

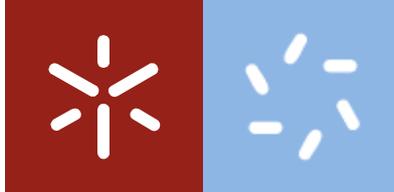


**Universidade do Minho**  
Escola de Ciências

David da Silva Freitas

**Síntese de pirrolidinas e gama-lactonas polihidroxiladas, obtidas a partir da Deritrose com potencial atividade enzimática em glicosidases**





**Universidade do Minho**

Escola de Ciências

David da Silva Freitas

**Síntese de pirrolidinas e gama-lactonas polihidroxiladas, obtidas a partir da Deritrose com potencial atividade enzimática em glicosidases**

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

Trabalho realizado sob orientação de:

**Professora Doutora Maria José da Chão Alves**

**Professor Doutor António Belmiro Gil Silva Fortes**

## DECLARAÇÃO

Nome: David da Silva Freitas

Endereço eletrónico: daviddasilvafreitas@hotmail.com

Cartão do Cidadão: 14415523 0 ZY8

Título da dissertação: Síntese de pirrolidinas e gama-lactonas polihidroxiladas, obtidas a partir da D-eritrose com potencial atividade enzimática em glicosidases

Orientadores:

Professora Doutora Maria José da Chão Alves

Professor Doutor António Belmiro Gil Silva Fortes

Ano de conclusão: 2018

Mestrado em Química Medicinal

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

Universidade do Minho, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

*“Existe uma coisa que uma longa existência me ensinou: toda a nossa ciência, comparada à realidade, é primitiva e inocente; e, portanto, é o que temos de mais valioso.”*

Albert Einstein



## AGRADECIMENTOS

A elaboração de uma Tese de Mestrado desta envergadura não teria sido possível sem o esforço coletivo de todos aqueles que, de uma forma ou de outra, me ajudaram a levar esta tarefa a bom porto.

Destaco particularmente o esforço da minha família, o incentivo dos meus colegas e o apoio de todos aqueles que de uma forma ou de outra me permitiram crescer, evoluir e atingir esta meta académica.

Assim, endereço um agradecimento muito especial aos meus orientadores do projeto, a Professora Doutora Maria José Alves e o Professor Doutor António Gil Fortes, pela paciência, o estímulo e os conselhos sábios que me orientaram na elaboração deste trabalho tanto na componente experimental como na estruturação do projeto.

Agradeço também ao meu cão Dómino pela paciência por não passear tantas vezes como era costume devido à escrita da Tese. P. S.: Roeu-me meia tonelada de canhotas por causa disso.

Um muito obrigada aqueles que desde o primeiro ano de Licenciatura estiveram sempre presentes: Ana Campos, Ana Rita Leite, André Oliveira, Bárbara Fernandes, Diogo Lopes, Joana Parente, Liliana Coutinho e Nadia Gomes.

Agradeço também as minhas colegas de Mestrado, Mónica Fernandes e Juliana Rocha, pela companhia e disponibilidade sempre demonstrada ao longo deste percurso.

À Dr.<sup>a</sup> Elisa Pinto e à Dr.<sup>a</sup> Vânia Azevedo pelo profissionalismo demonstrado na realização dos espectros de Ressonância Magnética Nuclear.

Não me posso esquecer também da ajuda abnegada e preciosa da Cristina Sousa por todo o apoio e conselhos que me foi transmitindo no trabalho laboratorial.

Não me posso esquecer do pessoal dos almoços, dos lanches e dos bolos pelas míticas pausas no trabalho laboratorial.

Agradeço ainda todo o Departamento de Química da Universidade do Minho que me facultou todos os meios para que as experiências resultassem.

Destaco, finalmente, os contributos que todos os colegas do laboratório me proporcionaram e que muito significaram para o meu crescimento nesta área.



## RESUMO

Neste trabalho, foram sintetizadas pirrolidinas polihidroxiadas *N*-substituídas utilizando como ponto de partida dois sintões: um aldeído proveniente da D-glucose; e uma  $\delta$ -lactona  $\alpha,\beta$ -insaturada, derivada do aldeído anterior. Os dois sintões utilizados foram obtidos seguindo metodologias reportadas na literatura.

O presente trabalho está dividido em duas partes. Na primeira parte do trabalho é obtida uma imina por reação do aldeído proveniente da D-glucose, com a benzilamina em meio anidro, e é estudada a sua reatividade e seletividade em reações de adição nucleofílica para uma grande variedade de nucleófilos e condições reacionais. O uso de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  permitiu um melhoramento da seletividade, que em alguns casos levou à obtenção de um só isómero com configuração *R* no novo estereocentro. O composto contendo o produto de adição que incorpora o grupo CN (isómero *R*) foi tratado com ácido bromídrico levando à formação de um composto cuja estrutura não foi completamente elucidada. O aduto que incorpora o grupo acetato de metilo foi tratado com diferentes ácidos levando sempre à formação de uma mistura de pirrolidinas, que após adição de hidróxido de potássio deu origem à (3*S*,4*R*)-3,4-dihidroxi-*N*-substituída-L-homoprolina pura. Na segunda parte do trabalho foi utilizada a  $\delta$ -lactona  $\alpha,\beta$ -insaturada proveniente da D-glucose. Foram obtidos  $\beta$ -aminoamidas por reação com diferentes amins e uma  $\delta$ -lactona por reação com hidroxilamina. O composto com anel de  $\delta$ -lactona é reduzido sendo obtido o  $\beta$ -aminoácido, que tal como as  $\beta$ -aminoamidas geram amino- $\gamma$ -lactonas na presença de ácido clorídrico. Estas lactonas sofrem bromação no álcool primário levando à formação das amino- $\gamma$ -lactonas bromadas, que por reação com trietilamina e metanol geram pirrolidinas com a função de éster. A estas pirrolidinas é adicionado ácido trifluoroacético sendo assim possível a formação das respetivas (3*S*,4*R*)-3,4-dihidroxi-*N*-substituída-D-homoprolinas com excelentes rendimentos.



## ABSTRACT

In this work, *N*-substituted polyhydroxylated pyrrolidines were synthesized using two synthons as starting point: an aldehyde obtained from D-glucose; and an  $\alpha,\beta$ -unsaturated  $\delta$ -lactone derived from the same aldehyde. The syntheses of both compounds followed methodologies reported in the literature.

This paper is divided into two parts. In the first part of the work an imine is obtained by reacting the aldehyde obtained from D-glucose with the benzylamine in anhydrous medium, and its reactivity/ selectivity studied for nucleophilic additions with a wide range of nucleophiles and reaction conditions. The use of  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  allowed a facial selectivity improvement. In most cases single isomers, with *R* configuration in the new stereocenter are formed. The CN adduct product (*R*-isomer) was treated with hydrobromic acid leading to the formation of a compound whose structure was not fully elucidated. The adduct incorporating the methyl acetate group was treated with different acids always leading to the formation of a mixture of pyrrolidines, which after addition of potassium hydroxide gave pure (3*S*,4*R*)-3,4-dihydroxy-*N*-substituted-L-homoproline. In the second part of the work, the starting point is an  $\alpha,\beta$ -unsaturated  $\delta$ -lactone obtained from D-glucose. Different amines were reacted with the  $\delta$ -lactone giving  $\alpha$ -aminoamides. In the case of hydroxylamine the lactone ring was preserved giving functionalized  $\delta$ -lactone. Under Pd/C the N-O bond was cleaved giving the amino group. Either the amino  $\delta$ -lactone and the  $\alpha$ -aminoamides gave amino- $\gamma$ -lactones, in the presence of hydrochloric acid. Bromination of the primary alcohol followed by reaction with triethylamine and methanol generate (3*S*,4*R*)-3,4-dihydroxy-*N*-substituted-D-homoprolines methyl ester. Under trifluoroacetic acid hydrolysis (3*S*,4*R*)-3,4-dihydroxy-*N*-substituted-D-homoprolines were formed in excelente overall yields.



## ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

<b>ác. <i>p</i>-TS</b>	Ácido <i>p</i> -toluenosulfónico
<b>Ac</b>	Grupo acetilo
<b>ADN</b>	Ácido desoxirribonucleico
<b>aq.</b>	Aquoso
<b>ARN</b>	Ácido ribonucleico
<b>Bn</b>	Grupo benzilo
<b>Bu</b>	Grupo butilo
<b>°C</b>	Graus Celsius
<b>CDCl<sub>3</sub></b>	Clorofórmio deuterado
<b>Δ</b>	Refluxo
<b>δ</b>	Desvio químico (expresso em unidades de ppm)
<b>d</b>	Dupleto
<b>DCM</b>	Diclorometano
<b>DCC</b>	<i>N,N'</i> -Diciclohexilcarbodiimida
<b>dd</b>	Dupleto de dupletos
<b>ddd</b>	Dupleto de dupletos de dupletos
<b>DIBAL-H</b>	Hidreto de diisobutilalumínio
<b>DMAP</b>	4-(Dimetilamino)piridina
<b>DMF</b>	Dimetilformamida
<b>DMSO</b>	Dimetilsulfóxido

<b>DMSO-d<sub>6</sub></b>	Dimetilsulfóxido deuterado
<b>DNJ</b>	1-deoxinojirimicina
<b>dt</b>	Dupleto de tripletos
<b>D<sub>2</sub>O</b>	Água deuterada
<b>eq.</b>	Equivalente
<b>Et</b>	Grupo etilo
<b>EtOH</b>	Etanol
<b>h</b>	Horas
<b>HMBC</b>	Correlação heteronuclear de múltiplas ligações
<b>HMQC</b>	Correlação heteronuclear múltipla quântica
<b>HRMS</b>	Espectroscopia de Massa de Alta Resolução
<b>Hz</b>	Hertz
<b>IV</b>	Infravermelho
<b><i>J</i></b>	Constante de acoplamento expressa em Hertz (Hz)
<b>m</b>	Multipeto
<b>M</b>	Molar (mol/dm <sup>3</sup> )
<b>mbar</b>	Milibar
<b>Me</b>	Grupo metilo
<b>MeOH</b>	Metanol
<b>min</b>	Minutos
<b>mL</b>	Mililitro
<b>mmol</b>	Milimole

<b>M.S.</b>	Do Inglês molecular sieves (peneiros moleculares)
<b>Ms</b>	Grupo mesilo (mesilato)
<b>MTAD</b>	4-Metil-1,2,4-triazolina-3,5-diona
<b>N</b>	Normalidade
<b>NJ</b>	Nojirimicina
<b>p.f.</b>	Ponto de fusão
<b>Ph</b>	Grupo fenilo
<b>ppm</b>	Partes por milhão
<b>PTAD</b>	4-Fenil-1,2,4-triazolina-3,5-diona
<b>q</b>	Quarteto
<b>quint</b>	Quinteto
<b>RMN</b>	Ressonância Magnética Nuclear
<b>RMN de <sup>13</sup>C</b>	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono
<b>RMN de <sup>1</sup>H</b>	Ressonância Magnética Nuclear de Protão
<b>s</b>	Singleto
<b>SAR</b>	Relação estrutura-atividade
<b>Slargo</b>	Singleto largo
<b>t</b>	Tripleto
<b>t.a.</b>	Temperatura ambiente
<b>t-ap</b>	Tripleto aparente
<b>TBAF</b>	Fluoreto de <i>tert</i> -butilamónio
<b>TBAI</b>	Iodeto de <i>tert</i> -butilamónio

<b>TBDMS-Cl</b>	Cloreto de <i>tert</i> -butildimetilsililo
<b>TBS</b>	Grupo <i>tert</i> -butildimetilsililo
<b>TBSOTf</b>	Trifluorometanosulfonato de <i>tert</i> -butildimetilsililo
<b>td</b>	Tripleto de dupletos
<b>TFA</b>	Grupo trifluoroacético
<b>TFAOH</b>	Ácido trifluoroacético
<b>Tf<sub>2</sub>O</b>	Anidrido Trifluorometanosulfônico
<b>Tf</b>	Grupo Trifluorometanosulfonilo
<b>THF</b>	Tetrahidrofurano
<b>TMS</b>	Grupo trimetilsililo
<b>Ts</b>	Grupo tosilo (CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>2</sub> )
<b><math>\nu_{\max}</math></b>	Frequência de onda máximo (expresso em cm <sup>-1</sup> )

# ÍNDICE

AGRADECIMENTOS.....	v
RESUMO .....	vii
ABSTRACT .....	ix
ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	xi
ÍNDICE .....	xv
CAPÍTULO 1 - INTRODUÇÃO.....	1
1.1    Aspetos Gerais.....	3
1.2    Importância sintética de aldeídos 2,4-di- <i>O</i> -protegidos derivados da D-eritrose e D-treose 4	
1.2.1    Síntese de aminoálcoois: aminotrióis, esfingosinas e ceramidas.....	6
1.2.2    Síntese de oxazinas e oxazolinas .....	11
1.2.3    Síntese de lactamas e lactonas .....	15
1.2.4    Síntese de aminoaçúcares.....	18
1.2.5    Síntese de iminoaçúcares.....	19
1.2.6    Síntese de tetrahydroquinolinas .....	22
1.2.7    Síntese de leucotrienos .....	24
1.2.8    Outras sínteses.....	25
CAPÍTULO 2 - DISCUSSÃO.....	31
2.1    Introdução.....	33
2.2    Síntese de precursores: aldeído 5a e lactona 48.....	35
2.2.1    Síntese do aldeído 5a.....	35
2.2.2    Síntese da lactona 48.....	35
2.3    PARTE A: Reação a partir do aldeído 5a.....	37
2.3.1    Síntese da imina .....	37
2.3.2    Tratamento de ( <i>R</i> )-metil-3-(benzilamino)-3-((2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il)propanoato 103c com diferentes ácidos e subsequente síntese da (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-3,4-dihidroxi- <i>N</i> -substituída- <i>L</i> -homoprolina.....	49
2.3.3    Tratamento de ( <i>R</i> )-2-((2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il)-2-(fenilamino)acetonitrilo com ácido bromídrico em ácido acético .....	53
2.4    PARTE B: Reações a partir da lactona 48.....	55
2.4.1    Adição de aminas à lactona 48 .....	55
2.4.2    Tratamento das aminoamidas 112 com ácido clorídrico: formação de amino- $\gamma$ -lactonas contendo o grupo amina .....	56
2.4.3    Tratamento do $\delta$ -lactona 113 substituída com NHOH: Clivagem da ligação N-O e tratamento do $\beta$ -aminoácido resultante com diferentes ácidos.....	60
2.4.4    Tratamento das amino- $\gamma$ -lactonas 116 e 114d-g com ácido bromídrico em ácido acético: Formação de amino- $\gamma$ -lactonas bromadas contendo o grupo amina.....	64
2.4.5    Síntese de (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-3,4-dihidroxi- <i>N</i> -substituída- <i>D</i> -homoprolinas a partir das amino- $\gamma$ -lactonas bromadas .....	66
PERSPETIVAS FUTURAS .....	73
CAPÍTULO 3 - PARTE EXPERIMENTAL.....	77
3.1    Síntese de (2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-4-((benzilamino)metil)-2-fenil-1,3-dioxan-5-ol (102).....	80
3.2    Reações de adição nucleofílica à imina 102 .....	81
3.2.1    Com cianeto de trimetilsilano.....	81
3.2.2    Com cianeto de potássio.....	83
3.2.3    Com <i>tert</i> -butil((1-metoxivinil)oxi)dimetilsilano .....	84

3.2.4	Com ( <i>E</i> )-((4-metoxibuta-1,3-dien-2-il)oxi)trimetilsilano.....	86
3.2.5	Com ftalimida de potássio.....	87
3.3	Síntese de (2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-4-(aminometil)-2-fenil-1,3-dioxan-5-ol 108.....	88
3.4	Tratamento de ( <i>R</i> )-metil-3-(benzilamino)-3-((2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il)propanoato 103c.....	89
3.4.1	Com ácido clorídrico.....	89
3.4.2	Com ácido trifluoroacético.....	90
3.4.3	Com ácido bromídrico em ácido acético.....	90
3.5	Síntese de (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-3,4-dihidroxi- <i>N</i> -substituída- <i>L</i> -homoprolina 110.....	91
3.6	Tratamento de ( <i>R</i> )-2-((2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il)-2-(fenilamino)acetonitrilo com ácido bromídrico em ácido acético.....	92
3.7	Adição de aminas à lactona 48.....	93
3.7.1	Síntese de ( <i>S</i> )-3-((2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il)- <i>N</i> -propil-3-(propilamino)propanamida 112a.....	94
3.7.2	Síntese de ( <i>S</i> )-3-((2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il)- <i>N</i> -(2-hidroxietil)-3-((2-hidroxietil)amino)propanamida 112b.....	94
3.7.3	Síntese de (3 <i>S</i> )-3-((2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il)- <i>N</i> -(octan-2-il)-3-(octan-2-ilamino)propanamida 112c.....	95
3.7.4	Síntese de ( <i>S</i> )- <i>N</i> -benzil-3-(benzilamino)-3-((2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il)propanamida 112d.....	96
3.7.5	Síntese de ( <i>S</i> )- <i>N</i> -(4-clorobenzil)-3-((4-clorobenzil)amino)-3-((2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il)propanamida 112e.....	97
3.7.6	Síntese de ( <i>S</i> )- <i>N</i> -(4-fluorobenzil)-3-((4-fluorobenzil)amino)-3-((2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il)propanamida 112f.....	97
3.7.7	Síntese de ( <i>S</i> )-3-((2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il)- <i>N</i> -(4-(trifluorometil)benzil)-3-((4-(trifluorometil)benzil)amino)propanamida 112g.....	98
3.8	Adição de hidroxilamina à lactona 48.....	99
3.9	Tratamento das β-aminoamidas obtidas em 4.7 com HCl: formação de γ-lactamas.....	100
3.9.1	Síntese do sal de hidrocloreto de (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-5-(( <i>R</i> )-1,2-dihidroxietil)-4-(propilamino)dihidrofuran-2(3 <i>H</i> )-ona 114a.....	100
3.9.2	Síntese do sal de hidrocloreto de (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-5-(( <i>R</i> )-1,2-dihidroxietil)-4-((2-hidroxietil)amino)dihidrofuran-2(3 <i>H</i> )-ona 114b.....	101
3.9.3	Síntese do sal de hidrocloreto de (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-5-(( <i>R</i> )-1,2-dihidroxietil)-4-(octan-2-ilamino)dihidrofuran-2(3 <i>H</i> )-ona 114c.....	102
3.9.4	Síntese do sal de hidrocloreto de (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-4-(benzilamino)-5-(( <i>R</i> )-1,2-dihidroxietil)dihidrofuran-2(3 <i>H</i> )-ona 114d.....	102
3.9.5	Síntese do sal de hidrocloreto de (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-4-((4-clorobenzil)amino)-5-(( <i>R</i> )-1,2-dihidroxietil)dihidrofuran-2(3 <i>H</i> )-ona 114e.....	103
3.9.6	Síntese do sal de hidrocloreto de (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-5-(( <i>R</i> )-1,2-dihidroxietil)-4-((4-fluorobenzil)amino)dihidrofuran-2(3 <i>H</i> )-ona 114f.....	104
3.9.7	Síntese do sal de hidrocloreto de (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-5-(( <i>R</i> )-1,2-dihidroxietil)-4-((4-(trifluorometil)benzil)amino)dihidrofuran-2(3 <i>H</i> )-ona 114g.....	105
3.10	Tratamento da δ-lactona substituída com NHOH, 113.....	106
3.10.1	Clivagem da ligação N-O.....	106
3.10.2	Tratamento do β-aminoácido obtido no ponto 4.10.1 com HCl: formação da γ-lactona 116.....	107
3.10.3	Tratamento do β-aminoácido obtido no ponto 4.10.1 com ácido bromídrico em ácido acético: formação da γ-lactona 117a.....	107
3.11	Tratamento das amino-γ-lactonas 116 e 114d-g com ácido bromídrico em ácido acético: formação de amino-γ-lactona bromadas 117a-e.....	108
3.11.1	Síntese do sal de hidrobrometo de (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-4-amino-5-(( <i>S</i> )-2-bromo-1-hidroxietil)dihidrofuran-2(3 <i>H</i> )-ona 117a.....	109
3.11.2	Síntese do sal de hidrobrometo de (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-4-(benzilamino)-5-(( <i>S</i> )-2-bromo-1-hidroxietil)dihidrofuran-2(3 <i>H</i> )-ona 117b.....	109
3.11.3	Síntese do sal de hidrobrometo de (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-5-(( <i>S</i> )-2-bromo-1-hidroxietil)-4-((4-	

	clorobenzil)amino)dihidrofuran-2(3 <i>H</i> )-ona 117c.....	110
3.11.4	Síntese do sal de hidrobrometo de (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-5-(( <i>S</i> )-2-bromo-1-hidroxietil)-4-((4-fluorobenzil)amino)dihidrofuran-2(3 <i>H</i> )-ona 117d.....	110
3.11.5	Síntese do sal de hidrobrometo de (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-5-(( <i>S</i> )-2-bromo-1-hidroxietil)-4-((4-(trifluorometil)benzil)amino)dihidrofuran-2(3 <i>H</i> )-ona 117e.....	111
3.12	Síntese de (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-3,4-dihidroxi- <i>N</i> -substituída- <i>D</i> -homoprolina 119a-e a partir das lactonas bromadas .....	112
3.12.1	Síntese do ácido 2-((2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-3,4-dihidroxipirrolidin-2-il)acético 119a.....	113
3.12.2	Síntese do ácido 2-((2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-1-benzil-3,4-dihidroxipirrolidin-2-il)acético 119b .....	114
3.12.3	Síntese do ácido 2-((2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-1-(4-clorobenzil)-3,4-dihidroxipirrolidin-2-il)acético 119c .....	115
3.12.4	Síntese do ácido 2-((2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-1-(4-fluorobenzil)-3,4-dihidroxipirrolidin-2-il)acético 119d.....	116
3.12.5	Síntese do ácido 2-((2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-1-(4-(trifluorometil)benzil)-3,4-dihidroxipirrolidin-2-il)acético 119e.....	117
BIBLIOGRAFIA.....		119
ANEXOS.....		127



# **CAPÍTULO 1 - INTRODUÇÃO**



## 1.1 Aspetos Gerais

Desde os primórdios que o homem procura a longevidade através da cura das doenças que vão surgindo. Os químicos medicinais tornaram desse desejo um desígnio fazendo surgir novos fármacos de origem sintética ou natural, contribuindo assim para o aumento da qualidade de vida humana.

Os hidratos de carbono, vulgarmente conhecidos como açúcares, estão entre os produtos naturais mais abundantes nos sistemas biológicos. Estão presentes na constituição de macromoléculas biologicamente importantes como são os polissacáridos, as glicoproteínas, os lipopolissacáridos e os ácidos nucleicos (ARN e ADN) [1]. Os açúcares são essenciais para todos os seres vivos, porque participam em muitos processos metabólicos cruciais para o bom funcionamento das células. Algumas doenças como a diabetes [2], doenças de Gaucher [3] e Krabbe [4], algumas infeções virais, SIDA [5], bem como alguns tipos de cancro [6], etc., estão associadas ao funcionamento irregular de mecanismos metabólicos enzimáticos de hidratos de carbono, causando anomalias funcionais graves. A síntese de novos açúcares e miméticos (como por exemplo os iminoaçúcares) tem sido uma peça chave para o tratamento de algumas das doenças acima referidas, mas continua a representar um desafio para os químicos sintéticos devido à complexidade e diversidade estereoquímica requerida pelos alvos biológicos.

Os iminoaçúcares são compostos que mimetizam os açúcares; estruturalmente o oxigénio endocíclico é substituído por um átomo de azoto [5]. A sua utilização no tratamento de doenças teve início em extratos vegetais da medicina tradicional, como por exemplo, o extrato de amoreira branca (*Morus alba*), rico em iminoaçúcares. Este extrato tem sido usado no tratamento de doenças de carácter viral há um milénio [7]. Com base na estrutura dos iminoaçúcares de origem natural ocorreu o desenvolvimento dos primeiros agentes terapêuticos [8]. Dos iminoaçúcares naturais swainsonina **1**, nojirimicina **2a** (NJ), 1-deoxinojirimicina **2b** (DNJ) e castanospermina **3a** representados na figura 1 chegaram todos à fase de testes clínicos, tendo sido rejeitado apenas o composto **1** que revelou falta de seletividade, vindo a provocar uma grande variedade de distúrbios neurológicos. A nojirimicina, descoberta em 1966, é um inibidor de glucosidases devido à sua semelhança com a D-glucose e contém propriedades antibióticas [9]. O seu análogo 1-deoxinojirimicina é também um produto natural, e resulta da redução do grupo amina do composto **2a**. Este composto revelou melhor atividade inibidora de glucosidases do que

a nojirimicina [10-13]. A oxidação do grupo amina em **2a** levou à descoberta da D-glucono- $\delta$ -lactama **4**, que mostrou ser um inibidor seletivo de  $\beta$ -glucosidases [14]. No mercado existem dois iminoaçúcares derivados da 1-deoxinojirimicina cujos alvos biológicos são glucosidases: o Miglitol **2c**, introduzido como Glyset<sup>®</sup> em 1996 para o tratamento da diabetes tipo II, atua como inibidor na  $\alpha$ -glucosidase I; e a N-butildeoxinojirimicina **2d**, comercializada desde 2003 com o nome de Zavesca<sup>®</sup>, utilizada para o tratamento da doença de Gaucher, atuando como inibidor da glucosilceramida. O Celgosivir (**3b**) é a pró-droga do produto natural **3a**, e encontra-se numa fase avançada dos testes clínicos para o tratamento da Hepatite C [15].

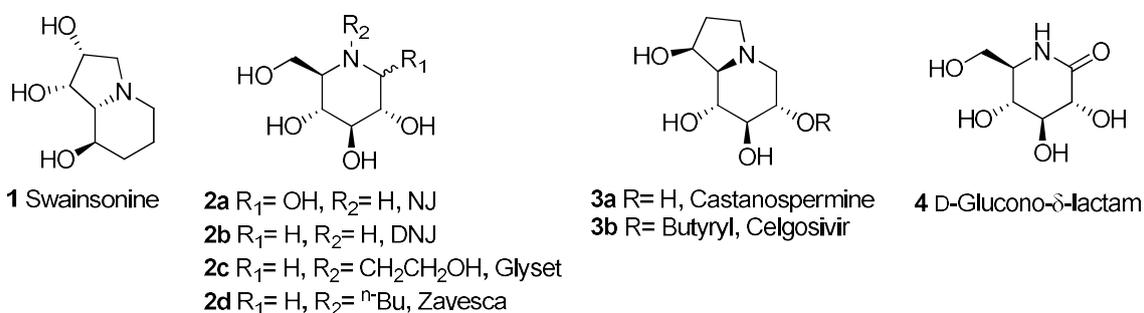
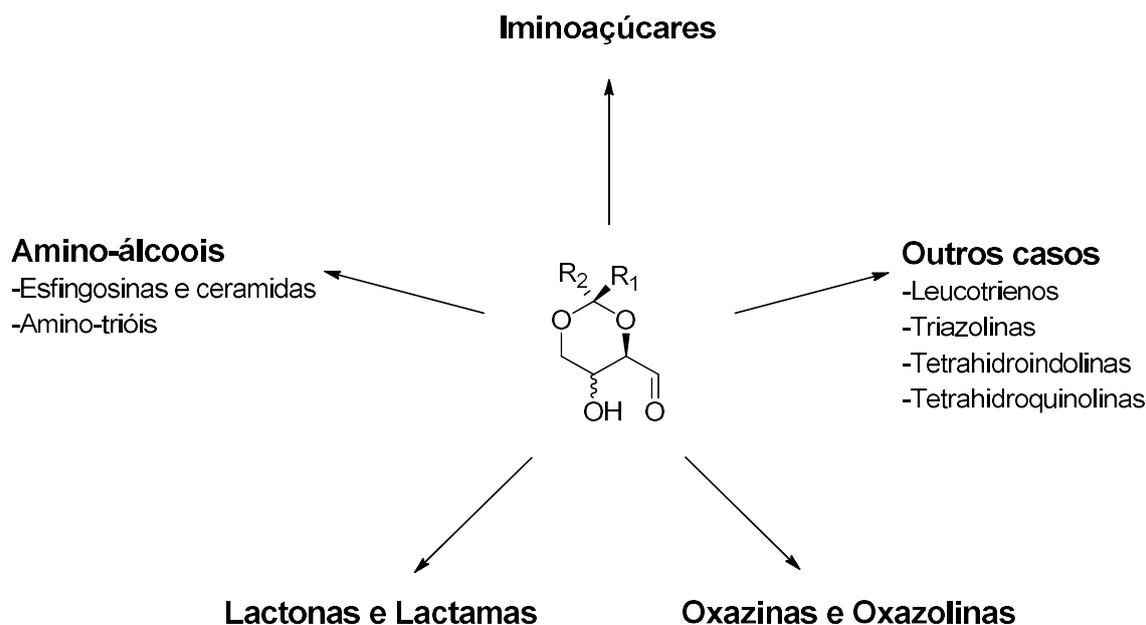


Figura 1 - Iminoaçúcares de origem natural e seus derivados.

## 1.2 Importância sintética de aldeídos 2,4-di-*O*-protegidos derivados da D-eritrose e D-treose

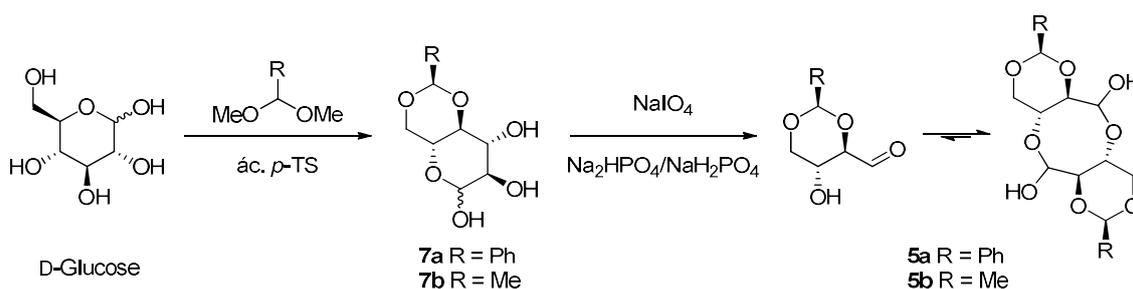
Os químicos orgânicos recorrem à síntese assimétrica quando pretendem a obtenção de compostos com estereoquímica bem definida, como é o caso dos açúcares, alcaloides, e em geral compostos com quiralidade. Este tipo de abordagem pode utilizar vários métodos sintéticos: 1) o uso de um substrato quiral como reagente de partida; 2) o uso de auxiliares quirais; 3) o uso de catalisadores quirais.

Os aldeídos 2,4-di-*O*-protegidos **5a,b** provenientes da D-glucose (**5a,b**), e **6a,b,c** proveniente da D-galactose (**6a,b,c**) e D-xilose (**6b**), foram utilizados como substratos quirais em vários processos sintéticos para a obtenção de iminoaçúcares e outros compostos com estereoquímica definida (Figura 2).



**Figura 2** - Utilidade sintética de aldeídos 2,4-di-O-protetidos provenientes da D-eritrose e D-treose.

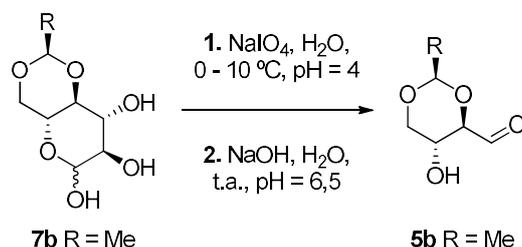
Os aldeídos **5a/b** foram obtidos em dois passos reacionais com bons rendimentos ( $\eta \approx 70\%$ ): no primeiro passo, ocorre a proteção da D-glucose por reação com o aldeído de dimetilacetal na presença de catálise ácida (compostos **7a/b**); no segundo passo, ocorre a clivagem oxidativa dos compostos **7a/b** por reação com periodato de sódio em solução tampão fosfato ligeiramente básica ( $\text{pH} \approx 7,4$ ), dando origem aos compostos **5a/b** com rendimentos próximos de  $70\%$  [16-18]. Os aldeídos **5a/b** mostraram estar em equilíbrio com os respetivos dímeros por espectroscopia de RMN de  $^1\text{H}$  (Esquema 1).



**Esquema 1**

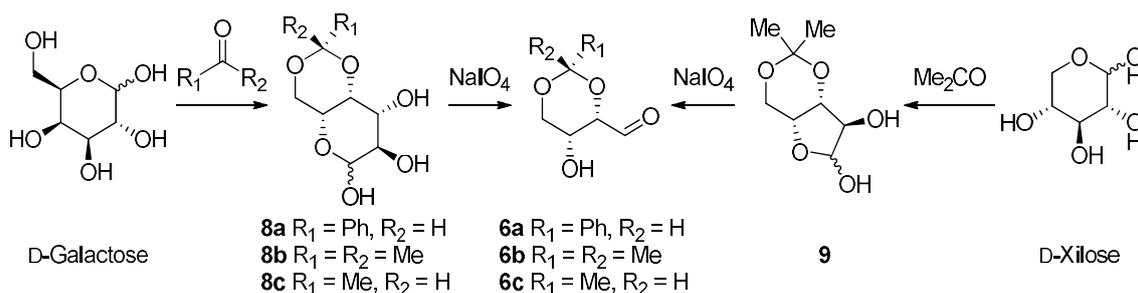
Em 2002, Fengler-Veith e os seus colaboradores [19] propuseram uma pequena alteração das condições da clivagem oxidativa para a síntese do aldeído **5b**, o que fez subir o rendimento para  $97\%$  (Esquema 2). A alteração consistiu em substituir a solução tampão fosfato por água com pH controlado a 4 e temperatura de  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . Após 3 horas, o

pH sobe para 6,5 por adição de base (solução aquosa de NaOH 8 N), e o banho de gelo é retirado para garantir que a reação é completa.



Esquema 2

Os compostos 2,4-di-*O*-protegidos **6a/b** provenientes da D-galactose ou da D-xilose são obtidos por uma sequência reacional idêntica: no primeiro passo ocorre a proteção do açúcar ( $\eta \approx 60\%$ ), e no segundo ocorre a clivagem oxidativa em meio ligeiramente básico ( $\text{pH} \approx 7,4$ ) ( $\eta \approx 80\%$ ) (Esquema 3) [20-22].

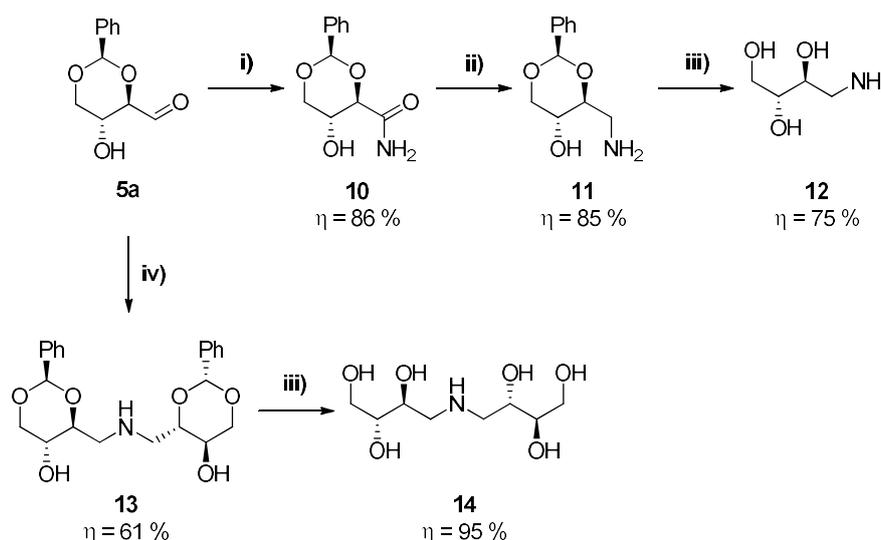


Esquema 3

### 1.2.1 Síntese de aminoálcoois: aminotrióis, esfingosinas e ceramidas

Os aminoálcoois são unidades sintéticas com uma grande gama de aplicações. Há aplicações de aminoálcoois quirais em reações com halopurinas, cujos produtos são aplicados em sequências de oligonucleótidos, para serem utilizados como agentes mutagênicos em microorganismos [23]. Dunlap e seus colaboradores [24] sintetizaram (2*R*,3*S*)-4-amino-1,2,3-triol **12** derivado do aldeído **5a** (esquema 4). Primeiro o aldeído é convertido na amida **10**, por tratamento com iodo, amônia e peróxido de hidrogênio à temperatura ambiente com um rendimento de 86 %. A amina **11** é depois gerada por redução da amida **10** ( $\eta = 85\%$ ), por tratamento com hidreto de alumínio e lítio. A clivagem do acetal é conseguida com BCl<sub>3</sub> a -78 °C, dando origem ao amino-triol **12** com

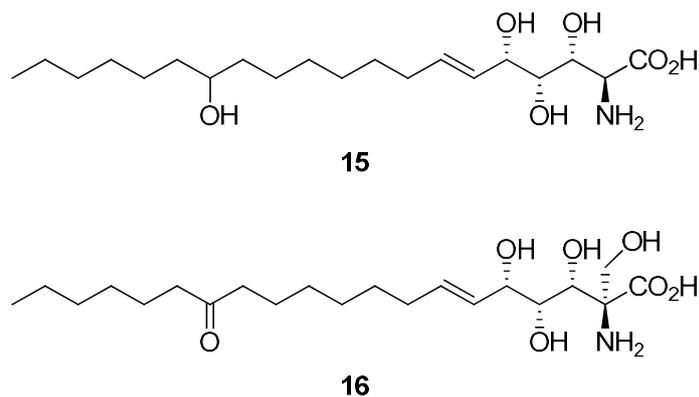
rendimento de 75 %. Este grupo de investigação sintetizou as estruturas diméricas **13** e **14** que podem ser usados como sintões e potenciais ligandos para o uso em catálises organometálicas [25/26]. O dímero **13** é obtido através de uma aminação reductiva direta do aldeído **5a** com amoníaco e cianoborohidreto de sódio com um rendimento de 61 %. O amino-hexol **14** foi obtido nas mesmas condições de clivagem acetal do composto **12** com o rendimento de 95 %.



Esquema 4

**Condições reacionais** [24]: **i)** I<sub>2</sub>, NH<sub>4</sub>OH, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, THF, t.a., 4 hora; **ii)** LiAlH<sub>4</sub>, THF seco, Ar (g), 0 °C (1 hora) e Δ (4 horas); **iii)** BCl<sub>3</sub>, DCM seco, Ar (g), -78 °C, 1.5 hora; **iv)** 1. NH<sub>3</sub> (g), MeOH, 0 °C até 25 °C, 1 hora; 2. NaBH<sub>3</sub>CN, 25 °C, 18 horas.

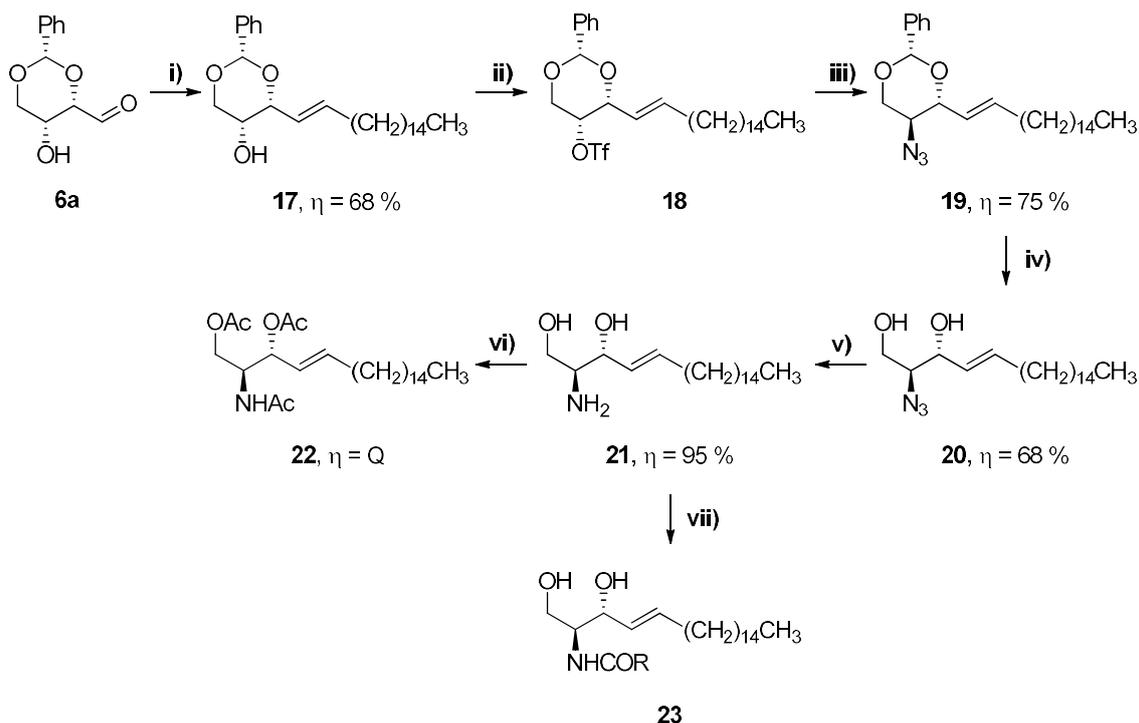
Ceramidas e esfingosinas contêm cadeias de aminoálcoois ligadas a cadeias lipofílicas. A síntese de ceramidas e derivados foi impulsionada devido à descoberta do seu potencial biológico no tratamento da doença de Gaucher, atuando como inibidores da glucosilceramidase [27]. A esfingofungina (**15**) [28] e Miriocina (**16**) [29] (Figura 3) são aminoálcoois de origem natural que revelaram possuir propriedades antifúngicas e imunossupressoras, respetivamente.



**Figura 3** - Esfingofungina **15** e Miriocina **16**.

Nas décadas de 80 e 90 do século XX, houve uma grande procura de novas vias sintéticas para a síntese de novas esfingosinas e ceramidas devido à semelhança estrutural com alguns constituintes celulares, como por exemplo os ácidos gordos.

Em 1986, Richard Schmidt e Peter Zimmermann [20] desenvolveram um modelo de síntese para a obtenção de esfingosinas e ceramidas utilizando a D-treose **6a** como reagente de partida e o sal de fosfónio respetivo (Esquema 5). No primeiro passo é obtida apenas a olefina-trans **17** ( $\eta = 68\%$ ); no segundo passo o composto **17** foi tratado com o anidrido triflorometanosulfónico para a obtenção do respetivo aduto **18**. O triflato **18** tratado *in situ* com azida de sódio dá origem ao composto **19** com o rendimento de 75%. O grupo acetal é clivado com ácido clorídrico, dando origem ao composto desprotegido **20** com rendimento de 68%. Por redução com sulfureto de hidrogénio obteve-se o aminoálcool **21** com rendimento de 95%. O composto **21** foi depois convertido na triacetil-esfingosina **22** através de uma reação de acetilação com rendimento quantitativo. Este esquema sintético serviu de base para a síntese de uma enorme variedade de esfingosinas e ceramidas (**23**) que surgiu nos anos seguintes [21/29].



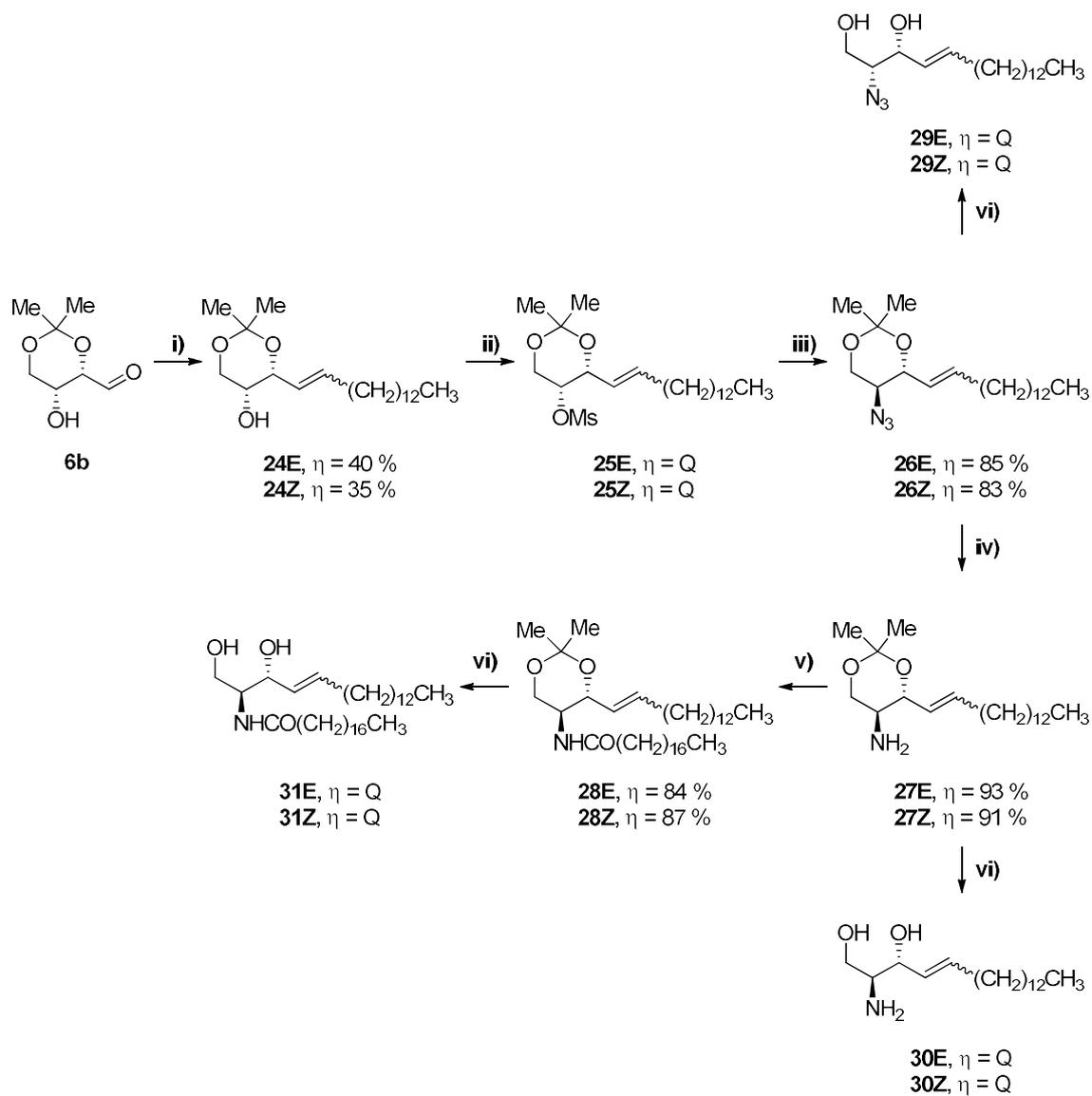
Esquema 5

**Condições reacionais** [20]: **i)**  $\text{Ph}_3\text{PCH}(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$ , LiBr, THF, t.a.; **ii)**  $\text{Tf}_2\text{O}$ , piridina, t.a.; **iii)**  $\text{NaN}_3$ , DMF:piridina, t.a.; **iv)** HCl,  $\text{H}_2\text{O}$ , t.a.; **v)**  $\text{H}_2\text{S}$ , piridina, t.a.; **vi)**  $\text{Ac}_2\text{O}$ , piridina, t.a.; **vii)**  $\text{RCOCl}$ , NaOAc, THF, t.a..

Ainda em 1986, Kiso juntamente com os seus colaboradores [21] elaboraram um esquema sintético para a obtenção de esfingosinas e ceramidas, que diferia do proposto por Richard Schmidt e Peter Zimmermann [20]. Utilizaram a D-treose (**6b**), o que resultou na perda de seletividade na condensação de Wittig, originando uma mistura de *trans*-olefina **24E** ( $\eta = 40\%$ ) e *cis*-olefina **24Z** ( $\eta = 35\%$ ). Estas olefinas foram tratadas individualmente com cloreto de mesitilo ( $\text{MsCl}$ ). Obtiveram-se os respetivos adutos **25** (*E* e *Z*), que foram tratados *in situ* com azida de sódio. Após purificação em coluna foram isolados os compostos **26E** ( $\eta = 85\%$ ) e **26Z** ( $\eta = 83\%$ ). A redução do grupo azido foi efetuada com borohidreto de sódio em isopropanol à temperatura de refluxo. Obtiveram-se a *trans*-olefina **27E** e a *cis*-olefina **27Z** com rendimentos de 93 e 91%, respetivamente. A *N*-acetilação dos compostos **27** na presença de ácido esteárico e dicitlohexilcarbodiimida (DCC) numa mistura de diclorometano e 1,4-dioxano origina os adutos **28** (*E* e *Z*) com rendimento de 84 e 87%, respetivamente. A remoção do grupo isopropilideno dos compostos **26**, **27** e **28** foi conseguida por hidrólise ácida, dando

## Capítulo 1- INTRODUÇÃO

origem às esfingosinas **29** e **30** e às ceramidas **31** com rendimentos quantitativos. Resumindo, esta via sintética permite a obtenção de esfingosinas e ceramidas *trans* e *cis*, a partir da D-treose **6b** (Esquema 6).



Esquema 6

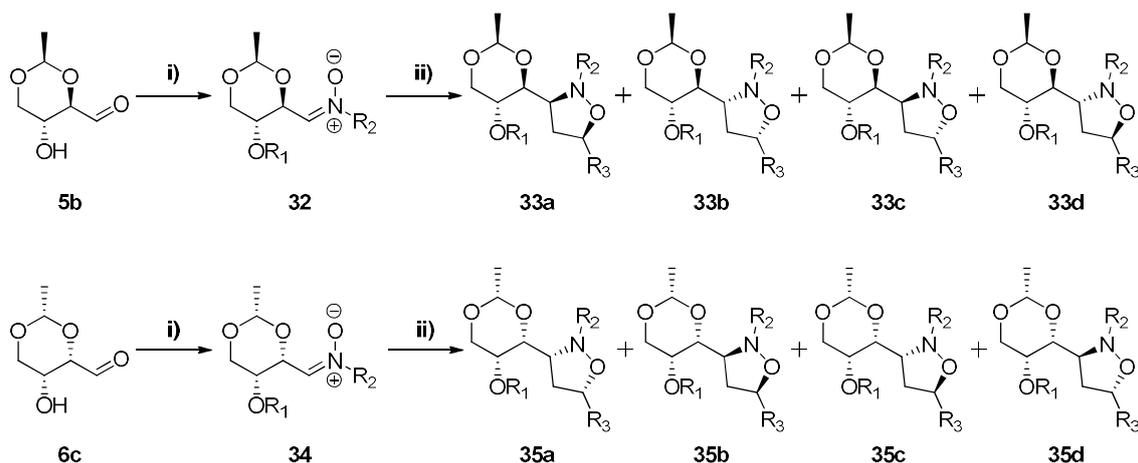
**Condições reacionais** [21]: **i)**  $\text{Ph}_3\text{PCH}(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$ , LiBr, THF, t.a.; **ii)** MsCl, piridina, t.a.; **iii)**  $\text{NaN}_3$ , DMF:piridina (5:3),  $110\text{ }^\circ\text{C}$ ; **iv)**  $\text{NaBH}_4$ , 2-propanol, refluxo; **v)** DCC, ácido esteárico, DCM:1,4-dioxano (1:1), t.a.; **vi)** HCl,  $\text{H}_2\text{O}$ , t.a..

### 1.2.2 Síntese de oxazinas e oxazolinas

Ao longo dos anos, as nitronas tornaram-se compostos importantes na síntese, nomeadamente como unidades na elaboração de compostos com potencial interesse biológico. No virar do século surgiu o interesse na utilização de nitronas provenientes de substratos quirais da D-eritrose e D-treose com o objetivo de avaliar a sua reatividade e seletividade em reações de cicloadição 1,3-dipolares com diferentes dipolarófilos. As cicloadições são em alguns casos *regio-* e *estereoseletivas*. A redução da ligação NO dá origem a compostos com um grupo com funcionalidade interessante, que podem ser utilizados como intermediários de compostos com potencial interesse biológico [22/31-36].

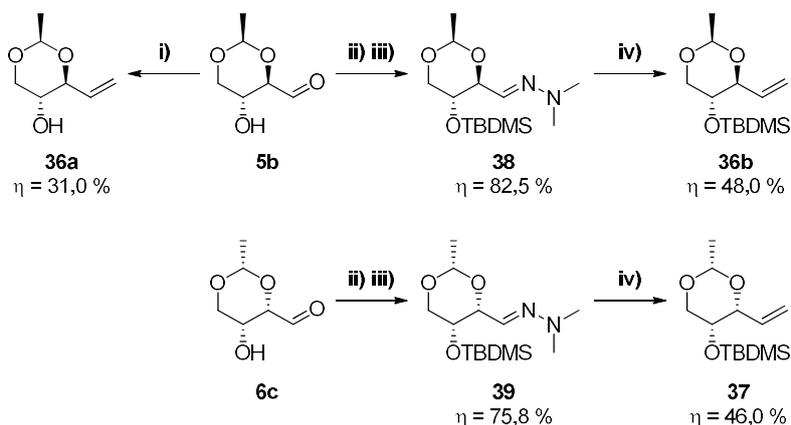
Em 1999, Fišera e os seus colaboradores [22] desenvolveram um método de síntese para a obtenção de isoxazolidinas diastereoméricas 3,5-disubstituídas (**33** e **35**) partindo de nitronas derivadas de acetais cíclicos de D-eritrose (**5b**) e D-treose (**6c**) respetivamente (Esquema 7 e Tabela 1). Alguns destes resultados estão sumariados na tabela 1 [31-33]. No primeiro passo reacional são obtidas nitronas do tipo **32** e **34** por reação dos respetivos aldeídos **5b** e **6c** com hidroxilaminas. A formação das isoxazolininas **33** e **35** resultam de cicloadições 1,3-dipolares de nitronas do tipo **32** e **34** com diferentes dipolarófilos (ricos e pobres em electrões). Na tabela 1 estão indicadas as proporções diastereoméricas dos produtos obtidos (**a-d**). Em alguns casos a seletividade observada é bastante boa (ver tabela 1). No esquema 8 está representada a síntese de dipolarófilos **36a**, **b** e **37** provenientes da D-eritrose (**5b**) e D-treose (**6c**) respetivamente, utilizados nas reações de cicloadição 1,3-dipolares (Tabela 1) [33]. O composto **36a** foi obtido por reação de Wittig do aldeído **5b** com o brometo de metiltrifenilfosfónio na presença de *n*-BuLi ( $\eta = 31,0 \%$ ). As hidrazonas **38** e **39** foram sintetizadas por reação da *N,N*-dimetilhidrazina com os aldeídos **5b** e **6c** respetivamente, seguida de proteção do grupo hidroxilo com cloreto de *tert*-butildimetilsilano ( $\eta = 82,5 \%$  e  $\eta = 75,8 \%$ ). Os dipolarófilos **36b** e **37** foram obtidos por reação das hidrazonas **38** e **39** com o brometo de metiltrifenilfosfónio na presença de *n*-BuLi com rendimentos de 48,0 % e 46,0 %, respetivamente.

## Capítulo 1- INTRODUÇÃO



**Esquema 7**

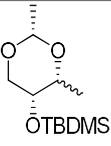
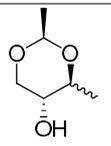
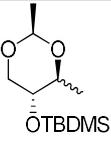
**Condições reacionais** [22/31/33]: **i)** OH livre: BnNHOH, DCM, 2-piridona, t.a.; OH protegido: **a)** BnNHOH, DCM, 2-piridona, t.a.; **b)** TBDMS-Cl, imidazole, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, r.t., 24 h; **ii)** dipolarófilo, Tolueno, Ar (g), 110 °C.



**Esquema 8**

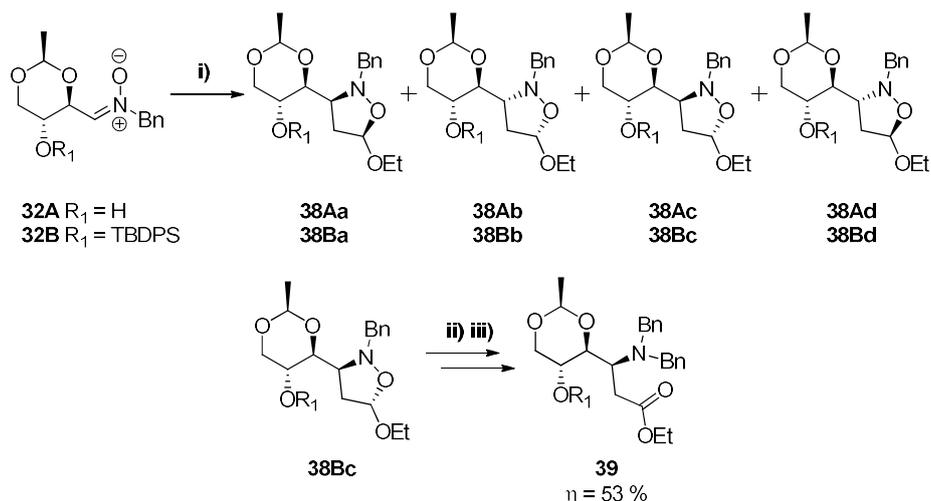
**Condições reacionais** [33]: **i)** Ph<sub>3</sub>P<sup>+</sup>CH<sub>3</sub>Br<sup>-</sup>, 3 eq. *n*-BuLi, THF, 75 °C; **ii)** NH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, MgSO<sub>4</sub>, MeOH, r.t., 3.5 h; **iii)** TBDMS-Cl, imidazole, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, r.t., 24 h; **iv)** NaNO<sub>2</sub>, AcOH, H<sub>2</sub>O, r.t., 4 h; **v)** Ph<sub>3</sub>P<sup>+</sup>CH<sub>3</sub>Br<sup>-</sup>, 2 eq. *n*-BuLi, THF, 0 °C - r.t..

**Tabela 1** - Reação de nitronas derivadas da D-eritrose (**32**) de da D-treose (**34**) com vários dipolarófilos.

Ref.	Dipolarófilo	Nitrona	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	$\eta_{\text{Global}}$ (%)	Tipo de isoxazolidina	Razão diastereomérica a:b:c:d
[22]	Estireno	<b>32</b>	H	Ph	Ph	94	<b>33</b>	82 : 9 : 5 : 4
		<b>32</b>	H	Bn	Ph	82	<b>33</b>	81 : 12 : 7 : -
		<b>32</b>	H	Me	Ph	85	<b>33</b>	69 : 17 : 10 : 4
		<b>34</b>	H	Bn	Ph	84	<b>35</b>	90 : 5 : 3 : 2
[31]	Acrilato de metilo	<b>32</b>	H	Bn	CO <sub>2</sub> Me	85	<b>33</b>	48 : 18 : 29 : 5
		<b>32</b>	Ac	Bn	CO <sub>2</sub> Me	77	<b>33</b>	73 : 3 : 24 : -
		<b>32</b>	TBDMS	Bn	CO <sub>2</sub> Me	82	<b>33</b>	87 : 5 : 6 : 2
		<b>34</b>	H	Bn	CO <sub>2</sub> Me	68	<b>35</b>	62 : 11 : 19 : 8
		<b>34</b>	TBDMS	Bn	CO <sub>2</sub> Me	65	<b>35</b>	96 : 1 : 3 : -
	<b>33</b>	<b>32</b>	H	Bn		41	<b>33</b>	80 : 20 : - : -
[33]	<b>32a</b>	<b>34</b>	H	Bn		74	<b>35</b>	82 : 18 : - : -
	<b>32b</b>	<b>34</b>	H	Bn		45	<b>35</b>	79 : 21 : - : -

Em 2005, Fišera e os seus colaboradores [34] concluíram que a estereoseletividade de nitronas do tipo **32 A** e **B** em cicloadições com éteres vinílicos pode ser controlada pela natureza do ácido de Lewis adicionado. Alguns resultados e condições reacionais utilizadas estão representadas no esquema 9 e na tabela 2. O objetivo deste trabalho era a síntese de ésteres de  $\beta$ -aminoácidos (**39**). A reação do composto **38Bc** com brometo de benzilo em éter etílico à temperatura ambiente, seguido de refluxo em clorofórmio permitiu obter o  $\beta$ -aminoéster **39**, com 53,0 % de rendimento.

## Capítulo 1- INTRODUÇÃO



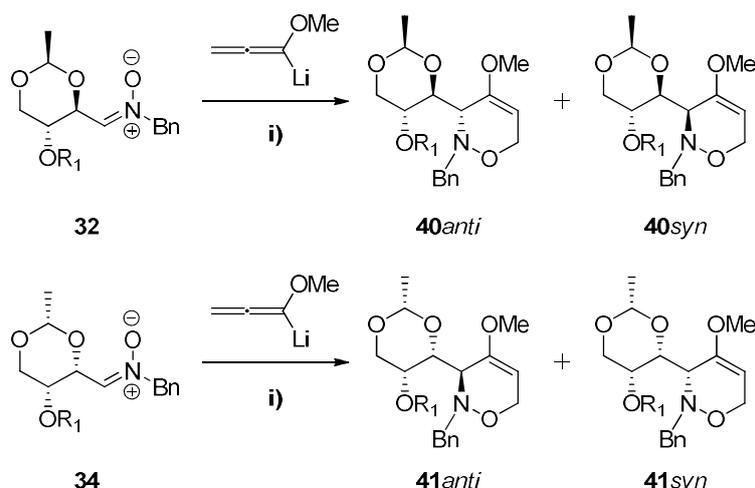
**Esquema 9**

**Condições reacionais** [34]: **i)**  $\text{CH}_2\text{CHOEt}$ , (Tabela 2); **ii)**  $\text{BnBr}$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ , r.t.; **iii)**  $\text{CHCl}_3$ , refluxo.

**Tabela 2** - Reação de nitronas derivadas da D-eritrose (**32A** e **32B**) com o etilviniléter.

Nitrona	Condições	Ácido de Lewis	$\eta_{\text{Global}}$ (%)	Razão diastereomérica a:b:c:d
<b>32A</b>	DCM, t.a., 30 dias	-----	65	59 : 15 : 12 : 14
<b>32A</b>	DCM, 0 - 5 °C, 24 horas	$\text{Et}_2\text{AlCl}$	82	90 : - : - : 10
<b>32B</b>	DCM, t.a., 30 dias	-----	-----	Vestígios
<b>32B</b>	DCM, t.a., 3 dias	$\text{AlMe}_3$	74	11 : - : 89 : -
<b>32B</b>	DCM, t.a., 24 horas	$\text{Et}_2\text{AlCl}$	60	10 : - : 90 : -
<b>32B</b>	DCM, -15 °C, 14 dias	$\text{Et}_2\text{AlCl}$	60	10 : - : 90 : -

Ainda em 2005, Reißig e os seus colaboradores [35] propuseram a síntese oxazolidinas (**40 anti** e **syn** e **41 anti** e **syn**), utilizando nitronas do tipo **32** e **34** (Esquema 10). A reação consistia na reação das nitronas com alenos de lítio. Formaram-se os produtos **40** e **41**. Este tipo de reação é catalisada por  $\text{Et}_2\text{AlCl}$  e dá origem a dois diastereómeros (*anti* e *syn*), cuja razão varia com a nitrona em causa (Esquema 11 e Tabela 3). A nitrona derivada da D-eritrose (**32**) origina predominantemente o produto **40 anti**, enquanto a derivada da D-treose o diastereómero maioritário é **41 syn**.



Esquema 10

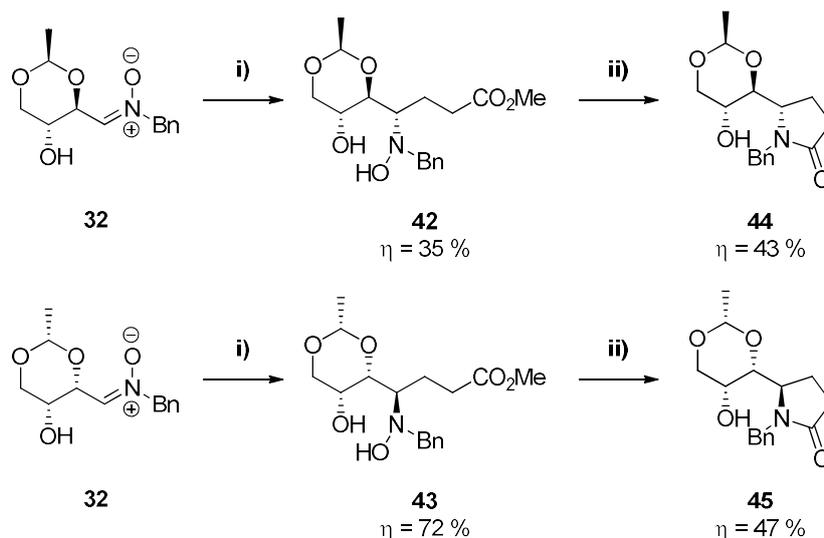
**Condições reacionais** [35]: **i)** Procedimento **A**: **1.** Aleno de lítio, THF, Ar (g), -78 °C; **2.** H<sub>2</sub>O; Procedimento **B**: **1.** Et<sub>2</sub>AlCl, Et<sub>2</sub>O; Ar (g), -40 °C; **2.** Aleno de lítio, THF, Ar (g), -78 °C; **3.** H<sub>2</sub>O.

**Tabela 3** - Reação de nitronas derivadas da D-eritrose (**32**) e da D-treose (**34**) com um aleno de lítio.

Tipo de Nitrona	R <sub>1</sub>	Condições reacionais	Produto	Razão diastereomérica <i>anti</i> : <i>syn</i>	$\eta_{anti:syn}$ (%)
32	H	<b>A</b>	<b>40anti:40syn</b>	43 : 57	15 : 33
32	H	<b>B</b>	<b>40anti:40syn</b>	82 : 18	53 : 8
32	TBS	<b>A</b>	<b>40anti:40syn</b>	62 : 38	25 : 14
32	TBS	<b>B</b>	<b>40anti:40 syn</b>	89 : 11	43 : 11
34	H	<b>A</b>	<b>41anti:41syn</b>	28 : 72	17 : 45
34	H	<b>B</b>	<b>40anti:41syn</b>	28 : 72	16 : 36

### 1.2.3 Síntese de lactamas e lactonas

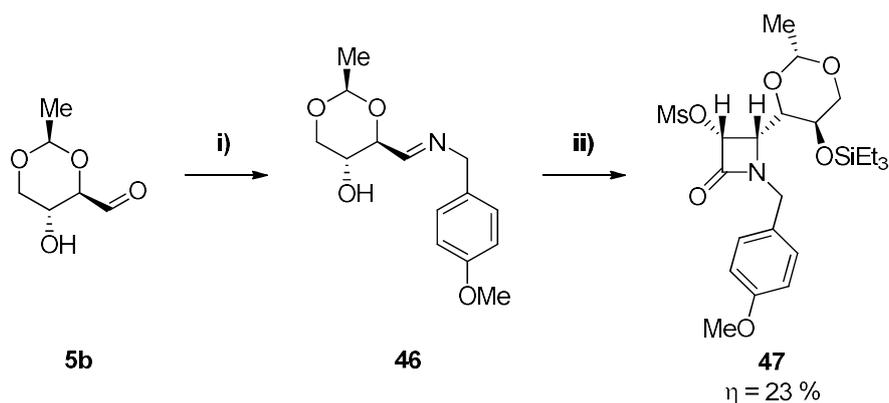
Em 2008, J. Reháček e os seus colaboradores [36] estudaram a aplicação do iodeto de samário como promotor seletivo do acoplamento entre nitronas do tipo **32** e **34** e o acrilato de metilo. Obtiveram-se os produtos **42** ( $\eta = 35\%$ ) e **43** ( $\eta = 72\%$ ). Estes compostos sofreram depois ciclização intramolecular na presença de zinco e ácido acético, dando origem às pirrolidonas **44** e **45** (Esquema 11).



**Esquema 11**

**Condições reacionais** [36]: i) Acrilato de metilo, Sml<sub>2</sub>, THF, H<sub>2</sub>O, -78 °C; ii) Zn, AcOH, t.a..

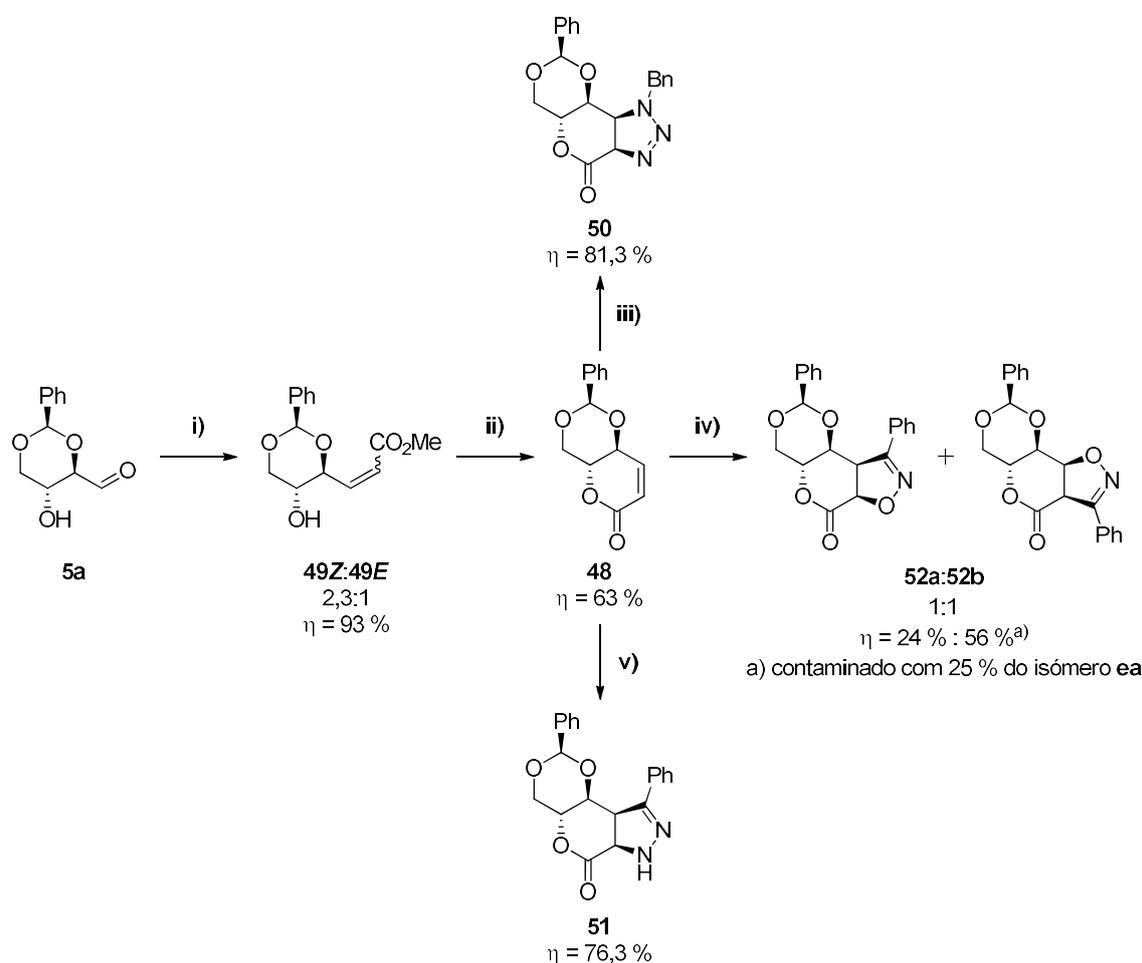
Em 1999, Thomas Storz e o seu grupo de investigação [37] propuseram a síntese de β-lactamas, utilizando como ponto de partida o aldeído **5b** (Esquema 12). O primeiro passo consiste na formação da imina **46** que é protegida *in situ* com Et<sub>3</sub>SiCl. Após a reação de proteção é adicionado um cloreto de ácido levando à formação da *cis* β-lactama **47** com um rendimento global de 23 %. O rendimento do último passo é baixo devido à formação de vários subprodutos.



**Esquema 12**

**Condições reacionais** [37]: i) 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, MgSO<sub>4</sub> anidro, DCM seco, Ar (g), t.a., 3 h; ii) 1. Et<sub>3</sub>SiCl, NEt<sub>3</sub>, DCM seco, Ar (g), 3 Å MS, 25 ° C., 20 h; 2. MsOCH<sub>2</sub>COCl, NEt<sub>3</sub>, DCM seco, Ar (g), 3 Å M.S., 0 ° C., 10 min.

Em 2017, Cristina Sousa [38] estudou a reatividade e seletividade de uma lactona proveniente da D-eritrose **5a** (**48**) em reações de cicloadição 1,3-dipolares (Esquema 13). A lactona **48** foi obtida a partir de uma mistura de olefinas **49Z** e **49E** geradas por reação de Wittig entre o aldeído **5a** e o acetato de metilo de 2-(trifenilfosforanilideno) na presença de catálise ácida. O rendimento desta reação é de 93,0 % e a razão de isômeros **49Z** e **49E** é de 2,3:1. A partir da mistura de isômeros foi obtida a lactona **48** com o rendimento de 63,0 %. A lactona **48** foi colocada a reagir com três tipos de 1,3-dipolos: azidas de alquila, óxidos de nitrilo e um composto diazo. As reações mostraram ser altamente estereoseletivas, ocorrendo a adição pela face *re* da lactona **48**. Há completa regioseletividade nas reações com os 1,3-dipolos azida (**50**) e diazo (**51**). Nas reações com os óxidos de nitrilo obtiveram-se os regioisômeros **52a** e **52b** na razão de 1:1.

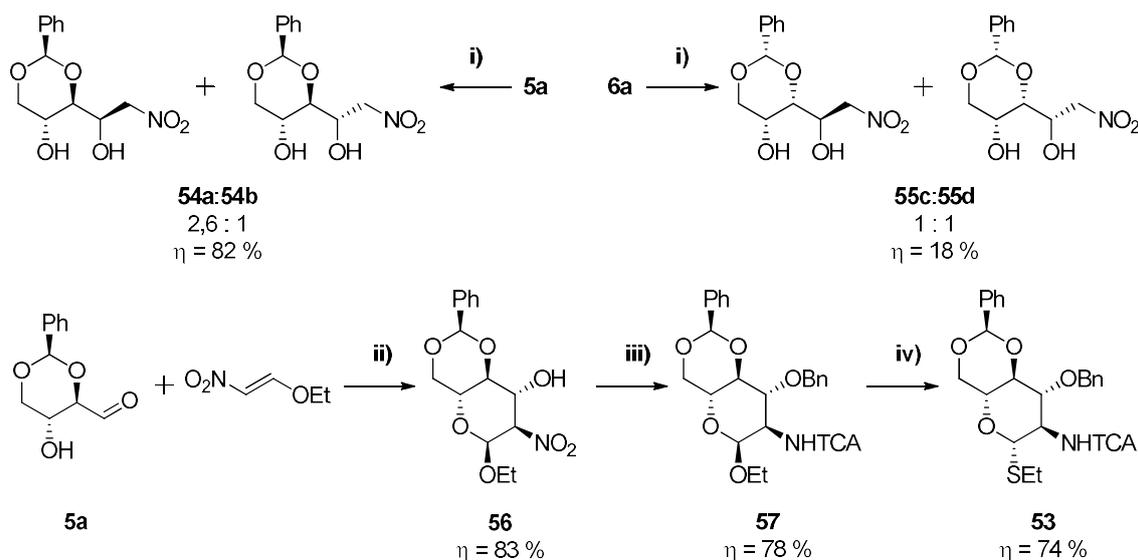


Esquema 13

**Condições reacionais** [38]: **i)** acetato de metilo de 2-(trifenilfosforanilideno), TsOH (cat), THF seco, N<sub>2</sub>, t.a., 23 h; **ii)** sílica, Tolueno seco, 75 °C, vácuo; **iii)** 2 eq. Benzilazida, HC(OMe)<sub>3</sub>, refluxo, 65 h; **iv)** cloreto de *N*-hidroxibenzimidóilo, Et<sub>2</sub>O seco, Et<sub>3</sub>N, 0 °C, t.a., 12 h; **v)** fenildiazometano, Tolueno, 60 - 70 °C, 1 h 15 m.

### 1.2.4 Síntese de aminoaçúcares

2-Aminoaçúcares constituem a classe mais abundante de monossacarídeos de ocorrência natural nos hidratos de carbono em mamíferos [39]. Em 2008, Aldibekian [40] e o seu grupo de trabalho propuseram uma síntese estereocontrolada de monossacarídeos de D-glucosamina (**53**) por reação de nitro-Michael/Henry, utilizando como substrato quirais o aldeído **5a** proveniente da D-glucose. Os compostos **54a,b** e **55c,d** foram obtidos através de uma reação de Henry dos respetivos aldeídos quirais (D-eritro **5a** e D-treo **6b**) e nitrometano na presença de metóxido de sódio (Esquema 14). O aldeído proveniente da D-glucose (**5a**) foi o substrato que revelou possuir melhor seletividade, sendo obtidos os diastereoisómeros **54a** e **54b** na proporção 2,6:1 ( $\eta = 82\%$  mistura isomérica), enquanto com a D-treose **6a** a razão diastereomérica foi 1:1 e o rendimento muito baixo, apenas 18% (mistura). O composto **56** com configuração “*gluco*” foi o único produto resultante da reação em cadeia de nitro-Michael/Henry do aldeído **5a** com um nitroalceno na presença de uma base de lítio, a bis(trimetilsilil)amida de lítio ( $\eta = 83\%$ ). A completa diastereoseletividade desta reação deve-se à formação de um estado de transição cíclico de seis membros, com quelação do átomo de lítio entre o grupo hidroxilo e o intermediário de nitroato. O composto **56** foi subsequentemente convertido no tioglicósido **53** em dois passos reacionais. No primeiro passo ocorre a redução do grupo nitro e proteção do grupo amina resultante e do grupo hidroxilo (**57**,  $\eta = 78\%$ ). No segundo ocorre a troca eficiente do grupo anomérico com o rendimento de 74%.



Esquema 14

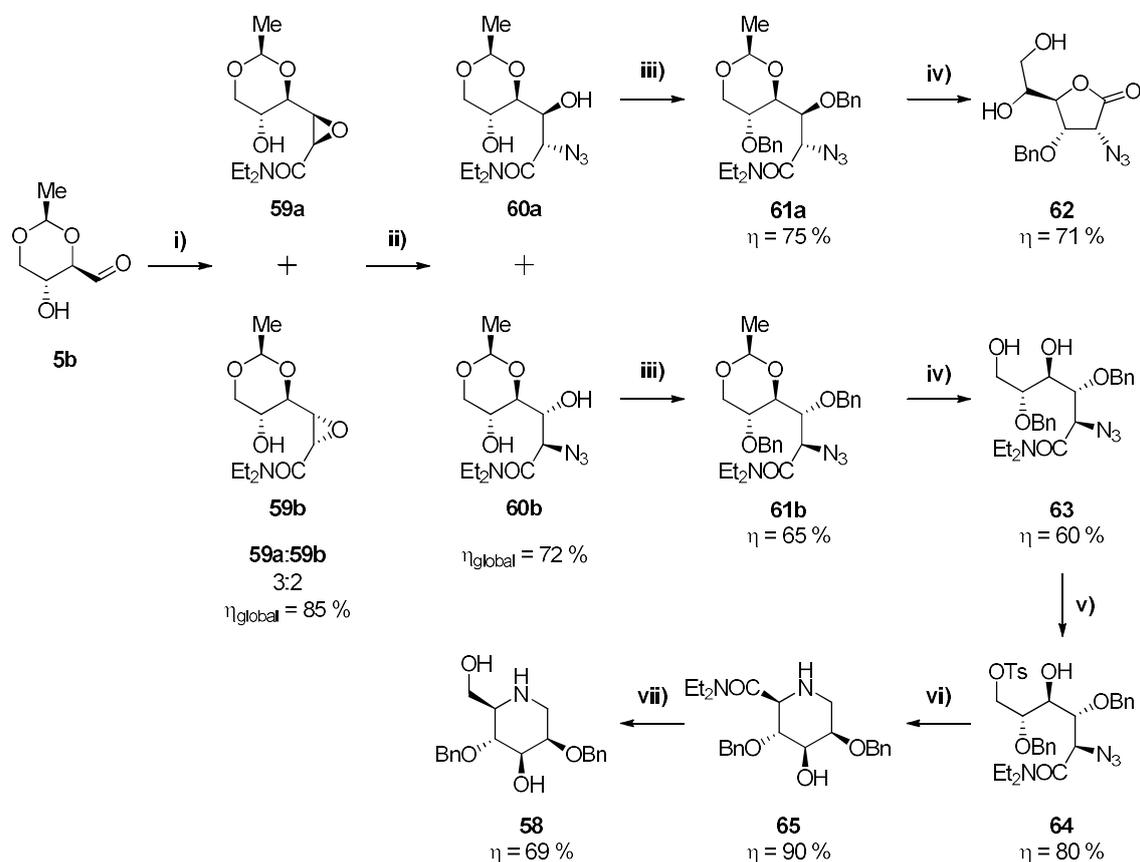
**Condições reacionais** [40]: **i)** MeNO<sub>2</sub>, NaOH, MeOH, t.a.; **ii)** LiHMDS, THF (seco), Ar (g), -78 - 0 °C; **iii)** **1.** Zn (s), HCl, DCM, t.a.; **2.** TCA-Cl, NEt<sub>3</sub>, t.a.; **3.** BnBr, NaH, DMF, t.a.; **iv)** EtSTMS, ZnI<sub>2</sub>, PhCHO, DCE, t.a..

### 1.2.5 Síntese de iminoaçúcares

González e seus colaboradores [41] obtiveram o 2,4-di-*O*-benzil-1-deoximanojirimicina (**58**) partindo do aldeído 2,4-di-*O*-protegido proveniente da D-eritrose **5b** (Esquema 15). O composto de partida, **5b**, reagiu com o *N,N*-dimetil-2-(dimetilsulfuranilideno)acetamido na presença de hidróxido de sódio resultando no aumento da cadeia carbonada seguida da epoxidação com formação de dois epóxidos, **59a** e **59b** numa razão de 3:2 ( $\eta_{\text{global}} = 85\%$ ). Os dois epóxidos foram tratados separadamente com azida de sódio. Formando-se dois diastereoisômeros (**60a** e **60b**) com rendimento de 72 %. A reação é *regio*-específica, ocorrendo exclusivamente ataque no carbono vizinho do grupo carboxamida. O grupo hidroxilo dos compostos **60a** e **60b** foi protegido por benzilação, obtendo-se os compostos **61a** e **61b** com rendimentos de 75 e 65 % respetivamente. A desproteção do grupo acetal nos dois compostos foi feita com Amberlite 15 a 50 °C. No caso do isómero **61a** obteve-se o anel de cinco membros **62**, não desejado, com um rendimento de 60 %. No caso do isómero **61b** a desproteção deu origem a um composto de cadeia aberta, **63**, que foi tosilado no álcool primário, originando **64** com rendimento global de 48 %. A redução do grupo azida ocorreu por hidrogenação com Pd/C à pressão de 60 psi, a que se seguiu uma ciclização com formação

## Capítulo 1- INTRODUÇÃO

de um anel de 6 membros (**65**,  $\eta = 90\%$ ). Finalmente, na presença de super-H em THF o grupo amida foi reduzido a álcool, obtendo-se a deoxinojirimicina protegida **58** ( $\eta = 69\%$ ).

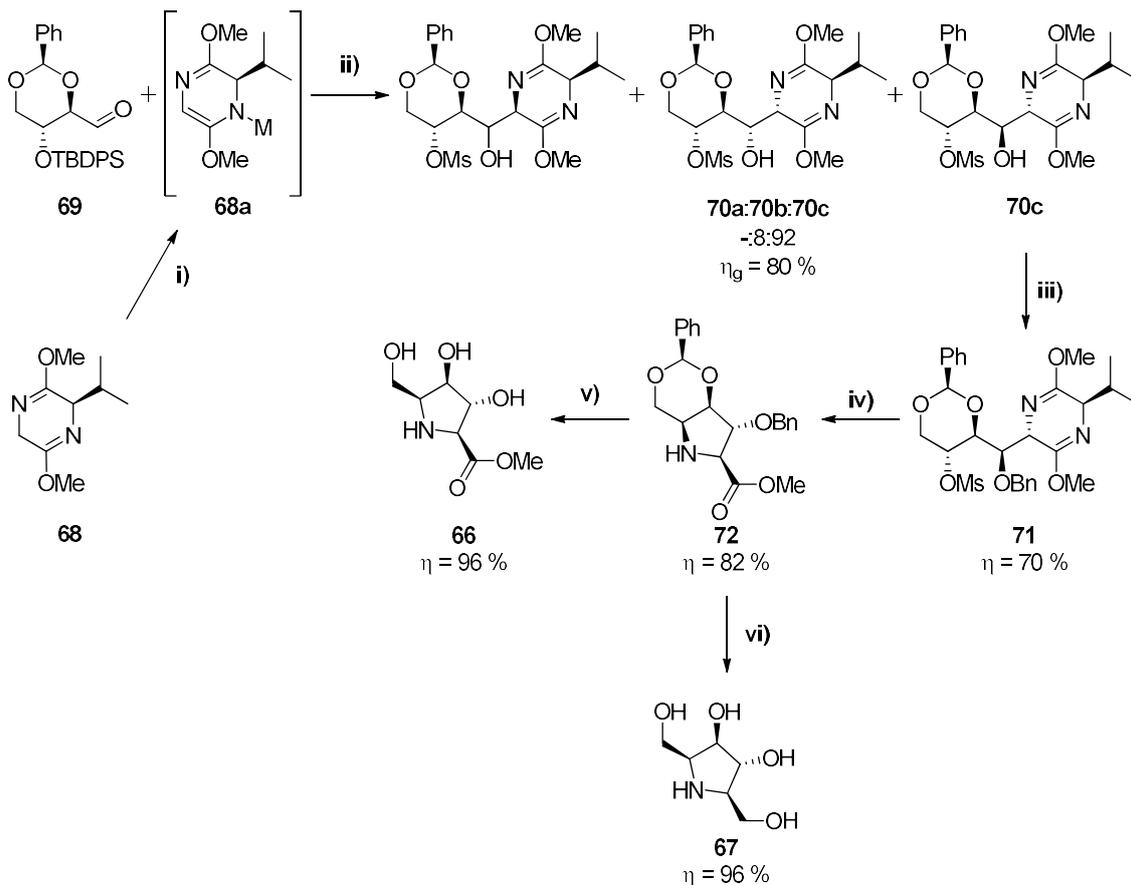


Esquema 15

**Condições reacionais** [41]: **i)**  $\text{Me}_2\text{SCH}_2\text{CONEt}_2\text{Cl}$ , 50% aq. NaOH, DCM, t.a.; **ii)**  $\text{NaN}_3$ , AcOH, DMF, 95 °C; **iii)** BnBr, TBAI, NaH, 0 °C; **iv)** Amberlite 15, MeOH, 50 °C; **v)** TsCl, DCM, piridina, t.a.; **vi)**  $\text{H}_2$ , Pd/C, MeOH, Ar (g), 60 psi; **vii)** Super-H 1M, THF, Ar (g), t.a..

Ojea e o seu grupo de trabalho [42] propuseram um esquema sintético para a obtenção do 2,5-dideoxi-2,5-imino-D-glucitol **66** e o 3,4-dihidroxi-5-hidroxi-5-metilprolina **67** por reação do tipo aldol com azaenolato de lítio, **68a**, a partir do aldeído 2,4-di-O-protetido **69** (Esquema 16). O composto resultante, **70c**, foi o diastereoisômero maioritário resultante da reação de adição (**70a:70b:70c** -8:92,  $\eta_{\text{global}} = 80\%$ ). Este composto após proteção do hidroxilo livre com o grupo benzilo (**71**,  $\eta = 70\%$ ) foi colocado em MeOH na presença de HCl para ativar a N-alkilação intramolecular,

gerando a pirrolidina **72** ( $\eta = 82\%$ ). A partir do composto **72** foram obtidos os compostos **66** e **67**, ambos com rendimentos de 96%. Na síntese 2,5-dideoxi-2,5-imino-D-glucitol (**66**) ocorreu primeiro a desproteção do acetal e depois a clivagem do grupo benzilo por hidrogenação com Pd/C. Na síntese de 3,4-dihidroxi-5-hidroximetilprolina (**67**), o éster foi primeiramente reduzido a álcool com LiEt<sub>3</sub>BH em THF e em seguida foi desprotegido o acetal e removido o grupo benzilo por tratamento com hidrogênio, na presença de Pd/C e HCl.

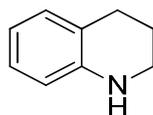


Esquema 16

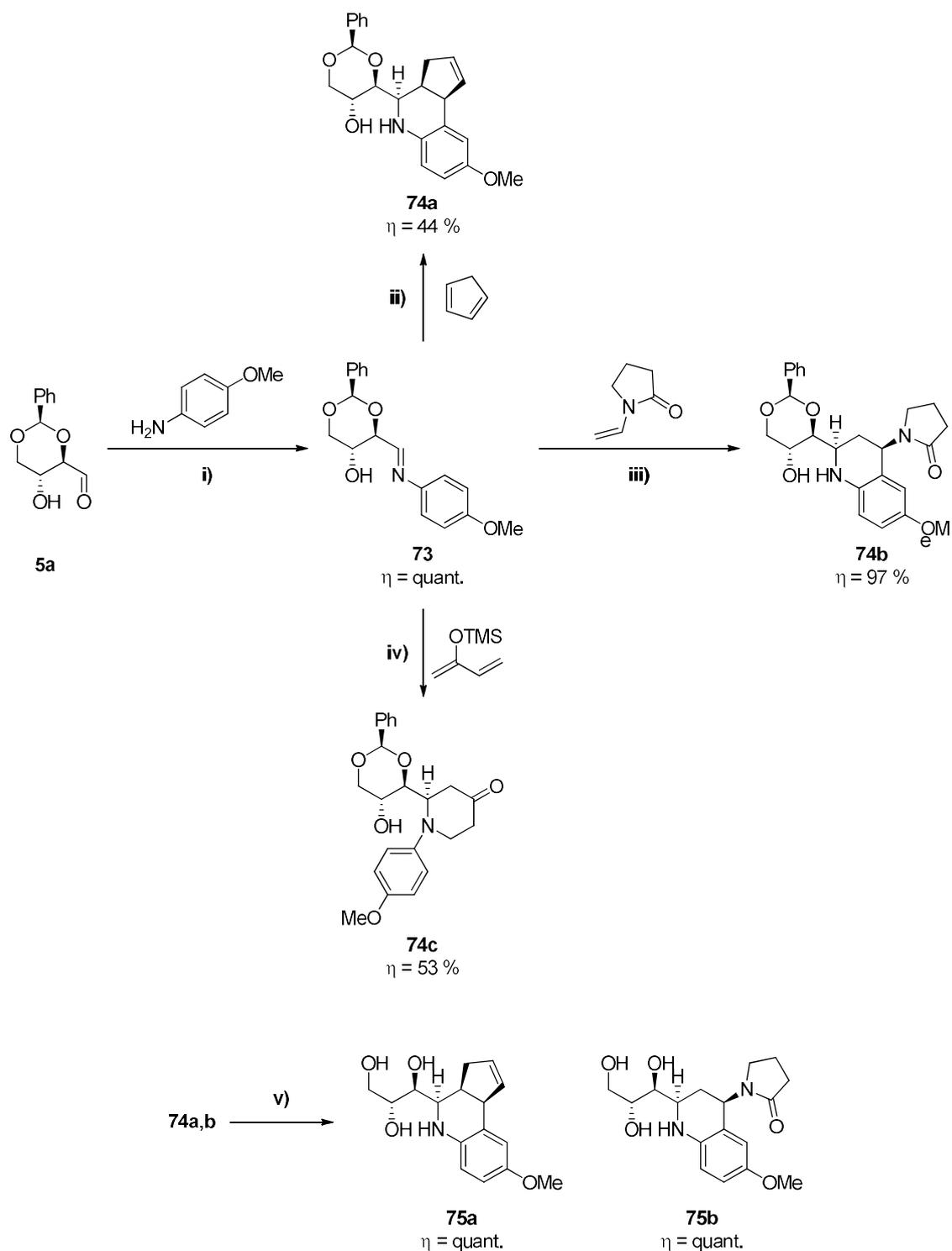
**Condições reacionais** [42]: **i**) 1. *n*-BuLi, THF, -78 °C; 2. SnCl<sub>2</sub>, THF, -78 - 0 °C; **ii**) 1. NaHCO<sub>3</sub>, THF, -78 - 0 °C; 2. NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>; 3. Pd/C; 4. MsCl; **iii**) NaH, BnBr, Bu<sub>4</sub>NI, THF; t.a.; **iv**) HCl(0,25 M):MeOH 1:3, t.a.; **v**) HCl(0,25 M):THF 1:1, H<sub>2</sub>, Pd/C, t.a.; **vi**) 1. LiEt<sub>3</sub>BH, THF, 0 °C; 2. HCl(0,25 M):THF 1:1, H<sub>2</sub>, Pd/C, t.a..

### 1.2.6 Síntese de tetrahydroquinolinas

O núcleo de tetrahydroquinolina (Figura 4) está presente na estrutura de numerosos produtos naturais biologicamente ativos e alguns fármacos já em uso terapêutico. Alves e a sua equipa de trabalho [43] combinaram diferentes dienófilos ricos em eletrões com a imina (**73**) obtida a partir da 2,4-*O*-benzilideno-*D*-eritrose **5a** e *p*-anisidina de modo a obter as tetrahydroquinolinas **74a,b** com rendimentos de 44 e 97 %. As reações de cicloadição de polaridade inversa [ $4\pi + 2\pi$ ] geram tetrahydroquinolinas oticamente puras. O grupo benzilideno foi removido com ácido clorídrico, dando origem às tetrahydroquinolinas livres **75a** e **75b**. A reação da imina **73** com o (buta-1,3-dien-2-iloxi)trimetilsilano dá origem ao produto esperado para a cicloadição de polaridade normal [ $4\pi + 2\pi$ ], a tetrahidropiridinona **74b**. Alguns exemplos estão descritos no esquema seguinte (Esquema 17)



**Figura 4:** Representação do núcleo de tetrahydroquinolina



**Esquema 17**

**Condições reacionais [43]:** i) MeCN seco, 4 Å M.S., N<sub>2</sub> (g), t.a.; ii) BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub>, MeCN seco, 4 Å M.S., N<sub>2</sub> (g), -78 °C.; iii) MeCN seco, 4 Å M.S., N<sub>2</sub> (g), -78 °C.; iv) HCl, 1,4-dioxano, t.a..

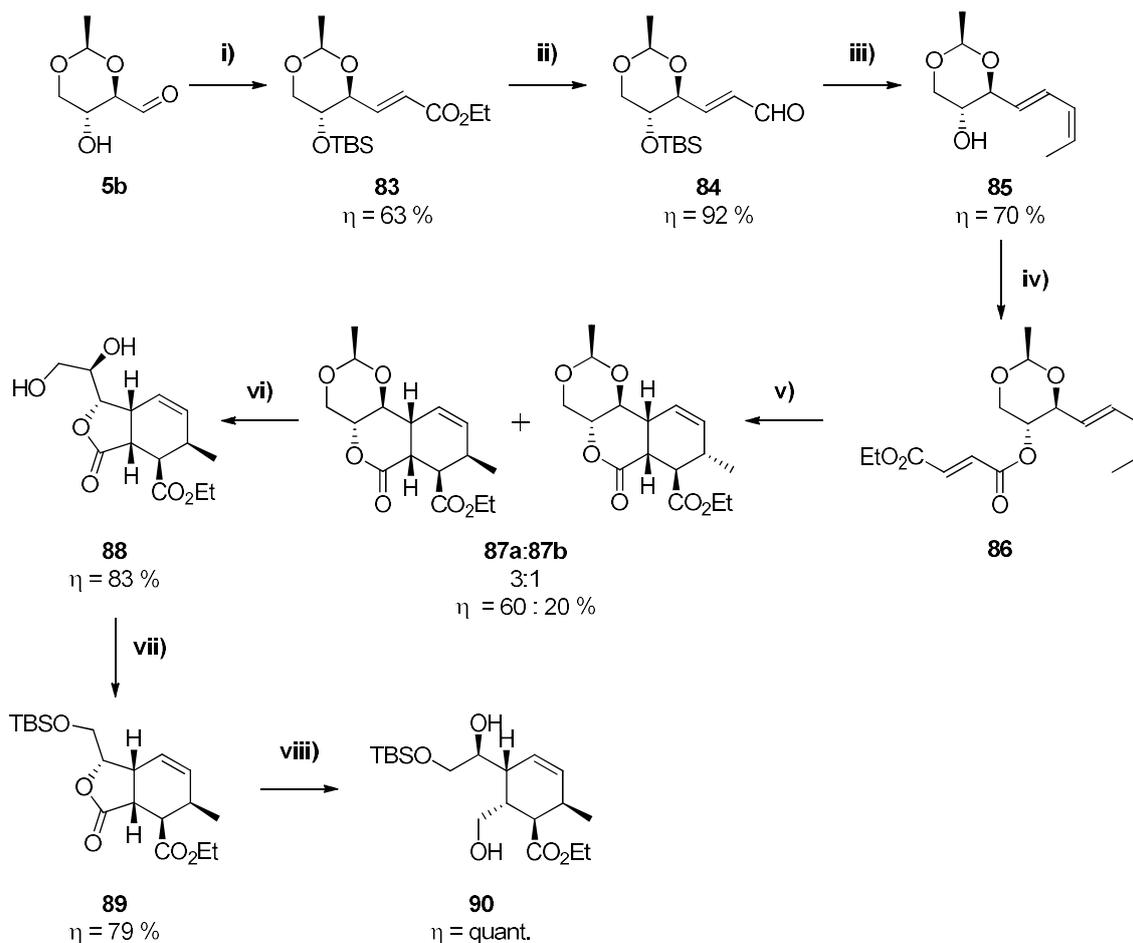
### 1.2.7 Síntese de leucotrienos

Os leucotrienos são lípidos, atuam como substâncias broncoconstritoras muito potentes, exercendo um papel importante em muitas doenças, como por exemplo a asma [44]. Em 1988, Richard Baker e Derek Clissold [17] sintetizaram o epóxido insaturado **76** a partir do acetal da D-eritrose, que pode ser utilizado como precursor para a síntese de novos leucotrienos (Esquema 18). Esta via sintética tem um rendimento global superior à proposta anterior de Cohen [18]. O processo consiste em duas reações Wittig e diferentes transformações de grupos funcionais. Na primeira reação de Wittig, a D-eritrose **5a** reage com o cloreto (2-carboxietil)fenilfosfônio obtendo-se composto **77**. Seguem-se transformações de grupos funcionais: 1) hidrogenação da dupla ligação (**78**); 2) esterificação da função ácido carboxílico; 3) mesilação do grupo hidroxilo (**79**); 4) remoção do grupo benzilideno com formação do diol **80**. A partir do composto **80**, epóxido **81** foi gerado *in situ* com um rendimento de 76 % por adição do carbonato de potássio. O álcool primário foi depois oxidado com o reagente de Collins para gerar o aldeído **82** ( $\eta = 63 \%$ ). O dienal **83**, após reação de Wittig com (*E*)-4-(trifenilfosforanilidene)but-2-enal, permitiu obter o composto final **76** ( $\eta = 90 \%$ ).



## Capítulo 1- INTRODUÇÃO

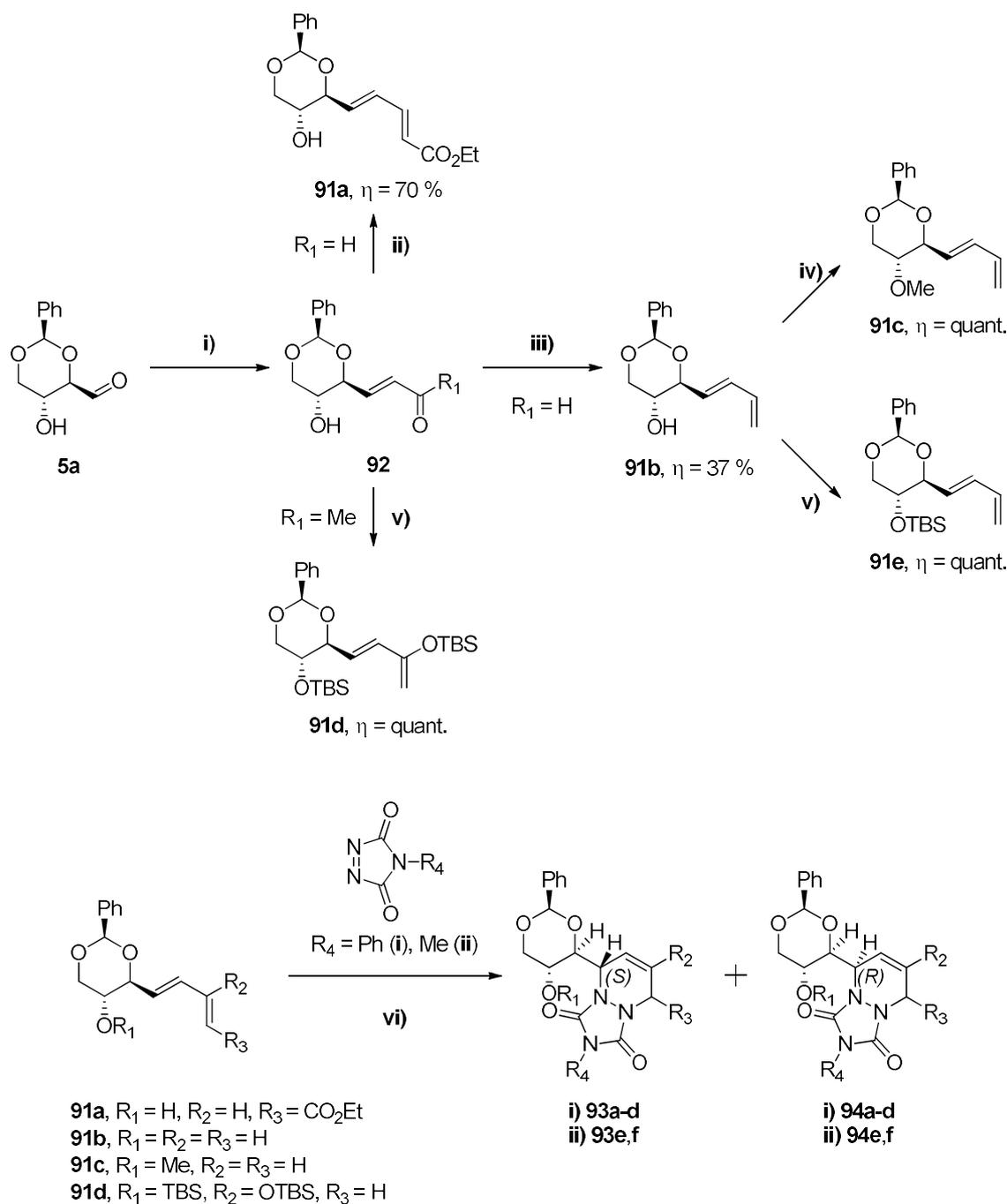
( $\eta = 70\%$ ). Por esterificação do álcool com fumarato de etilo obteve-se o substrato para a cicloadição de Diels-Alder, **86**. A cicloadição intramolecular origina uma mistura dos enantiômeros **87a** e **87b** na razão de 3:1 ( $\eta = 87a\ 60\%$  e **87b** 20%). O composto **87a** foi submetido a hidrólise ácida dando origem a uma contração do anel de lactona, com formação da lactona **88** ( $\eta = 83\%$ ). Após clivagem oxidativa e proteção com o grupo *t*-butildimetilsililo formou-se o composto **89** ( $\eta = 79\%$ ). Por redução seletiva da lactona, foi obtido o composto **90**.



Esquema 19

**Condições reacionais** [45]: **i**) 1. trietilfosfonoacetato, NaH, THF, 0° C; 2. TBSCl, imidazole, DMAP, DCM, refluxo; **ii**) 1. DIBALH, DCM, -78 °C - t.a.; 2. MnO<sub>2</sub>, DCM, t.a.; **iii**) 1. EtPh<sub>3</sub>PEtBr, NaHMDS, THF, -78 °C; 2. TBAF, THF, t.a.; **iv**) 1. fumarato de etilo, DCC, DMAP, DCM, t.a.; **v**) BHT, Tolueno, 220 °C; **vi**) H<sub>2</sub>O:TFA (1:1), 80 °C; **vii**) 1. NaIO<sub>4</sub>, MeOH, H<sub>2</sub>O, t.a.; 2. NaBH<sub>4</sub>, MeOH, t.a.; 3. TBSCl, imidazole, DMAP, DCM, refluxo; **viii**) 1. L-Selectride, THF, -78 °C; 2. NaBH<sub>4</sub>, MeOH, t.a..

A importância da descoberta de novos sintões quirais é importante na síntese de novos compostos como de compostos conhecidos com estereoquímica definida. A utilidade de 1,3-butadienos, provenientes da D-eritrose **5a**, foi demonstrada pela excelente *estereoseletividade* de 2-metoxycarbonil-*p*-benzoquinonas em reações de Diels-Alder [46]. Os dienos **91a,b**, foram preparados a partir do aldeído **5a** por duas reações de Wittig consecutivas. O butadieno **91c** foi obtido por metilação de **91b**; os dienos **91d** e **91e** foram obtidos por reação do composto **92** ( $R_1 = \text{CH}_3$ ) e **91b** com TBSOTf. A seletividade facial destes dienos em cicloadições de Diels-Alder ( $4\pi + 2\pi$ ) foi testada com vários dienófilos: 1) 1,2,4-triazolina-3,5-dionas-4-substituídas (MTAD e PTAD) (Esquema 20, Tabela 4) [47]; 2) maleimidas (*N*-H e *N*-Ph) (Esquema 21) [48]; 3) 3-carboxilato-2*H*-azirina de *tert*-butilo (Esquemas 22) [49]. A reação de cicloadição do PTAD com os dienos **91a,b** (com a função álcool desprotegida) resultou em misturas de diastereómeros **93a,b** e **94a,b** (razão: **93**>**94**), e com os **91c,d** (com a função álcool protegida) resultou num único diastereómero **93c,d** (configuração *S* do novo estereocentro). A reação de cicloadição dos dienos **91a,c** com o MTAD gerou uma mistura de diastereómeros **93B,C** e **94B,C**. Também neste caso se verifica o aumento da seletividade gerando maior quantidade do isómero *S*, quando o álcool está protegido (Esquema 20, Tabela 4) [47]. A síntese *enantioseletiva* por LACASA-Diels-Alder ocorre com a formação de um complexo contendo Zn(II), Mg(II) e (*R*)- ou (*S*)-BINOL a ligar o dieno e o dienófilo. O estudo foi feito para os 1,3-butadienos **91b,e** e maleimidas (*N*-H e *N*-Ph) (Esquema 21) [58]. Para o dieno **91b** e maleimida não substituída foi obtido apenas o diastereómero *S*, tanto na reação com o indutor quiral (*R*)- ou (*S*)-BINOL (**96a**), o que significa que o complexo reativo apresenta uma grande flexibilidade. A reação do dieno **91b** com a *N*-Ph maleimida deu origem a uma razão 2,5:1 (**95b**:**96b**) favorável ao isómero *R*. Os dienos **91b,d** também foram combinados com 3-carboxilato-2*H*-azirina de *tert*-butilo (Esquema 22) [49]. Obtiveram-se misturas dos aza-biciclos **97** e **98**. O produto maioritário é sempre o diastereómero **98**, mas a seletividade é superior quando o grupo hidroxilo está desprotegido (**91b**). No procedimento de LACASA-Diels-Alder na presença de (*R*)-BINOL obtém-se o isómero *S* e na presença de (*S*)-BINOL o isómero *R*, com rendimentos baixo ou moderado.

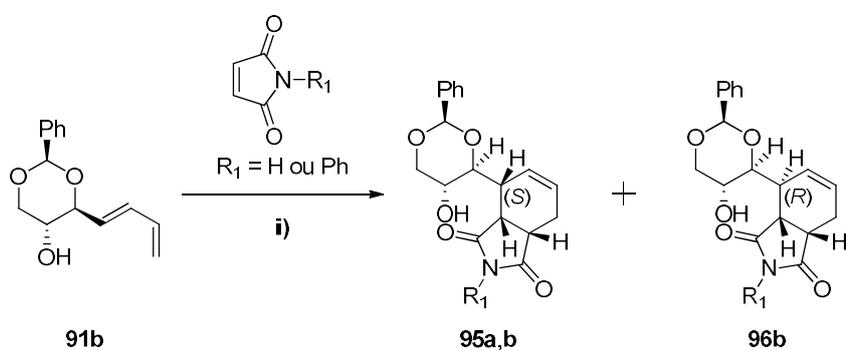


Esquema 20

**Condições reacionais** [47]: **i)**  $Ph_3CHCR_1O$ , ac. *p*-TS (anidro), THF (seco),  $N_2$  (g), t.a.; **ii)**  $Bu_3CHPCO_2Et$ ,  $tBuLi$ , THF (seco),  $N_2$ ,  $-10\text{ }^\circ C$  - t.a.; **iii)**  $Ph_3PCH_3Br$ ,  $tBuLi$ , THF (seco),  $N_2$ ,  $-10\text{ }^\circ C$  - t.a.; **iv)** MeI, NaH, THF, t.a.; **v)** TBSOTf, TEA,  $Et_2O$ , t.a.; **vi)** PTAD ou MTAP, DCM ou DMF,  $-78\text{ }^\circ C$ .

**Tabela 4** - Reações de cicloadição de PTAD e MTAP a 1,3-butadienos derivados da D-eritrose.

1,3-butadieno	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Produtos	Razão diastereomérica	η <sub>94:95</sub> (%)
						94:95	
<b>91a</b>	H	H	CO <sub>2</sub> Et	Ph	<b>93a:94a</b>	1,6:1	27:17
<b>91b</b>	H	H	H	Ph	<b>93b:94b</b>	5:1	66:16
<b>91c</b>	Me	H	H	Ph	<b>93c</b>	-----	67
<b>91d</b>	TBS	OTBS	H	Ph	<b>93d</b>	-----	61
<b>91b</b>	H	H	H	Me	<b>93e:94f</b>	4,5:1	53:-
<b>91c</b>	Me	H	H	Me	<b>93e:94f</b>	2:1	41:32

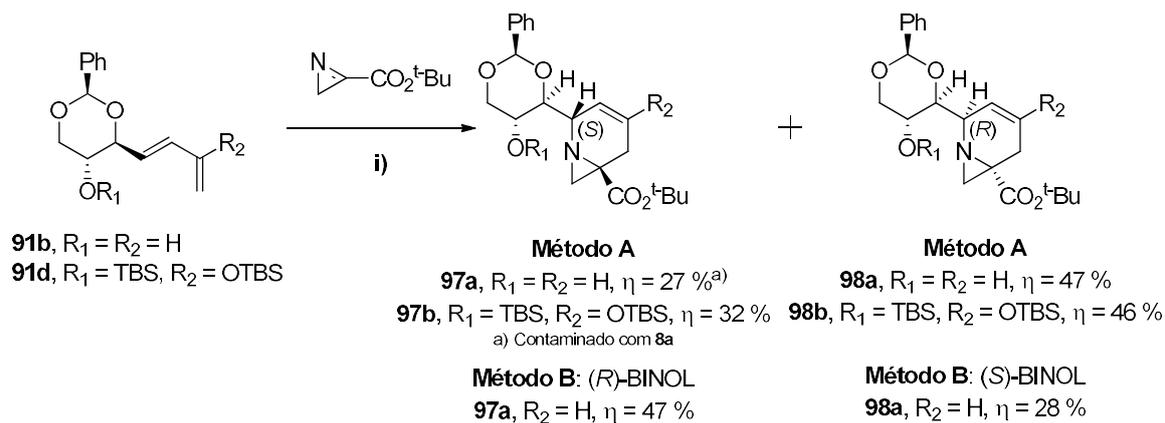


R<sub>1</sub> = H, (S)-BINOL, **95a**, η = 33 %  
 R<sub>1</sub> = H, (R)-BINOL, **95a**, η = 29 %  
 R<sub>1</sub> = Ph, (R)-BINOL, **95b:96b**, 1:2,5, η = 15:35 %

### Esquema 21

**Condições reacionais** [48]: **i** 1. Me<sub>2</sub>Zn, Tolueno (seco), N<sub>2</sub>, 0°C, 2. (R)- ou (S)-BINOL, MeMgBr, THF, Tolueno (seco), N<sub>2</sub>, 0 °C, 3. Maleimida, Tolueno (seco), N<sub>2</sub>, -78 °C.

## Capítulo 1- INTRODUÇÃO



**Esquema 22**

**Condições reacionais** [49]: **i) Método A:** Tolueno:THF (1:1), 60 °C.; **Método B:** **1.** Me<sub>2</sub>Zn, Tolueno (seco), N<sub>2</sub>, 0°C, **2.** (*R*)- ou (*S*)-BINOL, MeMgBr, THF, Tolueno (seco), N<sub>2</sub>, 0 °C, **3.** 2*H*-azirina, Tolueno (seco), N<sub>2</sub>, -78 °C.

## **CAPÍTULO 2 - DISCUSSÃO**



## 2.1 Introdução

A Swainsonina (**1**) é um forte inibidor da  $\alpha$ -manosidase mas, porque provoca efeitos secundários fortes, foi excluída como medicamento. No entanto, alterações estruturais no núcleo ou desenvolvimento de estruturas relacionadas podem introduzir efeitos melhorados e continuam a ser um nicho importante de atividade científica. Pirrolidinas polihidroxiadas que sejam “leads” alternativos da Swainsonina (**1**) têm sido procurados, como por exemplo o composto **99** e 1,4-dideoxi-1,4-imino-D-manitol (DIM, **100**) que revelaram ser excelentes inibidores de manosidases [52]. Também pirrolidinas polihidroxiadas contendo grupos hidrofóbicos (**101**) foram testados num painel de glicosidases, provando ser potentes inibidores de glicosidases, em alguns casos, com valores de  $K_i$  entre 0,25  $\mu$ M - 9,0 $\mu$ M [51] (Figura 5).

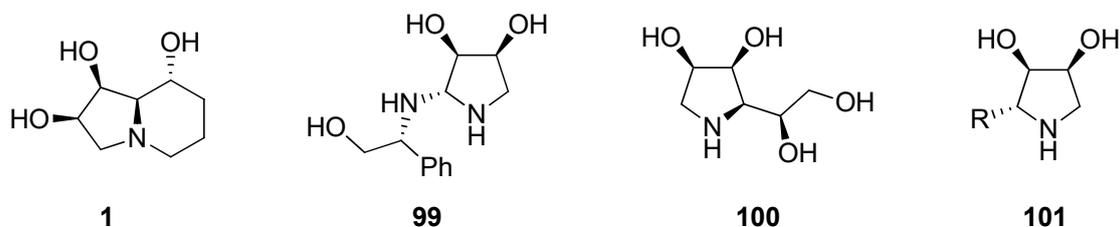


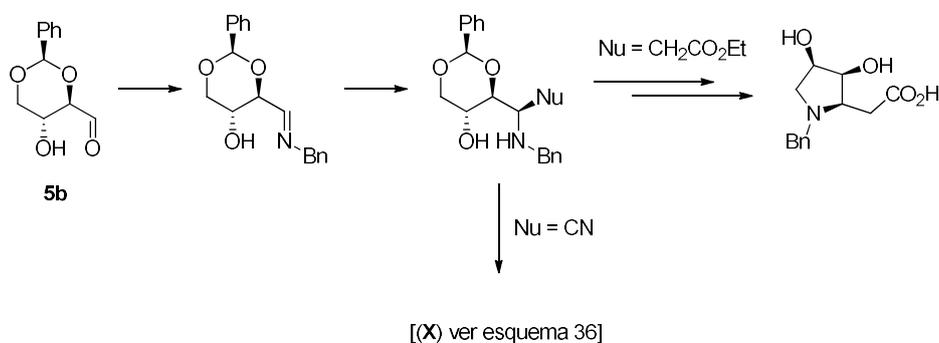
Figura 5 - Pirrolidinas polihidroxiadas

Neste trabalho, foram sintetizadas pirrolidinas polihidroxiadas *N*-substituídas utilizando como ponto de partida a D-eritrose. Este trabalho está dividido em duas partes: a parte A é relativa às reações de adição nucleofílica a uma imina proveniente da D-eritrose **5b**, culminando na síntese de uma (3*S*,4*R*)-3,4-dihidroxi-*N*-substituída-L-homoprolina e de outro composto cuja estrutura é proposta, mas ainda não completamente elucidada; a parte B é relativa às reações de adição ao sistema  $\alpha,\beta$ -insaturado da lactona **48**, culminando na formação de (3*S*,4*R*)-3,4-dihidroxi-*N*-substituída-D-homoprolinas.

Na parte A, é obtida uma imina por reação do aldeído **5b** com a benzilamina em meio anidro. A reatividade e seletividade desta imina em reações de adição nucleofílica foi avaliada com uma grande variedade de nucleófilos e condições reacionais. O uso de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  permitiu um melhoramento da seletividade que, em alguns casos, levou à obtenção de um só isómero (*R*). O composto contendo o produto de adição que incorpora o grupo CN (isómero *R*) foi tratado com ácido bromídrico levando à formação de um

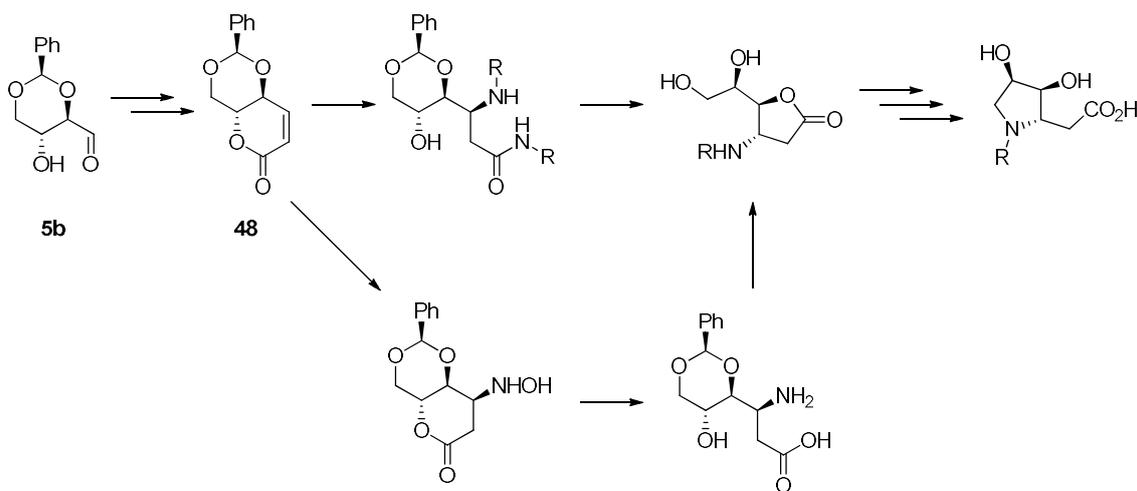
## Capítulo 2- DISCUSSÃO

composto que não foi completamente identificado (ver esquema 23). O aduto contendo o grupo  $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$  foi tratado com diferentes ácidos levando sempre à formação de uma mistura de pirrolidinas, que após adição de hidróxido de potássio deu origem à (3*S*,4*R*)-3,4-dihidroxi-*N*-substituída-*L*-homoprolina pura ( $\eta = 96,3\%$ ) (Esquema 23).



Esquema 23

Na parte B, partindo da lactona **48** são obtidos  $\beta$ -aminoamidas por reação com diferentes aminas e uma  $\delta$ -lactona por reação com hidroxilamina (ver esquema 24). O composto com anel de  $\delta$ -lactona sofre redução na presença de Pd/C, hidrogénio e HCl sendo obtido o  $\beta$ -aminoácido, que tal como as  $\beta$ -aminoamidas geram amino- $\gamma$ -lactonas na presença de ácido clorídrico (ver esquema 24). Estas lactonas sofrem bromação no álcool primário levando à formação das amino- $\gamma$ -lactonas bromadas, que por reação com trietilamina geram pirrolidinas com a função de éster. A estas pirrolidinas é adicionado ácido trifluoroacético sendo assim possível a formação das respetivas (3*S*,4*R*)-3,4-dihidroxi-*N*-substituída-*D*-homoprolinas (Esquema 24).

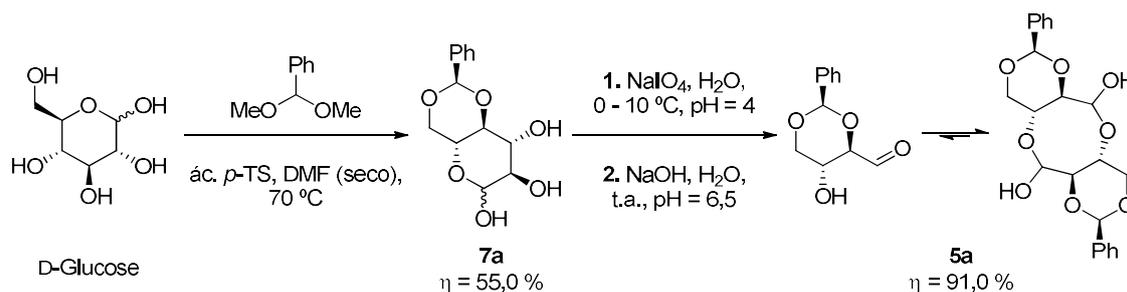


Esquema 24

## 2.2 Síntese de precursores: aldeído **5a** e lactona **48**

### 2.2.1 Síntese do aldeído **5a**

O aldeído **5a** foi sintetizado em dois passos a partir D-glucose [16]. No primeiro passo, ocorre a proteção da D-glucose com o grupo benzilideno que ocorre a 70 °C por reação com o benzaldeído dimetilacetal, usando DMF (seca) e catálise ácida (Esquema 25). Após recristalização, a glucose protegida **7a** foi obtida com o rendimento de 55,0 %.



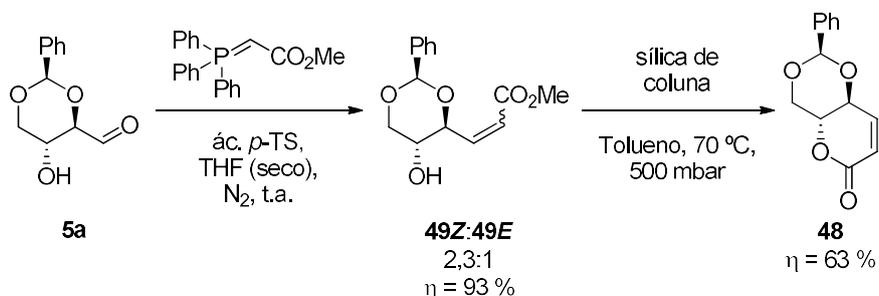
Esquema 25

No segundo passo reacional [19] ocorre a clivagem oxidativa do composto **7a** com periodato de sódio a pH 4 e temperatura de reação não superior a 10 °C ( $T_{\text{reação}} = 0 - 10$  °C). Após 3 horas, o pH é ajustado a 6,5, por adição de uma solução de NaOH (8 N) e a mistura reacional mantida em agitação magnética à temperatura ambiente por mais 2 horas, de modo a garantir a total clivagem oxidativa de 4,6-*O*-benzilideno-D-glucopiranosose (**7a**). Ao fim desse tempo, a mistura reacional é evaporada à secura e ao sólido branco resultante é adicionado acetato de etilo de modo a extrair o aldeído **5a** da mistura de sais. A solução de acetato de etilo foi seca com sulfato de magnésio, filtrada e o solvente evaporado, obtendo-se um óleo incolor que por adição de éter etílico forma o aldeído **5a** na forma de um sólido branco com um rendimento de 91,0 %.

### 2.2.2 Síntese da lactona **48**

A reação de Wittig [52] é o método mais utilizado para a síntese de olefinas. A reação ocorre entre um aldeído ou cetona e um ileto de fósforo. A natureza do ileto de fósforo costuma definir a geometria da dupla ligação. Sabe-se que a formação do isômero *trans/E* ou do isômero *cis/Z* está relacionada com a estabilização do ileto. Geralmente, um ileto estabilizado gera o isômero *E* e um ileto não estabilizado o isômero *Z*. No

presente caso, o aldeído **5a** foi posto a reagir com acetato de metilo de 2-(trifenilfosforanilideno) na presença de uma quantidade catalítica de ácido *p*-toluenossulfônico, formando uma mistura de isômeros **49E** e **49Z** (Esquema 26) que foram isolados por uma cromatografia rápida, com um rendimento global de 93,0% na proporção 2,3:1, com preferência à olefina **Z**.



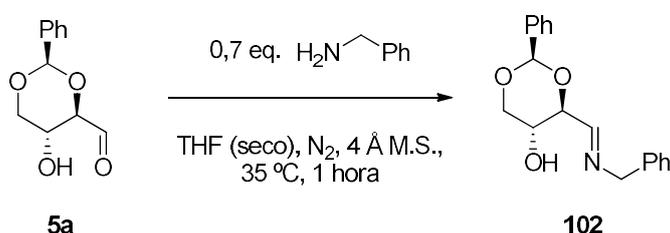
Esquema 26

A ciclização do isômero **49Z** ocorre a 70 °C, a 500 mbar após várias horas de reação. Este método permite a obtenção da  $\delta$ -lactona **48**, em grande escala a partir da mistura de olefinas **49**, com rendimento de 63,0 % após cromatografia [38]. Neste trabalho, a lactona **48** foi utilizada como reagente de partida para a obtenção de (3*S*,4*R*)-3,4-dihidroxi-*N*-substituída-*D*-homoprolinas.

## 2.3 PARTE A: Reação a partir do aldeído 5a

### 2.3.1 Síntese da imina

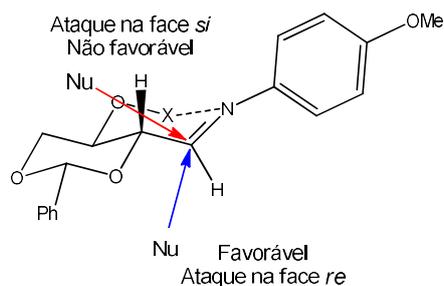
A síntese da imina **102** foi realizada em solvente seco com atmosfera de N<sub>2</sub> e crivos moleculares 4 Å recém ativadas. A reação ocorre a 35 °C e está completa ao fim de 1 hora (Esquema 27) [54]. A síntese da imina foi observada por RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), onde o pico característico CH=N aparece a δ 7,98 ppm. A imina não foi isolada sendo utilizada no passo seguinte sem purificação. De acordo com o espectro de RMN de <sup>1</sup>H, o produto obtido é virtualmente puro e o rendimento quantitativo.



Esquema 27

#### 2.3.1.1 Reações de adição nucleofílica à imina

A reatividade de iminas do tipo **102**, tinha sido testada anteriormente com reagentes de Grignard e com boronatos. As reações ou deram misturas complexas ou geraram produtos de eliminação [53]. Porém, a reatividade e seletividade facial destas iminas em reações de Diels-Alder de polaridade inversa na presença de BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub> provou ser excelente e parece estar relacionada com a formação de um quelato do ácido de Lewis com o substrato [43]. O ácido de Lewis é capaz de quelar com o átomo de nitrogênio e com o átomo de oxigênio do grupo hidroxilo formando um anel, que torna as duas faces da imina diferentes (Figura 6).



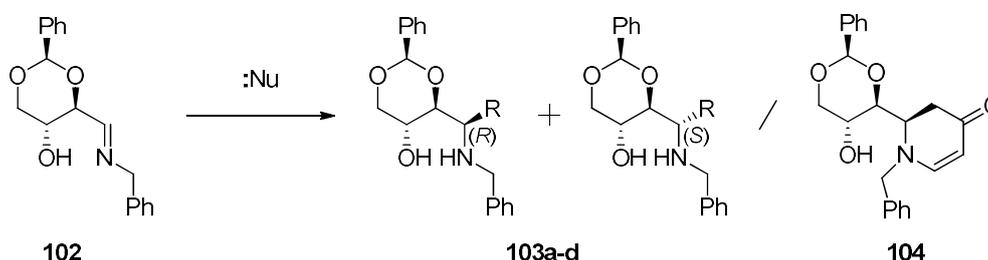
**Figura 6** - Ataque nucleofílico na face *re* e *si* da imina derivada da D-eritrose.

No presente trabalho, a imina **102** foi submetida a reações de adição nucleofílica em condições anidras e suaves (Esquema 28 e Tabela 5). Num primeiro estudo, imina **102** foi combinada com cianeto de potássio e cianeto de trimetilsilano em diferentes condições reacionais. Em todas as condições reacionais utilizadas foi sempre obtida uma mistura dos diastereómeros **103aR** e **103aS** (Tabela 5, entrada 1 e 2). Na entrada 1 estão representadas três reações com o cianeto de trimetilsilano em diferentes condições reacionais. No método **A**, a reação ocorreu à temperatura ambiente na ausência de ácido de Lewis. Foi obtida uma mistura de diastereómeros na razão 1:1. No método **B**, a reação foi efetuada a -84 °C com a adição de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  como ácido de Lewis. A seletividade da reação melhorou, sendo obtida uma mistura de isômeros na razão 3(**103aR**):1(**103aS**). Os isômeros foram isolados com rendimentos de 44,4 (*R*) e 3,5 (*S*) %. No método **C**, a reação ocorreu a -84 °C com o  $\text{InCl}_3$  como ácido de Lewis, a razão de diastereómeros *R* e *S* (2:1), superior ao método **A**, mas inferior à do método **B**. Na entrada 2 estão representadas as reações da imina **102** utilizando o cianeto de potássio. Nestes ensaios foi sempre utilizado o metanol seco como solvente e atmosfera inerte, fez-se variar a temperatura de reação e a presença ou não de ácido de Lewis. As reações ocorrem à temperatura ambiente e a -20 °C, na ausência de ácido de Lewis, métodos **D** e **E**, respectivamente. Nos dois casos formaram-se misturas de diastereómeros na razão 1:1 (**103aR** e **103aS**). Na reação que é efetuada a -84 °C, com a adição de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ , foi possível melhorar a seletividade, sendo obtida uma mistura diastereomérica de 2:1 para os compostos **103aR** e **103aS**. O *R* foi isolado por cromatografia com o rendimento de 18,2 e o isômero *S* com o rendimento de 9,1 %. Após este conjunto de reações (Entradas 1 e 2), verificou-se que o melhor resultado era obtido com a utilização de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  em ambiente anidro, à temperatura de -84 °C.

Nas entradas 3 - 6 em que foi utilizado o método **B** com nucleófilos de carbono mais volumosos verificou-se por RMN de  $^1\text{H}$  a formação de um só produto (diastereómero *R*). O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da mistura reacional obtida na entrada 3 foi possível

verificar a formação de um único diastereómero (**103b**). Este produto não foi purificado sendo necessário repetir a reação e caracterizar o produto. Na entrada 4 estão representadas duas reações; a primeira segue o método **B**, e a segunda o método **A**. Na primeira reação após purificação da mistura reacional por extração líquido/líquido foi obtido apenas o  $\beta$ -aminoéster **103c** com o rendimento de 88,2 %. A segunda reação realizada à temperatura ambiente e sem a adição de ácido de Lewis, não ocorreu. Na entrada 5 está representada a reação da imina **102** com o (*E*)-((4-metoxibuta-1,3-dien-2-il)oxi)trimetilsilano. Foi obtido o produto de adição, que ciclizou obtendo-se o composto **104** com rendimento de 91,2 % após recristalização de diclorometano:éter etílico. Na reação da imina **102** com a ftalimida de potássio (Entrada 6), foi possível verificar por RMN de  $^1\text{H}$  a formação de apenas um composto **103e** que não foi purificado devido à sua instabilidade. Foi identificado apenas por espectroscopia de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .

Na entrada 7 está representada a reação da imina **102** com azida de trimetilsilano segundo o método **B**, verificando-se por RMN de  $^1\text{H}$  a formação de uma mistura de isômeros (**103dR:103dS**), que por comparação dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de outras misturas reacionais mostrou ser mistura **103dR** e **103dS** na razão 3:1.



Esquema 28

**Condições reacionais:** **Método A:** 0,7 eq. nucleófilo, THF (seco), 4 Å M.S.,  $\text{N}_2$  (g), t.a. C; **Método B:** 0,7 eq. nucleófilo, 0,7 eq.  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$ , THF (seco), 4 Å M.S.,  $\text{N}_2$  (g),  $-84\text{ }^\circ\text{C}$ ; **Método C:** 0,7 eq. nucleófilo, 0,7 eq.  $\text{InCl}_3$ , THF (seco), 4 Å M.S.,  $\text{N}_2$  (g),  $-84\text{ }^\circ\text{C}$ ; **Método D:** 0,7 eq. nucleófilo, MeOH (seco),  $\text{N}_2$  (g), t.a.; **Método E:** 0,7 eq. nucleófilo, MeOH (seco),  $\text{N}_2$  (g),  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ ; **Método F:** 0,7 eq. nucleófilo, 0,7 eq.  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$ , MeOH (seco),  $\text{N}_2$  (g),  $-84\text{ }^\circ\text{C}$ .

## Capítulo 2- DISCUSSÃO

**Tabela 5** - Adições nucleofílicas à imina **102**.

Entrada	Nucleófilo	Método	Produtos	Razão diastereomérica <i>R:S</i>	$\eta = R:S$	Estrutura base dos compostos
1	TMSCN	A	<b>103aR:103aS</b>	1:1	44,4:3,5 <sup>a)</sup>	
		B		3:1		
		C		2:1		
2	KCN	D	<b>103aR:103aS</b>	1:1	18,2:9,1 <sup>b)</sup>	
		E		1:1		
		F		2:1		
3		B	<b>103b</b>	1:0	c)	
4		B	<b>103c</b>	1:0	88,2	
		A		b)	d)	
5		B	<b>104</b>	1:0	91,2	
6		B	<b>103e</b>	1:0	e)	
7	TMSN <sub>3</sub>	B	<b>103dR:103dS</b>	3:1	e)f)	

a) Mistura de isômeros na razão 1:1 com um rendimento de 47,1 %;

b) Mistura de isômeros na razão 2:1 com um rendimento de 60,6 %;

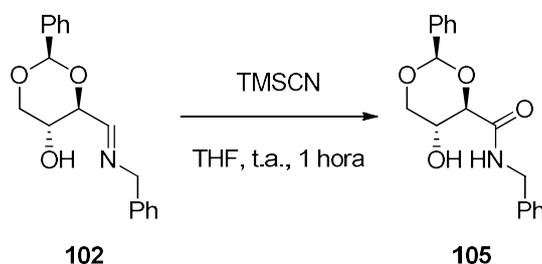
c) Verifica-se o consumo da imina. O espectro de RMN de <sup>1</sup>H mostra apenas um conjunto de sinais referentes a um produto, com impurezas significativas;

d) Não ocorreu reação;

e) Os compostos não foram isolados devido à sua instabilidade;

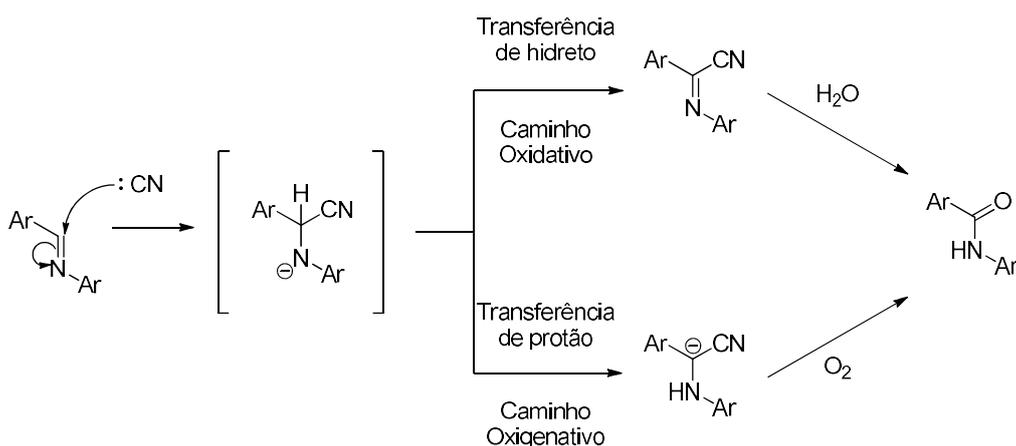
f) Verifica-se o consumo da imina mas o espectro de RMN de <sup>1</sup>H, além dos produtos esperados, mostra impurezas significativas.

A reação da imina **102** com cianeto de trimetilsililo à temperatura ambiente em THF sem tratamento prévio deu origem à amida **105** (Esquema 29). O composto **105** mostrou ser instável na presença de sílica pelo que o hidróxido de trimetilsilano não foi eliminado da amostra.

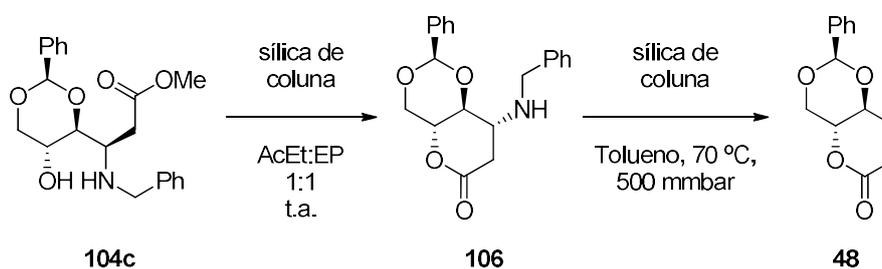


Esquema 29

Na literatura [53] foi reportada a síntese de amidas aromáticas a partir de iminas e cianetos. A proposta do mecanismo reacional está representada no esquema 30, e começa com o ataque do íon cianeto ao carbono imínico. Após formação do intermediário este pode seguir duas vias reacionais: o caminho oxidativo que ocorre por eliminação de hidreto com formação de uma cianoimina que depois reage com uma molécula de água e gera a amida; no caminho oxigenativo, que ocorre a transferência do próton ligado ao carbono imínico para o átomo de azoto, levando à formação da amida por reação com o oxigênio do ar (Esquema 30).


 Esquema 30 - Duas propostas de mecanismo de conversão de  $\alpha$ -cianoaminas em amidas.

Quando o  $\beta$ -aminoéster **103c** foi sujeito a uma cromatografia em sílica com o eluente éter petróleo : acetato de etilo (1:1) ocorreu a formação do composto **106** como resultado de uma ciclização por *trans*-esterificação. Numa tentativa de obter a total transformação de **103c** na  $\delta$ -lactona **106**, solubilizou-se o composto **103c** em acetato de etilo. À solução foi adicionada sílica e a mistura ficou sob agitação à temperatura ambiente. A reação não estava completa nem mesmo passando uma semana. Quando o composto **103c** foi dissolvido em tolueno e aquecido a 70 °C, na presença de sílica, à pressão de 500 mmbar, formou-se o composto o **106** e a lactona **48** resultante da eliminação do grupo amina, assim como alguns produtos de decomposição (Esquema 31).



Esquema 31

Como foi dito anteriormente, as iminas derivadas da D-eritrose com substituinte aromático ligado ao átomo de azoto entram em reações de cicloadição ( $4\pi + 2\pi$ ) com total estereo-especificidade. As reações ocorrem em presença de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ . Foi proposto que o ácido de Lewis promova a formação de um quelato, conforme a figura abaixo (Figura 7), o que torna distintas as duas faces da unidade reativa [43].

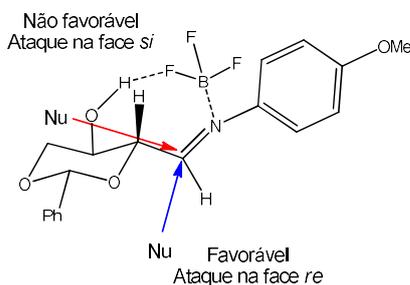
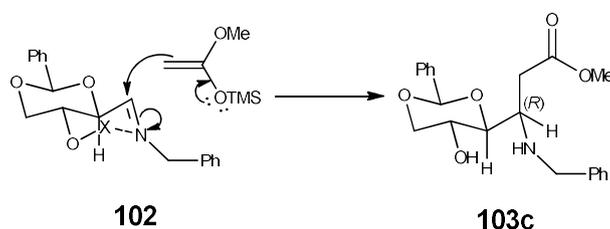


Figura 7 - Ataque nucleofílico à imina derivada da D-eritrose quelada com  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ .

As reações com vários dienófilos geraram tetrahydroquinolinas como produtos quirais puros. A combinação de iminas derivadas da D-eritrose (**5a**) com o dieno de Danishefsky originou uma tetrahidropiridinona em vez da tetrahydroquinolina, devido à mudança de polaridade da cicloadição. O produto formado também é opticamente puro. Quando se combinou a imina **5a** com o dieno de Danishefsky foi obtida uma tetrahidropiridinona (**104**). O espectro de próton mostra um único conjunto de picos. A seletividade facial foi definida de acordo com o raio X, para um dos produtos obtidos, o ataque do dienófilo ocorre face *re* [43].

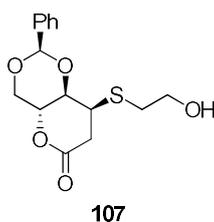
De acordo com estes resultados seria de esperar que a adição nucleofílica à imina **5a** na presença de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  ocorresse pela face superior (*re*) dando origem a produtos de adição com configuração *R* (Esquema 32).



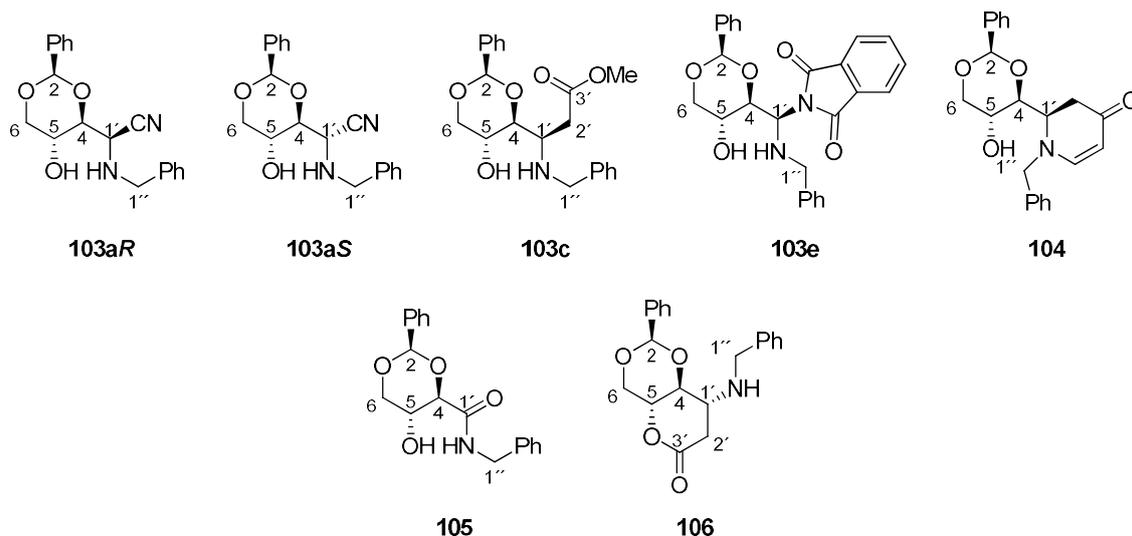
**Esquema 32** - Ataque nucleofílico do *tert*-butil((1-metoxivinil)oxi)dimetilsilano à imina **102**

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da tetrahidropiridinona **104** mostra para  $H-1'$  um tripleto com  $J = 7,6$  Hz. É possível que uma ponte hidrogênio limite a rotação à volta da ligação  $C-4-C-1'$ , e assim se pode justificar que um dos prótons metilênicos vizinhos de  $C-1'$  apresente acoplamento 0 Hz. Acontece que não foi possível comparar os  $J$  destes sinais com a tetrahidropiridinona anteriormente obtida [43] porque os prótons  $H-4$  e  $H-1'$  surgem como multipletos.  $H-1'$  do composto **103c** apresenta acoplamento  $H-4-H-1'$  de 4,4 Hz, porém, no aduto **103e** o  $J$  é 9,6 Hz e no aduto **103aR** é 2,4 Hz. Esta diferença deve estar associada a diferentes conformações para os três compostos. Interessante é o caso do composto **106** que resulta da ciclização de **103c** em presença de sílica. O  $J_{H-4-H-1'}$  é de 8,8 Hz. Na estrutura abaixo, descrita na literatura (**107**), em que  $H-1'$  apresenta configuração inversa, o acoplamento entre o próton  $H-4-H-1'$  é de apenas 4,0 Hz [54] (Figura 8). Neste caso, a diferença de acoplamento está necessariamente associada à configuração do carbono  $1'$ . O sinal de  $H-2$  para cada um dos compostos incluídos na tabela 6 é um singlete com deslocamento químico compreendido entre 5,43 e 5,56 ppm. O sinal  $H-4$  é um duplete de dupletos ou um tripleto dependendo da conformação, e

portanto do ângulo diedro com o próton  $H-1'$ . O sinal de  $H-5$  é sempre um dupletos de dupletos, com exceção de dois casos (**103aS** e **104e**) em que surge como um multipletos. Os prótons  $H-6$  apresentam um acoplamento geminal de 10,0 - 11,2 Hz e acoplamentos vicinais de 4,8 - 5,2 Hz e de 8,4 Hz. O tipo de sinal de  $H-1'$  depende do número de prótons vizinhos, podendo ser um dupletos, singletos, dupletos de dupletos de dupletos, dupletos de tripletos ou multipletos.



**Figura 8**



**Tabela 6** - Principais dados espectroscópicos de RMN de  $^1\text{H}$  dos compostos **103aR**, **103aS**, **103c**, **103e**, **104**, **105** e **106** em  $\text{CDCl}_3$ .

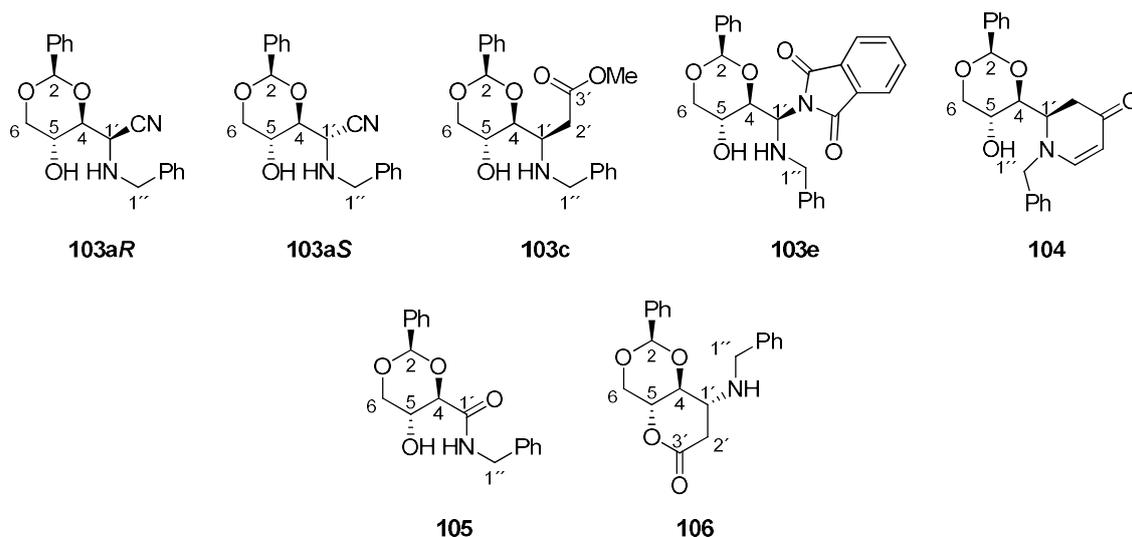
Composto	$\delta$ (ppm)				
	H-2	H-4	H-5	H-6	H-1'
<b>103aR</b>	5,56 (s)	3,86 (dd, $J = 9,2, 2,4$ Hz)	4,25 (ddd, $J = 10,0, 9,2, 5,2$ Hz)	3,63 (t, $J = 10,4$ Hz) 4,31 (dd, $J = 10,4, 5,6$ Hz)	3,96 (d, $J = 2,0$ Hz)
<b>103aS</b>	5,54 (s)	3,81 - 3,91 (m)	3,81 - 3,91 (m)	3,64 (t, $J = 11,2$ Hz) 4,32 (dd, $J = 11,2, 4,8$ Hz)	3,81 - 3,91 (m)
<b>103c</b>	5,54 (s)	3,93 (dd, $J = 9,6, 4,4$ Hz)	4,00 (ddd, $J = 10,4, 9,6, 5,2$ Hz)	3,65 (t, $J = 10,8$ Hz) 4,35 (dd, $J = 10,8, 5,2$ Hz)	3,55 (ddd, $J = 10,4, 4,4, 3,2$ Hz)
<b>103e</b>	5,43 (s)	4,20 (t, $J = 9,6$ Hz)	3,73 - 3,79 (m)	3,65 (t, $J = 10,8$ Hz) 4,31 (dd, $J = 10,4, 4,8$ Hz)	5,18 (d, $J = 9,6$ Hz)
<b>104</b>	5,51 (s)	4,22 (dd, $J = 8,8, 7,6$ Hz)	3,71 (ddd, $J = 10,0, 8,4, 4,4$ Hz)	3,67 (t, $J = 10,0$ Hz) 4,30 (dd, $J = 10,0, 8,4$ Hz)	3,79 (t, $J = 7,6$ Hz)
<b>105</b>	5,56 (s)	4,21 - 4,28 (m)	3,99 (ddd, $J = 10,8, 9,2, 5,2$ Hz)	3,69 (dd, $J = 10,8, 10,0$ Hz) 4,29 (dd, $J = 10,8, 5,2$ Hz)	-----
<b>106</b>	5,60 (s)	3,77 (t, $J = 9,2$ Hz)	4,21 (ddd, $J = 10,0, 9,6, 5,2$ Hz)	3,83 (t, $J = 10,4$ Hz) 4,30 (dd, $J = 10,0, 8,4$ Hz)	3,38 (dt, $J = 8,8, 7,6$ Hz)

**103c**: 2,57 (dd,  $J = 16,4, 10,4$  Hz, 1H, H-2'), 2,94 (dd,  $J = 16,4, 3,2$  Hz, 1H, H-2') ppm;

**106**: 2,61 (dd,  $J = 18,0, 7,6$  Hz, 1H, H-2'), 3,12 (dd,  $J = 18,0, 7,6$  Hz, 1H, H-2') ppm.

## Capítulo 2- DISCUSSÃO

Alguns dos sinais dos carbonos dos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  foram recolhidos na tabela 7. Os deslocamentos químicos mostram ser muito semelhantes para cada tipo de carbono, à exceção de  $C-1'$  do composto **105**, que é um carbonilo. Para a tetrahidropiridinona **104** são nucleares os sinais a  $\delta$ c 37,1 ( $2'$ ), 97,3 ( $4'$ ), 153,6 ( $5'$ ) e 191,3 ( $C=O$ ) ppm. Para a  $\delta$ -lactona **106**  $C-2'$  surge a 36,2 ppm e o carbonilo a 168,4 ppm. O carbonilo do composto **104c** surge a 172,8 ppm. Nos espectros dos compostos **103aR** e **103aS** o carbono dos nitrilos surge a  $\delta$ c 118,2 e a 117,2 ppm respetivamente.



**Tabela 7** - Principais dados espectroscópicos de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos compostos **103aR**, **103aS**, **103c**, **103e**, **104**, **105** e **106** em  $\text{CDCl}_3$ .

Composto	$\delta$ (ppm)				
	$C-2$	$C-4$	$C-5$	$C-6$	$C-1'$
<b>103aR</b>	101,2	80,8	61,3	70,6	49,9
<b>103aS</b>	101,2	79,6	65,2	70,3	52,7
<b>103c</b>	101,6	77,9	63,0	70,9	56,4
<b>103e</b>	100,7	78,0	65,9	70,2	67,9
<b>104</b>	100,9	79,9	63,9	71,2	59,2
<b>105</b>	100,9	83,2	63,7	71,5	161,4
<b>106</b>	101,9	79,8	69,3	68,3	53,7

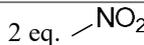
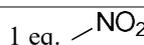
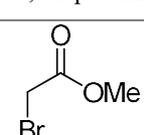
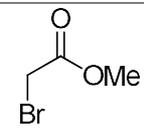
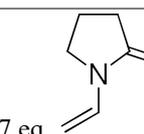
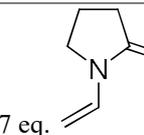
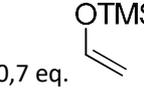
**103c** 33,9 ( $C-2'$ ), 172, 8 ( $C-C=O$ ) ppm;

**104** 37,1 ( $C-2'$ ), 97,3 ( $C-4'$ ), 153,6 ( $C-5'$ ), 191,3 ( $C-C=O$ ) ppm;

**106** 36,2 ( $C-2'$ ), 168, 4 ( $C-C=O$ ) ppm.

Infelizmente, nem todas as tentativas de adição nucleofílica ao carbono imínico do composto **103** foram bem sucedidas. Os vários nucleófilos de carbono utilizados assim como as condições reacionais das várias tentativas mal sucedidas estão sumariadas na tabela 8. A instabilidade da imina ou falta de reatividade dos nucleófilos pode explicar o fracasso destas adições. Nas entradas 1 e 2 o complexo imina.BF<sub>3</sub> foi combinado com nitrometano com e sem adição de trietilamina (seca). Foi obtida uma mistura complexa em que era possível verificar alguma imina por reagir e a formação de vários produtos não identificados, mesmo após purificação. Na entrada 3 ao complexo imina.BF<sub>3</sub> foi adicionado o fenilacetileno de sódio preparado *in situ* a partir do fenilacetileno e hidreto de sódio em THF (seco) a -84 °C. A mistura reacional mostrou ser muito complexa. Por cromatografia em coluna não foi possível o isolamento e identificação de qualquer produto. A tentativa de obtenção do composto **103c** por reação de Reformatsky nas condições apresentadas nas entradas 4 e 5 [55], também não correu bem. Não ocorreu reação do composto **102** com a vinil-2-pirrolidona nas entradas 6 e 7. O espectro de RMN de <sup>1</sup>H mostra apenas composto **102**. Na tentativa de obtenção de um aldeído resultante da reação da imina **102** com o trimetil(viniloxi)silano, verificou-se por RMN de <sup>1</sup>H, o consumo do reagente de partida e o aparecimento de uma mistura muito complexa.

**Tabela 8** - Outras tentativas de adição nucleofílica à imina **102**.

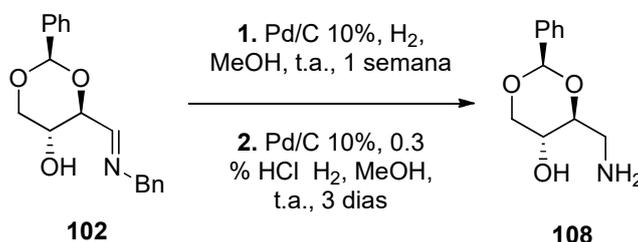
Entrada	Nucleófilo de carbono	Condições	Resultados
1	2 eq. 	0,7 eq BF <sub>3</sub> OEt <sub>2</sub> , THF (seco), N <sub>2</sub> , 4 Å M. S., -84 °C - t.a., 12 horas	Mistura complexa
2	1 eq.  1 eq NEt <sub>3</sub> (seca)	0,7 eq BF <sub>3</sub> OEt <sub>2</sub> , THF (seco), N <sub>2</sub> , 4 Å M. S., -84 °C - t.a., 12 horas	Mistura complexa
3	0,7 eq.  0,7 eq. NaH	0,7 eq BF <sub>3</sub> OEt <sub>2</sub> , THF (seco), N <sub>2</sub> , 4 Å M. S., -84 °C, 4 horas	Mistura complexa
4		ZnCu (s), THF (seco), N <sub>2</sub> , 4 Å M. S., - 15 °C - t.a., 12 horas	Não reagiu
5		ZnCu (s), THF (seco), N <sub>2</sub> , 4 Å M. S., 40 °C,	Não reagiu <sup>a)</sup>
6	0,7 eq. 	THF (seco), N <sub>2</sub> , 4 Å M. S., -84 °C	Não reagiu
7	0,7 eq. 	0,7 eq BF <sub>3</sub> OEt <sub>2</sub> , THF (seco), N <sub>2</sub> , 4 Å M. S., -84 °C	Não reagiu
8	0,7 eq. 	0,7 eq BF <sub>3</sub> OEt <sub>2</sub> , THF (seco), N <sub>2</sub> , 4 Å M. S., -84 °C	Mistura complexa

<sup>a)</sup> imina de partida mais os seus produtos de degradação

### 2.3.1.2 Redução da imina **102** e clivagem do grupo benzilo

O composto **108**, tinha sido sintetizado anteriormente por Dunlap e seus colaboradores [24] em dois passos reacionais partindo do aldeído **5a** com um rendimento global de 73,1 % (Esquema 33). Tendo em mão a imina **102** tentou-se uma redução direta com H<sub>2</sub> na presença de Pd/C. O produto formou-se com rendimento quantitativo, mas contaminado com benzilamina (contaminante da imina de partida). Após a redução total da função imínica foi adicionado ácido clorídrico 0,3 % para a clivagem reductiva do grupo benzilo sendo possível assim a síntese da amina **108** (contaminada com benzilamina numa razão 3:1). Esta reação precisa de ser repetida no futuro para a obtenção da amina **108**

pura. Após comparação dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , verifica-se que as constantes de acoplamento, assim como os desvios químicos não são totalmente concordantes com os reportados na literatura [24] (Tabelas 9 e 10).



Esquema 33

Tabela 9 - Principais dados espectroscópicos de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **108** em  $\text{D}_2\text{O}$ .

Composto	$\delta$ (ppm)				
	H-2	H-4	H-5	H-6	H-1'
<b>108</b>	5,51 (s)	4,06 (td, $J = 9,2, 2,8$ Hz)	3,79 (ddd, $J = 10,4, 8,4, 5,6$ Hz)	3,79 (t, $J = 10,4$ Hz) 4,35 (dd, $J = 10,4, 5,2$ Hz)	3,28 (dd, $J = 13,6, 9,2$ Hz) 3,58 (dd, $J = 13,6, 3,2$ Hz)

Tabela 10 - Principais dados espectroscópicos de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **108** em  $\text{D}_2\text{O}$ .

Composto	$\delta$ (ppm)				
	C-2	C-4	C-5	C-6	C-1'
<b>108</b>	101,0	77,4	62,6	70,0	40,4

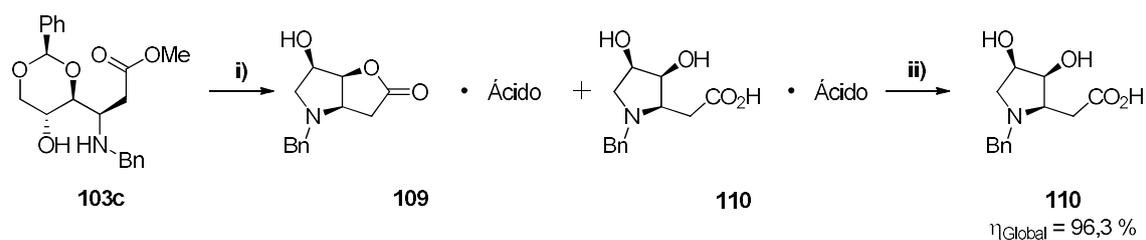
### 2.3.2 Tratamento de (*R*)-metil-3-(benzilamino)-3-((2*R*,4*S*,5*R*)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il)propanoato **103c** com diferentes ácidos e subsequente síntese da (3*S*,4*R*)-3,4-dihidroxi-*N*-substituída-*L*-homoprolina

O tratamento do  $\beta$ -aminoéster **103c** com diferentes ácidos (HCl, TFAOH e HBr:AcOH) deu origem a uma mistura de sais de ácido **109** e **110** em diferentes proporções (Esquema 34). A reação do composto **103c** com ácido clorídrico na concentração de 6 M em 1,4-dioxano à temperatura ambiente durou apenas duas horas, obtendo-se os compostos **109** e **110** na razão 2:1. A proporção foi mantida mesmo ao longo do tempo, mesmo após 1 semana. A reação do  $\beta$ -aminoéster com ácido

## Capítulo 2- DISCUSSÃO

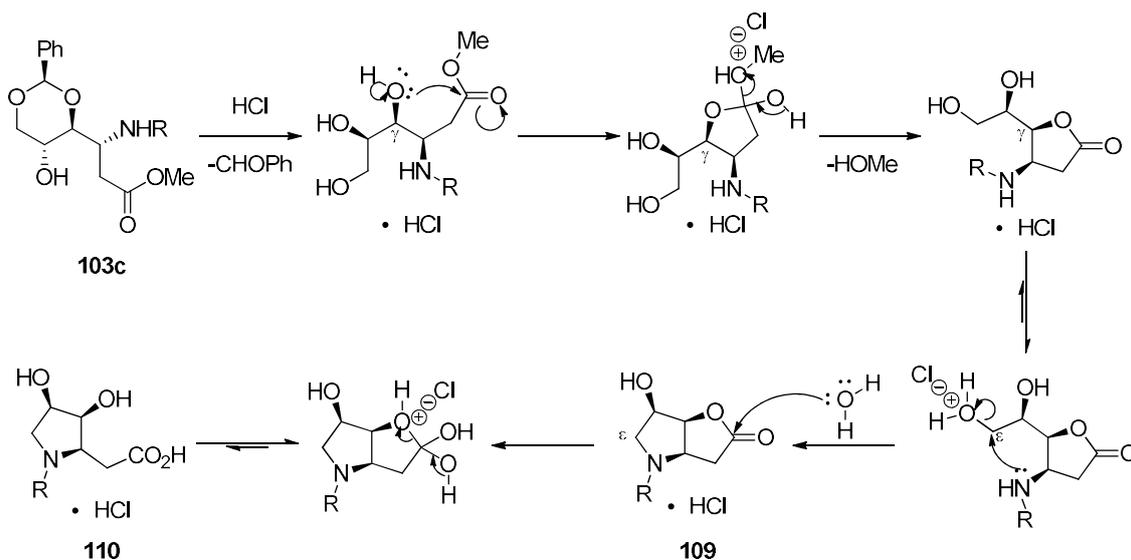
trifluoroacético na concentração 6 M em 1,4-dioxano à temperatura ambiente precisou de 1 semana para se completar. Foi obtida a mistura de compostos **109** e **110** na razão de 3:1, mesmo depois de prolongar o tempo de reação por mais 1 semana. A reação do composto **103c** com ácido bromídrico 33 % em ácido acético acontece em dois passos reacionais: no primeiro passo reacional o composto **103c** é colocado em agitação em ácido bromídrico 33 % em ácido acético durante duas horas; no segundo é adicionado metanol à mistura reacional e esta é deixada em agitação à temperatura ambiente por mais 3 dias. Ao fim desse tempo foi obtida a mistura de compostos **109** e **110** na razão de 1:1.

A conversão do composto **109** na (3*S*,4*R*)-3,4-dihidroxi-*N*-substituída-*L*-homoprolina (**110**) ocorreu por adição de hidróxido de potássio a uma solução aquosa da mistura de compostos **109** e **110**. A mistura esteve em agitação durante 15 horas, sendo depois neutralizada com resina ácida até pH = 7. Após a neutralização a resina foi filtrada e o solvente evaporado. Foi obtida a pirrolidina **110** na forma de óleo castanho com o rendimento global de 96,3 % (Esquema 34).



**Condições reacionais:** i) **Método A:** 6 M HCl, 1,4-dioxano, t.a., 2 horas; **Método B:** 6 M TFAOH, 1,4-dioxano, t.a., 1 semana; **Método C:** 1. HBr, AcOH, t.a., 2 horas; 2. HBr, AcOH, MeOH, t.a., 3 dias; ii) 1. KOH, H<sub>2</sub>O, t.a., durante a noite; 2. Resina ácida, H<sub>2</sub>O, pH = 7, t.a..

No esquema 35 está representada uma proposta de mecanismo para a síntese da mistura de compostos **109** e **110**. No primeiro passo ocorre a clivagem do acetal na presença de ácido, seguido de ataque da função álcool da posição  $\gamma$  ao carbono carbonílico da função éster gerando uma amino- $\gamma$ -lactona. Em meio ácido, o álcool primário protonado torna-se um bom grupo abandonante, e a amina secundária ao atacar o carbono  $\epsilon$  forma o anel de pirrolidina fundido com a lactona, a estrutura biciclíca **109**. A hidrólise do anel de lactona com formação da (3*S*,4*R*)-3,4-dihidroxi-*N*-substituída-*L*-homoprolina **110** só ocorre em condições de hidrólise básica.



**Esquema 35** - Proposta de mecanismo de síntese de (3*S*,4*R*)-3,4-dihidroxi-*N*-substituída-*L*-homoprolina

A estrutura dos compostos **109** e **110** foi confirmada com base nas técnicas espectroscópicas RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do composto **109** foram obtidos por subtração dos sinais relativos ao composto **110** nos espectros que continham a mistura dos dois compostos (Tabelas 11 e 12). Nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  da mistura (**109** e **110**) é de salientar o desaparecimento do conjunto de picos relativos aos prótons do  $\beta$ -aminoéster **103c** e o aparecimento de novos sinais que correspondem às estruturas dos compostos apresentados. No composto **109**, os prótons *H*-3 surgem na forma de duplete de dupletos, um  $\delta_{\text{H}}$  3,10 ppm e constantes de acoplamento geminal de 19,2 Hz e vicinal de 2,0 Hz, o outro a  $\delta_{\text{H}}$  3,10 ppm e  $J_{\text{geminal}}$  de 19,2 Hz e  $J_{\text{vicinal}}$  de 8,4 Hz. Os prótons *H*-3 do composto **110** também surgem como duplete de dupletos com desvios químicos de 2,89 e 3,95 ppm e constantes de acoplamento geminal de 18,0 e os acoplamentos vicinais são, neste caso, iguais para os dois prótons de 6,4 Hz. O próton *H*-4 surge como um multiplete para o composto **109**, e como triplete de dupletos para o composto **110** a  $\delta_{\text{H}}$  3,80 ppm e constantes de acoplamento vicinais de 6,8 e 3,2 Hz. *H*-5 surge como duplete de dupletos a  $\delta_{\text{H}}$  4,87 ppm e ( $J$  de 5,6 e 4,4 Hz) para o composto **109**, e  $\delta_{\text{H}}$  3,91 ppm para o composto **110**, com constantes de acoplamento de 5,6 e 3,2 Hz. O próton *H*-6 surge como multiplete para o composto **109** e como triplete de dupletos para **110** a  $\delta_{\text{H}}$  3,86 ppm e  $J = 5,6$  e 4,0 Hz. No composto **109** os prótons *H*-7 surgem na forma de duplete de dupletos, um a  $\delta_{\text{H}}$  3,78 ppm e  $J_{\text{geminal}} = 12,4$  Hz e  $J_{\text{vicinal}} = 2,0$  Hz, e o outro a  $\delta_{\text{H}}$  3,90 ppm e  $J_{\text{geminal}} = 12,4$  Hz e  $J_{\text{vicinal}} = 3,6$  Hz. Os prótons *H*-7 do composto **110** são

## Capítulo 2- DISCUSSÃO

também duplete de dupletos. Os desvios químicos são 3,51 e 3,65 ppm e as constantes de acoplamento 12,0 e 6,0 e 4,0 Hz (Tabela 11).

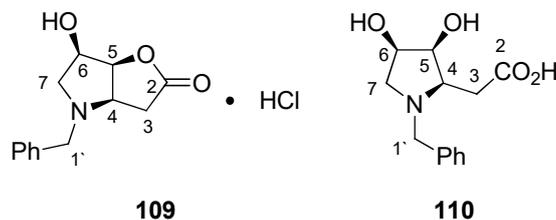


Tabela 11 - Principais dados espectroscópicos de RMN de  $^1\text{H}$  dos compostos **109** e **110** em  $\text{D}_2\text{O}$ .

Composto	$\delta$ (ppm)				
	H-3	H-4	H-5	H-6	H-7
<b>109</b>	3,10 (dd, $J = 19,2$ , 2,0 Hz)	4,32 - 4,36 (m)	4,87 (dd $J = 5,6, 4,4$ Hz)	4,32 - 4,36 (m)	3,78 (dd, $J = 12,4$ , 2,0 Hz)
	3,30 (dd, $J = 19,2$ , 8,4 Hz)				3,90 (dd, $J = 12,4$ , 3,6 Hz)
<b>110</b>	2,89 (dd, $J = 18,0$ , 6,4 Hz)	3,80 (td, $J = 6,8, 3,2$ Hz)	3,91 (dd, $J = 5,6, 3,2$ Hz)	3,86 (td, $J = 5,6, 4,0$ Hz)	3,51 (dd, $J = 12,0$ , 6,0 Hz)
	3,95 (dd, $J = 18,0$ , 6,4 Hz)				3,65 (dd, $J = 12,0$ , 4,0 Hz)

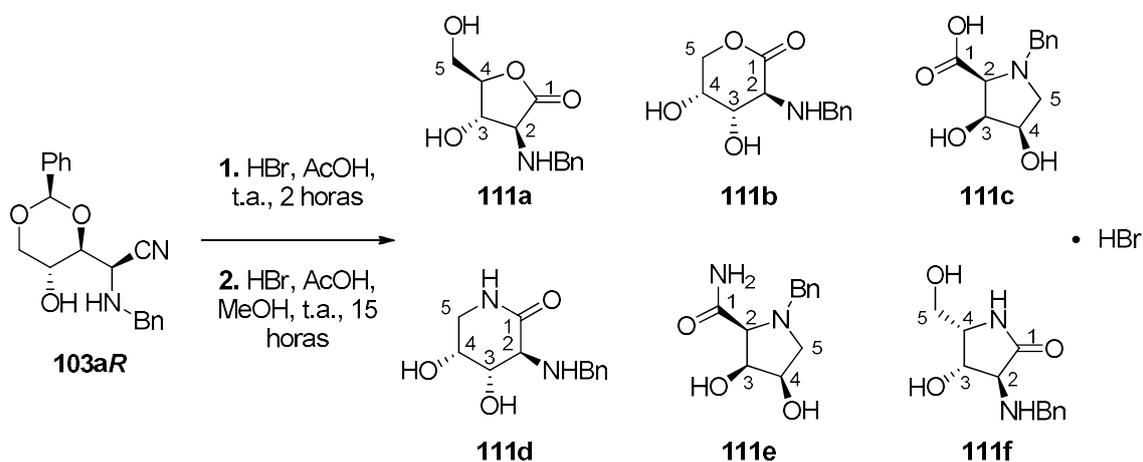
O espectro de **109** foi obtido por subtração dos sinais do composto **110** num espectro da mistura dos dois compostos. Os sinais do composto **109** surgem a desvios químicos ligeiramente superiores aos sinais do composto **110** (ver Tabela 12). O caso mais flagrante é o do carbono C-5 que surge no composto **109** a  $\delta_{\text{C}}$  de 80,8 ppm devido à tensão de anel da estrutura bicíclica, e no composto **110** esse carbono (C-5) surge a  $\delta_{\text{C}} = 66,0$  ppm.

Tabela 12 - Principais dados espectroscópicos de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos compostos **109** e **110** em  $\text{D}_2\text{O}$ .

Composto	$\delta$ (ppm)						
	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-1'
<b>109</b>	175,3	31,5	55,6	80,8	68,1	61,1	49,2
<b>110</b>	172,2	30,2	52,9	66,0	70,3	59,3	46,4

### 2.3.3 Tratamento de (*R*)-2-((2*R*,4*S*,5*R*)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il)-2-(fenilamino)acetonitrilo com ácido bromídrico em ácido acético

A reação do composto **103aR** com ácido bromídrico 33 % em ácido acético acontece em dois passos reacionais: no primeiro passo, o composto **103c** é colocado em agitação em ácido bromídrico 33 % em ácido acético durante duas horas; no segundo, é adicionado metanol à mistura reacional e esta é deixada em agitação à temperatura ambiente por um período de 15 horas. Após a evaporação do solvente é obtido apenas um composto puro por RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . A sua estrutura ainda não foi totalmente elucidada. Poderá ser uma das estruturas de **111a-f** (Esquema 36). Por espectroscopia de massa de alta resolução, surge o pico base a  $m/z = 238,11$ , que corresponde ao ião molecular ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) calculado das estruturas **111a**, **111b** e **111c** ( $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_4$ ; 238,11). As estruturas **111d**, **111e** e **111f** com  $m/z = 237,12$  são rejeitadas por espectroscopia de massa de alta resolução. Tendo em conta o meio reacional, a bromação do álcool primário é altamente provável e, por isso, as estruturas **111a** e **111f** deverão ser excluídas, porque não há picos que incluam os isótopos do bromo  $^{79}\text{Br}:$  $^{81}\text{Br}$ . As estruturas mais plausíveis tendo em conta ião molecular são as estruturas **111b** e **111c**, mas um carbono por espectroscopia de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  deixa alguma dúvida (C-4 a  $\delta_{\text{C}}$  82,8 ppm) (ver tabelas 13 e 14).



Esquema 36

## Capítulo 2- DISCUSSÃO

**Tabela 13** - Principais dados espectroscópicos de RMN de  $^1\text{H}$  do composto desconhecido **111** em  $\text{D}_2\text{O}$ .

Composto	$\delta$ (ppm)				
	<i>H</i> -2	<i>H</i> -3	<i>H</i> -4	<i>H</i> -5	<i>H</i> - CH <sub>2</sub> Bn
<b>111</b>	4,65 (d, $J = 9,6$ Hz)	4,83 (dd $J = 9,2,$ 8,0 Hz)	4,54 (ddd $J = 8,0,$ 4,0, 2,4 Hz)	3,86 (dd $J = 13,6,$ 4,0 Hz) 4,07 (dd $J = 13,6,$ 2,6 Hz)	4,57 (s)

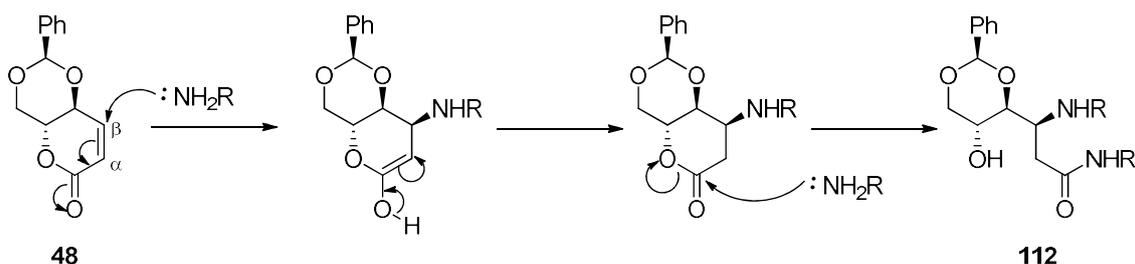
**Tabela 14**- Principais dados espectroscópicos de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto desconhecido **111** em  $\text{D}_2\text{O}$ .

Composto	$\delta$ (ppm)					
	<i>C</i> -1	<i>C</i> -2	<i>C</i> -3	<i>C</i> -4	<i>C</i> -5	<i>C</i> -CH <sub>2</sub> Bn
<b>111</b>	169,0	60,0	68,0	82,8	58,0	49,5

## 2.4 PARTE B: Reações a partir da lactona 48

### 2.4.1 Adição de aminas à lactona 48

A lactona **48** reagiu com diferentes aminas primárias sob condições anidras, sendo obtidos os produtos **112a-g** [54] com bons rendimentos 65,1 - 95,3 %. As aminas atacaram primeiro o carbono  $\beta$  do sistema carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado e, de seguida, o carbono do carbonilo provocando a abertura do anel de lactona (Esquema 37).



- 112a**, R = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $\eta$  = 95,3 %  
**112b**, R = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH,  $\eta$  = 93,0 %  
**112c**, R = CH(CH<sub>3</sub>)((CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>),  $\eta$  = 65,1 %  
**112d**, R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>,  $\eta$  = 81,4 %  
**112e**, R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Cl,  $\eta$  = 95,3 %  
**112f**, R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F,  $\eta$  = 95,3 %  
**112g**, R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>,  $\eta$  = 67,4 %

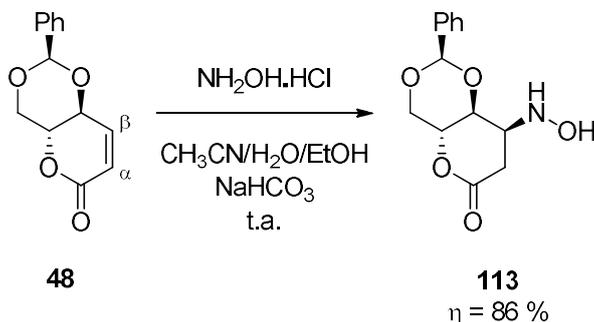
Esquema 37

**Condições reacionais** [54]: Amina primária, CH<sub>3</sub>CN (seco), N<sub>2</sub> (g), -10 °C - t.a., 2 - 12 horas.

Não foi possível tornar a reação seletiva em  $\beta$  por abaixamento de temperatura na presença de um equivalente de amina. O primeiro ataque nucleofílico terá ocorrido em  $\beta$  porque de outra maneira a flexibilidade da unidade reativa depois de abrir a lactona deveria dar origem a dois produtos, o que claramente não aconteceu. As amidoaminas (**112**) [54] tinham sido obtidas anteriormente, e neste trabalho foram transformadas em (3*S*,4*R*)-3,4-dihidroxi-*N*-substituída-D-homoprolinas. Os RMN de <sup>1</sup>H dos produtos **112a-g** obtidos foram comparados com os dos compostos obtidos anteriormente [54].

Quando se adicionou à lactona **48** o hidrocloreto de hidroxilamina em acetonitrilo, etanol e água formou-se o composto **113**. Esta reação ocorreu na presença de excesso de hidrogenocarbonato de sódio para neutralizar o ácido clorídrico do meio reacional, e que poderia levar à clivagem do acetal (Esquema 38). Estão a ser desenvolvidos estudos

teóricos que permitem explicar a completa seletividade da hidroxilamina para reagir em  $\beta$ . Os nucleófilos de enxofre também reagem exclusivamente em  $\beta$ .

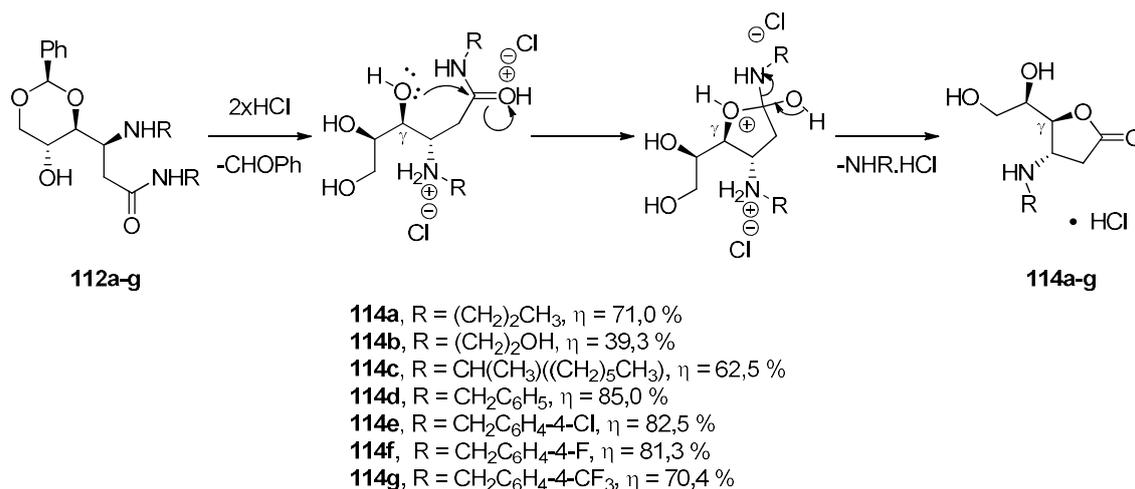


Esquema 38

Também a aminolactona **113** tinha sido anteriormente sintetizada [54], e foi igualmente utilizada, como reagente de partida para síntese de uma (3*S*,4*R*)-3,4-dihidroxi-*N*-substituída-D-homoprolina.

#### 2.4.2 Tratamento das aminoamidas **112** com ácido clorídrico: formação de amino- $\gamma$ -lactonas contendo o grupo amina

As condições de clivagem do acetal das aminoamidas **112a-g** com ácido clorídrico não originou de seguida o ataque nucleofílico da função álcool da posição  $\gamma$  ao carbono carbonílico da função éster gerando as amino- $\gamma$ -lactonas **114a-g** com rendimentos quantitativos. Porém, após recristalização para eliminar uma unidade de amina, os rendimentos baixam. Estão compreendidos entre 39,3 a 85,0 % após recristalização de MeOH:DCM (Esquema 39).



## Esquema 39

Condições reacionais: HCl:1,4-dioxano (6M), t.a., 1 dia.

A estrutura da amino- $\gamma$ -lactona **114d** foi confirmada por cristalografia de raio x (Figura 9).

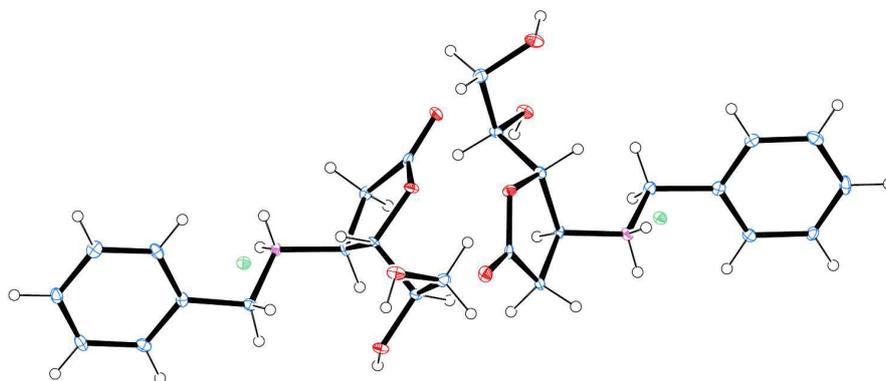
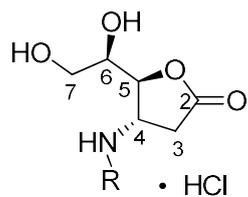


Figura 9 - Estrutura ORTEP do composto **104d**.

A estrutura das amino- $\gamma$ -lactonas **114a-g** foi confirmada com base nas técnicas espectroscópicas de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C (Tabelas 15 e 16). Nos espectros de RMN de <sup>1</sup>H dos compostos **114a-g** é de salientar o desaparecimento do conjunto de picos relativos aos prótons das aminoamidas **112a-g** de partida e o aparecimento de novos sinais que correspondem às estruturas das amino- $\gamma$ -lactonas. Os sinais dos prótons metilênicos (*H*-2') com  $J_{\text{geminal}}$  de 14,4 Hz passaram nos produtos **114a-g** *H*-3 para valores de acoplamento geminal de  $\approx$  19 Hz. Os dois prótons *H*-3 são dupletos de dupletos. Um surge

## Capítulo 2- DISCUSSÃO

a  $\delta_H$  2,92 - 3,04 ppm e o outro a  $\delta_H$  3,34 - 3,37 ppm. A constante de acoplamento geminal varia entre 19,2 - 19,6 Hz e o  $J_{\text{vicinal}}$  é para um dos prótons 2,8 - 3,6 Hz e para o outro de 8,8 - 9,2 Hz. O próton *H-4* surge na forma de duplete de tripletos a  $\delta_H$  4,34 - 4,48 ppm com  $J_{\text{vicinais}}$  de 8,8 - 9,2 Hz. *H-5* surge a desvio químico de 4,85 - 4,99 ppm na forma de duplete de dupletos com constantes de acoplamento vicinais de 4,8 e 2,4 - 2,8 Hz. O próton *H-6* surge para todos os carbonos na forma de quarteto com  $J_{\text{vicinais}}$  de 4,4 - 4,8 Hz a  $\delta_H$  4,01 - 4,03 ppm. Os prótons geminais *H-7* surgem ambos como duplete de dupletos, com diferentes desvios químicos: um a  $\delta_H$  3,77 - 3,78 ppm com  $J_{\text{geminal}}$  de 12,0 - 12,4 Hz e  $J_{\text{vicinal}}$  de 4,8 - 5,2 Hz; e o outro a  $\delta_H$  3,80 - 3,82 ppm com  $J_{\text{geminal}}$  de 12,0 - 12,4 Hz e  $J_{\text{vicinal}}$  de 4,0 - 5,2 Hz (Tabela 15).

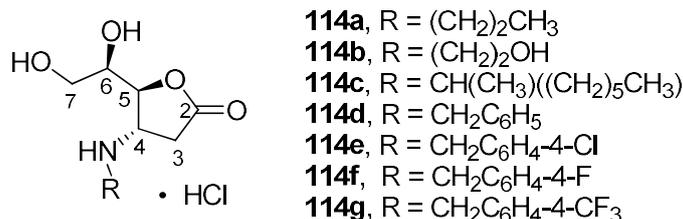


- 114a**, R = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>  
**114b**, R = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH  
**114c**, R = CH(CH<sub>3</sub>)((CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>)  
**114d**, R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
**114e**, R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Cl  
**114f**, R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F  
**114g**, R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>

**Tabela 15** - Principais dados espectroscópicos de RMN de <sup>1</sup>H dos compostos **114a-g** em D<sub>2</sub>O.

Composto	δ (ppm)				
	H-3	H-4	H-5	H-6	H-7
<b>114a</b>	2,95 (dd, <i>J</i> = 19,2, 2,8 Hz) 3,34 (dd, <i>J</i> = 19,2, 9,2 Hz)	4,34 (dt, <i>J</i> = 8,8, 2,8 Hz)	4,92 (dd, <i>J</i> = 4,8, 2,4 Hz)	4,01 (q, <i>J</i> = 4,8 Hz)	3,77 (dd, <i>J</i> = 12,4, 4,8 Hz) 3,81 (dd, <i>J</i> = 12,0, 4,4 Hz)
<b>114b</b>	2,99 (dd, <i>J</i> = 19,2, 3,2 Hz) 3,36 (dd, <i>J</i> = 19,2, 9,2 Hz)	4,40 (dt, <i>J</i> = 8,8, 3,2 Hz)	4,94 (dd, <i>J</i> = 4,8, 2,4 Hz)	4,03 (q, <i>J</i> = 4,8 Hz)	3,78 (dd, <i>J</i> = 12,4, 5,2 Hz) 3,82 (dd, <i>J</i> = 12,0, 5,2 Hz)
<b>114c</b>	2,92 (dd, <i>J</i> = 19,2, 3,6 Hz) 3,34 (dd, <i>J</i> = 19,2, 8,8 Hz)	4,48 (dt, <i>J</i> = 9,2, 3,2 Hz)	4,85 (dd, <i>J</i> = 4,8, 2,8 Hz)	4,01 (q, <i>J</i> = 4,4 Hz)	3,77 (dd, <i>J</i> = 12,4, 4,8 Hz) 3,82 (dd, <i>J</i> = 12,4, 4,0 Hz)
<b>114d</b>	3,02 (dd, <i>J</i> = 19,2, 3,2 Hz) 3,35 (dd, <i>J</i> = 19,2, 9,2 Hz)	4,40 (dt, <i>J</i> = 9,2, 2,8 Hz)	4,97 (dd, <i>J</i> = 4,8, 2,4 Hz)	4,01 (q, <i>J</i> = 4,8 Hz)	3,76 (dd, <i>J</i> = 12,0, 4,8 Hz) 3,80 (dd, <i>J</i> = 12,4, 4,4 Hz)
<b>114e</b>	3,02 (dd, <i>J</i> = 19,6, 2,8 Hz) 3,36 (dd, <i>J</i> = 19,6, 9,2 Hz)	4,40 (dt, <i>J</i> = 9,2, 2,8 Hz)	4,97 (dd, <i>J</i> = 4,8, 2,4 Hz)	4,01 (q, <i>J</i> = 4,4 Hz)	3,76 (dd, <i>J</i> = 12,0, 4,8 Hz) 3,80 (dd, <i>J</i> = 12,0, 4,0 Hz)
<b>114f</b>	3,02 (dd, <i>J</i> = 19,2, 2,8 Hz) 3,36 (dd, <i>J</i> = 19,2, 8,8 Hz)	4,40 (dt, <i>J</i> = 8,8, 2,8 Hz)	4,97 (dd, <i>J</i> = 4,8, 2,4 Hz)	4,01 (q, <i>J</i> = 4,8 Hz)	3,76 (dd, <i>J</i> = 12,0, 4,8 Hz) 3,80 (dd, <i>J</i> = 12,0, 4,0 Hz)
<b>114g</b>	3,04 (dd, <i>J</i> = 19,2, 2,8 Hz) 3,37 (dd, <i>J</i> = 19,2, 8,8 Hz)	4,43 (dt, <i>J</i> = 8,8, 2,8 Hz)	4,99 (dd, <i>J</i> = 4,8, 2,4 Hz)	4,02 (q, <i>J</i> = 4,8 Hz)	3,76 (dd, <i>J</i> = 12,0, 4,8 Hz) 3,81 (dd, <i>J</i> = 12,4, 4,4 Hz)

Nos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos compostos **114a-g**, os valores de deslocamentos químicos dos vários carbonos são concordantes com a sua densidade eletrônica: C-3 vizinho de um carbonilo a  $\delta_{\text{C}} \approx 32$  ppm; C-4 está ligado a um azoto a  $\delta_{\text{C}} 54,2 - 56,5$  ppm; C-5 ligado ao oxigênio endocíclico pertencente à unidade de lactona a  $\delta_{\text{C}} \approx 82$  ppm; C-6 ligado a um grupo hidroxilo a  $\delta_{\text{C}} \approx 70$  ppm; e C-7 um hidroximetilo  $\delta_{\text{C}} \approx 61,5$  ppm. Pela análise da tabela 16 é possível encontrar uma consistência nos desvios químicos dos carbonos. Os carbonos incluídos nos grupos substituintes (R) têm desvios químicos variáveis, de acordo com a natureza dos grupos.

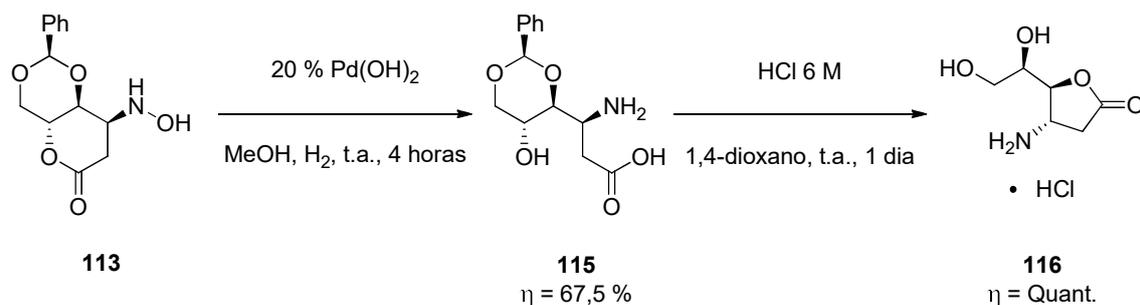


**Tabela 16-** Principais dados espectroscópicos de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos compostos **114a-g** em  $\text{D}_2\text{O}$ .

Composto	$\delta$ (ppm)					
	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7
<b>114a</b>	176,1	31,9	54,4	81,7	70,4	61,5
<b>114b</b>	175,9	31,9	56,5	81,7	70,3	61,5
<b>114c</b>	177,4	32,6	51,7	82,1	70,5	61,8
<b>114d</b>	176,0	31,8	54,2	81,9	70,4	61,5
<b>114e</b>	176,0	31,8	54,3	81,8	70,3	61,5
<b>114f</b>	175,9	31,8	54,2	81,8	70,3	61,5
<b>114g</b>	175,9	31,8	54,6	81,8	70,3	61,5

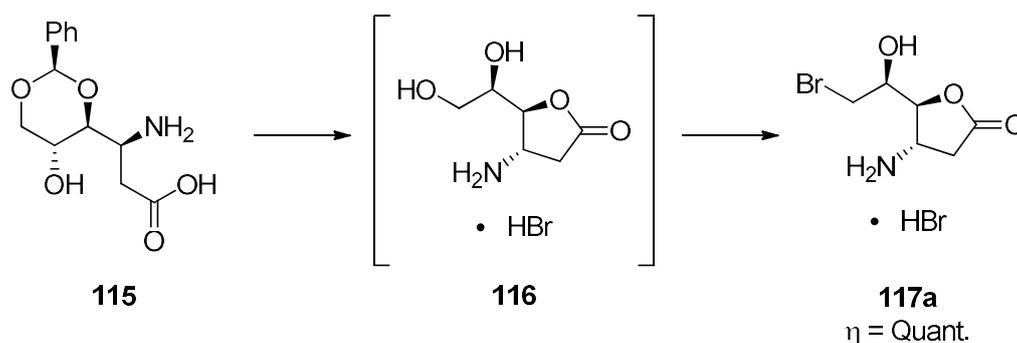
### 2.4.3 Tratamento do $\delta$ -lactona **113** substituída com NHOH: Clivagem da ligação N-O e tratamento do $\beta$ -aminoácido resultante com diferentes ácidos

A  $\delta$ -lactona **113** foi convertida no  $\beta$ -aminoácido **115** por hidrogenólise em metanol na presença de  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  e hidrogênio ( $\eta = 67,5\%$ ) [54]. Após 4 horas de reação, a suspensão formada passou por uma almofada de Celite<sup>®</sup>, que por evaporação do solvente obteve-se o produto **115** puro na forma de um óleo incolor. O tratamento do composto **115** com uma solução 6 M de ácido clorídrico em 1,4-dioxano à temperatura ambiente, resultou na síntese da amino- $\gamma$ -lactona **116** com rendimentos quantitativos após evaporação dos solventes (Esquema 40).



Esquema 40

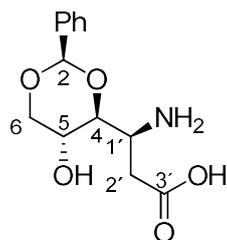
Quando o  $\beta$ -aminoácido **115** foi tratado com uma solução de ácido bromídrico em ácido acético seguido da adição de metanol formou-se a amino- $\gamma$ -lactona bromada **117a** com rendimento quantitativo, como um óleo de cor alaranjada ( $\eta = \text{Quant.}$ ). Trata-se de uma sequência de três reações: a clivagem do acetal, o fecho da  $\gamma$ -lactona, e a substituição nucleofílica do grupo hidroxilo terminal por brometo [56] (Esquema 41).



Esquema 41

**Condições reacionais:** 1. HBr (33 %), ACOH, t.a., 2 horas; 2. MeOH, t.a., 3 dias.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do  $\beta$ -aminoácido **115** é de salientar os sinais dos prótons  $H-2'$  que surgem como duplete de dupletos com desvios químicos de 2,66 e 2,81 ppm e constantes de acoplamento geminal de 17,6 Hz e vicinais de 4,0 e 9,2 Hz. No reagente de partida (**113**) os correspondentes prótons surgem como duplete de dupletos a  $\delta_{\text{H}} = 2,86$  e 2,98 ppm, com  $J_{\text{geminal}}$  de 17,6 Hz e  $J_{\text{vicinal}}$  de 4,0 e 7,2 Hz. No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da estrutura aberta **115** e fechada **113** está nos sinais dos carbonos  $C-4$  e  $C-1'$ .  $C-4$  aparece a  $\delta_{\text{C}} 79,8$  ppm no composto **115** e a  $\delta_{\text{C}} 78,4$  ppm no composto **113**.  $C-1'$  surge a  $\delta_{\text{C}} 49,3$  ppm no composto **115** e a  $\delta_{\text{C}} 65,3$  ppm no composto **113** (Tabelas 17 e 18).

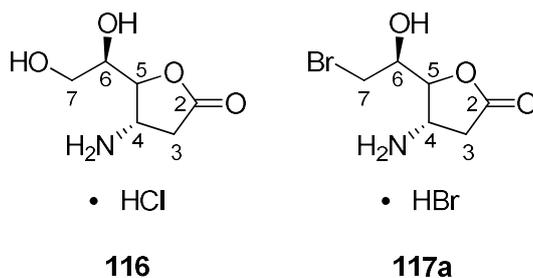

**115**
**Tabela 17** - Principais dados espectroscópicos de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **115** em  $\text{D}_2\text{O}$ .

Composto	$\delta$ (ppm)					
	<i>H</i> -2	<i>H</i> -4	<i>H</i> -5	<i>H</i> -6	<i>H</i> -1'	<i>H</i> -2'
<b>115</b>	5,75 (s)	4,02 - 4,07 (m)	3,91 (td, $J =$ 10,0, 4,8 Hz)	3,78 (t, $J =$ 10,8 Hz, 1H) 4,34 (dd, $J =$ 10,4, 5,2 Hz)	4,02 - 4,07 (m)	2,66 (dd, $J =$ 17,2, 9,2 Hz) 2,81 (dd, $J =$ 17,6, 4,0 Hz)

**Tabela 18** - Principais dados espectroscópicos de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **115** em  $\text{D}_2\text{O}$ .

Composto	$\delta$ (ppm)						
	<i>C</i> -2	<i>C</i> -4	<i>C</i> -5	<i>C</i> -6	<i>C</i> -1'	<i>C</i> -2'	<i>C</i> -3'
<b>115</b>	101,0	79,8	61,2	70,1	49,3	33,0	177,6

A estrutura das amino- $\gamma$ -lactonas **116** e **117a** foi confirmada com base nas técnicas espectroscópicas de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  (Tabelas 19 e 20). Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do composto **116**, quando comparados com os das amino- $\gamma$ -lactonas **114**, é de notar uma grande semelhança entre ambos. Entre o composto **116** e **117a** é de notar diferenças no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para *H*-6 e *H*-7. *H*-6 surge no composto **116** como quarteto a  $\delta_{\text{H}}$  4,02 ppm com constante de acoplamento vicinal de 5,2 Hz, enquanto em **117a** aparece como triplete de dupletos a  $\delta_{\text{H}}$  4,12 ppm com  $J_{\text{vicinais}}$  de 3,6 e 6,4 Hz. Na amino- $\gamma$ -lactona **117a**, o sinal dos prótons *H*-7 surge como duplete de dupletos com desvios químicos de 3,60 e 3,70 ppm e constantes de acoplamento geminal de 11,2 Hz e vicinais de 3,6 e 6,4 Hz. No reagente de partida (**116**), os correspondentes prótons surgem como duplete de dupletos a  $\delta_{\text{H}} = 3,74$  e 3,80 ppm, com  $J_{\text{geminal}}$  de 12,0 Hz e  $J_{\text{vicinais}}$  de 4,0 e 5,2 Hz (Tabela 19).


**Tabela 19** - Principais dados espectroscópicos de RMN de  $^1\text{H}$  dos compostos **116** e **117a** em  $\text{D}_2\text{O}$ .

Composto	$\delta$ (ppm)				
	H-3	H-4	H-5	H-6	H-7
<b>116</b>	2,86 (dd, $J = 19,2, 3,6$ Hz)	4,38 (dt, $J = 9,2, 3,2$ Hz)	4,80 (está de baixo do pico da $\text{H}_2\text{O}$ )	4,02 (q, $J = 5,2$ Hz)	3,74 (dd, $J = 12,0, 5,2$ Hz)
	3,30 (dd, $J = 19,2, 9,2$ Hz)				3,80 (dd, $J = 12,0, 4,0$ Hz)
<b>117a</b>	2,83 (dd, $J = 19,2, 3,2$ Hz)	4,36 (dt, $J = 8,8, 3,2$ Hz)	4,80 (está de baixo do pico da $\text{H}_2\text{O}$ )	4,12 (td, $J = 6,4, 3,6$ Hz)	3,60 (dd, $J = 11,2, 6,4$ Hz)
	3,32 (dd, $J = 19,2, 8,8$ Hz)				3,70 (dd, $J = 11,2, 3,6$ Hz)

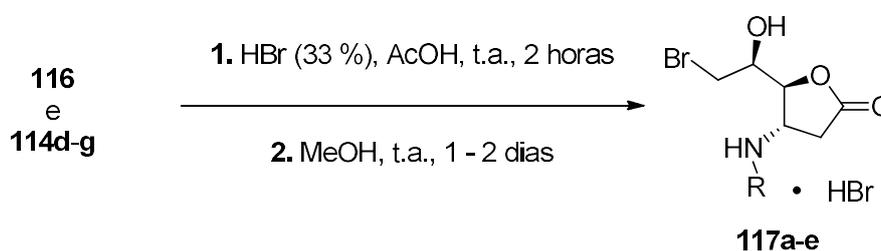
Nos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  é de salientar a semelhança dos sinais de carbono entre os compostos **116** e **117a**, sendo apenas de salientar o carbono *C*-7 em que existe uma diferença de grupo funcional. O composto **116** está ligado a um grupo hidroxilo surgindo a  $\delta_{\text{C}}$  61,6 ppm, enquanto **117a** está ligado a um átomo de bromo surgindo a desvio químico inferior, a 33,3 ppm (Tabela 20).

**Tabela 20** - Principais dados espectroscópicos de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos compostos **116** e **117a** em  $\text{D}_2\text{O}$ .

Composto	$\delta$ (ppm)					
	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7
<b>116</b>	176,3	33,1	47,6	82,9	70,6	61,6
<b>117a</b>	175,6	32,5	47,7	82,4	69,5	33,3

### 2.4.4 Tratamento das amino- $\gamma$ -lactonas **116** e **114d-g** com ácido bromídrico em ácido acético: Formação de amino- $\gamma$ -lactonas bromadas contendo o grupo amina

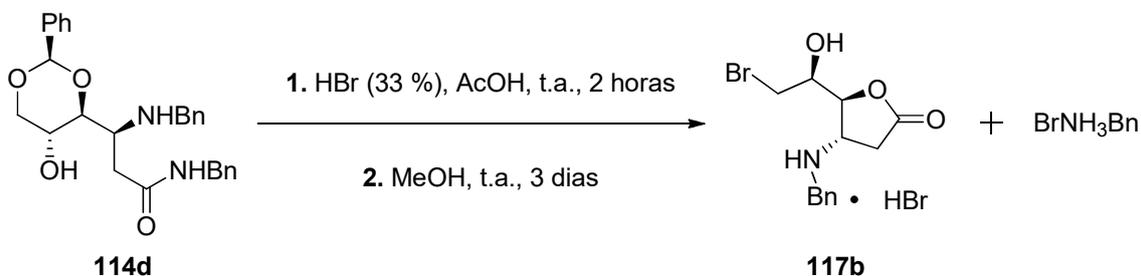
As amino- $\gamma$ -lactonas bromadas **117a-e** foram geradas a partir de **114d-g** por reação com ácido bromídrico (33 %) em ácido acético, e também a partir de **116** pelo mesmo método. Após 2 horas de reação foi adicionado metanol mantendo a agitação magnética durante 1 - 2 horas. Ao fim desse tempo, o solvente foi evaporado obtendo-se os compostos **117a-e** na forma de espumas de sólidos ou óleos de cor alaranjada ou acastanhada, com rendimentos quantitativos (Esquema 42).



- 117a**, R = H,  $\eta$  = Quant. %  
**117b**, R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>,  $\eta$  = Quant. %  
**117c**, R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Cl,  $\eta$  = Quant. %  
**117d**, R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F,  $\eta$  = Quant. %  
**117e**, R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>,  $\eta$  = Quant. %

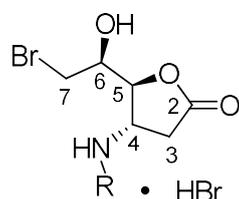
Esquema 42

Numa tentativa de encurtar um passo reacional na conversão da aminoamida **112d** no composto bromado **117b**, substituiu-se o ácido clorídrico pelo ácido bromídrico (33 %) em ácido acético. Foi obtido o composto **117b** pretendido, contaminado com o brometo benzilamônio. Após várias tentativas de recristalização, não foi possível a obtenção da amino- $\gamma$ -lactonas bromada pura (**117b**) (Esquema 43).



Esquema 43

A estrutura das amino- $\gamma$ -lactonas bromadas **117a-e** foi confirmada com base nas técnicas espectroscópicas de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ -RMN (Tabelas 21 e 22). Por comparação dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dos compostos **117a-e** com os de **116** e **114d-g** a principal diferença está nos prótons *H*-6 e *H*-7. Nas amino- $\gamma$ -lactonas bromadas **117a-e** *H*-6 surge como tripleto de dupletos a  $\delta_{\text{H}}$  de 4,11 - 4,12 ppm com constantes de acoplamento vicinais de 3,6 - 4,0 Hz e 6,0 - 6,4 Hz. Os prótons *H*-7 surgem ambos na forma de dupletos de dupletos: um a  $\delta_{\text{H}}$  de 3,60 - 3,64 ppm e  $J_{\text{geminal}}$  de 11,2 - 11,6 Hz e  $J_{\text{vicinal}}$  de 6,0 - 6,4 Hz; o outro surge a  $\delta_{\text{H}}$  3,70 - 3,73 ppm, com  $J_{\text{geminal}}$  de 11,2 - 11,6 Hz e  $J_{\text{vicinal}}$  de 3,6 - 4,0 Hz;

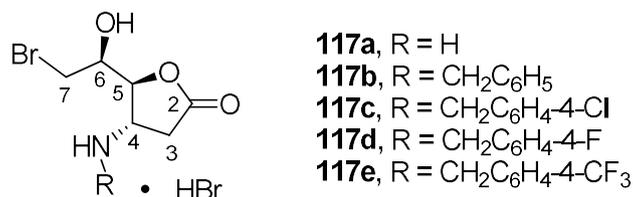


- 117a**, R = H  
**117b**, R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
**117c**, R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Cl  
**117d**, R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F  
**117e**, R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>

**Tabela 21** - Principais dados espectroscópicos de RMN de  $^1\text{H}$  dos compostos **117a-g** em D<sub>2</sub>O.

Composto	$\delta$ (ppm)				
	<i>H</i> -3	<i>H</i> -4	<i>H</i> -5	<i>H</i> -6	<i>H</i> -7
<b>117a</b>	2,83 (dd, $J$ = 19,2, 3,2 Hz) 3,32 (dd, $J$ = 19,2, 8,8 Hz)	4,36 (dt, $J$ = 8,8, 3,2 Hz)	4,80 (está de baixo do pico da H <sub>2</sub> O)	4,12 (td, $J$ = 6,4, 3,6 Hz)	3,60 (dd, $J$ = 11,2, 6,4 Hz) 3,70 (dd, $J$ = 11,2, 3,6 Hz)
<b>117b</b>	3,02 (dd, $J$ = 19,6, 2,8 Hz) 3,38 (dd, $J$ = 19,6, 9,2 Hz)	4,38 (dt, $J$ = 8,8, 2,0 Hz)	4,98 (dd, $J$ = 6,4, 2,0 Hz)	4,11 (td, $J$ = 6,0, 4,0 Hz)	3,62 (dd, $J$ = 11,2, 6,0 Hz) 3,72 (dd, $J$ = 11,2, 3,6 Hz)
<b>117c</b>	3,02 (dd, $J$ = 19,6, 2,4 Hz) 3,39 (dd, $J$ = 19,6, 9,2 Hz)	4,38 (dt, $J$ = 8,8, 2,0 Hz)	4,97 (dd, $J$ = 6,4, 2,0 Hz)	4,11 (td, $J$ = 6,4, 4,0 Hz)	3,63 (dd, $J$ = 11,6, 6,0 Hz) 3,72 (dd, $J$ = 11,6, 4,0 Hz)
<b>117d</b>	3,02 (dd, $J$ = 19,6, 2,4 Hz) 3,39 (dd, $J$ = 19,6, 9,2 Hz)	4,37 (dt, $J$ = 8,8, 2,0 Hz)	4,97 (dd, $J$ = 6,4, 2,0 Hz)	4,11 (td, $J$ = 6,4, 4,0 Hz)	3,62 (dd, $J$ = 11,2, 6,0 Hz) 3,72 (dd, $J$ = 11,2, 3,6 Hz)
<b>117e</b>	3,04 (dd, $J$ = 19,6, 2,4 Hz) 3,41 (dd, $J$ = 19,6, 9,2 Hz)	4,41 (dt, $J$ = 8,8, 2,4 Hz)	5,00 (dd, $J$ = 6,8, 2,0 Hz)	4,12 (td, $J$ = 6,4, 4,0 Hz)	3,64 (dd, $J$ = 11,2, 6,0 Hz) 3,73 (dd, $J$ = 11,2, 3,6 Hz)

A nível de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos compostos **117a-e** é de salientar o baixo desvio químico de C-7 a  $\delta_c \approx 33$  ppm, devido à substituição do grupo hidroxilo por brometo. Em todos os outros sinais de carbono há uma grande semelhança nos deslocamentos químicos (carbonos apresentados na tabela 22). A tabela 22 mostra uma consistência de desvios químicos de todos os carbonos apresentados das estruturas.



**Tabela 22** - Principais dados espectroscópicos de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos compostos **117a-g** em D<sub>2</sub>O.

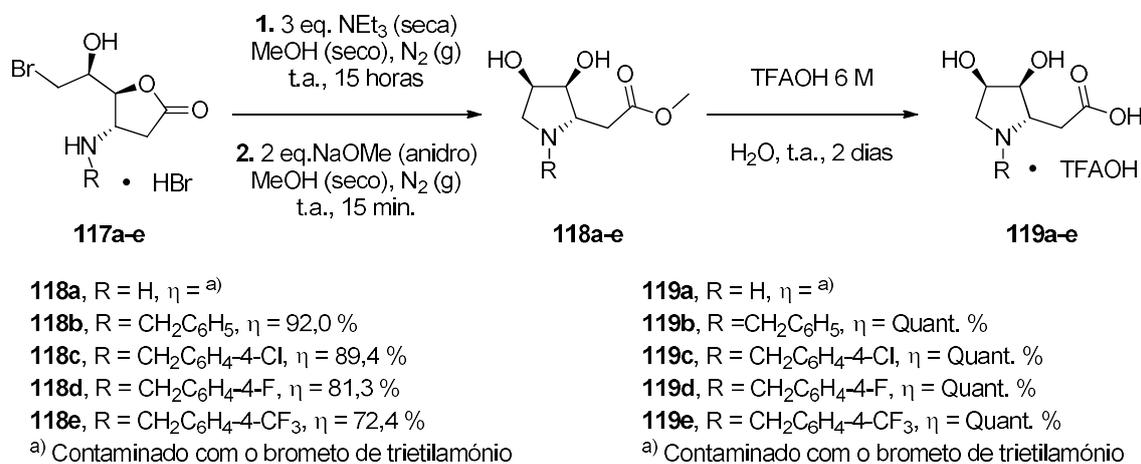
Composto	$\delta$ (ppm)					
	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7
<b>117a</b>	175,6	32,5	47,7	82,4	69,5	33,3
<b>117b</b>	175,6	31,8	54,7	81,7	69,6	33,8
<b>117c</b>	175,2	31,4	54,4	81,3	69,2	33,4
<b>117d</b>	175,2	31,4	54,3	81,3	69,2	33,4
<b>117e</b>	175,2	31,8	55,1	81,7	69,6	33,8

#### 2.4.5 Síntese de (3*S*,4*R*)-3,4-dihidroxi-*N*-substituída-D-homoprolinas a partir das amino- $\gamma$ -lactonas bromadas

As amino- $\gamma$ -lactonas bromadas **117a-e** foram colocadas em meio básico e condições anidras na presença de NEt<sub>3</sub> e MeOH, sob atmosfera de N<sub>2</sub> dão origem às pirrolidinas **118a-e** (Esquema 44). As reações estão concluídas após 15 horas, sendo depois adicionado metóxido de sódio para a neutralização do meio reacional. Os compostos impuros resultantes da reação foram sujeitos a cromatografia “DRY FLASH”, sendo obtidas, as pirrolidinas puras **118b-e** na forma de óleos castanhos com rendimentos de 72,4 - 92,0 %. O composto **118a** devido à sua polaridade saiu juntamente na “DRY FLASH” com o brometo de trietilamónio numa razão de 1:1.

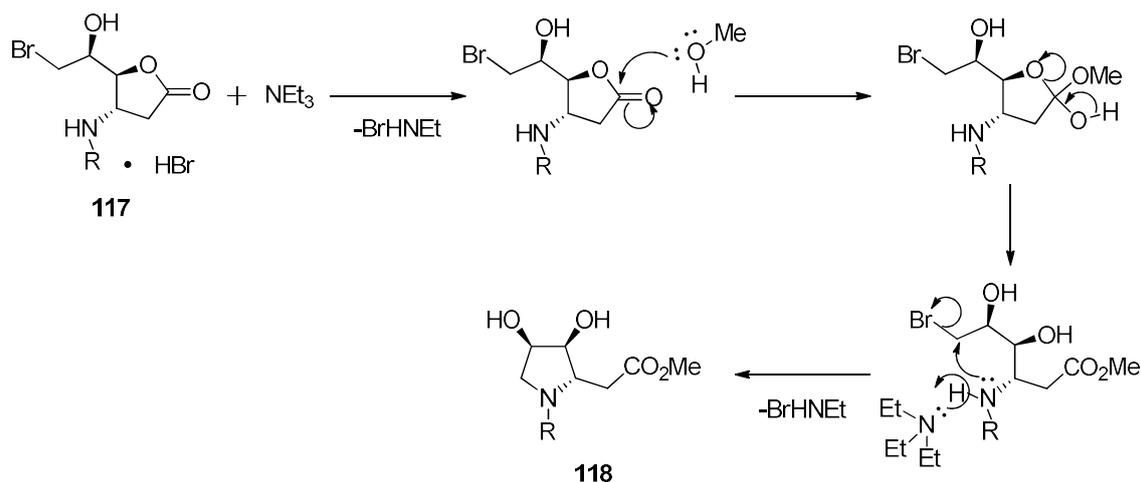
A síntese das (3*S*,4*R*)-3,4-dihidroxi-*N*-substituída-D-homoprolinas **119a-e** foi possível a partir de **118a-e** por adição de ácido trifluoroacético numa concentração de 6 M em 1,4-dioxano. Após 2 dias de reação são obtidas as pirrolidinas **119a-e** na forma de

sal do ácido trifluoroacético como óleos castanhos, com rendimentos quantitativos. O composto **118a**, mesmo contaminado, foi colocado a reagir nestas condições com o objetivo de obtenção da (3*S*,4*R*)-3,4-dihidroxi-*N*-substituída-D-homoprolina **119a** pura por recristalização, mas tal não foi possível.



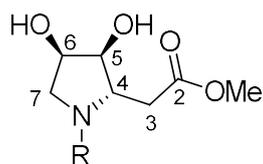
Esquema 44

No esquema 45 está representada uma proposta de mecanismo reacional para a síntese dos compostos **118**. Ao contrário do que acontece com o tratamento do composto **103c** em que o intermediário  $\gamma$ -lactona possui o grupo amino com configuração inversa (Esquema 35), neste caso o fecho do anel de pirrolidina para gerar uma estrutura cíclica do tipo **109**, não é perceptível por RMN de <sup>1</sup>H. A estrutura bicíclica, neste caso, forma-se sob grande tensão e deve ser a razão do diferente comportamento mecanístico que se verifica. Neste caso, a  $\gamma$ -lactona abriria em primeiro lugar, gerando uma estrutura aberta, também não observável por RMN de <sup>1</sup>H e a trietilamina presente no meio libertaria o grupo amino e permitiria a ciclização da pirrolidina, com formação de **118**.



Esquema 45

A estrutura das pirrolidinas **118b-e** apenas foi confirmada com base nas técnicas espectroscópicas de RMN de  $^1\text{H}$  devido à sua instabilidade no solvente deuterado ( $\text{D}_2\text{O}$ ), evoluindo por hidrólise para os compostos **119b-e** (Tabelas 23 e 24). O composto **118a** foi completamente caracterizado por RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . Nos espectros de  $^1\text{H}$ -RMN dos compostos **118a-e** o pico mais característico é o do grupo metilo que aparece como um singlete a  $\delta_{\text{H}}$  3,60 - 3,81 ppm. No composto **118a**, os dois prótons *H*-3 surgem ambos como duplete de dupletos, com diferentes desvios químicos: um a  $\delta_{\text{H}}$  2,95 ppm com  $J_{\text{geminal}}$  18,0 Hz e  $J_{\text{vicinal}}$  10,4 Hz; o outro a  $\delta_{\text{H}}$  3,12 ppm com  $J_{\text{geminal}}$  18,0 Hz e  $J_{\text{vicinal}}$  4,0 Hz. Nos restantes compostos, **118b-e** *H*-3 surgem como singletos largos com desvios químicos de 2,65 - 2,90 ppm. O próton *H*-4 surge na forma de triplete de duplete a  $\delta_{\text{H}}$  3,87 ppm e  $J_{\text{vicinais}}$  3,6 e 10,4 Hz para a pirrolidina **118a**. Nos compostos **118b-e** *H*-4 surge na forma de quarteto a  $\delta_{\text{H}}$  3,82 - 4,03 ppm e  $J_{\text{vicinais}}$  6,4 - 6,8 Hz. *H*-5 surge a desvios químicos de 4,06 - 4,24 ppm na forma de duplete de dupletos com constantes de acoplamento vicinais de 4,0 - 4,4 Hz e 6,8 - 7,2 Hz. No composto **118a**, o próton *H*-6 surge como triplete de dupletos com desvio químico de 4,42 ppm com e  $J_{\text{vicinais}}$  4,0 e 1,6 Hz. O próton *H*-6 surge nos compostos **118b-e** na forma de quarteto com  $J_{\text{vicinal}}$  3,6 - 4,4 Hz e  $\delta_{\text{H}}$  4,26 - 4,44 ppm. Os prótons *H*-7 surgem ambos como duplete de dupletos, mas com diferentes desvios químicos: um a  $\delta_{\text{H}}$  3,29 - 3,45 ppm com  $J_{\text{geminal}}$  12,8 - 13,2 Hz e  $J_{\text{vicinal}}$  1,6 - 3,6 Hz; o outro a  $\delta_{\text{H}}$  3,45 - 3,65 ppm com  $J_{\text{geminal}}$  12,8 - 13,2 Hz e  $J_{\text{vicinal}}$  3,6 - 4,8 Hz.

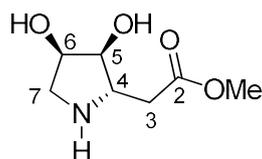


- 118a**, R = H  
**118b**, R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
**118c**, R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Cl  
**118d**, R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F  
**118e**, R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>

**Tabela 23** - Principais dados espectroscópicos de RMN de <sup>1</sup>H dos compostos **118a-g** em D<sub>2</sub>O.

Composto	δ (ppm)					
	H-3	H-4	H-5	H-6	H-7	H-OMe
<b>118a</b>	2,95 (dd, <i>J</i> = 18,0, 10,4 Hz)	3,87 (td, <i>J</i> = 10,4, 3,6 Hz)	4,19 (dd, <i>J</i> = 9,2, 4,0 Hz)	4,42 (td, <i>J</i> = 4,0, 1,6 Hz)	3,42 (dd, <i>J</i> = 13,2, 1,6 Hz)	3,81 (s)
					3,59 (dd, <i>J</i> = 13,2, 4,0 Hz)	
<b>118b</b>	2,65 (Stargo)	3,82 (q, <i>J</i> = 6,8 Hz)	4,06 (dd, <i>J</i> = 6,8, 4,0 Hz)	4,26 (q, <i>J</i> = 3,6 Hz)	3,29 (dd, <i>J</i> = 13,2, 3,6 Hz)	3,60 (s)
					3,48 (dd, <i>J</i> = 13,2, 4,8 Hz)	
<b>118c</b>	2,86 (Stargo)	3,97 (q, <i>J</i> = 6,8 Hz)	4,23 (dd, <i>J</i> = 7,2, 4,4 Hz)	4,43 (q, <i>J</i> = 4,0 Hz)	3,44 (dd, <i>J</i> = 12,8, 3,6 Hz)	3,78 (s)
					3,65 (dd, <i>J</i> = 13,2, 4,8 Hz)	
<b>118d</b>	2,86 (Stargo)	3,98 (q, <i>J</i> = 6,8 Hz)	4,23 (dd, <i>J</i> = 6,8, 4,4 Hz)	4,43 (q, <i>J</i> = 4,4 Hz)	3,45 (dd, <i>J</i> = 12,8, 3,6 Hz)	3,78 (s)
					3,64 (dd, <i>J</i> = 12,8, 4,8 Hz)	
<b>118e</b>	2,90 (Stargo)	4,03 (q, <i>J</i> = 6,4 Hz)	4,24 (dd, <i>J</i> = 6,8, 4,0 Hz)	4,44 (q, <i>J</i> = 4,4 Hz)	3,45 (dd, <i>J</i> = 13,2, 3,6 Hz)	3,78 (s)
					3,65 (dd, <i>J</i> = 13,2, 4,8 Hz)	

No espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **118a** os sinais que mudam relativamente ao reagente **117a** são: C-4 que surge a 56,3 ppm, C-5 que surge a 74,2 ppm, e C-7 que surge a 49,5 ppm (Tabela 24).

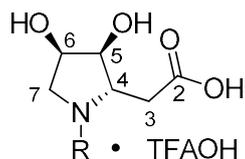


**118a**

**Tabela 24** - Principais dados espectroscópicos de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **117a** em  $\text{D}_2\text{O}$ .

Composto	$\delta$ (ppm)						
	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-OMe
<b>118a</b>	172,4	33,9	56,3	74,3	68,8	49,5	52,3

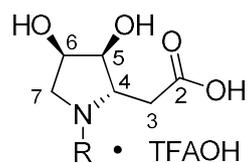
A estrutura das (3*S*,4*R*)-3,4-dihidroxi-*N*-substituída-*D*-homoprolinas **119a-e** foi confirmada com base nas técnicas espectroscópicas de -RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  (Tabelas 25 e 26). Nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dos compostos **119a-e** é de salientar uma grande semelhança dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  do produto e do reagente, como seria esperado, já que só ocorreu transformação da função éster em ácido carboxílico. Os prótons *H*-3 nos compostos **119a-e** surgem bem definidos como duplete de dupletos, mas com diferentes desvios químicos: um surge a  $\delta_{\text{H}}$  2,22 - 2,29 ppm com  $J_{\text{geminal}}$  18,0 - 18,4 Hz e  $J_{\text{vicinal}}$  5,6 - 10,0 Hz; o outro a  $\delta_{\text{H}}$  2,34 - 2,66 ppm com  $J_{\text{geminal}}$  18,0 - 18,4 Hz e  $J_{\text{vicinal}}$  3,2 - 7,2 Hz (Tabela 25).

**119a**, R = H**119b**, R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>**119c**, R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Cl**119d**, R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F**119e**, R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>**Tabela 25** - Principais dados espectroscópicos de RMN de <sup>1</sup>H dos compostos **119a-g** em D<sub>2</sub>O.

Composto	δ (ppm)				
	H-3	H-4	H-5	H-6	H-7
<b>119a</b>	2,22 (dd, <i>J</i> = 18,0, 10,0 Hz) 2,39 (dd, <i>J</i> = 18,0, 3,2 Hz)	3,17 (td, <i>J</i> = 9,6, 3,2 Hz)	3,48 (dd, <i>J</i> = 9,2, 4,0 Hz)	3,72 (td, <i>J</i> = 4,0, 1,6 Hz)	2,72 (dd, <i>J</i> = 13,2, 1,2 Hz) 2,89 (dd, <i>J</i> = 13,2, 4,0 Hz)
<b>119b</b>	2,59 (dd, <i>J</i> = 18,0, 5,6 Hz) 2,66 (dd, <i>J</i> = 18,0, 6,8 Hz)	3,80 (q, <i>J</i> = 6,4 Hz)	4,07 (dd, <i>J</i> = 6,8, 4,4 Hz)	4,26 (q, <i>J</i> = 4,4 Hz)	3,29 (dd, <i>J</i> = 13,2, 3,6 Hz) 3,49 (dd, <i>J</i> = 13,2, 4,8 Hz)
<b>119c</b>	2,27 (dd, <i>J</i> = 18,0, 5,6 Hz) 2,34 (dd, <i>J</i> = 18,0, 6,8 Hz)	3,41 (q, <i>J</i> = 6,4 Hz)	3,71 (dd, <i>J</i> = 6,8, 4,4 Hz)	3,91 (q, <i>J</i> = 4,4 Hz)	2,89 (dd, <i>J</i> = 13,2, 3,6 Hz) 3,12 (dd, <i>J</i> = 12,8, 4,4 Hz)
<b>119d</b>	2,29 (dd, <i>J</i> = 18,0, 5,6 Hz) 2,36 (dd, <i>J</i> = 18,0, 6,8 Hz)	3,45 (q, <i>J</i> = 6,4 Hz)	3,73 (dd, <i>J</i> = 6,8, 4,8 Hz)	3,94 (q, <i>J</i> = 4,0 Hz)	2,94 (dd, <i>J</i> = 12,8, 3,2 Hz) 3,15 (dd, <i>J</i> = 12,8, 4,4 Hz)
<b>119e</b>	2,36 (dd, <i>J</i> = 18,4, 5,6 Hz) 2,43 (dd, <i>J</i> = 18,4, 7,2 Hz)	3,52 (q, <i>J</i> = 6,4 Hz)	3,78 (dd, <i>J</i> = 6,8, 4,4 Hz)	3,98 (q, <i>J</i> = 4,0 Hz)	2,97 (dd, <i>J</i> = 12,8, 3,2 Hz) 3,19 (dd, <i>J</i> = 12,8, 4,4 Hz)

No espectro de RMN de <sup>13</sup>C das (3*S*,4*R*)-3,4-dihidroxi-*N*-substituída-D-homoprolinas **119a-e** existe consistência nos desvios químicos dos carbonos apresentados (C-2/3/4/5/6/7) (Tabela x). Os carbonos relativos ao grupo substituinte do azoto (R) não foram incluídos (Tabela 26).

## Capítulo 2- DISCUSSÃO



**119a**, R = H

**119b**, R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

**119c**, R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Cl

**119d**, R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F

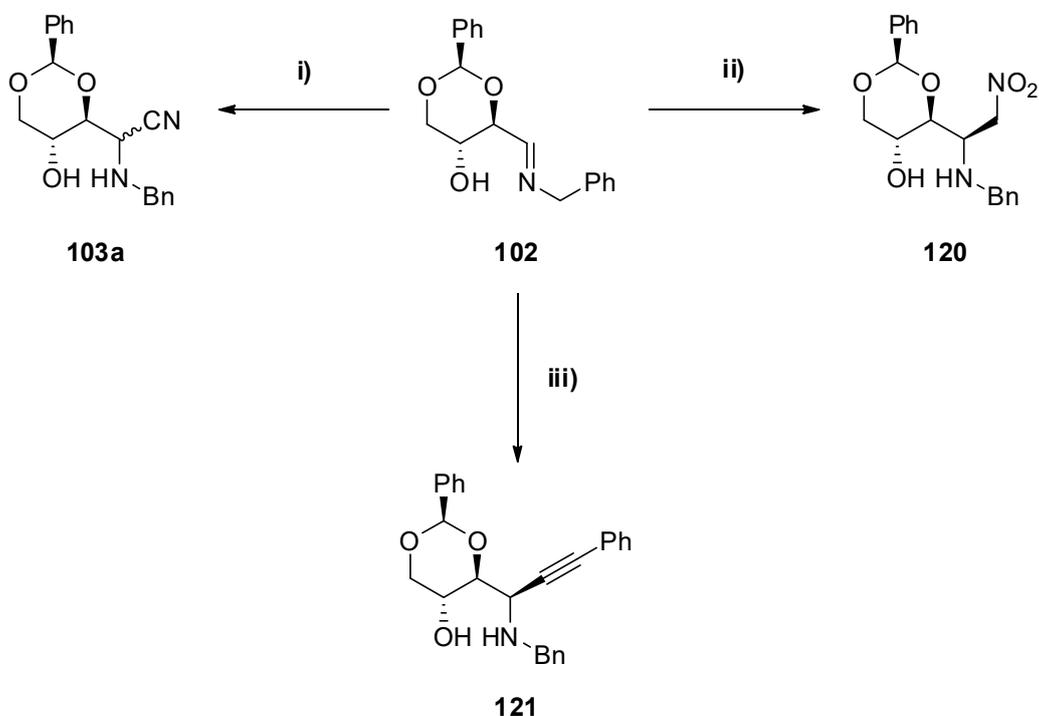
**119e**, R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>

**Tabela 26** - Principais dados espectroscópicos de RMN de <sup>13</sup>C dos compostos **119a-g** em D<sub>2</sub>O.

Composto	$\delta$ (ppm)					
	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7
<b>119a</b>	173,2	33,3	56,0	73,7	68,4	49,0
<b>119b</b>	170,4	30,5	63,6	71,5	65,7	53,6
<b>119c</b>	172,8	32,9	66,4	73,9	68,1	55,9
<b>119d</b>	172,8	33,0	66,1	74,0	68,2	55,9
<b>119e</b>	172,9	33,1	66,6	74,0	68,2	56,2

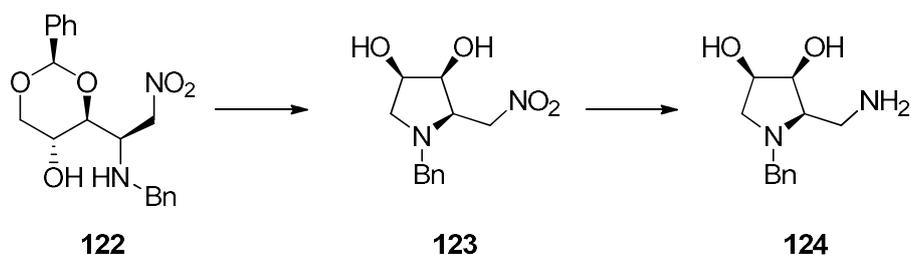
## PERSPETIVAS FUTURAS

Os resultados apresentados permitem propor novos intermediários na obtenção de novas pirrolidinas, assim como outros compostos com potencial interesse. No esquema 46 estão representadas reações que proporcionariam uma melhor compreensão da reatividade e seletividade da imina **102**. Nas reações de adição do cianeto à imina são propostas variações de solvente e do próprio cianeto (KCN ou TMSCN) para perceber as condições de oxidação da imina, e de adição do grupo ciano à imina (formação de **103a**). Também é proposta a síntese dos compostos **120** e **121** utilizando um método encontrado na literatura [57].



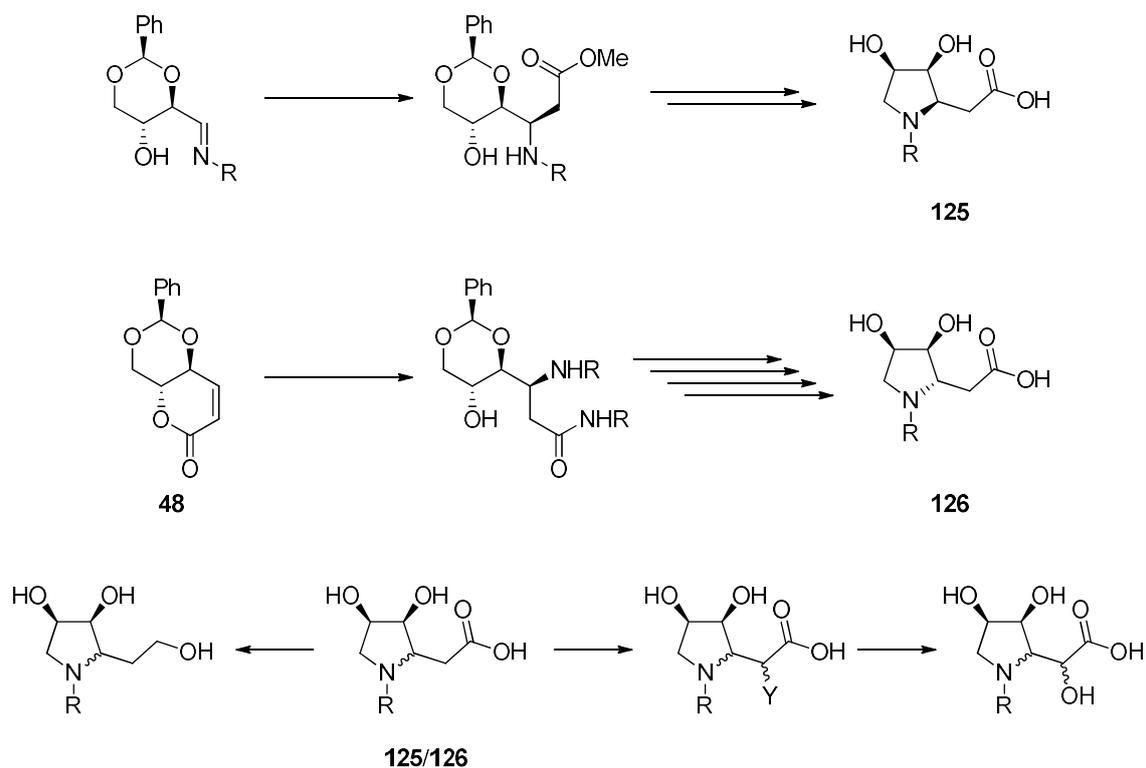
Esquema 46

No esquema 47 está representada uma possível via sintética, em que é utilizado o composto **122** como reagente de partida, que após tratamento com ácido é formado o composto **123**, que por redução pode gerar a pirrolidina **124**.



Esquema 47

Na literatura existem vários análogos de (3*S*,4*R*)-3,4-dihidroxi-*N*-substituída-L-homoprolinas (**125**) e (3*S*,4*R*)-3,4-dihidroxi-*N*-substituída-D-homoprolinas (**126**) com grupos substituintes que mimetizam purinas/pirimidinas e que provaram ter atividade biológica interessante, funcionando grande parte deles como análogos da swainsonia **1** [1]. Como tal, é proposta a síntese de novas pirrolidinas do tipo **125** e **126** assim como a redução do ácido carboxílico dos novos compostos gerados e funcionalização em  $\alpha$  com halogênios para uma posterior substituição por grupos hidroxilo (Esquema 48).



Esquema 48





## **CAPÍTULO 3 - PARTE EXPERIMENTAL**



## Parte experimental

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

Na espectroscopia de ressonância magnética nuclear foram usados os solventes deuterados:  $\text{CDCl}_3$ , com 99,8% de grau de pureza;  $\text{D}_2\text{O}$ , com 99,9% de grau de pureza;  $\text{DMSO-d}_6$ , com 99,9% de grau de pureza, todos da marca Aldrich.

O aldeído **5a** [19] e a lactona **48** [38] foram sintetizadas seguindo os procedimentos descritos na literatura.

O metanol ( $\text{MeOH}$ ) foi seco com magnésio e iodo e destilado imediatamente antes de cada utilização.

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

O acetonitrilo ( $\text{MeCN}$ ) foi seco sobre hidreto de cálcio e destilado imediatamente antes de cada utilização.

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

A cristalografia de Raio-X foi efetuada no APEX2 v2010,11-3 (Bruker AXS, 2010).

Os pontos de fusão foram obtidos num aparelho Gallenkamp e não foram corrigidos.

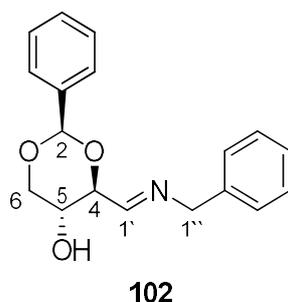
A rotação ótica dos compostos quirais foi medida no micro-polarímetro AA-1000 optical activity, expresso em  $^{\circ}\text{dm}^{-1}\text{c}^{-1}$  ( $c = \text{g}/100\text{mL}$ ).

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

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

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

### 3.1 Síntese de (2*R*,4*S*,5*R*)-4-((benzilamino)metil)-2-fenil-1,3-dioxan-5-ol (102)

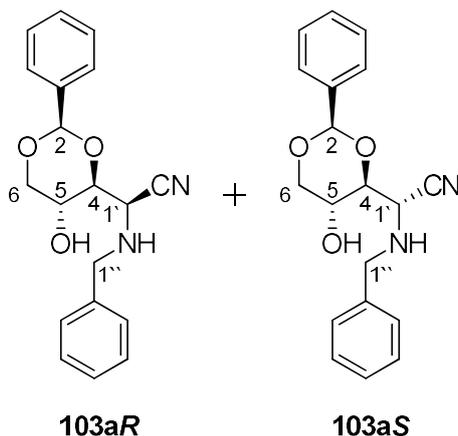


A uma solução do aldeído **5a** (150 mg, 0,72 mmol) em THF seco (4 mL), contendo molecular sieves 4 Å (1 g) ativados, foi adicionada a benzilamina (55  $\mu\text{L}$ , 54 mg, 0,50 mmol). A mistura reacional ficou sob agitação magnética à temperatura de 35  $^{\circ}\text{C}$  sob atmosfera de  $\text{N}_2$ . Ao fim de 1 hora, a reação tinha terminado e o produto foi utilizado no passo seguinte sem purificação. De acordo com o espetro de RMN de  $^1\text{H}$ , o produto obtido é virtualmente puro e o rendimento é quantitativo.  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,73 (t,  $J = 10,8$  Hz, 1H, *H*-6), 4,04 (ddd,  $J = 10,4, 8,8, 5,2$  Hz, 1H, *H*-5), 4,22 (dd,  $J = 8,8, 1,6$  Hz, 1H, *H*-4), 4,38 (dd,  $J = 10,8, 5,2$  Hz, 1H, *H*-6), 4,77 (s, 2H, *H*-1''), 5,69 (s, 1H, *H*-2), 7,36 - 7,65 (m, 10H, Ph-CH), 7,98 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H, *H*-1') ppm [54]

## 3.2 Reações de adição nucleofílica à imina **102**

### 3.2.1 Com cianeto de trimetilsilano

1. Síntese dos diastereómeros (*R*)-2-(benzilamino)-2-((2*R*,4*S*,5*R*)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il)acetonitrilo (**103aR**) e (*S*)-2-(benzilamino)-2-((2*R*,4*S*,5*R*)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il)acetonitrilo (**103aS**)



A uma solução de imina **102** (100 mg, 0,36 mmol) obtida em 4.1., em THF seco (4 mL), contendo molecular sieves 4 Å (1 g) ativados, mantida sob atmosfera de azoto e refrigerada com um banho de acetato de etilo e azoto líquido (-84 °C), foi adicionado BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub> (42 µL; 47 mg; 0,34 mmol) e o cianeto de trimetilsilano (79 µL; 69 mg; 0,34 mmol).

A mistura reacional ficou sob agitação magnética pelo período de 2 horas (-84 - -60 °C). A mistura reacional passou através de uma almofada de Celite<sup>®</sup>, e o solvente foi removido no evaporador rotativo, obtendo-se um óleo acastanhado que foi dissolvido em DCM (20 mL) e a solução lavada sucessivamente com água (3x10 mL), solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3x10 mL) e solução saturada de NaCl (2x 10 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente evaporado, obtendo-se uma mistura de diastereoisómeros na forma de um óleo castanho na razão de 3:1. O produto foi submetido a cromatografia em coluna (sílica, éter petróleo : acetato de etilo). O primeiro isómero **103aR** é um óleo amarelo (47 mg; 0,15 mmol; 44,1 %). Na fração seguinte saiu uma mistura de isómeros na razão 1:1 (50 mg; 0,16 mmol; 47,1 %). Por fim, saiu o isómero minoritário (**103aS**), que foi isolado como um óleo amarelo (4 mg; 0,012 mmol; 3,5 %).

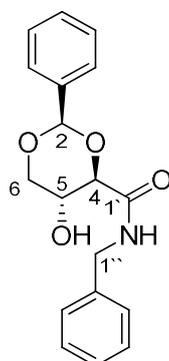
Isômero **103aR**:

$[\alpha]_D^{24}$  - 36,0 (*c* 0,4, MeOH); IV  $\nu_{\max}$  3393, 3024, 2362  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,63 (t,  $J = 10,4$  Hz, 1H, *H*-6), 3,99 (ddd,  $J = 10,0, 9,2, 5,2$  Hz, 1H, *H*-5), 3,84 (d,  $J = 13,2$  Hz, 1H, *H*-1''), 3,86 (dd,  $J = 9,2, 2,4$  Hz, 1H, *H*-4), 3,96 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H, *H*-1'), 4,14 (d,  $J = 13,2$  Hz, 1H, *H*-1''), 4,25 (ddd,  $J = 10,0, 9,2, 5,2$  Hz, 1H, *H*-5), 4,31 (dd,  $J = 10,4, 5,6$  Hz, 1H, *H*-6), 5,56 (s, 1H, *H*-2), 7,27 - 7,51 (m, 10H, *H*-Ph) ppm;  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  49,9 (*C*-1'), 51,4 (*C*-1''), 61,3 (*C*-5), 70,6 (*C*-6), 80,8 (*C*-4), 101,2 (*C*-2), 118,2 (*C*-CN), 126,1, 127,7, 128,3, 128,4, 128,7, 129,2 (*CH*-Ph), 136,7, 138,0 (*C*-q) ppm; MS (ESI): calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3$ : 325,16 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); obtido: 325,02.

Isômero **103aS**:

$[\alpha]_D^{24}$  - 30,0 (*c* 0,4, MeOH); IV  $\nu_{\max}$  3398, 3026, 2355  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,64 (t,  $J = 11,2$  Hz, 1H, *H*-6), 3,81 - 3,91 (m, 3H, *H*-4/ *H*-5/ *H*-1'), 3,91 (d,  $J = 12,8$  Hz, 1H, *H*-1''), 4,16 (d,  $J = 12,8$  Hz, 1H, *H*-1''), 4,25 (ddd,  $J = 10,0, 9,2, 5,2$  Hz, 1H, *H*-5), 4,32 (dd,  $J = 11,2, 4,8$  Hz, 1H, *H*-6), 5,54 (s, 1H, *H*-2), 7,33 - 7,60 (m, 10H, *H*-Ph) ppm;  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  51,8 (*C*-1''), 52,7 (*C*-1'), 65,2 (*C*-5), 70,3 (*C*-6), 79,6 (*C*-4), 101,2 (*C*-2), 117,2 (*C*-CN), 126,2, 127,8, 128,3, 128,6, 128,9, 129,3 (*CH*-Ph), 136,7, 136,9 (*C*-q) ppm; MS (ESI): calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3$ : 325,16 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); obtido: 325,02.

2. Síntese de (2*R*,4*R*,5*R*)-*N*-benzil-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxane-4-carboxamida (105)



**105**

À imina (**102**) não purificada (100 mg, 0,33 mmol) obtida no ponto 4.1. e solubilizada em THF (5 mL), foi adicionado o cianeto de trimetilsilano (41  $\mu\text{L}$ , 33 mg,

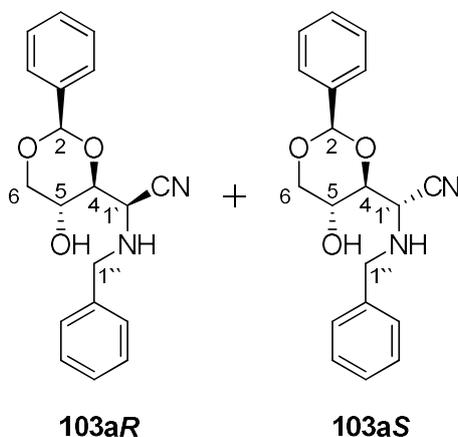
0,33 mmol). A mistura reacional ficou sob agitação magnética à temperatura ambiente durante 1 hora.

O solvente foi removido no evaporador rotativo, obtendo-se um óleo amarelo que foi dissolvido em DCM (20 mL) e a solução lavada com água (3x10 mL), solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3x10 mL) e solução saturada de NaCl (2x 10 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente evaporado, obtendo-se um óleo amarelo contaminado com hidróxido de trimetilsilano que provou ser o composto (2*R*,4*R*,5*R*)-*N*-benzil-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxane-4-carboxamida (**105**) após análise de espectroscopia de RMN.

IV  $\nu_{\max}$  3338, 3065, 2957, 1702 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3,69 (dd,  $J = 10,8, 10,0$  Hz, 1H, *H*-6), 3,99 (ddd,  $J = 10,8, 9,2, 5,2$  Hz, 1H, *H*-5), 4,21 - 4,28 (m, 1H, *H*-4), 4,29 (dd,  $J = 10,8, 5,2$  Hz, 1H, *H*-6), 4,65 (dd,  $J = 14,0, 0,8$  Hz, 1H, *H*-1''), 4,72 (dd,  $J = 14,0, 0,8$  Hz, 1H, *H*-1''), 5,56 (s, 1H, *H*-2), 7,24 – 7,52 (m, 10H, *H*-Ph) ppm; <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  63,7 (*C*-5), 64,9 (*C*-1''), 71,5 (*C*-6), 83,2 (*C*-4), 100,9 (*C*-2), 126,1, 126,7, 128,1, 128,2, 128,4, 128,5 (CH-Ph), 137,3, 138,3 (*C*-q), 161,4 (*C*-1') ppm; MS (ESI): calculado para C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>4</sub>: 314,14 (M+H<sup>+</sup>); obtido: 314,04.

### 3.2.2 Com cianeto de potássio

Síntese dos diastereómeros (*R*)-2-(benzilamino)-2-((2*R*,4*S*,5*R*)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il)acetonitrilo (**103aR**) e (*S*)-2-(benzilamino)-2-((2*R*,4*S*,5*R*)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il)acetonitrilo (**103aS**)



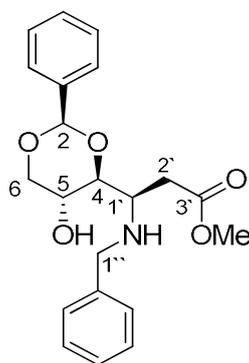
## Capítulo 3 - PARTE EXPERIMENTAL

A uma solução de imina **102** não purificada (100 mg, 0,33 mmol) em MeOH seco (2 mL), mantida sob atmosfera de azoto e refrigerada com um banho de acetato de etilo e azoto líquido a (-84 °C), foi adicionado BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub> (41 µL; 48 mg; 0,33 mmol), seguida de uma solução de cianeto de potássio (gota a gota) (22 mg; 0,33 mmol) em metanol seco (2 mL).

A mistura reacional ficou sob agitação magnética pelo período de 2 horas e depois passou através de uma almofada de Celite<sup>®</sup>. O solvente foi removido no evaporador rotativo, sendo obtido um óleo acastanhado que foi dissolvido em DCM (20 mL) e lavado sucessivamente com água (3x10 mL), solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3x10 mL) e solução saturada de NaCl (2x 10 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente evaporado, obtendo-se dois diastereoisómeros na forma de um óleo castanho na razão de 2:1. O produto foi submetido a cromatografia em coluna (sílica, éter petróleo : acetato de etilo). O primeiro isómero a sair da coluna (**103aR**) é um óleo amarelo (19 mg; 0,06 mmol; 18,2%). Na segunda fração saiu uma mistura de isómeros na razão 1:1 (65 mg; 0,2 mmol; 60,6 %). Por fim, saiu o isómero minoritário (**103aS**) que foi isolado como um óleo amarelo (10 mg; 0,03 mmol; 9,1 %).

### 3.2.3 Com *tert*-butil((1-metoxivinil)oxi)dimetilsilano

Síntese de (*R*)-metil-3-(benzilamino)-3-((2*R*,4*S*,5*R*)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il)propanoato **103c**



**103c**

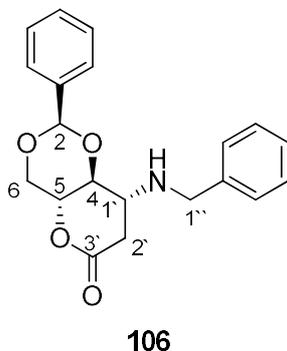
A uma solução de imina **102** (100 mg, 0,34 mmol) obtida no ponto 4.1. em THF seco (4 mL), contendo molecular sieves 4 Å (1 g) ativados, mantida sob atmosfera de azoto e refrigerada com um banho de acetato de etilo e azoto líquido a uma temperatura

de -84 °C, foi adicionado  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (42  $\mu\text{L}$ ; 47 mg; 0,34 mmol) e o *tert*-butil((1-metoxivinil)oxi)dimetilsilano (79  $\mu\text{L}$ ; 63 mg; 0,34 mmol).

A mistura reacional ficou sob agitação magnética pelo período de 2 horas e depois passou através de uma almofada de Celite<sup>®</sup>. O solvente foi removido no evaporador rotativo, obtendo-se um óleo acastanhado que foi dissolvido em DCM (20 mL) e lavado sucessivamente com água (3x10 mL), solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (3x10 mL) e solução saturada de  $\text{NaCl}$  (2x 10 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrada e o solvente evaporado, obtendo-se o  $\beta$ -aminoéster **103c** na forma de um óleo amarelo (112 mg; 0,30 mmol; 88,2 %).

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,57 (dd,  $J = 16,4, 10,4$  Hz, 1H,  $H-2'$ ), 2,94 (dd,  $J = 16,4, 3,2$  Hz, 1H,  $H-2''$ ), 3,55 (ddd,  $J = 10,4, 4,4, 3,2$  Hz, 1H,  $H-1'$ ), 3,65 (s, 3H,  $H$ -OMe), 3,65 (t,  $J = 10,8$  Hz, 1H,  $H-6$ ), 3,90 (d,  $J = 12,4$  Hz, 1H,  $H-1''$ ), 3,93 (dd,  $J = 9,6, 4,4$  Hz, 1H,  $H-4$ ), 4,00 (ddd,  $J = 10,4, 9,6, 5,2$  Hz, 1H,  $H-5$ ), 4,03 (d,  $J = 12,4$  Hz, 1H,  $H-1''$ ), 4,35 (dd,  $J = 10,8, 5,2$  Hz, 1H,  $H-6$ ), 5,54 (s, 1H,  $H-2$ ), 7,30 - 7,48 (m, 10H,  $H$ -Ph) ppm;  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  33,9 ( $C-2'$ ), 51,9 ( $C$ -OMe), 52,6 ( $C-1''$ ), 56,4 ( $C-1'$ ), 63,0 ( $C-5$ ), 70,9 ( $C-6$ ), 77,9 ( $C-4$ ), 101,6 ( $C-2$ ), 126,1, 127,7, 128,2, 128,5, 128,7, 129,1 ( $\text{CH}$ -Ph), 137,5, 138,4 ( $C$ -q), 172, 8 ( $\text{C}=\text{O}$ ) ppm; MS (ESI): calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_5$ : 372,18 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); obtido: 372,15.

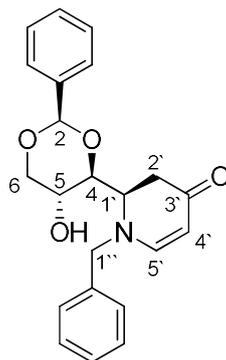
Numa tentativa de purificação do produto por cromatografia percebeu-se que durante o processo ocorria ciclização por *trans*-esterificação com a formação da (2*R*,4*aR*,8*R*,8*aS*)-8-(benzilamino)-2-feniltetrahidropirano[3,2-*d*][1,3]dioxin-6(7*H*)-ona **106**.



$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,61 (dd,  $J = 18,0, 7,6$  Hz, 1H,  $H-2'$ ), 3,12 (dd,  $J = 18,0, 7,6$  Hz, 1H,  $H-2''$ ), 3,38 (dt,  $J = 8,8, 7,6$  Hz, 1H,  $H-1'$ ), 3,77 (t,  $J = 9,2$  Hz, 1H,  $H-4$ ), 3,77 (d,  $J = 13,2$  Hz, 1H,  $H-1''$ ), 3,83 (t,  $J = 10,4$  Hz, 1H,  $H-6$ ), 3,87 (d,  $J = 13,2$  Hz, 1H,  $H-1''$ ), 4,21 (ddd,  $J = 10,0, 9,6, 5,2$  Hz, 1H,  $H-5$ ), 4,45 (dd,  $J = 10,4, 4,8$  Hz, 1H,  $H-6$ ), 5,60 (s, 1H,  $H-2$ ), 7,28 - 7,49 (m, 10H,  $H$ -Ph) ppm;  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  36,2 ( $C-2'$ ), 50,9 ( $C-1''$ ), 53,7 ( $C-1'$ ), 68,3 ( $C-6$ ), 69,3 ( $C-5$ ), 79,8 ( $C-4$ ), 101,9 ( $C-2$ ), 126,1, 127,3, 128,1, 128,4, 128,6, 129,4 ( $CH$ -Ph), 136,6, 139,3 ( $C$ -q), 168,4 ( $C=O$ ) ppm; MS (ESI): calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ : 338,14 ( $M-H^+$ ); obtido: 338,10.

### 3.2.4 Com (*E*)-((4-metoxibuta-1,3-dien-2-il)oxi)trimetilsilano

Síntese de (*R*)-1-benzil-2-((2*R*,4*S*,5*R*)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il)-2,3-dihidropiridin-4(1*H*)-ona **104**



**104**

À imina **102** (100 mg, 0,34 mmol) obtida no ponto 4.1. e solubilizada em THF seco (4 mL), contendo molecular sieves 4 Å (1 g) ativados, mantida sob atmosfera de azoto e refrigerada com um banho de acetato de etilo e azoto líquido (-84 °C), foi adicionado  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (42  $\mu\text{L}$ ; 47 mg; 0,336 mmol) e o (*E*)-((4-metoxibuta-1,3-dien-2-il)oxi)trimetilsilano (65  $\mu\text{L}$ ; 58 mg; 0,34 mmol).

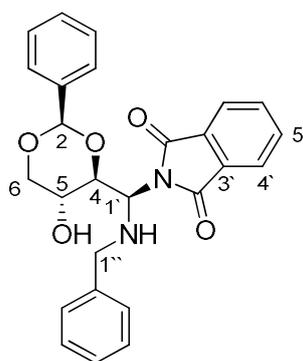
A mistura reacional ficou sob agitação magnética pelo período de 2 horas e depois passou através de uma almofada de Celite<sup>®</sup>. O solvente foi removido no evaporador rotativo, obtendo-se um óleo acastanhado impuro que foi dissolvido em DCM (20 mL) e lavado sucessivamente com água (3x10 mL), solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (3x10 mL) e solução saturada de  $\text{NaCl}$  (2x 10 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrada e o solvente evaporado, obtendo-se o produto na forma de um

sólido avermelhado. Após recristalização em diclorometano e éter etílico foi obtido um sólido de cor salmão que foi filtrado e lavado com éter etílico que provou ser a dihidropiridinona **104** (114 mg; 0,31; 91,2 %).

p.f.: 156 - 159 °C;  $[\alpha]_D^{24} + 118,1$  (*c* 0,4, MeOH); IV (nujol)  $\nu_{\max}$  3323, 3033, 2928, 2861, 1747,  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,71 (dd,  $J = 16,8, 7,6$  Hz, 1H,  $H-2'$ ), 2,92 (d,  $J = 16,8$  Hz, 1H,  $H-2'$ ), 3,67 (t,  $J = 10,0$  Hz, 1H,  $H-6$ ), 3,71 (ddd,  $J = 10,0, 8,4, 4,4$  Hz, 1H,  $H-5$ ), 3,79 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H,  $H-1'$ ), 4,22 (dd,  $J = 8,8, 7,6$  Hz, 1H,  $H-4$ ), 4,30 (dd,  $J = 10,0, 8,4$  Hz, 1H,  $H-6$ ), 4,47 (d,  $J = 15,2$  Hz, 1H,  $H-1''$ ), 4,68 (d,  $J = 15,2$  Hz, 1H,  $H-1''$ ), 5,01 (s, 1H,  $H-4'$ ), 5,51 (s, 1H,  $H-2$ ), 7,15 (dd,  $J = 7,2, 0,8$  Hz, 1H,  $H-5'$ ), 7,24 - 7,49 (m, 10H,  $H\text{-Ph}$ ) ppm;  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  37,1 ( $C-2'$ ), 59,2 ( $C-1'$ ), 60,4 ( $C-1''$ ), 63,9 ( $C-5$ ), 71,2 ( $C-6$ ), 79,9 ( $C-4$ ), 97,3 ( $C-4'$ ), 100,9 ( $C-2$ ), 126,1, 127,7, 128,2, 128,3, 129,0 ( $\text{CH-Ph}$ ), 136,8, 137,7 ( $C\text{-q}$ ), 153,6 ( $C-5'$ ), 191,3 ( $C=O$ ) ppm; MS (ESI): calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{NO}_4$ : 366,17 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); obtido: 366,19.

### 3.2.5 Com ftalimida de potássio

Síntese de 2-((*R*)-(benzilamino)((2*R*,4*S*,5*R*)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il)metil)isoindolina-1,3-diona **103e**



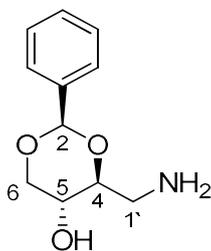
**103e**

À imina **102** (100 mg, 0,34 mmol) obtida no ponto 4.1 e solubilizada em THF seco (4 mL), contendo molecular sieves 4 Å (1 g) ativados, mantida sob atmosfera de azoto e refrigerada com um banho de acetato de etilo e azoto líquido (-84 °C), foi adicionado  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (41  $\mu\text{L}$ ; 48 mg; 34 mmol) e uma solução de ftalimida de potássio (gota a gota) (62 mg; 0,34 mmol) em THF seco (1 mL). A mistura reacional ficou sob agitação magnética pelo período de 1 hora.

Depois passou através de uma almofada de Celite<sup>®</sup>, sendo o solvente removido no evaporador rotativo. Obteve-se um óleo amarelo que foi dissolvido em DCM (20 mL) e lavado sucessivamente com água (3x10 mL), solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3x10 mL) e solução saturada de NaCl (2x 10 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente evaporado, obtendo-se o produto na forma de um óleo amarelo **103e** praticamente puro. A instabilidade do composto não permitiu purificação por cromatografia.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,65 (t, *J* = 10,4 Hz, 1H, *H*-6), 3,73 - 3,79 (m, 1H, *H*-5), 3,86 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H, *H*-1''), 3,91 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H, *H*-1'), 4,20 (t, *J* = 9,6 Hz, 1H, *H*-4), 4,31 (dd, *J* = 10,4, 4,8 Hz, 1H, *H*-6), 5,18 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H, *H*-1'), 5,43 (s, 1H, *H*-2), 7,22 - 7,36 (m, 10H, *H*-Ph), 7,71 - 7,84 (m, 4H, *H*-4' e *H*-5') ppm; <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 50,7 (*C*-1''), 65,9 (*C*-5), 67,9 (*C*-1'), 70,2 (*C*-6), 78,0 (*C*-4), 100,7 (*C*-2), 125,8, 126,1 (*C*-4' ou *C*-5'), 126,9, 127,3, 127,6, 128,2, 128,3, 128,6 (*CH*-Ph), 134,1, 134,2 (*C*-4' ou *C*-5'), 136,1, 137,2, 137,6, 139,2 (*C*-q), 168,4 (*C*=O) ppm.

### 3.3 Síntese de (2*R*,4*S*,5*R*)-4-(aminometil)-2-fenil-1,3-dioxan-5-ol **108**



À imina (**102**) (149 mg, 0,50 mmol) solubilizada em THF seco (2 mL) e metanol seco (2 mL), foi adicionado o Pd/C 10% (15 mg). A mistura reacional foi purgada 6 vezes com N<sub>2</sub> (g), 8 vezes com H<sub>2</sub> (g) e colocada em agitação durante 1 semana. Ao fim desse tempo foi adicionado ácido clorídrico 37 % (21 µL) à mistura reacional que foi novamente purgada 6 vezes com N<sub>2</sub> (g), 8 vezes com H<sub>2</sub> (g) e colocada em agitação durante 3 dias.

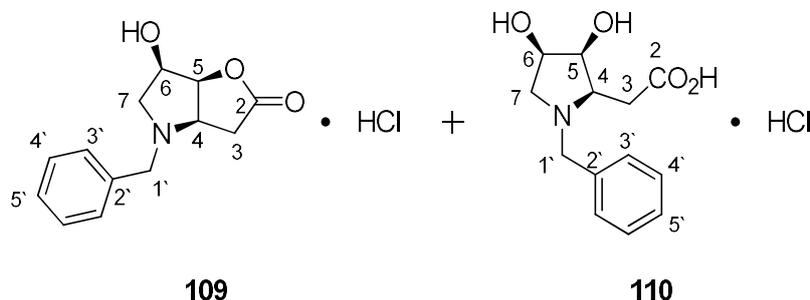
O solvente foi removido no evaporador rotativo, obtendo-se um sólido branco impuro, foi lavado com uma mistura de éter etílico : diclorometano (8:2), sendo obtida a amina pretendida contaminada com benzilamina numa razão 3:1.

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  3,28 (dd,  $J = 13,6, 9,2$  Hz, 1H,  $H-1'$ ), 3,58 (dd,  $J = 13,6, 3,2$  Hz, 1H,  $H-1'$ ), 3,79 (ddd,  $J = 10,4, 8,4, 5,6$  Hz, 1H,  $H-5$ ), 3,79 (t,  $J = 10,4$  Hz, 1H,  $H-6$ ), 4,06 (td,  $J = 9,2, 2,8$  Hz, 1H,  $H-4$ ), 4,35 (dd,  $J = 10,4, 5,2$  Hz, 1H,  $H-6$ ), 5,51 (s, 1H,  $H-2$ ), 7,45 - 7,54 (m, 5H,  $H$ -Ph) ppm;  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  40,4 ( $C-1'$ ), 62,6 ( $C-5$ ), 70,0 ( $C-6$ ), 77,4 ( $C-4$ ), 101,0 ( $C-2$ ), 126,2, 128,8, 129,9 ( $\text{CH}$ -Ph), 136,2 ( $C-q$ ) ppm MS (ESI): calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ : 210,11 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); obtido: 209,95.

### 3.4 Tratamento de (*R*)-metil-3-(benzilamino)-3-((2*R*,4*S*,5*R*)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il)propanoato **103c**

#### 3.4.1 Com ácido clorídrico

Síntese da mistura de sais de (*3aR*,6*R*,6*aS*)-4-benzil-6-hidroxi-hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-2-ona **109** e do ácido 2-((2*R*,3*S*,4*R*)-1-benzil-3,4-dihidroxipirrolidin-2-il)acético **110**



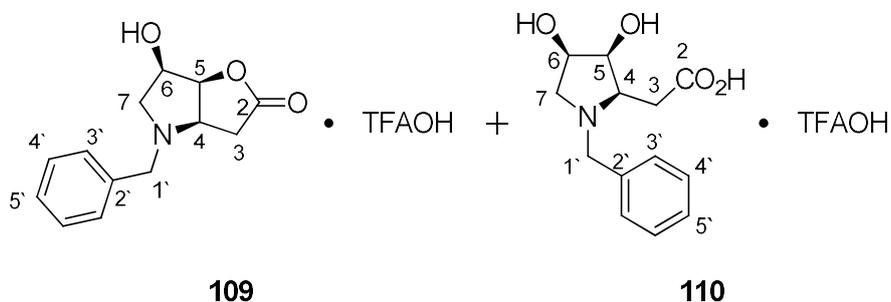
A uma solução do  $\beta$ -aminoéster **103c** (100 mg; 0,27 mmol) em 1,4-dioxano (3 mL), foi adicionado ácido clorídrico 37 % (2,5 mL) formando uma solução 6 M. A mistura reacional foi colocada em agitação durante 2 horas, depois os solventes foram removidos no evaporador rotativo, obtendo-se um óleo castanho que continha uma mistura dos compostos **109** e **110** numa razão de 2:1. A mistura de compostos é utilizada no passo seguinte. De acordo com o espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , a mistura de compostos obtida está virtualmente pura e o rendimento é quantitativo.

Produto **109**:  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  3,10 (dd,  $J = 19,2, 2,0$  Hz, 1H,  $H-3$ ), 3,30 (dd,  $J = 19,2, 8,4$  Hz, 1H,  $H-3$ ), 3,78 (dd,  $J = 12,4, 2,0$  Hz, 1H,  $H-7$ ), 3,90 (dd,  $J = 12,4, 3,6$  Hz, 1H,  $H-7$ ), 4,17 (d,  $J = 13,2$  Hz, 1H,  $H-1'$ ), 4,32 - 4,36 (m, 2H,  $H-4$  e  $H-6$ ), 4,44 (d,  $J = 13,2$  Hz, 1H,  $H-1'$ ), 4,87 (dd  $J = 5,6, 4,4$  Hz, 1H,  $H-5$ ), 7,44 - 7,51 (m, 10H,

*H*-Ph) ppm;  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  31,5 (*C*-3), 49,2 (*C*-1'), 55,6 (*C*-4), 61,1 (*C*-7), 68,1 (*C*-6), 80,8 (*C*-5), 128,9 (*C*-2'), 129,0 (*C*-3' ou *C*-4' ou *C*-5'), 129,3 (*C*-3' ou *C*-4' ou *C*-5'), 129,5 (*C*-3' ou *C*-4' ou *C*-5'), 175,3 (*C*=O) ppm.

### 3.4.2 Com ácido trifluoroacético

Síntese da mistura de sais de (*3aR,6R,6aS*)-4-benzil-6-hidroxi-hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-2-ona **109** e do ácido 2-((*2R,3S,4R*)-1-benzil-3,4-dihidroxipirrolidin-2-il)acético **110**



A uma solução do  $\beta$ -aminoéster **103c** (30 mg; 0,08 mmol) em 1,4-dioxano (1,62 mL), foi adicionado ácido trifluoroacético (1,38 mL) formando uma solução 6 M. A mistura reacional foi colocada em agitação durante 1 semana, os solventes foram removidos no evaporador rotativo, obtendo-se um óleo castanho que continha uma mistura dos compostos **109** e **110** numa razão de 3:1. A mistura de compostos é utilizada no passo seguinte. De acordo com o espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , a mistura de compostos obtida está virtualmente pura e o rendimento é quantitativo.

### 3.4.3 Com ácido bromídrico em ácido acético

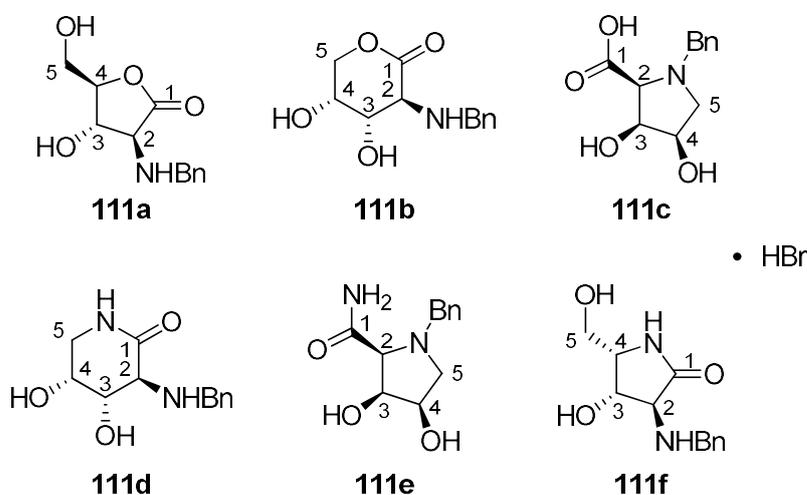
Síntese da mistura de sais de (*3aR,6R,6aS*)-4-benzil-6-hidroxi-hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-2-ona **109** e do ácido 2-((*2R,3S,4R*)-1-benzil-3,4-dihidroxipirrolidin-2-il)acético **110**



\* Relativamente ao número de moles e massa de  $\beta$ -aminoéster **103c** utilizado no primeiro passo reacional

Produto **110**:  $[\alpha]_D^{24}$  - 20,5 (*c* 0,4, MeOH); IV (nujol)  $\nu_{\max}$  3187, 2927, 2857, 1680  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  2,89 (dd,  $J = 18,0, 6,0$  Hz, 1H, *H*-3), 3,95 (dd,  $J = 18,0, 6,4$  Hz, 1H, *H*-3), 3,51 (dd,  $J = 12,0, 6,4$  Hz, 1H, *H*-7), 3,65 (dd,  $J = 12,0, 4,0$  Hz, 1H, *H*-7), 3,80 (td,  $J = 6,8, 3,2$  Hz, 1H, *H*-4), 3,86 (td,  $J = 5,6, 4,0$  Hz, 1H, *H*-6), 3,91 (dd,  $J = 5,6, 3,2$  Hz, 1H, *H*-5), 4,32 (d,  $J = 13,2$  Hz, 1H, *H*-1'), 4,46 (d,  $J = 13,2$  Hz, 1H, *H*-1'), 7,54 (s, 5H, *H*-Ph) ppm;  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  30,2 (*C*-3), 46,4 (*C*-1'), 52,9 (*C*-4), 59,3 (*C*-7), 66,0 (*C*-5), 70,3 (*C*-6), 126,6 (*C*-3' ou *C*-4' ou *C*-5'), 127,1 (*C*-3' ou *C*-4' ou *C*-5'), 127,2 (*C*-3' ou *C*-4' ou *C*-5'), 127,8 (*C*-2'), 172,2 (*C*=O) ppm; MS (ESI): calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_4$ : 252,12 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); obtido: 252,04.

### 3.6 Tratamento de (*R*)-2-((2*R*,4*S*,5*R*)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il)-2-(fenilamino)acetonitrilo com ácido bromídrico em ácido acético

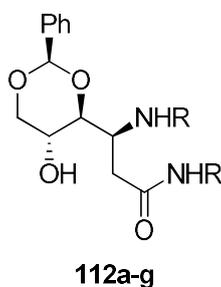


Uma solução do composto **103aR** (50 mg; 0,13 mmol) em ácido bromídrico 33 % e ácido acético (1 mL), ficou em agitação durante 2 horas. Após esse tempo foi adicionado metanol (3,6 mL), ficando depois em agitação durante 3 dias.

Os solventes foram removidos no evaporador rotativo, obtendo-se um óleo castanho contaminado com benzilamina que contem um só composto **111a-f**, cuja estrutura ainda não foi totalmente identificada.

IV  $\nu_{\max}$  (nujol) 3381, 2925, 1781  $\text{cm}^{-1}$ ,  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  2,86 (dd,  $J = 13,6, 4,0$  Hz, 1H,  $H-5$ ), 4,07 (dd,  $J = 13,6, 2,6$  Hz, 1H,  $H-5$ ), 4,54 (ddd,  $J = 8,0, 4,0, 2,4$  Hz, 1H,  $H-4$ ), 4,57 (s, 2H,  $H-\text{CH}_2\text{Bn}$ ), 4,65 (d,  $J = 9,6$  Hz, 1H,  $H-2$ ), 4,83 (dd,  $J = 9,2, 8,0$  Hz, 1H,  $H-3$ ), 7,48 - 7,57 (m, 5H,  $H-\text{Ph}$ ) ppm.;  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  49,5 ( $C-\text{CH}_2\text{Bn}$ ), 58,0 ( $C-5$ ), 60,0 ( $C-2$ ), 68,0 ( $C-3$ ), 82,8 ( $C-4$ ), 70,3 ( $C-6$ ), 128,8 ( $C-3'$  ou  $C-4'$  ou  $C-5'$ ), 129,0 ( $C-3'$  ou  $C-4'$  ou  $C-5'$ ), 129,6 ( $C-3'$  ou  $C-4'$  ou  $C-5'$ ), 129,5 ( $C-2'$ ), 169,0 ( $\text{C}=\text{O}$ ) ppm; HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_4$ : 238,1065 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); obtido: 238,1079.

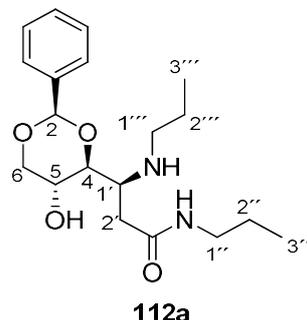
### 3.7 Adição de aminas à lactona 48



#### Procedimento geral

A uma solução de lactona **48** (100 mg; 0,43 mmol) em acetonitrilo seco (4 mL), sob atmosfera de azoto e refrigerada com uma mistura de sal e gelo, foi adicionada a amina (52 - 145  $\mu\text{L}$ , 51 - 151 mg; 0,86 mmol). A mistura reacional ficou sob agitação magnética pelo período de 2 a 12 horas, sendo depois arrefecida em gelo. O produto precipitou na forma de um sólido branco que foi filtrado e seco (**112a-g**) (135 - 210 mg; 0,28 - 0,41 mmol; 65,1 - 95,3 %) [54].

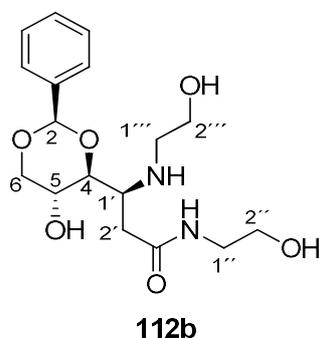
### 3.7.1 Síntese de (*S*)-3-((2*R*,4*S*,5*R*)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il)-*N*-propil-3-(propilamino)propanamida **112a**



Lactona **48** (100 mg; 0,43 mmol); CH<sub>3</sub>CN (4 mL); propilamina (71 μL; 51 mg; 0,86 mmol); 2 h.

Produto: sólido branco (**112a**) (145 mg, 0,41 mmol); rendimento: 95,3 %, p.f.: 98 - 100 °C;  $[\alpha]_D^{15}$ : - 15,7 (*c* 0,52, DCM); IV (nujol)  $\nu_{\max}$  3297, 3277, 3105, 1723 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0,89 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, *H*-3''), 0,95 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, *H*-3'''), 1,42 - 1,51 (m, 2H, *H*-2''), 1,52 - 1,59 (m, 2H, *H*-2'''), 2,42 (dd, *J* = 14,4, 4,8 Hz, 1H, *H*-2'), 2,51 - 2,55 (m, 1H, *H*-1'''), 2,58 (dd, *J* = 14,8, 3,6 Hz, 1H, *H*-2'), 2,85 (dt, *J* = 11,2, 6,8 Hz, 1H, *H*-1'''), 3,08 - 3,17 (m, 2H, *H*-1' e *H*-1''), 3,21 - 3,30 (m, 1H, *H*-1''), 3,50 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H, *H*-4), 3,61 (t, *J* = 10,4 Hz, 1H, *H*-6), 3,84 (td, *J* = 10,0, 5,2 Hz, 1H, *H*-5), 4,29 (dd, *J* = 10,8, 5,2 Hz, 1H, *H*-6), 5,46 (s, 1H, *H*-2), 5,71 (s, 1H, CONH), 7,37 - 7,45 (m, 5H, *H*-Ph) ppm [54].

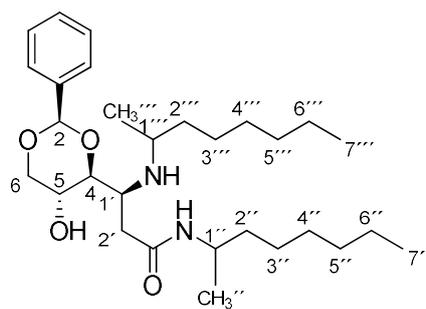
### 3.7.2 Síntese de (*S*)-3-((2*S*,4*S*,5*R*)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il)-*N*-(2-hidroxi-etil)-3-((2-hidroxi-etil)amino)propanamida **112b**



Lactona **48** (100 mg; 0,43 mmol); CH<sub>3</sub>CN (4 mL); 2-amino-1-etanol (52 μL; 52 mg; 0,86 mmol); 2 h.

Produto: sólido branco (**112b**) (143 mg, 0,40 mmol); rendimento: 93,0 %; p.f.: 158 - 160 °C;  $[\alpha]_D^{15}$ : - 50,6 (*c* 0,60, DCM); IV (nujol)  $\nu_{\max}$  3297, 3277, 3105, 1723  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,23 (dd,  $J = 14,8, 8,4$  Hz, 1H,  $H-2'$ ), 2,36 (dd,  $J = 14,8, 4,0$  Hz, 1H,  $H-2''$ ), 2,60 - 2,69 (m, 2H,  $H-1'''$ ), 3,04 - 3,17 (m, 2H,  $H-1''$ ), 3,20 - 3,23 (m, 1H,  $H-1'$ ), 3,37 (q,  $J = 6,0$  Hz, 2H,  $H-2''$ ), 3,41 (q,  $J = 5,6$  Hz, 2H,  $H-2'''$ ), 3,47 (t,  $J = 9,6$  Hz, 1H,  $H-6$ ), 3,53 (td,  $J = 9,6, 4,4$  Hz, 1H,  $H-5$ ), 3,59 (dd,  $J = 8,8, 4,4$  Hz, 1H,  $H-4$ ), 4,07 (dd,  $J = 9,6, 4,0$  Hz, 1H,  $H-6$ ), 4,49 (t,  $J = 5,6$  Hz, 1H,  $H-3$ , OH), 4,61 (t,  $J = 5,6$  Hz, 1H,  $H-1$ , OH), 5,48 (s, 1H,  $H-2$ ), 5,73 (s, 1H, CONH), 7,33 - 7,41 (m, 5H,  $H$ -Ph), 8,01 (t,  $J = 5,6$  Hz, 1H, NH) ppm [54].

### 3.7.3 Síntese de (3*S*)-3-((2*R*,4*S*,5*R*)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il)-*N*-(octan-2-il)-3-(octan-2-il)-3-(octan-2-ilamino)propanamida **112c**

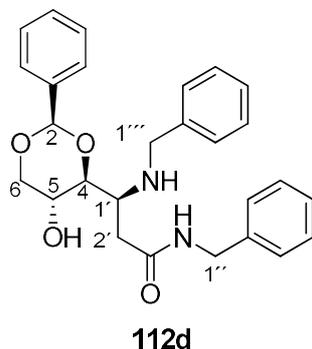


**112c**

Lactona **48** (100 mg, 0,43 mmol);  $\text{CH}_3\text{CN}$  (4 mL); 2-aminooctano (145  $\mu\text{L}$ , 112 mg, 0,86 mmol); 12 h.

Produto: sólido branco (**112c**) (135 mg, 0,28 mmol); rendimento: 65,1 %; p.f.: 104 - 106 °C,  $[\alpha]_D^{15}$ : + 30,0 (*c* 0,40, DCM), IV (nujol)  $\nu_{\max}$  3315, 3201, 3130, 1622  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,86 - 0,90 (m, 6H,  $H-7''$  e  $H-7'''$ ), 1,06 - 1,11 (m, 6H,  $\text{CH}_3''$  e  $\text{CH}_3'''$ ), 1,25 - 1,40 (m, 20H,  $H-2''-6''$  e  $H-2'''-6'''$ ), 2,37 (dt,  $J = 14,0, 4,0$  Hz, 1H,  $H-2'$ ), 2,47 (dt,  $J = 14,4, 4,0$  Hz, 1H,  $H-2''$ ), 2,78 - 2,86 (m, 1H,  $H-1'''$ ), 3,18 - 3,21 (m, 1H,  $H-1'$ ), 3,47 (dt,  $J = 13,2, 6,8$  Hz, 1H,  $H-4$ ), 3,60 (t,  $J = 10,4$  Hz, 1H,  $H-6$ ), 3,83 (m, 1H,  $H-5$ ), 3,96 - 4,01 (m, 1H,  $H-1''$ ), 4,30 (ddd,  $J = 10,8, 5,2, 0,8$  Hz, 1H,  $H-6$ ), 5,31 (t,  $J = 5,6$  Hz, 1H, NHCO), 5,45 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H,  $H-2$ ), 7,37 - 7,46 (m, 5H,  $H$ -Ph) ppm [54].

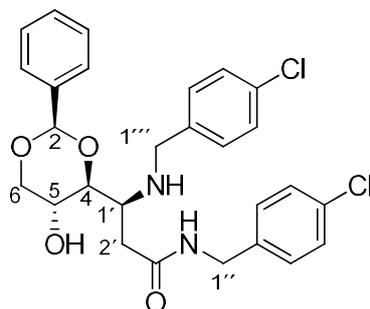
### 3.7.4 Síntese de (*S*)-*N*-benzil-3-(benzilamino)-3-((2*R*,4*S*,5*R*)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il)propanamida **112d**



Lactona **48** (100 mg; 0,43 mmol); CH<sub>3</sub>CN (4 mL); benzilamina (93 μL; 92 mg; 0,86 mmol); 2 h.

Produto: sólido branco (**112d**) (155 mg; 0,35 mmol); rendimento: 81,4%; p.f.: 164 - 166 °C,  $[\alpha]_D^{15}$ : + 30,3 (*c* 0,76, DCM); IV (nujol)  $\nu_{\max}$  3303, 3285, 3169, 1614 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2,46 (dd, *J* = 14,4, 4,0 Hz, 1H, *H*-2'), 2,65 (dd, *J* = 14,4, 3,6 Hz, 1H, *H*-2'), 3,22 (dt, *J* = 9,6, 4,0 Hz, 1H, *H*-1'), 3,45 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H, *H*-4), 3,50 (t, *J* = 10,4 Hz, 1H, *H*-6), 3,73 (td, *J* = 10,0, 5,2 Hz, 1H, *H*-5), 3,80 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H, *H*-1'''), 4,05 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H, *H*-1'''), 4,20 (dd, *J* = 14,8, 5,2 Hz, 1H, *H*-1''), 4,24 (dd, *J* = 10,8, 5,2 Hz, 1H, *H*-6), 4,63 (dd, *J* = 14,4, 6,8 Hz, 1H, *H*-1''), 5,13 (s, 1H, *H*-2), 5,96 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H, NHCO), 7,22 - 7,35 (m, 15H, *H*-Ph) ppm [54].

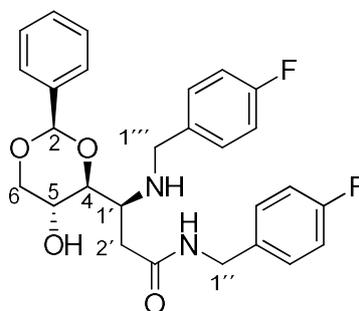
### 3.7.5 Síntese de (*S*)-*N*-(4-clorobenzil)-3-((4-clorobenzil)amino)-3-((2*R*,4*S*,5*R*)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il)propanamida **112e**

**112e**

Lactona **48** (100 mg; 0,43 mmol); CH<sub>3</sub>CN (4 mL); 4-(cloro)benzilamina (106 μL; 123 mg; 0,86 mmol); 2 h.

Produto: sólido branco (**112e**) (210 mg, 0,41 mmol); rendimento: 95,3 %; p.f.: 191 - 194 °C,  $[\alpha]_D^{15}$ : + 22,9 (*c* 1,38, DCM); IV (nujol)  $\nu_{\max}$  3299, 3277, 3156, 1610 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (400Hz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2,48 (dd, *J* = 14,8, 4,0 Hz, 1H, *H*-2'), 2,65 (dd, *J* = 14,4, 3,6 Hz, 1H, *H*-2'), 3,20 (dt, *J* = 9,6, 3,6 Hz, 1H, *H*-1'), 3,45 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H, *H*-4), 3,52 (t, *J* = 10,4 Hz, 1H, *H*-6), 3,71 (td, *J* = 10,0, 5,2 Hz, 1H, *H*-5), 3,76 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H, *H*-1'''), 4,00 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H, *H*-1'''), 4,19 (dd, *J* = 14,8, 5,2 Hz, 1H, *H*-1''), 4,25 (dd, *J* = 10,8, 5,2 Hz, 1H, *H*-6), 4,51 (dd, *J* = 14,8, 6,8 Hz, 1H, *H*-1''), 5,20 (s, 1H, *H*-2), 6,02 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H, NHCO), 7,18 - 7,35 (m, 13H, *H*-Ar) ppm [54].

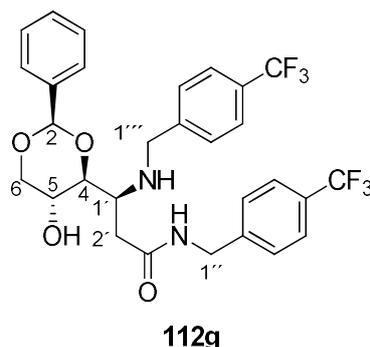
### 3.7.6 Síntese de (*S*)-*N*-(4-fluorobenzil)-3-((4-fluorobenzil)amino)-3-((2*R*,4*S*,5*R*)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il)propanamida **112f**

**112f**

Lactona **48** (100 mg; 0,43 mmol); CH<sub>3</sub>CN (4 mL); 4-(fluoro)benzilamina (98 μL; 109 mg; 0,86 mmol); 2 h.

Produto: sólido branco (**112f**) (198 mg; 0,41 mmol); rendimento: 95,3 %; p.f.: 188 - 190 °C;  $[\alpha]_D^{15}$ : + 12,0 (*c* 0,50, DCM); IV (nujol)  $\nu_{\max}$  3336, 3168, 1625  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,46 (dd,  $J = 14,4, 4,0$  Hz, 1H,  $H-2'$ ), 2,64 (dd,  $J = 14,4, 3,6$  Hz, 1H,  $H-2''$ ), 3,19 (dt,  $J = 9,2, 4$  Hz, 1H,  $H-1'$ ), 3,44 (t,  $J = 8,8$  Hz, 1H,  $H-4$ ), 3,51 (t,  $J = 10,0$  Hz, 1H,  $H-6$ ), 3,69 (td,  $J = 8,8, 5,2$  Hz, 1H,  $H-5$ ), 3,74 (d,  $J = 12,8$  Hz, 1H,  $H-1'''$ ), 3,98 (d,  $J = 12,8$  Hz, 1H,  $H-1''''$ ), 4,19 (dd,  $J = 14,8, 5,2$  Hz, 1H,  $H-1''$ ), 4,24 (dd,  $J = 10,8, 5,2$  Hz, 1H,  $H-6$ ), 4,52 (dd,  $J = 14,4, 6,8$  Hz, 1H,  $H-1''$ ), 5,19 (s, 1H,  $H-2$ ), 6,01 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1H,  $\text{NHCO}$ ), 7,00 - 7,31 (m, 13H,  $H\text{-Ar}$ ) ppm [54].

### 3.7.7 Síntese de (*S*)-3-((2*R*,4*S*,5*R*)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il)-*N*-(4-(trifluorometil)benzil)-3-((4-(trifluorometil)benzil)amino)propanamida **112g**

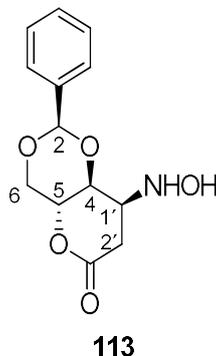


Lactona **48** (100 mg; 0,43 mmol);  $\text{CH}_3\text{CN}$  (4 mL); 4-(trifluorometil)benzilamina (135  $\mu\text{L}$ ; 151 mg; 0,86 mmol); 2 h.

Produto: sólido branco (**112g**) (170 mg; 0,29 mmol); rendimento: 67,4 %; p.f.: 170 - 173 °C;  $[\alpha]_D^{15}$ : + 12,7 (*c* 0,79, DCM); IV (nujol)  $\nu_{\max}$  3281, 3184, 1631  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,51 (dd,  $J = 14,8, 4,4$  Hz, 1H,  $H-2'$ ), 2,68 (dd,  $J = 14,8, 4,0$  Hz, 1H,  $H-2''$ ), 3,23 (dt,  $J = 8,4, 4$  Hz, 1H,  $H-1'$ ), 3,49 (t,  $J = 9,2$  Hz, 1H,  $H-4$ ), 3,54 (t,  $J = 9,2$  Hz, 1H,  $H-6$ ), 3,74 (td,  $J = 8,8, 5,2$  Hz, 1H,  $H-5$ ), 3,86 (d,  $J = 13,2$  Hz, 1H,  $H-1'''$ ), 4,08 (d,  $J = 13,2$  Hz, 1H,  $H-1''''$ ), 4,26 (dd,  $J = 10,8, 5,2$  Hz, 1H,  $H-1''$ ), 4,30 (dd,  $J = 15,2, 5,2$  Hz, 1H,  $H-6$ ), 4,58 (dd,  $J = 14,8, 6,4$  Hz, 1H,  $H-1''$ ), 5,24 (s, 1H,  $H-2$ ), 6,17 (t,  $J = 5,6$  Hz, 1H,  $\text{NHCO}$ ), 7,27 - 7,61 (m, 13H,  $H\text{-Ar}$ ) ppm [54].

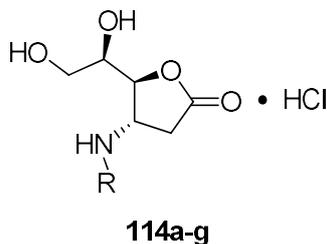
### 3.8 Adição de hidroxilamina à lactona **48**

Síntese de (2*S*,4*aR*,8*S*,8*aS*)-8-(hidroxilamino)-2-feniltetrahidropirano[3,2-*d*][1,3]dioxin-6(7*H*)-ona **113**



A uma solução da lactona **48** (100 mg; 0,43 mmol) em acetonitrilo (1 mL), água (1 mL) e etanol (1 mL), foi adicionado o hidrocloreto de hidroxilamina (18  $\mu$ L; 30 mg; 0,43 mmol) e hidrogeno carbonato de sódio (72 mg; 0,86 mmol). A mistura foi colocada em agitação magnética durante 2 horas. O solvente foi removido no evaporador rotativo, e o resíduo foi dissolvido em DCM (20 mL) e a solução resultante lavada com água (15 mL). A fase aquosa foi extraída com DCM (5x20 mL). As fases orgânicas foram combinadas e secas com sulfato de magnésio. O solvente foi removido no evaporador rotativo, obtendo-se o produto puro na forma de óleo incolor (**113**) (98 mg; 0,37 mmol; 86,0 %);  $[\alpha]_D^{20}$ : - 10,0 (*c* 0,70, CHCl<sub>3</sub>); IV  $\nu_{\max}$  3350, 1776, 1260 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2,86 (dd, *J* = 17,6, 7,2 Hz, 1H, *H*-2'), 2,98 (dd, *J* = 17,6, 4,4 Hz, 1H, *H*-2'), 3,66 (t, *J* = 10,8 Hz, 1H, *H*-6), 3,72 - 3,76 (m, 1H, *H*-4), 3,80 - 3,86 (m, 1H, *H*-5 ou *H*-1'), 4,10 - 4,20 (m, 1H, *H*-5 ou *H*-1'), 4,35 (dd, *J* = 10,8, 4,8 Hz, 1H, *H*-6), 5,53 (s, 1H, *H*-2), 7,38 - 7,46 (m, 5H, *H*-Ph) ppm [54].

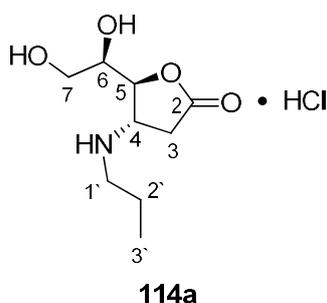
### 3.9 Tratamento das $\beta$ -aminoamidas obtidas em 4.7 com HCl: formação de $\gamma$ -lactamas



#### Procedimento geral

A uma solução da respectiva  $\beta$ -aminoamida (**112a-g**) (88 - 180 mg; 0,20 - 0,35 mmol) em 1,4-dioxano (3 mL), foi adicionado ácido clorídrico 37 % até perfazer uma solução de 6 M (2,5 mL). A mistura reacional foi colocada em agitação magnética durante 24 horas. Por evaporação, foi obtido um sólido bêge ou um óleo amarelo [54]. Recristalização em metanol e DCM originou sólidos brancos (**114a-g**) (26 - 94 mg; 0,11 - 0,29 mmol; 39,3 - 85,0 %).

#### 3.9.1 Síntese do sal de hidrocloreto de (4*S*,5*S*)-5-((*R*)-1,2-dihidroxi-4-(propilamino)dihidrofuran-2(3*H*))-ona **114a**

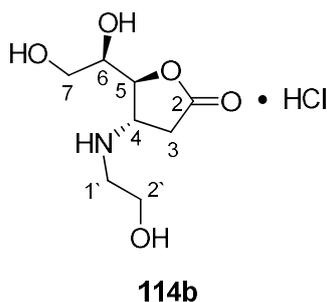


Composto **112a** (109 mg; 0,31 mmol); 1,4-dioxano (3 mL); HCl (37 %, 2,5 mL); 24 horas.

Produto: sólido branco (**114a**) (52 mg; 0,22 mmol); Rendimento: 71,0 %; p.f.: 126 - 129 °C;  $[\alpha]_D^{15}$ : - 26,7 (*c* 0,30, MeOH); IV (nujol)  $\nu_{\max}$  3395, 1783  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1,02 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H,  $H-3'$ ), 1,71 (quint,  $J = 7,6$  Hz, 2H,  $H-2'$ ), 2,95 (dd,  $J = 19,2, 2,8$  Hz, 1H,  $H-3$ ), 3,01 (t-ap,  $J = 7,6$  Hz, 2H,  $H-1'$ ), 3,34 (dd,  $J = 19,2, 9,2$  Hz, 1H,  $H-3$ ), 3,77 (dd,  $J = 12,4, 4,8$  Hz, 1H,  $H-7$ ), 3,81 (dd,  $J = 12,0, 4,4$  Hz, 1H,  $H-7$ ), 4,01

(q,  $J = 4,8$  Hz, 1H,  $H-6$ ), 4,34 (dt,  $J = 8,8, 2,8$  Hz, 1H,  $H-4$ ), 4,92 (dd,  $J = 4,8, 2,4$  Hz, 1H,  $H-5$ ) ppm;  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  10,0 ( $C-3'$ ), 19,1 ( $C-2'$ ), 31,9 ( $C-3$ ), 47,6 ( $C-1'$ ), 54,4 ( $C-4$ ), 61,5 ( $C-7$ ), 70,4 ( $C-6$ ), 81,7 ( $C-5$ ), 176,1 ( $C=O$ ) ppm.

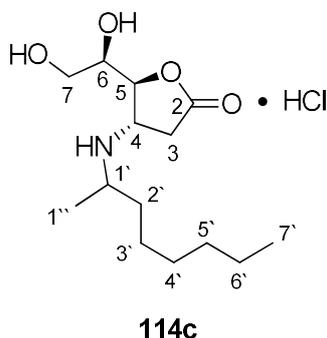
### 3.9.2 Síntese do sal de hidrocloreto de (4*S*,5*S*)-5-((*R*)-1,2-dihidroxi-*etil*)-4-((2-hidroxi-*etil*)amino)dihidrofuran-2(3*H*)-ona **114b**



Composto **112b** (100 mg; 0,28 mmol); 1,4-dioxano (3 mL); HCl (37 %, 2,5 mL); 24 horas.

Produto: sólido branco (**114b**) (26 mg; 0,11 mmol); rendimento: 39,3 %; p.f.: 88 - 89 °C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{15}$ : - 32,7 ( $c$  0,30, MeOH); IV (nujol)  $\nu_{\text{max}}$  3392, 1781  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  2,99 (dd,  $J = 19,2, 3,2$  Hz, 1H,  $H-3$ ), 3,22 - 3,29 (m, 2H,  $H-1'$ ), 3,36 (dd,  $J = 19,2, 9,2$  Hz, 1H,  $H-3$ ), 3,78 (dd,  $J = 12,4, 5,2$  Hz, 1H,  $H-7$ ), 3,82 (dd,  $J = 12,0, 5,2$  Hz, 1H,  $H-7$ ), 3,89-3,92 (m, 2H,  $H-2'$ ), 4,03 (q,  $J = 4,8$  Hz, 1H,  $H-6$ ), 4,40 (dt,  $J = 8,8, 3,2$  Hz, 1H,  $H-4$ ), 4,94 (dd,  $J = 4,8, 2,4$  Hz, 1H,  $H-5$ ) ppm;  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  31,9 ( $C-3$ ), 47,8 ( $C-1'$ ), 54,5 ( $C-4$ ), 56,5 ( $C-2'$ ), 61,5 ( $C-7$ ), 70,3 ( $C-6$ ), 81,7 ( $C-5$ ), 175,9 ( $C=O$ ) ppm.

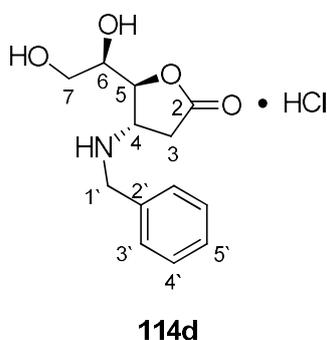
### 3.9.3 Síntese do sal de hidrocloreto de (4*S*,5*S*)-5-((*R*)-1,2-dihidroxi-etil)-4-(octan-2-ilamino)dihidrofuran-2(3*H*)-ona **114c**



Composto **112c** (100 mg; 0,24 mmol); 1,4-dioxano (3 mL); HCl (37 %, 2,5 mL); 24 horas.

Produto: sólido branco (**114c**) (35 mg; 0,15 mmol); rendimento: 62,5 %; p.f.: 172 - 174 °C;  $[\alpha]_D^{15}$ : - 48,3 (*c* 0,30, MeOH), IV (nujol)  $\nu_{\max}$  3395, 1796  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  0,90 (t, 3H, *H*-7'), 1,30 - 1,38 (m, 12H, *H*-2'-6',  $\text{CH}_3$ ), 2,92 (dd,  $J = 19,2, 3,6$  Hz, 1H, *H*-3), 3,34 (dd,  $J = 19,2, 8,8$  Hz, 1H, *H*-3), 3,37 - 3,48 (m, 1H, *H*-1'), 3,77 (dd,  $J = 12,4, 4,8$  Hz, 1H, *H*-7), 3,82 (dd,  $J = 12,4, 4,0$  Hz, 1H, *H*-7), 4,01 (q,  $J = 4,4$  Hz, 1H, *H*-6), 4,48 (dt,  $J = 9,2, 3,2$  Hz, 1H, *H*-4), 4,85 (dd,  $J = 4,8, 2,8$  Hz, 1H, *H*-5) ppm;  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  13,3 (*C*-7'), 15,1 (*C*- $\text{CH}_3$ ), 21,8, 24,4, 28,0, 30,8, 31,8, 34,0, (*C*-2'-6'), 32,6 (*C*-3), 51,7 (*C*-4), 53,6 (*C*-1'), 61,8 (*C*-7), 70,5 (*C*-6), 82,1 (*C*-5), 177,4 (*C*=O) ppm.

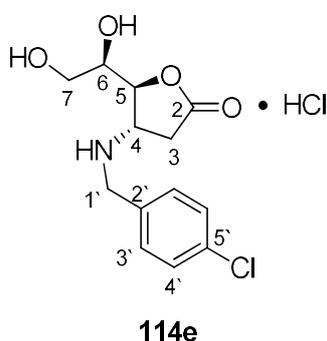
### 3.9.4 Síntese do sal de hidrocloreto de (4*S*,5*S*)-4-(benzilamino)-5-((*R*)-1,2-dihidroxi-etil)dihidrofuran-2(3*H*)-ona **114d**



Composto **112d** (88 mg; 0,20 mmol); 1,4-dioxano (3 mL); HCl (37 %, 2,5 mL); 24 horas.

Produto: sólido branco (**114d**) (49 mg, 0,17 mmol); rendimento: 85,0 %; p.f.: 160 - 162 °C;  $[\alpha]_D^{24}$  - 18,0 (*c* 0,3, MeOH); IV (nujol)  $\nu_{\max}$  3583, 3344, 1791  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  3,02 (dd,  $J = 19,2, 3,2$  Hz, 1H, *H*-3), 3,35 (dd,  $J = 19,2, 9,2$  Hz, 1H, *H*-3), 3,76 (dd,  $J = 12,0, 4,8$  Hz, 1H, *H*-7), 3,80 (dd,  $J = 12,4, 4,4$  Hz, 1H, *H*-7), 4,01 (q,  $J = 4,8$  Hz, 1H, *H*-6), 4,36 (d,  $J = 12,8$  Hz, 1H, *H*-1'), 4,41 (d,  $J = 12,8$  Hz, 1H, *H*-1'), 4,40 (dt,  $J = 9,2, 2,8$  Hz, 1H, *H*-4), 4,97 (dd,  $J = 4,8, 2,4$  Hz, 1H, *H*-5), 7,48 - 7,53 (m, 10H, *H*-Ph) ppm;  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  31,8 (*C*-3), 49,7 (*C*-1'), 54,2 (*C*-4), 61,5 (*C*-7), 70,4 (*C*-6), 81,9 (*C*-5), 129,4 (*C*-3' ou *C*-4' ou *C*-5'), 129,7 (*C*-3' ou *C*-4' ou *C*-5'), 129,8 (*C*-3' ou *C*-4' ou *C*-5'), 129,9 (*C*-2'), 176,0 (*C*=O) ppm.

### 3.9.5 Síntese do sal de hidrocloreto de (4*S*,5*S*)-4-((4-clorobenzil)amino)-5-((*R*)-1,2-dihidroxi-etil)dihidrofuran-2(3*H*)-ona **114e**

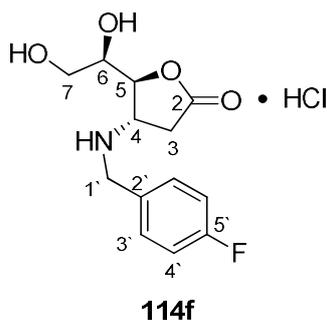


Composto **112e** (180 mg; 0,35 mmol); 1,4-dioxano (3 mL); HCl (37 %, 2,5 mL); 24 horas.

Produto: sólido bêge (**114e**) (94 mg, 0,29 mmol); rendimento: 82,8 %; p.f.: 190 - 191 °C;  $[\alpha]_D^{24}$  - 48,3 (*c* 0,3, MeOH); IV (nujol)  $\nu_{\max}$  3328, 3259, 1722  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-RMN}$  (400Hz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  3,02 (dd,  $J = 19,6, 2,8$  Hz, 1H, *H*-3), 3,36 (dd,  $J = 19,6, 9,2$  Hz, 1H, *H*-3), 3,76 (dd,  $J = 12,0, 4,8$  Hz, 1H, *H*-7), 3,80 (dd,  $J = 12,0, 4,0$  Hz, 1H, *H*-7), 4,01 (q,  $J = 4,4$  Hz, 1H, *H*-6), 4,35 (d,  $J = 13,2$  Hz, 1H, *H*-1'), 4,40 (d,  $J = 12,8$  Hz, 1H, *H*-1'), 4,40 (dt,  $J = 9,2, 2,8$  Hz, 1H, *H*-4), 4,97 (dd,  $J = 4,8, 2,4$  Hz, 1H, *H*-5), 7,49 - 7,56 (m, 4H, *H*-Ar) ppm;  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  31,8 (*C*-3), 48,9 (*C*-1'), 54,3 (*C*-4), 61,5 (*C*-7),

70,3 (C-6), 81,8 (C-5), 128,5 (C-2'), 129,4 (C-3' ou C-4'), 131,3 (C-3' ou C-4'), 135,3 (C-5'), 176,0 (C=O) ppm.

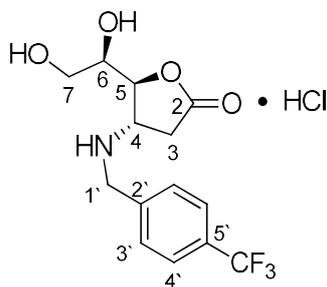
### 3.9.6 Síntese do sal de hidrocloreto de (4*S*,5*S*)-5-((*R*)-1,2-dihidroxi-4-((4-fluorobenzil)amino)dihidrofuran-2(3*H*))-ona **114f**



Composto **112f** (155 mg; 0,32 mmol); 1,4-dioxano (3 mL); HCl (37 %, 2,5 mL); 24 horas.

Produto: sólido branco (**114f**) (80 mg, 0,26 mmol); rendimento: 81,3 %, p.f.: 189 - 190 °C;  $[\alpha]_D^{24} + 20,0$  (c 0,3, MeOH); IV (nujol)  $\nu_{\max}$  3344, 3180, 1740  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-RMN}$  (400Hz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  3,02 (dd,  $J = 19,2, 2,8$  Hz, 1H, *H*-3), 3,36 (dd,  $J = 19,2, 8,8$  Hz, 1H, *H*-3), 3,76 (dd,  $J = 12,0, 4,8$  Hz, 1H, *H*-7), 3,80 (dd,  $J = 12,0, 4,0$  Hz, 1H, *H*-7), 4,01 (q,  $J = 4,8$  Hz, 1H, *H*-6), 4,35 (d,  $J = 12,8$  Hz, 1H, *H*-1'), 4,40 (d,  $J = 13,2$  Hz, 1H, *H*-1'), 4,40 (dt,  $J = 8,8, 2,8$  Hz, 1H, *H*-4), 4,97 (dd,  $J = 4,8, 2,4$  Hz, 1H, *H*-5), 7,23 - 7,29 (m, 2H, *H*-4'), 7,53 - 7,57 (m, 2H, *H*-3') ppm;  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  31,8 (C-3), 48,9 (C-1'), 54,2 (C-4), 61,5 (C-7), 70,3 (C-6), 81,8 (C-5), 116,2 (d,  $J = 22,0$  Hz, C-4'), 125,9 (d,  $J = 3,0$  Hz, C-2'), 132,0 (d,  $J = 9,0$  Hz, C-3'), 163,2 (d,  $J = 245,0$  Hz, C-5'), 175,9 (C=O) ppm.

### 3.9.7 Síntese do sal de hidrocloreto de (4*S*,5*S*)-5-((*R*)-1,2-dihidroxi-etil)-4-((4-(trifluorometil)benzil)amino)dihidrofuran-2(3*H*)-ona **114g**

**114g**

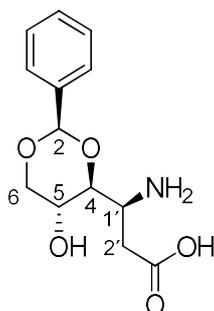
Composto **112g** (158 mg; 0,27 mmol); 1,4-dioxano (3 mL); HCl (37 %, 2,5 mL); 24 horas.

Produto: sólido branco (**114g**) (68 mg, 0,19 mmol); rendimento: 70,4 %; p.f.: 175 - 176 °C;  $[\alpha]_D^{24}$  - 21,3 (*c* 0,3, MeOH); IV (nujol)  $\nu_{\max}$  3336, 3168, 1795  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-RMN}$  (400Hz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  3,04 (dd,  $J = 19,2, 2,8$  Hz, 1H, *H*-3), 3,37 (dd,  $J = 19,2, 8,8$  Hz, 1H, *H*-3), 3,76 (dd,  $J = 12,0, 4,8$  Hz, 1H, *H*-7), 3,81 (dd,  $J = 12,4, 4,4$  Hz, 1H, *H*-7), 4,02 (q,  $J = 4,8$  Hz, 1H, *H*-6), 4,43 (dt,  $J = 8,8, 2,8$  Hz, 1H, *H*-4), 4,45 (d,  $J = 12,8$  Hz, 1H, *H*-1'), 4,49 (d,  $J = 13,2$  Hz, 1H, *H*-1'), 4,99 (dd,  $J = 4,8, 2,4$  Hz, 1H, *H*-5), 7,70 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H, *H*-3'), 7,85 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H, *H*-4') ppm;  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  31,8 (*C*-3), 49,0 (*C*-1'), 54,6 (*C*-4), 61,5 (*C*-7), 70,3 (*C*-6), 81,8 (*C*-5), 123,8 (q,  $J = 270,0$  Hz, *C*-CF<sub>3</sub>), 126,2 (q,  $J = 4,0$  Hz, *C*-4'), 130,2 (*C*-3'), 131,0 (q,  $J = 33,0$  Hz, *C*-5'), 134,0 (*C*-2'), 175,9 (*C*=O) ppm.

### 3.10 Tratamento da $\delta$ -lactona substituída com NHOH, 113

#### 3.10.1 Clivagem da ligação N-O

Síntese de (2*R*,4*aR*,8*S*,8*aS*)-8-amino-2-feniltetrahidropirano[3,2-*d*][1,3]dioxin-6(7*H*)-ona **115**

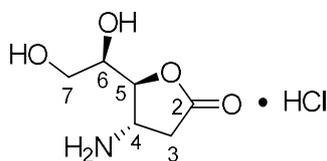


**115**

A uma solução do composto **113** (97 mg; 0,37 mmol) em metanol (8 mL), num balão de duas tubuladuras de 25 mL, foi adicionado Pd(OH)<sub>2</sub> (20%; 19 mg). A mistura reacional foi purgada 6 vezes com H<sub>2</sub> (g) e colocada em agitação magnética durante 4 horas. Depois, a suspensão passou através de uma almofada de Celite<sup>®</sup>, e o solvente foi removido no evaporador rotativo, obtendo-se o produto puro na forma de um óleo incolor (**115**) (63 mg; 0,25 mmol; 67,5 %);  $[\alpha]_D^{20}$ : + 45,5 (*c* 0,33, MeOH); IV  $\nu_{\max}$  3360, 1714 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  2,66 (dd, *J* = 17,2, 9,2 Hz, 1H, *H*-2'), 2,81 (dd, *J* = 17,6, 4,0 Hz, 1H, *H*-2'), 3,78 (t, *J* = 10,8 Hz, 1H, *H*-6), 3,91 (td, *J* = 10,0, 4,8 Hz, 1H, *H*-5), 4,02 - 4,07 (m, 2H, *H*-1' e *H*-4), 4,34 (dd, *J* = 10,4, 5,2 Hz, 1H, *H*-6), 5,75 (s, 1H, *H*-2), 7,50 - 7,60 (m, 5H, *H*-Ph) ppm; <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  33,0 (*C*-2'), 49,3 (*C*-1'), 61,2 (*C*-5), 70,1 (*C*-6), 79,8 (*C*-4), 101,0 (*C*-2), 126,7, 128,7, 129,9 (CH-Ph), 136,2 (*C*-q), 177,6 (*C*=O) ppm [54].

### 3.10.2 Tratamento do $\beta$ -aminoácido obtido no ponto 4.10.1 com HCl: formação da $\gamma$ -lactona **116**

Síntese do sal de hidrocloreto de (4*S*,5*S*)-4-amino-5-((*R*)-1,2-dihidroxiethyl)dihidrofuran-2(3*H*)-ona **116**

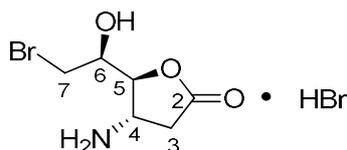


**116**

A uma solução do  $\beta$ -aminoácido **115** (50 mg; 0,19 mmol) em 1,4-dioxano (3 mL), foi adicionado ácido clorídrico 37 % até perfazer uma solução de 6 M (2,5 mL), a mistura reacional foi colocada em agitação magnética durante 24 horas. Depois os solventes foram removidos no evaporador rotativo, obtendo-se um sólido bêge (**116**) (38 mg; 0,19 mmol, rendimento quantitativo); p.f.: 189 - 190 °C;  $[\alpha]_D^{15}$ : - 26,7 (*c* 0,30, MeOH); IV (nujol)  $\nu_{\max}$  3393, 3260, 1791  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  2,86 (dd,  $J = 19,2, 3,6$  Hz, 1H, *H*-3), 3,30 (dd,  $J = 19,2, 9,2$  Hz, 1H, *H*-3), 3,74 (dd,  $J = 12,0, 5,2$  Hz, 1H, *H*-7), 3,80 (dd,  $J = 12,0, 4,0$  Hz, 1H, *H*-7), 4,02 (q,  $J = 5,2$  Hz, 1H, *H*-6), 4,38 (dt,  $J = 9,2, 3,2$  Hz, 1H, *H*-4), 4,80 (de baixo do pico do solvente, 1H, *H*-5) ppm;  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  33,1 (*C*-3), 47,6 (*C*-4), 61,6 (*C*-7), 70,6 (*C*-6), 82,9 (*C*-5), 176,3 (*C*=O) ppm.

### 3.10.3 Tratamento do $\beta$ -aminoácido obtido no ponto 4.10.1 com ácido bromídrico em ácido acético: formação da $\gamma$ -lactona **117a**

Síntese do sal de hidrobrometo de (4*S*,5*S*)-4-amino-5-((*S*)-2-bromo-1-hidroxiethyl)dihidrofuran-2(3*H*)-ona **117a**

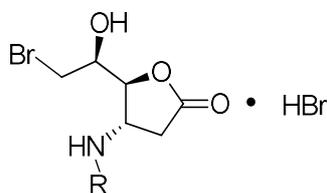


**117a**

Uma solução do  $\beta$ -aminoácido **115** (90 mg; 0,34 mmol) em ácido bromídrico 33 % em ácido acético (1,5 mL), ficou em agitação magnética durante 2 horas. Após esse

tempo, foi adicionado metanol e permanecendo a mistura reacional em agitação magnética durante 3 dias. Os solventes foram removidos no evaporador rotativo, obtendo-se o composto pretendido na forma de óleo de cor alaranjada que provou estar puro por espectroscopia de RMN (**117a**) (104 mg, 0,34 mmol, rendimento quantitativo);  $[\alpha]_{\text{D}}^{24}$  - 47,5 (*c* 0,3, MeOH); IV (nujol)  $\nu_{\text{max}}$  3423, 3270, 1782  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  2,83 (dd,  $J = 19,2, 3,2$  Hz, 1H, *H*-3), 3,32 (dd,  $J = 19,2, 8,8$  Hz, 1H, *H*-3), 3,60 (dd,  $J = 11,2, 6,4$  Hz, 1H, *H*-7), 3,70 (dd,  $J = 11,2, 3,6$  Hz, 1H, *H*-7), 4,12 (td,  $J = 6,4, 3,6$  Hz, 1H, *H*-6), 4,36 (dt,  $J = 8,8, 3,2$  Hz, 1H, *H*-4), 4,80 (está de baixo do pico da  $\text{H}_2\text{O}$ , *H*-5), 7,48 - 7,53 (m, 10H, *H*-Ph) ppm;  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  32,5 (*C*-3), 33,3 (*C*-7), 47,7 (*C*-4), 69,5 (*C*-6), 82,4 (*C*-5), 175,6 (*C*=O) ppm; MS (ESI): calculado para  $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{BrNO}_3$ : 223,99 e 225,99 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); obtido: 223,86 e 225,86.

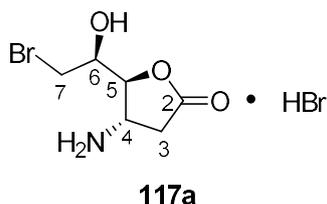
### 3.11 Tratamento das amino- $\gamma$ -lactonas **116** e **114d-g** com ácido bromídrico em ácido acético: formação de amino- $\gamma$ -lactona bromadas **117a-e**



#### Procedimento geral

Uma solução de amino- $\gamma$ -lactona (**116** e **114d-g**) (50 mg; 0,14 - 0,25 mmol) em ácido bromídrico 33 % e ácido acético (1 mL), ficou em agitação magnética durante 2 horas. Após esse tempo, foi adicionado metanol (3,6 mL) e permanecendo a mistura reacional em agitação magnética durante 1 - 2 dias. Por evaporação da mistura reacional no evaporador rotativo, obteve-se o composto pretendido na forma de uma espuma sólida ou óleo de cor alaranjada ou acastanhada (**117a-e**) (65 - 77 mg; 0,14 - 0,25 mmol, rendimentos quantitativos).

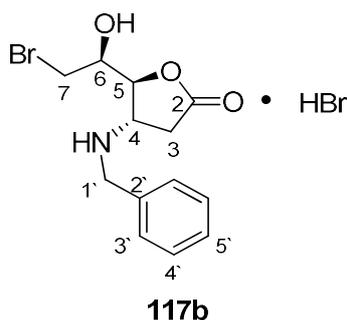
### 3.11.1 Síntese do sal de hidrobrometo de (4*S*,5*S*)-4-amino-5-((*S*)-2-bromo-1-hidroxietil)dihidrofuran-2(3*H*)-ona **117a**



Lactona **116** (50 mg; 0,25 mmol); HBr 33 % em AcOH (1,0 mL); MeOH (3,6 mL); 2 dias.

Produto: óleo laranja (**117a**) (77 mg, 0,25 mmol); rendimento: quantitativo.

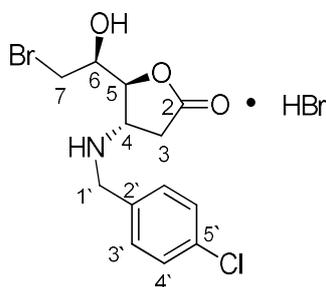
### 3.11.2 Síntese do sal de hidrobrometo de (4*S*,5*S*)-4-(benzilamino)-5-((*S*)-2-bromo-1-hidroxietil)dihidrofuran-2(3*H*)-ona **117b**



Lactona **114d** (50 mg; 0,17 mmol); HBr 33 % em AcOH (1,0 mL); MeOH (3,6 mL); 24 horas.

Produto: espuma sólida de cor laranja (**117b**) (69 mg, 0,17 mmol); rendimento: quantitativo; p.f.: 210 - 212 °C;  $[\alpha]_D^{24}$  - 19,4 (*c* 0,4, MeOH); IV (nujol)  $\nu_{\max}$  3346, 2923, 1784  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  3,02 (dd,  $J = 19,6, 2,8$  Hz, 1H, *H*-3), 3,38 (dd,  $J = 19,6, 9,2$  Hz, 1H, *H*-3), 3,62 (dd,  $J = 11,2, 6,0$  Hz, 1H, *H*-7), 3,72 (dd,  $J = 11,2, 3,6$  Hz, 1H, *H*-7), 4,11 (td,  $J = 6,0, 4,0$  Hz, 1H, *H*-6), 4,38 (dt,  $J = 8,8, 2,0$  Hz, 1H, *H*-4), 4,40 (s, 2H, *H*-1'), 4,98 (dd,  $J = 6,4, 2,0$  Hz, 1H, *H*-5), 7, 52 (s, 5H, *H*-Ph) ppm;  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  31,8 (*C*-3), 33,8 (*C*-7), 49,7 (*C*-1'), 54,7 (*C*-4), 69,6 (*C*-6), 81,7 (*C*-5), 129,4 (*C*-3' ou *C*-4' ou *C*-5'), 129,7 (*C*-3' ou *C*-4' ou *C*-5'), 129,8 (*C*-2'), 129,9 (*C*-3' ou *C*-4' ou *C*-5'), 175,6 (*C*=O) ppm;  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{BrNO}_3$ : 314,04 e 316,04 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); obtido: 316,01 e 316,04.

**3.11.3 Síntese do sal de hidrobrometo de (4*S*,5*S*)-5-((*S*)-2-bromo-1-hidroxi-2-etil)-4-((4-clorobenzil)amino)dihidrofuran-2(3*H*)-ona **117c****

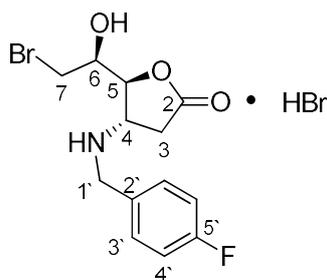


**117c**

Lactona **114e** (50 mg; 0,16 mmol); HBr 33 % em AcOH (1,0 mL); MeOH (3,6 mL); 24 horas.

Produto: espuma sólida de cor laranja (**117c**) (67 mg, 0,16 mmol); rendimento: quantitativo; p.f.: 95 - 102 °C (sólido higroscópico);  $[\alpha]_D^{24}$  - 42,5 (*c* 0,4, MeOH); IV (nujol)  $\nu_{\max}$  3307, 2924, 2854, 1780  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  3,02 (dd,  $J = 19,6, 2,4$  Hz, 1H, *H*-3), 3,39 (dd,  $J = 19,6, 9,2$  Hz, 1H, *H*-3), 3,63 (dd,  $J = 11,6, 6,0$  Hz, 1H, *H*-7), 3,72 (dd,  $J = 11,6, 4,0$  Hz, 1H, *H*-7), 4,11 (td,  $J = 6,4, 4,0$  Hz, 1H, *H*-6), 4,38 (dt,  $J = 8,8, 2,0$  Hz, 1H, *H*-4), 4,39 (s, 2H, *H*-1'), 4,97 (dd,  $J = 6,4, 2,0$  Hz, 1H, *H*-5), 7,50 - 7,56 (m, 4H, *H*-Ar) ppm;  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  31,4 (*C*-3), 33,4 (*C*-7), 48,5 (*C*-1'), 54,4 (*C*-4), 69,2 (*C*-6), 81,3 (*C*-5), 128,1 (*C*-2'), 129,0 (*C*-4'), 130,9 (*C*-3'), 134,9 (*C*-5'), 175,2 (*C*=O) ppm;  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{BrClNO}_3$ : 348,00 e 350,00 ( $\text{M}^+\text{H}^+$ ); obtido: 347,94 e 349,98.

**3.11.4 Síntese do sal de hidrobrometo de (4*S*,5*S*)-5-((*S*)-2-bromo-1-hidroxi-2-etil)-4-((4-fluorobenzil)amino)dihidrofuran-2(3*H*)-ona **117d****

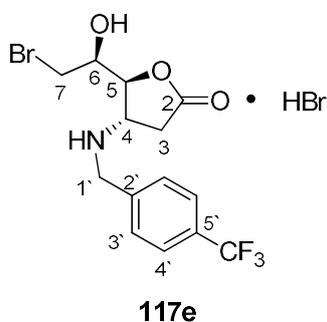


**117d**

Lactona **114f** (50 mg; 0,16 mmol); HBr 33 % em AcOH (1,0 mL); MeOH (3,6 mL); 24 horas.

Produto: espuma sólida de cor laranja (**117d**) (67 mg, 0,16 mmol); rendimento: quantitativo; p.f.: 94 - 100 °C (sólido higroscópico);  $[\alpha]_D^{24}$  - 59,2 (*c* 0,3, MeOH); IV (nujol)  $\nu_{\max}$  3334, 2924, 2852, 1788  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  3,02 (dd,  $J = 19,6$ , 2,4 Hz, 1H, *H*-3), 3,39 (dd,  $J = 19,6$ , 9,2 Hz, 1H, *H*-3), 3,62 (dd,  $J = 11,2$ , 6,0 Hz, 1H, *H*-7), 3,72 (dd,  $J = 11,2$ , 3,6 Hz, 1H, *H*-7), 4,11 (td,  $J = 6,4$ , 4,0 Hz, 1H, *H*-6), 4,37 (dt,  $J = 8,8$ , 2,0 Hz, 1H, *H*-4), 4,39 (s, 2H, *H*-1'), 4,97 (dd,  $J = 6,4$ , 2,0 Hz, 1H, *H*-5), 7,24 - 7,28 (m, 2H, *H*-4'), 7,54 - 7,57 (m, 2H, *H*-3') ppm;  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  31,4 (*C*-3), 33,4 (*C*-7), 48,5 (*C*-1'), 54,3 (*C*-4), 69,2 (*C*-6), 81,3 (*C*-5), 115,8 (d,  $J = 22,0$  Hz, *C*-4'), 125,4 (d,  $J = 3,0$  Hz, *C*-2'), 131,6 (d,  $J = 9,0$  Hz, *C*-3'), 162,8 (d,  $J = 245,0$  Hz, *C*-5'), 175,2 (*C*=O) ppm;  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{BrFNO}_3$ : 332,03 e 334,03 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); obtido: 331,97 e 333,99.

### 3.11.5 Síntese do sal de hidrobrometo de (4*S*,5*S*)-5-((*S*)-2-bromo-1-hidroxi-4-((4-(trifluorometil)benzil)amino)dihidrofuran-2(3*H*)-ona 117e

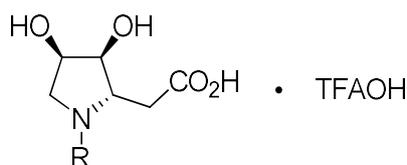


Lactona **114g** (50 mg; 0,14 mmol); HBr 33 % em AcOH (1,0 mL); MeOH (3,6 mL); 24 horas.

Produto: óleo de cor laranja (**117e**) (65 mg, 0,14 mmol); rendimento: quantitativo;  $[\alpha]_D^{24}$  - 17,5 (*c* 0,4, MeOH); IV (nujol)  $\nu_{\max}$  3319, 2923, 2855, 1785  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  3,04 (dd,  $J = 19,6$ , 2,4 Hz, 1H, *H*-3), 3,41 (dd,  $J = 19,6$ , 9,2 Hz, 1H, *H*-3), 3,64 (dd,  $J = 11,2$ , 6,0 Hz, 1H, *H*-7), 3,73 (dd,  $J = 11,2$ , 3,6 Hz, 1H, *H*-7), 4,12 (td,  $J = 6,4$ , 4,0 Hz, 1H, *H*-6), 4,41 (dt,  $J = 8,8$ , 2,4 Hz, 1H, *H*-4), 4,49 (s, 2H, *H*-1'), 5,00 (dd,  $J = 6,8$ , 2,0 Hz, 1H, *H*-5), 7,72 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H, *H*-3'), 7,85 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H, *H*-4') ppm;  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  31,8 (*C*-3), 33,8 (*C*-7), 49,1 (*C*-1'), 55,1 (*C*-4), 69,6

(C-6), 81,7 (C-5), 123,8 (q,  $J = 270,0$  Hz, C-CF<sub>3</sub>), 126,3 (q,  $J = 4,0$  Hz, C-4'), 130,3 (C-3'), 131,1 (q,  $J = 32,0$  Hz, C-5'), 134,0 (C-2'), 175,2 (C=O) ppm; C<sub>14</sub>H<sub>16</sub> BrF<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>: 382,03 e 384,02 (M+H<sup>+</sup>); obtido: 382,01 e 384,05.

### 3.12 Síntese de (3*S*,4*R*)-3,4-dihidroxi-*N*-substituída-D-homoprolina **119a-e** a partir das lactonas bromadas



#### Procedimento geral

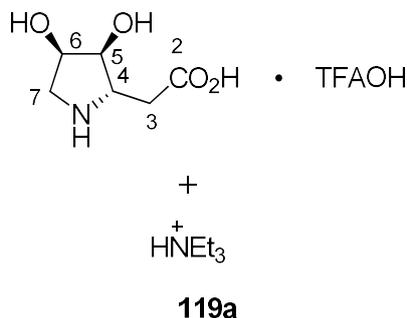
##### i) Obtenção do éster metílico **118a-e**:

A uma solução da respetiva lactona (**117a-e**) (55 - 200 mg; 0,18 - 0,48 mmol) em metanol seco (4 mL), foi adicionada trietilamina seca (78 - 202  $\mu$ L, 57 - 147 mg, 0,54 - 1,44 mmol). A mistura reacional ficou sob agitação magnética à temperatura ambiente sob atmosfera de N<sub>2</sub>. A reação foi deixada a reagir durante 15 horas. Ao fim desse tempo, foi adicionado metóxido de sódio (19 - 52 mg, 0,36 - 0,96 mmol). A mistura reacional permaneceu em agitação magnética durante 15 minutos. Depois o solvente foi removido no evaporador rotativo, obtendo-se o produto impuro que foi sujeito a cromatografia “DRY FLASH” (sílica, DCM : EtOH 7:1). Foram isoladas as pirrolidinas **118a-e** na forma de óleos castanhos (60 - 126 mg, 0,21 - 0,42 mmol, 72,4 - 92,0 %).

##### ii) Conversão do éster no ácido (**119a-e**):

A uma solução da respetiva pirrolidina (**118a-e**) (50 - 100 mg; 0,15 - 0,33 mmol) em água (1,62 mL), foi adicionado ácido trifluoroacético (1,38 mL). A mistura reacional ficou sob agitação magnética durante 2 dias. Por evaporação no evaporador rotativo, foi obtida a pirrolidina **119a-e** na forma de óleo castanho (62 - 127 mg, 0,15 - 0,33 mmol, rendimentos quantitativos).

### 3.12.1 Síntese do ácido 2-((2*S*,3*S*,4*R*)-3,4-dihidroxipirrolidin-2-il)acético **119a**



#### i) Éster metílico **118a**:

Lactona **117a** (55 mg; 0,18 mmol); MeOH seco (4 mL); NEt<sub>3</sub> seca (78 µL, 57 mg, 0,54 mmol); NaOMe (19 mg, 0,36 mmol); N<sub>2</sub> (g); 16 horas.

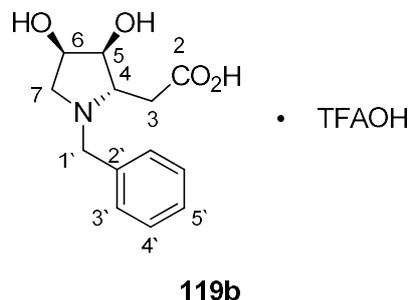
Produto contaminado com sal de trietilamônio do ácido trifluoroacético impuro: óleo castanho (**118a**); <sup>1</sup>H-RMN (400Hz, D<sub>2</sub>O) δ 2,95 (dd, *J* = 18,0, 10,4 Hz, 1H, *H*-3), 3,12 (dd, *J* = 18,0, 4,0 Hz, 1H, *H*-3), 3,42 (dd, *J* = 13,2, 1,6 Hz, 1H, *H*-7), 3,59 (dd, *J* = 13,2, 4,0 Hz, 1H, *H*-7), 3,81 (s, 3H, *H*-OMe), 3,87 (td, *J* = 10,4, 3,6 Hz, 1H, *H*-4), 4,19 (dd, *J* = 9,2, 4,0 Hz, 1H, *H*-5), 4,42 (td, *J* = 4,0, 1,6 Hz, 1H, *H*-6) ppm; <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 33,9 (*C*-3), 49,5 (*C*-7), 52,3 (*C*-OMe), 56,3 (*C*-4), 68,8 (*C*-6), 74,3 (*C*-5), 172,4 (*C*=O) ppm.

#### ii) Ácido **119a**:

Mistura da pirrolidina **118a** e o sal de trietilamônio (60 mg); H<sub>2</sub>O (1,62 mL); ácido trifluoroacético (1,38 mL); N<sub>2</sub> (g); 2 dias.

Produto: óleo castanho (**119a**) contaminado com sal de trietilamônio; IV  $\nu_{\max}$  3328, 3259, 1722 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (400Hz, D<sub>2</sub>O) δ 2,22 (dd, *J* = 18,0, 10,0 Hz, 1H, *H*-3), 2,39 (dd, *J* = 18,0, 3,2 Hz, 1H, *H*-3), 2,72 (dd, *J* = 13,2, 1,2 Hz, 1H, *H*-7), 2,89 (dd, *J* = 13,2, 4,0 Hz, 1H, *H*-7), 3,17 (td, *J* = 9,6, 3,2 Hz, 1H, *H*-4), 3,48 (dd, *J* = 9,2, 4,0 Hz, 1H, *H*-5), 3,72 (td, *J* = 4,0, 1,6 Hz, 1H, *H*-6) ppm; <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 33,3 (*C*-3), 49,0 (*C*-7), 56,0 (*C*-4), 68,4 (*C*-6), 73,7 (*C*-5) 173,2 (*C*=O) ppm.

### 3.12.2 Síntese do ácido 2-((2*S*,3*S*,4*R*)-1-benzil-3,4-dihidroxipirrolidin-2-il)acético **119b**



#### i) Éster metílico **118b**:

Lactona **117b** (100 mg; 0,25 mmol); MeOH seco (4 mL); NEt<sub>3</sub> seca (105 µL, 77 mg, 0,57 mmol); NaOMe (27 mg, 0,50 mmol); N<sub>2</sub> (g); 16 horas.

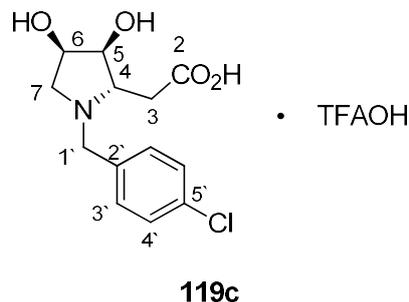
Produto: óleo castanho (**118b**) (60 mg; 0,23 mmol); rendimento: 92,0 %; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 2,65 (slargo, 2H, *H*-3), 3,29 (dd, *J* = 13,2, 3,6 Hz, 1H, *H*-7), 3,48 (dd, *J* = 13,2, 4,8 Hz, 1H, *H*-7), 3,60 (s, 3H, *H*-OMe), 3,82 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H, *H*-4), 4,06 (dd, *J* = 6,8, 4,0 Hz, 1H, *H*-5), 4,26 (q, *J* = 3,6 Hz, 1H, *H*-6), 4,37 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H, *H*-1'), 4,59 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H, *H*-1'), 7,39 (s, 5H, *H*-Ph) ppm.

#### ii) Ácido **119b**:

Pirrolidina **118b** (60 mg; 0,23 mmol); H<sub>2</sub>O (1,62 mL); ácido trifluoroacético (1,38 mL); N<sub>2</sub> (g); 2 dias.

Produto: óleo castanho (**119b**) (80 mg; 0,23 mmol); rendimento: quantitativo;  $[\alpha]_D^{24}$  - 22,5 (*c* 0,4, MeOH); IV  $\nu_{\max}$  3364, 3037, 1714 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 2,59 (dd, *J* = 18,0, 5,6 Hz, 1H, *H*-3), 2,66 (dd, *J* = 18,0, 6,8 Hz, 1H, *H*-3), 3,29 (dd, *J* = 13,2, 3,6 Hz, 1H, *H*-7), 3,49 (dd, *J* = 13,2, 4,8 Hz, 1H, *H*-7), 3,80 (q, *J* = 6,4 Hz, 1H, *H*-4), 4,07 (dd, *J* = 6,8, 4,4 Hz, 1H, *H*-5), 4,26 (q, *J* = 4,4 Hz, 1H, *H*-6), 4,38 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H, *H*-1'), 4,60 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H, *H*-1'), 7,38 (s, 5H, *H*-Ph) ppm; <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 30,5 (*C*-3), 53,6 (*C*-7), 59,7 (*C*-1'), 63,6 (*C*-4), 65,7 (*C*-6), 71,5 (*C*-5), 126,7 (*C*-3' ou *C*-4' ou *C*-5' ou *C*-2'), 127,5 (*C*-3' ou *C*-4' ou *C*-5' ou *C*-2'), 127,9 (*C*-3' ou *C*-4' ou *C*-5' ou *C*-2'), 170,4 (*C*=O) ppm; HRMS (ESI) calculado para C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>4</sub>: 252,1236 (M+H<sup>+</sup>); obtido: 252,1222.

### 3.12.3 Síntese do ácido 2-((2*S*,3*S*,4*R*)-1-(4-clorobenzil)-3,4-dihidropirrolidin-2-il)acético **119c**



#### i) Éster metílico **118c**:

Lactona **117c** (200 mg; 0,47 mmol); MeOH seco (8 mL); NEt<sub>3</sub> seca (194 μL, 141 mg, 1,41 mmol); NaOMe (51 mg, 0,94 mmol); N<sub>2</sub> (g); 16 horas.

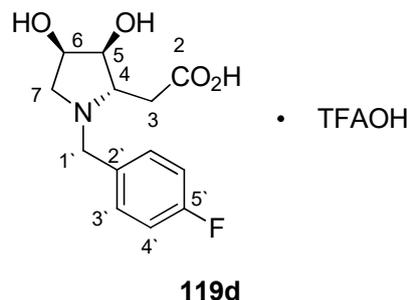
Produto: óleo castanho (**118c**) (126 mg; 0,42 mmol); rendimento: 89,4 %; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 2,86 (slargo, 2H, *H*-3), 3,44 (dd, *J* = 12,8, 3,6 Hz, 1H, *H*-7), 3,65 (dd, *J* = 13,2, 4,8 Hz, 1H, *H*-7), 3,78 (s, 3H, *H*-OMe), 3,97 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H, *H*-4), 4,23 (dd, *J* = 7,2, 4,4 Hz, 1H, *H*-5), 4,43 (q, *J* = 4,0 Hz, 1H, *H*-6), 4,53 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H, *H*-1'), 4,80 (de baixo do pico do solvente, 1H, *H*-1'), 7,52 - 7,58 (m, 4H, *H*-Ar) ppm.

#### ii) Ácido **119c**:

Pirrolidina **118c** (100 mg; 0,33 mmol); H<sub>2</sub>O (1,62 mL); ácido trifluoroacético (1,38 mL); N<sub>2</sub> (g); 2 dias.

Produto: óleo castanho (**119c**) (127 mg; 0,33 mmol); rendimento: quantitativo;  $[\alpha]_D^{24}$  - 20,0 (*c* 0,4, MeOH); IV  $\nu_{\max}$  3380, 3015, 1710 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 2,27 (dd, *J* = 18,0, 5,6 Hz, 1H, *H*-3), 2,34 (dd, *J* = 18,0, 6,8 Hz, 1H, *H*-3), 2,89 (dd, *J* = 13,2, 3,6 Hz, 1H, *H*-7), 3,12 (dd, *J* = 12,8, 4,4 Hz, 1H, *H*-7), 3,41 (q, *J* = 6,4 Hz, 1H, *H*-4), 3,71 (dd, *J* = 6,8, 4,4 Hz, 1H, *H*-5), 3,91 (q, *J* = 4,4 Hz, 1H, *H*-6), 3,98 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H, *H*-1'), 4,22 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H, *H*-1'), 6,98 (s, 4H, *H*-Ar) ppm; <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 32,9 (*C*-3), 55,9 (*C*-7), 60,7 (*C*-1'), 66,4 (*C*-4), 68,1 (*C*-6), 73,9 (*C*-5), 127,6 (*C*-2'), 129,1 (*C*-4'), 131,7 (*C*-3'), 135,5 (*C*-5'), 172,8 (*C*=O) ppm; MS (ESI) calculado para C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>ClNO<sub>4</sub>: 286,08 (M+H<sup>+</sup>); obtido: 286,04.

### 3.12.4 Síntese do ácido 2-((2*S*,3*S*,4*R*)-1-(4-fluorobenzil)-3,4-dihidroxipirrolidin-2-il)acético **119d**



#### i) Éster metílico **118d**:

Lactona **117d** (200 mg; 0,48 mmol); MeOH seco (8 mL); NEt<sub>3</sub> seca (202 µL, 147 mg, 1,44 mmol); NaOMe (52 mg, 0,96 mmol); N<sub>2</sub> (g); 16 horas.

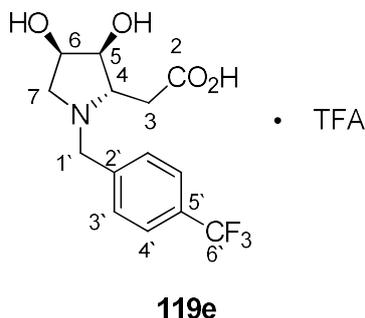
Produto: óleo castanho (**118d**) (110 mg; 0,39 mmol); Rendimento: 81,3 %; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 2,86 (slargo, 2H, *H*-3), 3,45 (dd, *J* = 12,8, 3,6 Hz, 1H, *H*-7), 3,64 (dd, *J* = 12,8, 4,8 Hz, 1H, *H*-7), 3,78 (s, 3H, *H*-OMe), 3,98 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H, *H*-4), 4,23 (dd, *J* = 6,8, 4,4 Hz, 1H, *H*-5), 4,43 (q, *J* = 4,4 Hz, 1H, *H*-6), 4,53 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H, *H*-1'), 4,80 (de baixo do pico do solvente, 1H, *H*-1'), 7,26 - 7,30 (m, 2H, *H*-4'), 7,57 - 7,60 (m, 2H, *H*-3') ppm.

#### ii) Ácido **119d**:

Pirrolidina **118d** (90 mg; 0,32 mmol); H<sub>2</sub>O (1,62 mL); ácido trifluoroacético (1,38 mL); N<sub>2</sub> (g); 2 dias.

Produto: óleo castanho (**119d**) (116 mg; 0,32 mmol); rendimento: quantitativo; [α]<sub>D</sub><sup>24</sup> - 23,8 (*c* 0,4, MeOH); IV v<sub>max</sub> 3390, 3001, 1700 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 2,29 (dd, *J* = 18,0, 5,6 Hz, 1H, *H*-3), 2,36 (dd, *J* = 18,0, 6,8 Hz, 1H, *H*-3), 2,94 (dd, *J* = 12,8, 3,2 Hz, 1H, *H*-7), 3,15 (dd, *J* = 12,8, 4,4 Hz, 1H, *H*-7), 3,45 (q, *J* = 6,4 Hz, 1H, *H*-4), 3,73 (dd, *J* = 6,8, 4,8 Hz, 1H, *H*-5), 3,94 (q, *J* = 4,0 Hz, 1H, *H*-6), 4,02 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H, *H*-1'), 4,26 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H, *H*-1'), 6,72 - 6,77 (m, 2H, *H*-4'), 7,05 - 7,08 (m, 2H, *H*-3') ppm; <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 33,0 (*C*-3), 55,9 (*C*-7), 60,7 (*C*-1'), 66,1 (*C*-4), 68,2 (*C*-6), 74,0 (*C*-5), 116,0 (d, *J* = 22,0 Hz, *C*-4'), 125,2 (d, *J* = 3,0 Hz, *C*-2'), 132,5 (d, *J* = 9,0 Hz, *C*-3'), 163,3 (d, *J* = 248,0 Hz, *C*-5'), 172,8 (*C*=O) ppm; MS (ESI) calculado para C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>FNO<sub>4</sub>: 270,11 (M+H<sup>+</sup>); obtido: 270,05.

### 3.12.5 Síntese do ácido 2-((2*S*,3*S*,4*R*)-1-(4-(trifluorometil)benzil)-3,4-dihidroxipirrolidin-2-il)acético **119e**



#### i) Éster metílico **118e**:

Lactona **117e** (135 mg; 0,29 mmol); MeOH seco (4 mL); NEt<sub>3</sub> seca (122 μL, 98 mg, 0,87 mmol); NaOMe (31 mg, 0,58 mmol); N<sub>2</sub> (g); 2 dias.

Produto: óleo castanho (**118e**) (70 mg; 0,21 mmol); rendimento: 72,4 %; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 2,90 (slargo, 2H, *H*-3), 3,45 (dd, *J* = 13,2, 3,6 Hz, 1H, *H*-7), 3,65 (dd, *J* = 13,2, 4,8 Hz, 1H, *H*-7), 3,78 (s, 3H, *H*-OMe), 4,03 (q, *J* = 6,4 Hz, 1H, *H*-4), 4,24 (dd, *J* = 6,8, 4,0 Hz, 1H, *H*-5), 4,44 (q, *J* = 4,4 Hz, 1H, *H*-6), 4,63 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H, *H*-1'), 4,80 (de baixo do pico do solvente, 1H, *H*-1'), 7,74 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H, *H*-3'), 7,87 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H, *H*-4') ppm.

#### ii) Ácido **119e**:

Pirrolidina **118e** (50 mg; 0,15 mmol); H<sub>2</sub>O (1,62 mL); ácido trifluoroacético (1,38 mL); N<sub>2</sub> (g); 24 horas.

Produto: óleo castanho (**119e**) (62 mg; 0,15 mmol); Rendimento: quantitativo,  $[\alpha]_D^{24} - 11,3$  (*c* 0,4, MeOH); IV  $\nu_{\max}$  3381, 3030, 1727 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 2,36 (dd, *J* = 18,4, 5,6 Hz, 1H, *H*-3), 2,43 (dd, *J* = 18,4, 7,2 Hz, 1H, *H*-3), 2,97 (dd, *J* = 12,8, 3,2 Hz, 1H, *H*-7), 3,19 (dd, *J* = 12,8, 4,4 Hz, 1H, *H*-7), 3,52 (q, *J* = 6,4 Hz, 1H, *H*-4), 3,78 (dd, *J* = 6,8, 4,4 Hz, 1H, *H*-5), 3,98 (q, *J* = 4,0 Hz, 1H, *H*-6), 4,13 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H, *H*-1'), 4,41 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H, *H*-1'), 7,25 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H, *H*-3'), 7,36 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H, *H*-4') ppm; <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 33,1 (*C*-3), 56,2 (*C*-7), 60,8 (*C*-1'), 66,6 (*C*-4), 68,2 (*C*-6), 74,0 (*C*-5), 123,5 (q, *J* = 270,0 Hz, *C*-CF<sub>3</sub>), 126,0 (q, *J* = 4,0 Hz, *C*-4'), 130,9 (*C*-3'), 130,5 (q, *J* = 33,0 Hz, *C*-5'), 133,1 (*C*-2'), 172,9 (*C*=O) ppm; MS (ESI) calculado para C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>: 320,11 (M+H<sup>+</sup>); obtido: 320,10.



## **BIBLIOGRAFIA**



**4. BIBLIOGRAFIA**

1. Compain, P., Martin, O. R., *Iminosugars: From Synthesis to Therapeutic Applications*, Wiley **2007**.
2. Scott, L. J., Spencer, C., *M. Drugs*. **2000**, *59*, 521 - 549.
3. Alper, J. *Science*. **2001**, *291*, 2338 - 2343.
4. Hill, C. H., Viuff, A. H., Spratley, S. J., Salamone, S., Christensen, S. H., Read, R. J., Moriarty, N. W., Jensen, H. H., Deane, J. E. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 3075 - 3086.
5. Naresh, B., Madhuri, V., Roopa, J. N., Sushma, G. S., Dilip, D. D., *Carbohydrate Research* **2015**, *402*, 215 - 224.
6. a) Humphries, M. J., Matsumoto, K., White, S. L., Molyneux, R. J., Olden, K., *Cancer Res.* **1988**, *48*, 1410 - 1415; b) Atsumi, S., Nosaka, C., Ochi, Y., Iinuma, H., Umezawa, K., *Cancer Res.* **1993**, *53*, 4896 - 4899; c) Nishimura, Y., Satoh, T., Kondo, S., Takeuchi, T., Azetaka, M., Fukuyasu, H., Iizuka, Y., Shibahara, S., *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 840 - 842; d) Gross, P. E., Baker, M. A., Carver, J. P., Dennis, J. W. *Clin., Cancer Res.* **1995**, *1*, 935 - 944; e) Nishimura, Y., Satoh, T., Adachi, H., Kondo, S., Takeuchi, T., Azetaka, M., Fukuyasu, H., Iizuka, Y., *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2626 - 2633.
7. Brown, D., Kindersley, D., *Encyclopedia of Herbs and Their Uses*, RHS **2003**, 160 - 162.
8. Horne, G., Wilson, F. X., Tinsley, J., Williams, D. H., Storer, R., *Drug Discovery Today* **2011**, *16* (3/4), 107 - 118.
9. Inouye, S., Tsuruoka, T., Ito, T., Niida, T., *Tetrahedron* **1967**, *23*, 2125 - 2144.
10. Asano, N., Nash, R. J., Molyneux, R. J., Fleet, G. W., *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1645 - 1680.
11. Stutz, A. E., *Iminosugars as Glycosidase Inhibitors*, Wiley-VCH: Weinheim **1999**.
12. Onose, S., Ikeda, R., Nakagawa, K., Kimura, T., Yamagishi, K., Higuchi, O., Miyazawa, T., *Food Chem.* **2013**, *138*, 516 - 523.
13. Imada, C., Okami, Y. J., *Mar. Biotechnol.* **1995**, *2*, 109 - 113.

## BIBLIOGRAFIA

14. Dale, M. P., Ensley, H. E., Kern, K., Sastry, K. A. R., Byers, L. D., *Biochemistry* **1985**, *24*, 3530 - 3539.
15. Sorbera, L. A., Castaner, J., Garcia-Capdevila, L., *Drugs Future* **2005**, *30*, 545 - 552.
16. a) Barker, R., MacDonald, D. L., *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82* (9), 2301 - 2303, b) Gros, E. G., Deulofeu, V., *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 3647 - 3654, c) Ball, D. H., *J. Org. Chem.* **1966**, *31* (1), 220 - 223, d) Ziderman, I., Dimant, E., *J. Org. Chem.* **1966**, *31* (1), 223 - 226.
17. Baker, S. R., Clissold, D. W., *Tetrahedron Letters* **1988**, *29* (9), 991 - 994.
18. Coben, N., Banner, B. L., Lopresti, R. J., Wong, F., Rosenberger, M., Liu, Y. Y., Thom, E., Liebman, A. A., *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3661 - 3672.
19. Fengler-Veith, M., Schwaradt, O., Kautz, U., Krämer, B., Jäger, V., *Organic Synthesis* **2002**, *78*, 123 - 128.
20. Schmidt, R. R., Zimmermann, P., *Tetrahedron Letters* **1986**, *27* (4), 481 - 484.
21. a) Kiso, M., Nakamura, A., Nakamura, J., Tomita, Y., Hasegawa, A., *J. Carbohydrate Chemistry* **1986**, *5* (2), 335 - 340; b) Kiso, M., Nakamura, A., Tomita, Y., Hasegawa, A., *Carbohydrate Research* **1986**, *158*, 101 - 111.
22. Kubán, J., Blanarikova, I., Fisera, L., Jaroskova, L., Flengler-Veith, M., Jager, V., Kozisek, J., Humpa, O., Pronayova, N., Langer, V., *Tetrahedron* **1999**, *55*, 9501- 9514.
23. a) Carmical, J. R., Kowalczyk, A., Zou, Y., Van, Houten, B., Nechev, L. V., Harris, C. M., Harris, T. M., Lloyd, R. S., *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 19482 - 19489; b) Nechev, L. V., Zhang, M., Tsarouhtsis, D., Tamura, P. J., Wilkinson, A. S., Harris, C. M., Harris, T. M., *Chem. Res. Toxicol.* **2001**, *14*, 379 - 388; c) Cho, Y.-J., Kozehov, I. D., Harris, T. M., Rizzo, C. J., Stone, M. P., *Biochem.* **2007**, *46*, 2608 - 2621.
24. Dunlap, N. K., Drake, J., Ward, A., Salyard, T. L. J., Martin, L. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2928 - 2932.
25. a) Ager, D. J., Prakash, I., Schaad, D. R., *Chem. Rev.* **1996**, 835 - 875; b) Reiners, I., Martens, J., *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 277 - 281.

26. a) Cai, J., Ling, C.-C., Bundle, D. R., *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1140 - 1146; b) Palomo, C., Aizpurua, J. M., Urchegui, R., Garcia, J. M., *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1646 - 1648; c) Baxter, E. W., Reitz, A. B., *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3175 - 3185.
27. McEachern, K. A., Fung, J., Komarnitsky, S., Siegel, C. S., Chuang, W. -L., Hutto, E., Shayman, J. A., Grabowski, G. A., Aerts, J. M. F. G., Cheng, S. H., Copeland, D. P., Marshall, J., *Mol. Gen. Metab.* **2007**, *91*, 259 - 267.
28. a) VanMiddlesworth, F., Giacobbe, R. A., Lopez, M., Garrity, G., Bland, J. A., Bartizal, K., Fromtling, R. A., Polishook, J., Zweerink, M., Edison, A. M., Rozdilsky, W., Wilson, K. E., Monaghan, R. L., *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 861 - 867; b) VanMiddlesworth, F., Dufresne, C., Wincott, F. E., Mosley, R. T., Wilson, K. E., *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 297 - 300.
29. a) Bagli, J. F., Kluepfel, D., *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1253 - 1260; b) Fijita, T., Inoue, K., Yamamoto, S., Ikumoto, T., Sasaki, S., Toyoma, R., Chiba, K., Hoshino, J., Okumoto, T., *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 208 - 215.
30. a) Schmidt, R. R., Maier, T., *Carbohydrate Research* **1988**, *174*, 169 - 179; b) Zimmermann, P., Schmidt, R. R., *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 663 - 667; c) Singh, N. P., Schmidt, R. R., *J. Carbohydrate Chemistry* **1989**, *8* (2), 199 - 216; d) Wild, R., Schmidt, R. R., *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5* (11), 2195 - 2208; e) Schmidt, R. R., Bär, T., Wild, R., *Synthesis* **1995**, 868- 876; f) Duclos, R. I., *Chem. Phys. Lipids.* **2001**, *111*, 111 - 138.
31. Kubáň, J., Kolarovič, A., Fišera, L., Jäger, V., Kožíšek, J., Humpa, O., Prónayová, N., Ertl, P., *Synlett* **2001**, *12*, 1862 - 1865.
32. Blanáriková, I., Dugovic, B., Fišera, L., Hametner, C., Prónayová, N., *Arkivoc* **2001**, *ii*, 109 - 121.
33. Blanáriková, I., Fišera, L., Prónayová, N., Koman, M., *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2003**, *68*, 951 - 964.
34. Dugovic, B., Wiesenganger, T., Fišera, L., Hametner, C., Prónayová, N., *Heterocycles* **2005**, *65* (3), 591 - 605.
35. Helms, M., Schade, W., Pulz, R., Watanabe, T., Al-Harrasi, A., Fišera, L., Hlobilová, I., Zahn, G., ReiBig, H., *Eur. J. Org. Chem* **2005**, 1003 - 1019.

## BIBLIOGRAFIA

36. Reháč, J., Fišera, L., Padolan, G., Kožíšek, J., Perašinová, L., *Synlett* **2008**, 8, 1260 - 1264.
37. Storz, T., Bernet, B., Vasella, A., *Helvetica Chimica Acta* **1999**, 82, 2380 - 2412.
38. Sousa, C. E. A., Ribeiro, A. M. P., Fortes, A. G., Cerqueira, N. M. S. A., Alves, M. J., *J. Org. Chem.* **2017**, 11, 982 - 991.
39. Werz, D. B., Ranzinger, R., Herget, S., Adibekian, A., Von Der Lieth C. W., Seeberger, P. H., *ACS Chem. Biol.* **2007**, 2, 685 - 691.
40. Adibekian, A., Timmer, M. S. M., Stallforth, P., Van Rijn, J., Werz, D. B., Seeberger, P. H., *Chem. Commun.* **2008**, 3549 - 3551.
41. González, M. S. P., Oña, N., *Tetrahedron Asymmetry* **2008**, 19, 721 - 729.
42. Ojea, V., Rúa, M., Blanco, O., Pato, C., *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 2310 - 2321.
43. Alves, M. J., Fortes, A. G., Ferreira, J., Noro, J., Duarte, V., *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 2930 - 2937.
44. Sirois, P., *Adv. Lipid Res.* **1985**, 21, 79 - 101.
45. Evanno, L., Deville, A., Dubost, L., Chiaroni, A., Bodo, B., Nay, B., *Tetrahedron Letters* **2007**, 48, 2893 - 2896.
46. Mukhopadhyay, A., Ali, S. M., Husain, M., Suryawanshi, S. N., Bhakuni, D. S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1853 - 1856,
47. Alves, M. J., Duarte, V. C. M., Faustino, H., Gil Fortes, A., *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21, 1817 - 1820.
48. Salgueiro, D. A. L., Duarte, V. C. M., Sousa, C. E. A., Alves, M. J., Gil Fortes, A., *Synlett* **2012**, 1765 - 1768.
49. Duarte, V. C. M., Alves, M. J., Faustino, H., Gil Fortes, A., Micaelo, N., *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, 24, 1063 - 1068.
50. Chapman, T. M.; Courtney, S. M.; Hay, P.; Davis, B. G.; *Chemistry* **2003**, 9 (14), 3397 - 3414.

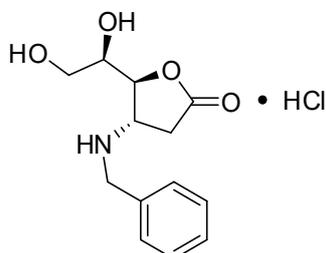
51. a) Weng, S.; Spiro, R. G.; *Arch. Biochem. Biophys.* **1996**, *325*, 113 - 123; b) Fiaux, H.; Kuntz, D.A.; Hoffman D.; Janzer, R.C.; Gerber-Lemaire S.; Rose, D. R.; Juillerat-Jeanneret, L.; *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 7337 - 7346.
52. Wittig, G.; Schöllkopf, U.; *Chemische Berichte* **1954**, *87* (9), 1318.
53. Seo, H. A., Cho, Y. H., Lee, Y. S., Cheon, C. H., *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 11993 - 11998.
54. a) Noro, J. M.; *Synthesis of polyhydroxylated compounds from Derythrose. Enzymatic inhibition studies.*, Tese de Mestrado em Química Medicinal, Universidade do Minho **2015**; b) Noro, J. M, trabalho não publicado; c) Fernandes, M. C. S.;  *$\delta$ -lactamas quirais polihidroxiladas derivadas da D-eritrose*, Projeto de laboratórios 1, Mestrado em Química Medicinal, Universidade do Minho **2015/2016**; d) Freitas, D. S.; *Síntese de  $\delta$ -lactamas polihidroxiladas e sua encapsulação em lipossomas*, Projeto de laboratórios 1, Mestrado em Química Medicinal, Universidade do Minho **2015/2016**.
55. LeGoff, E.; *J. Org. Chem.* **1964**, *29* (7), 2048 - 2050.
56. Malle, B. M., Lundt, I., Wrodnigg, T. M., *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *6*, 1779 - 1786.
57. Wada, M., Sakurai, Y., Akiba K., *Tetrahedron Letters* **1984**, *25* (10), 1083 - 1084.



# **ANEXOS**



## Anexo A - Estrutura de Raio X do compost 104d



114d

### checkCIF/PLATON report

Structure factors have been supplied for datablock(s) 17ALE001

THIS REPORT IS FOR GUIDANCE ONLY. IF USED AS PART OF A REVIEW PROCEDURE FOR PUBLICATION, IT SHOULD NOT REPLACE THE EXPERTISE OF AN EXPERIENCED CRYSTALLOGRAPHIC REFEREE.

No syntax errors found. CIF dictionary Interpreting this report

### Datablock: 17ALE001

---

Bond precision:	C-C = 0.0086 Å	Wavelength=0.71073	
Cell:	a=5.4859 (2)	b=7.6978 (2)	c=16.1908 (5)
	alpha=78.393 (2)	beta=80.255 (2)	gamma=87.923 (2)
Temperature:	100 K		
	Calculated	Reported	
Volume	660.08 (4)	660.08 (4)	
Space group	P 1	P 1	
Hall group	P 1	P 1	
Moiety formula	C13 H18 N O4, Cl	C13 H18 N O4, Cl	
Sum formula	C13 H18 Cl N O4	C13 H18 Cl N O4	
Mr	287.73	287.73	
Dx, g cm <sup>-3</sup>	1.448	1.448	
Z	2	2	
Mu (mm <sup>-1</sup> )	0.299	0.299	
F000	304.0	304.0	
F000'	304.44		
h, k, lmax	6, 9, 20	6, 9, 20	
Nref	5414 [ 2707 ]	7504	
Tmin, Tmax	0.931, 0.991	0.860, 0.990	
Tmin'	0.861		
Correction method=	# Reported T Limits: Tmin=0.860 Tmax=0.990		
AbsCorr =	MULTI-SCAN		
Data completeness=	2.77/1.39	Theta(max)= 26.390	
R(reflections)=	0.0434 ( 6305)	wR2(reflections)= 0.0969 ( 7504)	
S =	1.036	Npar= 348	

---

The following ALERTS were generated. Each ALERT has the format  
**test-name\_ALERT\_alert-type\_alert-level.**  
Click on the hyperlinks for more details of the test.

---

**Alert level C**

PLAT340_ALERT_3_C	Low Bond Precision on C-C Bonds .....	0.00858	Ang.
PLAT911_ALERT_3_C	Missing # FCF Refl Between THmin & STh/L= 0.600		5 Report

---

**Alert level G**

PLAT007_ALERT_5_G	Number of Unrefined Donor-H Atoms .....		8 Report
PLAT066_ALERT_1_G	Predicted and Reported Tmin&Tmax Range Identical		? Check
PLAT154_ALERT_1_G	The s.u.'s on the Cell Angles are Equal ..(Note)	0.002	Degree
PLAT791_ALERT_4_G	The Model has Chirality at C4 (Chiral SPGR)		S Verify
PLAT791_ALERT_4_G	The Model has Chirality at C5 (Chiral SPGR)		S Verify
PLAT791_ALERT_4_G	The Model has Chirality at C15 (Chiral SPGR)		R Verify
PLAT791_ALERT_4_G	The Model has Chirality at C24 (Chiral SPGR)		S Verify
PLAT791_ALERT_4_G	The Model has Chirality at C25 (Chiral SPGR)		S Verify
PLAT791_ALERT_4_G	The Model has Chirality at C35 (Chiral SPGR)		R Verify
PLAT870_ALERT_4_G	ALERTS Related to Twinning Effects Suppressed ..		! Info
PLAT912_ALERT_4_G	Missing # of FCF Reflections Above STh/L= 0.600		3 Note
PLAT916_ALERT_2_G	Hooft y and Flack x Parameter values differ by .	0.33	Check
PLAT931_ALERT_5_G	Found Twin Law ( 0 1 1)[ ] Estimated BASF	0.49	Check
PLAT933_ALERT_2_G	Number of OMIT Records in Embedded .res File ...		1 Note

---

0 **ALERT level A** = Most likely a serious problem - resolve or explain  
0 **ALERT level B** = A potentially serious problem, consider carefully  
2 **ALERT level C** = Check. Ensure it is not caused by an omission or oversight  
14 **ALERT level G** = General information/check it is not something unexpected

2 **ALERT type 1** CIF construction/syntax error, inconsistent or missing data  
2 **ALERT type 2** Indicator that the structure model may be wrong or deficient  
2 **ALERT type 3** Indicator that the structure quality may be low  
8 **ALERT type 4** Improvement, methodology, query or suggestion  
2 **ALERT type 5** Informative message, check

---

It is advisable to attempt to resolve as many as possible of the alerts in all categories. Often the minor alerts point to easily fixed oversights, errors and omissions in your CIF or refinement strategy, so attention to these fine details can be worthwhile. In order to resolve some of the more serious problems it may be necessary to carry out additional measurements or structure refinements. However, the purpose of your study may justify the reported deviations and the more serious of these should normally be commented upon in the discussion or experimental section of a paper or in the "special\_details" fields of the CIF. checkCIF was carefully designed to identify outliers and unusual parameters, but every test has its limitations and alerts that are not important in a particular case may appear. Conversely, the absence of alerts does not guarantee there are no aspects of the results needing attention. It is up to the individual to critically assess their own results and, if necessary, seek expert advice.

#### Publication of your CIF in IUCr journals

A basic structural check has been run on your CIF. These basic checks will be run on all CIFs submitted for publication in IUCr journals (*Acta Crystallographica*, *Journal of Applied Crystallography*, *Journal of Synchrotron Radiation*); however, if you intend to submit to *Acta Crystallographica Section C* or *E* or *IUCrData*, you should make sure that full publication checks are run on the final version of your CIF prior to submission.

#### Publication of your CIF in other journals

Please refer to the *Notes for Authors* of the relevant journal for any special instructions relating to CIF submission.

---

PLATON version of 27/03/2017; check.def file version of 24/03/2017

