mesma sequência reaccional.

1 <2003JOC7675, 1996T12117, 1997JOC743>.



Esquema 1.54: Reagentes e condições reaccionais <2007T3321> - **a)** $(\text{OMe})_2\text{POCH}_3$, $n\text{-BuLi}$, THF, -78°C , 98%. **b)** CH_3CHO , K_2CO_3 , MeCN, ta, 75%. **c)** ZnCl_2 , NaBH_4 , MeOH, -78°C , 96%. **d)** L-Selectride, THF, -78°C , 40%. **e)** PhSH, DCM, ta, 95% para **433**, 83% para **436**. **f)** Brometo de alilo, NaH, THF, TBAI, Δ , 94% para **434**, 73% para **437**. **g)** Catalisador de Grubbs de 1ª geração **156**, tolueno, Δ , 91% para **435**, 74% para **438**.

1.4 BIBLIOGRAFIA

- <1960JACS5339> Teruaki Mukaiyama, Toshio Hoshino *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 5339-5342
- <1962JOC968> Albert T. Bottini, Vasu Dev *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 968-973
- <1964JMC14> Peter W. Feit *J. Med. Chem.* **1964**, 7, 14-17
- <1966CB3450> Hans Paulsen, Klaus Todt *Chem. Ber.* **1966**, 99, 3450-3460
- <1967CB512> Hans Paulsen, Klaus Todt *Chem. Ber.* **1967**, 100, 512-529
- <1967CB802> Hans Paulsen, Ian Sanster, Kurt Heyns *Chem. Ber.* **1967**, 100, 802-815
- <1972JOC1321> Frank W. Fowler *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 1321-1323
- <1972TL3769> E. J. Corey, P. L. Fuchs *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 3769-3772
- <1976TL1973> V. VanRheenen, R. C. Kelly, D. Y. Cha *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17, 1973-1976
- <1977ChR165> Osman Achmatowicz Jr., Roman Bielski *Carbohydr. Res.* **1977**, 55, 165-176
- <1978JACS2226> Jean Louis Luche *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 2226-2227
- <1978JCSCC601> Jean-Louis Luche, Lydia Rodriguez-Hahn, Pierre Crabbé *Journal of Chemical Society, Chemical Communications* **1978**, 601-602
- <1979ACIEE707> Teruaki Mukaiyama *Angewandte Chemie International Edition in English* **1979**, 18, 707-721
- <1979JACS5848> Jean Louis Luche, Andre Luis Gemal *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 5848-5849
- <1980JACS5974> Tsutomu Katsuki, K. Barry Sharpless *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5974-5976

- <1981S1> Oyo Mitsunobu *Synthesis* **1981**, 1-28
- <1981S165> Anthony J. Mancuso, Daniel Swern *Synthesis* **1981**, 165-184
- <1981TL195> Larry E. Overman Lee A. Flippin *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 195-198
- <1982TL4777> Ingrid Muller, Volker Jager *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 4777-4780
- <1983AA67> Carl H. Behrens, K. Barry Sharpless *Aldrichimica Acta* **1983**, 16, 67-79
- <1983JOC4155> D. B. Dess, J. C. Martin *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4155-4156
- <1984HCA730> Wolfgang Oppolzer, Sohail Mirza *Helvetica Chimica Acta* **1984**, 67, 730-738
- <1984T5005> Bruce H. Lipshutz, Robert S. Wilhelm, Joseph A. Kozlowski *Tetrahedron* **1984**, 40, 5005-5038
- <1984TL2183> Mary A. Blanchette, William Choy, Jeffery T. Davis, Amy P. Essinfeld, Satoru Masamune, William R. Roush, Toshiya Sakai *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2183-2186
- <1985T3519> Volker Jäger, Ingrid Müller *Tetrahedron* **1985**, 41, 3519-3528
- <1985TL2997> Volker Jäger, Ingrid Müller *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2997-3000
- <1986ACIEE212> Richard R. Schmidt *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 212-235
- <1987HCA1676> Robert Häner, Bernardo Olano, Dieter Seebach *Helvetica Chimica Acta* **1987**, 70, 1676-1693
- <1987JOC2361> Philip Garner, Jung Min Park *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2361-2364
- <1987JOC3337> Hideo Iida, Naoki Yamazaki, Chihiro Kibayashi *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3337-3342
- <1988JACS7538> Yun Gao, K. Barry Sharpless *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 7538-7539
- <1988TL2677> P. Mangeney, A. Alexakis, J. F. Normant *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2677-2680
- <1988TL4139> Noriyuki Nakajima, Kiyoshi Horita, Reiko Abe, Osamu Yonemitsu *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4139-4142
- <1989L1> R. M. Williams *Synthesis of Optically Active α -Amino Acids Pergamon Press, Oxford*, **1989**, ISBN 9780080359397
- <1989TL6059> G. Pandey, G. Kumaraswamy, U. T. Bhalerao *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 6059-6062
- <1989TL655> B. Moon Kim, K. Barry Sharpless *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 655-658
- <1990CJC404> Gervais Bérubé, Pierre Deslongchamps *Canadian Journal of Chemistry* **1990**, 68, 404-411
- <1990JCSCC1457> Sakae Aoyagi, Satoshi Fujimaki, Chihiro Kibayashi *Journal of Chemical Society, Chemical Communications* **1990**, 1457-1459
- <1990T245> Soo Y. Ko, Albert W. M. Lee, Satoru Masamune, Lawrence A. Reed III, K. Barry Sharpless, Frederick J. Walker *Tetrahedron* **1990**, 46, 245-264

- <1991CPB1397> Hiroshi Kayakiri, Teruo Oku, Masashi Hashimoto *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* **1991**, 39, 1397-1401
- <1991JACS6678> Tetsuya Kajimoto, Lihren Chen, Kevin K. C. Liu, Chi Huey Wong *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 6678-6680
- <1991JOC7197> Daniel L. Comins, Hao Hong, James M. Salvador *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 7197-7199
- <1992JOC1179> Steven W. Goldstein, Larry E. Overman, Michael H. Rabinowitz *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1179-1190
- <1992JOC2768> K. Barry Sharpless, Willi Amberg, Youssef L. Bennani, Gerard A. Crispino, Jens Hartung, Kyu-Sung Jeong, Hoi-Lun Kwong, Kouhei Morikawa, Zhi-Min Wang, Daqiang Xu, Xiu-Lian Zhang *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2768-2771
- <1992TL1697> Robert S. Coleman, Andrew J. Carpenter *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1697-1700
- <1992TL7893> Yoshiro Hirai, Takashi Terada, Yoshiko Amemiya, Takefumi Momose *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 7893-7894
- <1993JACS9856> Gregory C. Fu, SonBinh T. Nguyen, Robert H. Grubbs *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9856-9857
- <1993JOC4656> Daniel L. Comins, James M. Salvador *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4656-4661
- <1994CL21> Yoshiro Hirai, Mayumi Nagatsu *Chemistry Letters* **1994**, 23, 21-22
- <1994JACS4719> Daniel L. Comins, Sajan P. Joseph, R. Richard Goehring *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4719-4728
- <1994JACS5099> Tomas Hudlicky, Jacques Rouden, Hector Luna, Scott Allen *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 5099-5107
- <1994JCSPI1553> Tomas Hudlicky, Martin Mandel, Jacques Rouden, Robert S. Lee, Bryan Bachmann, Travis Dudding, Kenneth J. Yost, Joseph S. Merola *Journal of Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1994**, 1553-1567
- <1994JOC6614> James A. Marshall, Serge Beaudoin *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6614-6619
- <1994JOC7182> Sang-Hun Jung, Jin-Hyun Jeong, Paula Miller, Chi-Huey Wong *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7182-7184
- <1994S31> Alexander McKillop, Richard J. K. Taylor, Robert J. Watson, Norman Lewis *Synthesis* **1994**, 31-33
- <1994T8185> Ganesh Pandey, G. Devi Reddy, G. Kumaraswamy *Tetrahedron* **1994**, 50, 8185-8194
- <1995BMC945> Eduardo Garcia-Junceda, Gwo-Jenn Shen, Takeshi Sugai, Chi-Huey Wong *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **1995**, 3, 945-953
- <1995JACS10805> E. J. Corey, Angel Guzman-Perez, Mark C. Noe *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 10805-10816
- <1995JOC1391> Scott E. Denmark, David C. Forbes, David S. Hays, Jeffrey S. DePue, Richard

- G. Wilde *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1391-1407
- <1996ACIEE2813> Guigen Li, Hubert H. Angert, K. Barry Sharpless *Angewandte Chemie International Edition in English* **1996**, *35*, 2813-2817
- <1996CC1477> Takahiko Taniguchi, Hiroshi Ohnishi, Kunio Ogasawara *Chemical Communications* **1996**, 1477-1478
- <1996PAC1919> Alan D. McNaught *Pure and Applied Chemistry* **1996**, *68*, 1919-2008
- <1996T11673> Lorenzo Williams, Zhongda Zhang, Feng Shao, Patrick J. Carroll, Madeleine M. Joullié *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11673-11694
- <1996T12117> Bong Chan Kim, Won Koo Lee *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12117-12124
- <1997CL221> Yoshiro Hirai, Kaori Shibuya, Yoko Fukuda, Hajime Yokoyama, Seiji Yamaguchi *Chemistry Letters* **1997**, *26*, 221-222
- <1997JACS4856> Brian A. Johns, Y. T. Pan, Alan D. Elbein, Carl R. Johnson *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4856-4865
- <1997JOC6046> Carl R. Johnson, Brian A. Johns *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6046-6050
- <1997JOC743> Soo-Kyung Choi, Jin-Soo Lee, Jung-Ho Kim, Won Koo Lee *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 743-745
- <1997JOC776> Yoshiro Hirai, Joshu Watanabe, Tetsuya Nozaki, Hajime Yokoyama, Seiji Yamaguchi *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 776-777
- <1997SL1377> Teodoro S. Kaufman *Synlett* **1997**, 1377-1378
- <1997TL2853> Masayuki Kirihara, Tomofumi Takuwa, Shinobu Takizawa, Takefumi Momose *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2853-2854
- <1997TL8009> Roland Grandel, Uli Kazmaier *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8009-8012
- <1998ChR25> Christophe Schaller, Pierre Vogel, Volker Jäger *Carbohydr. Res.* **1998**, *314*, 25-35
- <1998JOC5272> Eric J. Kantorowski, Sean P. Brown, Mark J. Kurth *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5272-5274
- <1998JOC9904> Thomas A. Kirkland, David M. Lynn, Robert H. Grubbs *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9904-9909
- <1998T4413> Robert H. Grubbs, Sukbok Chang *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413-4450
- <1998TL5693> Daniel L. Comins, David A. Stolze, Faresh Thakker, Cheryl L. McArdle *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5693-5696
- <1998TL5971> Hajime Yokoyama, Kumiko Otaya, Seiji Yamaguchi, Yoshiro Hirai *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5971-5974
- <1998TL7173> Ulf M. Lindstrom, Peter Somfai *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7173-7176
- <1998TL7971> Fabio Benedetti, Federico Berti, Stefano Norbedo *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7971-7974

- <1998TL9135> R.Marshall Werner, Leonard M. Williams, Jeffery T. Davis *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 9135-9138
- <1999AA35> Tomas Hudlicky, David Gonzalez, David T. Gibson *Aldrichimica Acta* **1999**, 32, 35-62
- <1999AA75> Andrew J. Phillips, Andrew D. Abell *Aldrichimica Acta* **1999**, 32, 75-89
- <1999CEJ1565> Hyunsoo Han, Chang-Woo Cho, Kim D. Janda *Chemistry - A European Journal* **1999**, 5, 1565-1569
- <1999EJOC2433> Wolfgang Maison, Marc Kosten, Audrey Charpy, Jürgen Kintscher-Langenhagen, Imre Schlemminger, Arne Lützen, Ole Westerhoff, Jürgen Martens *Eur. J. Org. Chem* **1999**, 2433-2443
- <1999JOC2852> Stephen C. Bergmeier, Dionne M. Stanchina *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2852-2859
- <1999JOC4790> E. Vedejs, A. W. Kruger *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4790-4797
- <1999JOC8275> Alois Fürstner, Jaroslaw Grabowski, Christian W. Lehmann *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8275-8280
- <1999L1> Barbara La Ferla, Francesco Nicotra in *Iminosugars as Glycosidase Inhibitors*, Arnold E. Stütz (Ed.), Wiley-VCH Verlag GmbH, **1999**, pp. 68-92, ISBN: 9783527295449, 9783527601745
- <1999OL1831> Carme Alemany, Jordi Bach, Jaume Farràs, Jordi Garcia *Organic Letters* **1999**, 1, 1831-1834
- <1999OS64> Alessandro Dondoni, Daniela Perrone *Organic Synthesis* **1999**, 77, 64-77
- <1999SL533> James Kempson, Gerald Pattenden *Synlett* **1999**, 533-536
- <2000ChR73> Kyoko Ikeda, Megumi Takahashi, Makoto Nishida, Miwa Miyauchi, Haruhisa Kizu, Yukihiko Kameda, Munehisa Arisawa, Alison A. Watson, Robert J. Nash, George W.J. Fleet, Naoki Asano *Carbohydr. Res.* **2000**, 323, 73-80
- <2000OL2427> Hajime Yokoyama, Kumiko Otaya, Hisatake Kobayashi, Masahiro Miyazawa, Seiji Yamaguchi, Yoshiro Hirai *Organic Letters* **2000**, 16, 2427-2429
- <2000S521> Hideki Sakagami, Kunio Ogasawara *Synthesis* **2000**, 521-524
- <2000T7051> Hoe-Sup Byun, Linli He, Robert Bittman *Tetrahedron* **2000**, 56, 7051-7091
- <2000T8275> Masayuki Kirihara, Tomofumi Takuwa, Shinobu Takizawa, Takefumi Momose, Hideo Nemoto *Tetrahedron* **2000**, 56, 8275-8280
- <2000TA1645> Naoki Asano, Robert J. Nash, Russell J. Molyneux, George W. J. Fleet *Tetrahedron - Asymmetry* **2000**, 11, 1645-1680
- <2000TL8821> Ganesh Pandey, Manmohan Kapur *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 8821-8824
- <2001ACIE2812> Thomas Wirth *Angewandte Chemie International Edition* **2001**, 40, 2812-2814

- <2001ASC596> Michael Mitchell, Lei Qiao, Chi-Huey Wong *Advanced Synthesis & Catalysis* **2001**, 343, 596-599
- <2001JOC2296> Thierry Gefflaut, Christel Martin, Suzy Delor, Pascale Besse, Henri Veschambre, Jean Bolte *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 2296-2301
- <2001JOC6829> Daniel L. Comins, Matthew J. Sandelier, Teresa Abad Grillo *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 6829-6832
- <2001OL201> Guohua Zhao, Urmila C. Deo, Bruce Ganem *Organic Letters* **2001**, 3, 201-203
- <2001OL2141> Luke R. Zehnder, Lin-Li Wei, Richard P. Hsung, Kevin P. Cole, Michael J. McLaughlin, Hong C. Shen, Heather M. Sklenicka, Jiashi Wang, Craig A. Zificsak *Organic Letters* **2001**, 3, 2141-2144
- <2001OL401> Michael H. Haukaas, George A. O'Doherty *Organic Letters* **2001**, 3, 401-404
- <2001OL469> Daniel L. Comins, Shenlin Huang, Cheryl L. McArdle, Charles L. Ingalls *Org. Lett.* **2001**, 3, 469-471
- <2001P265> Alison A. Watson, George W.J. Fleet, Naoki Asano, Russell J. Molyneux, Robert J. Nash *Phytochemistry* **2001**, 56, 265-295
- <2001S1263> Ganesh Pandey, Manmohan Kapur *Synthesis* **2001**, 1263-1267
- <2001SL1751> Haruo Yamada, Hisami Takimoto, Takeji Ikeda, Hirokazu Tsukamoto, Takeo Harada, Takashi Takahashi *Synlett* **2001**, 1751-1754
- <2001TA1807> Lauriane Rambaud, Philippe Compain, Olivier R. Martin *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 1807-1809
- <2001TA817> Yasunori Banba, Chiemi Abe, Hideo Nemoto, Atsushi Kato, Isao Adachi, Hiroki Takahata *Tetrahedron - Asymmetry* **2001**, 12, 817-819
- <2001TL3013> Hidetaka Suzuki, Naoki Yamazaki, Chihiro Kibayashi *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3013-3015
- <2001TL6839> Daniel L. Comins, Alan B. Fulp *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6839-6841
- <2001TL8951> Timothy J. Donohoe, Lee Mitchell, Michael J. Waring, Madeleine Helliwell, Andrew Bell, Nicholas J. Newcombe *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8951-8954
- <2002OL3883> Ganesh Pandey, Manmohan Kapur *Organic Letters* **2002**, 4, 3883-3886
- <2002SL1359> Marielle Lemaire, Nicolas Veny, Thierry Gefflaut, Estelle Gallienne, Robert Chênevert, Jean Bolte *Synlett* **2002**, 1359-1361
- <2002TL9641> Hyeon Kyu Lee, Eun-Kyung Kim, Chwang Siek Pak *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 9641-9644
- <2003ACIE308> Alois Fürstner, Andreas Leitner *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42, 308-311
- <2003CTMC485> Laura Cipolla, Barbara La Ferla, Francesco Nicotra *Current Topics in Medicinal Chemistry* **2003**, 3, 485-511
- <2003EJOC1104> Jens Ostrowski, Hans-Josef Altenbach, Ralf Wischnat, David J. Brauer *European Journal of Organic Chemistry* **2003**, 1104-1110

- <2003EJOC3693> François-Xavier Felpin, Jacques Lebreton *Eur. J. Org. Chem* **2003**, 3693-3712
- <2003EJOC4518> François-Xavier Felpin, Kamal Boubekour, Jacques Lebreton *European Journal of Organic Chemistry* **2003**, 4518-4527
- <2003JOC3603> Hiroki Takahata, Yasunori Banba, Hidekazu Ouchi, Hideo Nemoto, Atsushi Kato, Isao Adachi *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 3603-3607
- <2003JOC62> Tobias Hoffmann, Reiner Waibel, Peter Gmeiner *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 62-69
- <2003JOC7675> Jung Min Yun, Tae Bo Sim, Heung Sik Hahm, Won Koo Lee *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7675-7680
- <2003JOC7675> Jung Min Yun, Tae Bo Sim, Heung Sik Hahm, Won Koo Lee *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7675-7680
- <2003JOC9026> Xingang Zhang, Hairong Xia, XiCheng Dong, Jing Jin, Wei-Dong Meng, Feng-Ling Qing *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9026-9033
- <2003OBC2035> Martin G. Banwell, Xinghua Ma, Naoki Asano, Kyoko Ikeda, John N. Lambert *Organic and Biomolecular Chemistry* **2003**, 1, 2035-2037
- <2003OBC3321> Ganesh Pandey, Manmohan Kapur, M. Islam Khan, Sushama M. Gaikwad *Organic and Biomolecular Chemistry* **2003**, 1, 3321-3326
- <2003OL1447> Jorge García-Fortanet, Juan Murga, Miguel Carda, J. Alberto Marco *Org. Lett.* **2003**, 5, 1447-530
- <2003OL2527> Hiroki Takahata, Yasunori Banba, Hidekazu Ouchi, Hideo Nemoto *Organic Letters* **2002**, 5, 2527-2529
- <2003T1293> Peter Somfai, Patrice Marchand, Staffan Torsell, Ulf M. Lindström *Tetrahedron* **2003**, 59, 1293-1299
- <2003TL2387> Om V. Singh, Hyunsoo Han *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2387-2391
- <2003TL2995> S. Richard Baker, Manuel Cases, Martine Keenan, Richard A. Lewis, Paul Tan *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2995-2999
- <2003TL527> François-Xavier Felpin, Jacques Lebreton *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 527-530
- <2004JOC105> Peter B. D. Ranslow, Louis S. Hegedus, Cristobal de los Rios *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 105-111
- <2004JOC1497> François-Xavier Felpin, Kamal Boubekour, Jacques Lebreton *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1497-1503
- <2004JOC2229> Michal Achmatowicz, Louis S. Hegedus *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 2229-2234
- <2004TL7053> Hidekazu Ouchi, Yukiko Mihara, Hitomi Watanabe, Hiroki Takahata *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 7053-7056
- <2005A(iii)110> Dilip D. Dhavale, Mohammed M. Matin *Arkivoc* **2005**, 3, 110-132
- <2005ChR2457> Bor-Cherng Hong, Zhong-Yi Chen, Arumugam Nagarajan, Rudresha Kottani, Vishal Chavan, Wei-Hung Chen, Yea-Fen Jiang, Shuo-Cang Zhang, Ju-Hsiou Liao, Sepehr Sarshar *Carbohydr. Res.* **2005**, 340, 2457-2468

- <2005EJOC2159> Morwenna S. M. Pearson, Monique Mathé-Allainmat, Valérie Fargeas, Jacques Lebreton *European Journal of Organic Chemistry* **2005**, 2159-2191
- <2005JOC5207> Hidekazu Ouchi, Yukiko Mihara, Hiroki Takahata *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5207-5214
- <2005JOC7715> Spencer Knapp, Chunhua Yang, Srihari Pabbaraja, Brian Rempel, Steven Reid, Stephen G. Withers *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 7715-7720
- <2005OL2189> Ruo-Wen Wang, Feng-Ling Qing *Organic Letters* **2005**, 7, 2189-2192
- <2005TA1239> Kamyar Afarinkia, Akmal Bahar *Tetrahedron - Asymmetry* **2005**, 16, 1239-1287
- <2006CC674> Wei-Wei Liao, Ismail Ibrahim, Armando Córdova *Chemical Communications* **2006**, 674-676
- <2006JMC2989> Ruo-Wen Wang, Xiao-Long Qiu, Mikael Bols, Fernando Ortega-Caballero, and Feng-Ling Qing *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 2989-2997
- <2006JOC6258> Felix Calderón, Elisa G. Doyagüez, Alfonso Fernández-Mayoralas *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 6258-6261
- <2006JOC894> Estelle Gallienne, Thierry Gefflaut, Jean Bolte, Marielle Lemaire *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 894-902
- <2006SL1110> M. Somi Reddy, M. Narender, Y. V. D. Nageswar, K. Rama Rao *Synlett* **2006**, 1110-1112
- <2006TL7923> Ganesh Pandey, Shrinivas G. Dumbre, M. Islam Khan, M. Shabab, Vedavati G. Puranik *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7923-7926
- <2007EJOC4888> Morwenna S. M. Pearson, Michel Evain, Monique Mathé-Allainmat, Jacques Lebreton *European Journal of Organic Chemistry* **2007**, 4888-4894
- <2007L1> Philippe Compain, Olivier R. Martin (Ed.) *Iminosugars: From synthesis to therapeutic applications* John Wiley and Sons **2007**, ISBN: 0470033916, 9780470033913
- <2007T331> M. Somi Reddy, M. Narender, K. Rama Rao *Tetrahedron* **2007**, 63, 331-336
- <2007T3321> Hyeon Kyu Lee, Jung Hee Im, Sang Hun Jung *Tetrahedron* **2007**, 63, 3321-3327
- <2007TA852> Hajime Yokoyama, Hiromi Ejiri, Masahiro Miyazawa, Seiji Yamaguchi, Yoshiro Hirai *Tetrahedron - Asymmetry* **2007**, 18, 852-856

2 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Índice do capítulo 2 - Discussão dos Resultados

2.1 Introdução.....	85
2.2 Reacções de Aza-Diels-Alder Dirigidas à Síntese de Piperidinas Polihidroxiladas.....	87
2.2.1 Reacções de 2 <i>H</i> -azirinas com furanos.....	89
2.2.2 Reacções de 2 <i>H</i> -azirinas com 1,3-butadienos.....	95
2.2.2.1 Síntese dos dienos.....	95
2.2.2.2 Síntese dos aductos.....	99
2.2.3 Tratamento dos aductos.....	105
2.2.3.1 Tratamento dos aductos resultantes das reacções de azirinas com furano e derivados....	105
2.2.3.2 Tratamento dos aductos resultantes das reacções de azirinas com 1,3-butadieno.....	123
2.3 Reacções de Aza-Diels-Alder dirigidas à síntese de tetrahydroquinolinas.....	127
2.3.1 Reacções entre <i>N</i> -ariliminas e 1,3-butadienos.....	133
2.3.1.1 Dienos Monossubstituídos em C-1.....	133
2.3.1.2 Dienos Simétricos Cíclicos.....	135
2.3.1.3 Dienos Di-Substituídos.....	136
2.3.2 Tratamento dos aductos.....	145
2.4 Conclusões.....	147
2.5 Bibliografia.....	149

2.1 INTRODUÇÃO

Em síntese orgânica as reacções de Diels-Alder são uma ferramenta poderosa. Permitem a obtenção de anéis de seis membros num só passo e ocorrem na maioria dos casos com regio e estereoselectividade. A regioselectividade ocorre em função das densidades electrónicas dos reagentes, e o efeito é tanto mais forte quanto maior for a diferença de densidade electrónica dos terminais dos dois reagentes. A estereoselectividade é talvez a característica mais importante deste tipo de reacções. Na maioria das reacções de Diels-Alder o produto obtido resulta da aproximação *endo* dos reagentes. No entanto se a reacção for reversível e o factor termodinâmico controlar a reacção obtém-se preferencialmente o aducto resultante da aproximação *exo*. As designações *endo* e *exo* referem-se à posição que o dienófilo assume em relação ao dieno. Para dienófilos cíclicos, como é o caso das azirinas, *endo* refere-se à aproximação dos reagentes em que existe uma maior interacção entre o anel da azirina e o dieno, como está representado na figura 2.1. A aproximação *exo* corresponderá à situação oposta, também representada na mesma figura.

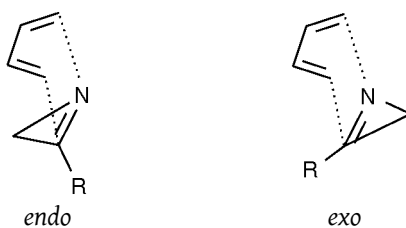
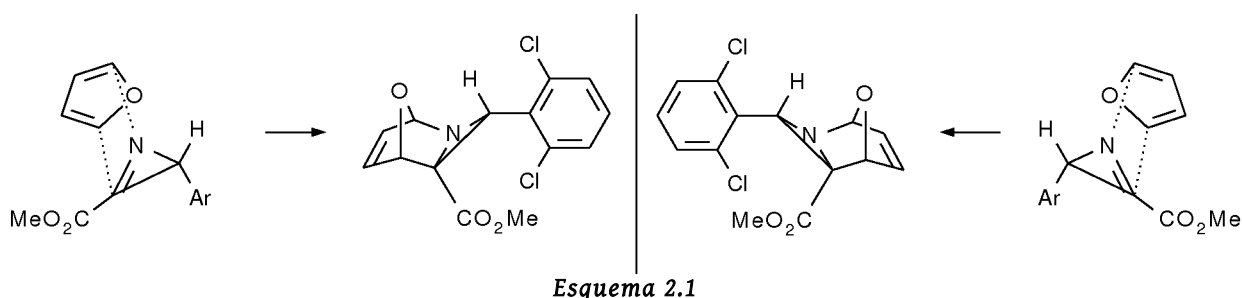


Figura 2.1: Aproximações dos reagentes em reacções de Diels-Alder (*endo* e *exo*)

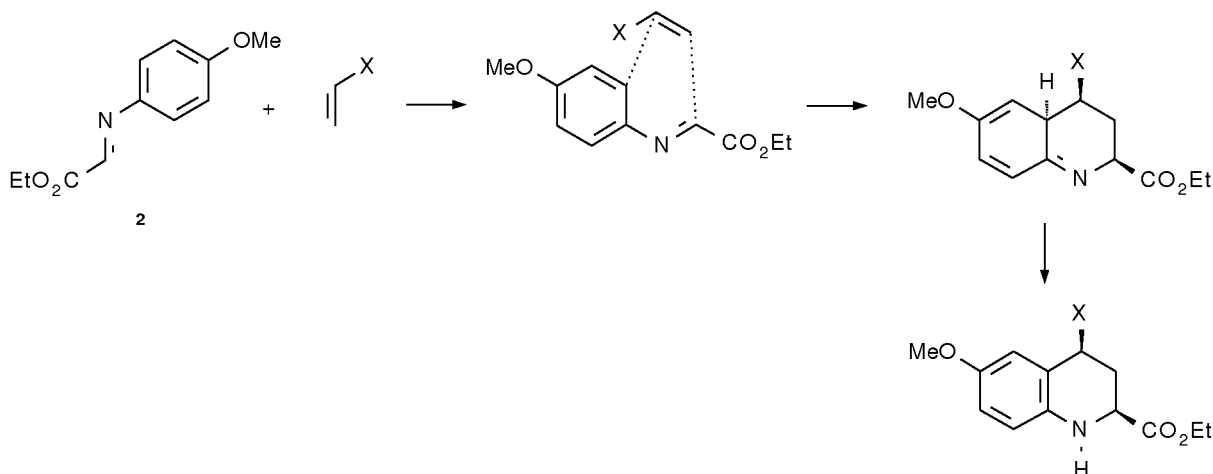
Em reacções de cicloadição com azirinas é muitas vezes possível induzir selectividade facial com

base na estrutura da azirina reagente. Essa selectividade pode corresponder a uma reacção assimétrica se a azirina for um enantiómero puro ou simplesmente a uma selectividade facial quando se trata de misturas racémicas. A selectividade facial em azirinas é geralmente elevada dada a proximidade do centro assimétrico da unidade C=N reagente. No exemplo seguinte (esquema 2.1) mostra-se como a azirina racémica **1**, reportado por Gilchrist e Alves <1998JCSPI299> se aproxima do furano, envolvendo apenas a face menos impedida, com o átomo de hidrogénio orientado para o dieno. A selectividade é total.

A diastereoselectividade exo estima-se que ocorra em função da facilidade da reacção de retro-Diels-Alder, que é comum em reacções com o furano.



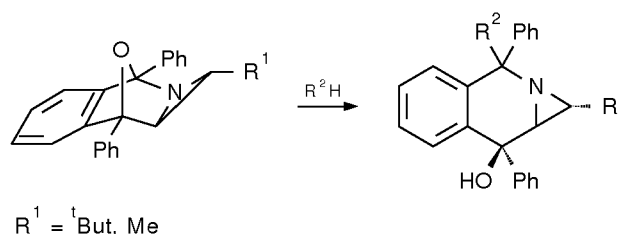
Neste trabalho, para além das reacções de Diels-Alder entre azirinas e furanos também foram efectuadas reacções de cicloadição entre a *N*-arilimina **2** e dienófilos nucleofílicos, como está representado no esquema 2.2, em que **X** representa um grupo doador de electrões.



Não havendo estereocentros nem no dieno (imina) nem no dienófilo, as duas faces são simétricas e igualmente reactivas. Formam-se racematos provenientes da adição indiferenciada nas duas faces. Estas reacções são regio-selectivas. A determinação das configurações relativas dos estereocentros em diferentes produtos permitiu concluir que se trata de cicloadição $[4+2\pi]$ de mecanismo iónico e não cicloadições de Diels-Alder de polaridade inversa como inicialmente se propunha.

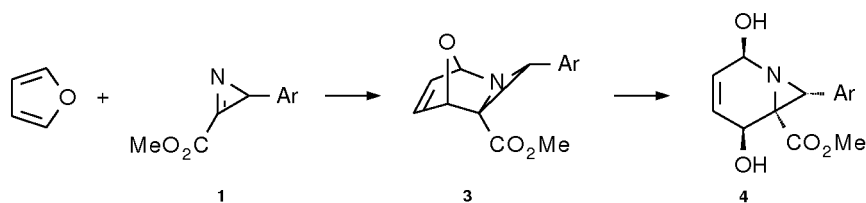
2.2 REACÇÕES DE AZA-DIELS-ALDER DIRIGIDAS À SÍNTESE DE PIPERIDINAS POLIHIDROXILADAS

Foram desenvolvidas duas estratégias sintéticas para a obtenção de piperidinas fundidas com azirinas, tendo como base reacções de aza-Diels-Alder. A primeira estratégia passa pela síntese de aductos derivados de azirinas e furanos. Hassner e Anderson <1974JOC2031> e Nair <1972JOC2508> haviam anteriormente feito reagir 2*H*-azirinas com difenilisobenzofurano. Os aductos formados provinham de uma aproximação *exo* dos reagentes. Por tratamento dos respectivos aductos com vários nucleófilos formaram-se análogos benzopiperidínicos, como está representado no esquema 2.3.



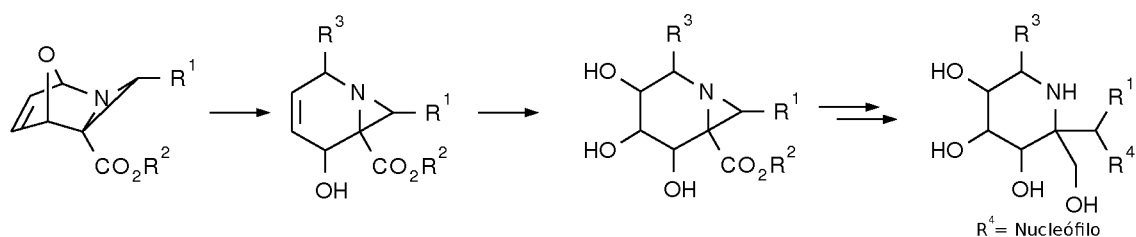
Esquema 2.3

Alguns anos mais tarde Gilchrist e Alves <1998JCSP1299> fizeram reagir o furano com a azirina racémica **1** com a intenção de prosseguir a hidroxilação do cicloaducto **3** original. Foi obtido um produto cuja análise elementar correspondia à adição de uma molécula de água ao cicloaducto **3**. Ao produto foi atribuída a estrutura **4**, representada no esquema 2.4, consistente com os resultados de Hassner, Anderson e Nair.



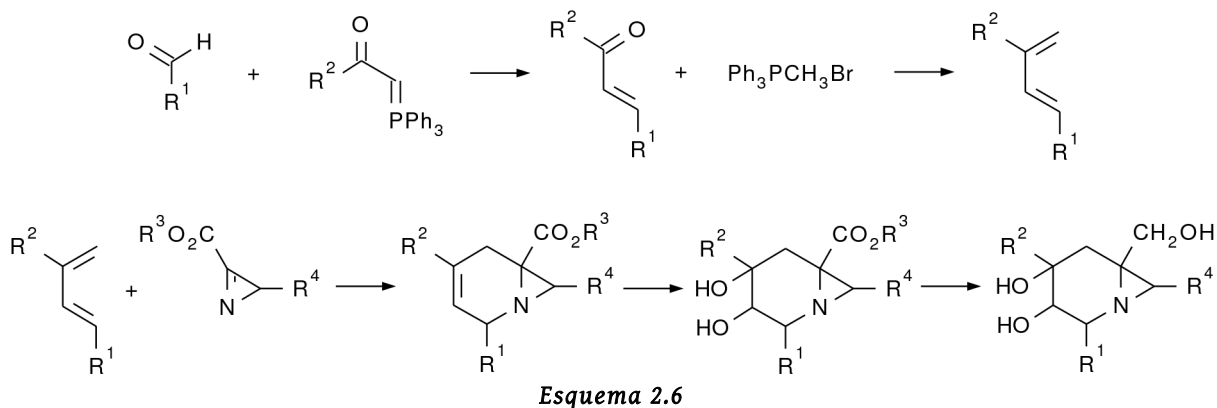
Esquema 2.4

A obtenção do cicloaducto **3** deveria permitir a abertura da ponte de oxigênio com diferentes nucleófilos e assim obter tetrahidropiridinas fundidas com o anel de aziridina incorporando diferentes grupos substituintes em C-2. Funcionalização posterior e abertura do anel de aziridina deveria levar à síntese de compostos análogos a imino-açúcares (esquema 2.5).



Esquema 2.5

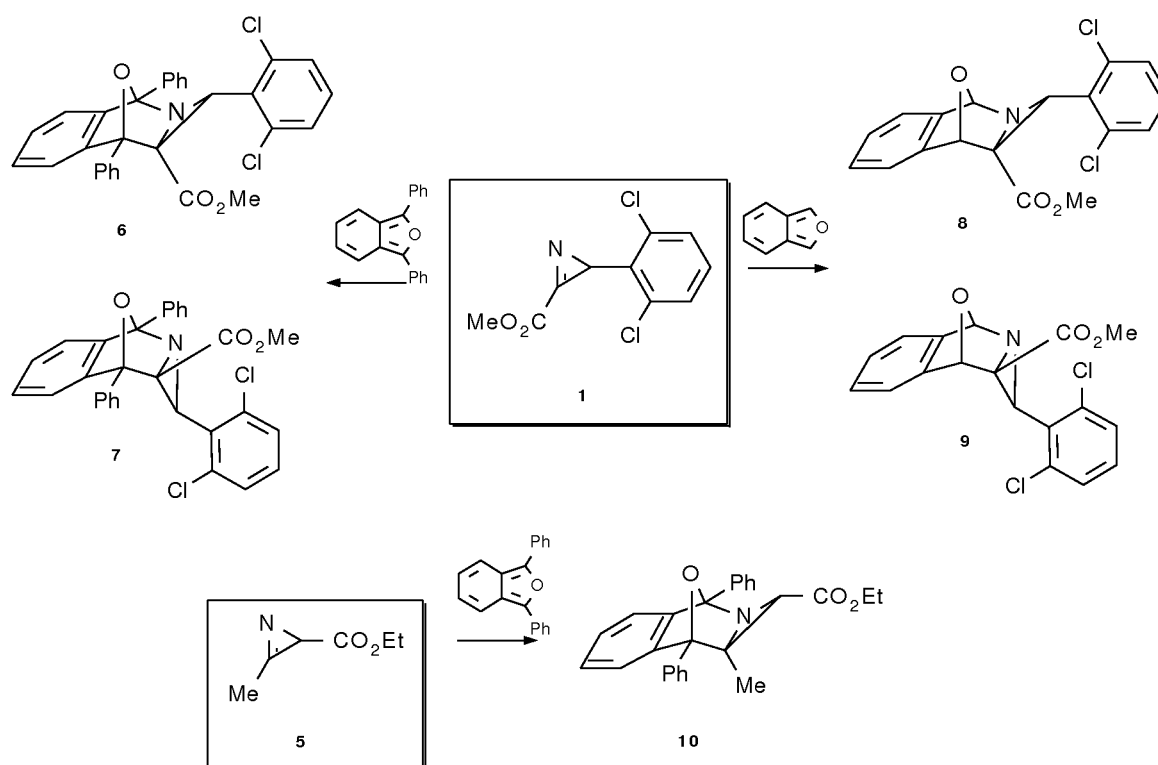
A segunda estratégia consistiria na reacção de Diels-Alder de azirinas com 1,3-butadienos de cadeia aberta. Os aductos formados seriam posteriormente transformados seguindo protocolos conhecidos. O esquema seguinte 2.6 sintetiza a sequência. Neste caso os grupos R^1 seleccionados foram anéis heterocíclicos por conduzirem à síntese directa de nucleósidos modificados.



Esquema 2.6

2.2.1 REACÇÕES DE 2H-AZIRINAS COM FURANOS

As azirinas **1** e **5** foram preparadas repetindo procedimentos sintéticos conhecidos. A azirina **1** foi obtida como um sólido que foi dissolvido em THF e feito reagir à temperatura ambiente durante 24 horas com 1,3-difenilisobenzofurano e isobenzofurano. A azirina **5** reagiu apenas com 1,3-difenilisobenzofurano (esquema 2.7).



Esquema 2.7

Por reacção de cicloadição da azirina **1** com 1,3-difenilisobenzofurano pôde obter-se o aducto *endo*, o aducto *exo* ou uma mistura de aductos *endo/exo*, dependendo das condições reaccionais. Verificou-se que a proporção dos aductos *exo* e *endo* era fortemente dependente da temperatura, do tempo de reacção e do solvente. Aquecendo a mistura reaccional foi possível obter apenas o isómero *exo*. Numa reacção que se processou à temperatura ambiente em éter etílico, foi possível isolar o isómero *endo*, por cristalização selectiva espontânea, com rendimento de 48%. A reacção da azirina **1** com isobenzofurano originou uma mistura 1:1,3 de **8** e **9**, não tendo sido possível porém alterar a proporção relativa destes isómeros, nem mesmo por aquecimento. Cada um destes compostos foi obtido puro após separação cromatográfica em sílica. A azirina **5**, notavelmente menos electrofílica, não reagiu com o difenilisobenzofurano à temperatura ambiente; no entanto se a solução reaccional for refluxada em tolueno durante

22 horas forma-se exclusivamente o aducto **10**.

Os espectros de RMN dos aductos obtidos foram comparados com os espectros do aducto **3** conhecido <1998JCSPI299> cujos valores de protão se descrevem na figura 2.2. A estrutura deste composto tinha sido confirmada por análise de raio-X de mono-cristal.

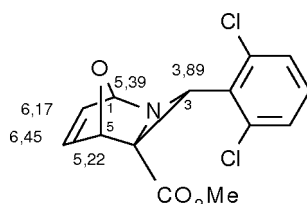


Figura 2.2: Desvios químicos dos protões do aducto **3** <1998JCSPI299>

No espectro de ¹H RMN de **3** o protão H-3 surge a campo mais baixo do que os protões comparáveis de estruturas resultantes da aproximação *endo* de azirinas e dienos. Os sinais referentes a H-3 de alguns desses aductos *endo* estão referidos na figura 2.3.

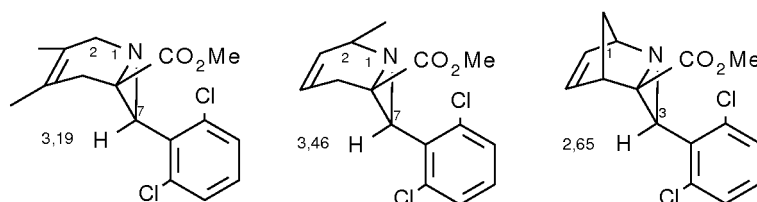


Figura 2.3: Desvios químicos de H-3 do anel de aziridina em aductos derivados da azirina **1** <1998JCSPI299>

Embora haja uma considerável diferença entre os valores de H-3 nas diversas estruturas, principalmente no caso do aducto do ciclopentadieno face aos outros aductos, isso explica-se pela rigidez estrutural do composto. A ponte metilénica provoca uma grande tensão, fazendo com que o protão H-3 se aproxime espacialmente da zona de protecção diamagnética da ligação dupla, fazendo surgir o protão H-3 a campo comparativamente mais alto do que nos outros casos. No caso do aducto do furano, **3**, a rigidez estrutural deveria ser comparável ao aducto do ciclopentadieno, mas o sinal referente a H-3 surge a 3,89 ppm. A proximidade espacial de H-3 com o átomo de oxigénio da ponte provoca agora um efeito de sinal contrário.

Na figura 2.4 estão representados os valores dos desvios químicos do protão do anel de aziridina em cada um dos aductos obtidos. A comparação entre os desvios químicos dos pares *endo/exo* permite confirmar a mesma ideia. O efeito anisotrópico do anel aromático nos compostos **7** e **9** é ainda maior do que o efeito da dupla ligação no aducto derivado do ciclopentadieno apresentado na figura 2.3, uma vez que o protão está agora sob a influência mais poderosa do anel benzénico. Os valores de H-1 dos aductos *exo* da figura 2.4 surgem a valores comparáveis ao que já tinha sido observado para o aducto **3** do furano.

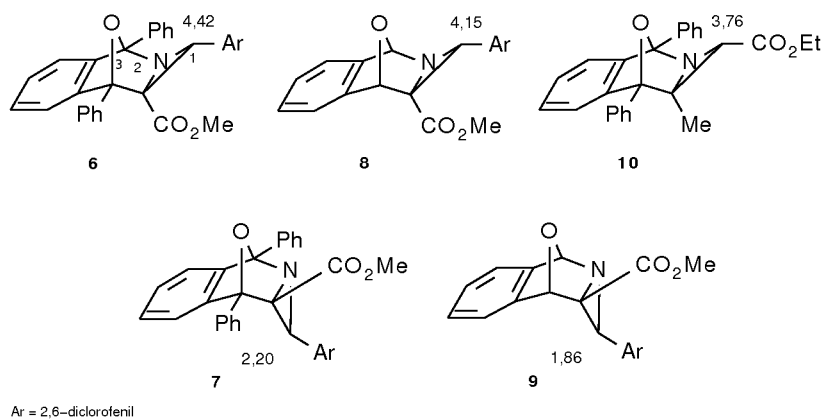
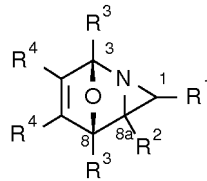
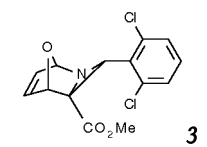
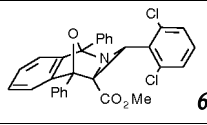
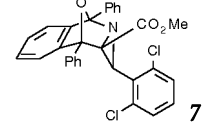
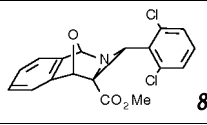
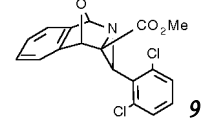
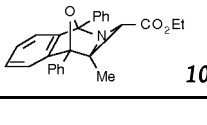


Figura 2.4: Desvios químicos de H-1 dos aductos endo e exo do difenilisobenzofurano e isobenzofurano com a azirina 1

Os valores dos desvios químicos dos carbonos registados nos espectros de ^{13}C RMN vêm confirmar a semelhança estrutural destes compostos relativamente a **3**, como se pode observar na tabela 2.1.

Tabela 2.1: Dados espectroscópicos de ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75,5MHz, δ_c em ppm) para os compostos 3 e 6-10

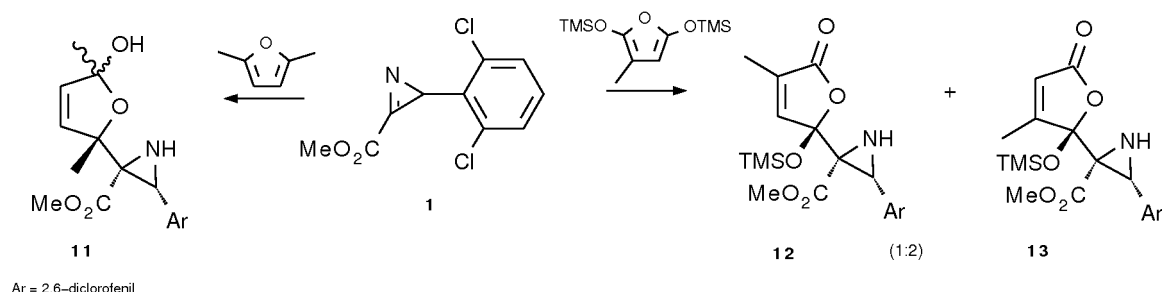
	C-1	C-3	C-8	C-8a
 3	51,0	93,1	76,8	54,0
 6	48,9	100,8	89,8	57,0
 7	51,9	104,2	93,6	57,0
 8	48,4	93,3	77,0	54,0
 9	59,0	94,8	81,9	54,7
 10	45,6	101,5	90,6	52,6

As pequenas diferenças de desvio entre carbonos equivalentes pertencentes a diferentes compostos podem ser justificadas pelos diferentes grupos a eles ligados. Por exemplo os valores

de deslocamento químico de C-3 e C-8 nas estruturas **6**, **7** e **10** surgem a campo mais baixo do que para os compostos **8** e **9**. O efeito era esperado tendo em conta que esses átomos de carbono se ligam a grupos fenilo cujo efeito desprotector é geralmente dessa ordem de grandeza (10 ppm).

A aproximação *endo* dos reagentes é habitualmente mais favorável por causa das interacções ao nível das orbitais moleculares do dieno e do dienófilo. Por outro lado o aducto resultante da aproximação *exo* é, geralmente, termodinamicamente mais estável. Em situações em que as reacções de retro-Diels-Alder são pouco energéticas o equilíbrio tem tendência a deslocar-se no sentido do aducto *exo*, como já ficou dito na introdução. As retro-Diels-Alder de aductos derivados do furano são particularmente favoráveis e os produtos finais resultam da aproximação *exo* dos reagentes. No caso da reacção da azirina **1** com furano nunca foi detectado o aducto *endo*. Isso é possivelmente reflexo da maior facilidade da retro-Diels-Alder do aducto do furano, do que dos aductos derivados dos isobenzofuranos. Nestes casos a reacção de retro-Diels-Alder implica a perda parcial de aromaticidade da unidade benzénica.

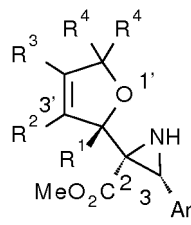
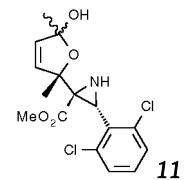
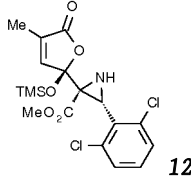
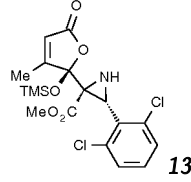
A azirina **1** foi feita reagir também com 2,5-dimetilfurano e com 2,5-bis(trimetilsililoxi)-3-metilfurano. Não foi possível isolar os aductos primários das respectivas cicloadições devido à sua instabilidade. Foram no entanto obtidos produtos derivados resultantes da hidrólise, conforme o esquema 2.8.



Esquema 2.8

Os produtos foram identificados com base nos espectros de ^1H RMN e ^{13}C RMN (tabelas 2.2 e 2.3). O aspecto mais significativo do espectro de protão do composto **11** é o desaparecimento dos sinais devidos aos protões móveis por adição de D_2O . Além disso, importante é também notar a constante de acoplamento entre H-3' e H-4' com $J = 6,0$ Hz, indicando uma ligação dupla no anel de cinco membros <B01>. Por outro lado o espectro de ^1H RMN é semelhante ao obtido para o composto **39**, produto de hidrólise de **3**, cuja análise estrutural é apresentada mais à frente, no sub-capítulo 2.2.3.1 *Tratamento dos aductos resultantes das reacções de azirinas com furanos* (tabela 2.10). Também os valores registados para os deslocamentos químicos de carbono dos compostos **11**, **12** e **13** são muito semelhantes entre si (tabela 2.3) e muito semelhantes aos valores registados para o composto **39** (tabela 2.11).

Tabela 2.2: Dados espectroscópicos de ^1H RMN (CDCl_3 , 300MHz, δ_{H} em ppm, J em Hz) para os compostos 11-13

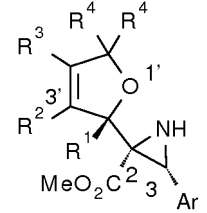
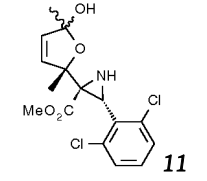
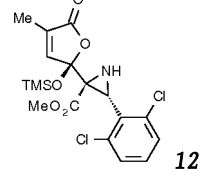
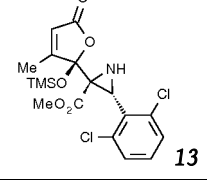
	H-3	H-3'	H-4'	$J_{3'4'}$ (Hz)	NH / OH
 11	3,67	5,91	6,02	6,0	2,50 / 6,40
 12	3,26	7,46	--	--	não se observou
 13	3,69	--	5,91	--	não se observou

Os dois isómeros **12** e **13** resultam de um défice de regioselectividade do furano reagente relativamente à azirina **1**. Os isómeros formaram-se na proporção de 1:2.

Os espectros dos isómeros **12** e **13** registaram para cada composto um sinal referente ao grupo trimetilsilano. Trata-se de um singuleto a $\delta_{\text{H}} = 0,16$ ppm (**12**) e $\delta_{\text{H}} = 0,22$ ppm (**13**) com integração correspondente a 9 protões. O segundo grupo sililo dos aductos primários terá sido eliminado por hidrólise. O sinal de H-3' do composto **12** surge a campo bastante baixo ($\delta_{\text{H}} = 7,46$ ppm) como seria esperado para o protão β de um sistema carbonílico α,β -insaturado. O sinal de H-4' do composto **12** surge a campo notavelmente mais alto, já que é um protão α de uma unidade carbonílica α,β -insaturada ($\delta_{\text{H}} = 5,91$ ppm).

O efeito do sistema α,β -insaturado é também visível nos espectros de ^{13}C RMN (tabela 2.3) dos compostos **12** e **13**, muito embora a presença do grupo metilo ligado a C-4' em **12** tenha um efeito contrário ao do carbonilo. Assim, este efeito é muito mais significativo para o composto **13**, tanto no que diz respeito à diferenças em relação a **11**, como no que diz respeito às diferenças nos sinais de C-3' e C-4' para esse mesmo composto.

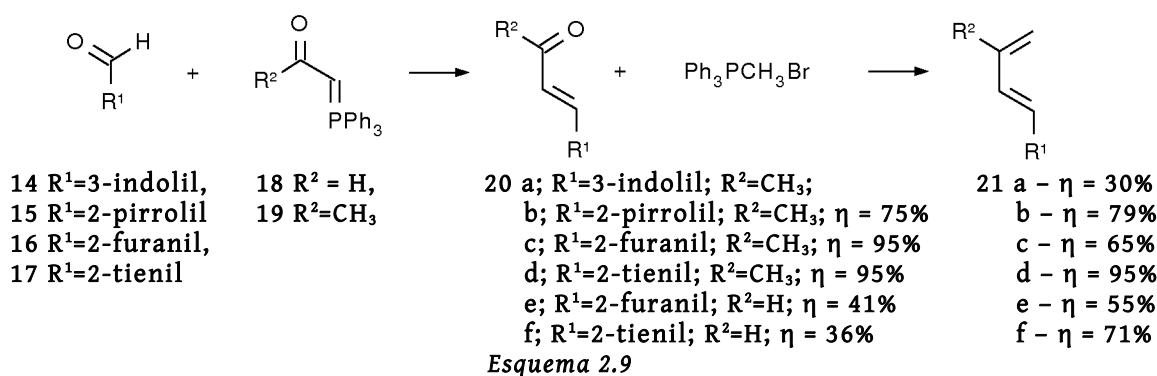
Tabela 2.3: Dados espectroscópicos de ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75,5MHz, δ_c em ppm) para os compostos 11-13

	C-2	C-3	C-2'	C-3'	C-4'	C-5'
 11	42,7	48,6	87,6	128,5 ou 129,2	129,2 ou 128,5	108,1
 12	41,6	50,4	103,3	148,2	131,0	168,3 ou 171,1
 13	39,5	47,2	104,3	166,4	119,0	167,5 ou 170,2

2.2.2 REACÇÕES DE 2H-AZIRINAS COM 1,3-BUTADIENOS

2.2.2.1 SÍNTESE DOS DIENOS

Os dienos foram obtidos a partir dos aldeídos heterocíclicos **14-17** por reacção com os fosforanos adequados (**18** e **19**). Obtêm-se os intermediários enal/enona **20 a-f**, que são isolados e depois são feitos reagir com brometo de metiltrifenilfosfónio em meio básico forte, dando origem aos dienos pretendidos **21 a-f** (Esquema 2.9).



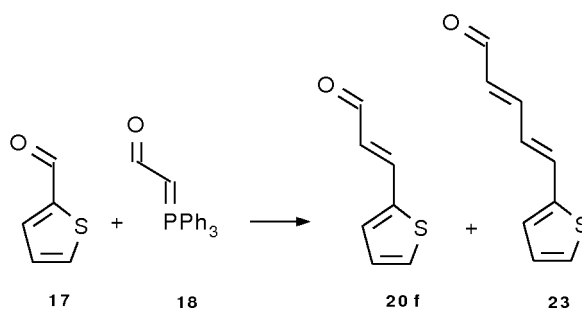
A configuração dos enal/enona **20 a-f**, e portanto também dos dienos **21** gerados a seguir foi determinada por espectroscopia de ¹H RMN. Os valores de acoplamento dos prótons vinílicos (A e B) correspondem à disposição *trans*, cujos valores de referência são 15-16 Hz <B01> (Tabela 2.4).

Tabela 2.4: Deslocamentos químicos e constantes de acoplamento dos prótons vinílicos dos compostos **20 a-f**

	20 a	20 b	20 c	20 d	20 e	20 f
H_A / H_B (δ_H , ppm)	6,80 / 7,80	6,38 / 7,42	7,29 / 6,63	7,64 / 6,54	7,23 / 6,60	7,60 / 6,53
J_{AB} (Hz)	16,2	16,2	15,9	16,2	15,9	15,6

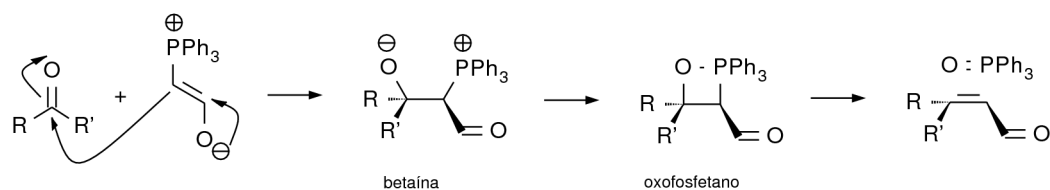
A reacção do 2-tiofenocarboxialdeído **17** com (trifenilfosforanilideno)acetaldéido **18** apresentou um comportamento diferente das restantes. Uma análise ao espectro de ¹H RMN da mistura reaccional ao fim de 16 horas revelou a ausência de fosforano, e a presença de grande quantidade de aldeído de partida. Além disso, eram visíveis dois conjuntos de sinais,

correspondentes a dois produtos, na proporção de 4,3:1. Na tentativa de consumir todo o aldeído foi adicionado à mistura reaccional uma nova porção de fosforano. Ocorreu o desaparecimento do aldeído e o aumento dos dois produtos que tinham sido observados anteriormente, que nesta fase estavam presentes numa proporção de 2,4:1. Cada um destes compostos foi obtido puro após separação cromatográfica, tendo-lhes sido atribuídas as estruturas **20 f** e **23** conforme o esquema 2.10. A identificação do composto **23** teve por base o espectro de ^1H RMN e a consideração das condições reaccionais.



Esquema 2.10

O composto **23** foi certamente formado por reacção de Wittig do produto **20 f** com o fosforano **18**. O passo determinante das reacções de Wittig é a adição do ileto de fosfónio ao carbono carbonílico da molécula de cetona/aldeído, como representado no esquema 2.11.

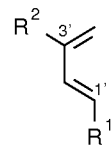
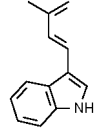
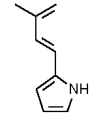
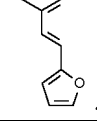
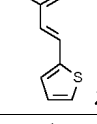
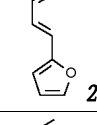
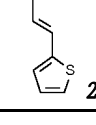


Esquema 2.11

Sendo assim o carácter electrofílico do carbono carbonílico é determinante na velocidade da reacção. Isso pode explicar que não se tenha observado a formação de produtos secundários análogos ao composto **23** nas reacções de formação de **20 a-d** (todas cetonas). No caso da formação do aldeído **20 e** seria de esperar uma complicação semelhante, ocorrendo segunda adição de Wittig. Uma explicação para o diferente comportamento do aldeído derivado do furano poderá ser a maior importância da conjugação do anel com a função aldeído neste caso, tornando-o menos reactivo.

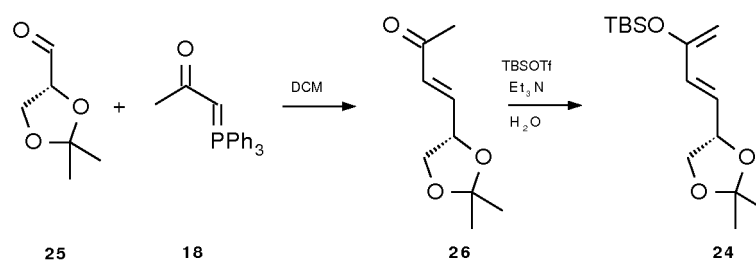
Partindo das enonas/enais **20 a-f** obtiveram-se os dienos pretendidos **21 a-f** por reacção de Wittig com brometo de metiltrifenilfosfónio. Foi possível comparar os dados espectroscópicos dos compostos obtidos com alguns dados publicados <1985JSCC48> tendo-se obtido concordância relativamente aos valores de ^1H RMN. Na tabela 2.5 apresentam-se os valores mais significativos do espectro de ^1H RMN destes dienos.

Tabela 2.5: Dados espectroscópicos de ^1H RMN (CDCl_3 , 300MHz, δ_{H} em ppm, J em Hz) para os compostos 21 a-f

	H-1'	H-2'	H-3'	H-4' H _A	H-4' H _B
 21 a	6,77 <i>d</i> $J = 16,5$	6,96 <i>d</i> , $J = 16,5$	--	4,99 <i>s</i>	5,07 <i>s</i>
 21 b	6,41 <i>d</i> $J = 16,5$	6,45 <i>d</i> $J = 16,5$	--	4,97-4,99 <i>m</i>	5,01 <i>sl</i>
 21 c	6,35 <i>d</i> $J = 16,2$	6,82 <i>d</i> $J = 16,2$	--	5,06 <i>s</i>	5,12 <i>t</i> $J = 0,9$
 21 d	6,66 <i>d</i> $J = 15,9$	6,73 <i>d</i> $J = 15,9$	--	5,06 <i>s</i>	5,10 <i>s</i>
 21 e	6,34-6,41 <i>m</i>	6,73 <i>dd</i> $J = 10,8, 15,6$	6,34-6,41 <i>m</i>	5,18 <i>dt</i> $J = 0,6, 10,8$	5,35 <i>dt</i> $J = 0,6, 17,1$
 21 f	6,56-6,74 <i>m</i>	6,96-7,02 <i>m</i>	6,45 <i>dt</i> $J = 9,9, 16,5$	5,16 <i>dd</i> $J = 1,5, 9,9$	5,32 <i>dd</i> $J = 1,5, 16,5$

As constantes de acoplamento entre H-1' e H-2' apresentam valores próximos de $J = 16$ Hz, indicando configuração *trans*, como já se observava na dupla ligação dos precursores. Os prótons geminais ligados ao carbono 4' aparecem quase sempre com um acoplamento geminal típico (abaixo dos 1,5 Hz). Esse acoplamento nem sempre é bem definido (vide **21 b**) e outras vezes não é visível (vide **21 a** e **21 d**).

O dieno **24** foi sintetizado em dois passos por um método descrito na literatura <2005JOC2820>. A enona **26** é inicialmente obtida a partir de aldeído **25** <1992TL3603> e da 1-(trifenilfosforanilideno)-propan-2-ona **18** (esquema 2.12).



Esquema 2.12

No segundo passo a enona **26** foi tratada com triflato de *t*-butildimetilsilano na presença de

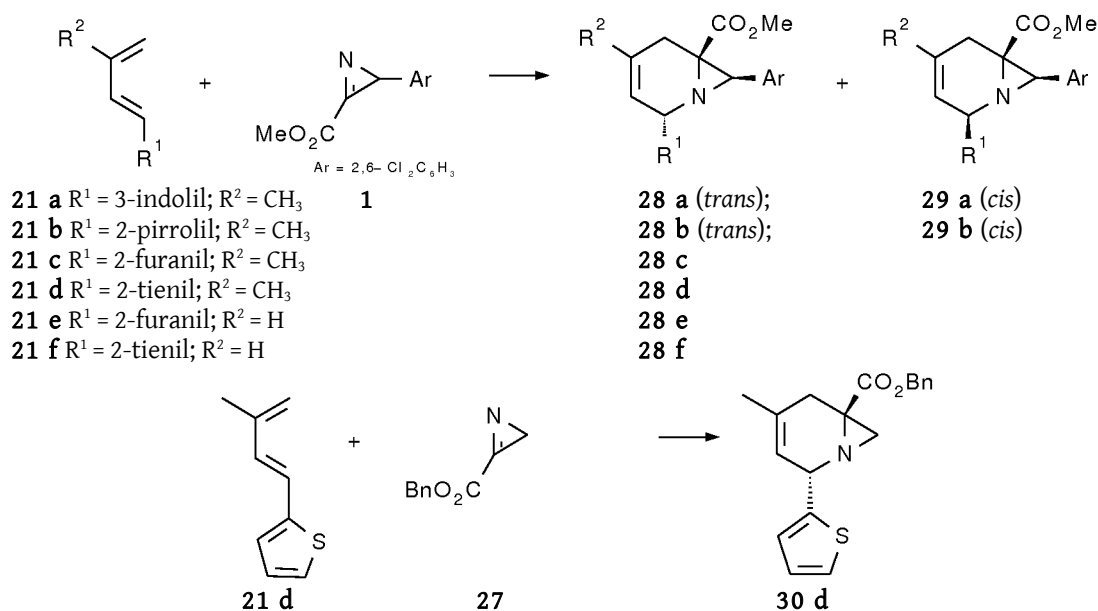
trietilamina. Obteve-se o dieno **24**. Os valores de desvio químico dos prótons de **24** estão apresentados na tabela 2.6 e correspondem aos valores publicados anteriormente <2005JOC2820>.

Tabela 2.6: Dados espectroscópicos de ^1H RMN (CDCl_3 , 300MHz, δ_{H} em ppm, J em Hz) para o composto **24**

	H-1	H-3	H-4	H-4'	H-5'	TBSO	Me			
	4,33 2H, sl	6,15 dd $J = 0,9, 15,3$	5,94 dd $J = 7,2, 15,3$	4,58 q $J = 7,2$	3,60 t $J = 8,1$	4,11 dd $J = 6,3, 8,1$	0,18 s, 6H	0,97 s, 9H	1,40 s, 3H	1,44 s, 3H

2.2.2.2 SÍNTESE DOS ADUCTOS

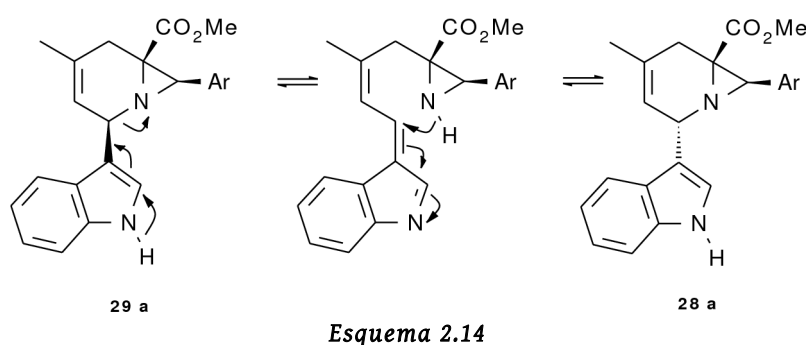
Os dienos obtidos participaram em reacções de Diels-Alder com 2*H*-azirinas, formando-se compostos aza-bicíclicos. Nas reacções com a azirina **1** obtiveram-se rendimentos muito bons ou mesmo quantitativos. Na reacção com a azirina aquiral **27** cuja estabilidade é substancialmente menor, necessitando ser gerada *in situ*, o rendimento da cicloadição com o dieno **21 d** é apenas 54% após purificação (esquema 2.13). O consumo completo dos reagentes nas diversas reacções foi observado ao fim de 1-10 dias, à temperatura ambiente e na ausência de catalisador. O tempo de reacção é mais longo com o dieno **21 f** (10 dias), seguido dos dienos **21 e** (6 dias) e **21 d** (3,5 dias), sendo mais curto para os dienos **21 b** (36 horas), **21 a** e **21 c** (24 horas). As reactividades relativas estão de acordo com o esperado: os dienos com um grupo metilo na posição 3' são os mais reactivos. O efeito dador do anel de tiofeno é menos intenso que o mesmo efeito dos anéis de indol, pirrol e furano, fazendo com que os dienos com anel de tiofeno apresentem uma reactividade mas baixa face à cicloadição com a azirina **1**, electronicamente pobre. As reacções são regio e estereo-específicas, ocorrendo a adição pela face menos impedida da azirina. Os espectros de ¹H RMN dos vários produtos em bruto mostram apenas um conjunto de picos, correspondendo à formação de um único isómero, à excepção dos casos **a** e **b** em que se forma um par de isómeros (esquema 2.13).



Esquema 2.13

Comparando os dados espectroscópicos de protão dos aductos obtidos com outros semelhantes obtidos por Gilchrist e Alves <1998JCSPI299>, anteriormente apresentados na figura 2.3, observa-se uma correspondência que confirma a estereoselectividade da reacção. Entre estes valores encontram-se o desvio químico do protão do anel de aziridina (H-7), com valores entre os $\delta_H = 3,3$ e $\delta_H = 3,7$ ppm.

Nas reacções da azirina **1** com os dienos **21 a** e **21 b** formaram-se os isómeros *cis* e *trans* referidos no esquema 2.13. Inicialmente, no caso **a**, a análise de ^1H RMN mostrou apenas o composto **29 a**. No entanto, após algumas tentativas de cristalização o produto apresentava um espectro de ^1H RMN diferente, sendo-lhe atribuída a estrutura isomérica **28 a**. Após 24 horas o espectro de ^1H RMN da mesma amostra, que se manteve em tubo de RMN, mostrou novamente apenas o composto **29 a**. É possível que os dois isómeros coexistam devido ao tautomerismo representado no esquema 2.14. O aducto primário da cicloadição entre o dieno **21 a** e a azirina **1** será **28 a**. Se o equilíbrio tiver uma barreira energética baixa as duas formas isoméricas coexistirão. Em solução acabará por prevalecer a estrutura **29 a**, termodinamicamente mais estável. Uma possível interpretação para o isolamento do isómero **28 a** (produto cinético) na forma cristalina é um menor valor do produto de solubilidade de **28 a** no solvente da primeira cristalização (DCM/éter de petróleo).



As estruturas isoméricas foram atribuídas tendo por base principalmente as constantes de acoplamento entre H-2 e H-3.

Para o composto **29 a** o J entre H-2 e H-3 é 5,1 Hz. Para o composto **29 b**, embora não se observe claramente um J da mesma magnitude, os sinais relativos a H-2 e H-3 são mais largos de que os sinais do seu isómero **28 b**, o que é forte indício de um acoplamento maior (tabela 2.7). Na literatura <2006T3095> são referidas diferenças da mesma ordem de grandeza entre os isómeros A e B representados na figura 2.5.

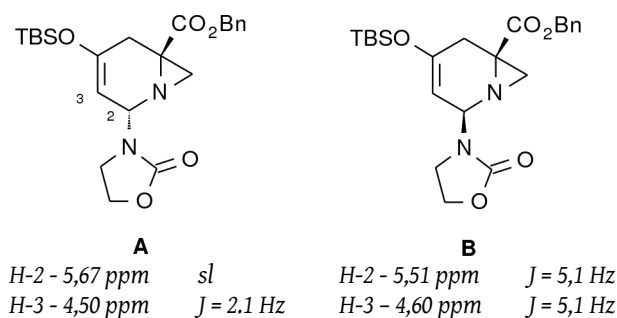


Figura 2.5: Desvios químicos de H-2 e H-3 para estruturas semelhantes a **28** e **29** reportados na literatura <2006T3095>

Os valores de desvio químico dos carbonos dos compostos **28 a-f**, **29 a,b** e **30 d** estão compilados na tabela 2.8.

Tabela 2.7: Dados espectroscópicos de ^1H RMN (CDCl_3 , 300MHz, δ_{H} em ppm, J em Hz) para os compostos 28 a-f, 29 a,b e 30 d

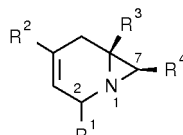
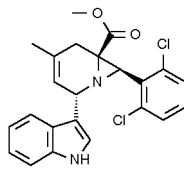
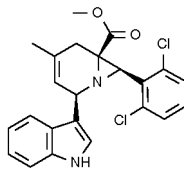
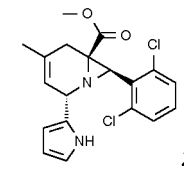
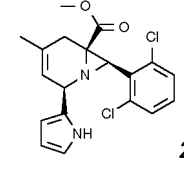
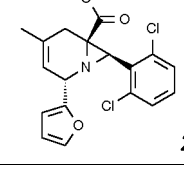
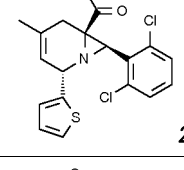
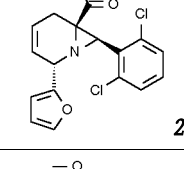
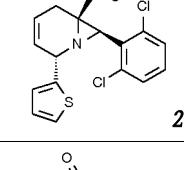
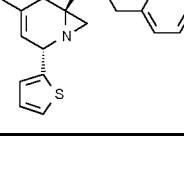
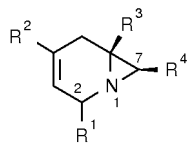
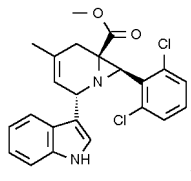
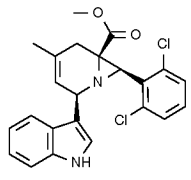
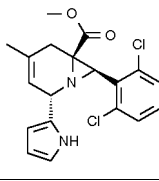
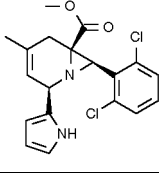
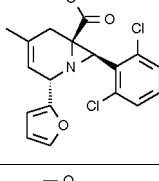
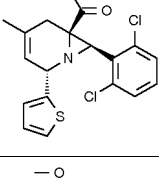
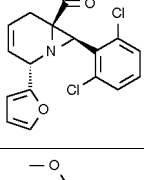
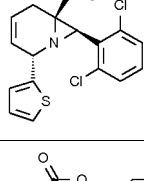
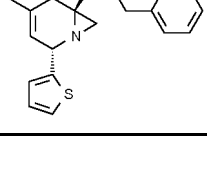
	H2	H3	H4	H5	H7		
 28 a	5,41 s	5,56 s	--	2,93 dd $J = 0,9, 18,6$	3,12 d $J = 18,6$	3,67 s	
 29 a	5,43 d $J = 5,1$	5,72 dd $J = 1,2, 5,1$	--	2,92 2H, s	3,43 s		
 28 b	5,07 s	5,50 s	--	2,83 dl $J = 18,3$	3,03 d $J = 18,3$	3,44 s	
 29 b	5,12 sl	5,69 sl	--	2,74 d $J = 18,0$	2,83 dd $J = 1,8, 18,0$	3,30 s	
 28 c	5,11 s	5,33 s	--	2,84 dsext $J = 1,5, 18,3$	3,02 d $J = 18,3$	3,61 s	
 28 d	5,38 2H, s	--	2,83 d $J = 18,3$	3,04 d $J = 18,3$	3,59 s		
 28 e	5,12 sl	5,62 dl $J = 10,2$	6,00-6,08 m	2,90 dd $J = 3,3, 18,9$	3,14 dd $J = 6,3, 18,9$	3,73 s	
 28 f	5,40 sl	5,68 dt $J = 1,5, 10,2$	5,98-6,08 m	2,92 dq $J = 3,3, 18,9$	3,17 dd $J = 6,3, 18,9$	3,72 s	
 30 d	5,10 sl	5,38 sl	--	2,59 d $J = 18,0$	2,81 dl $J = 18,0$	2,08 s	2,10 s

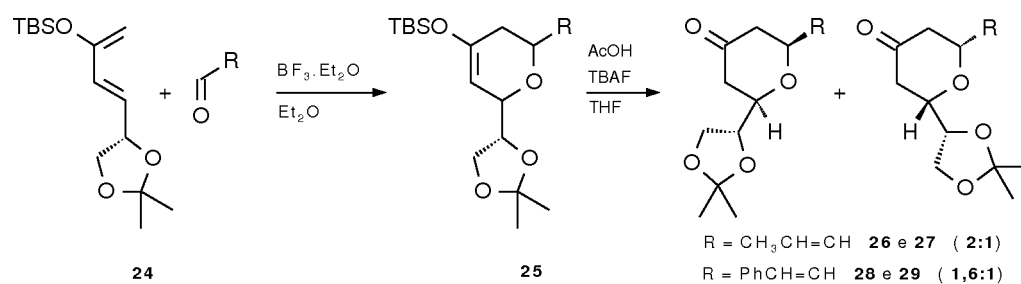
Tabela 2.8: Dados espectroscópicos de ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75,5MHz, δ_c em ppm) para os compostos 28 a-f e 29 a,b e 30 d

	C-2	C-5	C-7
 28 a	53,2	27,3	42,6
 29 a	54,0	27,2	43,1
 28 b	53,7	27,4	41,3
 29 b	53,8	26,8	43,3
 28 c	53,7	27,2	41,5
 28 d	55,5	27,1	41,9
 28 e	52,8	22,4	41,5
 28 f	54,6	22,3	41,8
 30 d	55,2	26,6	29,9

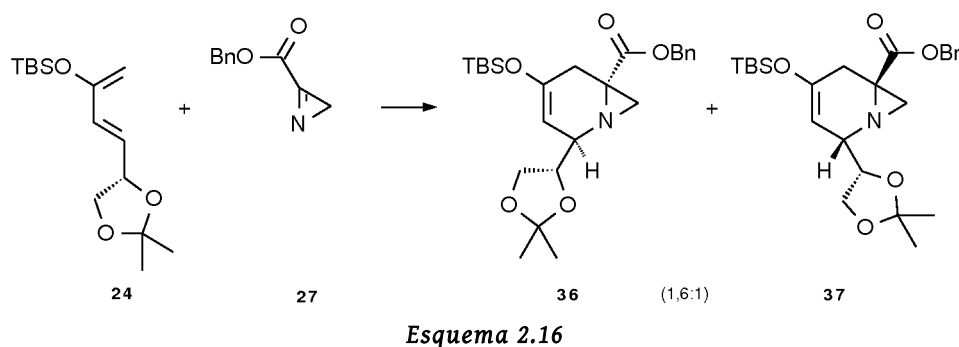
A característica mais importante dos valores apresentados é o deslocamento químico de C-5, facilmente identificável no espectro de HMQC por se tratar de um CH₂. Se a regioselectividade fosse inversa à apresentada, a unidade CH₂ estaria ligada ao azoto do anel de aziridina e os seus desvios químicos não deveriam surgir entre $\delta_c = 22,3$ e $\delta_c = 27,4$ ppm, como acontece, mas a valores mais altos.

O dieno **24** é conhecido, tendo sido utilizado em reacções com aldeídos. Formam-se misturas de diastereómeros, sendo a sua proporção relativa dependente do aldeído utilizado (esquema 2.15)

<2005JOC2820>.

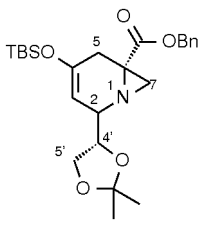


A reacção do dieno **24** com a azirina **27** após 5 dias de reacção à temperatura ambiente deu origem também a uma mistura de diastereómeros na proporção de 1,6:1, como representado no esquema 2.16.



O isómero maioritário foi obtido puro por cromatografia em sílica, sendo outra fracção constituída pela mistura 1:1 dos dois isómeros. Desta forma foi possível atribuir os sinais dos espectros de ressonância magnética de protão aos dois isómeros. Os valores mais significativos são apresentados na tabela 2.9.

Tabela 2.9: Dados espectroscópicos de ^1H RMN (CDCl_3 , 300MHz, δ_{H} em ppm, J em Hz) para os compostos 36 e 37

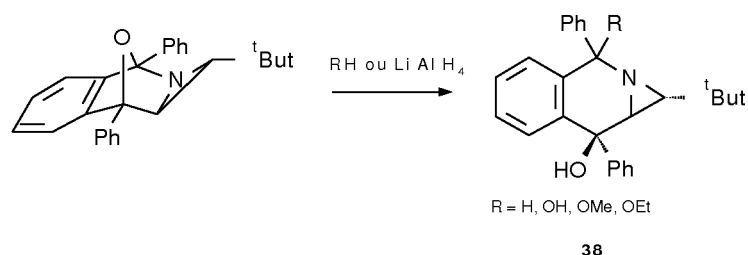
	H-2	H-3	H-5		H-7		H-4'	H-5'		OCH ₂	
											
36 (maioritário)	4,73 dd 1,8 2,4	3,97-4,02 m	2,56 d 17,7	2,84 d 17,7	2,03 s	2,15 s	4,06-4,19 m	2,56 dd 1,2, 17,7	2,84 d 17,7	5,12 d 12,6	5,25 d 12,6
37 (minoritário)	4,54 dd 2,1 2,4	4,00-4,18 m	2,58 d 17,7	2,84 d 17,7	2,02 s		4,4 ddd 4,5 6,3 8,1	2,58 dd 0,9, 17,7	2,84 d 17,7	5,11 d 12,3	5,28 d 12,3

A atribuição da estrutura **36** ao isómero maioritário foi feita por comparação dos valores de J obtidos com os valores registados na literatura para os compostos **26** e **27** apresentados no esquema 2.15.

2.2.3 TRATAMENTO DOS ADUCTOS

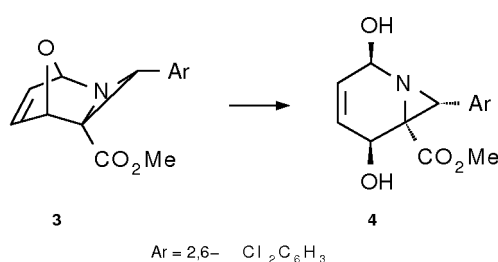
2.2.3.1 TRATAMENTO DOS ADUCTOS RESULTANTES DAS REACÇÕES DE AZIRINAS COM FURANO E DERIVADOS

Os aductos de azirinas e furanos **6-10** foram tratados com vários nucleófilos de oxigénio, azoto e enxofre com o intuito de testar a abrangência da sua reactividade que começou a ser descrita por Hassner e Anderson <1974JOC2031>. Estes autores referem as reacções de aductos derivados do 1,3-difenilisobenzofurano e 2-(*tert*-butil)-2*H*-azirina com vários nucleófilos, tendo sido obtidos os compostos **38** (esquema 2.17).



Esquema 2.17

Por outro lado a hidrólise do composto **3** foi entretanto reportada por Gilchrist e Alves <1998JCSPI299> como dando origem ao composto **4**.



Esquema 2.18

Repetindo a hidrólise do composto **3**, foi casualmente descoberto um acoplamento largo do protão CH da unidade aziridina a $\delta_H = 3,67$ (1H, d, $J = 6,6$ Hz) com um protão móvel a $\delta_H = 2,65$ (1H, d, $J = 6,6$ Hz), também observado pela primeira vez. Após troca com deutério o sinal a $\delta_H = 2,65$ ppm desapareceu e o sinal a $\delta_H = 3,67$ ppm transformou-se num singuleto. Ora este padrão do espectro de RMN de protão não é consistente com a estrutura **4**. Muito provavelmente a ligação C-N integrada no anel de seis membros teria aberto, deixando o átomo de azoto do anel de aziridina ligado a um protão. De facto por análise de raio-X (figura 2.6)

verificou-se que o produto apresenta a estrutura **39**.

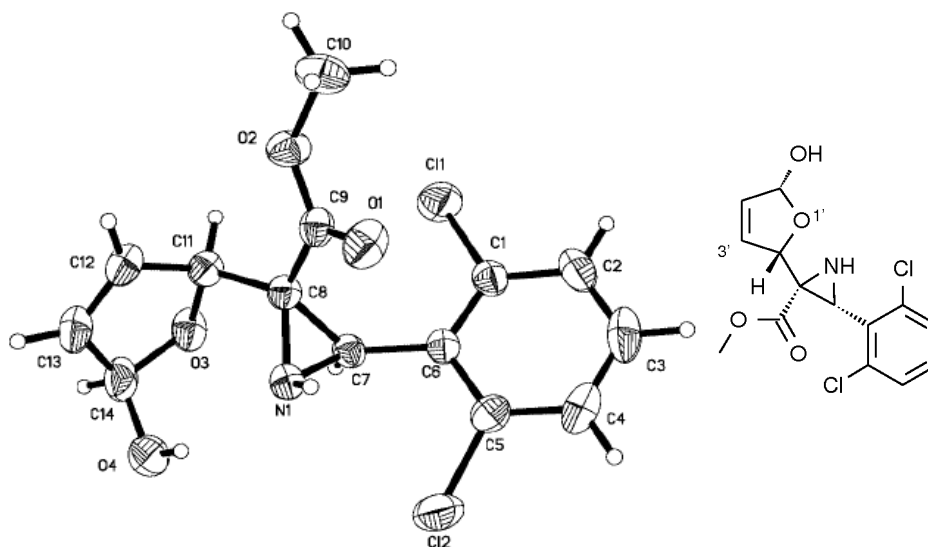
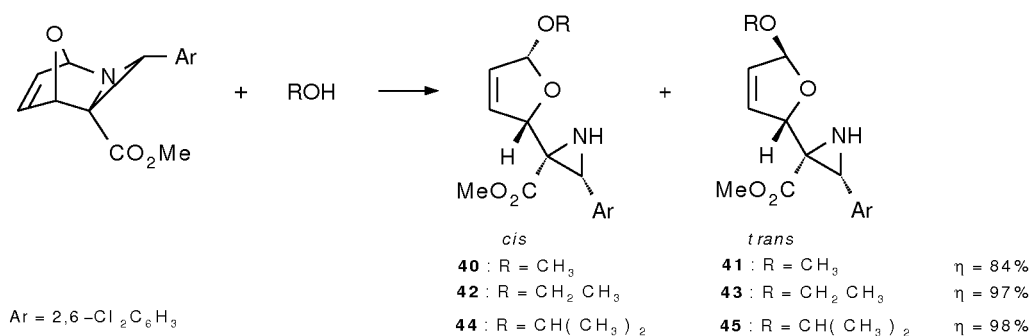


Figura 2.6: Representação ORTEP da estrutura **39**

Os outros sinais do espectro de ^1H RMN a $\delta_{\text{H}} = 2,65$ ppm e a $\delta_{\text{H}} = 3,67$ ppm poderiam ser igualmente explicados com a estrutura aberta **39** ou com a estrutura proposta anteriormente. Apenas o acoplamento CH-NH desdiz da estrutura cíclica de seis membros. A constante de acoplamento entre H-3' e H-4', com o valor de $J = 6,0$ Hz corresponde também melhor a protões vicinais alquénicos em anéis de cinco membros do que a protões análogos em anéis de 6 membros cujos valores típicos são da ordem dos 9-11 ppm <B01>. Por exemplo, constantes de acoplamento vicinal dos protões alquénicos em aductos derivados de azirinas e butadienos <1998JCSPI299> é próxima de 10 Hz. Da análise de espectro de protão de **39** foi ainda identificado o protão ligado ao oxigénio do grupo OH a $\delta_{\text{H}} = 5,32$ ppm com acoplamento vicinal com H-5' de 11,7 Hz, e o protão H-2' que surge como um singuleto a $\delta_{\text{H}} = 5,63$ ppm.

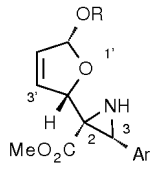
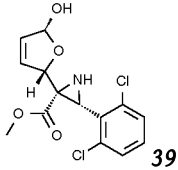
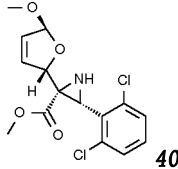
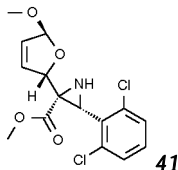
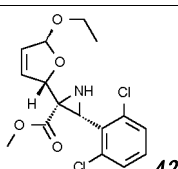
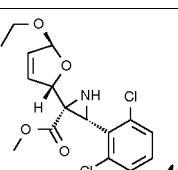
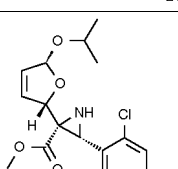
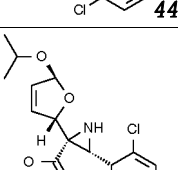
Os alcoóis, metanol, etanol e isopropan-2-ol, foram postos a reagir com o aducto **3**; as reacções ocorrem à temperatura ambiente com tempo de reacção a variar entre 1-10 dias. Foi obtido para cada caso um par de isómeros na proporção 1:1. Estes resultados estão representados no esquema 2.19.



Esquema 2.19

Os isómeros foram parcialmente separados por cromatografia de flash seca. Tal como acontecia no caso do composto **39**, também para cada um dos compostos obtidos surgem bandas intensas no espectro de Infravermelho entre $\bar{\nu} = 3230$ e 3297 cm^{-1} que são devidas ao estiramento da ligação NH. Os dados dos espectros de $^1\text{H RMN}$ destes compostos estão apresentados resumidamente na tabela 2.10.

Tabela 2.10: Dados espectroscópicos de $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 300MHz, δ_{H} em ppm, J em Hz) para os compostos 39-45

	NH	H-3	H-2'	H-5'	H-3'	H-4'
	2,65 <i>d</i> $J = 6,6$	3,67 <i>d</i> $J = 6,6$	5,63 <i>s</i>	5,85 <i>d</i> $J = 11,7$	6,09 <i>d</i> $J = 6,0$	6,05 <i>d</i> $J = 6,0$
	2,62 <i>sl</i>	3,47 <i>sl</i>	5,81 <i>s</i>	5,65 <i>sl</i>	6,34 <i>d</i> $J = 6,0$	5,86-5,92 <i>m</i>
	--	3,61 <i>s</i>	5,80 <i>sl</i>	5,90 <i>dl</i> $J = 4,2$	6,30 <i>d</i> $J = 6,0$	5,91-5,95 <i>m</i>
	2,82 <i>d</i> $J = 9,3$	3,49 <i>d</i> $J = 9,3$	5,80 <i>s</i>	5,72 <i>s</i>	6,36 <i>d</i> $J = 6,0$	5,88 <i>d</i> $J = 6,0$
	1,98 <i>sl</i>	3,60 <i>s</i>	5,80 <i>sl</i>	5,96-5,98 <i>m</i>	6,28 <i>d</i> $J = 6,0$	5,96-5,98 <i>m</i>
	2,00 <i>sl</i>	3,48 <i>s</i>	5,76 <i>sl</i>	5,83 <i>sl</i>	6,33 <i>d</i> $J = 6,3$	5,84 <i>d</i> $J = 6,3$
	2,35 <i>sl</i>	3,59 <i>s</i>	5,78 <i>sl</i>	5,99 <i>dl</i> $J = 3,9$	6,25 <i>sl</i>	5,90-5,94 <i>dm</i> $J = 6,0$

Apenas o espectro correspondente ao composto **42** mostra claramente o acoplamento vicinal entre a unidade de CH do anel de aziridina (H-3) e o vizinho NH, traduzido num duplete. Nos outros casos surgem picos largos, com deslocamento químico comparável, para os prótons NH, com excepção do espectro do composto **41**, onde a absorção do NH está ausente. O acoplamento do sinal da unidade CH da aziridina é visível no composto **42**, é incipiente no composto **40** (surge como singuleto largo) e não é observável nos outros casos, surgindo como singuleto bem definido.

Os prótons H-3' e H-4' surgem em todos os casos com deslocamento químico e acoplamento comparável aos prótons 3' e 4' do composto **39** (tabela 2.10).

O composto **41** foi submetido a análise de raio-X, tendo-se obtido a estrutura representada na figura 2.7. Para além de confirmar a estrutura furanólica, o composto **41** mostra a relação estereoisomérica *trans* dos substituintes aziridina e metoxilo no anel de cinco membros.

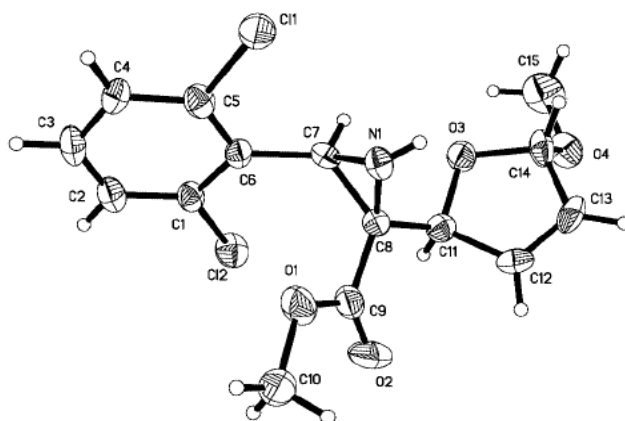


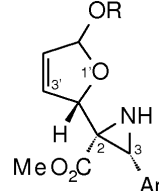
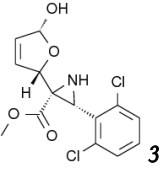
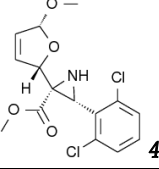
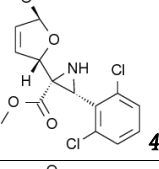
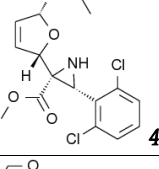
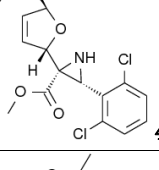
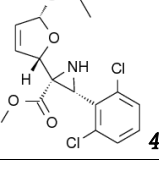
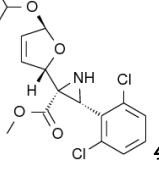
Figura 2.7: Representação ORTEP da estrutura **41**

O isómero *trans* **41** (derivado do metanol) apresenta H-5' como um duplete largo com $J = 4,2$ Hz. Este acoplamento é devido a uma interacção a longa distância com H-2'. Por irradiação do sinal de H-2' o duplete de H-5' transforma-se em singuleto. Os acoplamentos *trans* J^5 estão descritos na literatura. Também o análogo *trans* **45** (derivado do isopropanol) mostra um acoplamento da mesma ordem de grandeza entre H-2' e H-5', apenas bem definido para H-5' ($J = 3,9$ Hz). O composto **43** mostra H-5' como um multiplete. Existem outros acoplamentos que não permitiram ver claramente o acoplamento H5'-H2'.

Em cada par de isómeros a principal diferença dos espectros de ^1H RMN estabelece-se no J entre H-2' e H-5'. Enquanto num dos isómeros o J é $\sim 4,0$ Hz, no outro o J é muito mais pequeno, próximo de 0 Hz.

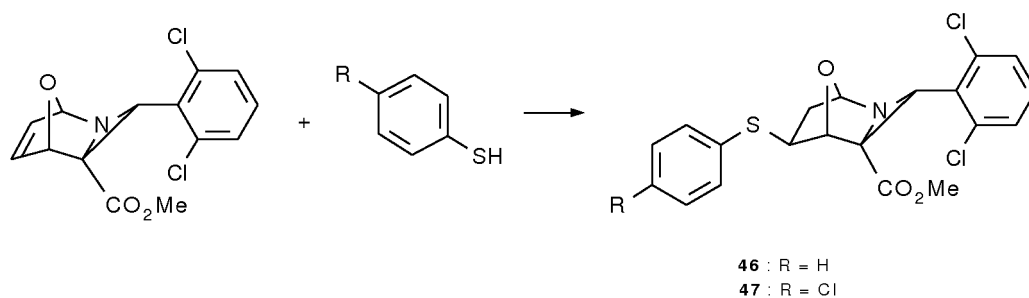
Os valores dos desvios químicos dos átomos de carbono referentes aos compostos **39-45** foram compilados na tabela 2.11. Nas absorções registadas existe total concordância de desvio químico dos átomos de carbono. São especialmente significativos os desvios químicos referentes a C-5', registando valores entre $\delta_c = 102,6$ e $109,7$ ppm, e C-2' com valores entre $\delta_c = 80,2$ e $81,7$ ppm, acusando o efeito desprotector dos átomos de oxigénio ligados.

Tabela 2.11: Dados espectroscópicos de ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75,5MHz, δ_c em ppm) para os compostos 39-45

	C-2	C-3	C-2'	C-5'
	45,9	42,9	80,2	102,6
	46,2	40,2	81,7	109,6
	47,1	42,5	81,5	109,7
	46,4	40,1	81,6	108,2
	47,1	41,8	81,2	108,8
	46,6	39,9	81,4	106,7
	47,2	42,0	80,8	107,8

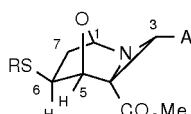
O aducto **3** foi também posto a reagir com nucleófilos de enxofre: tiofenol e *p*-clorotiofenol. As reacções decorreram em solução de éter etílico, à temperatura ambiente. Ao fim de várias horas (18-24h) foi possível recolher um sólido branco em suspensão em cada um dos casos, com rendimentos muito baixos. No caso da reacção com tiofenol o rendimento registado foi de $\eta = 7,6\%$; no caso do *p*-clorotiofenol o rendimento registado foi de $\eta = 1\%$. Os espectros de ^1H RMN dos sólidos recolhidos mostraram ser substancialmente diferentes dos espectros dos compostos obtidos por adição nucleofílica dos alcoóis. Os compostos foram identificados como os aductos **46** e **47** (esquema 2.11). Na tabela 2.10 estão representados os valores mais significativos dos

espectros de ^1H RMN destes compostos.



Esquema 2.20

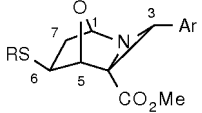
Tabela 2.12: Dados espectroscópicos de ^1H RMN (CDCl_3 , 300MHz, δ_{H} em ppm, J em Hz) para os compostos 46 e 47

	H-1	H-3	H-5	H-6	H-7		
46 CDCl_3 d (ppm), J (Hz)	5,42 d J = 3,9	3,44 s	4,90 s	3,80 dd J = 3,9, 8,1	1,74 dt J = 3,9, 13,2	2,50 dd J = 8,1, 13,2	
47 DMSO-d_6 d (ppm), J (Hz)	5,45 d J = 3,9	3,33 s	4,74 s	3,85 dd J = 3,9, 8,2	1,54 dt J = 3,9, 13,0	2,36 dd J = 8,2, 13,0	

As atribuições dos prótons no composto **47** foi feita por HMQC. A confirmação de que a adição ocorreu em C-6 é dada principalmente pelas constantes de acoplamento de H-5 (0 Hz) e H-1 (3,9 Hz e 0 Hz). H-5 e H-1 são facilmente reconhecíveis pois apresentam deslocamentos químicos bem distintos por serem afectados pela desprotecção de um ou de dois heteroátomos, respectivamente. Se a adição ocorreu em C-6, esse átomo de carbono possui apenas um próton; se esse próton fizer um ângulo diedro de 90° com H-5 o acoplamento vicinal com este poderia desaparecer, surgindo H-5 como um singuleto. De facto assim é. H-5 surge no espectro como um singuleto. Esse facto permite concluir também que a adição do tiol é supra-facial. Só dessa forma é possível um ângulo diedro de 90° entre H-5 e H-6. O sinal devido a H-1, vizinho de dois prótons H-7, apresenta acoplamento apenas para um desses prótons. O outro próton H-7 fará com H-1 um ângulo diedro de 90° . H-6 surge como um duplete de dupletos, acoplando com os dois prótons H-7, mas não com H-5.

Os valores de deslocamentos químicos dos átomos de carbono destes compostos apresentam diferenças significativas em relação aos compostos derivados da adição de alcoóis, confirmando estruturas diferentes. De destacar os desvios químicos devidos a C-6 e C-7, que mostram claramente que nestes compostos não está presente a ligação C=C dos aductos resultantes da adição de água e alcoóis.

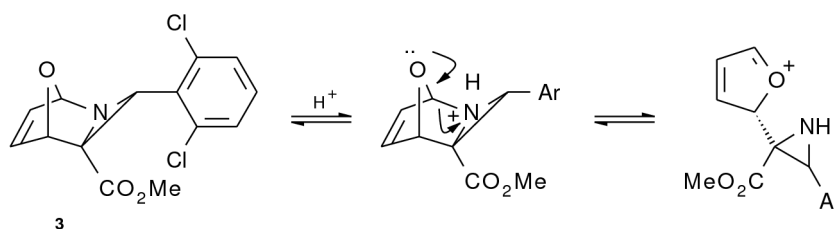
Tabela 2.13: Dados espectroscópicos de ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75,5MHz, δ_c em ppm) para os compostos 46 e 47

	C-1	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7
46 CDCl_3 d (ppm)	92,0	45,5	52,0	78,1	38,0	37,7
47 DMSO-d_6 d (ppm)	92,6	46,5	52,6	78,6	38,4	38,6

Tentou-se ainda a adição de nucleófilos de azoto (metilamina e dietilamina) ao cicloaducto **3**. O cicloaducto **3** foi solubilizado em THF seco e as aminas gasosas reagentes foram dissolvidas na solução arrefecida a temperaturas próximas de 0°C . Decorridos oito dias de reacção à temperatura ambiente foi evaporado o solvente e analisado o óleo residual. O cicloaducto de partida encontrava-se intacto nos dois casos.

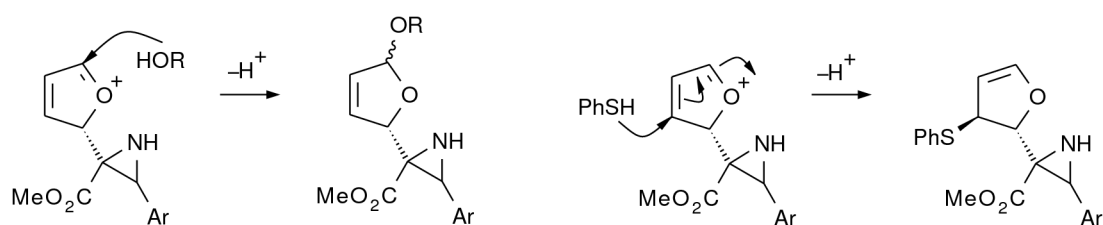
Uma possível racionalização dos diferentes produtos obtidos por adição dos vários tipos de nucleófilos é proposta a seguir.

O primeiro passo dum mecanismo comum consiste na abertura da ligação C-N. A quebra da ligação C-N será fortemente catalisada por ácido, como representado no esquema 2.21. A dificuldade da reacção com aminas poderia ser explicada pelo pH alcalino no meio reaccional em contraposição com o que se passa nas reacções com os alcoóis. Significativo pode ser comparar o resultado da metanólise do aducto **3** em metanol comercial (não seco) e em metanol seco. O metanol foi seco sobre CaH_2 e destilado, o que torna impossível uma contaminação com ácido. A abertura da ligação C-N com formação do catião, conforme o esquema 2.21, estará dificultada. Os tempos de reacção nos dois casos são de facto completamente diferentes. A reacção está completa ao fim de 2,5 dias à temperatura ambiente no caso da reacção em metanol comercial. Se o aducto for solubilizado em metanol seco não se observa metanólise durante os mesmos 2,5 dias. Neste caso a reacção só se processa por aquecimento à temperatura de refluxo do metanol, formando-se uma mistura 1:1 dos isómeros **40:41**.

**Esquema 2.21: <2001JCSP12969>**

Se a quebra da ligação C-N ocorrer no primeiro passo, no segundo terá lugar a adição nucleofílica ao catião formado, originando furanóis no caso dos alcoóis e da água (esquema 2.22).

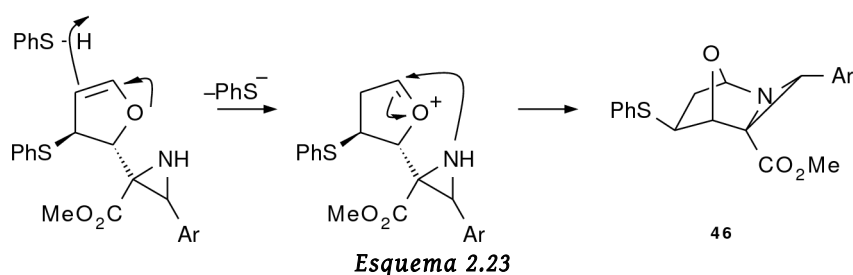
É possível que o diferente comportamento dos nucleófilos de enxofre possa ser explicada neste passo. Como os alcoóis são nucleófilos duros, o ataque ocorre no carbono com maior carga positiva, ou seja, no carbono ligado ao oxigénio (esquema 2.22). Por seu lado os tióis são nucleófilos mais macios sendo a adição nucleofílica determinada não por atracções electrostáticas mas por interacções favoráveis entre orbitais. É bem conhecida a capacidade que o enxofre possui para estabilizar iões carbónio, fazendo ligações no carbono β relativamente ao carbono catião.



Esquema 2.22

A adição dos tióis ocorre assim de forma conjugada (esquema 2.22). A formação de um único isómero proveniente da adição do tiofenol pode ser explicada por impedimento estereoquímico da aziridina numa das faces do anel de furano levando a que o ataque do enxofre ocorra pelo plano superior. Este impedimento estereoquímico é muito mais remoto no ataque nucleofílico dos alcoóis e pode explicar a obtenção da mistura de isómeros *cis* e *trans* nestas reacções.

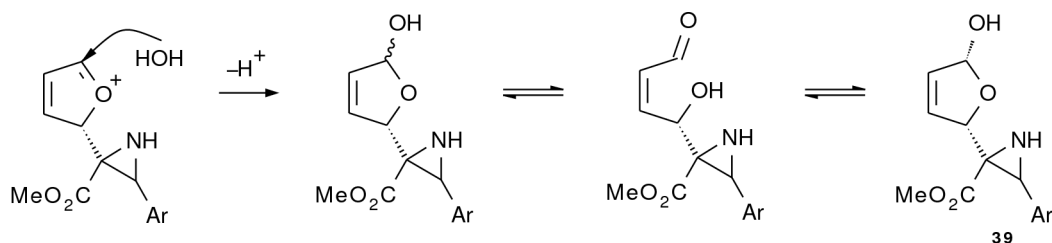
O produto tricíclico recolhido no caso dos tiofenóis ter-se-ia formado a partir do enol-éter, segundo o esquema 2.23. É possível que o carácter ácido dos tióis tenha facilitado o ataque nucleofílico da aziridina, fechando de novo o terceiro ciclo.



Esquema 2.23

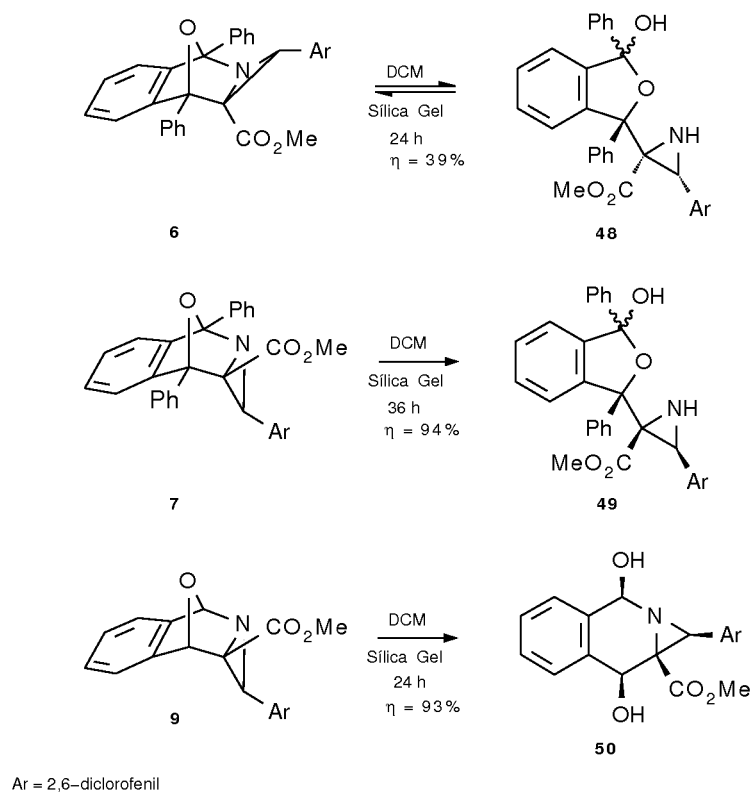
Na reacção do aducto **3** com a água forma-se apenas um isómero (o isómero *cis* – composto **39**). É possível que a estereoselectividade esteja directamente relacionada com a natureza do aducto que é neste caso um hemi-acetal. Como é sabido o equilíbrio entre um hemi-acetal e os seus precursores é fácil e pode explicar a isomerização entre os dois isómeros *cis* e *trans* de acordo com a estabilidade relativa dos dois (esquema 2.24). Havia pois que concluir que a estabilidade do isómero *cis* é maior.

No caso da adição dos alcoóis a isomerização dos acetais formados poderá não ser tão fácil e a mistura dos aductos iniciais *cis* e *trans* mantém-se.



Esquema 2.24

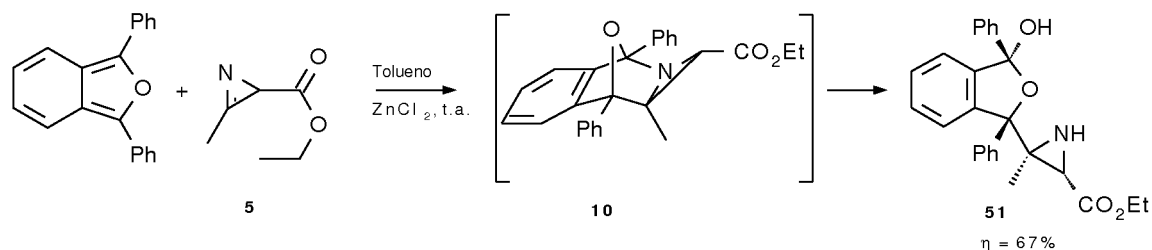
Os cicloaductos **6** e **7**, derivados do 1,3-difenilisobenzofurano, e **8** e **9**, derivados do isobenzofurano, também foram sujeitos a reacções de hidrólise e/ou metanólise. Por hidrólise de **6** e **7** foram obtidos os respectivos hemiacetais (esquema 2.25). A hidrólise de **9** originou o hemi-aminal **50**, com uma estrutura diferente, como se justificará mais à frente. Os cicloaductos foram solubilizados em DCM e à solução foi adicionada uma espátula de sílica gel. A mistura ficou sob agitação magnética durante 24-36 h à temperatura ambiente. A reacção de hidrólise dos aductos *endo* **7** e **9** ocorreu com total conversão dos reagentes e excelentes rendimentos (94 e 93%). No caso do aducto *exo* **6** origina-se uma mistura de aducto de partida e do produto de hidrólise, cujo equilíbrio não foi possível deslocar (**6**:**48**, 1:2). O composto **48** foi no entanto isolado a partir da mistura reaccional por recristalização com 39% de rendimento. O mesmo equilíbrio foi observado quando **48** foi dissolvido em CDCl_3 para se efectuar a análise de ^1H RMN. Decorridas 48 horas após dissolução existia uma mistura 2:1 de **48** e **6** que se manteve ao longo do tempo (>7 dias).



Esquema 2.25

O composto **51** foi recolhido como produto na própria reacção de cicloadição da azirina **5** com o

1,3-difenilisobenzofurano, que neste caso se processou na presença de ZnCl_2 à temperatura ambiente (esquema 2.26). O cicloaducto original ter-se-à hidrolisado no meio reaccional originando o produto de hidrólise **51** com 67% de rendimento.



A estrutura do composto **51** foi confirmada por análise de raios-X, conforme apresentado na figura 2.8.

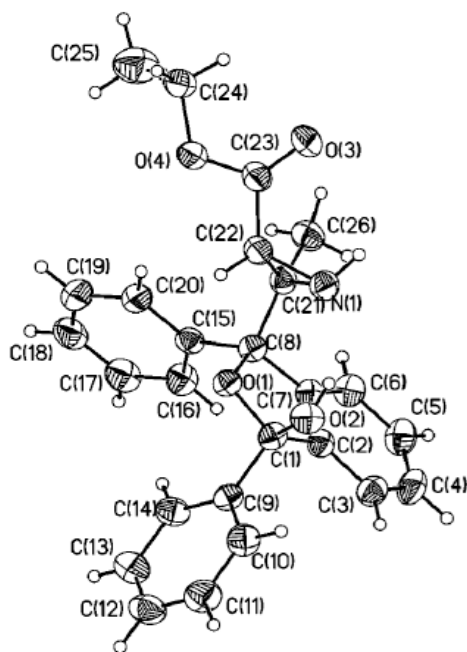
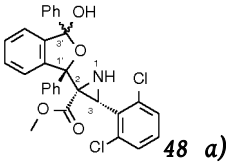
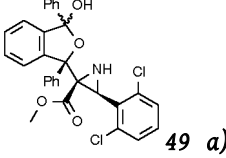
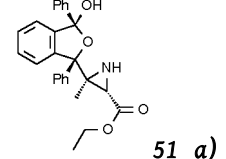
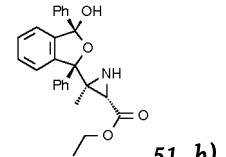
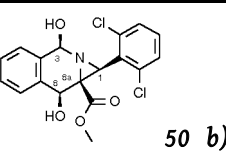


Figura 2.8: Representação ORTEP do composto **51**

Os espectros de ^1H RMN dos compostos **48**, **49** e **51** mostraram-se comparáveis aos dos compostos **39-45** (tabela 2.10). É possível por exemplo observar o acoplamento de protão NH com o protão vicinal da aziridina. As reacções de hidrólise ocorrem com formação de estruturas furanólicas tal como nas alcoólises do aducto **3**.

O composto **50**, obtido a partir do cicloaducto **9** resulta de um outro mecanismo, que está representado mais à frente no esquema 2.30. O espectro de ressonância magnética de protão de **50** mostra um sinal devido a dois protões móveis, que acoplam com os protões vizinhos com constantes de acoplamento de $J = 6,6$ Hz e $J = 7,6$ Hz. O protão do anel de aziridina aparece neste caso como um singuleto.

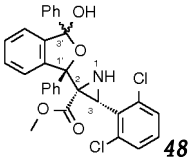
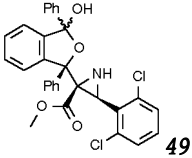
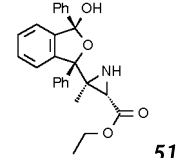
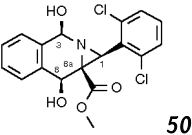
Tabela 2.14: Dados espectroscópicos de ^1H RMN (a) CDCl_3 , ou b) C_6D_6 , 300MHz, δ_{H} em ppm, J em Hz) para os compostos 48-51

	H-3	NH	OH		
 <p>48 a)</p>	4,35 d $J = 9,0$ Hz	2,42 d $J = 9,0$ Hz	7,54 sl		
 <p>49 a)</p>	3,64 sl	3,05 sl	5,64 sl		
 <p>51 a)</p>	3,78 d $J = 7,5$	não visível	não visível		
 <p>51 b)</p>	3,77 d $J = 7,8$	0,90 d $J = 7,8$	não visível		
	H-1	H-3	H-8	OH	OH
 <p>50 b)</p>	2,54 s	6,07 d $J = 7,6$	5,77 d $J = 6,6$	3,93 d $J = 6,6$	4,27 d $J = 7,6$

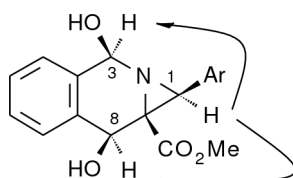
Também os valores de deslocamento químico dos carbonos indicam um estrutura diferente. A tabela 2.15 mostra os deslocamentos químicos dos quatro carbonos alifáticos das estruturas **48-51**.

As diferenças mais significativas entre as estruturas fundidas de 5 membros e a estrutura **50** de 6 membros observam-se nos carbonos C-3 e C-8 de **50**. Sendo certo que a ausência de grupos fenilo ligados aos átomo de carbono 3 e 8 do composto **50** poderia explicar alguma diferença com os compostos **48**, **49**, **51** derivados do cicloaducto de 1,3-difenilisobenzofurano, as diferenças observadas são demasiado elevadas (23-25 ppm) para serem devidas apenas ao efeito do grupo fenilo. Além disso, é possível avaliar o efeito desprotector do grupo fenilo comparando os valores dos deslocamentos químicos dos átomos de carbono portadores ou não de grupos fenilo para os cicloaductos (tabela 2.1). Trata-se de um efeito desprotector de 10 ppm. Estas observações são suficientes para se concluir que o composto **50** terá estrutura diferente dos demais produtos de hidrólise.

Tabela 2.15: Dados espectroscópicos de ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75,5MHz, δ_c em ppm) para os compostos 48-51

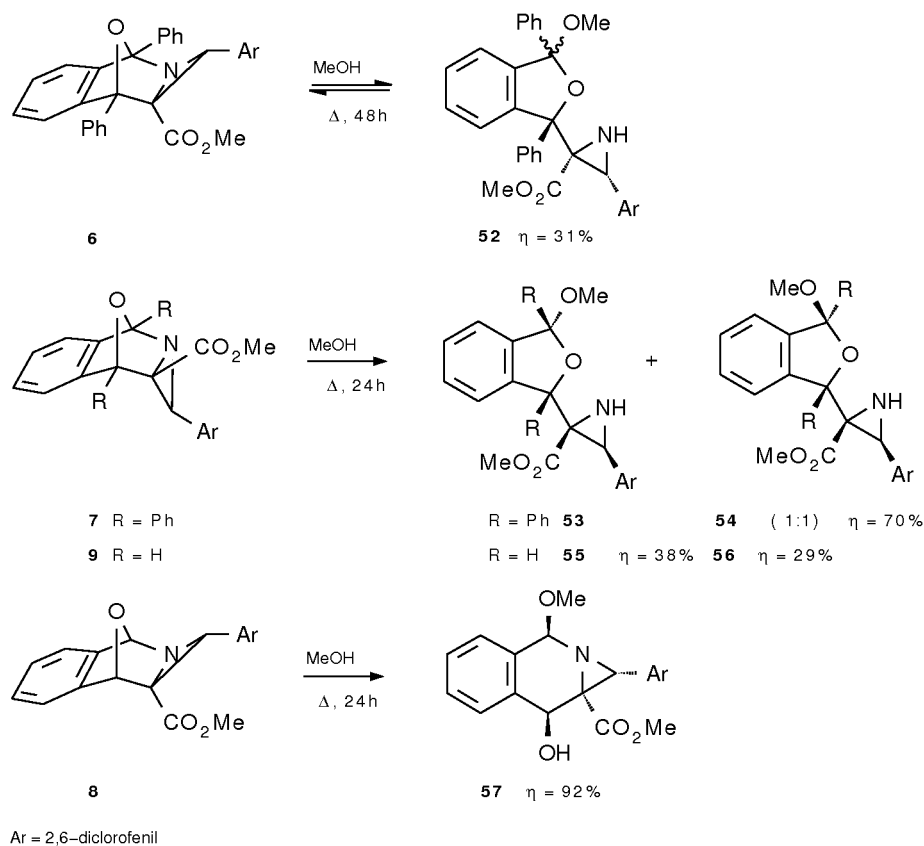
	C-2	C-3	C-1'	C-3'
	51,5	44,0	89,5	107,3
	43,0	50,9	90,5	108,6
	45,2	40,1	91,1	107,0
	C-8a	C-1	C-8	C-3
	50,5	46,4	66,9	83,6

Ao composto **50** foi-lhe atribuída a estrutura da piperidina representada na figura 2.9, e depois confirmada por espectroscopia de raio-X de um análogo, conforme se referirá. A configuração relativa em C-3 e C-8 foi atribuída por NOESY. Observaram-se interações positivas entre H-3 e H-1 e entre H-8 e H-1, tendo sido concluída a proximidade espacial entre esses pares de prótons conforme a figura 2.9.

Figura 2.9: Interações NOESY observadas para o composto **50**

Os cicloaductos **6**, **7**, **8** e **9** foram também tratados com metanol. As condições reaccionais e os produtos obtidos estão sinteticamente apresentados no esquema 2.27.

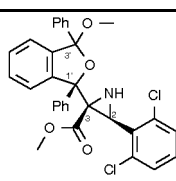
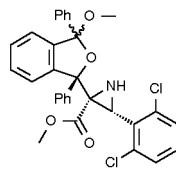
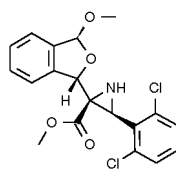
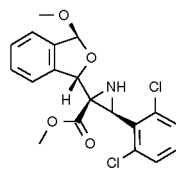
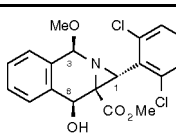
A reacção do cicloaducto **6** com metanol deu origem a uma mistura (1:1) do reagente de partida e do produto **52**. A metanólise do cicloaducto *endo*, **7**, originou uma mistura **53** e **54** (1:1) que não foi possível separar. De igual modo a metanólise do outro aducto *endo*, **9**, originou uma mistura de **55** e **56** (1:1). Neste caso os compostos foram separados por cromatografia.



Esquema 2.27

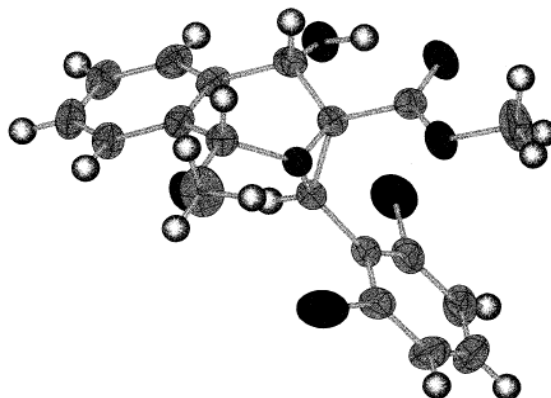
Os espectros de ^1H RMN (tabela 2.16) mostram para todos os furanos **52-56** acoplamento entre o próton da aziridina e o próton NH. As absorções dos restantes prótons são também concordantes com os registados para os furanos obtidos por reacção dos cicloaductos **6**, **7**, **9**, e **10** com água. A reacção do cicloaducto **8** com metanol originou porém um composto único **57**, com um espectro de ^1H RMN semelhante ao de **50**. É possível observar um acoplamento entre um próton móvel e um próton CH, que poderia sugerir a estrutura benzofuranólica, mas o valor do desvio químico desse próton ($\delta_{\text{H}} = 5,51$ ppm) exclui a possibilidade de corresponder a um CH de anel de aziridina, cujo deslocamento deveria ser significativamente mais baixo. O derivado do cicloaducto **6**, **52**, regista para esse próton $\delta_{\text{H}} = 4,28$ ppm. Por outro lado o composto **50** apresenta uma absorção para um próton a $\delta_{\text{H}} = 5,77$ ppm (tabela 2.14) que foi atribuída a H-8. Numa estrutura do mesmo tipo, o acoplamento do próton com um próton móvel seria agora plenamente justificado, já que o grupo OH se liga a C-8.

Tabela 2.16: Dados espectroscópicos de ^1H RMN (CDCl_3 , 300MHz, δ_{H} em ppm, J em Hz) para os compostos 52-57

	H-2	NH	H-1'	H-3'
 53 e 54^{a)}	2,93 d $J = 10,5$	3,06 d $J = 9,9$	3,44 d $J = 10,5$	3,33 d $J = 9,9$
 52	4,28 d $J = 10,5$	3,31 d $J = 10,5$	---	---
 55	3,35 sl	2,65 sl	6,04 s	6,25 s
 56	3,33 d $J = 9,1$	2,72 d $J = 9,1$	6,17 sl	6,46 sl
	H-1	OH	H-8	H-3
 57	3,26 s	4,05 d $J = 4,5$	5,51 d $J = 4,5$	5,30 s

a) não foi possível separar estes dois compostos. Foi obtido o espectro de ^1H RMN da mistura.

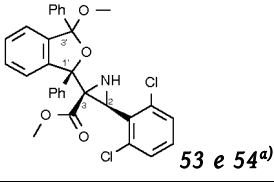
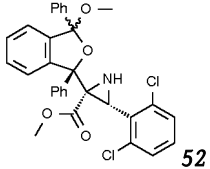
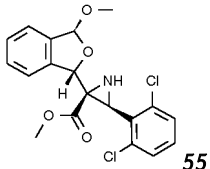
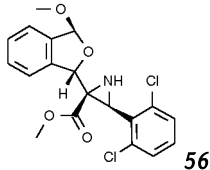
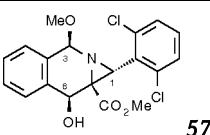
A estrutura do composto **57** foi depois confirmada por análise de raios-X, representada na figura 2.10.


Figura 2.10: Representação da análise de raios-X do composto 57

Os valores mais significativos do espectro de ^{13}C RMN do composto **57** estão apresentados na tabela 2.17 juntamente com os dos outros produtos derivados da metanólise. Quando se comparam os valores de absorção de ^{13}C de **57** com os valores de deslocamento químico das

absorções de ^{13}C dos outros compostos facilmente se descobrem diferenças significativas cuja origem só se pode explicar por diferenças estruturais importantes (notar em particular as duas colunas da direita da tabela 2.17).

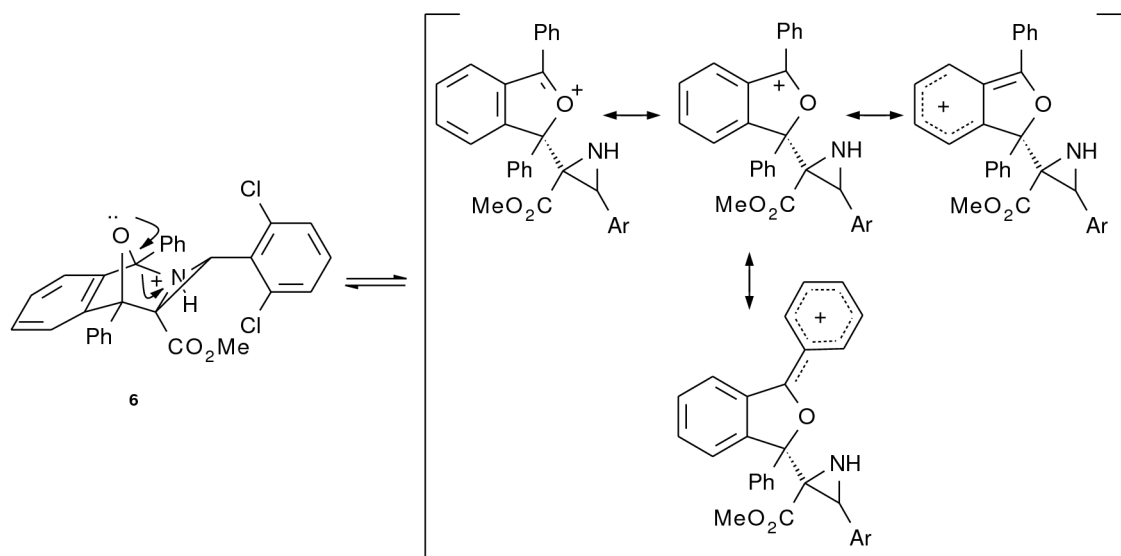
Tabela 2.17: Dados espectroscópicos de ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75,5MHz, δ_c em ppm) para os compostos 52-57

	C-2	C-3	C-1'	C-3'		
 <p>53 e 54^{a)}</p>	41,7	39,2	89,0	89,2	110,2	111,4
 <p>52</p>	41,7	50,7	91,9		111,6	
 <p>55</p>	44,1	48,3	82,7		107,4	
 <p>56</p>	41,1	47,5	80,8		106,9	
	C-1	C-8a	C-8	C-3		
 <p>57</p>	40,1	48,2	65,1	89,0		

a) não foi possível separar estes dois compostos. Foi obtido o espectro de ^{13}C RMN da mistura.

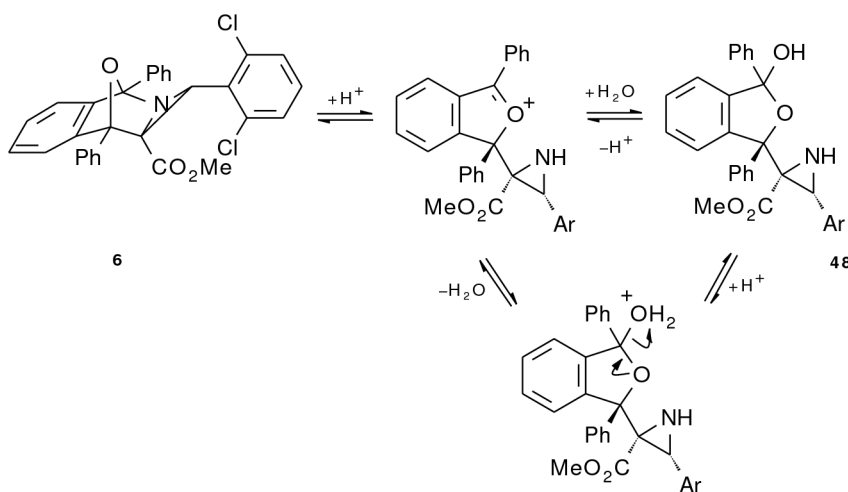
Os aductos derivados de isobenzofuranos apresentam comportamento diferente do aducto derivado do furano. Embora algumas reacções tenham ocorrido em condições diferentes nos dois casos, nomeadamente a catálise ácida da hidrólise dos cicloaductos **6**, **7** e **9**, ou a metanólise dos aductos **6** e **8** que ocorreram à temperatura de refluxo do metanol, podem tirar-se algumas conclusões. As reacções de hidrólise dão origem apenas a um isómero, o que está de acordo com a capacidade de isomerização dos hemiacetais formados, sendo viável a conformação mais estável. De acordo com o aumento da reactividade dos hemiacetais em presença de catálise ácida (sílica gel) os aductos **6**, **7** e **9** hidrolizam sem a adição expressa de água. A hidrólise do aducto **10** é um exemplo ainda mais marcante do efeito da presença de um ácido. A hidrólise terá ocorrido após evaporação do solvente, já que a formação do aducto foi efectuada com solvente seco, sob sódio metálico e destilado em condições anidras.

Os resultados das reacções de hidrólise dos aductos **6**, **7** e **9**, mesmo sendo diferentes, podem ser explicados recorrendo ao mecanismo já proposto (esquemas 2.21 e 2.24). Para a hidrólise de **6** verificou-se um equilíbrio entre o aducto e o produto de hidrólise que pode ser explicado pelo estabilidade do catião formado (esquema 2.28).



Esquema 2.28

O ião carbónio pode ser depois atacado pela água e pelo azoto da aziridina. Se as espécies estiverem em equilíbrio pode não ser possível favorecer um deles (esquema 2.29).



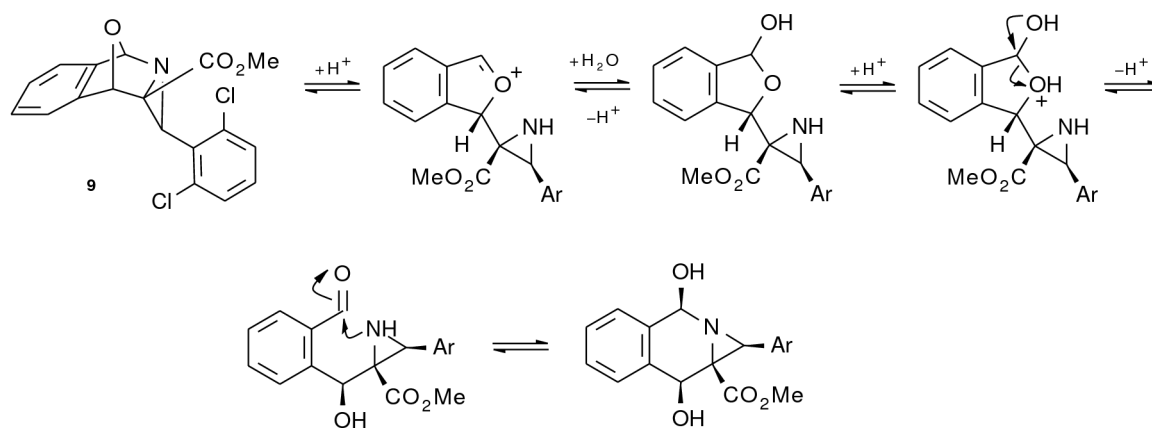
Esquema 2.29

No caso da hidrólise do aducto *endo*, **7**, o produto de adição obtém-se com 94% de rendimento, não tendo sido observado o equilíbrio entre reagente e produto que ocorre para o isómero *exo*. É possível que o fecho do anel de seis membros seja mais difícil para o produto do derivado *endo* (**49**) do que para o produto derivado do *exo* (**48**).

Um outro resultado veio consolidar a convicção de que o ponto de equilíbrio da reacção pode ser alterado com relativa facilidade. O composto **51** foi dissolvido em tolueno seco e submetido a refluxo, na presença de peneiros moleculares 4Å. Ao fim de 16 horas obteve-se o aducto **10**,

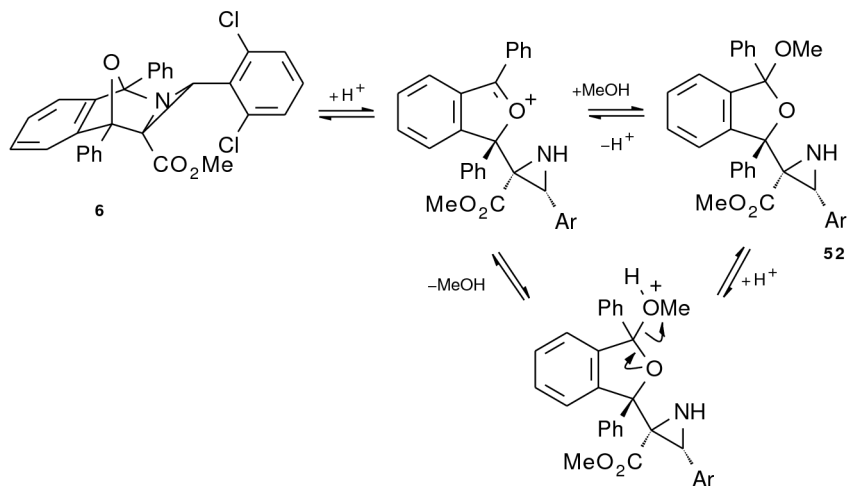
observando-se total conversão de **51** em **10** por análise espectroscópica de ^1H RMN do produto bruto.

A hidrólise do aducto **9** originou uma estrutura diferente. O possível mecanismo de formação do produto com a estrutura **50** é apresentado no esquema 2.30. A abertura do hemiacetal formado, semelhante às estruturas **48** e **49**, gera agora um aldeído, mais reactivo que as cetonas observadas para o caso dos aductos derivados do 1,3-difenilisobenzofurano. O produto formou-se por ataque nucleofílico do azoto da aziridina em vez do ataque da água a esse aldeído. A formação de um único isómero será mais uma vez devido à possibilidade de isomerização do hemi-aminal obtido.



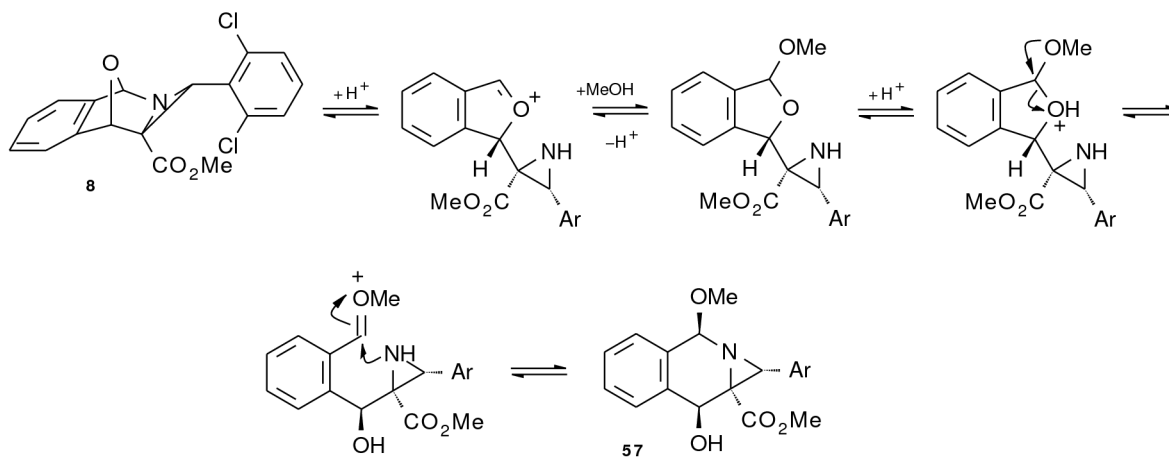
50
Esquema 2.30

Relativamente à metanólise verificou-se que os cicloaductos resultantes da aproximação *endo* dos reagentes são mais reactivos que os correspondentes aductos *exo*. Os cicloaductos (*exo*) **6** e **8** reagiram com metanol aquecidos sob refluxo, enquanto os cicloaductos (*endo*) **7** e **9** reagiram à temperatura ambiente. Os aductos *endo* reagiram com metanol originando misturas isoméricas de acetais, mas os cicloaductos *exo* originaram apenas um produto. Tal comportamento parece evidenciar a ocorrência de isomerização que deve estar facilitada à temperatura de refluxo do metanol. Mais uma vez, e devido à estabilidade do catião formado (esquema 2.31), a reacção de metanólise de **6** deu origem a um equilíbrio entre um dihidrofuranol e o composto de partida, de uma forma similar à reacção de formação do composto **48** (produto de hidrólise).



Esquema 2.31

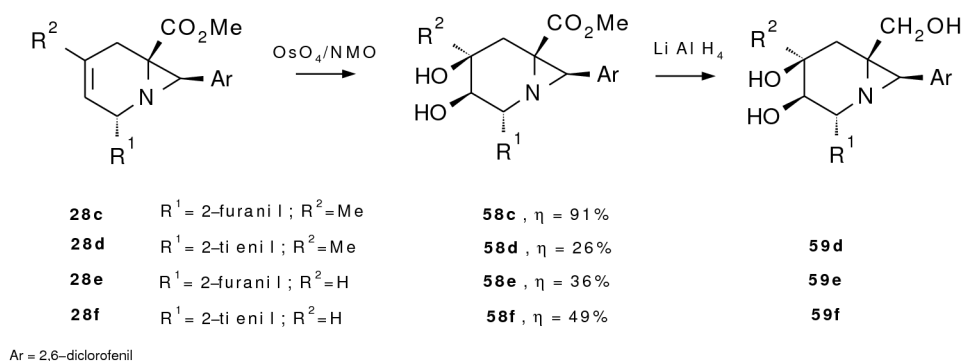
O cicloaducto *exo* derivado do isobenzofurano reagiu com metanol dando origem a uma tetrahidropirimidina, composto **57**, tal como já tinha acontecido com a hidrólise de **9**, pelo que se pode supor que o mecanismo destas reacções será igual, como apresentado no esquema 2.32.



Esquema 2.32

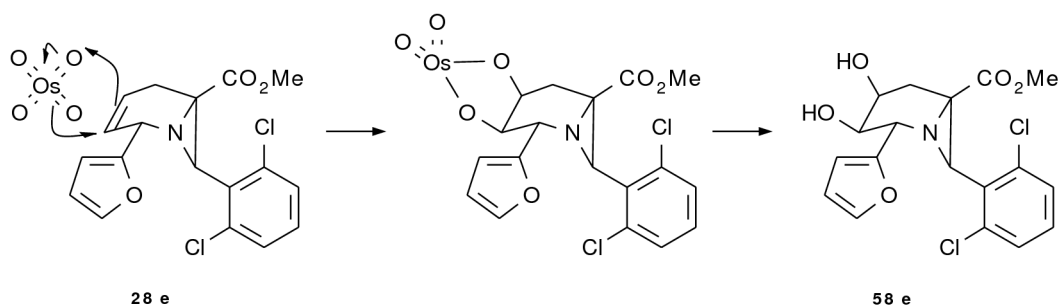
2.2.3.2 TRATAMENTO DOS ADUCTOS RESULTANTES DAS REACÇÕES DE AZIRINAS COM 1,3-BUTADIENO

Os cicloaductos **28** foram sintetizados com o objectivo de se obterem análogos de imino-açúcares, conforme representado do esquema 2.33.



Esquema 2.33

Por dihidroxilação de **28 c-d** utilizando as condições de Upjohn foram obtidos os dióis vicinais syn. As reacções ocorreram com total selectividade facial que pode ser explicada pelo impedimento estereoquímico do anel de aziridina numa das faces dos cicloaductos que evita a aproximação do tetróxido de ósmio por essa face. O esquema 2.34 representa a adição selectiva do tetróxido de ósmio ao cicloaducto **28 e**. Os produtos foram obtidos com rendimentos que reflectem a sua boa solubilidade em água e a dificuldade de extrair os produtos da solução aquosa. O rendimento do composto **58 c** (91%) reflecte a menor hidrofília deste composto.



Esquema 2.34

Os compostos obtidos apresentam espectros de RMN comparáveis. Os deslocamentos químicos foram compilados nas tabelas 2.18 e 2.19, respectivamente de ¹H e ¹³C. Por causa da fraca solubilidade dos dióis em CDCl₃, alguns espectros foram obtidos em solução de DMSO-d₆. Apesar do diferente solvente usado, os deslocamentos químicos dos prótons e carbonos destas estruturas são bastante semelhantes.

Tabela 2.18: Dados espectroscópicos de ^1H RMN (CDCl_3 ou $\text{DMSO}-d_6$, 300MHz, δ_{H} em ppm, J em Hz) para os compostos 58 c-f

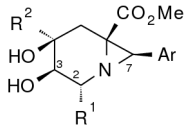
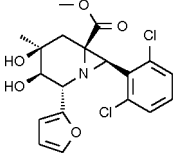
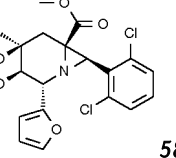
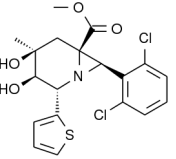
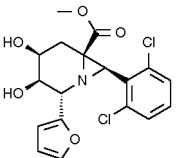
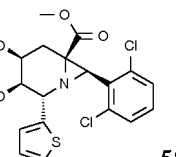
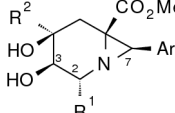
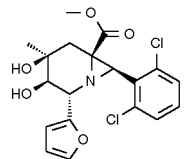
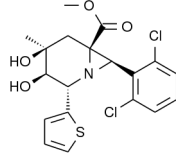
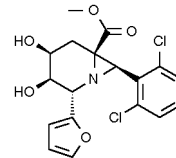
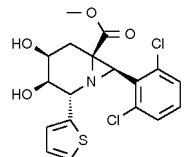
	H-2	H-3	H-4	H-5	H-7
 58 c CDCl_3	4,73	3,79	--	2,32/3,33	3,53
 58 c $\text{DMSO}-d_6$	4,44	3,61	--	2,42/2,92	3,51
 58 d CDCl_3	5,03	3,65	-	2,35/3,31	3,41
 58 e CDCl_3	4,78	3,97	4,21	2,52/3,40	3,53
 58 f $\text{DMSO}-d_6$	4,66-4,76	3,70-3,78	3,78-3,84	2,46/2,97	3,58

Tabela 2.19: Dados espectroscópicos de ^{13}C RMN (CDCl_3 ou DMSO-d_6 , 75,5 MHz, δ_c em ppm) para os compostos 58 c-f

	C-2	C-3	C-4	C-5	C-7
 58 c DMSO-d_6	54,9	69,9	68,1	37,1	48,8
 58 d CDCl_3	57,8	74,3	68,8	36,8	49,9
 58 e CDCl_3	53,4	67,5	65,7	30,4	49,7
 58 f DMSO-d_6	54,6	69,1	65,9	31,1	48,5

Os compostos **58 d-f** foram tratados com LiAlH_4 originando os alcoóis esperados por redução do grupo éster. Nos espectros de IV foi possível observar a ausência do sinal característico do grupo carbonilo na zona dos 1700 cm^{-1} , e no espectro de ^{13}C RMN verificou-se a ausência de sinais abaixo dos 145 ppm, o que é indicativo da ausência de carbonilos na estrutura destes compostos. Para além disso os valores dos deslocamentos químicos de próton e de carbono, apresentados nas tabelas 2.20 e 2.21, respectivamente, são em tudo semelhantes aos valores obtidos para os seus precursores, compostos **58 d-f**, o que indica claramente que não houve alteração da estrutura.

Tabela 2.20: Dados espectroscópicos de ^1H RMN (Acetona- d_6 ou DMSO- d_6 , 300MHz, δ_H em ppm, J em Hz) para o composto 59 d-f

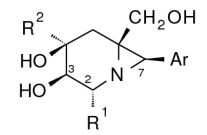
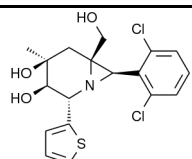
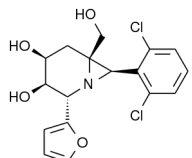
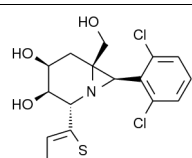
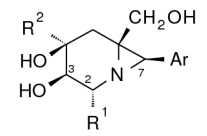
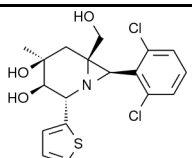
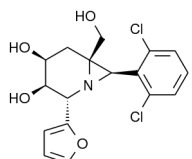
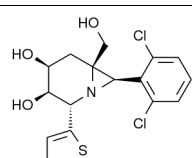
	H-2	H-3	H-4	H-5	H-7	CH ₂ OH
 59 d Acetona- d_6	4,86	3,73	--	2,84/3,44	3,38	2,39/2,46
 59 e DMSO- d_6	4,41	3,67	3,81	2,31	3,17	2,69/3,07
 59 f DMSO- d_6	4,62-4,72	3,63	3,81	2,78/3,01	3,22	2,34

Tabela 2.21: Dados espectroscópicos de ^{13}C RMN (Acetona- d_6 ou DMSO- d_6 , 300MHz, δ_C em ppm) para o composto 59 d-f

	C-2	C-3	C-4	C-5	C-7	CH ₂ OH
 59 d Acetona- d_6	58,8	75,2	69,8	40,3	47,9	66,6
 59 e DMSO- d_6	53,3	67,5	66,3	32,3	46,2	65,4
 59 f DMSO- d_6	55,0	70,0	66,5	32,3	46,3	65,4

2.3 REACÇÕES DE AZA-DIELS-ALDER DIRIGIDAS À SÍNTESE DE TETRAHIDROQUINOLINAS

Existe um grande interesse na síntese de 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas principalmente devido à sua potencial actividade biológica. Alguns compostos naturais deste tipo são a 2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina, presente no cérebro humano; o Discorhabdin C, um alcalóide marinho; o Dynemicin é um antibiótico antitumoral natural, e o Martinelline, isolado da planta *Martinella iquitosensis*, tem actividade como antagonista da Bradicinina e como receptor α -adrenérgico, histaminérgico e muscarínico <1995JACS6682> (figura 2.11).

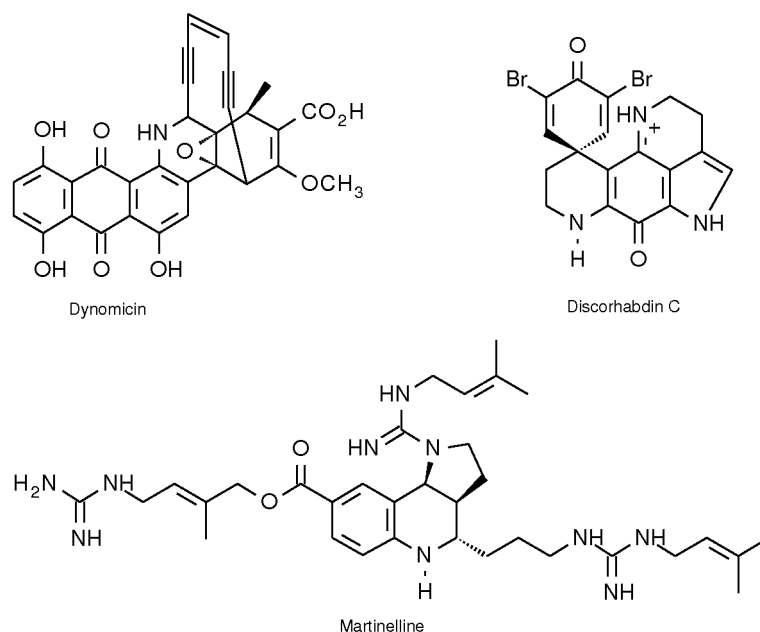


Figura 2.11: Algumas tetrahydroquinolinas naturais <1995JACS6682>

Existem alguns medicamentos cujo princípio activo é uma tetrahydroquinolina, como é o caso do Oxamniquine usado no combate a infecções causadas por *Schistosoma mansoni*, e o Nicainprol, usado em arritmias. Outras tetrahydroquinolinas estão a ser estudadas como futuros medicamentos, como é o caso do Viratmycin (um antivírico) e da tetrahydroquinolina L-689,560 um dos mais potentes conhecidos antagonistas do receptor NMDA (figura 2.12).

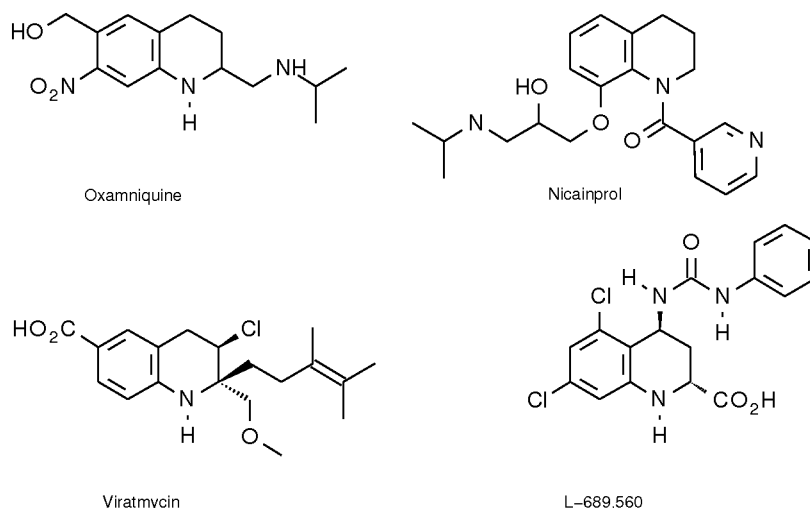


Figura 2.12: Tetrahydroquinolinas utilizadas em formulações medicamentosas ou com potencial aplicação

Centenas de outras tetrahydroquinolinas possuem actividade biológica interessante; por exemplo, uma estrutura muito simples como a 2-metil-5-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina possui actividade analgésica estimada como 1/8 da potência da morfina.

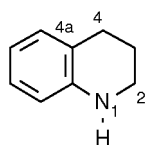
As tetrahydroquinolinas têm também aplicação como pesticidas, anti-oxidantes e inibidores de corrosão, e são utilizadas como componentes activos em diversos tipos de pigmentos: para cabelos, fibras acrílicas, poliésteres e para poliamidas. Alguns derivados são ainda utilizados como agentes de transporte de carga em cilindros fotocondutores (por exemplo de impressoras LASER), em filtros fotográficos anti-radiação, como corantes em toners coloridos ou como fotosensibilizadores em fotografia.

Existem várias estratégias de síntese de tetrahydroquinolinas. Uma das mais imediatas é a redução directa da quinolina correspondente, existindo várias técnicas para o conseguir, que diferem entre si principalmente no tipo de catalisador utilizado.

Esta redução pode ser directa ou pode ocorrer em dois passos. Num primeiro passo ocorre a adição de nucleófilos fortes à ligação C=N originando desta forma dihydroquinolinas. As dihydroquinolinas assim obtidas, mais funcionalizadas que a quinolina de partida, podem então ser reduzidas novamente originando tetrahydroquinolinas.

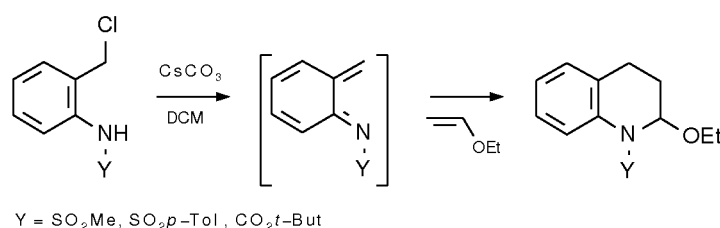
As reacções de ciclização são outra forma de obter este tipo de compostos, podendo a ciclização ser intramolecular, com a formação de uma nova ligação, ou intermolecular. No primeiro caso

pode promover-se a formação da ligação N1-C2 ou a formação da ligação C4-C4a.



As reacções de ciclização intermolecular incluem várias estratégias de síntese que se podem dividir em dois grupos:

1) Reacção de aza-Diels-Alder de *orto*-metileneiminoquinonas com vários dienófilos <1999ACIE1928>. Embora seja um método pouco utilizado permite a obtenção de tetrahydroquinolinas difíceis de obter por outros métodos.



Esquema 2.35

2) Ciclização de *N*-ariliminas, ou catiões imínicos derivados destas, com vários tipos de dienófilos. Esta parte do trabalho baseia-se neste método, pelo que este tópico merece ser apresentado com mais pormenor.

Em 1967 Povarov <1967RCR656> reportou a reacção de condensação entre uma amina aromática, um aldeído e um alceno electronicamente rico, na presença de catálise ácida, obtendo-se quinolinas. O produto primário da reacção são tetrahydroquinolinas que, nas condições reaccionais oxidam para originar as correspondentes quinolinas. Este tipo de reacções é referido muitas vezes na literatura como reacção de Povarov, embora hoje estejam incluídas condições reaccionais bastante diversas. As reacções mais fiéis à reacção original são as reacções de três componentes, em que num só passo se faz reagir a amina aromática, o aldeído e o dienófilo. Em alguns casos a imina é sintetizada previamente e só depois adicionada ao dienófilo.

Também em termos de reagentes utilizados a diversidade é enorme. Em relação ao dienófilo encontram-se reacções com 1,3-butadienos cíclicos¹, sendo o ciclopentadieno e o indeno os mais utilizados, com 1,3-butadienos acíclicos², com enol éteres e tienol éteres³, cíclicos ou acíclicos, e

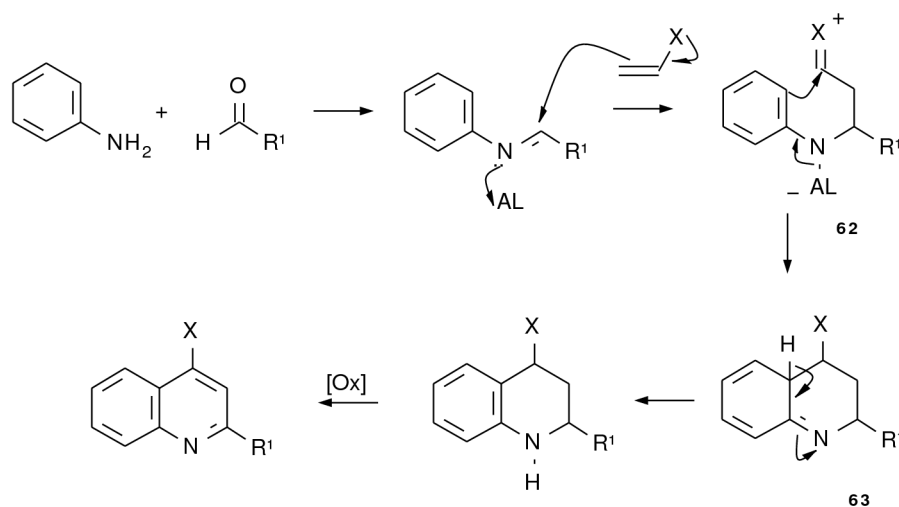
1 <1988TL5855>, <1989JCSPI2245>, <1995T12383>, <1996JACS8977>, <1997TL5025>, <1998TL3225>, <1999TL8447>, <2000JOC5009>, <2001SC1075>, <2002TL9633>, <2003CEJ3415>, <2003TL7569>, <2004OBC2451>

2 <2002TL9633>, <2003CEJ3415>, <2004OBC2451>, <2007JOMC2425>, <2007OBC1351>

3 <1992JCSPII259>, <1999CC651>, <1996JACS8977>, <1998TL3225>, <2000JOC5009>, <2001SC1075>, <2001TL7935>, <2002JOC3969>, <2002S2537>, <2002T7891>, <2002TL3853>, <2003CEJ3415>, <2003S2231>, <2003SL1707>, <2003T1599>, <2003TL153>, <2003TL217>, <2003TL7569>, <2004OBC2451>, <2004SL1175>, <2004TL3507>, <2006TL4409>, <2006TL5733>, <2006TL7919>, <2007T673>

com uma grande variedade de outros alcenos¹.

O mecanismo hoje em dia mais aceite para esta reacção, está representado no esquema 2.36. O último passo de oxidação apenas ocorre em alguns casos, dependendo muito das condições reaccionais e da natureza do grupo **X**.



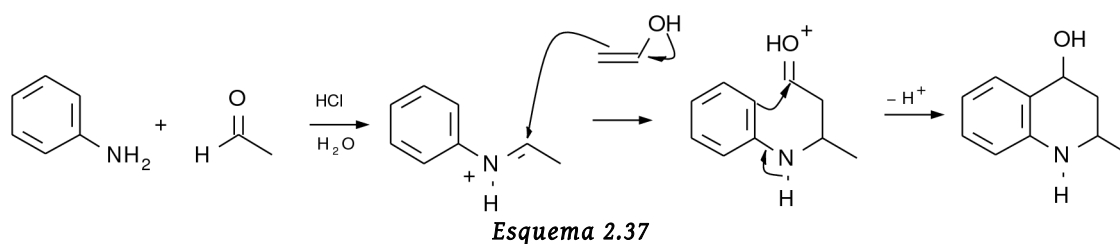
Esquema 2.36

Esta reacção, tradicionalmente considerada uma reacção de Diels-Alder de polaridade inversa entre uma imina aromática (dieno) e uma olefina (dienófilo) com formação de duas ligações σ a partir de duas ligações π para gerar a estrutura **63**, encontra cada vez mais adeptos que reclamam um mecanismo iónico. O isolamento de intermediários do tipo **62**, por exemplo, conta-se entre as evidências experimentais para um mecanismo em dois passos <2004OBC2451, 2005ACIE6521>. Também no nosso estudo encontramos evidência para o mecanismo iónico como à frente se discutirá.

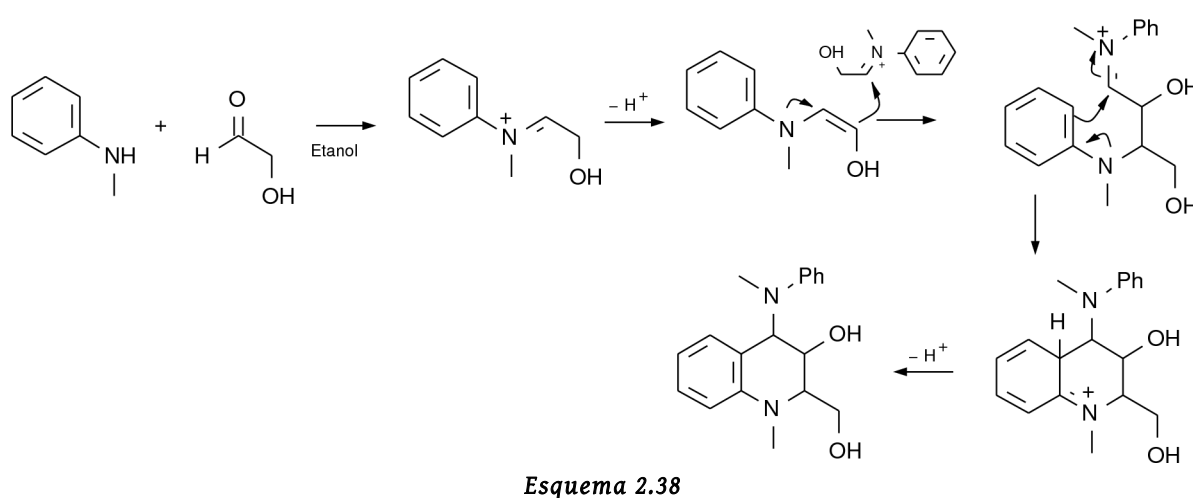
Para além da reacção de Povarov, existe uma diversidade de reacções conducentes a tetrahydroquinolinas que podem ser interpretadas pelo mesmo tipo de mecanismo. Por exemplo a condensação de anilinas com aldeídos enolizáveis é também uma reacção do tipo Povarov. O primeiro passo consiste na formação do imino catião que ocorre após o ataque da amina ao aldeído e eliminação de água. O que ocorre a seguir depende da quantidade de aldeído adicionado à mistura reaccional. Quando se adicionam dois equivalentes de aldeído (em relação à amina) o segundo passo será uma adição do tipo Michael da forma enólica do aldeído ao iminocatião, com a formação de uma 4-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <1994JCSPI9>. O

1 <1996JACS8977>, <1999TL1215>, <1999TL7831>, <2000JOC3148>, <2000JOC5009>, <2000TL9747>, <2001JCC341>, <2001T2537>, <2001TL7935>, <2002JCC516>, <2002OL3309>, <2002OL4411>, <2002TL5469>, <2002SL1898>, <2002TL9633>, <2003A(vii)139>, <2003ASC475>, <2003ASC963>, <2003CC574>, <2003CEJ3415>, <2003OL579>, <2003OL717>, <2003SL1707>, <2003TL6629>, <2003TL7103>, <2003TL7569>, <2004NJC1286>, <2004OBC2451>, <2004OL4913>, <2004PNAS5476>, <2004SC3111>, <2004SL711>, <2004TL5905>, <2005BMCL1821>, <2005COCB266>, <2005JOMC2975>, <2005T1325>, <2006JMCA361>, <2006T3977>, <2006TL3545>, <2007T2153>

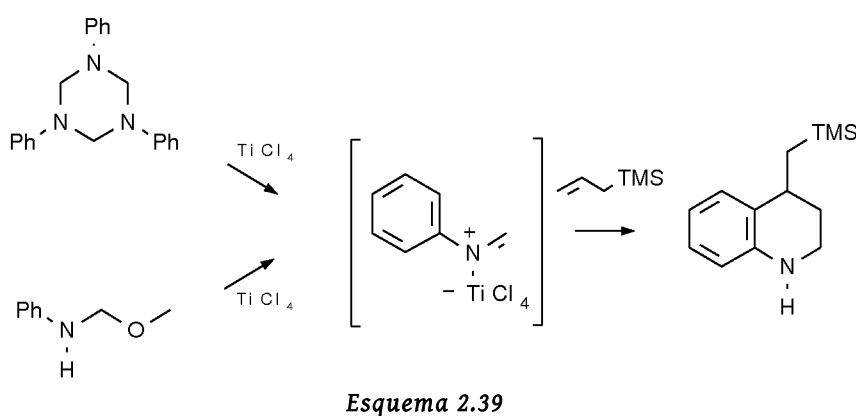
esquema 2.37 mostra o mecanismo exemplificado para a reacção da anilina com acetaldeído em meio aquoso ácido.



Quando se adiciona apenas um equivalente de aldeído, então ocorre auto-condensação da imina, conforme o esquema 2.38, obtendo-se assim uma 4-imino-1,2,3,4-tetrahidroquinolina <1986JCSPI1151>.



Este tipo de reacções permite ainda a utilização de triazinas e de outros tipos de aminas como precursores de iminocatiões, como é o caso da reacção representada no esquema 2.39 <1995JCSPI2631>.



No presente trabalho os iminocatiões são gerados por adição de um ácido de Lewis a uma *N*-arilimina derivada do glicoxalato de etilo. A presença de um grupo α -carbonilo activa ainda mais a ligação dupla da imina ao mesmo tempo que pode constituir uma mais valia em termos de

estereoselectividade na reacção de ciclização. A figura 2.13 mostra a coordenação mais provável do ácido de Lewis ao átomo de azoto e ao carbonilo imínicos <20040BC2451>, que poderá impedir a rotação C-C entre a forma *E* e *Z* da imina e significar uma maior selectividade das reacções de cicloadição.

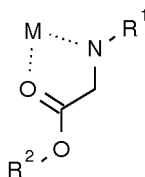


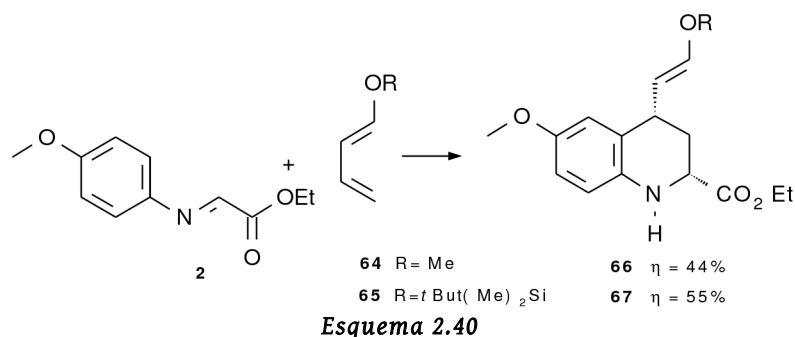
Figura 2.13: Coordenação dos ácidos de Lewis (M) a iminas com o grupo carbonilo adjacente

2.3.1 REACÇÕES ENTRE *N*-ARILIMINAS E 1,3-BUTADIENOS

A imina **2** (esquema 2.40) foi obtida segundo o método descrito por Bailey <2002TL1067> e feita reagir com vários dienófilos, principalmente 1,3-butadienos substituídos. As reacções ocorreram na presença de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, em quantidades que variam entre os 0,1 e 1 equivalentes. As reacções ocorreram à temperatura ambiente, depois dos reagentes terem sido adicionados a -78°C , com duração que varia entre 15 minutos e 24 horas.

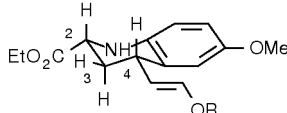
2.3.1.1 DIENOS MONOSUBSTITUÍDOS EM C-1

Por reacção da imina **2** com 1-metoxibuta-1,3-dieno e com 1-(*tert*-butildimetilsililo)-buta-1,3-dieno, foram obtidas as tetrahydroquinolinas **66** e **67** respectivamente (esquema 2.40). A regioselectividade das reacções é total e está de acordo com o efeito electrónico do grupo substituinte em C-1, dador de electrões.



A estereoselectividade é também total, tendo sido determinada com base nos espectros de ^1H RMN dos produtos obtidos, cujos valores mais significativos são apresentados na tabela 2.22.

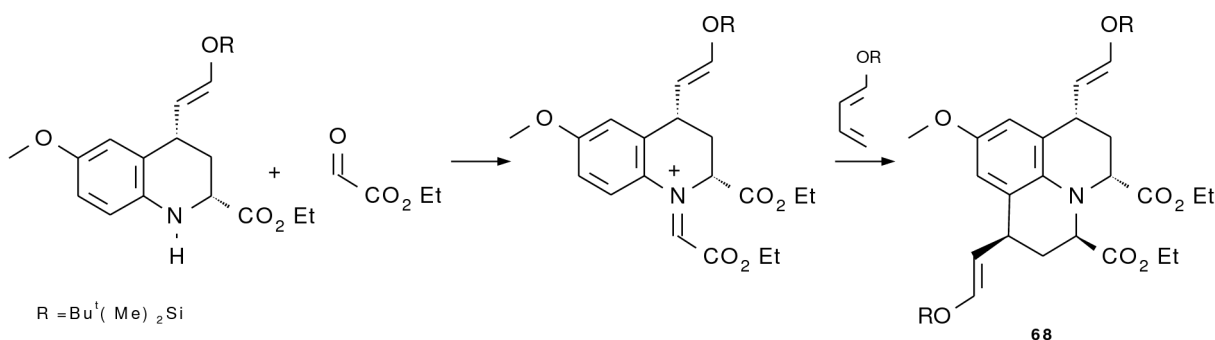
Tabela 2.22: Dados espectroscópicos de ^1H RMN (CDCl_3 , 300MHz, δ_{H} em ppm, J em Hz) para os compostos **66 e **67****

		<i>H</i> -2	<i>H</i> -3ax	<i>H</i> -3eq	<i>H</i> -4
66		4,05	1,79	2,35	3,44
		$J_{2\text{ax}-3\text{ax}} = 11,1$	$J_{3\text{ax}-3\text{ea}} = 12,9$	$J_{3\text{eq}-4\text{ax}} = 5,4$	
		$J_{2\text{ax}-3\text{eq}} = 3,3$		$J_{3\text{ax}-4\text{ax}} = 11,1$	
67		4,05	1,76	2,33	3,42
		$J_{2\text{ax}-3\text{ax}} = 11,4$	$J_{3\text{ax}-3\text{ea}} = 12,9$	$J_{3\text{eq}-4\text{ax}} = 5,4$	
		$J_{2\text{ax}-3\text{eq}} = 3,3$		$J_{3\text{ax}-4\text{ax}} = 10,8$	

Para os dois compostos, **66** e **67**, observam-se valores elevados de constantes de acoplamento entre os prótons H-2 e H-3 ($J = 11,1$ Hz para **66** e $J = 11,4$ Hz para **67**) e H-3 e H-4 ($J = 11,1$ Hz para **66** e $J = 11,4$ Hz para **67**), indicativos de interação axial-axial entre pares de H vizinhos <B01>. Observa-se semelhança no padrão de acoplamentos entre prótons H-3_{equatorial} e H-2 e entre os prótons H-3_{equatorial} e H-4 dos dois compostos, com valores de 3,3 Hz e 5,4 Hz respectivamente, o que concorda com a relação espacial dos prótons equatorial-axial.

Num dos ensaios da reacção da imina **2** com 1-(*tert*-butildimetilsililoxi)-buta-1,3-dieno **65**, a imina reagente havia sido preparada vários dias antes e guardada a -15°C . Além do produto **67** já obtido por reacção de imina preparada recentemente com o dieno **65**, foi obtido um outro composto que mostrou possuir um elevado peso molecular por espectrometria de massa, e um elevado grau de simetria por espectroscopia de ^1H RMN. Este produto foi identificado como sendo o aducto **68** (esquema 2.41). Este composto foi posteriormente obtido com bom rendimento (85%), a partir de **67**, glioxalato de etilo e 1-(*tert*-butildimetilsililoxi)-buta-1,3-dieno nas mesmas condições reaccionais.

Produtos do tipo **68** tinham já sido reportados a partir de anilina, formaldeído e ciclopentadieno com catálise ácida <1995Ste693, 1995T12383>. O mecanismo proposto para a sua formação está descrito no esquema 2.41. Após a primeira cicloadição o átomo de azoto do anel da tetrahydroquinolina reage com o glioxalato de etilo formando um segundo imino catião. Essa espécie funciona como dieno numa segunda reacção de cicloadição, com outra molécula de sililoxibutadieno para gerar o produto final, **68**.



A atribuição da estrutura **68** ao composto obtido foi feita com base nos valores de espectrometria de massa e no seu espectro de ressonância magnética nuclear. O espectro de massa é consistente com um cicloaducto formado por uma molécula de imina, duas moléculas de glioxalato e duas moléculas de sililoxibutadieno **65**. No entanto no espectro de ressonância de próton apenas é visível um conjunto de picos devido à absorção do grupo OTBDMS, um conjunto para o grupo OEt e um singuleto na zona aromática. Estas observações podem ser explicadas

pela existência de um eixo de simetria binário na estrutura do composto. Das duas estruturas possíveis, representadas na figura 2.14, a atribuição da estrutura **68** foi feita com base no mecanismo da reacção proposto. O impedimento estereoquímico existente na quinolina **67** faz com que a aproximação do dienófilo seja muito mais favorável por uma das faces, fazendo com que a estrutura **69** seja pouco provável.

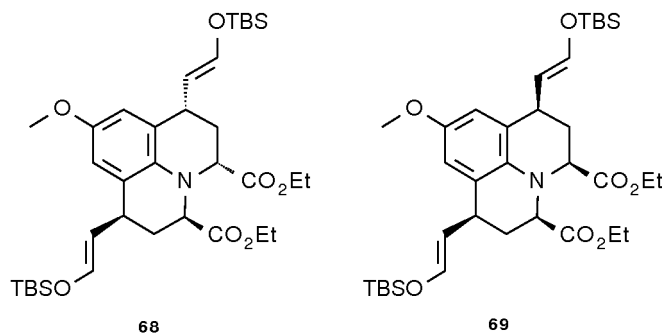


Figura 2.14

2.3.1.2 DIENOS SIMÉTRICOS CÍCLICOS

Fez-se reagir a imina **2** com ciclopentadieno na presença de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Foi obtido o composto **70** com rendimentos de 95% ao fim de 45 minutos de reacção. Este composto tinha sido obtido anteriormente com menor rendimento quando a imina **2** reagiu com ciclopentadieno na presença de $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ ($\eta = 81\%$, tempo de reacção: 3 horas). Os dados espectroscópicos de RMN confirmaram que se tratava da mesma estrutura.

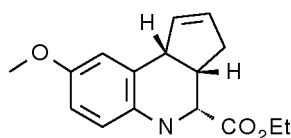


Figura 2.15: Estrutura do composto **70**

2.3.1.3 DIENOS DI-SUBSTITUÍDOS

A imina **2** reagiu com os dienos di-substituídos representados na figura 2.16.

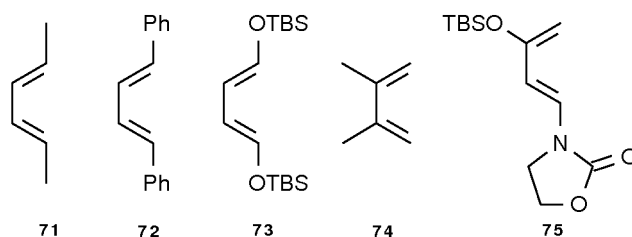


Figura 2.16: Dienos di-substituídos utilizados em reacções de cicloadição com a imina **2**

A reacção da imina **2** com o (*E,E*)-1,4-difenil-1,3-butadieno **72** originou o composto **76** (figura 2.17) obtido com rendimento de 41% após purificação por cromatografia em coluna de sílica.

O espectro de ^1H RMN (tabela 2.23) apresenta o sinal devido a H-3 como um tripleto com uma constante de acoplamento de 8,7 Hz, um duplete atribuído a H-2, com a mesma constante de acoplamento $J = 8,7$ Hz; o sinal devido a H-4 coincide com o sinal de CH_2O do grupo éster, não sendo por isso possível determinar as constantes de acoplamento de H-4 com os seus dois prótons vizinhos H-3. H-3 surge no espectro como um tripleto a $\delta = 3,22$ ppm com $J = 8,7$ Hz. A magnitude desta constante de acoplamento só pode ser devida a prótons vicinais em posição axial, uma vez que o acoplamento vicinal de prótons equatoriais é mais pequeno, normalmente de 2-3 Hz <B01>. Para confirmar as suposições fundadas na espectroscopia de ^1H RMN foi obtido um raios-X (figura 2.17). O composto apresenta a estrutura **76**.

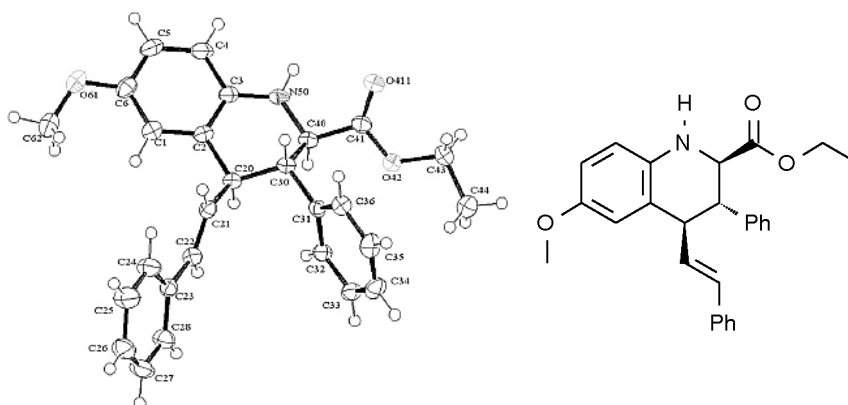


Figura 2.17: Representação da análise de raios-X do composto **76**

Quando se fez reagir a imina **2** com o (*E,E*)-hexa-2,4-dieno **71** foi obtido o produto **77**. A sua estrutura foi determinada por espectroscopia de raios-X e está representada na figura 2.18.

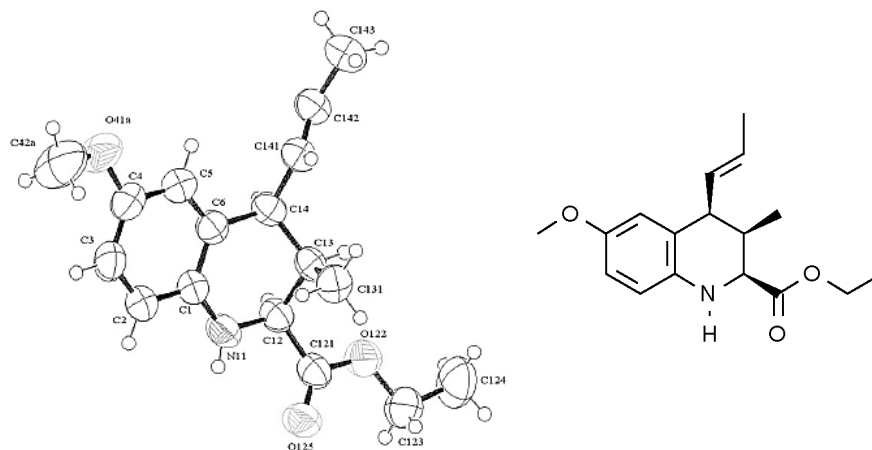


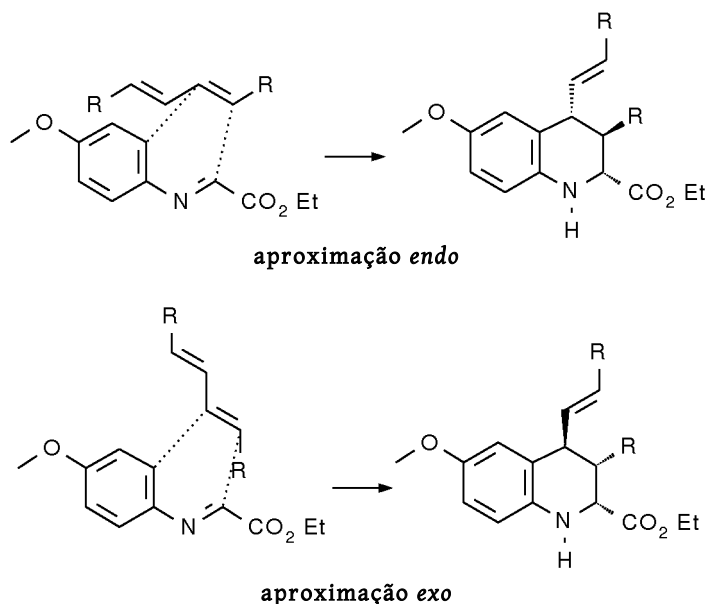
Figura 2.18: Representação ORTEP do composto 77

Torna-se evidente pela observação das análise de raios-X que os compostos **76** e **77** apresentam estruturas diversas. Também os valores de ressonância magnética de próton, apresentados resumidamente na tabela 2.23, mostram algumas evidências desta diferença estrutural. As constantes de acoplamento entre os prótons do anel de seis membros evidenciam as posições relativas de cada próton. Para o composto **77** as constantes de acoplamento entre H2-H3 e entre H3-H4 têm valores $J = 3,0$ e $4,8$ Hz, respectivamente, que são valores típicos de acoplamentos $H_{\text{axial}}-H_{\text{equatorial}}$. Por seu lado para o composto **76** observam-se duas constantes de acoplamento de valores igual a $J = 8,7$ Hz, valores típicos de acoplamentos $H_{\text{axial}}-H_{\text{axial}} <B01>$.

Tabela 2.23: Dados espectroscópicos de 1H RMN ($CDCl_3$, 300MHz, δ_H em ppm, J em Hz) para os compostos **76** e **77**

	H-2	H-3	J3-4
 76	3,82-3,94	3,22	8,7
		$J_{2-3} = 8,7$	$J_{3-4} = 8,7$
 77	4,18	2,42	4,8
		$J_{2-3} = 3,0$	$J_{3-4} = 4,8$

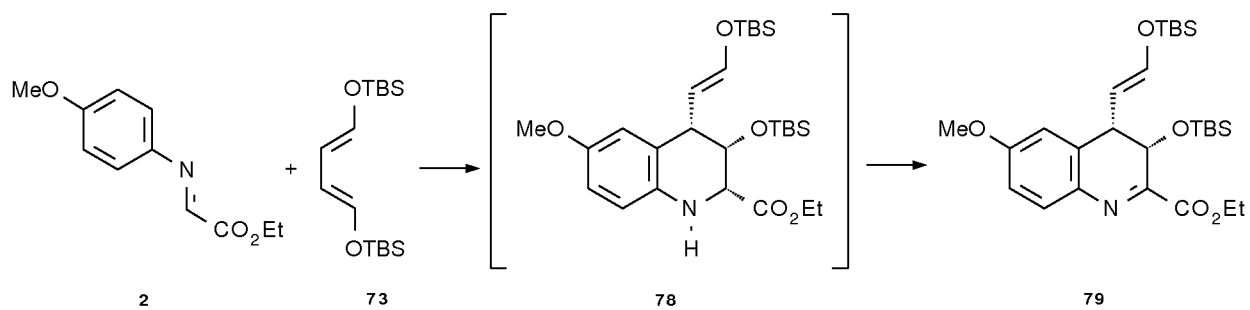
Se a estereoquímica de **77** é diferente da do composto **76** é porque há diferenças em termos do mecanismo de formação dos dois cicloadductos. Os compostos esperados para mecanismos concertados, tanto na variante da aproximação *endo* como da aproximação *exo* da imina e de butadienos-1,4-di-substituídos estão descritos no esquema 2.42. Se por um lado se pode concluir que o composto **76** corresponde à aproximação *endo* da imina ao 1,4-difenil-1,3-butadieno, por outro lado o composto **77** não corresponde a nenhuma das estruturas representadas. Então só se pode concluir que a formação de **77** não pode ser explicada através de um mecanismo concertado.



Esquema 2.42

O possível mecanismo destas reacções será discutido mais à frente, a par com outro resultado que evidencia a operação de um mecanismo não concertado, em dois passos.

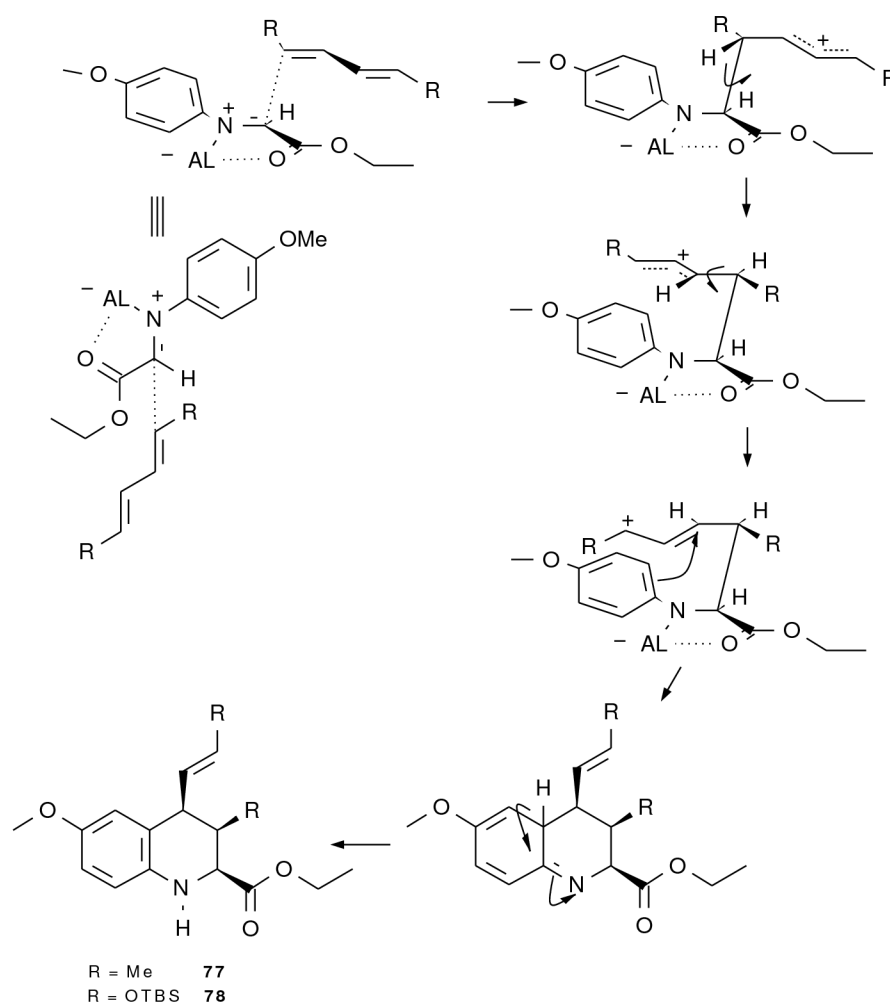
A imina **2** reagiu com outro dieno 1,4-di-substituído, o (*E,E*)-1,4-bis(*tert*-butildimetilsililoxi)-1,3-butadieno **73**. O produto isolado, **79**, resulta de uma oxidação do cicloaducto primário **78** (esquema 2.43).



Esquema 2.43

A reacção foi seguida por ressonância magnética de próton. Uma amostra retirada da mistura reaccional após 5 minutos de reacção mostrou sinais devidos ao cicloaducto **78**, juntamente com os sinais dos reagentes e sinais muito fracos devidos a **79**. Acompanhando o evoluir da reacção por $^1\text{H RMN}$ foi possível observar o aumento progressivo dos sinais devidos a **79** e desaparecimento dos sinais dos reagentes e dos sinais de **78**. A sequência destes espectros permitiu obter alguns dados espectroscópicos importantes sobre o intermediário **78**. Em particular foi possível observar as constantes de acoplamento entre os prótons H2-H3 e H3-H4, com valores de $J=4,2$ e $3,9$ Hz, respectivamente, típicos de acoplamentos $H_{\text{axial}}-H_{\text{equatorial}}$, tal como se tinha observado para **77**. Desta forma foi possível concluir que a estrutura de **78** seria idêntica à estrutura do composto **77**. A estereoquímica *cis, cis* obtida não pode ser explicada por um mecanismo de cicloadição concertado conforme foi afirmado anteriormente (esquema 2.42).

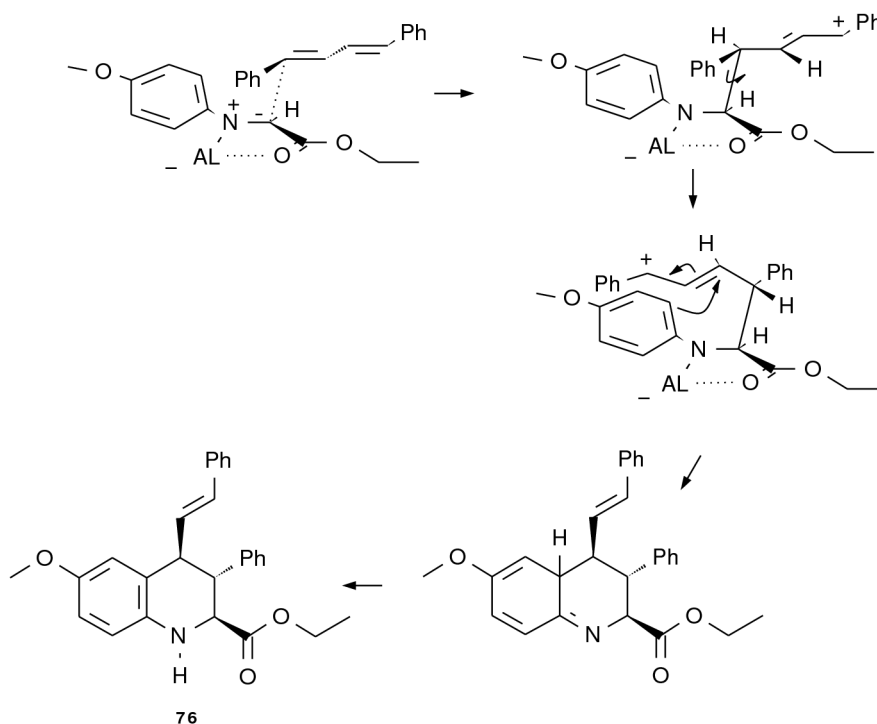
Tal estereoquímica só pode ser explicada por uma reacção em dois passos, com rotação entre os carbonos 2 e 3 antes do segundo passo (esquema 2.44). A aproximação do dienófilo ao dieno terá ocorrido pelo lado menos impedido da imina, seguindo uma trajectória de Bürgi-Dunitz. Após a formação da ligação o carbocatião terá rodado e nessa altura sofrerá o ataque do anel benzénico, formando um ciclo de seis membros. Após posterior tautomerização formam-se os aductos com a estereoquímica observada. O esquema 2.44 mostra o mecanismo proposto para a obtenção dos compostos **77** e **78**.



Esquema 2.44

Se se propõe este mecanismo para com a obtenção de **77** e de **78**, então por que razão não será este também o mecanismo responsável pela obtenção das outras tetrahydroquinolinas, uma vez que as condições reaccionais são idênticas?

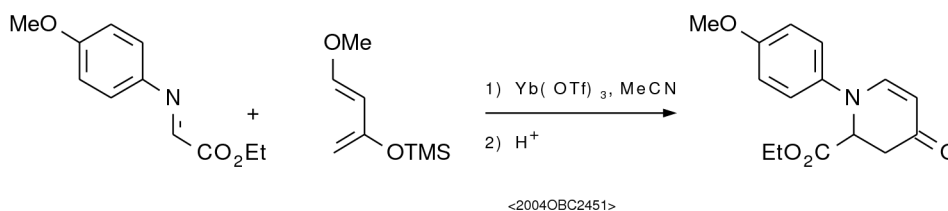
Com base no mecanismo iónico para se obter o produto **76** teríamos que fazer uma aproximação dienófilo/dieno pelo lado mais impedido do dieno, conforme representado no esquema 2.45. Na literatura <2000JOC3148, 2001JCC341> são referidas situações idênticas em casos em que uma atracção electrostática entre o dieno e o dienófilo é plausível.



Esquema 2.45

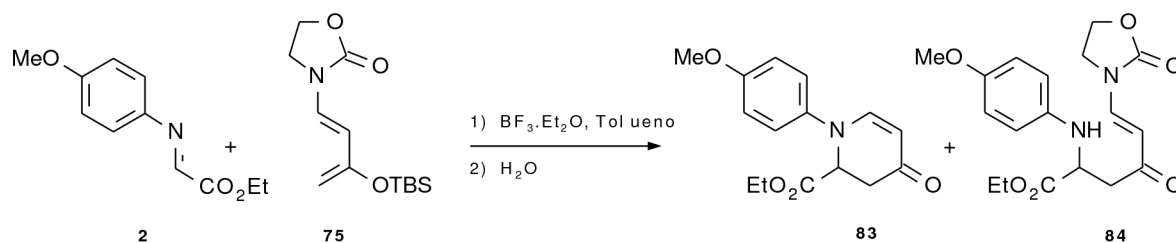
Embora desfavorável do ponto de vista estereoquímico, a interacção entre os reagentes pode ser racionalizada no presente caso pela atracção electrostática entre a nuvem electrónica do grupo fenilo do dienófilo e a carga positiva do átomo de azoto da imina. O produto obtido é a 2,3-*trans* tetrahydroquinolina, ao contrário dos outros casos em que se formam 2,3-*cis* tetrahydroquinolinas.

Quando as reacções da imina aromática ocorrem com butadienos que possuem grupos substituintes na posição 3, os produtos obtidos são tetrahidropiridinas, que resultam de cicloadição de polaridade directa, ou uma mistura de tetrahidropiridina e tetrahydroquinolina. Por exemplo, todas as reacções de *N*-ariliminas com o dieno de Danishefsky referidas na literatura registam a formação exclusiva de tetrahidropiridinas (reacção representativa apresentada no esquema 2.46).

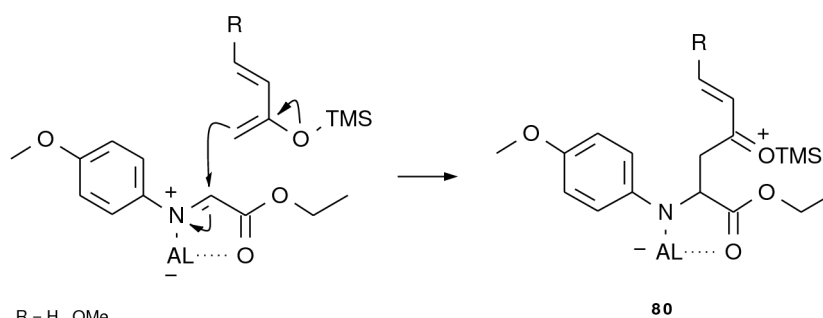


Esquema 2.46

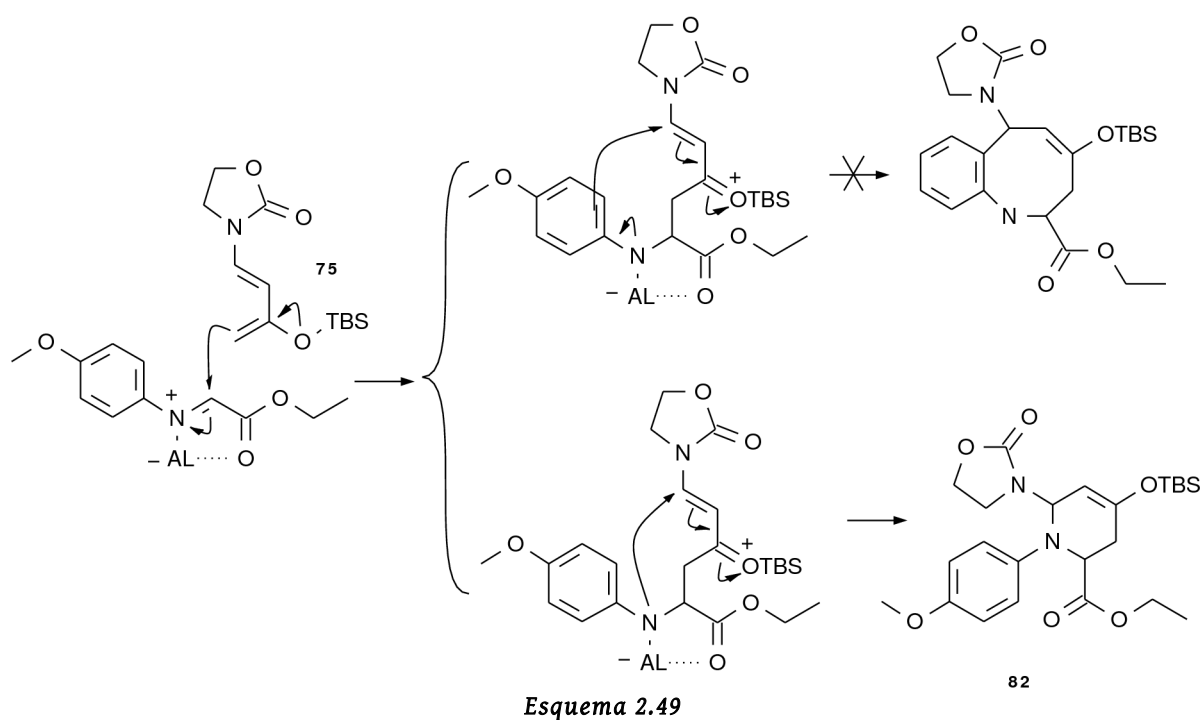
No caso da reacção da imina **2** com o dieno **75**, que possui o grupo *t*-butildimetilsililoxi na posição 3, foram obtidos dois produtos: a tetrahidropiridina **83** e a estrutura aberta **84**, como está representado no esquema 2.47.



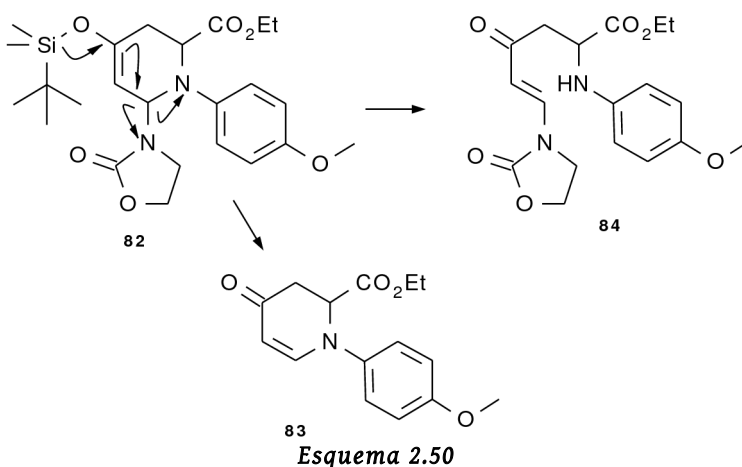
Whiting <20040BC2451> propôs anteriormente um mecanismo de cicloadição iónica em vez da tradicional reacção de Diels-Alder para explicar os resultados da cicloadição da imina **2** com o dieno de Danishefsky e com o 2-trimetilsililoxi-1,3-butadieno. O intermediário **80** ter-se-ia formado por ataque nucleofílico do butadieno à imina, conforme representado no esquema 2.48.



No segundo passo teria lugar a adição conjugada do átomo de azoto ao carbono C-1 do butadieno numa reacção do tipo Michael para gerar o anel de seis membros da piridina. A adição conjugada a partir do anel aromático daria origem a um anel de oito membros menos estável. Seguindo o mesmo mecanismo os produtos de reacção do dieno **75** e da imina **2** seriam explicados pelo esquema 2.49.



A tetrahidropiridina **82** poderia então hidrolisar nas condições reaccionais, obtendo-se a piridinona **83** e a estrutura aberta **84**. A hidrólise do grupo sililo provocaria a eliminação de um dos grupos por quebra alternativa das duas ligações C-N, por conjugação, originando os dois produtos **83** e **84** (esquema 2.50).



Os dados espectroscópicos de ^1H RMN destes compostos estão apresentados de uma forma resumida na tabela 2.24.

Tabela 2.24: Dados espectroscópicos de ^1H RMN (CDCl_3 , 300MHz, δ_{H} em ppm, J em Hz) para os compostos **83** e **84**

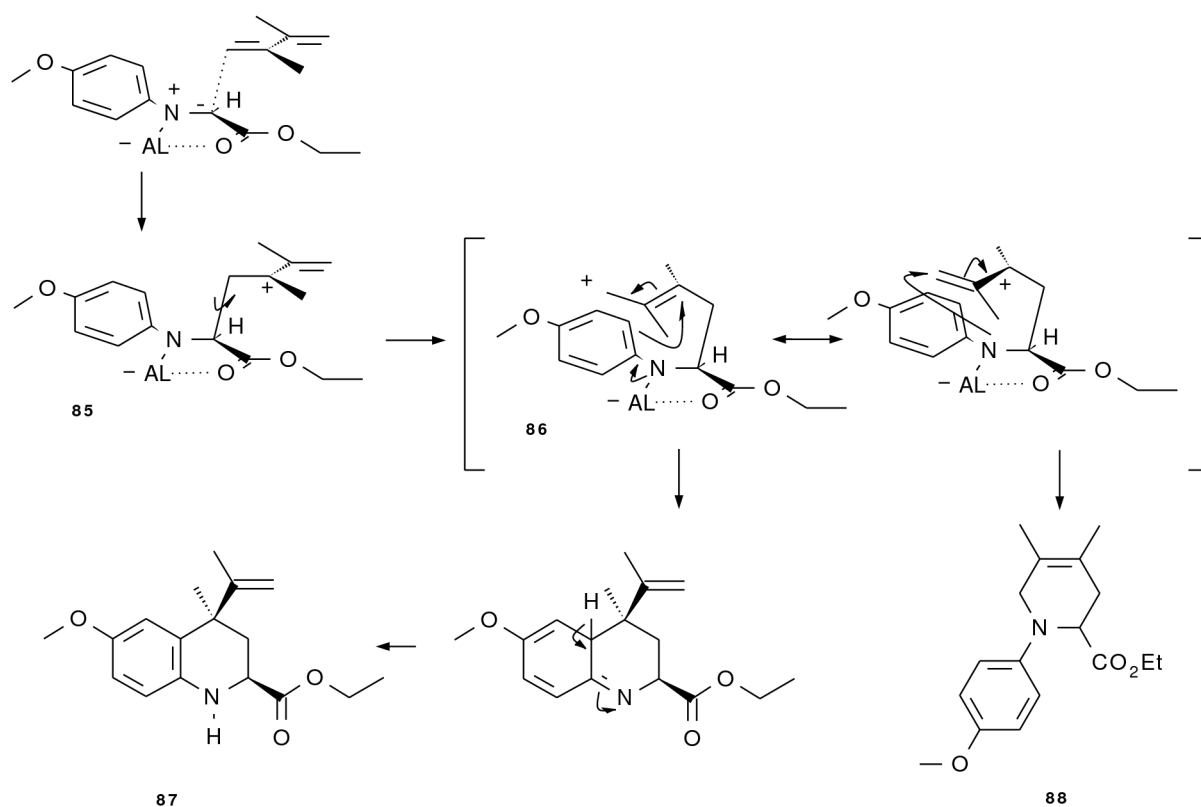


H-2	H-3	H-5	H-6	H-2	H-3	H-5	H-6
4,42	3,11	7,88	5,50	4,67	2,94 / 3,08	7,41	5,21
	s	$J_{5,6} = 14,4$			$J_{3,3} = 16,8$	$J_{5,6} = 8,1$	

Para além dos valores apresentados na tabela podem ainda destacar-se os sinais devidos aos 4 prótons aromáticos para ambas as estruturas, que se apresentam sob a forma de dois dupletos com constante de acoplamento $J = 9,0$ Hz. Cada sinal tem uma intensidade devida a dois prótons, o que está de acordo com a existência de um grupo arilo substituído em *para*. Os prótons do grupo oxazolidinilo do composto **84** surgem a δ_{H} 3,78 e 4,55 ppm como tripletos, com constante de acoplamento $J = 8,1$ Hz com integração de dois prótons cada um. Os prótons α e β da unidade de enona do composto **84** apresentam acoplamento típico de uma estrutura aberta ($J = 14,4$ Hz). No composto **83** a constante de acoplamento do sistema α,β -conjugado é menor, de 8,1 Hz, consistente com prótons vinílicos vicinais pertencentes a anéis de 6 membros.

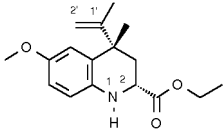
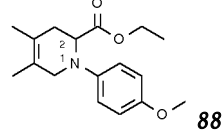
Os produtos de uma outra reacção enquadram-se também no mecanismo iónico. Na reacção da

imina **2** com 2,3-dimetil-1,3-butadieno **74** forma-se uma mistura de tetrahydroquinolina e tetrahidropiridina na proporção de 1:1,3. O esquema 2.51 mostra a formação dos dois produtos segundo o mecanismo proposto. A formação da tetrahydroquinolina é consistente com a menor estabilização de carga positiva no intermediário da reacção (**85**), em relação ao intermediário **80** (esquema 2.48). Os dois produtos resultam do fecho de um anel de seis membros nas duas formas de ressonância. É verdade que na estrutura de ressonância **85** a carga positiva está localizada num carbono terciário enquanto que na estrutura de ressonância **86** a carga positiva está localizada num carbono primário. No entanto o carbocatião primário está na zona de influência da nuvem electrónica π do anel aromático, o que pode favorecer a sua estabilização.



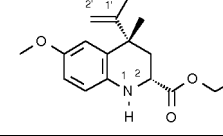
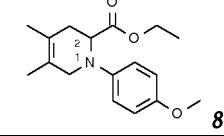
Os dados espectroscópicos de ^1H RMN dos compostos **87** e **88** (tabela 2.25) permitiram a identificação das suas estruturas. A tabela 2.25 apresenta os principais sinais de ressonância magnética de protão dos compostos **87** e **88**. Além das absorções referidas na tabela o composto **87** apresenta três protões aromáticos, com desvios químicos de δ_{H} 6,54, 6,58 e 6,64 ppm, o que está de acordo com a presença do anel aromático de tetrahydroquinolina. A zona aromática do composto **88** apresenta apenas um singuleto a δ_{H} 6,85 ppm com integração para 4 protões aromáticos. Os dois protões olefínicos geminais surgem a δ_{H} 5,02 e 5,08 ppm. No espectro do composto **88** não existem protões olefínicos, existindo pelo contrário dois conjuntos de sinais correspondentes a dois pares de protões metilénicos a δ_{H} 2,47/2,67 e 3,60/3,72-3,83, respectivamente H-3 e H-6. O desvio químico dos protões H-6 sofre a influência de um átomo de azoto e da dupla ligação surgindo por isso a campo mais baixo do que os protões H-3.

Tabela 2.25: Dados espectroscópicos de ^1H RMN (CDCl_3 , 300MHz, δ_{H} em ppm, J em Hz) para os compostos **87 e **88****

 87					 88				
H-2	H-3	H-3	H-2'	H-2'	H-2	H-3	H-3	H-6	H-6
4,07	1,89	2,15	5,02	5,08	4,51	2,47	2,67	3,60	3,72-3,83
dd	dd	t	s	s	dd	dl	dl	d	m
$J = 11,4, 3,0$		$J_{3,3} = 13,2$		---	$J = 2,4, 6,6$		$J_{3,3} = 16,8$		$J_{6,6} = 15,9$

Também nos espectros de ^{13}C RMN os dois compostos registam diferenças significativas. Os deslocamentos químicos dos carbonos mais importantes para a atribuição das estruturas são apresentados na tabela 2.26.

Tabela 2.26: Dados espectroscópicos de ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75,5 MHz, δ_{C} em ppm) para os compostos **87 e **88****

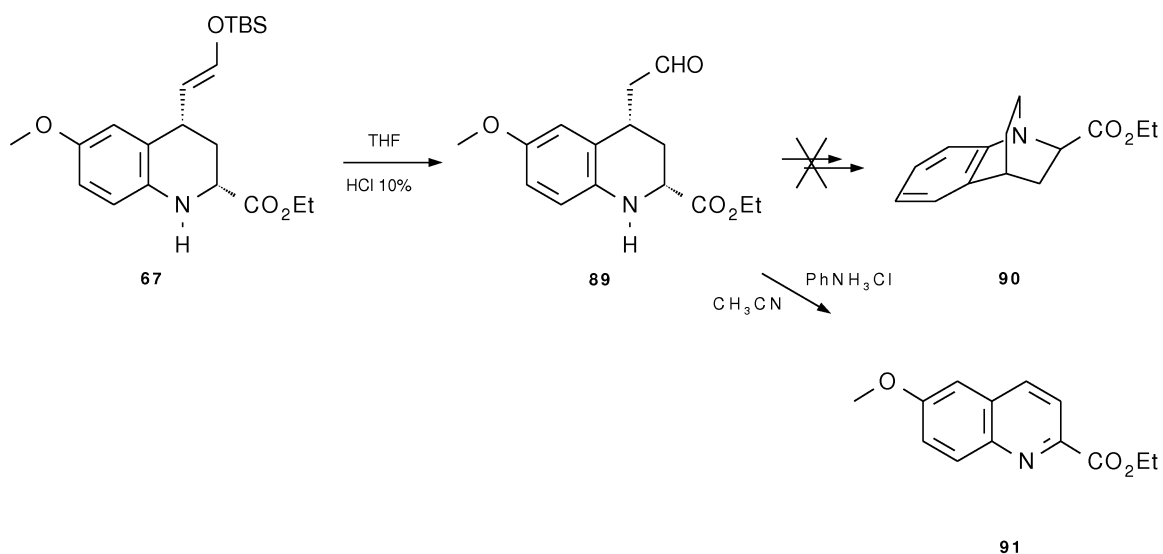
 87						 88				
C-2	C-3	C-4	C-1'	C-2'	CH ₃	C-2	C-3	C-4/C-5	C-6	CH ₃
51,5	36,5	42,6	128,2	112,5	19,7/28,8	56,4	34,0	121,7/123,4	50,6	18,4/16,3

O anel aromático fundido da estrutura da tetrahydroquinolina **87** apresenta três carbonos aromáticos com ligação ao hidrogénio a δ_{C} 112,5, 113,1 e 116,0 ppm. Em contrapartida há apenas dois sinais relativos aos carbonos aromáticos C-H da tetrahidropiridina **88** a δ_{C} 114,5 e 115,9 ppm. O espectro de HMQC (correlação ^{13}C - ^1H) mostrou que os sinais a δ_{C} 114,5 e 115,9 ppm se relacionam aos quatro protões aromáticos a δ_{H} 6,85 ppm.

Os sinais dos carbonos vinílicos C-1' e C-2' de **87** surgem a δ_{C} 112,5 ppm (C-2') e a δ_{C} 128,2 ppm (C-1'). Para o composto **88** destacam-se o valor do deslocamento químico de C-6 que não tem correspondência no espectro de ^{13}C do composto **88**, e a proximidade dos desvios químicos dos dois grupos metilo (δ_{C} 18,4 e 16,3 ppm) que apresentam vizinhança semelhante. Os grupos metilo correspondentes no composto **87** são consideravelmente diferentes (δ_{C} 19,7 e 28,8 ppm).

2.3.2 TRATAMENTO DOS ADUCTOS

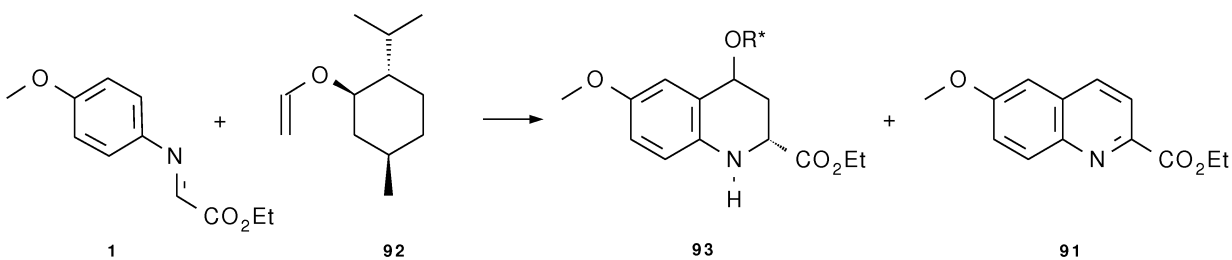
O composto **67** foi hidrolisado numa mistura HCl-THF à temperatura ambiente durante 1 hora. Obteve-se o aldeído **89**. Prolongando esta reacção por mais tempo, ou por tratamento de **89** com ácido obteve-se a quinolina **91** e não a quinoclidina **90** (esquema 52).



Esquema 2.52

Quinolinas deste tipo têm sido obtidas por alguns autores em reacções de *N*-ariliminas com enol-éteres vinílicos, principalmente depois de submeter a mistura reaccional de tais reacções a condições ácidas <1998TL3225, 2000JOC5009>. Mesmo na ausência de bons grupos abandonantes como acontece nos derivados de enol-éteres também na caso de **89** o tratamento com ácido levou à formação da quinolina, confirmando a enorme tendência de aromatização do sistema tetrahydroquinolínico

No sentido de verificar a influência de um sistema quiral na indução da selectividade facial na síntese de tetrahydroquinolinas a partir de iminas aromáticas e enol-éteres quirais foi seleccionado o mentol como agente quiral (esquema 2.53). No entanto a quinolina **91** foi detectada na mistura reaccional antes do consumo dos reagentes e foi isolada com um rendimento de 60%. A tetrahydroquinolina **93** foi também isolada da mistura reaccional com um rendimento de apenas 4%. A tetrahydroquinolina **93** converteu-se completamente na quinolina **91** quando foi deixada em solução de CDCl_3 durante 7 dias. Também no estado sólido o composto **93** se mostrou muito instável. Ao fim de 7 dias já existia 50% de quinolina **91** na amostra.

*Esquema 2.53*

As estruturas do aldeído **89** e da quinolina **91** foram confirmadas pelos respectivos espectros de próton e carbono. O aldeído **89** apresenta um pico a δ 9,88 ppm, correspondente ao próton funcional. No espectro de carbono foi possível confirmar a presença do mesmo pelo sinal a δ 201,3 ppm. No espectro de ^1H RMN da quinolina **91**, além dos sinais correspondentes ao grupo OMe (δ 3,93 ppm) e ao grupo OEt (δ 1,47 e 4,53 ppm) só surgem prótons aromáticos.

2.4 CONCLUSÕES

A abordagem inicial para a obtenção de piperidinas polihidroxiladas foi baseada no trabalho pioneiro reportado de Hassner e Andersen <1974JOC2031>, que reporta a obtenção de piperidinas por reacção de azirinas com difenilisobenzofurano. A substituição de difenilisobenzofurano pelo furano permitiria a formação de estruturas menos substituídas que poderiam ser transformadas em piperidinas tetrahidroxiladas, equivalentes a imino-açúcares, uma família de compostos com potencial actividade biológica. O método parecia simples e promissor, tanto mais que o aducto da reacção de Diels-Alder entre o furano e a azirina **1** tinha já sido sintetizado com rendimentos quantitativos por Alves e Gilchrist <1988JCSP1299>.

Segundo Hassner e Andersen a ponto oxigenada dos aductos do difenilisobenzofurano iria abrir por ataque nucleofílico da água e alcoóis para gerar tetrahidropiridinas. A reacção do aducto do furano com nucleófilos de oxigénio originou porém a quebra da ligação C-N do anel de seis membros, conservando o anel de furano. Para avaliar a influência da estrutura do furano no mecanismo de ruptura das ligações C-N vs C-O, fizeram-se reacções com outros furanos, nomeadamente com 2-metilfurano, 3-metil-2,5-bis(trimetilsililoxi)furano, difenilisobenzofurano e isobenzofurano. Nos dois primeiros casos não foi possível obter os respectivos cicloaductos, uma vez que nas condições reaccionais ocorreu hidrólise, mesmo em condições reaccionais anidras. Os produtos obtidos são furanos com a aziridina ligada na posição 2, tal como no caso do aducto do furano. As reacções com os aductos derivados dos isobenzofuranos mostraram um padrão reactivo mais complexo. Na própria reacção de cicloadição a estereoselectividade *endo/exo* mostrou variar fortemente com as condições reaccionais, como por exemplo tempo e

temperatura. Tanto os aductos *endo* como os aductos *exo* puderam ser isolados. A reacção de hidrólise e alcoólise dos vários cicloaductos benzo-derivados, tanto *endo* como *exo*, originaram produtos derivados da quebra da ligação C-O ou C-N, sem ser possível determinar uma relação directa entre a estrutura do cicloaducto e o produto obtido.

Teoricamente ainda se poderia tentar fazer a di-hidroxilação do aducto derivado do furano, antes de fazer o tratamento com nucleófilos de oxigénio para abrir a estrutura tricíclica, mas a grande reactividade dos aductos face à água eliminou tal hipótese.

As reacções de butadienos de cadeia aberta com azirinas mostraram-se mais promissoras no que diz respeito à obtenção de estrutura de imino-açúcar. Por cicloadição origina-se directamente um produto com uma estrutura próxima do produto final pretendido. Por di-hidroxilação da dupla ligação e redução do éster são obtidas as moléculas alvo. Os butadienos utilizados possuem substituintes heterocíclicos na posição 1. Desta forma foram obtidos precursores de nucleósidos modificados na reacção de cicloadição.

Os butadienos, utilizados foram todos sintetizados, embora alguns já tivessem sido reportados na literatura, utilizando métodos de síntese diferentes. Estas reacções ocorreram com rendimentos globais moderados na maioria dos casos, mas as reacções de cicloadição destes dienos com azirinas ocorrem de uma forma geral com rendimentos bastante altos. A excepção foi a obtenção do aducto derivado do 2-(3-metilbuta-1,3-dienil)furano, que ocorreu com rendimento baixo (19%).

Apenas se efectuaram reacções de hidroxilação com quatro destes aductos sendo obtidos os respectivos dióis com rendimentos muito diversos (26 – 91%). A redução do grupo éster a álcool só se efectuou em três das piperidinas. No entanto estas reacções comprovam a aplicabilidade do esquema reaccional idealizado.

Para além de efectuar as reacções de hidroxilação aos restantes aductos e proceder à posteriormente redução dos grupos éster nas piperidinas sintetizadas, seria interessante sintetizar compostos com heterocíclis estruturalmente mais próximos de purinas. O estudo da selectividade facial em azirinas quirais com os mesmo dienos poderia conduzir à obtenção de nucleósidos modificados homoquirais, o que certamente seria um progresso significativo.

O principal resultado do estudo das reacções de *p*-metoxifenil glioxalato com dienos para gerar tetrahydroquinolinas foi mostrar que nem sempre as reacções de cicloadição (4+2) seguem um mecanismo concertado de Diels-Alder. As reacções mostraram para além disso ser totalmente estereoselectivas, havendo sempre e apenas a formação de um isómero.

2.5 BIBLIOGRAFIA

- <B01> Robert M. Silverstein, Francis X. Webster *Spectrometric Identification of Organic Compounds* John Wiley & Sons, **1998** (6th Ed.)
- <1967RCR656> L. S. Povarov *Russ. Chem. Rev.* **1967**, 36, 656-670
- <1972JOC2508> V. Nair *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2508-2510
- <1974JOC2031> Alfred Hassner, David J. Anderson *J. Org. Chem.* **1974**, 30, 2031-2036
- <1985JCSCC48> King-Fai Cheng, Yun-Cheung Kong, Tin-Yau Chan *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 48-49
- <1986JCSPI1151> Alan B. Turner, Barrie I. McBain, R. Alan Howie, Philip J. Cox *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 1151-1155
- <1988TL5855> Paul A. Grieco, Ali Bahsas *Tetrahedron Letters* **1988**, 29, 5855-5858
- <1989JCSPI2245> Elisabetta Borrione, Maurizio Prato, Gianfranco Scorrano, Mariano Stivanello, Vittorio Lucchini and Giovanni Valle *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, 2245-2250
- <1992JCSPII259> Vittorio Lucchini, Maurizio Prato, Gianfranco Scorrano, Mariano Stivanello, Giovanni Valle *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1992**, 259-266
- <1992TL3603> Bimal K. Banik, Maghar S. Manhas, Zbigniew Kaluza, Khaled J. Barakat, Ajay K. Rose *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3603-3606
- <1994JCSPI9> Trevor A. Crabb, Lesley M. Canfield, David Bowen *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 9-13

- <1995JACS6682> Keith M. Witherup, Richard W. Ransom, Amy C. Graham, Aurora M. Bernad, Michael J. Salvatore, William C. Lumma, Paul S. Anderson, Steven M. Pitzenberger, Sandor L. Varga *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6682-6685
- <1995JCSPI2631> Hyun-Joon Ha, Young-Gil Ahn, Jung-Kyoon Chon *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 2631-2634
- <1995Ste693> John M. Mellor, Glynn D. Merriman *Steroids* **1995**, *60*, 693-698
- <1995T12383> John M. Mellor, Glynn D. Merriman, Preston L. Mitchell *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12383-12392
- <1996JACS8977> Shū Kobayashi, Satoshi Nagayama *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8977-8978
- <1997TL5025> Govindarajulu Babu, Paramasivan T. Perumal *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5025-5026
- <1998JCSPI299> M José Alves, Thomas L. Gilchrist *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 299-303
- <1998TL3225> Govindarajulu Babu, Paramasivan T. Perumal *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3225-3228
- <1999ACIE1928> Henning Steinhagen, E. J. Corey *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 1928-1931
- <1999CC651> Robert A. Batey, Paul D. Simoncic, Denny Lin, Robert P. Smyj, Alan J. Lough *Chem. Commun.* **1999**, 651-652
- <1999TL1215> Mark Hadden, Paul J. Stevenson *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1215-1218
- <1999TL7831> Takahiko Akiyama, Jun Takaya, Hirotaka Kagoshima *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7831-7834
- <1999TL8447> Teck-Peng Loh, Kevin Siong-Ve Koh, Keng-Yeow Sim, Weng-Kee Leong *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8447-8451
- <2000JOC3148> Sanjay Talukdar, Chao-Tsen Chen, Jim-Min Fang *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3148-3153
- <2000JOC3148> Sanjay Talukdar, Chao-Tsen Chen, Jim-Min Fang *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3148-3153
- <2000JOC5009> Benoît Crousse, Jean-Pierre Bégué, Danièle Bonnet-Delpon *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5009-5013
- <2000TL9747> Taisheng Huang, Chao-Jun Li *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9747-9751
- <2001JCC341> Sanjay Talukdar, Rong-Jiunn Chen, Chao-Tsen Chen, Lee-Chiang Lo, Jim-Min Fang *J. Comb. Chem.* **2001**, *3*, 341-345
- <2001JCC341> Sanjay Talukdar, Rong-Jiunn Chen, Chao-Tsen Chen, Lee-Chiang Lo, Jim-Min Fang *J. Comb. Chem.* **2001**, *3*, 341-345
- <2001JCSPI2969> M. José Alves, Nuno G. Azoia, Jamie F. Bickley, A. Gil Fortes, Thomas L. Gilchrist, Ricardo Mendonça *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 2969-2976
- <2001SC1075> B. V. Subba Reddy, R. Srinivas, J. S. Yadav, T. Ramalingam *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 1075-1080

- <2001T2537> Kei Manabe, Yuichiro Mori, Shū Kobayashi *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2537-2544
- <2001TL7935> Robert A. Batey, David A. Powell, Austin Acton, Alan J. Lough *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7935-7939
- <2002JCC516> Mark R. Spaller, Wolfgang T. Thielemann, Paul E. Brennan, Paul A. Bartlett *J. Comb. Chem.* **2002**, *4*, 516-522
- <2002JOC3969> Jianheng Zhang, Chao-Jun Li *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3969-3971
- <2002OL3309> Yu Yuan, Xin Li, Kuiling Ding *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3309-3311
- <2002OL4411> Dai Cheng, Jinglan Zhou, Eddine Saiah, Graham Beaton *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4411-4414
- <2002S2537> J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, K. Uma Gayathri, A. R. Prasad *Synthesis* **2002**, *17*, 2537-2541
- <2002SL1898> Takahiko Akiyama, Keiichiro Matsuda, Kohei Fuchibe *Synlett* **2002**, *11*, 1898-1900
- <2002T7891> J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, R. Srinivasa Rao, S. Kiran Kumar, Ajit C. Kunwar *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7891-7896
- <2002TL1067> Patrick D. Bailey, Peter D. Smith, Frederick Pederson, William Clegg, Georgina M. Rosair, Simon J. Teat *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1067-1070
- <2002TL3853> J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, K. Sadasiv, P. S. R. Reddy *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3853-3856
- <2002TL5469> Daire Osborne, Paul J. Stevenson *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5469-5470
- <2002TL9633> Stephen Hermitage, David A. Jay, Andrew Whiting *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9633-9636
- <2003A(vii)139> Paul J. Stevenson, Isla Graham *Arkivoc* **2003**, *7*, 139-144
- <2003ASC475> Catherine Loncaric, Kei Manabe, Shū Kobayashi *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 475-477
- <2003ASC963> Li-Xiong Shao, Min Shi *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 963-966
- <2003CC574> Catherine Loncaric, Kei Manabe, Shū Kobayashi *Chem. Commun.* **2003**, 574-575
- <2003CEJ3415> Benito Alcaide, Pedro Almendros, Jose M. Alonso, Moustafa F. Aly *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 3415-3426
- <2003OL579> Min Shi, Li-Xiong Shao, Bo Xu *Org. Lett.* **2003**, *5*, 579-582
- <2003OL717> Rodolfo Lavilla, M. Carmen Bernabeu, Inés Carranco, José Luis Díaz *Org. Lett.* **2003**, *5*, 717-720
- <2003S2231> Andrea Di Salvo, Maria Vittoria Spanedda, Michèle Ourévitch, Benoit Crousse, Danièle Bonnet-Delpon *Synthesis* **2003**, *14*, 2231-2235

- <2003SL1707> Xiaodong Jia, Hechun Lin, Congde Huo, Wei Zhang, Jianming Lü, Li Yang, Guangyu Zhao, Zhong-Li Liu *Synlett* **2003**, 11, 1070-1709
- <2003T1599> J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, J. S. S. Reddy, R. Srinivasa Rao *Tetrahedron* **2003**, 59, 1599-1604
- <2003TL153> Zigang Li, Jianheng Zhang, Chao-Jun Li *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 153-156
- <2003TL217> Maria Vittoria Spanedda, Vu Dinh Hoang, Benoit Crousse, Danièle Bonnet-Delpon, Jean-Pierre Bégué *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 217-219
- <2003TL6629> Bartłomiej Furman, Magdalena Dziedzic *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6629-6632
- <2003TL7103> Hongchao Guo, Kuiling Ding *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 7103-7106
- <2003TL7569> David A. Powell, Robert A. Batey *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 7569-7573
- <2004NJC1286> Min Shi, Shi-Cong Cui *New J. Chem.* **2004**, 28, 1286-1288
- <2004OBC2451> Stephen Hermitage, Judith A. K. Howard, David Jay, Robin G. Pritchard, Michael R. Probert, Andrew Whiting *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 2451-2460
- <2004OL4913> Heather Twin, Robert A. Batey *Org. Lett.* **2004**, 6, 4913-4916
- <2004PNAS5476> Shū Kobayashi, Masaharu Ueno, Susumu Saito, Yumiko Mizuki, Haruro Ishitani, Yasuhiro Yamashita *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* **2004**, 101, 5476-5481
- <2004SC3111> N. V. Mayekar, S. K. Nayak, S. Chattopadhyay *Synth. Commun.* **2004**, 34, 3111-3119
- <2004SL1175> Yan-Guang Wang, Xu-Feng Lin, Sun-liang Cui *Synlett* **2004**, 1175-1178
- <2004SL711> Stéphane Guillarme, Andrew Whiting *Synlett* **2004**, 711-713
- <2004TL3507> Ahmed Kamal, B. Rajendra Prasad, A. Venkata Ramana, A. Hari Babu K. Srinivasa Reddy *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 3507-3509
- <2004TL5905> Fouzia Fadel, Soumia Lafquih Titouani, Mohamed Soufiaoui, Hafida Ajamay, Ahmed Mazzah *Tetrahedron* **2004**, 45, 5905-5908
- <2005ACIE6521> Oscar Jiménez, Guillermo de la Rosa, Rodolfo Lavilla *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 6521-6525
- <2005BMCL1821> Hong-Min Liu, Feng-Wu Liu, Da-Peng Zou, Gui-Fu Dai *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 1821-1824
- <2005COCB266> Agnieszka Ulaczyk-Lesanko, Dennis G Hall *Current Opinion in Chemical Biology* **2005**, 9, 266-276
- <2005JOC2820> Eelco Ruijter, Heike Schültingkemper, Ludger A. Wessjohann *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2820-2823
- <2005JOMC2975> Mario Rodríguez, Ma. Eugenia Ochoa, Rosa Santillan, Norberto Farfán, Victor Barba *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 2975-2988

- <2005T1325> Wei Zhang, Yanping Guo, Zhengang Liu, Xiaoling Jin, Li Yang, Zhong-Li Liu *Tetrahedron* **2005**, 61, 1325-1333
- <2006JMCA361> J.S. Yadav, B.V. Subba Reddy, G. Kondaji, S. Sowjanya, K. Nagaiah *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, 258, 361-366
- <2006T3095> M. José Alves, A. Gil Fortes, F. Teixeira Costa *Tetrahedron*, **2006**, 62, 3095-3102
- <2006T3977> Mark Hadden, Mark Nieuwenhuyzen, Daire Osborne, Paul J. Stevenson, Norris Thompson, Andrew D. Walker *Tetrahedron* **2006**, 62, 3977-3984
- <2006TL3545> Bing Han, Xiao-Dong Jia, Xiao-Ling Jin, Yu-Lu Zhou, Li Yang, Zhong-Li Liu, Wei Yu *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 3545-3547
- <2006TL4409> K. Nagaiah, D. Sreenu, R. Srinivasa Rao, G. Vashishta, J. S. Yadav *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 4409-4413
- <2006TL5733> Gourhari Maiti, Pradip Kundu *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 5733-5736
- <2006TL7919> Deepali Mahajan, Bilal A. Ganai, Rattan Lal Sharma, Kamal K. Kapoor *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7919-7921
- <2007JOMC2425> Mario Rodríguez, Ma. Eugenia Ochoa, Cristina Rodríguez, Rosa Santillan, Víctor Barba, Norberto Farfán *J. Organomet. Chem.* **2007**, 692, 2425-2435
- <2007OBC1351> Vellaisamy Sridharan, Paramasivan T. Perumal, Carmen Avendaño, J. Carlos Menéndez *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 1351-1353
- <2007T2153> Hikaru Yanai, Hideyuki Mimura, Kosuke Kawada, Takeo Taguchi *Tetrahedron* **2007**, 63, 2153-2160
- <2007T673> Vellaisamy Sridharan, Carmen Avendaño, J. Carlos Menéndez *Tetrahedron* **2007**, 63, 673-681

3 DESCRIÇÃO EXPERIMENTAL

Índice do capítulo 3 - Descrição Experimental

3.1. Reações de Aza-Diels-Alder dirigidas à síntese de piperidinas polihidroxiladas.....	160
3.1.1. Reações de azirinas com furanos.....	160
3.1.1.1. Síntese de 1-(2,6-diclorofenil)-3,8-difenil-1,3,8,8a-tetrahidro-3,8-epoxiazirino[1,2- c]isoquinolino-8a-carboxilatos de metilo 6 e 7	160
3.1.1.2. Síntese de 1-(2,6-diclorofenil)-1,3,8,8a-tetrahidro-3,8-epoxiazirino[1,2-b]isoquinolino-8a- carboxilatos de metilo 8 e 9	162
3.1.1.3. Síntese de 3,8-difenil-8a-metil-1,3,8,8a-tetrahidro-3,8-epoxiazirino[1,2-b]isoquinolino-1- carboxilato de etilo 10	164
3.1.1.4. Síntese de 3-(2,6-diclorofenil)-2-(2,5-dimetil-5-hidroxil-2,5-dihidrofuran-2-il)aziridino-2- carboxilato de metilo 11	165
3.1.1.5. Síntese de 3-(2,6-diclorofenil)-2-(4-metil-5-oxo-2-trimetilsililoxi-2,5-dihidrofuran-2- il)aziridino-2-carboxilato de etilo 12 e de 3-(2,6-diclorofenil)-2-(3-metil-5-oxo-2- trimetilsililoxi-2,5-dihidrofuran-2-il)aziridino-2-carboxilato de etilo 13	166
3.1.2. Reações de azirinas com 1,3-butadienos.....	167
3.1.2.1. Síntese de 1,3-butadienos.....	167
3.1.2.1.1. Síntese de 3-(3-metilbuta-1,3-dienil)-1 <i>H</i> -indol 21a	167
3.1.2.1.2. Síntese de 2-(3-metilbuta-1,3-dienil)-1 <i>H</i> -pirrol 21b	168
3.1.2.1.3. Síntese de 2-(3-metilbuta-1,3-dienil)furano 21c	169
3.1.2.1.4. Síntese de 2-(3-metilbuta-1,3-dienil)tiofeno 21d	170
3.1.2.1.5. Síntese de 2(buta-1,3-dienil)furano 21e	171
3.1.2.1.6. Síntese de 2-(buta-1,3-dienil)tiofeno 21f	172
3.1.2.1.7. Síntese de <i>E</i> -(2 <i>S</i>)- <i>tert</i> -butil(4-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)buta-1,3-dien-2- iloxi)dimetilsilano 24	174
3.1.2.2. Síntese dos aductos.....	175
3.1.2.2.1. Síntese de 7-(2,6-diclorofenil)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)-4-metil-1-aza-biciclo[4.1.0]hept-3- eno-6-carboxilato de metilo 28a e 29a	175
3.1.2.2.2. Síntese de 7-(2,6-diclorofenil)-2-(1 <i>H</i> -pirrol-2-il)-4-metil-1-aza-biciclo[4.1.0]hept-3- eno-6-carboxilato de metilo 28b e 29b	176
3.1.2.2.3. Síntese de 7-(2,6-diclorofenil)-2-(furan-2-il)-4-metil-1-aza-biciclo[4.1.0]hept-3-eno-6- carboxilato de metilo 28c	177
3.1.2.2.4. Síntese de 7-(2,6-diclorofenil)-4-metil-2-(tien-2-il)-1-aza-biciclo[4.1.0]hept-3-eno-6- carboxilato de metilo 28d	178
3.1.2.2.5. Síntese de 7-(2,6-diclorofenil)-2-(furan-2-il)-1-aza-biciclo[4.1.0]hept-3-eno-6- carboxilato de metilo 28e	179
3.1.2.2.6. Síntese de 7-(2,6-diclorofenil)-2-(tien-2-il)-1-aza-biciclo[4.1.0]hept-3-eno-6- carboxilato de metilo 28f	180
3.1.2.2.7. Síntese de 7-(2,6-diclorofenil)-4-metil-2-(tien-2-il)-1-aza-biciclo[4.1.0]hept-3-eno-6- carboxilato de benzilo 30d	181

3.1.2.2.8. Síntese de 4-(<i>tert</i> -butildimetilsililoxi)-2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-1-aza-biciclo[4.1.0]hept-3-eno-6-carboxilato de benzilo 36 e 37	182
3.1.3. Tratamento dos aductos.....	184
3.1.3.1. Tratamento dos aductos resultantes das reacções de azirinas com furanos.....	184
3.1.3.1.1. Síntese de 3-(2,6-diclorofenil)-2-(5-hidroxil-2,5-dihidrofuran-2-il)aziridino-2-carboxilato de metilo 39	184
3.1.3.1.2. Síntese de 3-(2,6-diclorofenil)-2-(5-metoxi-2,5-dihidrofuran-2-il)aziridino-2-carboxilatos de metilo 40 e 41	185
3.1.3.1.3. Síntese de 3-(2,6-diclorofenil)-2-(5-etoxi-2,5-dihidrofuran-2-il)aziridino-2-carboxilatos de metilo 42 e 43	186
3.1.3.1.4. Síntese de 3-(2,6-diclorofenil)-2-(5-(propil-2-oxi)-2,5-dihidrofuran-2-il)aziridino-2-carboxilatos de metilo 44 e 45	187
3.1.3.1.5. Síntese de 3-(2,6-diclorofenil)-6-tiofenil-8-oxo-2-aza-triciclo[3.2.1.02,4]octano-4-carboxilato de metilo 46	188
3.1.3.1.6. Síntese de 3-(2,6-diclorofenil)-6-(<i>p</i> -clorotiofenil)-8-oxo-2-azatriciclo[3.2.1.02,4]octano-4-carboxilato de metilo 47	189
3.1.3.1.7. Síntese de 3-(2,6-diclorofenil)-2-(1,3-difenil-3-hidroxi-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)aziridino-2-carboxilato de metilo 48	190
3.1.3.1.8. Síntese de 3-(2,6-diclorofenil)-2-(1,3-difenil-3-hidroxi-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)aziridina-2-carboxilato de metilo 49	191
3.1.3.1.9. Síntese de 1-(2,6-diclorofenil)-3,8-dihidroxil-1,3,8,8a-tetrahidroazirino[1,2- <i>b</i>]isoquinolina-8a-carboxilato de metilo 50	192
3.1.3.1.10. Síntese de 2-metil-2-(3-hidroxi-1,3-difenil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)aziridino-2-carboxilato de etilo 51	193
3.1.3.1.11. Síntese de 3-(2,6-diclorofenil)-2-(1,3-difenil-3-metoxi-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)aziridino-2-carboxilato de metilo 52	194
3.1.3.1.12. Síntese de 3-(2,6-diclorofenil)-2-(1,3-difenil-3-metoxi-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)aziridina-2-carboxilatos de metilo 53 e 54	195
3.1.3.1.13. Síntese de 3-(2,6-diclorofenil)-2-(3-metoxi-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)aziridino-2-carboxilatos de metilo 55 e 56	196
3.1.3.1.14. Síntese de 1-(2,6-diclorofenil)-3-metoxil-8-hidroxil-1,3,8,8a-tetrahidroazirino[1,2- <i>b</i>]isoquinolino-8a-carboxilato de metilo 57	197
3.1.3.2. Tratamento dos aductos resultantes das reacções de azirinas com 1,3-butadieno.....	198
3.1.3.2.1. Síntese de 7-(2,6-diclorofenil)-3,4-dihidroxi-4-metil-2-(furan-2-il)-1-aza-biciclo[4.1.0]heptano-6-carboxilato de metilo 58c	198
3.1.3.2.2. Síntese de 7-(2,6-diclorofenil)-3,4-dihidroxi-4-metil-2-(tiofen-2-il)-1-aza-biciclo[4.1.0]heptano-6-carboxilato de metilo 58d	199
3.1.3.2.3. Síntese de 7-(2,6-diclorofenil)-3,4-dihidroxi-2-(furan-2-il)-1-aza-biciclo[4.1.0]heptano-6-carboxilato de metilo 58e	200
3.1.3.2.4. Síntese de 7-(2,6-diclorofenil)-3,4-dihidroxi-2-(tiofen-2-il)-1-aza-	

biciclo[4.1.0]heptano-6-carboxilato de metilo 58f	201
3.1.3.2.5. Síntese de 7-(2,6-diclorofenil)-6-hidroximetil-4-metil-2-(tiofen-2-il)-1-aza- biciclo[4.1.0]heptano-3,4-diol 59d	202
3.1.3.2.6. Síntese de 7-(2,6-diclorofenil)-6-hidroximetil-2-(furan-2-il)-1-aza- biciclo[4.1.0]heptano-3,4-diol 59e	203
3.1.3.2.7. Síntese de 7-(2,6-diclorofenil)-6-hidroximetil-2-(tiofen-2-il)-1-aza- biciclo[4.1.0]heptano-3,4-diol 59f	204
3.2. Reacções de Aza-Diels-Alder dirigidas à síntese de tetrahydroquinolinas.....	205
3.2.1. Reacções entre ariliminas e 1,3-butadienos simétricos cíclicos ou de cadeia linear.....	205
3.2.1.1. Procedimento genérico para a síntese dos compostos 66-68, 70, 76, 77, 79, 83, 84, 87 e 88	205
3.2.1.2. Síntese de 6-metoxil-4-(2-metoxivinil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolino-2-carboxilato de etilo 66	206
3.2.1.3. Síntese de 2-(<i>tert</i> -butildimetilsililoxi)vinil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina-2- carboxilato de etilo 67	207
3.2.1.4. Síntese de 1,7-bis(<i>E</i>)-2-(<i>tert</i> -butildimetilsililoxi)vinil)-9-metoxil-1,2,3,5,6,7- hexahidropirido[3,2,1- <i>ij</i>]quinolino-3,5-dicarboxilato de etilo 68	208
3.2.1.5. Síntese de 8-metoxi-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-ciclopenta[<i>c</i>]quinolino-4-carboxilato de etilo 70	209
3.2.1.6. Síntese de 6-metoxil-3-fenil-4-estirenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina-2-carboxilato de etilo 76	210
3.2.1.7. Síntese de 6-metoxil-3-metil-4-(propen-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolino-2-carboxilato de etilo 77	211
3.2.1.8. Síntese de 3-(<i>tert</i> -butildimetilsililoxi)-4-(2-(<i>tert</i> -butildimetilsililoxi)vinil)-6-metoxil-3,4- dihydroquinolino-2-carboxilato de etilo 79	212
3.2.1.9. Síntese de 1-(4-metoxifenil)-4-oxa-1,2,3,4-tetrahidropiridino-2-carboxilato de etilo 83 e (<i>E</i>)-2-(4-metoxifenilamino)-4-oxa-6-(2-oxaioxazolidin-3-il)hex-5-enoato de etilo 84	213
3.2.1.10. Síntese de 6-metoxil-4-metil-4-(prop-1-en-2-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolino-2- carboxilato de etilo 87 e 1-(4-metoxifenil)-4,5-dimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridino-2-carboxilato de etilo 88	214
3.2.3. Tratamento dos aductos.....	215
3.2.3.1. Síntese de 6-metoxil-4-(2-oxoetil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolino-2-carboxilato de etilo 89	215
3.2.3.2. Síntese de 6-metoxiquinolina-2-carboxilato de etilo 91	216
3.3 Bibliografia.....	217

NOTAS INTRODUTÓRIAS

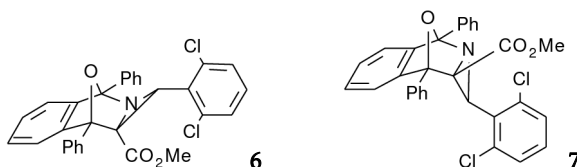
Os espectros de ^1H RMN foram obtidos num aparelho Varian Gemini 2000 (300 MHz). As multiplicidades dos picos são referidas como picos largos (l), singuletos (s), dupletos (d), tripletos (t), quartetos (q), sextetos (sext), septetos (sept) e multipletos (m). Os espectros de ^{13}C RMN foram obtidos num aparelho Varian Gemini 2000 (75,5 MHz). Os espectros de Infravermelho foram registados na gama entre 4000 e 600 cm^{-1} utilizando um instrumento Bomem MB104. As análises elementares foram efectuadas utilizando um aparelho LECO-CHNS-932. Os valores para os pontos de fusão não estão corrigidos. Todos os reagentes e solventes foram utilizados na sua forma comercial, excepto nos casos em que for mencionado o contrário. Os solventes foram secos utilizando métodos publicados: THF e éter etílico foram secos com a mistura sódio metálico e benzofenona e destilados antes de cada utilização; DCM foi seco com hidreto de cálcio e destilado antes de cada utilização; tolueno foi seco por destilação azeotrópica da água. Éter de petróleo refere-se à fracção com ponto de ebulição 40-60°C. O éter de petróleo utilizado nas cromatografias de flash foi destilado antes de ser utilizado. As condições experimentais e os rendimentos não foram otimizados.

Alguns reagentes foram sintetizados, utilizando métodos descritos na literatura, por não se encontrarem disponíveis comercialmente ou por se ter considerado que a sua aquisição seria demasiado onerosa. Estes compostos são o isobenzofurano <1990JOC3214>, a azirina **1** <1984JCSP12189, 1985S186>, a azirina **5** <1996JACS8491>, o aldeído **25** <1992TL3603>, a azirina **27** <2000SL1843>, o 1-*tert*-butildimetilsililoxi-1,3-butadieno **65** <1997JOC736>, a (*E*)-3-(3-(*tert*-butildimetilsililoxi)buta-1,3-dienil)oxazolidin-2-ona **72** <2000JOC9059>, o 1,4-di-*tert*-butildimetilsililoxi-1,3-butadieno **73** <1984JOC1898>.

3.1. REACÇÕES DE AZA-DIELS-ALDER DIRIGIDAS À SÍNTESE DE PIPERIDINAS POLIHIDROXILADAS

3.1.1. REACÇÕES DE AZIRINAS COM FURANOS

3.1.1.1. SÍNTESE DE 1-(2,6-DICLOROFENIL)-3,8-DIFENIL-1,3,8,8A-TETRAHIDRO-3,8-EPOXIAZIRINO[1,2-c]ISOQUINOLINO-8A-CARBOXILATOS DE METILO 6 E 7



Método 1

A uma solução da azirina 1 <1984JCSPI2189, 1985S186> (0,50 g, 2,05 mmol) em THF seco (10ml) adicionou-se 1,3-difenilisobenzofurano (0,55 g, 2,05 mmol). Deixou-se sob agitação à temperatura ambiente durante 24 horas. Evaporou-se o solvente para se obter um óleo amarelo. A cristalização deste sólido (éter etílico - éter de petróleo) originou um sólido (0,70 g, 67%) que era uma mistura (1:1) dos dois compostos 6 e 7. A recristalização de uma amostra deste sólido originou o isómero *endo* 7, ponto de fusão: 139-141 °C (a partir de DCM - éter de petróleo).

IV (Nujol) $\bar{\nu}_{\max}$ 1733 cm^{-1} .

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 2,20 (1H, s); 3,21 (3H, s); 7,04-7,16 (2H, m); 7,20-7,44 (6H, m); 7,46-7,58 (5H, m); 7,68-7,74 (2H, m); 8,14-8,20 (2H, m).

^{13}C RMN (75,5 MHz, CDCl_3) δ_{C} 51,9 (CH); 57,0 (C); 58,9 (OCH_3); 93,6 (C); 104,2 (C); 120,2 (CH); 120,7

(CH); 125,8 (CH); 127,8 (CH); 128,1 (CH); 128,2 (CH); 128,3 (CH); 128,5 (CH); 128,6 (CH); 128,8 (CH); 129,3 (CH); 130,8 (C); 134,2 (C); 134,9 (C); 141,0 (C); 142,6 (C); 168,1 (CO).

Análise elementar calculada para $C_{30}H_{21}Cl_2NO_3$: C, 70,0%; H, 4,1%; N, 2,7%. Determinou-se: C, 70,3%; H, 4,3%; N, 2,8%.

Uma outra solução do sólido obtido como descrito acima (0,70 g, 1,36 mmol) em THF (25 mL) foi aquecida até refluxo durante 3 horas. Evaporou-se o solvente para se obter um óleo, que foi cristalizado de éter etílico - éter de petróleo, para originando o isômero **6** (0,38 g, 61%), ponto de fusão: 178-179 °C (a partir de éter etílico -éter de petróleo).

IV (Nujol) $\bar{\nu}_{\max}$ 1735 cm^{-1} .

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3,32 (3H, s); 4,42 (1H, s); 7,07 (1H, t, $J = 8,1$ Hz); 7,18-7,26 (4H, m); 7,42-7,56 (8H, m); 8,00 (2H, dd, $J = 1,8, 7,8$ Hz); 8,13 (2H, dd, $J = 1,8, 7,8$ Hz).

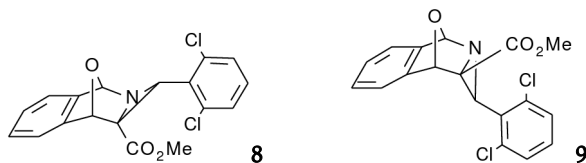
^{13}C RMN (75,5 MHz, $CDCl_3$) δ_C 48,9 (CH); 52,1 (OCH_3); 57,0 (C); 89,8 (C); 100,8 (C); 120,0 (CH); 122,6 (CH); 127,0 (CH); 127,2 (CH); 127,4 (CH); 128,0 (CH); 128,1 (CH); 128,3 (CH); 128,6 (CH); 128,9 (CH); 129,0 (CH); 129,3 (CH); 131,2 (C); 132,7 (C); 133,7 (C); 135,4 (C); 146,2 (C); 146,7 (C); 168,3 (CO).

Análise elementar calculada para $C_{30}H_{21}Cl_2NO_3$: C, 70,0%; H, 4,1%; N, 2,7%. Determinou-se: C, 69,5%; H, 4,3%; N, 2,7%.

Método 2

O isômero *endo* **7** foi ainda preparado de uma forma mais eficiente, adicionando 1,3-difenilisobenzofurano (0,55 g, 2,05 mmol) a uma solução de azirina **1** (0,50 g, 2,05 mmol) em éter etílico (10 mL), à temperatura ambiente. Decorridas 2 horas filtrou-se o sólido em suspensão entretanto formado (0,50 g, 48%), que por 1H RMN provou ser o isômero *endo* puro. O filtrado manteve-se em solução por mais 18 horas à temperatura ambiente tendo precipitado um sólido (0,50 g, 48 %) que se verificou ser uma mistura dos isômeros *endo* e *exo*.

3.1.1.2. SÍNTESE DE 1-(2,6-DICLOROFENIL)-1,3,8,8A-TETRAHIDRO-3,8-EPOXIAZIRINO[1,2-B]ISOQUINOLINO-8A-CARBOXILATOS DE METILO 8 E 9



A uma solução de isobenzofurano <1990JOC3214> (1,06 g, 9,00 mmol), recentemente preparado, em tolueno (60 mal) adicionou-se a azirina **1** <1984JCSP12189, 1985S186> (1,90 g, 7,78 mmol). Deixou-se a solução reaccional sob agitação à temperatura ambiente durante 16 horas. Evaporou-se o solvente para se obter um óleo, que se verificou ser, por ^1H RMN, uma mistura dos aductos *endo* **8** e *exo* **9** (1:1,3). Procedeu-se a uma cromatografia de flash seca (sílica; éter de petróleo - éter etílico; polaridade crescente), da qual resultaram três fracções. A primeira fracção deu origem a um sólido (1,16 g, 41%), ponto de fusão: 123-125 °C (a partir de éter etílico - éter de petróleo), que provou ser o isómero *exo* **8** por análise elementar e espectroscópica.

IV (Nujol) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ 1721, 1582, 1558 cm^{-1} .

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 3,39 (3H, s); 4,15 (1H, s); 5,78 (1H, s); 6,13 (1H, s); 7,15 (1H, t, $J = 7,8$ Hz); 7,19-7,22 (2H, m); 7,29 (2H, d, $J = 7,8$ Hz); 7,45 (2H, dd, $J = 4,8, 5,4$ Hz).

^{13}C RMN (75,5 MHz, CDCl_3) δ_{C} 48,4 (CH); 52,1 (OCH_3); 54,0 (C); 77,0 (CH); 93,3 (CH); 120,5 (CH); 121,7 (CH); 127,2 (CH); 127,6 (CH); 128,1 (CH); 128,9 (CH); 131,0 (C); 135,7 (C); 143,1 (C); 143,6 (C); 168,2 (CO).

Análise elementar calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}_3$: C, 59,7%; H, 3,6%; N, 3,9%. Determinou-se: C, 59,8%; H, 3,8%; N, 4,0%.

A segunda fracção deu origem a um sólido (0,53 g, 19%), ponto de fusão: 126-127 °C (a partir de éter etílico - éter de petróleo), que provou ser o isómero *endo* **9** por análise elementar e espectroscópica.

IV (Nujol) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ 1747, 1582, 1559 cm^{-1} .

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1,86 (1H, s); 3,63 (3H, s); 6,35 (1H, s); 6,39 (1H, s); 7,08 (1H, t, $J = 7,2$ Hz); 7,19 (2H, d, $J = 7,2$ Hz); 7,30-7,40 (3H, m); 7,45-7,55 (1H, m).

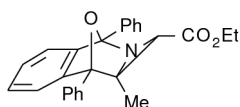
^{13}C RMN (75,5 MHz, CDCl_3) δ_{C} 52,7 (OCH_3); 54,7 (C); 59,0 (CH); 81,9 (CH); 94,8 (CH); 120,3 (CH); 120,6 (CH); 128,0 (CH); 128,5 (CH); 128,6 (CH); 128,8 (CH); 131,0 (C); 134,7 (C); 138,4 (C); 139,1 (C); 169,6 (CO).

Análise elementar calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}_3$: C, 59,7%; H, 3,6%; N, 3,9%. Determinou-se: C, 59,6%; H, 3,8%; N, 3,9%.

A terceira fracção deu origem à tetrahydroazirino[1,2-b]isoquinolina **50** (0,42 g, 14%) na forma de

um sólido, ponto de fusão: 153-155 °C, identificado por comparação do seu espectro de ¹H RMN com o espectro de uma amostra autêntica, cuja síntese está descrita mais à frente (3.1.3.1.9 Síntese de 1-(2,6-diclorofenil)-3,8-dihidroxil-1,3,8a-tetrahidroazirino[1,2-b]isoquinolina-8a-carboxilato de metilo 50).

3.1.1.3. SÍNTESE DE 3,8-DIFENIL-8A-METIL-1,3,8,8A-TETRAHIDRO-3,8-EPOXIAZIRINO[1,2-B]ISOQUINOLINO-1-CARBOXILATO DE ETILO **10**



Método 1

Dissolveu-se a azirina **5** <1996JACS8491> (0,79 g, 6,21 mmol) em tolueno seco (50 mL), e adicionou-se 1,3-difenilisobenzofurano. Aqueceu-se a mistura até refluxo e manteve-se o refluxo durante 22 horas. Depois de se evaporar o solvente obteve-se um óleo amarelo, que foi purificado por cromatografia de flash seca (sílica; éter de petróleo - éter etílico, polaridade crescente), tendo-se obtido duas fracções. A primeira fracção era constituída por 1,3-difenilisobenzofurano de partida (0,1 g, 8,5%), e a segunda fracção cristalizou originando um sólido (1,27 g, 73,5%), ponto de fusão: 139-141 °C (a partir de éter etílico - éter de petróleo) que provou ser **10** por análise elementar e espectroscópica.

IV (Nujol) $\bar{\nu}_{\max}$ 1746 cm^{-1} .

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1,29 (3H, s); 1,31 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); 3,76 (1H, s); 4,27 (2H, dq, $J = 3,0, 7,2$ Hz); 7,11 (1H, dl, $J = 6,9$ Hz); 7,22 (1H, dt, $J = 1,5, 7,5$); 7,28 (1H, dt, $J = 1,5, 7,5$ Hz); 7,37 (1H, dl, $J = 6,9$ Hz); 7,60-7,45 (6H, m); 7,81-7,74 (4H, m).

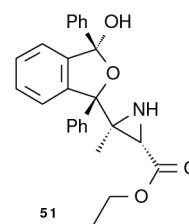
^1H RMN (300 MHz, C_6D_6) δ_{H} 0,83 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); 1,40 (3H, s); 3,90 (2H, dq, $J = 3,3, 7,2$ Hz); 3,95 (1H, s); 7,05-6,84 (3H, m); 7,25-7,05 (7H, m); 7,77 (2H, dd, $J = 1,5, 8,1$ Hz); 8,02 (2H, dd, $J = 1,5, 8,1$ Hz).

^{13}C RMN (75,5 MHz, CDCl_3) δ_{C} 11,6 (CH_3); 14,3 (CH_3); 45,6 (CH); 52,6 (C); 61,2 (CH_2); 90,6 (C); 101,5 (C); 120,7 (CH); 121,5 (CH); 127,0 (CH); 127,1 (CH); 127,5 (CH); 128,3 (CH); 128,6 (CH); 128,9 (CH); 129,1 (CH); 129,4 (CH); 132,4 (C); 133,4 (C); 145,2 (C); 148,0 (C); 168,5 (CO).

Análise elementar calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{NO}_3$: C, 78,6%; H, 5,8%; N, 3,5%. Determinou-se: C, 78,4%; H, 5,9%; N, 3,6%.

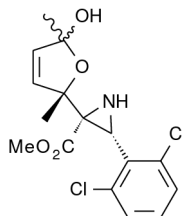
Método 2

Dissolveu-se o composto **51** (síntese descrita mais à frente) (0,51 g, 1,23 mmol) em tolueno seco (50 mL) e adicionaram-se peneiros moleculares 4Å (2,0 g). Aqueceu-se a mistura até refluxo durante 16 horas. Removeram-se os peneiros moleculares por filtração e evaporou-se o solvente para se obter um óleo.



Cristalização deste óleo originou um sólido ligeiramente amarelado (0,28 g, 55%), que por comparação espectroscópica contra uma amostra autêntica, provou ser o composto **10**.

3.1.1.4. SÍNTESE DE 3-(2,6-DICLOROFENIL)-2-(2,5-DIMETIL-5-HIDROXIL-2,5-DIHIDROFURAN-2-IL)AZIRIDINO-2-CARBOXILATO DE METILO
11



Dissolveu-se a azirina **1** <1984JCSPI2189, 1985S186> (0,50 g, 2,0 mmol) em excesso de 2,5-dimetilfurano (10 mL) recentemente destilado. Manteve-se a solução sob agitação à temperatura ambiente durante 24 horas. Evaporou-se o solvente para se obter um óleo, que por análise de ^1H RMN provou ser o composto **11**. Procedeu-se a uma cromatografia de flash seca (sílica; éter de petróleo – éter etílico, polaridade crescente) tendo-se obtido um sólido branco (0,28 g, 39%), ponto de fusão: 83,7 – 85,7 °C (a partir de éter etílico – éter de petróleo).

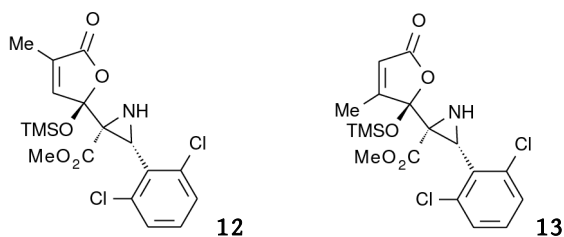
IV (Nujol) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ 3233, 1725 cm^{-1} .

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1,55 (3H, s); 1,88 (3H, s); 2,50 (1H, sl, NH); 3,58 (3H, s); 3,67 (1H, sl); 5,91 (1H, d, $J = 6,0$ Hz); 6,02 (1H, d, $J = 6,0$ Hz); 6,40 (1H, sl, OH); 7,15 (1H, t, $J = 7,5$ Hz); 7,30 (2H, d, $J = 7,5$ Hz).

^{13}C RMN (75,5 MHz, CDCl_3) δ_{C} 24,1 (CH_3); 26,0 (CH_3); 42,7 (CH); 48,6 (C); 52,7 (OCH_3); 87,6 (C); 108,1 (C); 128,5 (CH); 129,2 (CH); 131,5 (CH); 131,6 (C); 134,1 (CH); 135,6 (C); 169,6 (CO).

Análise elementar calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NO}_4$: C, 53,7%; H, 4,8%; N, 3,9%. Determinou-se: C, 53,7%; H, 4,7%; N, 4,0%.

3.1.1.5. SÍNTESE DE 3-(2,6-DICLOROFENIL)-2-(4-METIL-5-OXO-2-TRIMETILSILILOXI-2,5-DIHDROFURAN-2-IL)AZIRIDINO-2-CARBOXILATO DE ETILO 12 E DE 3-(2,6-DICLOROFENIL)-2-(3-METIL-5-OXO-2-TRIMETILSILILOXI-2,5-DIHDROFURAN-2-IL)AZIRIDINO-2-CARBOXILATO DE ETILO 13



Dissolveu-se o 2,5-bis(trimetilsililoxi)-3-metilfurano <1980TL3423> (1,33 g, 5,14 mmol) em éter etílico seco (15 mL) e adicionou-se a azirina **1** <1984JCSPI2189, 1985S186> (1,0 g, 4,11 mmol). Deixou-se a solução sob agitação à temperatura ambiente durante 18 horas. Evaporou-se o solvente para se obter um óleo, que por análise de ^1H RMN provou ser uma mistura de dois compostos na proporção de 1:2. Procedeu-se a uma cromatografia de flash seca (sílica; éter de petróleo – éter etílico, polaridade crescente) para separar os compostos, tendo-se obtido três fracções. A primeira fracção era o composto **12** (0,24 g, 14%) na forma de um sólido, ponto de fusão: 113-114 °C (a partir de éter etílico – éter de petróleo).

IV (Nujol) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ 3280, 1767, 1726, 1561 cm^{-1} .

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 0,16 (9H, s); 1,96 (3H, s); 3,26 (1H, s); 3,50 (3H, s); 7,14 (1H, t, $J = 7,8$ Hz); 7,25 (2H, d, $J = 7,8$ Hz); 7,46 (1H, s).

^{13}C RMN (75,5 MHz, CDCl_3) δ_{C} 1,2 (CH_3); 10,2 (CH_3); 41,6 (CH); 50,4 (C); 52,6 (OCH_3); 103,3 (C); 128,4 (CH); 129,3 (CH); 130,6 (C); 131,0 (C); 135,7 (C); 148,2 (CH); 168,3 (CO); 171,1 (CO).

Análise elementar calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{NO}_5\text{Si}$: C, 50,2%; H, 4,9%; N, 3,2%. Determinou-se: C, 49,9%; H, 5,0%; N, 3,4%.

A segunda fracção (0,62 g, 35%) consistia numa mistura dos compostos **12** e **13**.

A terceira fracção (0,20 g, 11%) era o composto **13**, na forma de um óleo.

IV (Nujol) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ 3326, 1777, 1749, 1736 cm^{-1} .

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 0,22 (9H, s); 2,07 (3H, d, $J = 1,5$ Hz); 3,39 (3H, s); 3,69 (1H, s); 5,91 (1H, d, $J = 1,5$ Hz); 7,13 (1H, t, $J = 6,9$ Hz); 7,25 (2H, d, $J = 6,9$ Hz).

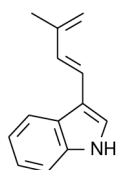
^{13}C RMN (75,5 MHz, CDCl_3) δ_{C} 0,9 (CH_3); 12,9 (CH_3); 39,5 (CH); 47,2 (C); 52,8 (OCH_3); 104,3 (C); 119,0 (CH); 128,3 (CH); 129,3 (CH); 130,2 (C); 135,7 (C); 166,4 (C); 167,5 (CO); 170,2 (CO).

Análise de massa de baixa resolução: m/z calculada para $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{NO}_5$ [M-TMS] $^+$: 357,1689. Determinou-se (FAB): 357,9904.

3.1.2. REACÇÕES DE AZIRINAS COM 1,3-BUTADIENOS

3.1.2.1. SÍNTESE DE 1,3-BUTADIENOS

3.1.2.1.1. SÍNTESE DE 3-(3-METILBUTA-1,3-DIENIL)-1H-INDOL 21a



i) Obtenção de 4-(1H-indol-3-il)but-3-en-2-ona 20a

A uma solução de indol-3-carboxialdeído (1,45 g, 10 mmol) em tolueno seco (25 mL) adicionou-se 1-(trifenilfosforanilideno)-propan-2-ona (3,18 g, 10 mmol) sólida e colocou-se a solução em refluxo durante 24 horas. Evaporou-se o solvente e o óleo residual foi submetido a uma cromatografia de flash seca (sílica; éter de petróleo – acetato de etilo, 125:75 mL). A 4-(1H-indol-3-il)but-3-en-2-ona **20 a** assim obtida foi utilizada directamente sem qualquer outro tratamento no passo seguinte.

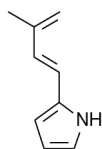
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} (*inter alia*) 2,39 (3H, s); 6,80 (1H, d, $J = 16,2$ Hz); 7,80 (1H, d, $J = 16,2$ Hz); 7,93 (1H, ql, $J = 3$ Hz); 9,65 (1H, sl, NH).

ii) Obtenção de 3-(3-metilbuta-1,3-dienil)-1H-indol 21a

A uma suspensão de brometo de metiltrifenilfosfónio (4,11 g, 11,5 mmol) em THF seco (100 mL) adicionou-se lentamente à temperatura ambiente uma solução de *tert*-butillítio em THF (1,5 M, 7,67 mL, 11,5 mmol). A solução foi arrefecida num banho de acetona/ CO_2 e adicionado gota-a-gota o composto **20 a**, preparado anteriormente, dissolvido em de THF seco (40 mL). Retirou-se o banho e deixou-se a mistura reaccional sob agitação à temperatura ambiente durante 17 horas. Adicionou-se água (100 mL) e extraiu-se a mistura reaccional com DCM (4 x 50 mL). Secou-se a fase orgânica combinada com MgSO_4 e evaporou-se o solvente. Procedeu-se a uma cromatografia de flash seca (sílica; éter de petróleo – acetato de etilo, polaridade crescente) tendo sido obtido o composto **21 a** (0,53 g, 30%) sob a forma de um sólido. O espectro de ^1H RMN deste composto está de acordo com dados publicados anteriormente <1985JCSCC48>.

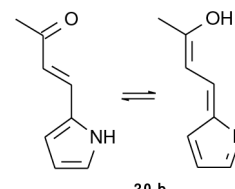
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 2,02 (3H, s); 4,99 (1H, s); 5,07 (1H, s); 6,77 (1H, d, $J = 16,5$ Hz); 6,96 (1H, d, $J = 16,5$ Hz); 7,16-7,28 (2H, m); 7,32 (1H, d, $J = 2,7$ Hz); 7,39 (1H, d, $J = 7,2$ Hz); 7,94 (1H, d, $J = 6,9$ Hz); 8,16 (1H, sl, NH).

3.1.2.1.2. SÍNTESE DE 2-(3-METILBUTA-1,3-DIENIL)-1H-PIRROL 21b



i) Obtenção de 4-(1H-pirrol-2-il)but-3-en-2-ona 20 b

A uma solução de pirrol-2-carboxialdeído (0,30 g, 3,14 mmol) em tolueno seco (40 mL) adicionou-se 1-(trifenilfosforanilideno)-propan-2-ona (1,00 g, 3,14 mmol) e colocou-se a solução em refluxo durante 18 horas. Evaporou-se o solvente e efectuou-se uma cromatografia de flash seca (sílica; éter de petróleo: acetato de etilo, 125:75 mL). Foi obtida a 4-(1H-pirrol-2-il)but-3-en-2-ona **20 b** (0,32 g, 2,34 mmol, 75%) na forma de uma mistura de dois tautómeros, que foi utilizado directamente sem qualquer outro tratamento no passo seguinte.



^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} – tautómero maioritário – 2,34 (3H, s); 6,30-6,33 (1H, m); 6,38 (1H, d, $J = 16,2$ Hz); 6,60-6,63 (1H, m); 6,97-7,00 (1H, m); 7,42 (1H, d, $J = 16,2$ Hz); 9,11 (1H, sl, NH).

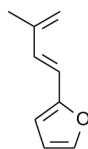
tautómero minoritário – 2,33 (3H, s); 5,95 (1H, d, $J = 12,3$ Hz); 6,30-6,33 (1H, m); 6,58-6,60 (1H, m); 6,65 (1H, d, $J = 12,3$ Hz); 7,00-7,05 (1H, m).

ii) Obtenção de 2-(3-metilbuta-1,3-dienil)-1H-pirrol 21b

Suspendeu-se o brometo de metiltrifenilfosfónio (1,24 g, 3,46 mmol) em THF seco (50 mL) e adicionou-se lentamente, sob agitação, uma solução de butil-lítio em éter etílico (2,2M, 1,57 mL, 3,46 mmol). Decorridos 10 minutos adicionou-se gota-a-gota uma solução de **20 b** (0,39 g, 2,88 mmol) dissolvido em THF seco (25 mL). Deixou-se a solução sob agitação magnética, à temperatura ambiente, durante 20 horas. Adicionaram-se 100 mL de água, extraiu-se a fase aquosa resultante com DCM (4 x 50 mL). Secou-se a fase orgânica combinada com MgSO_4 e o solvente foi evaporado. Obteve-se um óleo. Procedeu-se a uma cromatografia de flash seca (sílica; éter de petróleo – éter etílico, polaridade crescente). Obteve-se o composto pretendido na forma de óleo (0,30 g, 2,20 mmol, 79%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1,94 (3H, t, $J = 0,6$ Hz); 4,97-4,99 (1H, m); 5,01 (1H, sl); 6,23 (1H, q, $J = 3,0$ Hz); 6,28 (1H, m); 6,41 (1H, d, $J = 16,5$ Hz); 6,45 (1H, d, $J = 16,5$ Hz); 6,79 (1H, m); 8,27 (1H, sl, NH).

3.1.2.1.3. SÍNTESE DE 2-(3-METILBUTA-1,3-DIENIL)FURANO 21c



i) Obtenção de 4-(furan-2-il)but-3-en-2-ona 20c

A uma solução de 2-furfuraldeído (0,73 g, 0,63 mL, 7,6 mmol) em tolueno seco (15 mL) adicionou-se 1-(trifenilfosforanilideno)-propan-2-ona (2,42 g, 7,6 mmol) e colocou-se a solução em refluxo durante 48 horas. Evaporou-se o solvente e obteve-se um óleo que foi submetido a cromatografia de flash seca (sílica; éter de petróleo: acetato de etilo, 125:75 mL). Foi obtida a 4-(furan-2-il)but-3-en-2-ona **20 c** na forma de um sólido (0,98 g, 7,20 mmol, 95%). A enona **20 b** foi utilizada sem qualquer tratamento no passo seguinte.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 2,34 (3H, s); 6,50 (1H, dd, $J = 1,8, 3,3$ Hz); 6,63 (1H, d, $J = 15,9$ Hz); 6,68 (1H, d, $J = 3,3$ Hz); 7,29 (1H, d, $J = 15,9$ Hz); 7,51 (1H, d, $J = 1,8$ Hz).

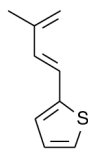
ii) Obtenção de 2-(3-metilbuta-1,3-dienil)furano 21c

Suspendeu-se o brometo de metiltrifenilfosfônio (2,71 g, 7,6 mmol) em THF seco (75 mL) e adicionou-se lentamente uma solução de *tert*-butillítio em ciclohexano (2M, 3,8 mL, 7,6 mmol). Adicionou-se gota-a-gota a enona **20 c** (0,87 g, 6,3 mmol) dissolvida em 40 mL de THF seco e deixou-se a solução sob agitação à temperatura ambiente durante 5 horas. Adicionaram-se 100 mL de água e extraiu-se a mistura com 100 mL de DCM. Extraíu-se novamente a fase aquosa resultante com DCM (2 x 50 mL). Secou-se a fase orgânica combinada com MgSO_4 e evaporou-se o solvente. Obteve-se um óleo que foi submetido a cromatografia de flash seca (sílica; éter de petróleo – éter etílico, polaridade crescente), tendo-se obtido o dieno **21 c** (0,55 g, 65%) na forma de um óleo.

IV (Nujol) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ 1721, 1666, 1611 cm^{-1} .

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1,93 (3H, dd, $J = 0,9, 1,2$ Hz); 5,06 (1H, s); 5,12 (1H, t, $J = 0,9$ Hz); 6,29 (1H, d, $J = 3,0$ Hz); 6,35 (1H, d, $J = 16,2$ Hz); 6,40 (1H, dd, $J = 1,8, 3,3$ Hz); 6,82 (1H, d, $J = 16,2$ Hz); 7,36 (1H, dd, $J = 1,8, 3,0$ Hz).

3.1.2.1.4. SÍNTESE DE 2-(3-METILBUTA-1,3-DIENIL)TIOFENO 21d



i) Obtenção de 4-(tien-2-il)but-3-en-2-ona 20d

Suspendeu-se a 1-(trifenilfosforanilideno)-propan-2-ona (6,37 g, 20 mmol) de tolueno seco (50mL) e deixou-se sob agitação vigorosa até se formar uma suspensão fina. Adicionou-se então tiofeno-2-carboxialdeído (2,00 mL, 2,24 g, 20 mmol) e colocou-se a mistura reaccional em refluxo durante 6 horas. Evaporou-se o solvente. Obteve-se uma massa sólida que foi submetido a uma cromatografia de flash seca (sílica; éter de petróleo – acetato de etilo, 125:75 mL). Obteve-se a 4-(tien-2-il)but-3-en-2-ona **20 d** sob a forma de um óleo (2,90 g, 19,0 mmol, 95,0%). Este óleo foi utilizado no passo seguinte sem qualquer tratamento adicional.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 2,35 (3H, s); 6,54 (1H, d, $J = 16,2$ Hz); 7,08 (1H, dd, $J = 3,9, 5,1$ Hz); 7,30 (1H, dt, $J = 0,6, 3,6$ Hz); 7,41 (1H, dt, $J = 0,9, 5,1$ Hz); 7,64 (1H, d, $J = 16,2$ Hz).

ii) Obtenção de 2-(3-metilbuta-1,3-dienil)tiofeno 21d

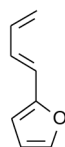
Dissolveu-se o brometo de metiltrifenilfosfónio (4,07 g, 11,4 mmol) em THF seco (100 mL) e adicionou-se lentamente uma solução de butil-lítio em éter etílico (2M, 5,7 mL, 11,4 mmol). A esta solução adicionou-se então gota-a-gota a enona **20 d** (1,45 g, 9,50 mmol) dissolvida em THF seco (50 mL). A solução ficou sob agitação, à temperatura ambiente, durante 18 horas. Adicionou-se água (100 mL) e extraiu-se a mistura com DCM (4x50 mL). Secou-se a fase orgânica combinada com MgSO_4 . Evaporou-se o solvente e obteve-se um óleo que foi submetido a cromatografia de flash seca (sílica; éter de petróleo – éter etílico, polaridade crescente). Obteve-se o dieno **21 d** (1,35 g, 95%) sob a forma de um óleo.

IV (Nujol) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ 1782, 1621, 1603 cm^{-1} .

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1,95 (3H, s); 5,06 (1H, s), 5,10 (1H, s); 6,66 (1H, d, $J = 15,9$ Hz); 6,73 (1H, d, $J = 15,9$ Hz); 6,96-7,02 (2H, m); 7,17 (1H, d, $J = 4,8$ Hz).

^{13}C RMN (75,5 MHz, CDCl_3) δ_{C} 18,4 (CH_3); 117,2 (CH_2); 121,8 (CH); 124,1 (CH); 125,8 (CH); 127,5 (CH); 131,4 (CH); 141,6 (C); 142,9 (C).

3.1.2.1.5. SÍNTESE DE 2(BUTA-1,3-DIENIL)FURANO 21e



i) Obtenção de 3-(furan-2-il)acrilaldeído 20e

Dissolveu-se o (trifenilfosforanilideno)acetaldeído (3,04 g, 10 mmol) em tolueno seco (25 mL) e adicionou-se o 2-furfuraldeído (2,48 mL, 2,88 g, 30 mmol). Colocou-se a mistura em refluxo durante 6 horas. Evaporou-se o solvente para se obter um óleo. Procedeu-se a uma cromatografia de flash seca (sílica; éter de petróleo – acetato de etilo, 125:75 mL) para se purificar o composto obtido. O 3-(furan-2-il)acrilaldeído **20 e** assim obtido (0,50 g, 41 %) foi utilizado no passo seguinte sem qualquer outro tratamento.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 6,52-6,56 (1H, m); 6,60 (1H, dd, $J = 8,1, 15,9$ Hz); 7,23 (1H, d, $J = 15,9$ Hz); 7,58 (1H, m); 9,63 (1H, d, $J = 8,1$ Hz).

ii) Obtenção de 2(buta-1,3-dienil)furano 21e

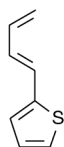
Dissolveu-se o brometo de metiltrifenilfosfônio (1,75 g, 4,91 mmol) em THF seco (50 mL) e adicionou-se lentamente uma solução de butil-lítio em éter etílico (2M, 2,46 mL, 4,91 mmol). Decorridos 10 minutos adicionou-se o composto **20 e** (0,50 g, 4,09 mmol) dissolvido em THF seco (25 mL) e deixou-se a solução sob agitação, à temperatura ambiente, durante 18 horas. Adicionou-se água (50 mL) e extraiu-se a mistura DCM (3x50 mL). Secou-se a fase orgânica combinada com MgSO_4 . Evaporou-se o solvente obtendo-se uma massa sólida que foi submetida a cromatografia de flash seca (sílica; éter de petróleo: acetato de etilo, 125:75 mL). Foi obtido o composto **21 e** sob a forma de um óleo (0,27 g, 55%).

IV (Nujol) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ 1726, 1679, 1613 cm^{-1} .

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 5,18 (1H, dt, $J = 0,6, 10,8$ Hz); 5,35 (1H, dt, $J = 0,6, 17,1$ Hz); 6,29 (1H, d, $J = 3,3$ Hz); 6,34-6,41 (2H, m); 6,43-6,53 (1H, m); 6,73 (1H, dd, $J = 10,8, 15,6$ Hz); 7,38 (1H, d, $J = 1,8$ Hz).

^{13}C RMN (75,5 MHz, CDCl_3) δ_{C} 108,5 (CH); 111,5 (CH); 117,7 (CH_2); 120,4 (CH); 128,2 (CH); 136,7 (CH); 142,1 (CH); 152,9 (C).

3.1.2.1.6. SÍNTESE DE 2-(BUTA-1,3-DIENIL)TIOFENO 21f



i) Obtenção de 3-(tien-2-il)acrilaldeído 20f

Dissolveu-se o (trifenilfosforanilideno)acetaldeído (3,04 g, 10 mmol) em tolueno seco (25 mL) e adicionou-se o tiofeno-2-carboxaldeído (1,0 mL, 1,12 g, 10 mmol) e colocou-se a solução em refluxo. Decorridas 17 horas verificou-se por ^1H RMN de uma amostra que mistura a reaccional já não continha (trifenilfosforanilideno)acetaldeído, mas ainda era possível observar a presença de tiofeno-2-carboxaldeído. Adicionou-se uma nova porção de (trifenilfosforanilideno)acetaldeído (1,0 g, 3,3 mmol) e colocou-se a solução em refluxo por mais 17 horas. Evaporou-se o solvente e procedeu-se a uma cromatografia de flash seca (sílica; éter de petróleo – éter etílico, polaridade crescente) para separar os compostos obtidos. Obtiveram-se 4 fracções.

A primeira fracção (0,16 g) mostrou ser o tiofeno-2-carboxaldeído de partida.

A segunda fracção (0,50 g, 3,6 mmol, 36%) mostrou ser o 3-(tien-2-il)acrilaldeído **20 f** pretendido na forma de um óleo.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 6,53 (1H, dd, $J = 7,5, 15,6$ Hz); 7,13 (1H, dd, $J = 3,6, 5,1$ Hz); 7,37 (1H, dd, $J = 0,3, 5,1$ Hz); 7,52 (1H, d, $J = 5,1$ Hz); 7,60 (1H, d, $J = 15,6$ Hz); 9,64 (1H, d, $J = 7,5$ Hz).

A terceira fracção (0,18 g) era uma mistura do composto **20 f** e do composto **23** (esquema 2.10 do capítulo 2 – Discussão de resultados).

A quarta fracção (0,10 g) era constituída pelo 5-(tien-2-il)penta-2,4-dienal **23**.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 6,24 (1H, dd, $J = 8,1, 15,0$ Hz); 6,80 (1H, dd, $J = 11,1, 15,3$ Hz); 7,06 (1H, dd, $J = 3,6, 5,1$ Hz); 7,12-7,22 (2H, m); 7,24 (1H, d, $J = 11,1$ Hz); 7,37 (1H, d, $J = 5,1$ Hz); 9,61 (1H, d, $J = 8,1$ Hz).

ii) Obtenção de 2-(buta-1,3-dienil)tiofeno 21f

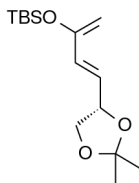
Dissolveu-se o brometo de metiltrifenilfosfónio (1,54 g, 4,32 mmol) em THF seco (50 mL) e adicionou-se lentamente uma solução de *tert*-butil-lítio em ciclohexano (2M, 2,16 mL, 4,32 mmol). Colocou-se a solução num banho de acetona/ CO_2 e adicionou-se gota-a-gota o enal **20 f** (0,50 g, 3,6 mmol) obtido no passo anterior, dissolvido em THF seco (25 mL). Retirou-se o banho refrigerante e deixou-se a solução sob agitação à temperatura ambiente durante 17 horas. Adicionou-se água (50 mL) e extraiu-se a mistura com DCM (3x50 mL). Secou-se a fase orgânica combinada com MgSO_4 . Evaporou-se o solvente para se obter um sólido que foi submetido a uma cromatografia de flash seca (sílica; éter de petróleo: acetato de etilo, 125:75 mL). Foi obtido o dieno **21 f** (0,35 g, 2,57 mmol, 71%) sob a forma de um óleo.

IV (Nujol) $\bar{\nu}_{\max}$ 1792, 1625, 1599 cm^{-1} .

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 5,16 (1H, dd, $J = 1,5, 9,9$ Hz); 5,32 (1H, dd, $J = 1,5, 16,5$ Hz); 6,45 (1H, dt, $J = 9,9, 16,5$ Hz); 6,56-6,74 (2H, m); 6,96-7,02 (2H, m); 7,14-7,20 (1H, m).

^{13}C RMN (75,5 MHz, CDCl_3) δ_{C} 117,5 (CH_2); 124,4 (CH); 125,7 (CH); 126,0 (CH); 127,5 (CH); 129,3 (CH); 136,6 (CH); 142,4 (C).

3.1.2.1.7. SÍNTESE DE *E*-(2*S*)-*tert*-BUTIL(4-(2,2-DIMETIL-1,3-DIOXOLAN-4-IL)BUTA-1,3-DIEN-2-ILOXI)DIMETILSILANO 24 <2005JOC2820>



i) Obtenção de (S)-4-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)but-3-en-2-ona 26

Dissolveu-se o (R)-(+)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxaldeído **25** <1992TL3603> (1,50 g, 11,50 mmol) em DCM seco (50 mL) e adicionou-se 1-(trifenilfosforanilideno)-propan-2-ona (1,83 g, 5,75 mmol). Deixou-se a solução sob agitação à temperatura ambiente durante 3,5 dias. Evaporou-se o solvente. Obteve-se uma massa sólida, que foi submetida a uma cromatografia de flash seca (sílica; éter de petróleo – éter etílico, polaridade crescente) tendo-se obtido o composto **26** (0,53 g, 54%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1,39 (3H, s); 1,44 (3H, s); 2,27 (3H, s); 3,67 (1H, dd, $J = 7,2, 8,1$ Hz); 4,18 (1H, dd, $J = 6,6, 7,5$ Hz); 4,66 (1H, dq, $J = 1,5, 6,9$ Hz); 6,30 (1H, dd, $J = 1,5, 16,2$ Hz); 6,68 (1H, dd, $J = 1,5, 16,2$ Hz).

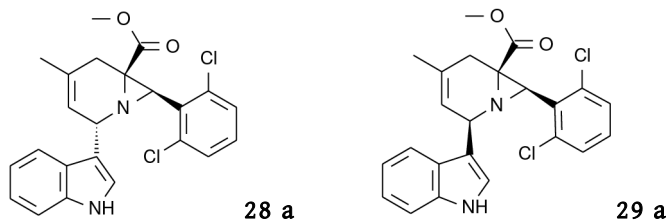
ii) Obtenção de *E*-(2*S*)-*tert*-butil(4-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)buta-1,3-dien-2-iloxi)dimetilsilano 24

Dissolveu-se a (S)-4-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)but-3-en-2-ona **26** (185 mg, 1,08 mmol) em éter etílico seco (20 mL). Colocou-se a solução num banho de gelo e adicionou-se trietilamina (0,182 mL, 1,30 mmol) e triflato de TBDMS (0,274 mL, 1,19 mmol). Deixou-se a mistura reaccional sob agitação, em banho de gelo, durante 1 hora. Adicionou-se então solução aquosa saturada de NaHCO_3 (50 mL). Extraíu-se a fase aquosa com éter etílico (5 x 30 mL). Lavou-se a fase orgânica combinada com solução aquosa saturada de NaCl (100 mL). Secou-se com MgSO_4 e evaporou-se o solvente. Obteve-se um óleo que foi identificado como sendo **24** após análise de ^1H RMN. O espectro de ^1H RMN corresponde ao que foi publicado na literatura para este composto <2005JOC2820>.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 0,18 (6H, s); 0,97 (9H, s); 1,40 (3H, s); 1,44 (3H, s); 3,60 (1H, t, $J = 8,1$ Hz); 4,11 (1H, dd, $J = 6,3, 7,1$ Hz); 4,33 (1H, d, $J = 1,8$ Hz); 4,58 (1H, dq, $J = 0,9, 7,5$ Hz); 5,93 (1H, dd, $J = 7,2, 15,3$ Hz); 6,15 (1H, dd, $J = 0,9, 15,3$ Hz).

3.1.2.2. SÍNTESE DOS ADUCTOS

3.1.2.2.1. SÍNTESE DE 7-(2,6-DICLOROFENIL)-2-(1H-INDOL-3-IL)-4-METIL-1-AZA-BICICLO[4.1.0]HEPT-3-ENO-6-CARBOXILATO DE METILO **28a** E **29a**



Dissolveu-se o dieno **21 a** (0,17 g, 0,93 mmol) em DCM seco (10 mL) e adicionou-se a azirina 1 <1984JCSPI2189, 1985S186> (0,23 g, 0,93 mmol). Deixou-se a solução sob agitação, à temperatura ambiente, durante 24 horas. Evaporou-se o solvente para se obter uma massa sólida (0,42 g), que por ^1H RMN provou ser o composto **29 a** essencialmente puro. Por cristalização o produto **29 a** transformou-se em **28 a**. Este novo composto, **28 a**, deu origem ao composto original **29 a** quando em solução de CDCl_3 em 24 horas, não se tendo registado nenhuma alteração decorridos mais 3 dias.

Composto **28a**

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1,95 (3H, s); 2,93 (1H, dd, $J = 0,9, 18,6$ Hz); 3,12 (1H, d, $J = 18,6$ Hz); 3,37 (3H, s); 3,67 (1H, s); 5,41 (1H, s); 5,56 (1H, s); 6,91 (1H, t, $J = 7,8$ Hz); 7,05-7,25 (4H, m); 7,25-7,35 (2H, m); 7,72 (1H, d, $J = 8,1$ Hz); 8,46 (1H, sl, NH).

^{13}C RMN (75,5 MHz, CDCl_3) δ_{C} 23,2 (CH_3); 27,3 (CH_2); 42,6 (CH); 46,8 (C); 51,9 (OCH_3); 53,2 (CH); 111,1 (CH); 116,6 (C); 119,2 (CH); 119,4 (CH); 119,7 (CH); 121,6 (CH); 124,0 (CH); 127,7 (CH); 128,0 (CH); 128,7 (C); 131,2 (C); 132,0 (C); 135,7 (C); 136,1 (C); 171,3 (CO).

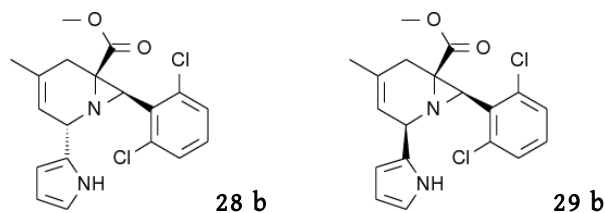
Composto **29a**

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1,85 (3H, s); 2,92 (2H, s); 3,39 (3H, s); 3,43 (1H, s); 5,43 (1H, d, $J = 5,1$ Hz); 5,72 (1H, dd, $J = 1,2, 5,1$ Hz); 6,94 (1H, dd, $J = 0,9, 2,7$ Hz); 7,08-7,25 (4H, m); 7,27-7,34 (2H, m); 7,82 (1H, m); 8,24 (1H, sl, NH).

^{13}C RMN (75,5 MHz, CDCl_3) δ_{C} 23,3 (CH_3); 27,2 (CH_2); 43,1 (CH); 45,9 (C); 52,0 (OCH_3); 54,0 (CH); 111,2 (CH); 117,8 (C); 118,6 (CH); 119,2 (CH); 119,6 (CH); 121,6 (CH); 121,7 (CH); 126,1 (C); 128,0 (CH); 128,3 (CH); 129,2 (C); 133,5 (C); 136,1 (C); 136,5 (C); 172,0 (CO).

Análise de massa de alta resolução: m/z calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 427,0979. Determinou-se (ESI-TOF): 427,0958.

3.1.2.2.2. SÍNTESE DE 7-(2,6-DICLOROFENIL)-2-(1H-PIRROL-2-IL)-4-METIL-1-AZA-BICICLO[4.1.0]HEPT-3-ENO-6-CARBOXILATO DE METILO **28b** E **29b**



Dissolveu-se o dieno **21 b** (0,10 g, 0,75 mmol) em DCM seco (10 mL) e adicionou-se a azirina **1** <1984JCSPI2189, 1985S186> (0,18 g, 0,75 mmol). Deixou-se então a solução sob agitação, à temperatura ambiente, durante 36 horas. Evaporou-se o solvente para se obter uma massa sólida, que por RMN mostrou ser o composto **29 b**. Após algumas tentativas de recristalização o composto **29 b** transformou-se em **28 b**. quando em solução de CDCl_3 o composto **28 b** transforma-se em **29 b** ao fim de 48 horas, não se observando mais alterações ao fim de 7 dias.

Composto **28b**

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1,90 (3H, sl); 2,83 (1H, dl, $J = 18,3$ Hz); 3,03 (1H, d, $J = 18,3$ Hz); 3,36 (3H, s); 3,44 (1H, s); 5,07 (1H, sl); 5,50 (1H, sl); 6,07 (1H, sl); 6,13 (1H, sl); 6,75 (1H, m); 7,00 (1H, t, $J = 7,5$ Hz); 7,14 (2H, d, $J = 7,5$ Hz); 8,92 (1H, sl, NH).

^{13}C RMN (75,5 MHz, CDCl_3) δ_{C} 23,3 (CH_3); 27,4 (CH_2); 41,3 (CH); 46,8 (C); 52,0 (OCH_3); 53,7 (CH); 107,1 (CH); 108,1 (CH); 117,0 (CH); 117,5 (CH); 128,0 (CH); 128,2 (CH); 131,7 (C); 131,9 (C); 132,7 (C); 135,6 (C); 170,9 (CO).

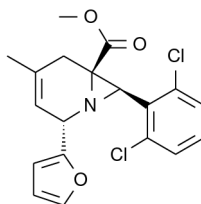
Composto **29b**

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1,86 (3H, s); 2,74 (1H, d, $J = 18,0$ Hz); 2,83 (1H, dd, $J = 1,8, 18,0$ Hz); 3,30 (1H, s); 3,46 (3H, s); 5,12 (1H, sl); 5,69 (1H, sl); 5,93 (1H, m); 6,14 (1H, dd, $J = 2,7, 6,0$ Hz); 6,76 (1H, dd, $J = 2,4, 3,9$ Hz); 7,14 (1H, t, $J = 8,1$ Hz); 7,30 (2H, d, $J = 8,1$ Hz); 9,06 (1H, sl, NH).

^{13}C RMN (75,5 MHz, CDCl_3) δ_{C} 23,4 (CH_3); 26,8 (CH_2); 43,3 (CH); 45,9 (C); 52,1 (OCH_3); 53,8 (CH); 104,4 (CH); 108,0 (CH); 116,1 (CH); 117,0 (CH); 128,1 (CH); 128,4 (CH); 130,4 (C); 132,8 (C); 132,9 (C); 136,0 (C); 171,0 (CO).

Análise elementar calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$: C, 60,5%; H, 4,8%; N, 7,4%. Determinou-se: C, 60,6%; H, 4,8%; N, 7,4%.

3.1.2.2.3. SÍNTESE DE 7-(2,6-DICLOROFENIL)-2-(FURAN-2-IL)-4-METIL-1-AZA-BICICLO[4.1.0]HEPT-3-ENO-6-CARBOXILATO DE METILO 28c



Dissolveu-se o dieno **21 c** (0,55 g, 4,10 mmol) em DCM (15 mL) e adicionou-se a azirina **1** <1984JCSPI2189, 1985S186> (1,00 g, 4,10 mmol). Deixou-se a solução em agitação à temperatura ambiente durante 24 horas. Evaporou-se o solvente para se obter um óleo, que por análise da ^1H RMN provou ser o composto **28 c**. Efectuou-se uma cromatografia de flash seca (sílica; éter de petróleo – éter etílico, polaridade crescente), tendo-se obtido o composto **28 c** (0,29g; 19 %) sob a forma de um sólido, ponto de fusão: 131,0-131,5 °C (a partir de éter etílico – éter de petróleo).

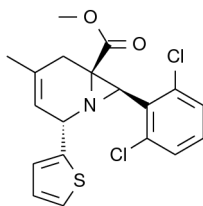
IV (Nujol) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ 1716 cm^{-1} .

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1,89 (3H, s); 2,84 (1H, dsxt, $J = 1,5, 18,3$ Hz); 3,02 (1H, d, $J = 18,3$ Hz); 3,36 (3H, s); 3,61 (1H, s); 5,11 (1H, s); 5,33 (1H, s); 6,33 (2H, m); 7,02 (1H, t, $J = 8,1$ Hz); 7,16 (2H, d, $J = 8,1$ Hz); 7,38 (1H, s).

^{13}C RMN (75,5 MHz, CDCl_3) δ_{C} 23,2 (CH_3); 27,2 (CH_2); 41,7 (CH); 45,8 (C); 52,0 (OCH_3); 53,7 (CH); 108,1 (CH); 110,2 (CH); 115,9 (CH); 127,9 (CH); 128,1 (CH); 132,1 (C); 132,5 (C); 135,6 (C); 141,8 (CH); 154,3 (C); 171,0 (CO).

Análise elementar calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NO}_3$: C, 60,3%; H, 4,5%; N, 3,7%. Determinou-se: C, 60,2%; H, 4,5%; N, 3,8%.

3.1.2.2.4. SÍNTESE DE 7-(2,6-DICLOROFENIL)-4-METIL-2-(TIEN-2-IL)-1-AZA-BICICLO[4.1.0]HEPT-3-ENO-6-CARBOXILATO DE METILO 28d



Dissolveu-se o dieno **21 d** (0,50 g, 3,33 mmol) em DCM (15 mL) e adicionou-se a azirina **1** <1984JCSPI2189, 1985S186> (0,73 g, 3,00 mmol). Deixou-se a solução em agitação à temperatura ambiente durante 3,5 dias. Evaporou-se o solvente para se obter um óleo (1,18 g, 99%) que por análise de ^1H RMN provou ser o composto **28 d** essencialmente puro. Cristalização de uma amostra deste óleo deu origem a um sólido branco, ponto de fusão: 126,5-127,5 °C (a partir de éter etílico – éter de petróleo).

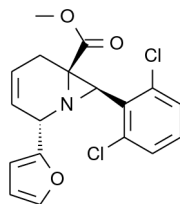
IV (Nujol) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ 1720, 1679 cm^{-1} .

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1,88 (3H, s); 2,83 (1H, d, $J = 18,3$ Hz); 3,04 (1H, d, $J = 18,3$ Hz); 3,37 (3H, s); 3,59 (1H, s); 5,38 (2H, s); 6,96-7,04 (2H, m); 7,11-7,19 (3H, m); 7,22-7,28 (1H, m).

^{13}C RMN (75,5 MHz, CDCl_3) δ_{C} 23,2 (CH_3); 27,1 (CH_2); 41,9 (CH); 47,2 (C); 52,1 (OCH_3); 55,5 (CH); 118,5 (CH); 125,0 (CH); 126,4 (CH); 126,9 (CH); 127,9 (CH); 128,3 (CH); 131,6 (C); 131,9 (C); 137,8 (C); 144,8 (C); 170,7 (CO).

Análise elementar calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NO}_2\text{S}$: C, 57,9%; H, 4,3%; N, 3,6%; S, 8,1%. Determinou-se: C, 58,0%; H, 4,5%; N, 3,6%; S, 7,7%.

3.1.2.2.5. SÍNTESE DE 7-(2,6-DICLOROFENIL)-2-(FURAN-2-IL)-1-AZA-BICICLO[4.1.0]HEPT-3-ENO-6-CARBOXILATO DE METILO **28e**



Dissolveu-se o dieno **21 e** (0,21 g, 1,75 mmol) em DCM seco (15 mL), adicionou-se a azirina **1** <1984JCSPI2189, 1985S186> (0,38 g, 1,57 mmol) e colocou-se a solução sob agitação, à temperatura ambiente, durante 6 dias. Evaporou-se o solvente e dissolveu-se o produto obtido em éter etílico. Filtrou-se a suspensão entretanto formada sob uma camada de celite, evaporou-se o solvente para se obter um óleo (0,54 g, 94%), que por ^1H RMN provou ser o composto **28 e** essencialmente puro. Cristalização (éter etílico – éter de petróleo) de uma amostra deu origem a um sólido branco, ponto de fusão: 131-133 °C (a partir de éter etílico – éter de petróleo).

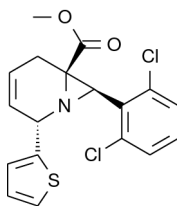
IV (Nujol) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ 1725 cm^{-1} .

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 2,90 (1H, dq, $J = 3,3, 18,9$ Hz); 3,14 (1H, dd, $J = 6,3, 18,9$ Hz); 3,36 (3H, s); 3,73 (1H, s); 5,12 (1H, sl); 5,62 (1H, dl, $J = 10,2$ Hz); 6,00-6,08 (1H, m); 6,30-6,40 (2H, m); 7,02 (1H, t, $J = 7,5$ Hz); 7,16 (2H, d, $J = 7,5$ Hz); 7,38 (1H, s).

^{13}C RMN (75,5 MHz, CDCl_3) δ_{C} 22,4 (CH_2); 41,5 (CH); 45,0 (C); 52,1 (OCH_3); 52,8 (CH); 108,3 (CH); 110,3 (CH); 122,3 (CH); 124,7 (CH); 128,0 (CH); 128,2 (CH); 132,0 (C); 137,7 (C); 142,0 (CH); 153,9 (C); 170,9 (CO).

Análise de massa de alta resolução: m/z calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 364,0507. Determinou-se (FAB): 364,0505.

3.1.2.2.6. SÍNTESE DE 7-(2,6-DICLOROFENIL)-2-(TIEN-2-IL)-1-AZABICICLO[4.1.0]HEPT-3-ENO-6-CARBOXILATO DE METILO 28f



Dissolveu-se o dieno **21 f** (0,36 g, 2,64 mmol) em DCM seco (10 mL) e adicionou-se a azirina 1 <1984JCSPI2189, 1985S186> (0,58 g, 2,38 mmol). Deixou-se a solução sob agitação à temperatura ambiente durante 10 dias. Evaporou-se o solvente para se obter um óleo, que por análise da ^1H RMN provou ser o composto **28 f**. Efectuou-se uma cromatografia de flash seca (sílica; éter de petróleo – éter etílico, polaridade crescente), tendo-se obtido o composto **28 f** (0,93 g; 92%) sob a forma de um sólido, ponto de fusão: 128-129 °C (a partir de éter etílico – éter de petróleo).

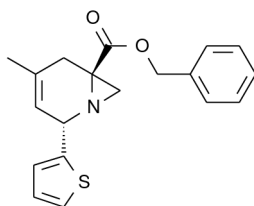
IV (Nujol) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ 1744, 1728 cm^{-1} .

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 2,92 (1H, dq, $J = 3,3, 18,9$ Hz); 3,17 (1H, dd, $J = 6,3, 18,9$ Hz); 3,38 (3H, s); 3,72 (1H, s); 5,40 (1H, sl); 5,68 (1H, dt, $J = 1,5, 10,2$ Hz); 5,98-6,08 (1H, m); 6,96-7,04 (2H, m); 7,10-7,20 (3H, m); 7,24-7,28 (1H, m).

^{13}C RMN (75,5 MHz, CDCl_3) δ_{C} 22,3 (CH_2); 41,8 (CH); 46,4 (C); 52,1 (OCH_3); 54,6 (CH); 124,0 (CH); 124,7 (CH); 125,2 (CH); 126,5 (CH); 127,1 (CH); 127,9 (CH); 128,3 (CH); 131,5 (C); 135,8 (C); 144,2 (C); 170,7 (CO).

Análise elementar calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{NO}_2\text{S}$: C, 56,8%; H, 4,0%; N, 3,7%; S, 8,4%. Determinou-se: C, 57,0%; H, 4,1%; N, 3,7%; S, 8,6%.

3.1.2.2.7. SÍNTESE DE 7-(2,6-DICLOROFENIL)-4-METIL-2-(TIEN-2-IL)-1-AZA-BICICLO[4.1.0]HEPT-3-ENO-6-CARBOXILATO DE BENZILATO 30d



Preparação de 2H-azirina-3-carboxilato de benzilo 27 <2000SL1843>

Ao 2,3-dibromopropanoato de benzilo (1,27 g, 3,94 mmol) preparado segundo protocolo existente na literatura <2000SL1843> dissolvido em DMF (45 mL) foi adicionada azida de sódio (0,77 g, 11,82 mmol). A mistura ficou sob agitação magnética, num banho a 75°C durante exactamente 10 minutos. A mistura reaccional foi vertida sobre aproximadamente 100 mL de gelo picado. Extraiu-se a fase aquosa com éter etílico (3 x 50 mL), lavou-se a fase orgânica combinada com água (10 x 30 mL), secou-se com MgSO₄. Evaporou-se o solvente e obteve-se um óleo. Dissolveu-se o óleo tolueno seco (125 mL) e deixou-se a solução em refluxo, num banho a 125°C, durante 5 horas. Após arrefecimento a solução foi utilizada directamente na reacção seguinte, sem evaporar o solvente.

Síntese do aducto

O dieno **21 d** (0,59 g, 3,94 mmol) foi dissolvido na solução de azirina obtida anteriormente e a mistura ficou sob agitação magnética, à temperatura ambiente, durante 7 dias. Retirou-se uma amostra da mistura reaccional e por análise de ¹H RMN verificou-se a existência de uma grande quantidade de dieno que não tinha reagido. Preparou-se uma nova porção de azirina **27** que foi adicionada à mistura reaccional. O volume da solução final foi reduzido para cerca de metade e deixada sob agitação à temperatura ambiente durante mais 42 horas. Após evaporação do solvente obteve-se um óleo, que por análise da ¹H RMN provou ser o composto **30 d**. Efectuou-se uma cromatografia de flash seca (sílica; éter de petróleo – éter etílico, polaridade crescente), tendo-se obtido o composto **30 d** (0,69 g; 54%) sob a forma de um óleo.

IV (Nujol) $\bar{\nu}_{\max}$ 1726 cm⁻¹.

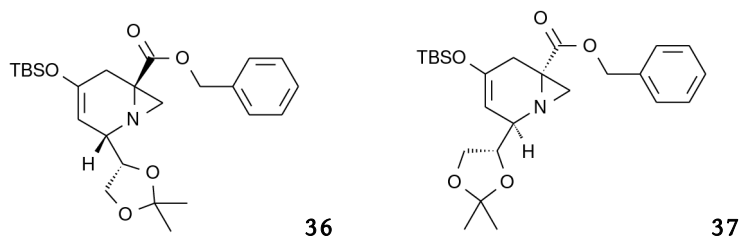
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ_{H} 1,78 (3H, s); 2,08 (1H, s); 2,10 (1H, s); 2,59 (1H, d, *J* = 18,0 Hz); 2,81 (1H, dl, *J* = 18,0 Hz); 5,10 (1H, sl); 5,12 (1H, d, *J* = 12,3 Hz); 5,32 (1H, d, *J* = 12,3 Hz); 5,38 (1H, sl); 6,99 (1H, dd, *J* = 3,3, 4,8 Hz); 7,04-7,08 (1H, m); 7,25 (1H, dd, *J* = 1,2, 5,1 Hz); 7,34-7,42 (5H, m).

¹³C RMN (75,5 MHz, CDCl₃) δ_{C} 23,1 (CH₃); 26,6 (CH₂); 29,9 (CH₂); 40,3 (C); 55,2 (CH); 66,8 (OCH₂); 118,2 (CH); 124,5 (CH); 124,8 (CH); 126,4 (CH); 128,1 (CH); 128,2 (CH); 128,5 (CH); 131,1 (C); 135,7 (C); 145,7 (C); 172,0 (CO).

Análise de massa de alta resolução: *m/z* calculada para C₁₉H₂₀NO₂S [M+H]⁺: 326,121476.

Determinou-se (FAB): 326,121419.

3.1.2.2.8. SÍNTESE DE 4-(TERT-BUTILDIMETILSILILOXI)-2-(2,2-DIMETIL-1,3-DIOXOLAN-4-IL)-1-AZA-BICICLO[4.1.0]HEPT-3-ENO-6-CARBOXILATO DE BENZILO 36 E 37



Preparação de 2H-azirina-3-carboxilato de benzilo 27 <2000SL1843>

Dissolveu-se o 2,3-dibromopropanoato de benzilo (2,00 g, 6,23 mmol) em DMF (45 mL). Adicionou-se azida de sódio (1,22 g, 18,69 mmol) e colocou-se a mistura, sob agitação, num banho a 75°C durante exactamente 10 minutos. Retirou-se a mistura do banho e verteu-se em aproximadamente 100 mL de gelo picado. Extraiu-se a fase aquosa com éter etílico (3 x 50 mL), lavou-se a fase orgânica combinada com água (10 x 30 mL), secou-se com MgSO₄ e evaporou-se para se obter um óleo. Dissolveu-se o óleo assim obtido em tolueno seco (125 mL) e colocou-se a solução em refluxo, num banho a 125°C, durante 5 horas. Esta solução foi utilizada directamente, sem evaporar o solvente, uma vez que a azirina polimeriza com facilidade quando se encontra pura ou em solução concentrada.

Síntese do aducto

Dissolveu-se o dieno **24** (1,08 mmol de enona de partida) na solução de azirina e deixou-se sob agitação à temperatura ambiente durante 5 dias. Evaporou-se o solvente e por análise de ¹H RMN verificou-se a presença de dois compostos na proporção de 1:1,6. Efectuou-se uma cromatografia de flash seca (sílica; éter de petróleo – éter etílico, polaridade crescente) tendo-se obtido duas fracções. A primeira fracção (0,14 g, 0,30 mmol) era o isómero maioritário na forma de um óleo.

IV (Nujol) $\bar{\nu}_{\max}$ 2119, 1731, 1671 cm⁻¹.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ_{H} 0,16 (6H, s); 0,92 (9H, s); 1,36 (3H, s); 1,41 (3H, s); 2,03 (1H, s); 2,15 (1H, s); 2,56 (1H, dd, *J* = 1,2, 17,7 Hz); 2,84 (1H, d, *J* = 17,7 Hz); 3,75 (1H, d; *J* = 8,1 Hz); 3,97-4,02 (1H, m); 4,06-4,19 (2H, m); 4,73 (1H, dd, *J* = 1,8, 2,4 Hz); 5,12 (1H, d, *J* = 12,6 Hz); 5,25 (1H, d, *J* = 12,6 Hz); 7,36 (5H, s).

¹³C RMN (75,5 MHz, CDCl₃) δ_{C} -4,5 (CH₃); 17,9 (C); 25,2 (CH₃); 25,5 (CH₃); 26,6 (CH₃); 27,5 (CH₂); 28,9 (CH₂); 39,0 (C); 58,6 (CH); 66,8 (CH₂); 67,8 (CH₂); 77,6 (CH); 97,0 (CH); 109,3 (C); 128,0 (CH); 128,2 (CH); 128,5 (CH); 137,7 (C); 147,5 (C); 172,1 (CO).

Análise de massa de alta resolução: *m/z* calculada para C₂₅H₃₈NO₅Si [M+H]⁺: 460,251927. Determinou-se (FAB): 460,251945.

A segunda fracção (0,18 g,) era constituída pela mistura dos dois compostos na proporção de 1:1, também na forma de um óleo. Desta fracção foi possível obter os dados espectroscópicos do composto minoritário, subtraindo os espectros do isómeros maioritário.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 0,15 (6H, s); 0,92 (9H, s); 1,38 (3H, s); 1,44 (3H, s); 2,02 (2H, s); 2,58 (1H, dd, $J = 0,9, 17,7$ Hz); 2,84 (1H, d, $J = 17,7$ Hz); 3,77 (1H, d, $J = 8,1$ Hz); 4,00-4,18 (2H, m); 4,40 (1H, ddd, $J = 4,5, 6,3, 7,8$ Hz); 4,54 (1H, dd, $J = 2,1, 2,4$ Hz); 5,11 (1H, d, $J = 12,3$ Hz); 5,28 (1H, d, $J = 12,3$ Hz); 7,36 (5H, s).

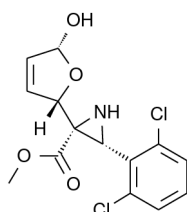
^{13}C RMN (75,5 MHz, CDCl_3) δ_{C} -4,6 (CH_3); 17,8 (C); 25,2 (CH_3); 25,5 (CH_3); 26,3 (CH_3); 27,6 (CH_2); 28,8 (CH_2); 38,7 (C); 56,7 (CH); 65,5 (CH_2); 66,7 (CH_2); 77,1 (CH); 95,8 (CH); 108,5 (C); 128,0 (CH); 128,1 (CH); 128,3 (CH); 135,6 (C); 148,4 (C); 171,8 (CO).

Análise de massa de alta resolução: m/z calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{NO}_5\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 460,251927.
Determinou-se (FAB): 460,251902.

3.1.3. TRATAMENTO DOS ADUCTOS

3.1.3.1. TRATAMENTO DOS ADUCTOS RESULTANTES DAS REACÇÕES DE AZIRINAS COM FURANOS

3.1.3.1.1. SÍNTESE DE 3-(2,6-DICLOROFENIL)-2-(5-HIDROXIL-2,5-DIHIIDROFURAN-2-IL)AZIRIDINO-2-CARBOXILATO DE METILO 39



Adicionaram-se alguma gotas de éter etílico e algumas gotas de água ao aducto **3**. Esta suspensão foi triturada à mão durante 10 minutos. Dissolveu-se todo o material em éter etílico e separou-se a fase aquosa. Secou-se a solução etérea com MgSO_4 e evaporou-se o solvente para se obter um óleo, que acabou por cristalizar sob vácuo, sob a forma de cristais amarelos, ponto de fusão: 103 – 105 °C (a partir de éter etílico – éter de petróleo).

IV (Nujol) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ 3297, 1728 cm^{-1} .

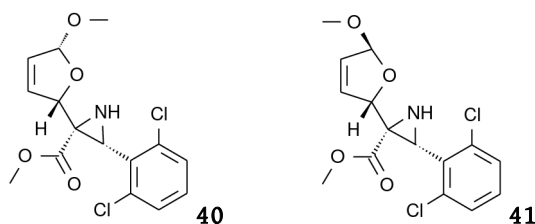
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 2,65 (1H, d, $J = 6,6$ Hz, NH); 3,64 (3H, s); 3,67 (1H, d, $J = 6,6$ Hz); 5,32 (1H, d, $J = 11,7$ Hz, OH); 5,63 (1H, s); 5,85 (1H, d, $J = 11,7$ Hz); 6,05 (1H, d, $J = 6,0$ Hz); 6,09 (1H, d, $J = 6,0$ Hz); 7,18 (1H, t, $J = 7,8$ Hz); 7,30 (2H, d, $J = 7,8$ Hz).

^1H RMN (300 MHz, C_6D_6) δ_{H} 2,63 (1H, d, $J = 9,6$ Hz, NH); 3,01 (3H, s); 3,73 (1H, d, $J = 9,6$ Hz); 5,39 (1H, d, $J = 11,7$ Hz, OH); 5,70 (1H, sl); 5,76 (1H, dd, $J = 1,5, 6,0$ Hz); 5,80 (1H, dt, $J = 1,5, 6,0$ Hz); 6,04 (1H, d, $J = 11,7$ Hz); 6,31 (1H, t, $J = 8,1$ Hz); 6,74 (2H, d, $J = 8,1$ Hz).

^{13}C RMN (75,5 MHz, CDCl_3) δ_{C} 42,9 (CH); 45,9 (C); 52,9 (CH_3); 80,2 (CH); 102,6 (CH); 128,5 (CH); 129,2 (CH); 129,4 (CH); 131,2 (C); 131,6 (CH); 135,6 (C); 169,8 (CO).

Análise elementar calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}_4$: C, 50,9%; H, 4,0%; N, 4,2%. Determinou-se: C, 51,1%; H, 3,9%; N, 4,2%.

3.1.3.1.2. SÍNTESE DE 3-(2,6-DICLOROFENIL)-2-(5-METOXI-2,5-DIHDROFURAN-2-IL)AZIRIDINO-2-CABOXILATOS DE METILO 40 E 41



Dissolveu-se o aducto **3** (1,00 g, 3,2 mmol) em metanol (15 mL) e deixou-se reagir à temperatura ambiente durante 60 horas. Evaporou-se então o solvente para se obter um óleo (0,92 g, 84%), que por análise de ^1H RMN provou ser uma mistura 1:1 dos isómeros **40** e **41**. Por cromatografia de flash seca (sílica; éter de petróleo – éter etílico, polaridade crescente) foram recolhidas três fracções. A primeira fracção originou o composto **40** sob a forma de um sólido (0,12 g, 11%), ponto de fusão: 109 – 110 °C (a partir de éter etílico – éter de petróleo).

IV (Nujol) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ 3238, 1712 cm^{-1} .

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 2,62 (1H, sl, NH); 3,47 (1H, sl); 3,48 (3H, s); 3,51 (3H, s); 5,65 (1H, sl); 5,81 (1H, sl); 5,86-5,92 (1H, m); 6,34 (1H, d, $J = 6,0$ Hz); 7,13 (1H, t, $J = 7,2$ Hz); 7,28 (2H, d, $J = 7,2$ Hz).

^1H RMN (300 MHz, C_6D_6) (*inter alia*) δ_{H} 2,89 (1H, d, $J = 10,2$ Hz, NH); 3,57 (1H, d, $J = 10,2$ Hz).

^{13}C RMN (75,5 MHz, CDCl_3) δ_{C} 40,2 (CH); 46,2 (C); 52,1 (OCH_3); 56,3 (OCH_3); 81,7 (CH); 109,6 (CH); 127,2 (CH); 128,1 (CH); 128,6 (CH); 132,4 (C); 132,8 (CH); 136,1 (C); 170,5 (CO).

Análise elementar calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{NO}_4$: C, 52,3%; H, 4,4%; N, 4,1%. Determinou-se: C, 52,4%; H, 4,5%; N, 4,2%.

A segunda fracção (0,25 g, 23%) consistia numa mistura dos compostos **40** e **41**.

A terceira fracção originou o composto **41** sob a forma de um sólido (0,23 g, 23%), ponto de fusão: 111 – 112 °C (a partir de éter etílico – éter de petróleo).

IV (Nujol) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ 3273, 1746, 1719 cm^{-1} .

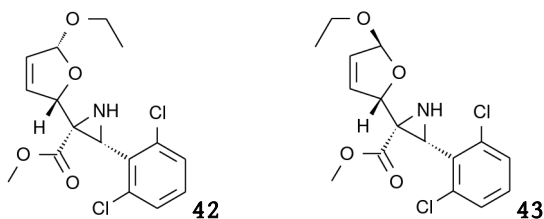
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 3,42 (3H, s); 3,57 (3H, s); 3,61 (1H, s); 5,80 (1H, sl); 5,90 (1H, dl, $J = 4,2$ Hz); 5,91-5,96 (1H, m); 6,30 (1H, d, $J = 6,0$ Hz); 7,15 (1H, t, $J = 7,2$ Hz); 7,29 (2H, d, $J = 7,2$ Hz).

^1H RMN (300 MHz, C_6D_6) (*inter alia*) δ_{H} 2,57 (1H, d, $J = 9,6$ Hz, NH); 3,69 (1H, d, $J = 9,6$ Hz).

^{13}C RMN (75,5 MHz, CDCl_3) δ_{C} 42,5 (CH); 47,1 (C); 52,6 (OCH_3); 54,0 (OCH_3); 81,5 (CH); 109,7 (CH); 128,0 (CH); 128,1 (CH); 128,9 (CH); 131,9 (C); 132,4 (CH); 135,7 (C); 170,2 (CO).

Análise elementar calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{NO}_4$: C, 52,3%; H, 4,4%; N, 4,1%. Determinou-se: C, 52,2%; H, 4,4%; N, 4,2%.

3.1.3.1.3. SÍNTESE DE 3-(2,6-DICLOROFENIL)-2-(5-ETOXI-2,5-DIHDROFURAN-2-IL)AZIRIDINO-2-CABOXILATOS DE METILO **42** E **43**



Dissolveu-se o aducto **3** (1,00 g, 3,2 mmol) em etanol absoluto (10 mL) e deixou-se a solução sob agitação à temperatura ambiente durante 5 dias. Evaporou-se o solvente para se obter um sólido (1,11 g, 97%), que por análise de ^1H RMN mostrou ser uma mistura dos dois isómeros (1:1). Por cromatografia de flash seca (sílica; éter de petróleo – éter etílico, polaridade crescente) obtiveram-se três fracções. A primeira fracção originou o composto **42** na forma de sólido (0,19 g, 17%), ponto de fusão: 111 – 113 °C (a partir de éter etílico – éter de petróleo).

IV (Nujol) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ 3230, 1712 cm^{-1} .

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1,30 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); 2,82 (1H, d, $J = 9,3$ Hz, NH); 3,46 (3H, s); 3,49 (1H, d, $J = 9,3$ Hz); 3,67 (1H, dq, $J = 7,2, 9,3$ Hz); 3,85 (1H, dq, $J = 7,2, 9,3$ Hz); 5,72 (1H, s); 5,80 (1H, s); 5,88 (1H, d, $J = 6,0$ Hz); 6,36 (1H, d, $J = 6,0$ Hz); 7,13 (1H, t, $J = 7,8$ Hz); 7,28 (2H, d, $J = 7,8$ Hz).

^{13}C RMN (75,5 MHz, CDCl_3) δ_{C} 15,3 (CH_3); 40,1 (CH); 46,4 (C); 52,0 (OCH_3); 64,9 (OCH_2); 81,6 (CH); 108,2 (CH); 127,3 (CH); 128,0 (CH); 128,5 (CH); 132,5 (CH); 136,1 (C); 170,6 (CO).

Análise elementar calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NO}_4$: C, 53,6%; H, 4,8%; N, 3,9%. Determinou-se: C, 53,7%; H, 4,8%; N, 4,1%.

A segunda fracção era composta por uma mistura dos compostos **42** e **43**.

A terceira fracção originou o composto **43** na forma de óleo (0,23 g, 20%).

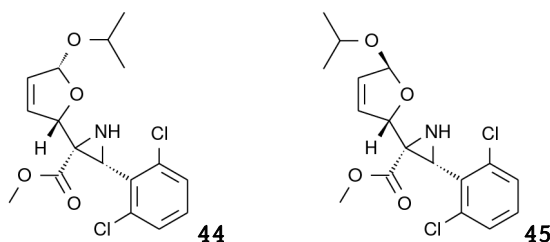
IV (Nujol) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ 3291, 1729 cm^{-1} .

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1,23 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); 1,98 (1H, sl, NH); 3,58 (3H); 3,60 (1H); 3,61 (1H, dq, $J = 9,3, 7,2$ Hz); 3,80 (1H, dq, $J = 9,3, 7,2$ Hz); 5,80 (1H, sl); 5,96-5,98 (2H, m); 6,28 (1H, d, $J = 6,0$ Hz); 7,16 (1H, t, $J = 7,8$ Hz).

^{13}C RMN (75,5 MHz, CDCl_3) δ_{C} 15,3 (CH_3); 41,8 (CH); 47,1 (C); 52,5 (OCH_3); 62,8 (OCH_2); 81,2 (CH); 108,8 (CH); 128,3 (CH); 128,9 (CH); 131,9 (C); 132,2 (CH); 135,7 (C); 170,2 (CO).

Análise de massa de alta resolução: m/z calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 358,0613. Determinou-se (CI): 358,0618.

3.1.3.1.4. SÍNTESE DE 3-(2,6-DICLOROFENIL)-2-(5-(PROPIL-2-OXI)-2,5-DIHDROFURAN-2-IL)AZIRIDINO-2-CARBOXILATOS DE METILO 44 E 45



Dissolveu-se o aducto **3** (1,00 g, 3,2 mmol) em propan-2-ol (10 mL) e deixou-se sob agitação à temperatura ambiente durante 10 dias. Evaporou-se o solvente para se obter um óleo (1,13 g, 98%), que por ^1H RMN provou ser uma mistura (1:1) limpa dos compostos **44** e **45**. Efectuou-se uma cromatografia de flash seca (sílica; éter de petróleo – éter etílico, polaridade crescente) e obtiveram-se três fracções. A primeira fracção originou o composto **44** sob a forma de um sólido (0,09 g, 8%), ponto de fusão: 96-99 °C (a partir de éter etílico – éter de petróleo).

IV (Nujol) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ 3245, 1753, 1723 cm^{-1} .

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1,22 (3H, d, $J = 6,0$ Hz); 1,31 (3H, d, $J = 6,0$ Hz); 2,00 (1H, sl, NH); 3,46 (3H, s); 3,48 (1H, s); 4,00 (1H, sept, $J = 6,0$ Hz); 5,76 (1H, sl); 5,83 (1H, sl); 5,84 (1H, d, $J = 6,3$ Hz); 6,33 (1H, d, $J = 6,3$ Hz); 7,13 (1H, t, $J = 7,8$ Hz); 7,28 (2H, d, $J = 7,8$ Hz).

^{13}C RMN (75,5 MHz, CDCl_3) δ_{C} 22,1 (CH_3); 23,4 (CH_3); 39,9 (CH); 46,6 (C); 51,9 (OCH_3); 71,6 (CH); 81,4 (CH); 106,7 (CH); 127,6 (CH); 128,0 (CH); 128,4 (CH); 132,1 (CH); 132,5 (C); 136,1 (C); 170,5 (CO).

Análise elementar calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{NO}_4$: C, 54,8%; H, 5,1%; N, 3,8%. Determinou-se: C, 55,1%; H, 5,1%; N, 3,9%.

A segunda fracção (0,49 g, 41%) era uma mistura dos compostos **44** e **45**.

A terceira fracção deu origem ao composto **45** na forma de óleo (0,05 g, 4%).

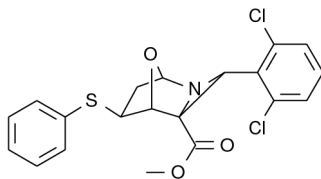
IV (Nujol) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ 3292, 1730 cm^{-1} .

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1,20 (3H, d, $J = 6,0$ Hz); 1,25 (3H, d, $J = 6,0$ Hz); 2,35 (1H, sl, NH); 3,57 (3H, s); 3,59 (1H, s); 3,97 (1H, sept, $J = 6,0$ Hz); 5,78 (1H, sl); 5,90-5,94 (1H, dm, $J = 6,0$ Hz); 5,99 (1H, dl, $J = 3,9$ Hz); 6,25 (1H, sl); 7,15 (1H, t, $J = 7,5$ Hz); 7,28 (2H, d, $J = 7,5$ Hz).

^{13}C RMN (75,5 MHz, CDCl_3) δ_{C} 22,5 (CH_3); 23,6 (CH_3); 42,0 (CH); 47,2 (C); 52,6 (OCH_3); 70,5 (CH); 80,8 (CH); 107,8 (CH); 128,3 (CH); 128,9 (CH); 131,9 (C+CH); 135,8 (C); 170,3 (CO).

Análise de massa de alta resolução: m/z calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{NO}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 372,0770. Determinou-se (CI): 372,0758.

3.1.3.1.5. SÍNTESE DE 3-(2,6-DICLOROFENIL)-6-TIOFENIL-8-OXO-2-AZATRICICLO[3.2.1.0^{2,4}]OCTANO-4-CARBOXILATO DE METILO 46



Dissolveu-se o aducto **3** (0,30 g, 0,96 mmol) em éter etílico seco (10 mL) e adicionou-se o tiofenol (0,11 mL, 0,91 mmol). Deixou-se a solução sob agitação à temperatura ambiente durante 24 horas. Filtrou-se o sólido em suspensão (0,031g, 7,6%), que por análise de ¹H RMN provou ser o composto **46**, ponto de fusão: 185-186 °C (a partir de éter etílico).

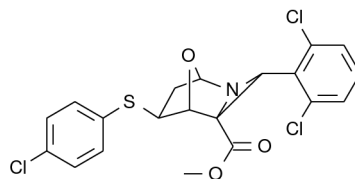
IV (Nujol) $\bar{\nu}_{\max}$ 3584, 3310, 3186, 1737 cm⁻¹.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ_{H} 1,74 (1H, dt, $J = 3,9, 13,2$ Hz); 2,50 (1H, dd, $J = 8,1, 13,2$ Hz); 3,44 (1H, s); 3,56 (3H, s); 3,80 (1H, dd, $J = 3,9, 8,1$ Hz); 4,90 (1H, s); 5,42 (1H, d, $J = 3,9$ Hz); 7,16 (1H, t, $J = 7,5$ Hz); 7,25-7,30 (3H, m); 7,38 (2H, t, $J = 8,4$ Hz); 7,52 (2H, dm, $J = 8,4$ Hz).

¹³C RMN (75,5 MHz, CDCl₃) δ_{C} 37,7 (CH₂); 38,0 (CH); 45,5 (CH); 52,0 (C); 52,4 (CH); 78,1 (CH); 92,0 (CH); 126,4 (CH); 128,2 (CH); 129,0 (CH); 129,1 (CH); 129,2 (CH); 130,6 (C); 135,9 (C); 136,0 (C); 168,0 (CO).

Análise elementar calculada para C₂₀H₁₇Cl₂NO₃S: C, 56,9%; H, 4,0%; N, 3,3%; S, 7,6%. Determinou-se: C, 56,6%; H, 4,3%; N, 3,3%; S, 8,0%.

3.1.3.1.6. SÍNTESE DE 3-(2,6-DICLOROFENIL)-6-(*p*-CLOROTIOFENIL)-8-OXO-2-AZATRICICLO[3.2.1.0^{2,4}]OCTANO-4-CARBOXILATO DE METILO 47



Dissolveu-se o aducto **3** (0,7 g, 2,24 mmol) em THF seco (10 mL) e adicionou-se o *p*-clorotiofenol (0,32 g, 2,24 mmol). Deixou-se a solução sob agitação à temperatura ambiente durante 18 horas. Filtrou-se o sólido em suspensão entretanto formado e que foi lavado com éter etílico. Este sólido (10 mg, 1%) corresponde ao composto **47**, ponto de fusão: 227-228 °C (a partir de éter etílico).

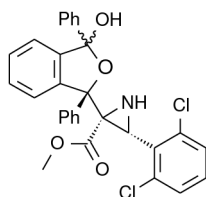
IV (Nujol) $\bar{\nu}_{\max}$ 1713, 1560, 1479 cm^{-1} .

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ_{H} 1,54 (1H, dt, $J = 3,9, 13,0$ Hz); 2,36 (1H, dd, $J = 8,2, 13,0$ Hz); 3,33 (1H, s); 3,54 (3H, s); 3,85 (1H, dd, $J = 3,9, 8,2$ Hz); 4,74 (1H, s); 5,45 (1H, d, $J = 3,9$ Hz); 7,33 (1H, t, $J = 8,8$ Hz); 7,38 (2H, d, $J = 8,4$ Hz); 7,44 (2H, d, $J = 8,4$ Hz); 7,51 (2H, d, $J = 8,8$ Hz).

^{13}C RMN (75,5 MHz, DMSO- d_6) δ_{C} 38,4 (CH); 38,6 (CH_2); 46,5 (CH); 52,6 (C); 53,1 (OCH_3); 78,6 (CH); 92,6 (CH); 129,3 (CH); 130,0 (CH); 130,6 (CH); 131,5 (C); 131,7 (CH); 132,3 (C); 135,8 (C); 136,4 (C); 168,0 (CO).

Análise elementar calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{Cl}_3\text{NO}_3\text{S}$: C, 52,6%; H, 3,5%; N, 3,1%; S, 7,0%. Determinou-se: C, 52,4%; H, 3,6%; N, 3,2%; S, 7,1%.

3.1.3.1.7. SÍNTESE DE 3-(2,6-DICLOROFENIL)-2-(1,3-DIFENIL-3-HIDROXI-1,3-DIHDROISOBENZOFURAN-1-IL)AZIRIDINO-2-CABOXILATO DE METILO 48



A uma solução do aducto **6** (0,25 g, 0,49 mmol) em DCM (30 mL) adicionou-se sílica gel (tamanho de partícula < 0,063 mm, 1 g) e a suspensão permaneceu à temperatura ambiente sob agitação magnética vigorosa durante 24 horas. Filtrou-se a sílica, lavando-a com porções de DCM. Removeu-se o solvente no evaporador rotativo para se obter um óleo (257 mg), que por ^1H RMN provou ser uma mistura do composto de partida **6** e do composto **48**. Por cristalização desta mistura (hexano) foi possível obter o composto **48** puro (100 mg, 39%), ponto de fusão: 157-159 °C (a partir de hexano).

IV (Nujol) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ 3310, 3186, 1737 cm^{-1} .

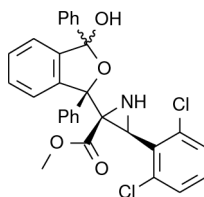
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 2,42 (1H, d, $J = 9,0$ Hz, NH); 3,52 (3H, s); 4,35 (1H, d, $J = 9,0$ Hz); 7,12-7,30 (6H, m); 7,32-7,46 (7H, m); 7,54 (1H, sl, OH); 7,64 (1H, d, $J = 7,5$ Hz); 7,87-7,93 (2H, m).

^{13}C RMN (75,5 MHz, CDCl_3) δ_{C} 44,0 (CH); 51,5 (C); 52,4 (OCH_3); 89,5 (C); 107,3 (C); 123,8 (CH); 123,9 (CH); 126,1 (CH); 127,2 (CH); 127,8 (CH); 127,9 (CH); 128,3 (CH); 128,6 (CH); 129,4 (CH); 129,5 (CH); 131,6 (C); 135,6 (C); 138,4 (C); 140,1 (C); 142,2 (C); 146,2 (C); 169,0 (CO).

Análise elementar calculada para $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{NO}_4$: C, 67,9%; H, 4,35%; N, 2,6%. Determinou-se: C, 67,6%; H, 4,6%; N, 2,9%.

O álcool **48**, quando em solução de CDCl_3 , converte-se numa mistura de **6** e **48** (1:2) em 48 horas.

3.1.3.1.8. SÍNTESE DE 3-(2,6-DICLOROFENIL)-2-(1,3-DIFENIL-3-HIDROXI-1,3-DIHIIDROISOBENZOFURAN-1-IL)AZIRIDINA-2-CARBOXILATO DE METILO 49



A uma solução do aducto **7** (0,36 g, 0,70 mmol) em DCM (25 mL) adicionou-se sílica gel (tamanho de partícula < 0,063 mm, 1,0 g) à temperatura ambiente. Manteve-se a mistura sob agitação vigorosa durante 36 horas. Retirou-se a sílica por filtração, tendo-se lavado a sílica com porções de éter etílico. Evaporou-se o solvente para se obter um sólido (0,35 g, 94%), ponto de fusão: 165-169 °C (a partir de éter etílico).

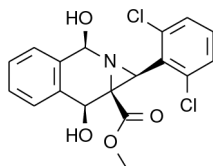
IV (Nujol) $\bar{\nu}_{\max}$ 3406, 1740, 1727, 1561 cm^{-1} .

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 3,05 (1H, sl, NH); 3,24 (3H, s); 3,64 (1H, sl); 5,64 (1H, sl, OH); 7,10 (1H, m); 7,45-7,20 (14H, m); 7,86 (2H, sl).

^{13}C RMN (75,5 MHz, CDCl_3) δ_{C} 43,0 (C); 50,9 (CH); 52,5 (OCH_3); 90,5 (C); 108,6 (C); 123,8 (CH); 126,7 (CH); 127,7 (CH); 128,5 (CH); 128,8 (CH); 129,1 (CH); 129,3 (CH); 129,7 (CH); 136,2 (C); 141,7 (C); 142,7 (C); 169,7 (CO).

Análise de massa de alta resolução: m/z calculada para $\text{C}_{30}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{NO}_3$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$: 513,0884. Determinou-se (EI): 513,0898.

3.1.3.1.9. SÍNTESE DE 1-(2,6-DICLOROFENIL)-3,8-DIHI-DROXIL-1,3,8,8A-TETRAHIDROAZIRINO[1,2-B]ISOQUINOLINA-8A-CARBOXILATO DE METILO 50



Dissolveu-se o aducto **9** (0,15 g, 0,41 mmol) em DCM (15 mL) e adicionou-se sílica gel (tamanho de partícula < 0,063 mm, 3,0 g). Deixou-se a mistura sob agitação vigorosa, à temperatura ambiente, durante 24 horas. Removeu-se a sílica por filtração e lavou-se a sílica com porções de éter etílico e DCM. Evaporou-se o solvente da solução orgânica combinada para se obter um sólido (0,46 g, 93%), ponto de fusão: 153-155 °C (a partir de éter etílico – éter de petróleo).

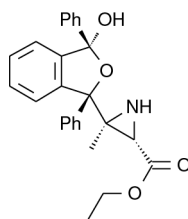
IV (Nujol) $\bar{\nu}_{\max}$ 3410, 3130, 3072, 1746, 1580, 1559 cm^{-1} .

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 2,54 (1H, s); 3,58 (3H, s); 3,93 (1H, d, $J = 6,6$ Hz, OH); 4,27 (1H, d, $J = 7,6$ Hz, OH); 5,77 (1H, d, $J = 6,6$ Hz); 6,07 (1H, d, $J = 7,6$ Hz); 7,12 (1H, t, $J = 8,4$ Hz); 7,25 (2H, d, $J = 8,4$ Hz); 7,38 (1H, m); 7,48 (3H, m).

^{13}C RMN (75,5 MHz, CDCl_3) δ_{C} 46,4 (CH); 50,5 (C); 52,6 (OCH_3); 66,9 (CH); 83,6 (CH); 128,2 (CH); 128,6 (CH); 129,01 (CH); 129,0 (CH); 129,04 (CH); 130,0 (C); 130,1 (C); 130,5 (C); 131,2 (C); 132,9 (C); 135,4 (C); 169,9 (CO).

Análise de massa de alta resolução: m/z calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 380,0456. Determinou-se (FAB): 380,0444.

3.1.3.1.10. SÍNTESE DE 2-METIL-2-(3-HIDROXI-1,3-DIFENIL-1,3-DI-HIDROISOBENZOFURAN-1-IL)AZIRIDINO-2-CARBOXILATO DE ETILO 51



A uma solução de azirina **5** <1996JACS8491> (0,5 g, 3,9 mmol) em tolueno seco (50 mL) adicionou-se 1,3-difenilisobenzofurano (0,95 g, 3,5 mmol) e uma quantidade catalítica de cloreto de zinco anidro (10 mg). Deixou-se esta solução sob agitação, à temperatura ambiente, durante 1,5 dias. Evaporou-se o solvente para se obter um óleo que por análise de ^1H RMN provou ser o composto **51**. Este óleo foi purificado por cromatografia de flash seca (sílica; éter de petróleo – éter etílico, polaridade crescente) tendo-se obtido o composto **51** na forma de uma sólido branco (0,96 g, 67%), ponto de fusão: 126-128 °C (a partir de éter etílico – éter de petróleo).

IV (Nujol) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ 3282, 3212, 3059, 1721 cm^{-1} .

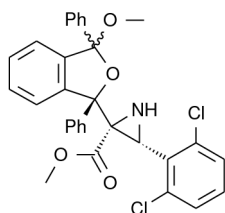
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1,38 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); 1,42 (3H, s); 3,78 (1H, d, $J = 7,5$ Hz); 4,36 (2H, q, $J = 7,2$ Hz); 7,20-7,30 (3H, m); 7,30-7,50 (8H, m); 7,50-7,60 (2H, m); 7,69 (1H, s).

^1H RMN (300 MHz, C_6D_6) δ_{H} 0,84 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); 0,90 (1H, d, $J = 7,8$ Hz, NH); 1,15 (3H, s); 3,77 (1H, d, $J = 7,8$ Hz); 3,82 (2H, dq, $J = 1,8; 7,2$ Hz); 7,00-7,20 (8H, m); 7,25-7,35 (1H, m); 7,60-7,70 (2H, m); 7,74 (1H, s); 7,85-7,95 (2H, m).

^{13}C RMN (75,5 MHz, CDCl_3) δ_{C} 14,3 (CH_3); 14,4 (CH_3); 40,1 (CH); 45,2 (C); 61,9 (CH_2); 91,1 (C); 107,0 (C); 123,6 (CH); 124,0 (CH); 126,3 (CH); 127,8 (CH); 127,86 (CH); 127,9 (CH); 128,5 (CH); 128,7 (CH); 129,1 (CH); 139,0 (C); 139,5 (C); 142,1 (C); 146,4 (C); 170,2 (CO).

Análise elementar calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}_4$: C, 75,2%; H, 6,1%; N, 3,4%. Determinou-se: C, 75,1%; H, 6,1%; N, 3,6%.

3.1.3.1.11. SÍNTESE DE 3-(2,6-DICLOROFENIL)-2-(1,3-DIFENIL-3-METOXI-1,3-DIHDROISOBENZOFURAN-1-IL)AZIRIDINO-2-CARBOXILATO DE METILO 52



Adicionou-se metanol (20 mL) ao aducto **6** (0,50 g, 0,97 mmol) e colocou-se a suspensão em refluxo durante 48 horas. Evaporou-se o solvente para se obter um óleo (0,54 g), que por ^1H RMN mostrou ser uma mistura (1:1) do aducto **6** de partida e do composto **52**. A mistura foi refluxada durante 72 h, não havendo modificação da proporção relativa entre os dois compostos. O composto **52** foi separado por cromatografia de flash seca (sílica; éter de petróleo - éter etílico; polaridade crescente) na forma de um sólido (0,16 g, 31%), ponto de fusão: 152-153 °C (a partir de DCM - éter de petróleo).

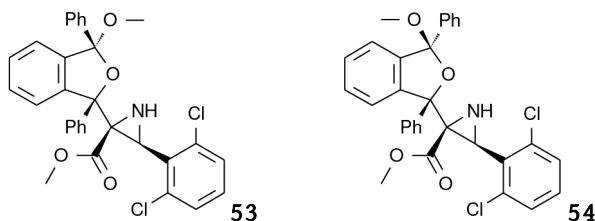
IV (Nujol) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ 3261, 1731, 1582, 1560 cm^{-1} .

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 3,31 (1H, d, $J = 10,5$ Hz, NH); 3,37 (3H, s); 3,47 (3H, s); 4,28 (1H, d, $J = 10,5$ Hz); 7,30-7,03 (8H, m); 7,45-7,30 (6H, m); 7,80-7,90 (3H, m).

^{13}C RMN (75,5 MHz, CDCl_3) δ_{C} 41,7 (CH); 50,7 (C); 51,8 (OCH_3); 91,9 (C); 111,6 (C); 123,5 (CH); 125,8 (CH); 126,1 (CH); 126,4 (CH); 127,8 (CH); 128,2 (CH); 128,4 (CH); 128,5 (CH); 129,4 (CH); 133,3 (C); 136,4 (C); 138,1 (C); 139,1 (C); 140,6 (C); 146,2 (C); 169,9 (CO).

Análise elementar calculada para $\text{C}_{31}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{NO}_4$: C, 68,1%; H, 4,6%; N, 2,6%. Determinou-se: C, 68,1%; H, 4,7%; N, 2,6%.

3.1.3.1.12. SÍNTESE DE 3-(2,6-DICLOROFENIL)-2-(1,3-DIFENIL-3-METOXI-1,3-DIHIIDROISOBENZOFURAN-1-IL)AZIRIDINA-2-CARBOXILATOS DE METILO 53 E 54



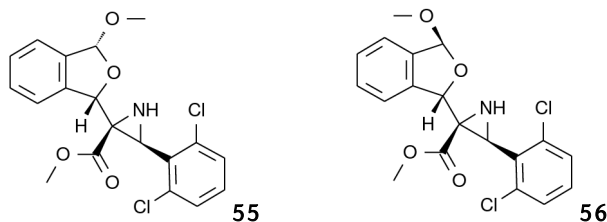
O aducto **7** (0,54 g, 1,05 mmol) foi suspenso em metanol (20 mL) e mantido sob agitação, à temperatura ambiente, durante 24 horas. Evaporou-se o solvente para se obter um sólido (0,48 g), que por análise de ^1H RMN provou ser uma mistura (1:1) dos isómeros **53** e **54**. Procedeu-se então a uma cromatografia de flash seca (sílica; éter de petróleo - éter etílico; polaridade crescente). Em todas as fracções se manteve a proporção 1:1 entre **53** e **54** (0,40 g, 70%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 2,67 (3H, s, OCH_3); 2,80 (3H, s, OCH_3); 2,93 (1H, d, $J = 10,5$ Hz); 3,06 (1H, d, $J = 9,9$ Hz, NH); 3,11 (3H, s, OCH_3); 3,25 (3H, s, OCH_3); 3,33 (1H, d, $J = 9,9$ Hz, NH); 3,44 (1H, d, $J = 10,5$ Hz, NH); 7,03-7,63 (28H, m); 7,77 (2H, d, $J = 7,2$ Hz); 7,89 (2H, d, $J = 6,9$ Hz); 8,05 (1H, d, $J = 7,5$ Hz); 8,40 (1H, d, $J = 7,2$ Hz).

^{13}C RMN (75,5 MHz, CDCl_3) δ_{C} 39,2 (CH); 41,7 (C); 51,1 (OCH_3); 51,7 (OCH_3); 52,1 (OCH_3); 52,5 (OCH_3); 89,0 (C); 89,2 (C); 110,2 (C); 111,4 (C); 122,8 (CH); 123,7 (CH); 125,1 (CH); 126,1 (CH); 126,9 (CH); 127,0 (CH); 127,3 (CH); 127,6 (CH); 127,9 (CH); 128,1 (CH); 128,2 (CH); 128,4 (CH); 128,5 (CH); 128,6 (CH); 128,75 (CH); 128,81 (CH); 129,0 (CH); 131,4 (C); 132,0 (C); 135,5 (C); 135,9 (C); 139,5 (C); 139,8 (C); 140,5 (C); 140,8 (C); 141,0 (C); 141,7 (C); 142,1 (C); 142,3 (C); 169,5 (CO); 169,8 (CO).

Análise elementar calculada para $\text{C}_{31}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{NO}_4$: C, 68,1%; H, 4,6%; N, 2,6%. Determinou-se: C, 68,1%; H, 4,7%; N, 2,6%.

3.1.3.1.13. SÍNTESE DE 3-(2,6-DICLOROFENIL)-2-(3-METOXI-1,3-DIHIIDROISOBENZOFURAN-1-IL)AZIRIDINO-2-CARBOXILATOS DE METILO 55 E 56



Dissolveu-se o aducto **9** (0,63 g, 1,74 mmol) em metanol (40 mL) e manteve-se a solução sob agitação à temperatura ambiente durante 24 horas. Removeu-se o solvente no evaporador rotativo para se obter um óleo (0,50 g), que mostrou ser, por ^1H RMN, uma mistura (1:1) de dois isómeros. Procedeu-se então a uma cromatografia de flash seca (sílica; éter de petróleo - éter etílico; polaridade crescente) para separar os compostos obtidos, tendo-se obtido duas fracções. A primeira fracção originou o isómero **56** (0,20 g, 29%) na forma de um sólido, ponto de fusão: 128-129 °C (a partir de DCM - éter de petróleo).

IV (Nujol) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ 3295, 1709, 1579, 1559 cm^{-1} .

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 2,72 (1H, d, $J = 9,1$ Hz, NH); 3,33 (1H, dl, $J = 9,1$ Hz); 3,41 (3H, s, OCH_3); 3,57 (3H, s, OCH_3); 6,17 (1H, sl)^a; 6,46 (1H, sl)^a; 7,25-7,15 (1H, m); 7,32-7,25 (2H, m); 7,40 (4H, sl).

^{13}C RMN (75,5 MHz, CDCl_3) δ_{C} 44,1 (CH ou C); 48,3 (C ou CH); 52,8 (OCH_3); 53,8 (OCH_3); 82,7 (CH); 107,4 (CH); 122,3 (CH); 123,2 (CH); 128,3 (CH); 128,7 (CH); 129,0 (CH); 129,2 (CH); 131,0 (C); 135,5 (C); 138,2 (C); 139,0 (C); 170,5 (CO).

Análise elementar calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NO}_4$: C, 57,9%; H, 4,4%; N, 3,6%. Determinou-se: C, 57,6%; H, 4,5%; N, 3,6%.

A segunda fracção era constituída pelo isómero **55** (0,26 g, 38%), na forma de um sólido, ponto de fusão: 133-134 °C (a partir de DCM - éter de petróleo).

IV (Nujol) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ 3297, 1746, 1583, 1557 cm^{-1} .

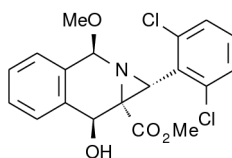
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 2,65 (1H, sl, NH); 3,35 (1H, sl); 3,57 (3H, s, OCH_3); 3,61 (3H, s, OCH_3); 6,04 (1H, s); 6,25 (1H, s); 7,10 (1H, t, $J = 7,2$ Hz); 7,23 (2H, d, $J = 7,2$ Hz); 7,15-7,25 (4H, m).

^{13}C RMN (75,5 MHz, CDCl_3) δ_{C} 41,1 (CH ou C); 47,5 (CH ou C); 52,5 (OCH_3); 56,1 (OCH_3); 80,8 (CH); 106,9 (CH); 123,0 (CH); 123,9 (CH); 128,0 (CH); 128,7 (CH); 128,8 (CH); 129,0 (CH); 132,0 (C); 135,8 (C); 137,9 (C); 138,4 (C); 171,1 (CO).

Análise elementar calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NO}_4$: C, 57,9%; H, 4,3%; N, 3,6%. Determinou-se: C, 57,6%; H, 4,6%; N, 3,6%.

a) Transforma-se num duplete ($J = 1,2$ Hz) após adição de D_2O .

3.1.3.1.14. SÍNTESE DE 1-(2,6-DICLOROFENIL)-3-METOXIL-8-HIDROXIL-1,3,8,8A-TETRAHIDROAZIRINO[1,2-B]ISOQUINOLINO-8A-CARBOXILATO DE METILO 57



Dissolveu-se o aducto **8** (1,0 g, 2,76 mmol) em metanol (50 mL) e colocou-se a solução em refluxo durante 24 horas. Removeu-se o solvente para se obter um sólido puro (1,0 g, 92%), ponto de fusão: 148-149 °C (a partir de éter etílico – éter de petróleo).

IV (Nujol) $\bar{\nu}_{\max}$ 3507, 1715, 1561 cm^{-1} .

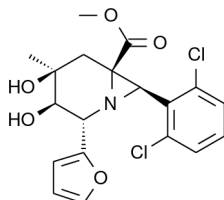
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 3,26 (1H, s); 3,51 (3H, s); 3,87 (3H, s); 4,05 (1H, d, $J = 4,5$ Hz, OH); 5,30 (1H, s); 5,51 (1H, d, $J = 4,5$ Hz); 7,09 (1H, t, $J = 7,8$ Hz); 7,24 (2H, d, $J = 7,8$ Hz); 7,44 (2H, m); 7,55 (1H, d, $J = 7,5$ Hz); 7,77 (1H, d, $J = 7,5$ Hz).

^{13}C RMN (75,5 MHz, CDCl_3) δ_{C} 40,1 (CH); 48,2 (C); 52,5 (OCH_3); 57,9 (OCH_3); 65,1 (CH); 89,0 (CH); 124,9 (CH); 125,0 (CH); 128,1 (CH); 128,2 (CH); 128,4 (CH); 128,8 (CH); 130,3 (C); 131,3 (C); 133,6 (C); 135,6 (C); 172,3 (CO).

Análise elementar calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NO}_4$: C, 57,9%; H, 4,4%; N, 3,5%. Determinou-se: C, 57,9%; H, 4,5%; N, 3,7%.

3.1.3.2. TRATAMENTO DOS ADUCTOS RESULTANTES DAS REACÇÕES DE AZIRINAS COM 1,3-BUTADIENO

3.1.3.2.1. SÍNTESE DE 7-(2,6-DICLOROFENIL)-3,4-DIHI-DROXI-4-METIL-2-(FURAN-2-IL)-1-AZA-BICICLO[4.1.0]HEPTANO-6-CARBOXILATO DE METILO 58c



Dissolveu-se o composto **28 c** (260 mg, 0,69 mmol) na mistura de acetona (16 mL) e água (2 mL), e adicionou-se, sob agitação e por esta ordem, a *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (162 mg, 1,38 mmol) e solução de tetróxido de ósmio em tolueno (39mM, 0,72 mL, 0,028 mmol). Deixou-se a solução sob agitação à temperatura ambiente durante 3 dias. Adicionou-se solução aquosa saturada de Na₂SO₃ (15 mL) e deixou-se sob agitação durante 15 minutos. Extraíu-se com acetato de etilo (4 x 30 mL), secou-se a fase orgânica combinada com MgSO₄ e evaporou-se o solvente para se obter uma massa sólida (0,26 g, 91%), que por análise de ¹H RMN provou ser o composto **58 c** essencialmente puro. Recristalização de uma porção deste material originou o composto **58 c** na forma de um sólido, ponto de fusão: 137-139 °C (a partir de DCM – éter de petróleo).

IV (Nujol) $\bar{\nu}_{\max}$ 3457, 1730, 170 cm⁻¹.

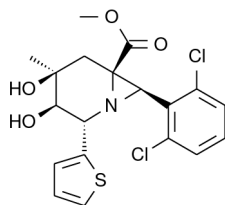
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ_{H} 1,43 (3H, s); 2,32 (1H, d, *J* = 15,6 Hz); 3,32 (3H, s); 3,33 (1H, d, *J* = 15,6 Hz); 3,53 (1H, s); 3,79 (1H, d, *J* = 10,2 Hz); 4,73 (1H, d, *J* = 10,2 Hz); 6,38 (1H, dd, *J* = 1,8, 3,3 Hz); 6,52 (1H, dd, *J* = 0,9, 3,3 Hz); 7,06 (1H, t, *J* = 7,8 Hz); 7,19 (2H, d, *J* = 7,8 Hz), 7,41 (1H, d, *J* = 1,8 Hz).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ_{H} 1,18 (3H, s); 2,42 (1H, d, *J* = 15,0 Hz); 2,92 (1H, d, *J* = 15,0 Hz); 3,13 (3H, s); 3,51 (1H, s); 3,61 (1H, dd, *J* = 7,8, 10,2 Hz); 4,42 (1H, s, OH); 4,44 (1H, d, *J* = 7,5 Hz); 4,60 (1H, d, *J* = 7,5 Hz, OH); 6,32-6,40 (1H, m); 6,40-6,48 (1H, m); 7,14 (1H, t, *J* = 7,8 Hz); 7,22 (2H, d, *J* = 7,8 Hz); 7,52-7,58 (1H, m).

¹³C RMN (75,5 MHz, DMSO-d₆) δ_{C} 25,8 (CH₃); 37,1 (CH₂); 44,9 (C); 48,9 (CH); 51,4 (OCH₃); 54,9 (CH); 68,1 (CH); 69,2 (CH); 108,1 (CH); 110,4 (CH); 128,4 (CH); 128,8 (CH); 132,1 (C); 135,0 (C); 141,3 (CH); 154,7 (C); 170,6 (CO).

Análise de massa de alta resolução: *m/z* calculada para C₁₉H₂₀Cl₂NO₅ [M+H]⁺: 412,0718. Determinou-se (FAB): 412,0703.

3.1.3.2.2. SÍNTESE DE 7-(2,6-DICLOROFENIL)-3,4-DIHI-DROXI-4-METIL-2-(TIOFEN-2-IL)-1-AZA-BICICLO[4.1.0]HEPTANO-6-CARBOXILATO DE METILO
58d



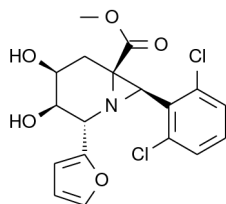
Dissolveu-se o composto **28 d** (1,92g, 4,88 mmol) na mistura de acetona (128 mL) e água (16 mL), e adicionou-se, sob agitação e por esta ordem, a N-óxido de N-metilmorfolina (1,18 g, 9,79 mmol) e uma solução de tetróxido de ósmio em tolueno (3,9mM, 50 mL, 0,195 mmol). Deixou-se a solução em agitação à temperatura ambiente durante 2 dias. Decorrido este tempo adicionou-se uma nova porção de N-óxido de N-metilmorfolina (1,02 g, 8,42 mmol) e de solução de tetróxido de ósmio em tolueno (3,9mM, 50 mL, 0,195 mmol). Deixou-se novamente a solução em agitação à temperatura ambiente durante 6 dias. Adicionou-se solução aquosa saturada de Na₂SO₃ (70 mL) e deixou-se sob agitação durante 15 minutos. Extraíu-se com acetato de etilo (4 x 200 mL), lavou-se a fase orgânica combinada com solução aquosa saturada de NaCl e secou-se com MgSO₄. Evaporou-se o solvente para se obter uma massa sólida, que foi recristalizada de DCM/éter de petróleo originando um sólido (0,54 g, 26%), ponto de fusão 145-147°C.

IV (Nujol) $\bar{\nu}_{\max}$ 3453, 1699 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_{H} 1,42 (3H, s); 1,75 (1H, d, *J* = 4,1 Hz, OH); 2,08 (1H, d, *J* = 1,1 Hz, OH); 2,35 (1H, d, *J* = 15,6 Hz); 3,31 (1H, d, *J* = 14,2 Hz); 3,33 (3H, s); 3,41 (1H, s); 3,65 (1H, dd, *J* = 3,9, 10,0 Hz); 5,03 (1H, d, *J* = 10,0 Hz); 7,01-7,07 (2H, m); 7,16 (2H, d, *J* = 8,0 Hz); 7,28-7,33 (2H, m).

¹³C RMN (101,1 MHz, CDCl₃) δ_{C} 26,2 (CH₃); 36,8 (CH₂); 46,1 (C); 49,9 (CH); 52,4 (CH₃); 57,8 (CH); 68,8 (CH); 74,3 (CH); 125,5 (CH); 126,9 (CH); 128,4 (CH); 128,9 (CH); 129,7 (CH+CH); 131,2 (C); 135,8 (C); 141,8 (C); 170,6 (C=O).

3.1.3.2.3. SÍNTESE DE 7-(2,6-DICLOROFENIL)-3,4-DIHI-DROXI-2-(FURAN-2-IL)-1-AZA-BICICLO[4.1.0]HEPTANO-6-CARBOXILATO DE METILO 58e



Dissolveu-se o composto **28 e** (0,48 g, 1,32 mmol) na mistura de acetona (32 mL) e (4 mL). Adicionou-se então, sob agitação e por esta ordem, *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (0,31 g, 2,64 mmol) e uma solução de tetróxido de ósmio em tolueno (39mM, 1,36 mL, 0,053 mmol). Deixou-se a solução sob agitação à temperatura ambiente durante 5 dias. Adicionou-se solução aquosa saturada de Na₂SO₃ (15 mL) e deixou-se sob agitação durante 15 minutos. Extraiu-se com acetato de etilo (4 x 50 mL). Lavou-se a fase orgânica combinada com solução aquosa saturada de NaCl e secou-se com MgSO₄. Evaporou-se o solvente para se obter um óleo, que por cristalização (DCM : éter de petróleo) deu origem a um sólido (0,19 g, 36%), ponto de fusão: 139-141 °C (a partir de DCM – éter de petróleo).

IV (Nujol) $\bar{\nu}_{\max}$ 3325, 1735 cm⁻¹.

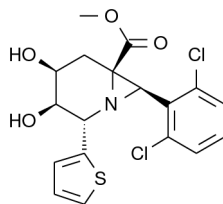
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ_{H} 2,52 (1H, dd, *J* = 3,3, 15,6 Hz); 3,34 (3H, s); 3,40 (1H, dd, *J* = 3,3, 15,6 Hz); 3,53 (1H, s); 3,97 (1H, d, *J* = 9,6 Hz); 4,21 (1H, sl); 4,78 (1H, d, *J* = 9,6 Hz); 6,39 (1H, dd, *J* = 2,1, 3,0 Hz); 6,53 (1H, d, *J* = 3,0 Hz); 7,06 (1H, t, *J* = 7,5 Hz); 7,19 (2H, d, *J* = 7,5 Hz); 7,42 (1H, sl).

¹³C RMN (75,5 MHz, CDCl₃) δ_{C} 30,3 (CH₂); 43,2 (C); 49,7 (CH); 52,4 (OCH₃); 65,7 (CH); 67,5 (CH); 110,4 (CH); 110,8 (CH); 128,3 (CH); 128,5 (CH); 130,1 (C); 131,8 (C); 142,5 (CH); 151,5 (C); 170,9 (CO).

Análise de massa de alta resolução: *m/z* calculada para C₁₈H₁₈Cl₂NO₅ [M+H]⁺: 398,0562.

Determinou-se (FAB): 398,0565.

3.1.3.2.4. SÍNTESE DE 7-(2,6-DICLOROFENIL)-3,4-DIHIIDROXI-2-(TIOFEN-2-IL)-1-AZA-BICICLO[4.1.0]HEPTANO-6-CARBOXILATO DE METILO 58f



Dissolveu-se o composto **28 f** (0,43g , 1,13 mmol) na mistura de acetona (32 mL) e água (4 mL), e adicionou-se, sob agitação e por esta ordem, a *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (260 mg, 2,23 mmol) e uma solução de tetróxido de ósmio em tolueno (39mM, 1,15 mL, 0,045 mmol). Deixou-se a solução em agitação à temperatura ambiente durante 5 dias. Adicionou-se solução aquosa saturada de Na₂SO₃ (15 mL) e deixou-se sob agitação durante 15 minutos. Extraiu-se com acetato de etilo (4 x 50 mL), lavou-se a fase orgânica combinada com solução aquosa saturada de NaCl e secou-se com MgSO₄. Evaporou-se o solvente para se obter uma massa sólida, que foi lavada com éter etílico frio, originando um sólido (0,23 g, 49%), ponto de fusão: 140,5-142,0 °C (a partir de DCM – éter de petróleo).

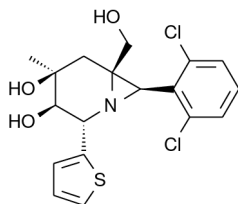
IV (Nujol) $\bar{\nu}_{\max}$ 3338, 1736 cm⁻¹.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ_{H} 2,46 (1H, dd, *J* = 9,3, 15,0 Hz); 2,97 (1H, dd, *J* = 3,6, 15,0 Hz); 3,13 (3H, s); 3,58 (1H, s); 3,70-3,78 (1H, m); 3,78-3,84 (1H, m); 4,66-4,76 (2H, m, CH + OH); 4,84 (1H, d, *J* = 3,0 Hz, OH); 6,97 (1H, dd, *J* = 3,6, 5,1 Hz); 7,12 (1H, t, *J* = 7,8 Hz); 7,17-7,24 (3H, m); 7,36 (1H, dd, *J* = 0,6, 5,1 Hz).

¹³C RMN (75,5 MHz, DMSO-d₆) δ_{C} 31,1 (CH₂); 45,3 (C); 48,5 (CH); 51,4 (OCH₃); 54,6 (CH); 65,9 (CH); 69,1 (CH); 124,4 (CH); 126,6 (CH); 126,8 (CH); 128,3 (CH); 128,73 (CH); 131,73 (C); 135,1 (C); 144,0 (C); 170,5 (CO).

Análise de massa de alta resolução: *m/z* calculada para C₁₈H₁₈Cl₂NO₄S [M+H]⁺: 414,0333. Determinou-se (FAB): 414,0338.

3.1.3.2.5. SÍNTESE DE 7-(2,6-DICLOROFENIL)-6-HIDROXIMETIL-4-METIL-2-(TIOFEN-2-IL)-1-AZA-BICICLO[4.1.0]HEPTANO-3,4-DIOL 59d



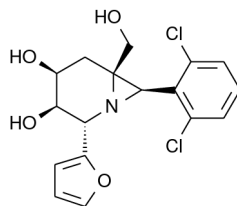
Dissolveu-se o composto **58 d** (0,21 g, 0,50 mmol) em THF seco (15 mL) e colocou-se a solução num banho de gelo. Adicionou-se então lentamente e sob agitação uma solução de LiAlH_4 em éter etílico (1M, 7,50 mL, 7,50 mmol). Retirou-se a solução do banho refrigerante e deixou-se sob agitação à temperatura ambiente durante 2 horas. Adicionou-se então por esta ordem 0,2 mL de água, 0,2 mL de solução aquosa a 15% de NaOH e por fim 60 mL da solução aquosa saturada de NaCl. Extraiu-se com acetato de etilo (4 x 60 mL), secou-se a fase orgânica combinada com MgSO_4 e evaporou-se o solvente para se obter uma massa sólida, que foi recristalizada de DCM/éter de petróleo, para se obter um sólido (0,14 g, 67%), ponto de fusão 204-206°C.

IV (Nujol) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ 3291 cm^{-1} .

^1H RMN (400 MHz, Acetona- d_6) δ_{H} 1,37 (3H, s); 2,39 (H, d, $J = 14,8$ Hz); 2,46 (H, d, $J = 14,8$ Hz); 2,84 (1H, d, $J = 10,4$ Hz); 3,38 (1H, s); 3,44 (1H, d, $J = 10,4$ Hz); 3,69 (1H, s, OH); 3,73 (1H, d, $J = 9,9$ Hz); 3,73-3,81 (1H, m, OH); 4,05 (1H, s, OH); 4,86 (1H, d, $J = 10,0$ Hz); 7,00 (1H, dd, $J = 3,5, 5,1$ Hz); 7,14-7,35 (5H, m).

^{13}C RMN (101 MHz, Acetona- d_6) δ_{C} 26,1 (CH_3); 40,3 (CH_2); 47,0 (C); 47,9 (CH); 58,8 (CH); 66,6 (CH_2OH); 69,8 (C); 75,2 (CH); 124,7 (CH); 127,1 (CH); 127,6 (CH); 129,2 (CH + CH); 130,6 (CH); 133,5 (C); 136,9 (C); 145,6 (C).

3.1.3.2.6. SÍNTESE DE 7-(2,6-DICLOROFENIL)-6-HIDROXIMETIL-2-(FURAN-2-IL)-1-AZA-BICICLO[4.1.0]HEPTANO-3,4-DIOL 59e



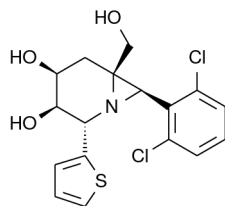
Dissolveu-se o composto **58 e** (0,50 g, 1,26 mmol) em THF seco (50 mL) e colocou-se a solução num banho de gelo. Adicionou-se então lentamente e sob agitação uma solução de LiAlH_4 em éter etílico (1M, 7,50 mL, 7,50 mmol). Retirou-se a solução do banho refrigerante e deixou-se sob agitação à temperatura ambiente durante 2 horas. Adicionou-se então por esta ordem 0,2 mL de água, 0,2 mL de solução aquosa a 15% de NaOH e por fim 60 mL da solução aquosa saturada de NaCl. Extraíu-se com acetato de etilo (4 x 60 mL), secou-se a fase orgânica combinada com MgSO_4 e evaporou-se o solvente para se obter uma massa sólida, que foi recristalizada de DCM/éter de petróleo, para se obter um sólido, ponto de fusão 206-208°C.

IV (Nujol) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ 3279, 2452 cm^{-1} .

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ_{H} 2,31 (1H, d, $J = 3,4$ Hz); 2,69 (1H, dd, $J = 5,0, 10,5$); 3,07 (1H, dd, $J = 5,0, 10,5$ Hz); 3,17 (1H, s); 3,67 (1H, ddd, $J = 1,7, 6,5, 10,0$ Hz); 3,81 (1H, d, $J = 1,7$ Hz); 4,41 (1H, d, $J = 10,0$ Hz); 4,45 (1H, t, $J = 5,0$ Hz, OH); 4,64-4,68 (2H, m, OH + OH); 6,34 (1H, dd, $J = 1,8, 3,1$ Hz); 6,38 (1H, dd, $J = 0,8, 3,1$ Hz); 7,15 (2H, sl); 7,34 (1H, sl); 7,51 (1H, dd, $J = 0,8, 1,8$ Hz).

^{13}C RMN (101 MHz, DMSO-d_6) δ_{C} 32,3 (CH_2); 44,0 (C); 46,2 (CH); 53,3 (CH); 65,4 (CH_2OH); 66,3 (CH); 67,5 (CH); 107,8 (CH); 110,3 (CH); 127,6 (CH); 128,7 (CH); 129,6 (C); 132,7 (C); 141,3 (CH); 155,7 (C).

3.1.3.2.7. SÍNTESE DE 7-(2,6-DICLOROFENIL)-6-HIDROXIMETIL-2-(TIOFEN-2-IL)-1-AZA-BICICLO[4.1.0]HEPTANO-3,4-DIOL 59f



Dissolveu-se o composto **58 f** (0,22 g, 0,53 mmol) em THF seco (15 mL) e colocou-se a solução num banho de gelo. Adicionou-se então lentamente e sob agitação uma solução de LiAlH₄ em éter etílico (1M, 6,36 mL, 6,36 mmol). Retirou-se a solução do banho refrigerante e deixou-se sob agitação à temperatura ambiente durante 90 minutos. Adicionou-se então por esta ordem 0,1 mL de água, 0,1 mL de solução aquosa a 15% de NaOH, 0,3 mL de água e por fim 30 mL da solução aquosa saturada de NaCl. Extraiu-se com acetato de etilo (4 x 30 mL), secou-se a fase orgânica combinada com MgSO₄ e evaporou-se o solvente para se obter um sólido, ponto de fusão: 197,5-198,5 °C (a partir de DCM – éter de petróleo).

IV (Nujol) $\bar{\nu}_{\max}$ 3281 cm⁻¹.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ_{H} 2,54 (2H, d, $J = 3,6$ Hz); 2,96 (1H, d, $J = 10,8$ Hz); 3,20 (1H, s); 3,57 (1H, d, $J = 10,8$ Hz); 3,78 (1H, dd, $J = 1,8, 10,2$ Hz); 4,17 (1H, sl); 4,95 (1H, d, $J = 10,2$ Hz); 7,00-7,10 (3H, m); 7,25-7,35 (3H, m).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ_{H} 2,34 (2H, d, $J = 3,0$ Hz); 2,78 (1H, dd, $J = 4,8, 10,5$ Hz); 3,01 (1H, dd, $J = 5,1, 10,5$ Hz); 3,22 (1H, s); 3,63 (1H, dd, $J = 6,9, 8,7$ Hz); 3,81 (1H, sl); 4,46 (1H, t, $J = 4,8$ Hz, OH); 4,62-4,72 (3H, m); 6,95 (1H, dd, $J = 3,6, 5,1$ Hz); 7,10-7,40 (3H, m).

¹³C RMN (75,5 MHz, DMSO-d₆) δ_{C} 32,3 (CH₂); 45,3 (C); 46,3 (CH); 55,0 (CH); 65,4 (CH₂OH); 66,5 (CH); 70,0 (CH); 124,0 (CH); 126,4 (CH); 126,4 (CH); 128,5 (CH); 132,4 (C); 144,7 (C).

Análise elementar calculada para C₁₇H₁₇Cl₂NO₃S: C, 52,9%; H, 4,4%; N, 3,6%; S, 8,3%. Determinou-se: C, 52,6%; H, 4,6%; N, 3,7%; S, 8,0%.

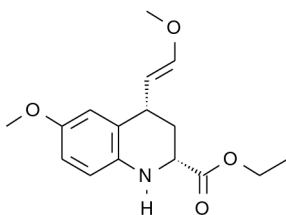
3.2. REACÇÕES DE AZA-DIELS-ALDER DIRIGIDAS À SÍNTESE DE TETRAHIDROQUINOLINAS

3.2.1. REACÇÕES ENTRE ARILIMINAS E 1,3-BUTADIENOS SIMÉTRICOS CÍCLICOS OU DE CADEIA LINEAR

3.2.1.1. PROCEDIMENTO GENÉRICO PARA A SÍNTESE DOS COMPOSTOS 66- 68, 70, 76, 77, 79, 83, 84, 87 E 88

A imina **2** foi dissolvida em tolueno seco (25 mL) e a solução foi arrefecida num banho de acetona/CO₂ (-78 °C). Adicionou-se então, gota-a-gota, o BF₃.Et₂O (de 0,1 a 1,0 equivalentes). Decorridos 5 minutos adicionou-se o dieno (de 0,7 até 1,2 equivalentes). Retirou-se a solução do banho e deixou-se sob agitação magnética à temperatura ambiente durante 15 a 120 minutos. A reacção foi interrompida pela adição de solução aquosa saturada de NaHCO₃ (100 mL). A mistura foi extraída com DCM (2 x 50 mL). A solução orgânica combinada foi seca com MgSO₄ e o solvente foi removido no evaporador rotativo.

3.2.1.2. SÍNTESE DE 6-METOXIL-4-(2-METOXIVINIL)-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINO-2-CARBOXILATO DE ETILO **66**



O composto **66** foi obtido utilizando o procedimento genérico acima descrito.

Imina **2** (1,05 g, 5,00 mmol); $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0,50 mmol); 1-metoxi-1,3-butadieno (0,52 g, 6,38 mmol). Tempo de reacção: 45 minutos. Cromatografia de flash seca (sílica; éter etílico – éter de petróleo, polaridade crescente) deu origem ao composto **66**; rendimento: (0,64 g, 2,20 mmol, 44%), na forma de um sólido branco, ponto de fusão: 88-90 °C (a partir de éter etílico – éter de petróleo).

IV (Nujol) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ 3392, 1733, 1648 cm^{-1} .

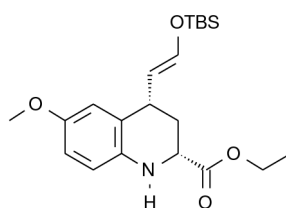
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1,32 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); 1,79 (1H, dt, $J = 11,1, 12,9$ Hz); 2,35 (1H, ddd, $J = 3,3, 5,4, 12,9$ Hz); 3,44 (1H, dt, $J = 5,4, 11,1$ Hz); 3,57 (3H, s); 3,73 (3H, s); 4,05 (1H, dd, $J = 3,3, 11,1$ Hz); 4,24 (2H, dq, $J = 1,5, 7,2$ Hz); 4,68 (1H, dd, $J = 9,3, 12,6$ Hz); 6,50 (1H, d, $J = 12,6$ Hz); 6,57 (1H, d, $J = 8,4$ Hz); 6,65 (1H, dd, $J = 2,7, 8,4$ Hz); 6,75 (1H, d, $J = 2,7$ Hz).

^{13}C RMN (75,5 MHz, CDCl_3) δ_{C} 14,1 (CH_3); 34,1 (CH_2); 36,8 (CH); 54,1 (CH); 55,7 (OCH_3); 55,9 (OCH_3); 61,2 (OCH_2); 105,4 (CH); 113,2 (CH); 114,2 (CH); 115,7 (CH); 125,4 (C); 137,0 (C); 149,0 (CH); 152,1 (C); 172,8 (CO).

Análise de massa de alta resolução: m/z calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 292,154883.

Determinou-se: 292,154513.

3.2.1.3. SÍNTESE DE 2-(TERT-BUTILDIMETILSILILOXI)VINIL-6-METOXI-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINA-2-CARBOXILATO DE ETILO 67



O composto **67** foi obtido utilizando o procedimento genérico acima descrito.

Imina **2** (1,00 g, 4,83 mmol); $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0,48 mmol); 1-*tert*-butildimetilsililoxi-1,3-butadieno **65** <1997JOC736> (0,64 g, 3,49 mmol). Tempo de reacção: 15 minutos. Cromatografia de flash seca (sílica; éter etílico – éter de petróleo, polaridade crescente) deu origem ao composto **67**; rendimento: (0,75 g, 1,93 mmol, 55%), na forma de um sólido branco, ponto de fusão: 59-60 °C (a partir de éter de petróleo).

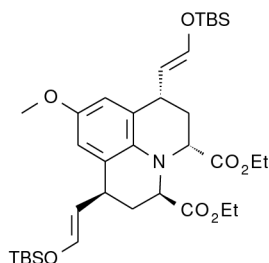
IV (Nujol) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ 3392, 1738, 1661, 1504 cm^{-1} .

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 0,19 (6H, s); 0,97 (9H, s); 1,32 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); 1,76 (1H, dt, $J = 11,4, 12,9$ Hz); 2,33 (1H, ddd, $J = 3,3, 5,4, 12,9$ Hz); 3,42 (1H, dt, $J = 5,4, 10,8$ Hz); 3,73 (3H, s); 4,05 (1H, dd, $J = 3,3, 11,4$ Hz); 4,15 (1H, sl, NH), 4,25 (2H, dq, $J = 2,7, 7,2$ Hz); 4,95 (1H, dd, $J = 9,9, 12,0$ Hz); 6,44 (1H, d, $J = 12,0$ Hz); 6,57 (1H, d, $J = 8,7$ Hz); 6,65 (dd, $J = 2,7, 8,7$ Hz); 6,73 (1H, d, $J = 2,7$ Hz).

^{13}C RMN (75,5 MHz, CDCl_3) δ_{C} -5,3 (CH_3); -5,2 (CH_3); 14,1 (CH_3); 18,3 (C); 25,7 (Bu^t); 33,8 (CH_2); 36,5 (CH); 54,1 (CH); 55,7 (OCH_3); 61,3 (OCH_2); 113,6 (CH); 113,6 (CH); 113,7 (CH); 115,9 (CH); 125,3 (C); 136,9 (C); 142,4 (CH); 152,2 (C); 172,9 (CO).

Análise elementar calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{NO}_4\text{Si}$: C, 64,4%; H, 8,5%; N, 3,6%. Determinou-se: C, 64,0%; H, 8,3%; N, 3,7%.

3.2.1.4. SÍNTESE DE 1,7-BIS((E)-2-(TERT-BUTILDIMETILSILILOXI)VINIL)-9-METOXIL-1,2,3,5,6,7-HEXAHIDROPIRIDO[3,2,1-IJ]QUINOLINO-3,5-DICARBOXILATO DE ETILO 68



Dissolveu-se o composto **67** (0,12 g, 0,30 mmol) em tolueno seco (10 mL) e adicionou-se glioxalato de etilo (0,03 g, 0,30 mmol). Arrefeceu-se a solução a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (banho de acetona/ CO_2) e adicionou-se $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (4,30 mg, 0,03 mmol). Decorridos 5 minutos adicionou-se o dieno (1-*tert*-butildimetilsililoxi-1,3-butadieno) **65** <1997JOC736> (55 mg, 0,30 mmol). Manteve-se a solução em agitação no banho por mais 15 minutos. Retirou-se o banho e manteve-se a agitação, à temperatura ambiente, durante 30 minutos. Adicionou-se DCM (50 mL) e lavou-se a mistura com solução aquosa saturada de NaHCO_3 (50 mL) e com água (50 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 . Evaporou-se o solvente para se obter um óleo (0,17 g, 0,26 mmol, 85%) que por análise de ^1H RMN provou ser o composto pretendido (**68**), puro.

IV (Nujol) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ 1740, 1661, 1472 cm^{-1} .

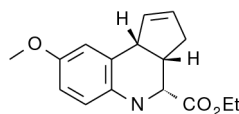
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 0,93 (18H, s); 1,15 (12H, s); 1,25 (6H, t, $J = 7,2$ Hz); 1,97 (2H, dt, $J = 9,0, 12,6$ Hz); 2,38 (2H, dt, $J = 5,7, 12,6$ Hz); 3,35 (2H, dt, $J = 4,8, 9,0$ Hz); 3,70 (3H, s); 4,04 (2H, dd, $J = 6,0$ Hz, 8,1 Hz); 4,09-4,22 (4H, m); 4,98 (2H, dd, $J = 9,0, 11,7$ Hz); 6,31 (2H, d, $J = 11,7$ Hz); 6,57 (2H, s).

^{13}C RMN (75,5 MHz, CDCl_3) δ_{C} -5,24 (CH_3); 14,2 (CH_3); 18,3 (C); 25,7 (CH_3); 34,5 (CH_2); 34,9 (CH); 55,6 (OCH_3); 58,6 (CH); 60,8 (OCH_2); 111,9 (CH); 113,3 (CH); 127,4 (C); 133,9 (C); 142,2 (CH); 151,2 (C); 173,2 (CO).

Análise de massa de alta resolução: m/z calculada para $\text{C}_{35}\text{H}_{58}\text{NO}_7\text{Si}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 660,375186.

Determinou-se: 660,374173.

3.2.1.5. SÍNTESE DE 8-METOXI-3A,4,5,9B-TETRAHIDRO-3H-CICLOPENTA[C]QUINOLINO-4-CARBOXILATO DE ETILO 70



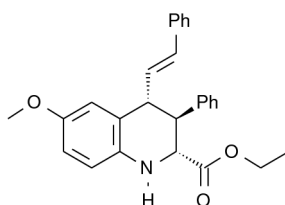
O composto **70** foi obtido utilizando o procedimento genérico acima descrito.

Imina **2** (0,95 g, 4,60 mmol); $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0,46 mmol); ciclopentadieno (0,32 g, 4,83 mmol). Tempo de reacção: 45 minutos. Obteve-se um sólido (1,20 g, 95%), que por análise de ^1H RMN provou ser o composto **70**.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1,34 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); 2,35 (1H, m); 2,51 (1H, m); 3,33 (1H, dq, $J = 3,3, 8,7$ Hz); 3,75 (3H, s); 4,04 (1H, d, $J = 3,6$ Hz); 4,06 (1H, m); 4,28 (2H, m); 5,69 (1H, m); 5,74 (1H, m); 6,61 (2H, s); 6,63 (1H, s).

^{13}C RMN (75,5 MHz, CDCl_3) δ_{C} 14,2 (CH_3); 32,6 (CH_2); 40,5 (CH); 46,8 (CH); 55,6 (OCH_3); 57,0 (CH); 61,1 (OCH_2); 112,3 (CH); 113,8 (CH); 116,6 (CH); 127,2 (C); 130,0 (CH); 133,8 (CH); 137,7 (C); 153,0 (C); 171,9 (CO).

3.2.1.6. SÍNTESE DE 6-METOXIL-3-FENIL-4-ESTIRENIL-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINA-2-CARBOXILATO DE ETILO 76



O composto **76** foi obtido utilizando o procedimento genérico acima descrito.

Imina **2** (0,73 g, 3,50 mmol); $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (3,50 mmol); 1,4-difenil-1,3-butadieno (0,72 g, 3,50 mmol). Tempo de reacção: 3 h. Cromatografia de flash seca (sílica; éter etílico – éter de petróleo, polaridade crescente) deu origem ao composto **76**; rendimento: (0,59 g, 1,43 mmol, 41%), na forma de um sólido, ponto de fusão: 57-60 °C (a partir de éter etílico – éter de petróleo).

IV (Nujol) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ 3376, 1731, 1599, 1505 cm^{-1} .

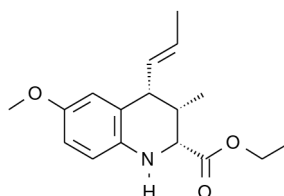
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 0,89 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); 3,22 (1H, t, $J = 8,7$ Hz); 3,73 (3H, s); 3,82-3,94 (3H, m); 4,13 (1H, d, $J = 8,7$ Hz); 4,20 (1H, sl, NH), 6,01 (1H, dd, $J = 8,7, 15,9$ Hz); 6,18 (1H, d, $J = 15,9$ Hz); 6,75 (3H, m); 7,25 (10H, m).

^{13}C RMN (75,5 MHz, CDCl_3) δ_{C} 13,6 (CH_3); 42,2 (OCH_2 ou CH); 48,1 (CH); 55,7 (OCH_3); 60,1 (CH); 60,9 (CH ou OCH_2); 113,8 (CH); 114,7 (CH); 116,9 (CH); 124,5 (C); 126,1 (CH); 126,8 (C); 127,1 (C); 128,2 (CH); 128,3 (CH); 128,4 (CH); 131,3 (CH); 132,9 (CH); 136,4 (C); 137,1 (C); 140,9 (C); 152,6 (C); 172,7 (CO).

Análise de massa de alta resolução: m/z calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 414,206919.

Determinou-se: 414,207913.

3.2.1.7. SÍNTESE DE 6-METOXIL-3-METIL-4-(PROPEN-1-IL)-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINO-2-CARBOXILATO DE ETILO 77



O composto **77** foi obtido utilizando o procedimento genérico acima descrito.

Imina **2** (0,65 g, 3,14 mmol); $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (3,14 mmol); hexa-2,4-dieno (0,28 g, 3,45 mmol). Tempo de reação: 1 h. Cromatografia de flash seca [sílica; éter etílico – éter de petróleo, polaridade crescente] deu origem ao composto **77**; rendimento: (0,40 g, 1,40 mmol, 45%); na forma de um sólido branco, ponto de fusão: 88-90 °C (a partir de éter etílico – éter de petróleo).

IV (Nujol) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ 3387, 1741, 1725 cm^{-1} .

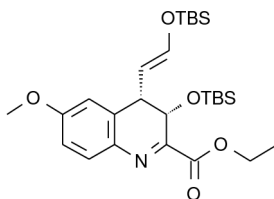
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 0,77 (3H, d, $J = 6,9$ Hz); 1,32 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); 1,81 (3H, dd, $J = 1,5, 6,6$ Hz); 2,42 (1H, m); 3,68 (1H, dd, $J = 4,8, 9,0$ Hz); 3,74 (3H, s); 4,18 (1H, d, $J = 3,0$ Hz); 4,27 (2H, m); 5,50 (1H, ddd, $J = 1,8, 9,0, 15,0$ Hz); 5,72 (1H, dq, $J = 6,6, 15,0$ Hz); 6,57 (1H, m); 6,65 (2H, m).

^{13}C RMN (75,5 MHz, CDCl_3) δ_{C} 8,6 (CH_3); 14,2 (CH_3); 18,0 (CH_3); 34,0 (CH); 46,0 (CH); 55,7 (OCH_3); 58,8 (CH); 61,2 (OCH_2); 112,7 (CH); 114,9 (CH); 114,9 (CH); 123,4 (C); 129,0 (CH); 131,2 (CH); 136,3 (C); 152,0 (C); 172,4 (CO).

MS (FAB): m/z (%) = 290 (17) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 289 (55) $[\text{M}]^+$, 288 (10), 287 (23), 286 (100), 216 (25), 212 (27).

Análise elementar calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_3$: C, 70,6%; H, 8,0%; N, 4,8%. Determinou-se: C, 70,1%; H, 8,0%; N, 4,9%.

3.2.1.8. SÍNTESE DE 3-(TERT-BUTILDIMETILSILILOXI)-4-(2-(TERT-BUTILDIMETILSILILOXI)VINIL)-6-METOXIL-3,4-DIHI-DROQUINOLINO-2-CARBOXILATO DE ETILO 79



O composto **79** foi obtido utilizando o procedimento genérico acima descrito.

Imina **2** (0,14 g, 0,67 mmol); $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0,67 mmol); 1,4-di-*tert*-butildimetilsililoxi-1,3-butadieno **73** <1984JOC1898> (0,21 g, 0,67 mmol). Tempo de reacção: 1 dia. Cromatografia de flash seca (sílica; éter etílico – éter de petróleo, polaridade crescente) deu origem ao composto **79**; rendimento: (0,10 g, 2,0 mmol, 30%), na forma de um óleo.

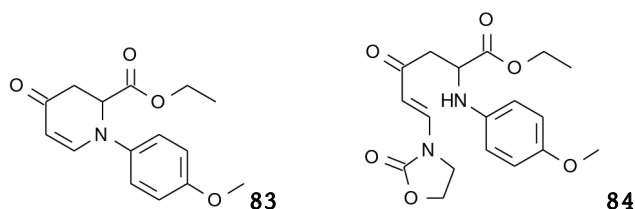
IV (Nujol) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ 1732, 1710, 1661, 1620, 1568 cm^{-1} .

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} -0,02 (3H, s); 0,10 (3H, s); 0,21 (6H, s); 0,72 (9H, s); 0,97 (9H, s); 1,43 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); 3,20 (1H, dd, $J = 3,9, 9,6$ Hz); 3,84 (3H, s); 4,43 (2H, m); 4,65 (1H, d, $J = 3,9$ Hz); 5,23 (1H, dd, $J = 9,6, 12,3$ Hz); 6,45 (1H, d, $J = 12,3$ Hz); 6,82 (1H, dd, $J = 8,7$ Hz); 6,87 (1H, d, $J = 3,0$ Hz); 7,56 (1H, d, $J = 8,7$ Hz).

^{13}C RMN (75,5 MHz, CDCl_3) δ_{C} -5,3 (CH_3); -5,1 (CH_3); -4,9 (CH_3); -4,6 (CH_3); 14,2 (CH_3); 18,1 (C); 18,3 (C); 25,6 (CH_3); 25,7 (CH_3); 41,4 (CH); 55,3 (OCH_3); 62,0 (OCH_2); 64,0 (CH); 106,6 (CH); 111,7 (CH); 113,4 (CH); 130,5 (CH); 133,1 (C); 136,4 (C); 144,1 (CH); 156,1 (C); 160,7 (C); 165,0 (C).

Análise de massa de alta resolução: m/z calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{NO}_5\text{Si}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 520,291456. Determinou-se: 520,291232.

3.2.1.9. SÍNTESE DE 1-(4-METOXIFENIL)-4-OXA-1,2,3,4-TETRAHIDROPIRIDINO-2-CARBOXILATO DE ETILO **83 E (E)-2-(4-METOXIFENILAMINO)-4-OXA-6-(2-OXAOXAZOLIDIN-3-IL)HEX-5-ENOATO DE ETILO **84****



Os compostos **83** e **84** foram obtidos utilizando o procedimento genérico acima descrito.

Imina **2** (0,18 g, 0,89 mmol); $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0,20 mmol); (E)-3-(3-(*tert*-butildimetilsililoxi)buta-1,3-dienil)oxazolidin-2-ona **72** (0,24 g, 0,89 mmol). Tempo de reacção: 30 minutos. Procedeu-se a uma cromatografia de flash seca (sílica; éter de petróleo – éter etílico: polaridade crescente) tendo-se obtido duas fracções. A primeira fracção correspondia ao composto **83** (31 mg, 12%) na forma de um óleo.

IV (Nujol) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ 1737, 1646, 1581 cm^{-1} .

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1,26 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); 2,94 (1H, ddd, $J = 1,2, 2,7, 16,8$ Hz); 3,08 (1H, dd, $J = 7,5, 16,8$ Hz); 3,82 (3H, s); 4,22 (2H, dq, $J = 2,1, 7,2$ Hz); 4,67 (1H, ddd, $J = 1,2, 2,7, 7,5$ Hz); 5,21 (1H, dd, $J = 1,2, 8,1$ Hz); 6,91 (2H, d, $J = 9,0$ Hz); 7,10 (2H, d, $J = 9,0$ Hz); 7,41 (1H, dd, $J = 1,2, 8,1$ Hz).

^{13}C RMN (75,5 MHz, CDCl_3) δ_{C} 14,0 (CH_3); 38,3 (CH_2); 55,5 (OCH_3); 61,2 (CH); 62,1 (OCH_2); 101,6 (CH); 114,7 (CH); 121,8 (CH); 138,2 (C); 150,0 (CH); 157,3 (C); 169,8 (CO); 189,0 (CO).

Análise de massa de alta resolução: m/z calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 276,123583. Determinou-se (FAB): 276,123850.

A segunda fracção correspondia ao composto **84** (84 mg, 26%) sob a forma de um sólido, ponto de fusão: 143-145 °C (a partir de éter etílico – éter de petróleo).

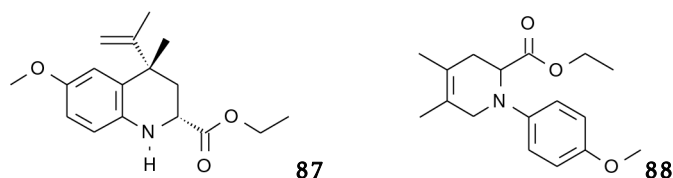
IV (Nujol) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ 3343, 1760, 1729, 1679, 1609 cm^{-1} .

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1,24 (3H, t, $J = 6,9$ Hz); 3,11 (2H, dd, $J = 2,1, 5,7$ Hz); 3,75 (3H, s); 3,78 (2H, t, $J = 8,1$ Hz); 4,19 (2H, q, $J = 6,9$ Hz); 4,42 (1H, t, $J = 5,7$ Hz); 4,55 (2H, t, $J = 8,1$ Hz); 5,50 (1H, d, $J = 14,4$ Hz); 6,66 (2H, d, $J = 9,0$ Hz); 6,78 (2H, d, $J = 9,0$ Hz); 7,88 (1H, d, $J = 14,4$ Hz).

^{13}C RMN (75,5 MHz, CDCl_3) δ_{C} 14,0 (CH_3); 42,0 (CH_2); 42,1 (CH_2); 54,4 (CH); 55,6 (OCH_3); 61,3 (OCH_2); 62,6 (CH_2); 109,5 (CH); 114,7 (CH); 115,6 (CH); 137,8 (CH); 140,6 (C); 152,8 (C); 154,5 (CO); 173,0 (CO); 195,6 (CO).

Análise de massa de alta resolução: m/z calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 363,155612. Determinou-se (FAB): 363,154627.

3.2.1.10. SÍNTESE DE 6-METOXIL-4-METIL-4-(PROP-1-EN-2-IL)-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINO-2-CARBOXILATO DE ETILO 87 E 1-(4-METOXIFENIL)-4,5-DIMETIL-1,2,5,6-TETRAHIDROPÍRIDINO-2-CARBOXILATO DE ETILO 88



Os compostos **87** e **88** foram obtidos utilizando o procedimento genérico acima descrito.

Imina **2** (0,75 g, 3,63 mmol); $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (3,62 mmol); 2,3-dimetil-1,3-butadieno (0,36 g, 4,34 mmol). Tempo de reacção: 1 dia. Cromatografia de flash seca (sílica; éter etílico – éter de petróleo, polaridade crescente) deu duas fracções distintas. A primeira fracção deu origem ao composto **88**, rendimento (0,23 g, 22%), na forma de um sólido branco, ponto de fusão: 55-57 °C (a partir de éter etílico – éter de petróleo).

IV (Nujol) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ 1737, 1615, 1556 cm^{-1} .

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1,16 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); 1,69 (3H, s); 1,71 (3H, s); 2,47 (1H, d, $J = 16,8$ Hz); 2,67 (1H, dl, $J = 16,8$ Hz); 3,60 (1H, d, $J = 15,9$ Hz); 3,78 (1H, d, $J = 15,9$ Hz); 3,77 (3H, s); 4,08 (2H, m); 4,51 (1H, dd, $J = 2,4, 6,6$ Hz); 6,85 (4H, s).

^{13}C RMN (75,5 MHz, CDCl_3) δ_{C} 14,1 (CH_3); 16,4 (CH_3); 18,4 (CH_3); 34,0 (CH_2); 50,6 (CH_2); 55,5 (OCH_3); 56,4 (CH); 60,4 (OCH_2); 114,5 (CH); 115,9 (CH); 121,8 (C); 123,5 (C); 143,9 (C); 152,7 (C); 172,8 (CO).

Análise de massa de alta resolução: m/z calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 289,167794. Determinou-se: 289,168477.

A segunda fracção deu origem ao composto **87**, rendimento (0,21 g, 20%), na forma de um óleo.

IV (Nujol) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ 1732, 1512 cm^{-1} .

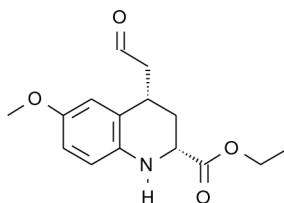
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1,32 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); 1,48 (3H, s); 1,58 (3H, s); 1,89 (1H, dd, $J = 3,0, 13,2$ Hz); 2,15 (1H, t, $J = 13,2$ Hz); 3,71 (3H, s); 4,07 (1H, dd, $J = 3,0, 11,4$ Hz); 4,24 (2H, q, $J = 7,2$ Hz); 5,02 (1H, s); 5,08 (1H, s); 6,54 (1H, d, $J = 8,7$ Hz); 6,58 (1H, d, $J = 8,7$ Hz); 6,64 (1H, dd, $J = 3,0, 8,7$ Hz).

^{13}C RMN (75,5 MHz, CDCl_3) δ_{C} 14,1 (CH_3); 19,7 (CH_3); 28,8 (CH_3); 39,5 (CH_2); 42,6 (C); 51,5 (CH); 55,6 (OCH_3); 61,2 (OCH_2); 112,5 (CH_2); 113,1 (CH); 116,0 (CH); 128,2 (C); 136,8 (C); 150,5 (C); 152,3 (C); 173,2 (CO).

Análise de massa de alta resolução: m/z calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 290,174818. Determinou-se: 290,175619.

3.2.3. TRATAMENTO DOS ADUCTOS

3.2.3.1. SÍNTESE DE 6-METOXIL-4-(2-OXOETIL)-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINO-2-CARBOXILATO DE ETILO **89**



Dissolveu-se a tetrahydroquinolina **67** (1,00 g, 2,57 mmol) em THF (50 mL). Colocou-se a solução num banho de gelo e adicionou-se solução aquosa de HCl a 10% (10 mL). Retirou-se a mistura do banho e deixou-se sob agitação magnética, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Adicionou-se então solução aquosa saturada de NaHCO₃ (100 mL) e o THF foi removido no evaporador rotativo. Extraíu-se a solução aquosa com DCM (3 x 50 mL). A solução orgânica combinada foi seca com MgSO₄ e o solvente foi removido no evaporador rotativo para se obter um óleo (0,56 g, 2,00 mmol, 78%), que por análise de ¹H RMN provou ser o composto **89**.

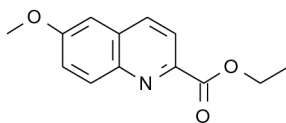
IV (Nujol) $\bar{\nu}_{\max}$ 3387, 1726, 1650, 1620 cm⁻¹.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ_{H} 1,31 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); 1,75 (1H, dt, $J = 10,5, 12,6$ Hz); 2,49 (1H, ddd, $J = 3,9, 5,4, 12,6$ Hz); 2,69 (1H, ddd, $J = 2,1, 8,4, 17,7$ Hz); 2,97 (1H, ddd, $J = 1,2, 4,5, 17,7$ Hz); 3,53 (1H, m); 3,73 (3H, s); 4,03 (1H, dd, $J = 3,9, 10,5$ Hz); 4,24 (2H, q, $J = 7,2$ Hz); 6,59 (1H, d, $J = 8,7$ Hz); 6,60 (1H, d, $J = 2,7$ Hz); 6,67 (1H, dd, $J = 2,7, 8,7$ Hz); 9,88 (1H, s).

¹³C RMN (75,5 MHz, CDCl₃) δ_{C} 14,2 (CH₃); 30,4 (CH); 31,5 (CH₂); 48,9 (CH₂); 53,7 (CH); 55,7 (OCH₃); 61,3 (OCH₂); 112,5 (CH); 113,2 (CH); 116,1 (CH); 123,9 (C); 137,3 (C); 152,3 (C); 172,7 (CO); 201,3 (CHO).

Análise de massa de alta resolução: m/z calculada para C₁₅H₁₉NO₄ [M]⁺: 277,131408. Determinou-se: 277,131619.

3.2.3.2. SÍNTESE DE 6-METOXIQUINOLINA-2-CARBOXILATO DE ETILO 91



Dissolveu-se o aldeído **89** (0,26 g; 0,94 mmol) em acetonitrilo seco (20 mL) e adicionou-se cloreto de anilínio (12,2 mg; 0,094 mmol). Manteve-se a mistura sob agitação à temperatura ambiente durante 60 h. Evaporou-se o solvente para se obter um óleo que foi purificado por cromatografia de flash seca (sílica; éter etílico – éter de petróleo; polaridade crescente). Obteve-se o composto **91** na forma de um sólido (133 mg; 0,58 mmol, 62 %), ponto de fusão 128-129 °C (a partir de éter etílico – éter de petróleo).

IV (Nujol) $\bar{\nu}_{\max}$ 1729, 1621 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1,47 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); 3,93 (3H, s); 4,53 (2H, q, $J = 7,2$ Hz); 7,07 (1H, d, $J = 2,7$ Hz); 7,40 (1H, dd, $J = 2,7, 9,6$ Hz); 8,13 (2H, s); 8,18 (1H, d, $J = 9,6$ Hz).

^{13}C NMR (75,5 MHz, CDCl_3): δ_{C} 14,3 (CH_3); 55,6 (OCH_3); 62,0 (OCH_2); 104,5; 121,4, 123,3, 130,7 (C); 132,2, 135,5, 143,7 (C); 145,7 (C); 159,3 (C); 165,5 (CO).

Análise de massa de alta resolução: m/z calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 232,09728. Determinou-se: 232,09748.

3.3 BIBLIOGRAFIA

- <1974JOC2031> Alfred Hassner, David J. Anderson *J. Org. Chem.* **1974**, *30*, 2031-2036
- <1980TL3423> Peter Brownbridge, Tak-Hang Chan *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3423-3426
- <1984JCSPI2189> Lothar Henn, Deirdre M. B. Hickey, Christopher J. Moody, Charles W. Rees *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 2189-2196
- <1984JOC1898> Rujee K. Duke, Rodney W. Rickards *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1898-1904
- <1985JCSCC48> King-Fai Cheng, Yun-Cheung Kong, Tin-Yau Chan *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 48-49
- <1985S186> Dierk Knittel *Synthesis* **1985**, 186-188
- <1990JOC3214> Yuet-Ming Man, Thomas C. W. Mak, Henry N. C. Wong *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3214-3221
- <1992TL3603> Bimal K. Banik, Maghar S. Manhas, Zbigniew Kaluza, Khaled J. Barakat, Ajay K. Rose *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3603-3606
- <1996JACS8491> Mariëlle M. H. Verstappen, Gerry J. A. Ariaans, Binne Zwanenburg *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8491-8492
- <1997JOC736> Barry M. Trost, Louis S. Chupak, Thomas Lübbers *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 736-736
- <2000JOC9059> Jacob M. Janey, Tetsuo Iwama, Sergey A. Kozmin, Viresh H. Rawal *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9059-9068
- <2000SL1843> Thomas L. Gilchrist, Ricardo Mendonça *Synlett* **2000**, 1843-1845
- <2005JOC2820> Eelco Ruijter, Heike Schültingkemper, Ludger A. Wessjohann *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2820-2823