

**Universidade do Minho**

Escola de Ciências

António Manuel Pereira Ribeiro

**Reações 1,3-Dipolares entre uma Lactona  $\alpha,\beta$ -  
Insaturada Contendo um Sintão de D-Eritrose,  
com Vários 1,3-Dipolos. Estudos de Seletividade**

Mestrado em Química Medicinal

Trabalho realizado sobre a orientação de  
Maria José da Chão Alves

Julho de 2013

É AUTORIZADA APENAS A CONSULTA DESTA TESE PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO,  
MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.

\_\_\_\_\_

António Manuel Pereira Ribeiro





# Agradecimentos

Queria agradecer a todos os que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho.

Em primeiro lugar agradeço a minha orientadora, Prof. Doutora Maria José Alves, pela oportunidade de ser seu orientando e por toda atenção a mim dedicada e por todos conselhos dados a longo deste trabalho, que se revelaram sempre bastante pertinentes.

Ao Prof. Doutor António Gil Fortes, também pela atenção prestada e pelas sugestões dadas na execução prática.

À Dr. Elisa Pinto e Dr. Vânia pelo bom trabalho efetuado na obtenção dos espetros de ressonância nuclear e da análise elementar.

À Universidade do Minho, em particular ao departamento de Química, por me acolher e disponibilizar os seus meios para a realização deste trabalho.

A todos os colegas do laboratório, em especial a Cristina pelo acompanhamento prático, na fase inicial e a Raquel pela amizade e atenção prestadas em momentos menos bons da minha vida.

A todos os meus amigos que me acompanharam ao longo do tempo deste trabalho, pelos bons momentos que me proporcionaram.

A toda a minha família, pela motivação dada, em especial a minha mãe, por todo o carinho, força e dedicação, sendo de resto a pessoa que mais admiro...

E por fim a ti Joana, que apesar de muitos momentos difíceis, sempre conseguiste proporcionar-me momentos de verdadeira felicidade.

A todos o meu muito obrigado, não só, por contribuírem para minha evolução profissional, mas também na minha evolução pessoal.



# Resumo

Este trabalho teve como objetivo testar a seletividade da (2*R*,4*aR*,8*aS*)-2-fenil-4,4*a*-di-hidropirano[3,2-*d*][1,3]dioxin-6(8*aH*)-ona como dipolarófilo em cicloadições 1,3-dipolares com diversos 1,3-dipolos, tais como: óxidos de nitrilo e compostos diazo. Anteriormente a (2*R*,4*aR*,8*aS*)-2-fenil-4,4*a*-di-hidropirano[3,2-*d*][1,3]dioxin-6(8*aH*)-ona, sintetizada a partir da D-glucose, foi usada como dipolarófilo pelo nosso grupo de trabalho em cicloadição com azidas alifáticas. As reações demonstraram ser totalmente *regio*- e *estéreo*-seletivas.

Nos casos estudados dentro do âmbito desta tese as reações provaram ser também completamente *estéreo*-seletivas em termos de seletividade facial. A *regio*-seletividade mostrou ser muito boa com compostos diazo e muito baixa com óxidos de nitrilo. Foram testados vários óxidos de nitrilo portadores de um grupo aromático volumoso, grupo fenilo ou grupo metilo para ver se seria possível aumentar significativamente a *regio*-seletividade, mas tal não aconteceu.





# Abstract

The aim of this study is to evaluate the selectivity of (2*R*,4*aR*,8*aS*)-2-phenyl-4, 4a-dihydropyran[3,2-*d*][1,3]dioxin-6(8*aH*)-one as dipolarophile in 1,3-dipolar cycloadditions with various 1,3-dipoles, such as nitrile oxides and diazo compounds. Previously (2*R*,4*aR*,8*aS*)-2-phenyl-4,4a-dihydropyran[3,2-*d*][1,3]dioxin-6(8*aH*)-one, synthesized from D-glucose was used in our lab as dipolarophile in 1,3-dipolar cycloadditions with aliphatic azides. Those reactions proved to be completely *regio*- and *stereo*-selective.

The reactions studied within the scope of this thesis also proved to be completely *stereo*-selective in terms of facial selectivity. *Regio*-selectivities registered were very good with diazo compounds, and indeed low with nitrile oxides. Several nitrile oxides carrying different groups: bulky aromatic group, phenyl or methyl were used to see if a significant increase of *regio*-selectivity could be obtained, but this it was not the case.



# Abreviaturas e Símbolos

$[\alpha]_D$	rotatividade específica
$\delta$	desvio químico (expresso em ppm)
$\Delta$	temperatura
$\nu_{\max}$	Frequência de onda máximo (expresso em $\text{cm}^{-1}$ )
<b>Ac.</b>	grupo Acetilo
<b>ác. P-TS</b>	ácido <i>p</i> -toluenossulfônico
<b>aq.</b>	Aquoso
<b>Bn</b>	grupo benzilo
<b>Bz</b>	grupo benzuilo
<b>Cbz</b>	grupo carboxibenzilo
<b><math>\text{CDCl}_3</math></b>	clorofórmio deuterado
<b><math>\text{CD}_3\text{OD}</math></b>	metanol deuterado
<b>conc.</b>	concentrado
<b><math>^{13}\text{C-RMN}</math></b>	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono
<b>d</b>	duplete (análise de $^1\text{H-RMN}$ )
<b>DCM</b>	diclorometano
<b>dm</b>	duplo multiplete (análise de $^1\text{H-RMN}$ )
<b>DMSO</b>	dimetil sulfóxido
<b>dt</b>	duplo tripleto
<b><math>\text{D}_2\text{O}</math></b>	água deuterada
<b>eq.</b>	equivalente
<b>Et</b>	grupo etilo
<b>f</b>	sinal fraco (análise de IV)

**HMPT**

**h $\nu$**  sujeito a radiação

**$^1\text{H-RMN}$**  Ressonância Magnética Nuclear de próton

**HRMS** Espectroscopia de massa de alta resolução

**I** sinal intenso (análise de IV)

**IV** infravermelho

**J** constante de acoplamento (expresso em Hertz (Hz))

**LDA** diisopropilamida de lítio

**lit.** literatura

**m** multiplete (análise de  $^1\text{H-RMN}$ )

**M** mol/dm<sup>-3</sup>

**Me** grupo metilo

**Ms** grupo mesilo

**Nuc** nucleófilo

**p.f.** ponto de fusão

**Ph** grupo fenilo

**ppm** partes por milhão

**s** singlete (análise de  $^1\text{H-RMN}$ )

**sl** singlete largo (análise de  $^1\text{H-RMN}$ )

**t** tripleto (análise de  $^1\text{H-RMN}$ )

**ta** tripleto aparente (análise de  $^1\text{H-RMN}$ )

**t.a.** temperatura ambiente

**Tf** grupo triflato

**TFA** ácido trifluoacético

**THF** tetra-hidrafurano

<b>TLC</b>	cromatografía em placa de camada fina
<b>Ts</b>	grupo tosilo
<b>UV</b>	ultra violeta



# Índice

1	Introdução .....	19
1.1	Aza-açúcares: importância farmacológica.....	21
1.2	Generalidades sobre a cicloadição 1,3-dipolar .....	22
1.2.1	Reatividade da combinação dipolo/dipolarófilo .....	23
1.2.2	Cicloadição 1,3-dipolar na síntese de precursores de aza-açúcares.....	25
2	Discussão de resultados.....	39
2.1	Introdução.....	41
2.2	Síntese da (2 <i>R</i> ,4 <i>aR</i> ,8 <i>aS</i> )-2-fenil-4,4 <i>a</i> -di-hidropirano[3,2- <i>d</i> ][1,3]dioxin-6(8 <i>aH</i> )-ona .....	44
2.2.1	Síntese do aldeído <b>3</b> .....	44
2.2.2	Síntese do éster $\alpha,\beta$ -insaturado <b>7</b> .....	45
2.2.3	Síntese da lactona <b>2</b> .....	45
2.3	Síntese dos 1,3-dipolos.....	46
2.3.1	Óxidos de nitrilo .....	46
2.3.2	Compostos diazo .....	47
2.4	Cicloadições 1,3-dipolares .....	48
2.4.1	Com óxidos de nitrilo .....	48
2.4.2	Com compostos diazo .....	55
2.5	Conclusões e perspectivas futuras.....	62
3	Parte experimental .....	65
3.1	Procedimentos gerais .....	67
3.2	Síntese do composto <b>2</b> (dipolarófilo <b>2</b> ) .....	69
3.2.1	Proteção da D-glucose .....	69
3.2.2	Clivagem oxidativa com NaIO <sub>4</sub> (síntese do aldeído <b>1</b> ).....	70
3.2.3	Síntese do éster $\alpha,\beta$ -insaturado <b>7</b> .....	71
3.2.4	Reação intramolecular de formação de lactona <b>2</b> .....	72
3.3	Cicloadições 1,3-dipolares entre o dipolarófilo <b>2</b> com os óxidos de nitrilo <b>8</b> .....	73
3.3.1	Síntese dos cicloadutos <b>16a</b> e <b>17a</b> .....	73
3.3.2	Síntese dos cicloadutos <b>16b</b> e <b>17b</b> .....	76
3.3.3	Síntese dos cicloadutos <b>16c</b> e <b>17c</b> .....	78

3.4	Cicloadições 1,3-dipolares entre o dipolarófilo <b>2</b> com os compostos diazo <b>13</b> .....	80
3.4.1	Síntese dos compostos <b>18b</b> e <b>19b</b> .....	80
3.4.2	Síntese dos cicloadutos <b>18b</b> e <b>19b</b> .....	82
	Bibliografia .....	85
	Anexos .....	89
	Composto <b>16a</b> .....	93
	Composto <b>16b</b> .....	95
	Composto <b>17a</b> .....	97
	Composto <b>17b</b> .....	99
	Composto <b>17c</b> .....	102
	Composto <b>18a</b> .....	104
	Composto <b>18b</b> .....	106
	Composto <b>19b</b> .....	108







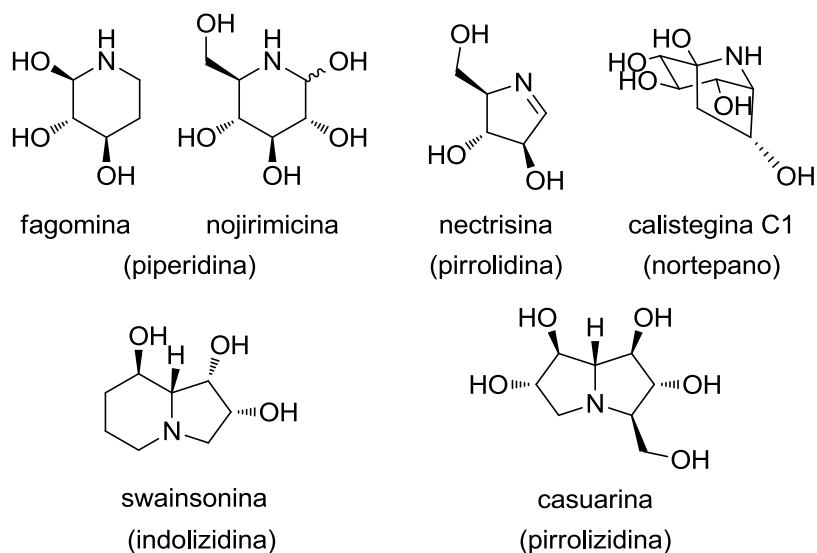
# **Capitulo 1**

## **1 Introdução**



## 1.1 Aza-açúcares: importância farmacológica

Os aza-açúcares (ou imino-açúcares) são miméticos de açúcares em que o oxigênio do heterociclo é substituído por nitrogênio. Pertencem à classe química dos alcalóides. Na figura 1 estão indicados seis tipos de alcalóides que são imino-açúcares.



**Figura 1:** Exemplos de seis famílias de alcalóides que são iminoaçúcares

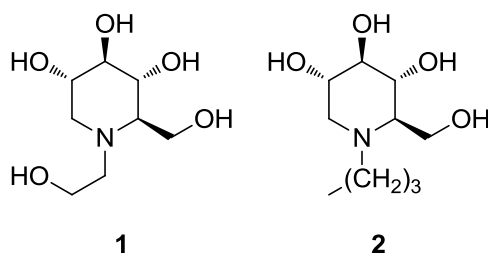
Estes compostos foram inicialmente extraídos a partir de culturas de bactérias, como é o caso da nojirimicina a partir da fermentação de uma espécie de *Streptomyces*, e posteriormente foram descobertos em grande escala em plantas. Ou a swainsonina que foi extraída a partir da *Swainsona canescens*.

Este grupo de compostos tem uma grande importância farmacológica, devido a sua interação com várias glucosidases. Por exemplo, a nojirimicina (figura 1) e derivados provaram ter um efeito antibiótico devido a inibição de várias glucosidases, incluindo algumas que intervêm no processo de síntese de glicoproteínas.

Hoje em dia há dois fármacos que são imino-açúcares: o *Miglitol*, Glyset® **1**<sup>[1]</sup> e *Miglustat*, Zavesca® **2**<sup>[2]</sup> (Figura 2). O *Miglitol* (*N*-2-hidroxi-etil-1-desoxinojirimicina), usado no tratamento da diabetes tipo II, atua como inibidor de  $\alpha$ -glucosidases que estão presentes nas paredes intestinais, impedindo que estas hidrolisem oligo- e polissacarídeos a unidades de glicose, evitando assim que a glicose seja absorvida, e os níveis de açúcar no sangue subam. No caso do *Miglustat* (*N*-

## Capítulo 1 – Introdução

butil-1-desoxinojirimicina) atua como inibidor da glucosilceramida transferase, sendo utilizado no tratamento várias doenças do foro metabólico, tais como a doença de Gaucher.

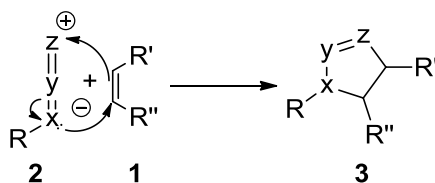


**Figura 2:** Estruturas do *Migitol* (**1**) e do *Miglustat* (**2**)

Mas o uso farmacológico de aza-açúcares pode ser estendido ao tratamento de doenças como a hepatite, cancro, SIDA, ou até na gripe.<sup>[1]</sup>

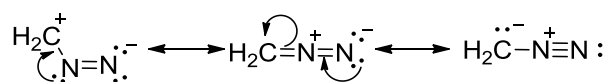
## 1.2 Generalidades sobre a cicloadição 1,3-dipolar

A cicloadição 1,3-dipolar ou de Huisgen consiste na reação pericíclica de um dipolarófilo **1** a um composto 1,3-dipolar **2**, sendo o produto **3**, um anel heterocíclico de cinco membros, conforme exemplificado no esquema 1.



**Esquema 1:** Cicloadição 1,3-dipolar entre um alceno (dipolarófilo) e um 1,3-dipolo.

Uma espécie 1,3-dipolar é caracterizada por ter um sistema de quatro elétrons  $\pi$  deslocalizados por três átomos ligados entre si, em que pelo menos o átomo central é um heteroátomo. O nome 1,3-dipolo deriva do facto de que não se conseguir representar uma única estrutura de ressonância sem evidenciar cargas formais, como se pode verificar no exemplo do esquema 2. As posições terminais 1 e 3 podem ser quer nucleofílicas quer eletrofílicas.

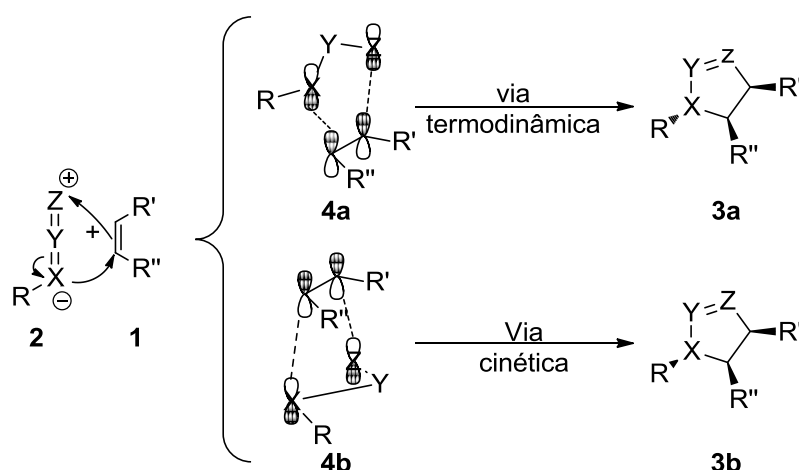


**Esquema 2:** Representação das estruturas de ressonância do diazometano.

O dipolarófilo terá que conter grupos funcionais insaturados, tais como alcenos ou alcinos, mas também poderão ser grupos carbonilo, nitrilo ou imina.

### 1.2.1 Reatividade da combinação dipolo/dipolarófilo

Tal como a reação Diel-Alder, a cicloadição 1,3-dipolar também segue um mecanismo do tipo  $[2\pi_s+4\pi_s]$ , em que dois elétrons  $\pi$  do dipolarófilo e quatro elétrons  $\pi$  (mas neste caso dispersos por apenas três átomos) do composto 1,3-dipolo interagem entre si de forma concertada passando por um intermediário cíclico. As interações são suprafaciais, o que significa que os grupos substituintes dos reagentes mantêm no produto as posições relativas que tinham entre si nos reagentes, e que os centros quirais pré-existentes se mantêm inalterados. À primeira vista este facto podia levar a crer que o resultado destas reações seria uma mistura equimolar de isómeros **3a** e **3b** (esquema 3), mas tal não acontece habitualmente. As interações *endo* e *exo* entre o dipolo e dipolarófilo para a formação do intermediário **4a/4b** estão associadas a fatores termodinâmicos ou cinéticos mais ou menos favoráveis. A interação menos energética (termodinâmica favorável) leva à formação do produto **3a** (produto *exo*), e a interação cinética mais favorável dá origem ao isómero **3b** (produto *endo*). Esta característica permite, em alguns casos, que controlando a temperatura se possa fazer evoluir reação no sentido da obtenção do produto cinético ou termodinâmico, e manipular a seletividade da reação. O esquema 3 mostra duas interações possíveis entre as orbitais dos dois reagentes que conduz a dois tipos de configurações nos produtos: o produto resultante da interação *endo* e o produto da interação *exo*.

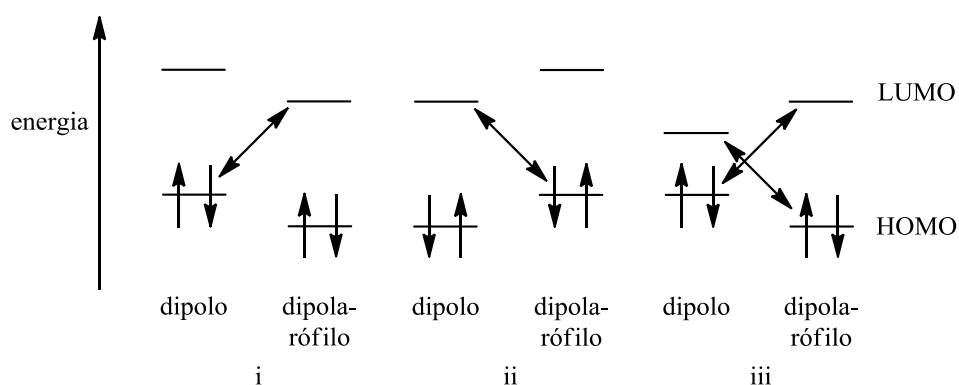


**Esquema 3:** Estados de transição *endo* / *exo* entre o dipolarófilo e o 1,3-dipolo.

## Capítulo 1 – Introdução

No entanto este tipo de seletividade não é a única. O dipolarófilo **1** poderá ser atacado pelo 1,3-dipolo **2**, por ambas as faces ou preferencialmente/exclusivamente por uma face. Este tipo de seletividade diz-se facial e dá origem a dois enantiómeros em igual proporção ou seja a misturas racémicas, a menos que centros quirais presentes em algum dos reagentes dificultando a interação entre os reagentes por uma das faces.

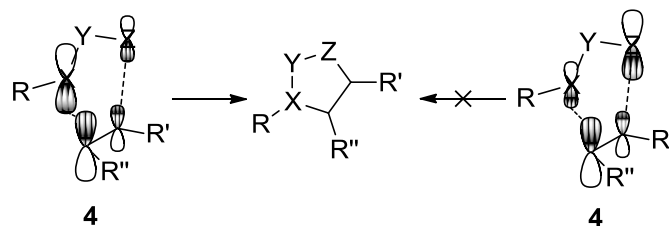
Para além do controlo da *estéreo*-seletividade, há que ter em conta a *regio*-seletividade destas reações. Aqui os efeitos eletrónicos são determinantes para a evolução da reação e do produto que se vai obter. Assim sendo, as energias das orbitais de fronteira dos reagentes de partida e os respetivos coeficientes das orbitais é que vão determinar o /os produtos que se formam. A interação entre reagentes dá-se sempre entre a orbital HOMO de um dos reagentes e a orbital LUMO do outro. A interação favorável é aquela que apresenta menor diferença de energia entre as orbitais de fronteira dos dois reagentes, conforme apresentado na figura 3.



**Figura 3:** Representação de 3 situações energéticas dipolo/dipolarófilo que mostram como as orbitais de fronteira influenciam a progressão da reação 1,3-dipolar.

Para se perceber o efeito das orbitais que interagem entre si na seletividade da cicloadição tem de se ter em conta não só a menor diferença energética entre as orbitais HOMO / LUMO dos dois reagentes conforme se explica na figura 3, mas também a semelhança dos coeficientes eletrónicos associados a essas orbitais. O intermediário **4** resulta da maior sobreposição entre as orbitais dos dois reagentes, o que implica uma semelhança de coeficientes eletrónicos entre ambos, conforme se mostra no esquema 4.





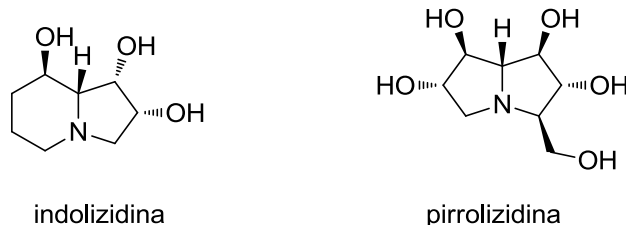
**Esquema 4:** Influência dos coeficientes das orbitais no controle da seletividade das reações.

## 1.2.2 Cicloadição 1,3-dipolar na síntese de precursores de aza-açúcares

Quando se pensa na síntese de aza-açúcares como miméticos de açúcares tem de se ter em conta a sua estereoquímica, dado que ela é determinante na atividade farmacológica dos compostos. É por isso relevante saber se a metodologia, neste caso as cicloadições 1,3-dipolares é seletiva.

### 1.2.2.1 Uso de nitronas como 1,3-dipolos

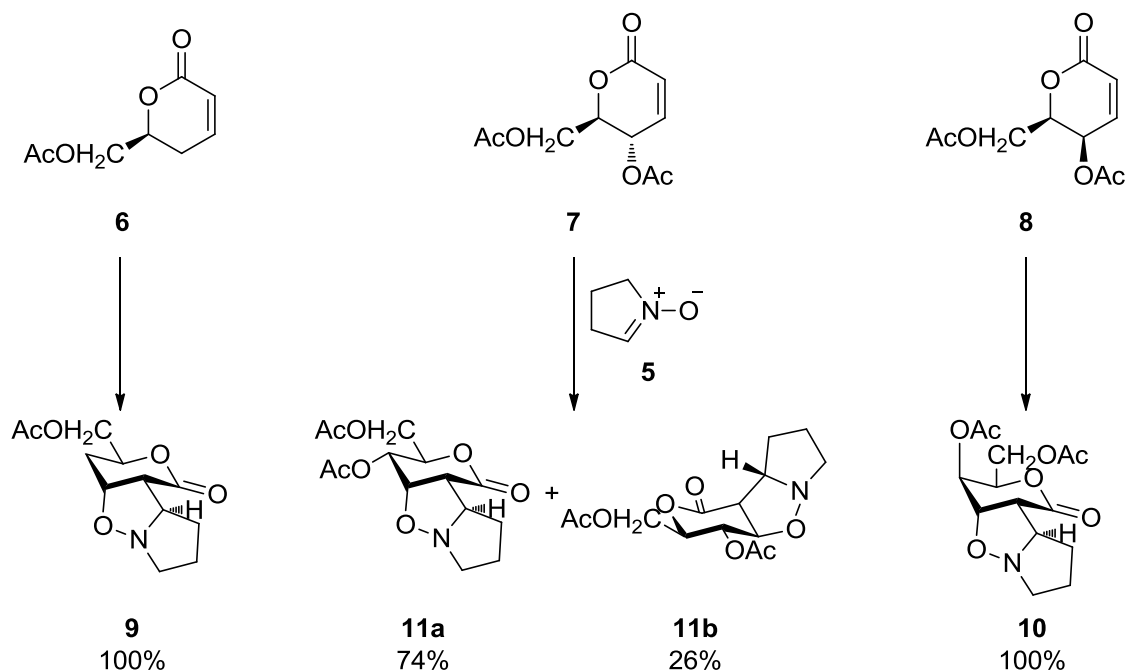
Reações 1,3-dipolares entre dipolarófilos derivados de açúcares e nitronas têm sido usadas na síntese de aza-açúcares com o esqueleto de indolizidinas e pirrolizidinas, (figura 4) como se pode observar no trabalho realizado por K. Paśniczek<sup>[3]</sup> e colaboradores.



**Figura 4**

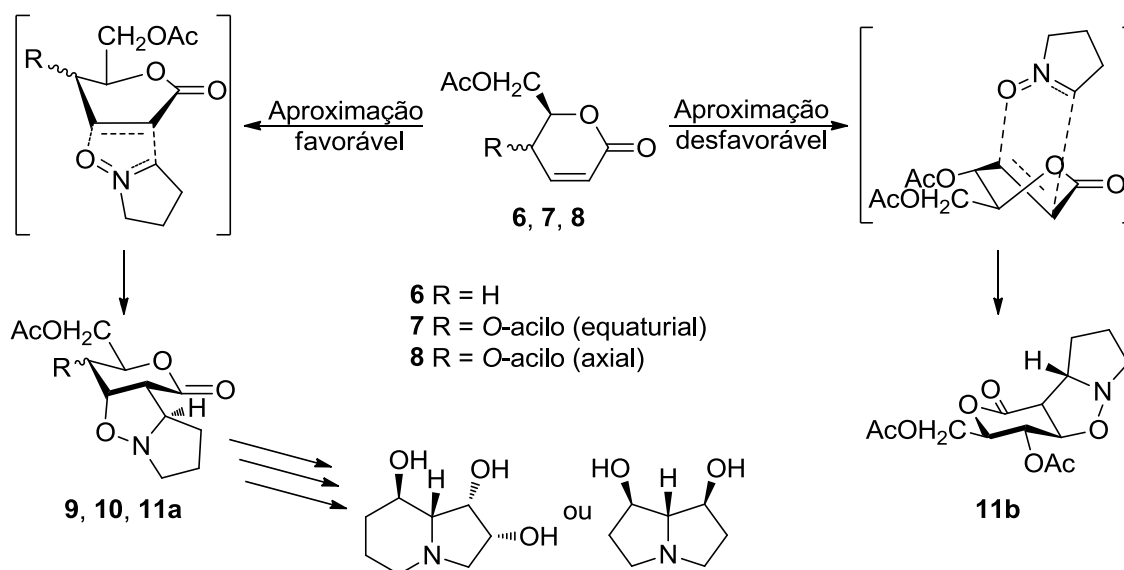
O esquema 5 representa as cicloadições 1,3-dipolares da nitrona aquiral **5** com as lactonas com a estereoquímica D-glicero **6**, D-eritro **7** e D-treo **8**.

## Capítulo 1 – Introdução



**Esquema 5**

As cicloadições da nitrona aquiral **5** à lactonas derivadas de açúcares com as configurações D-glicero **6**, e D-treo **8** dão origem apenas a um diastereómero proveniente da adição facial menos impedida. Os produtos **9** e **10** são obtidos com 81 % e 86 % de rendimento respetivamente e total seletividade. No caso da reação da lactona com configuração D-eritro, **7**, a seletividade foi reduzida tendo sido obtidos dois diastereómeros (**11a** e **11b**) na razão 4,2/1, sendo o rendimento igualmente elevado (83 %). No esquema abaixo representa-se a aproximação que dá origem aos dois diastereómeros.

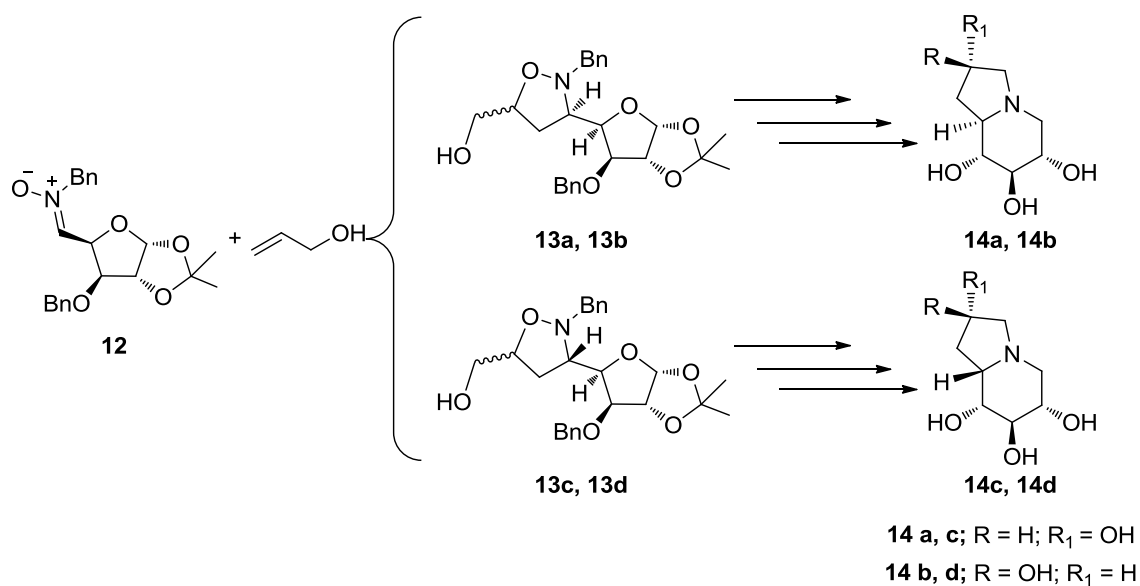


**Esquema 6:** Aproximação facial favorável vs desfavorável entre as lactonas **6**, **7** e **8** e a nitrona **5**.

No caso da reação com a lactona D-eritro **7** (R = O-acetilo) o fator responsável pela diminuição da seletividade deve ser a posição equatorial do grupo 4-O-acetilo que interfere negativamente na aproximação que leva à formação do composto principal.

Os compostos resultantes da cicloadição após hidrogenólise da ligação N-O podem ser transformados nos aza-açúcares referidos acima e representados na figura 4.

N. S. Karanjule<sup>[4]</sup> e o seu grupo de trabalho obtiveram indolizidinas a partir da nitrona **12**, derivada da D-glucose, e o álcool alílico. Formaram-se os 4 estereoisómeros possíveis: **13a-d** com os rendimentos de 49 % (a), 7 % (b), 17 % (c) e 14% (d) (esquema 7). Esta metodologia, apesar de apresentar um bom rendimento (87 % de rendimento total) e de ser totalmente *regio*-seletiva, revelou-se pouco *estéreo*-seletiva, mesmo após variar algumas condições experimentais tais como a temperatura, solvente, quantidade estequiométrica dos reagentes e o recurso a ácidos de Lewis como catalisadores.



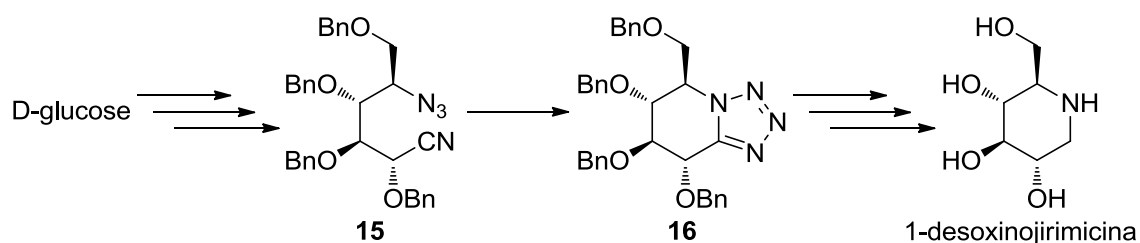
**Esquema 7:** Cicloadição 1,3-dipolar entre o 1,3-dieno **12** e o álcool alílico na síntese de indolizidinas.

Cada isômero **13** dá origem à indolizidina **14** após vários passos sintéticos (esquema 7).

### 1.2.2.2 Uso de azidas como 1,3-dipolos

As azidas têm sido também uma aposta como 1,3-dipolos, sendo utilizados para a síntese de precursores de derivados de nojirimicina, e outros alcalóides similares.

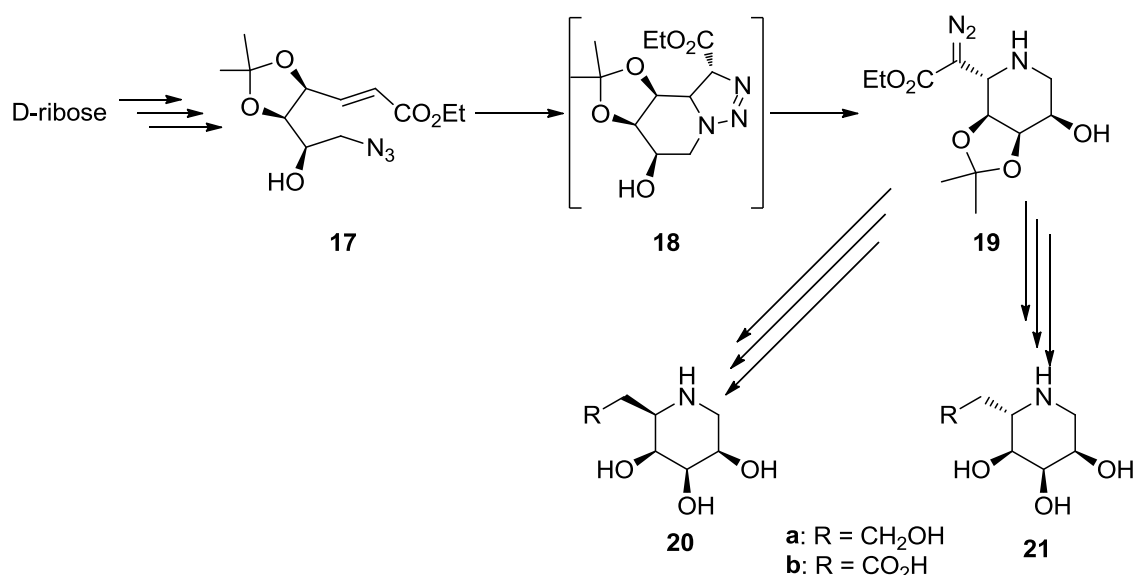
Um método inovador do grupo Visella<sup>[5]</sup> consiste na cicloadição intramolecular entre uma azida e um grupo nitrilo, previamente acoplados a um derivado de D-glucose (**15**). A cicloadição deu origem ao tetrazol **16**. Após a desproteção e clivagem do anel de tetrazol obtém-se a 1-desoxinojirimicina como produto final, conforme esquema 8. Para além da 1-desoxinojirimicina este método revelou-se promissor na síntese de outros desoxiaçúcares. A configuração depende apenas dos açúcares precursores utilizados.



**Esquema 8:** Reação 1,3-dipolar (intramolecular) na síntese do tetrazol **16**, precursor da 1-desoxinojirimicina.

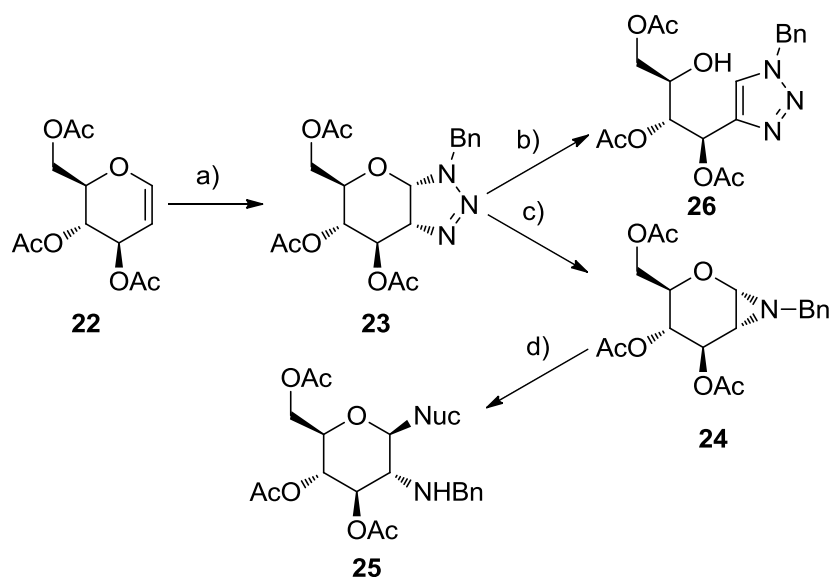
Também se pode observar uma estratégia similar no trabalho de Herdeis e Schiffer<sup>[6]</sup>. Estes autores partem da D-ribose, geram o composto **17**, que funciona como dipolarófilo através

do éster  $\alpha,\beta$ -insaturado e de dipolo 1,3 pelo grupo azido (esquema 9). Trata-se também de uma reação intramolecular. O produto primário da cicloadição (triazolina **18**) não se consegue isolar, mas apenas o seu derivado diazoamina **19**. A diazoamina **19** é posteriormente utilizada para preparar os azaçúcares D-homo-1-desoxiazatalose, **20a**, e D-homo-1-desoxiazalose, **21a**, e seus derivados ácido carboxílico **20b** e **21b**.



**Esquema 9:** Cicloadição 1,3-dipolar entre um grupo azido e um dupla ligação eletrodeficiente contidas na mesma molécula.

No trabalho de Russell S. D. e Nathaniel S. F.<sup>[7]</sup> é proposta um novo método de síntese de aminoglicosídeos derivados da D-glucose com o grupo amina ligado a C-2. Os autores verificaram que açúcares derivados da D-glucose possuindo grupos protetores eletro retiradores sofrem reações de cicloadição com azidas ricas em elétrões, originando aziridinas semi estáveis que reagem com nucleófilos para formar aminoglicosídeos. Assim a cicloadição entre o composto **22**, derivado da D-glucose, e a benzilazida origina o cicloaduto **23** com um rendimento de 86 % e com total *regio*- e *estéreo*-seletividade. O cicloaduto **23** por sua vez, é submetido a um processo de fotólise dando origem a aziridina **24**, que após reação com um nucleófilo forma o composto **25**, o aza-açúcar pretendido. Contudo a escolha do solvente, onde ocorre a cicloadição, mostrou-se muito importante. Quando a cicloadição se realizou em trimetil- ou trietortoformiato a temperatura elevada foi possível isolar o composto **23** com bons rendimentos, sendo isolados após pouca ou nenhuma purificação. No entanto na presença de outros solventes, a triazolona **23** sofre eliminação formando o correspondente triazole **26** (esquema 10).



**Esquema 10:** Síntese de 2-amino-açúcares: a)  $\text{BnN}_3$ ,  $\text{CH}(\text{OMe})_3$  86 %; b) catálise ácida ou básica; c)  $h\nu$ , acetona; d) 2-3 eq. de  $\text{NucH}$ , 0.2 eq.  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ , THF, 88-98 % a partir de **23**.

### 1.2.2.3 Uso de óxidos de nitrilo como 1,3-dipolos

Uma outra abordagem para a síntese de miméticos de açúcares, baseia-se no recurso a óxidos de nitrilo em cicloadições 1,3-dipolares. Os dipolos são geralmente sintetizados *in situ* a partir da respectiva oxima ou de um composto possuidor de um grupo nitro correspondente (esquema 11). Este tipo de dipolo é muito utilizado na síntese de anéis de isoxazolininas fundidos a outros anéis de diferentes tamanhos, mas também na síntese de precursores de C-dissacarídeos, aminoaçúcares, derivados de nojirimicinas, aminociclopentatióis, ciclofelitois, entre outros.<sup>[8]</sup>



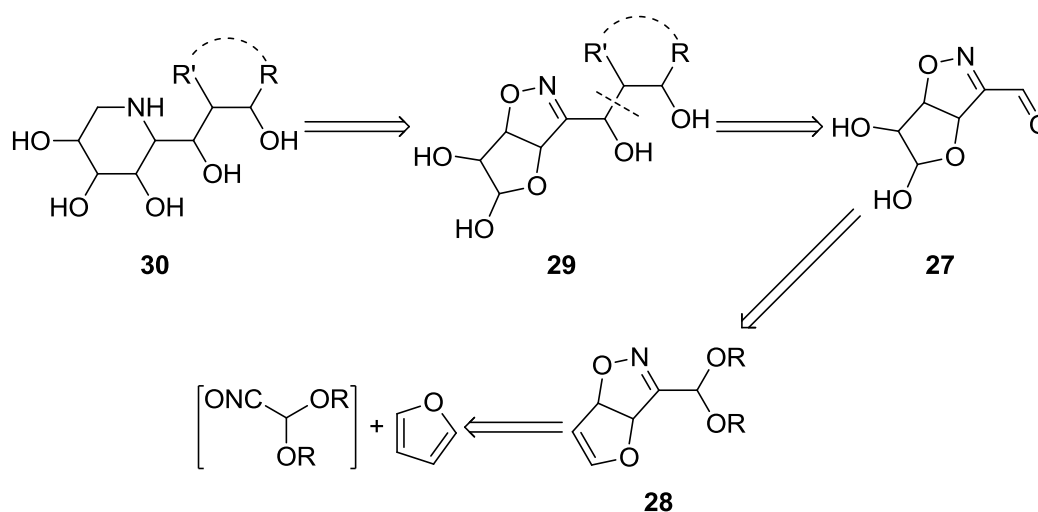
**Esquema 11:** Dois métodos de preparação de óxidos de nitrilo *in situ*.

Os anéis de isoxazolinina resultantes da cicloadição com óxidos de nitrilo são particularmente interessantes devido à possibilidade de clivagem da ligação N-O de forma seletiva por simples hidrogenólise, como se pode verificar nos exemplos que vêm a seguir.

Vogel e colaboradores<sup>[9]</sup> descreveram a síntese de derivados de (+)- e (-)-1-desoxinojirimicina das séries *gluco* e *ido*, usando como precursores furanoisoxazolininas

opticamente ativas possuindo uma função aldeído na posição 3 (compostos do tipo **27**, esquema 12).

A síntese de aldeídos do tipo **27** é efetuada através da cicloadição de óxidos de nitrilo a furano, formando-se o cicloaduto **28**. Em seguida procede-se à di-hidroxilação da dupla ligação e à separação da mistura racémica para formar o composto **27** (esquema 12). O precursor **29** é sujeito a condições de redução, seguida de ciclização levando à formação de amino-açúcares, amino- e imino-polióis do tipo **30**.



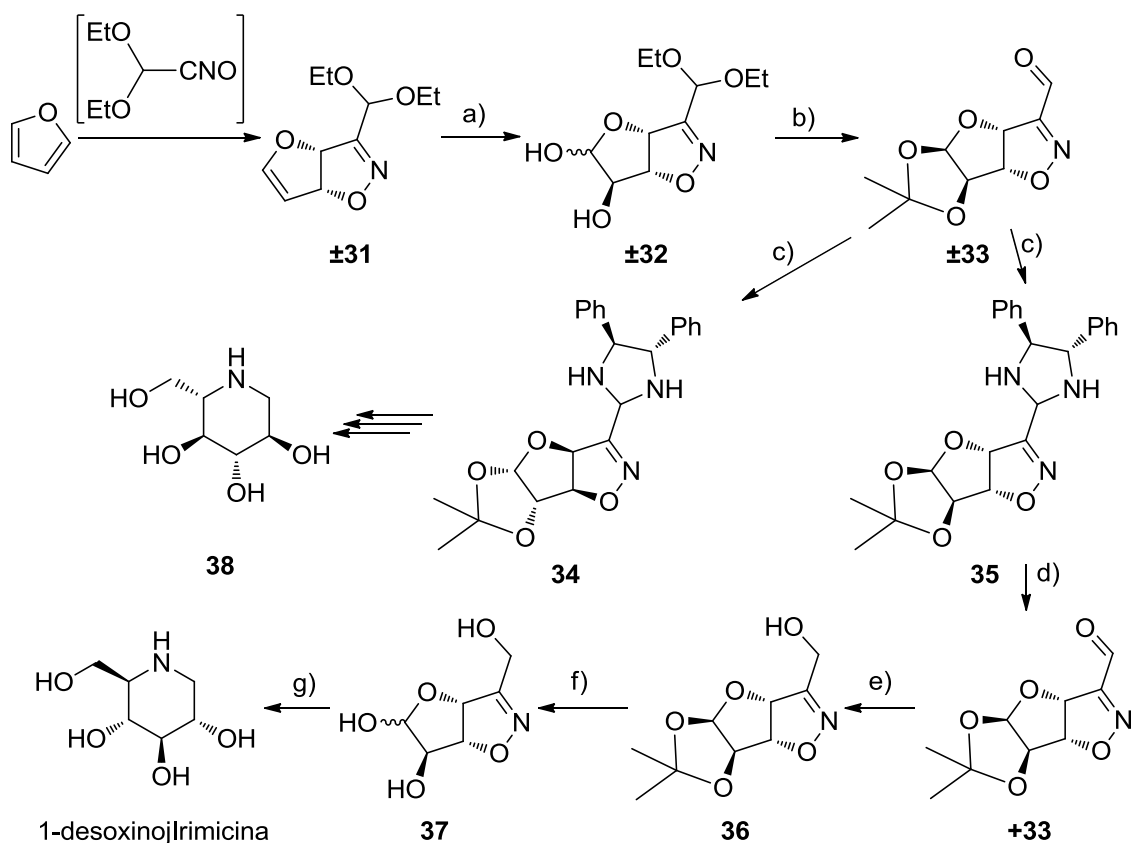
**Esquema 12:** Retrossíntese de desoxipiperidinas a partir do furano.

A atribuição da configuração absoluta do composto **27** e das hidroxipiperidinas correspondentes implica a conversão do composto **27** numa série de 1,5-didesoxi-1,5-imino-hexatióis **30**, resultando num método eficiente para a síntese dos enantiómeros de 1-desoxinojirimicina ((+)- da série *gluco*) e do correspondente 5-epímero ((-)- da série *ido*).

Como exemplo a (+)-1-desoxinojirimicina foi preparada de acordo com o esquema 12, usando como precursor a isoxozolina racémica  $\pm$ **31**, obtida a partir da cicloadição entre o 2-nitroetanal dietil acetal e o furano ( $\eta = 75\%$ ). A di-hidroxilação de  $\pm$ **31**, levou à formação dos anómeros 6-*exo*  $\pm$ **32** ( $\eta = 88\%$ ) na razão de 3 : 1. O composto  $\pm$ **32** foi sujeito à transacetilação com formação do aldeído racémico  $\pm$ **33** ( $\eta = 92\%$ ). O composto  $\pm$ **33** foi tratado com (-)-(1*S*,2*S*)-difeniletanidiamida, formando-se as correspondentes imidazolininas **34** ( $\eta = 40\%$ ) e **35** ( $\eta = 45\%$ ), as quais foram separadas por cristalização / cromatografia. Os aldeídos correspondentes (-)-**33** e (+)-**33** foram obtidos por hidrólise ácida seletiva. A redução do aldeído (+)-**33** originou o

## Capítulo 1 – Introdução

álcool **36** que após desproteção do diol vicinal com TFA/água originou o composto **37**. O composto **37** foi finalmente sujeito a hidrogenação catalítica na presença de Pd/C, formando (+)-1-desoxinojirimicina. Seguindo o mesmo processo a partir a imidazolina **34**, obteve-se a azaçúcar enantiômero da 1-desoxinojirimicina (**38**) (esquema 13).

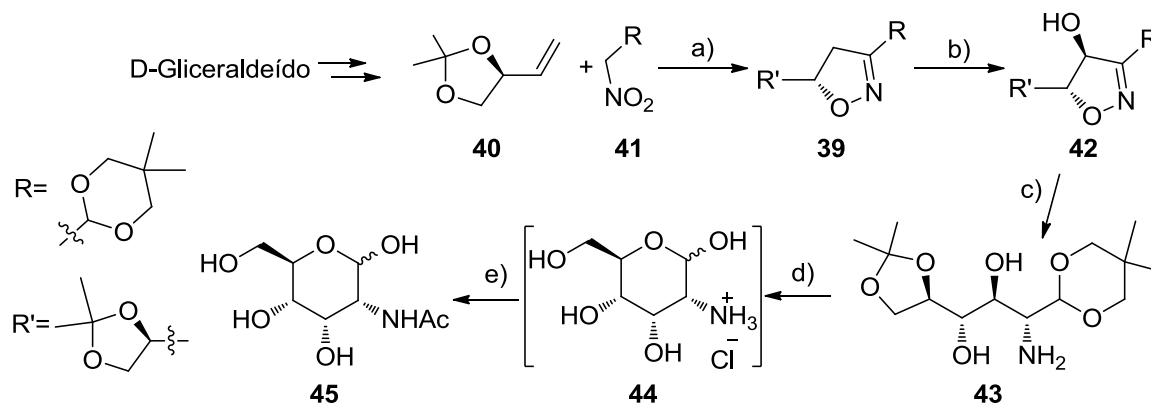


**Esquema 13:** Síntese de 1-desoxinojirimicina e do seu enantiômero a partir do furano: a) OsO<sub>4</sub>, NMO, acetona/água 4:1, 60 °C, 88 %; b) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (conc.), acetona anidra, CaSO<sub>4</sub>, 25 °C, 92 % c) (-)-(1*S*,2*S*)-difeniletanodiamina, Et<sub>2</sub>O, crivos moleculares 4 Å, 25 °C, 45 % para **35**, 40 % para **34**; d) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 1M, Et<sub>2</sub>O, 25 °C, 97 % e) NaBH<sub>4</sub>, MeOH 5 °C, 90 % f) TFA/H<sub>2</sub>O 8:1, 4 °C, 100 % g) H<sub>2</sub> Pd/C, MeOH, 25 °C, 65 %.

V. Jäger e D. Schröter<sup>[10]</sup> sintetizaram o composto **39** (configuração *eritro*) juntamente com o seu estereoisômero *treo* (77 : 23 *eritro/treo*;  $\eta = 65\%$ ) por cicloadição entre o derivado do D-gliceraldeído **40** e o óxido de nitrilo procedente do composto **41**. De seguida submeteu-se o composto **39** a hidroxilação, via formação de 4-carboanión, dando origem, exclusivamente, ao composto **42** ( $\eta = 60\%$ , com recuperação de 25 % de **39**). O composto **42** foi reduzido com LiAlH<sub>4</sub> originando o composto **43** ( $\eta = 91-95\%$ ). Por hidrólise em meio ácido dos grupos cetel e acetal obteve-se o composto **43** que evoluiu para o intermediário **44**. Este composto após tratamento com uma resina de troca iónica básica originou o derivado *N*-acetilado da 2-amino D-alose- **45** ( $\eta = 63\%$  a partir de **43**), com um rendimento global de 31 % no final dos cinco passos



sintéticos (esquema 14). O composto **45** sofre mutarrotação quando dissolvido em água, originando um mistura de quatro anômeros na razão de 61 : 26 : 5 : 8, dos quais os dois maioritários correspondem as formas  $\alpha$ - e  $\beta$ -piranosídicas.



**Esquema 14:** Síntese de 2-aminoalose a partir do D-gliceraldeído: a) PhNCO/NEt<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, t.a, 65 % (*eritrol/ treo* 77/23); b) i) LDA, HMPT, THF, -78 °C, ii) B(OMe)<sub>3</sub>, -90 a -78 °C, iii) NH<sub>3</sub> (conc.) / 85% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, iv) NH<sub>4</sub>Cl (sat, aq), 65 % (25 % de 39) c) i) LiAlH<sub>4</sub>, Et<sub>2</sub>O, 0 a 20 °C, ii) NaOH (15% aq), 91-95 %; d) i) HCl 6 M, ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, refluxo, ii) resina ácida, HCl 6 M; e) resina básica, Ac<sub>2</sub>O, 63 % a partir de **43**.

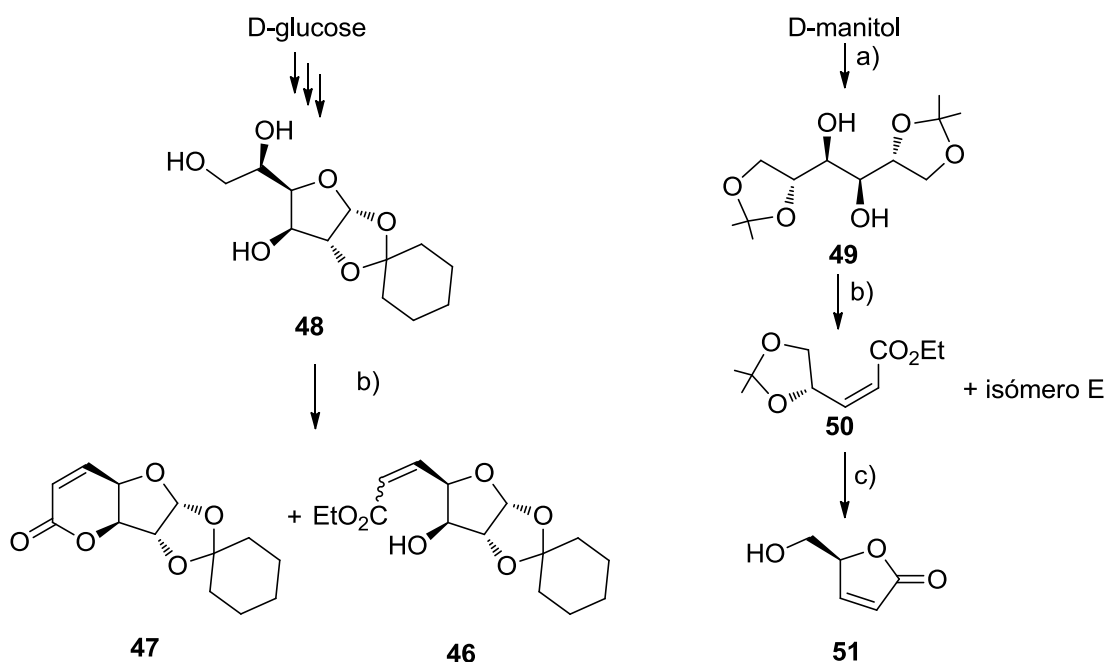
#### 1.2.2.4 Uso de compostos diazo como 1,3-dipolos

A partir de cicloadições 1,3-dipolares entre compostos diazo (e.g. diazoalcanos ou diazoaçúcares) e dipolarófilos adequados pode-se chegar a estruturas de C-nucleósidos. Contudo, esta abordagem está ainda pouco explorada, apesar de alguns resultados promissores obtidos.

S. Baskaran<sup>[11]</sup> e o seu grupo de trabalho estudaram a *regio*- e *estéreo*-seletividade da cicloadição de diazometano com vários dipolarófilos derivados de açúcares.

Os dipolarófilos (ésteres insaturados) foram sintetizados a partir da D-glucose ou do D-manitol segundo o esquema 15. O composto **46** e a lactona **47** foram obtidos a partir do composto **48**, derivado da D-glucose. Primeiro ocorreu a proteção com ciclohexanona dos grupos hidroxilo vicinais nas posições 1 e 2, depois ocorreu a clivagem oxidativa com NaIO<sub>4</sub> e por último ocorreu a reação Wittig com (carbetoximetileno)trifenilfosforano originando a mistura de isômeros *Z* e *E* do composto **46** e a lactona **47**. No caso do composto **49**, derivado do D-manitol, o processo de síntese é paralelo. Obteve-se a mistura de isômeros **50** (*E* e *Z*). O isômero **50-Z** foi posteriormente submetido a tratamento em meio ácido originando a furanona **51**.

## Capítulo 1 – Introdução

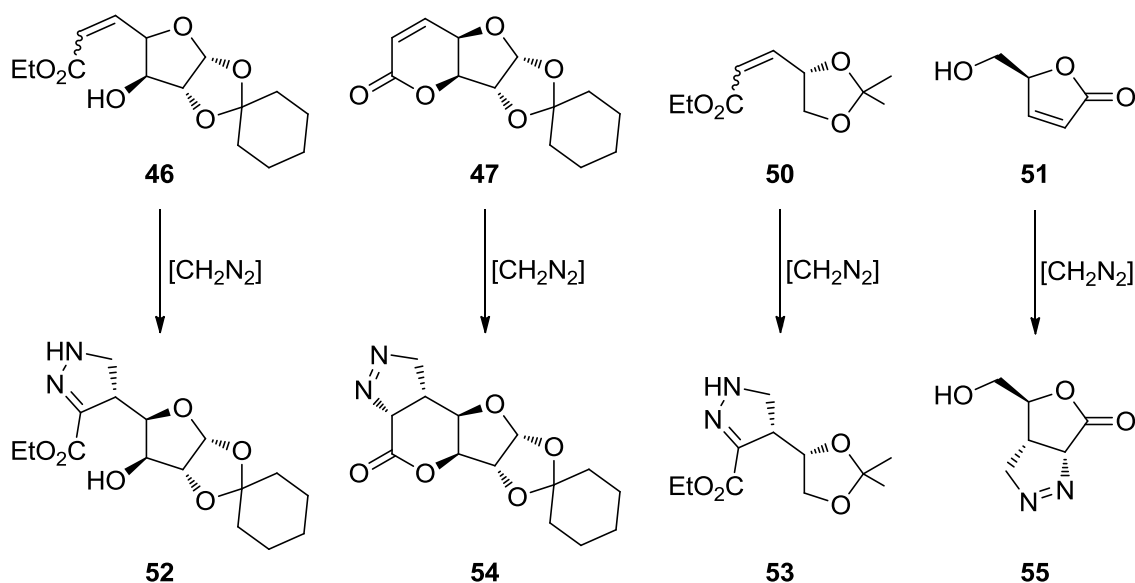


**Esquema 15:** Síntese de dipolarófilos a partir de açúcares: a) acetona,  $\text{ZnCl}_2$ ; b) i)  $\text{NaIO}_4$ , MeOH,  $\text{H}_2\text{O}$ , ii)  $\text{PPh}_3=\text{CHCO}_2\text{Et}$ , MeOH; c) catalise ácida.

Posteriormente, os compostos **46**, **47**, **50** e **51** foram sujeitos a reações de cicloadição 1,3-dipolar com diazometano (esquema 16). No caso dos compostos **46** e **50**, independentemente da configuração do isómero de partida (configuração *Z* ou *E*), obtiveram-se os produtos **52** e **53** respetivamente. Nos casos das lactonas **47** e **51** foram obtidos os adutos **54** e **55**.

Quanto à *regio*-química verificou-se que o átomo de nitrogénio terminal do 1,3-dipolo se ligou, sempre, ao carbono adjacente ao grupo carbonilo; relativamente à *estereo*química, a cicloadição deu-se sempre pela mesma face (face *si* relativamente ao carbono  $\beta$  do sistema carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado) do dipolarófilo, demonstrando assim, que a cicloadição de diazometano com este tipo de compostos apresenta total *regio*- e *estéreo*-seletividade.

Os produtos **52** e **53** resultam de um rearranjo por tautomerismo após cicloadição, algo que não acontece com os adutos **54** e **55** provenientes das lactonas **47** e **51**, respetivamente. Isto pode ser explicado pelo facto de que um rearranjo similar em **54** e **55** aumentar de forma considerável a tensão entre os anéis fundidos destes compostos.

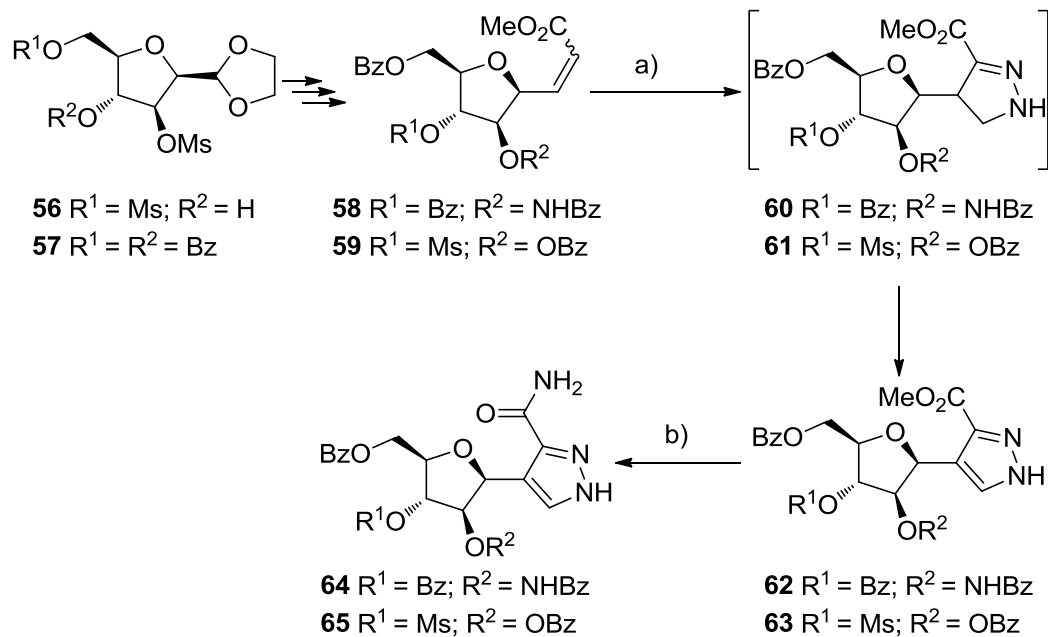


**Esquema 16:** Cicloadição de diazometano a diversos dipolarófilos.

No trabalho de M. Popsavin<sup>[12]</sup> e colaboradores, é apresentada uma via de síntese de C-nucleosídeos não naturais com potencialidade anti tumoral e antivírica.

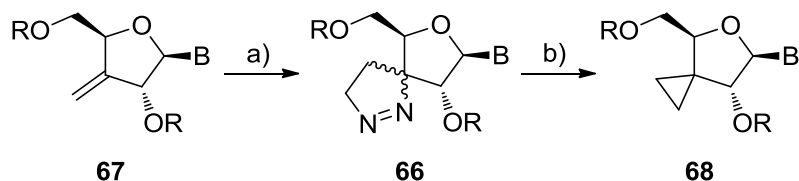
A partir dos compostos **56** e **57**, derivados da D-glucose, obtiveram-se os ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados **58** e **59** respetivamente. De seguida realizou-se a cicloadição com diazometano obtendo-se as pirazolinas **60** e **61** que foram oxidadas de imediato, originando os respetivos pirazóis **62** e **63**. Por fim, foi convertido o grupo éster a amino, obtendo-se os compostos finais **64** e **65**, que apresentaram atividade anticancerosa *in vivo* (esquema 17).

## Capítulo 1 – Introdução



**Esquema 17:** Síntese de análogos de nucleósidos: a) CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O, 0 °C; b) Cl<sub>2</sub>/CCl<sub>4</sub>, DCM, t.a.

Outro exemplo de aplicação de compostos obtidos por via de cicloadição 1,3-dipolar com compostos diazo pode ser encontrado no trabalho de V. Samano. Em que a partir do composto **66**, sintetizado por cicloadição 1,3-dipolar entre o composto **67** e diazometano, num processo fotoquímico se obtém o composto **68**, formando um anel de ciclopropano a partir do anel de pirazolina pré-existente.



**Esquema 18:** Introdução de ciclopropanos





## **Capitulo 2**

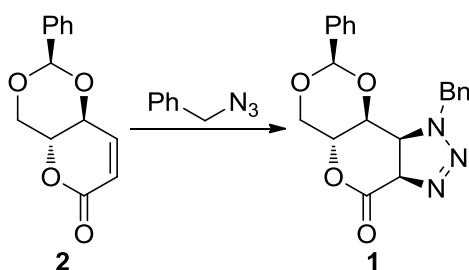
### **2 Discussão de resultados**



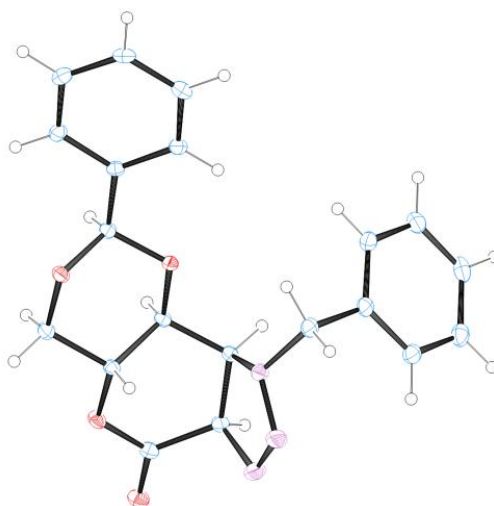


## 2.1 Introdução

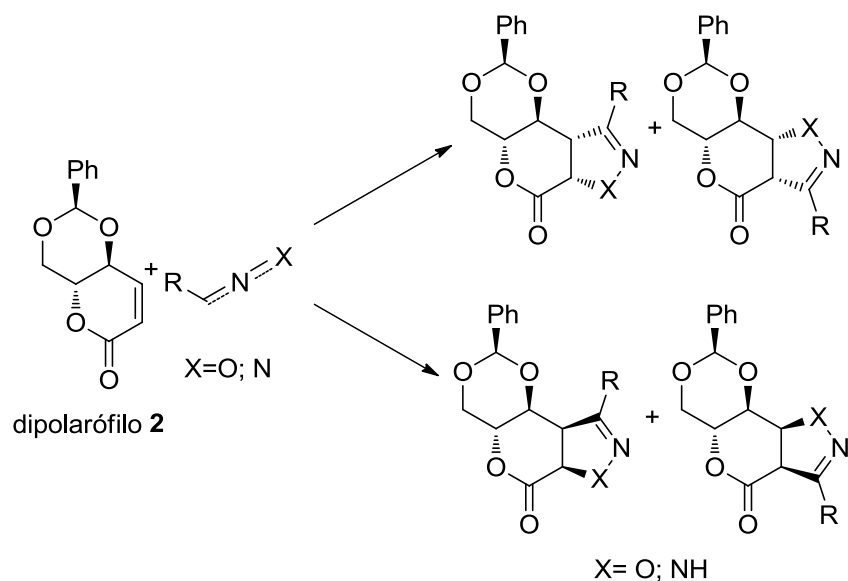
O composto **1** foi sintetizado anteriormente, pelo nosso grupo de trabalho, com total *regio*- e *estéreo*-seletividade partindo da lactona / dipolarófilo **2**, sendo o 1,3-dipolo a benzilazida (esquema 1). A imagem de raio-X de um monocristal do produto **1** mostra a seletividade observada (figura 1). Este facto levou-nos a questionar se a lactona **2** teria o mesmo comportamento com outros tipos de 1,3-dipolos, tais como óxidos de nitrilo ou compostos diazo. Se isso acontecesse a partir da lactona **2**, poderia ser obtida uma grande variedade de cicloadutos. No esquema 2 mostram-se os quatro produtos possíveis para as cicloadições tendo em conta a *estéreo*-química resultante da adição facial (aproximação do dipolo ao carbono alfa relativamente ao carbonilo do dipolarófilo **2**) e a *regio*-seletividade.



**Esquema 1:** Síntese do anel de 1,2,3-di-hidrotriazol por cicloadição 1,3-dipolar com benzilazida



**Figura 1:** ORTED da estrutura molecular do composto **1**.

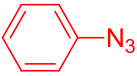


**Esquema 2:** Indicação dos 4 isômeros possíveis por cicloadição 1,3-dipolar ao dipolarófilo **2**.

Os dois produtos superiores do esquema resultam de adição *re* no carbono alfa relativamente ao carbonilo, e os produtos inferiores resultam de adição *si* no mesmo átomo de carbono.

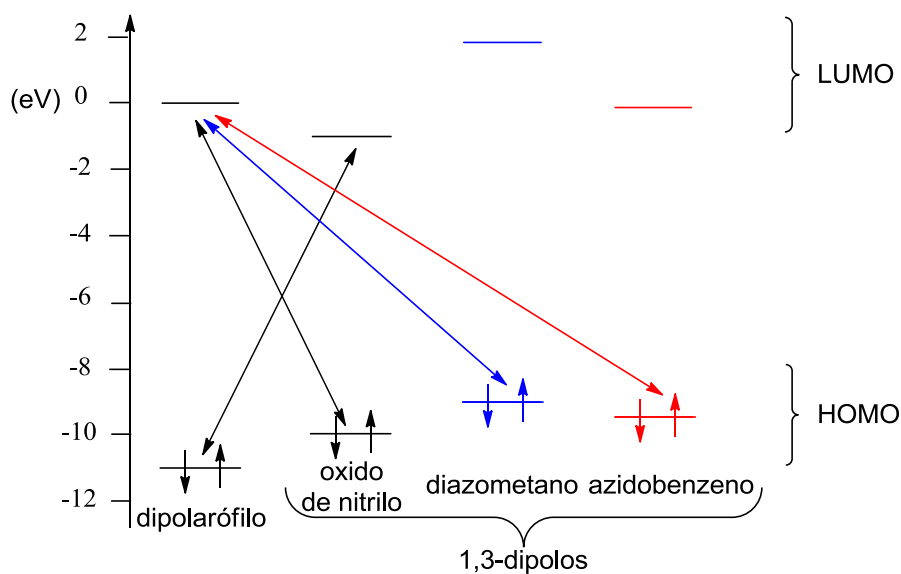
Para ajudar a prever a seletividade das cicloadições fixamo-nos nas energias das orbitais de fronteira publicados para 1,3-dipolos e um dipolarófilo semelhante aos utilizados nas reações realizadas. Na tabela 1 registam-se as energias das orbitais HOMO e LUMO desses compostos usados como modelo. Com estes valores foi construído o diagrama 1, que mostra as interações mais prováveis entre os reagentes. A fenilazida foi utilizado como modelo da benzilazida e o acrilato de alquila como modelo da lactona.

**Tabela 1**

		HOMO (eV)	LUMO (eV)
dipolarófilo	$\text{=CO}_2\text{R}^{\text{a)}$	-11	0
1,3-dipolo	$\text{Ph}-\text{C}\equiv\text{N}^+\text{O}^-$	-10	-1
	$\text{H}_2\text{C}=\text{N}^+\text{N}^-$	-9	+1,8
		-9,5	-0,5

Valores de energias das orbitais de fronteira<sup>[13], a)</sup> valores estimados

Comparando os pares HOMO (fenil azida)-LUMO (acrilato) e LUMO (fenil azida)-HOMO (acrilato) chega-se à conclusão que a diferença de energia é menor para o primeiro par, com uma diferença de energia de 1eV relativamente ao segundo par. É por isso previsível a obtenção de apenas um *regio*-isómero para a reação. Acontece algo semelhante com o par diazometano/acrilato: o par HOMO (diazometano)-LUMO (acrilato) é cerca de 4 eV mais favorável relativamente ao par LUMO (diazometano)-HOMO (acrilato). Para os óxidos de nitrilo ambos os pares têm a mesma diferença de energia, o que torna mais plausível o aparecimento de dois *regio*-isómeros, como de facto veio a acontecer.

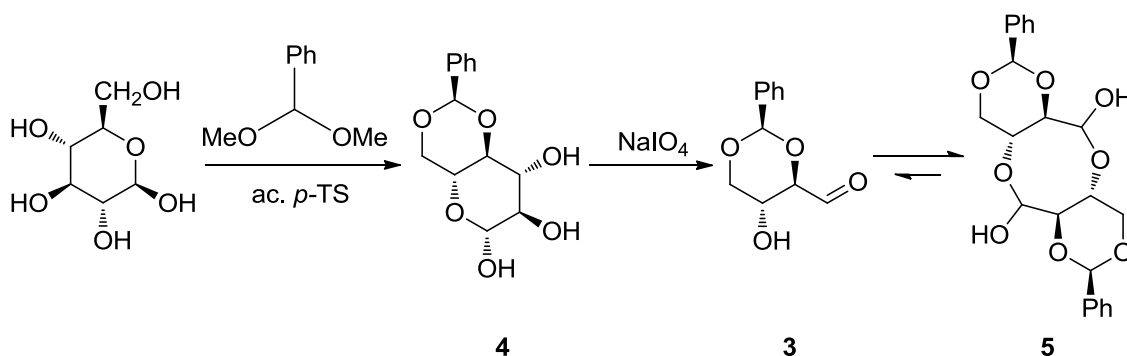


**Diagrama 1:** Energia das orbitais de fronteira e interações mais favoráveis para as cicloadições 1,3-dipolares.

## 2.2 Síntese da (2*R*,4*aR*,8*aS*)-2-fenil-4,4*a*-di-hidropirano[3,2-*d*][1,3]dioxin-6(8*aH*)-ona

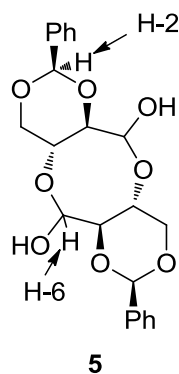
### 2.2.1 Síntese do aldeído 3

O aldeído **3**, que possui o sintão de D-eritrose, foi sintetizado a partir da D-glucose em dois passos. Num primeiro passo, procedeu-se, à proteção da D-glucose fazendo-a reagir com o benzaldeído dimetilacetal, na presença de catálise ácida em DMF<sup>[14, 15]</sup>. O composto **4** foi isolado por recristalização em 1,3-dioxano, com o rendimento de 42%. Num segundo passo, procedeu-se à clivagem oxidativa do composto **4** com NaIO<sub>4</sub> em meio aquoso a pH controlado entre 7 e 8. Foi isolado o produto com o rendimento de 22%, após recristalização de etanol (esquema 3).



**Esquema 3:** Síntese do aldeído **3**.

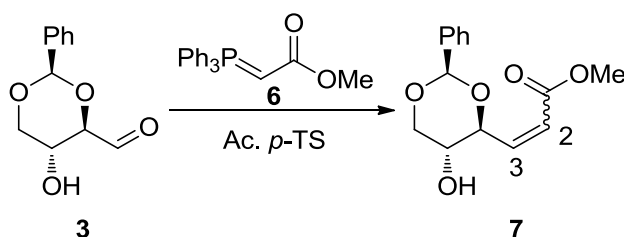
A análise do espectro de <sup>1</sup>H-RMN do produto isolado (figura 2), mostrou a presença de um singlete a  $\delta_H = 5,71$  ppm que foi atribuído H-2 do grupo acetal, a ausência de sinal do grupo aldeído entre  $\delta_H = 9 - 10$  ppm e a presença de um duplete a  $\delta_H = 5,32$  ppm que foi atribuído a H-6 do grupo hemiacetal. Esta análise evidencia que o produto se encontra sob a forma do dímero **6** do grupo hemiacetal, e não na forma monomérica de aldeído **3**.

**Figura 2:** Dímero dímero **5**

### 2.2.2 Síntese do éster $\alpha,\beta$ -insaturado **7**

O equilíbrio dímero – aldeído (esquema 3) pode ser deslocado no sentido do aldeído na presença de catálise ácida, sendo o composto **5** diretamente usado numa reação de Wittig. O produto **5** foi dissolvido em THF à solução adicionou-se ácido *p*-toluenosulfônico previamente seco e depois o fosforano **6**. A reação de Wittig ocorreu à temperatura ambiente, sob atmosfera de nitrogênio e agitação durante 23 h.

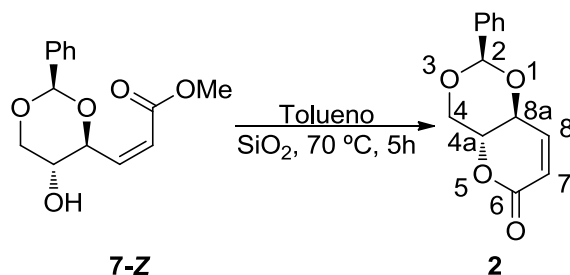
O produto foi obtido na forma de mistura de isómeros **7** *Z/E* na proporção de 2 (*Z*) / 1 (*E*) com o rendimento global de 98%. O espectro de  $^1\text{H-RMN}$  mostra quatro sinais na zona olefínica:  $\delta_{\text{H}} = 7,20$  ppm e  $6,24$  ppm referentes aos prótons H-3' e H-2', respetivamente, da configuração *E* e  $\delta_{\text{H}} = 6,36$  e  $6,19$  ppm correspondentes aos mesmos prótons da configuração *Z* (esquema 4).

**Esquema 4:** Reação de Wittig entre o aldeído **3** e o fosforano **6**.

### 2.2.3 Síntese da lactona **2**

A lactona **2**, foi isolada partindo da mistura obtida dos isómeros **7-E** e **7-Z**. Destes isómeros apenas o composto **7-Z** reagiu, sendo o outro recolhido após a ciclização. A mistura dos isómeros **7** foi solubilizada em tolueno seco e aquecida a  $70\text{ }^\circ\text{C}$  na presença de  $\text{SiO}_2$ . A

operação foi conduzida no evaporador rotativo para haver uma remoção imediata do metanol à medida que era gerado. O composto **7-Z** desaparece ao fim de 5h. A mistura resultante foi submetida a cromatografia em coluna para separar o produto pretendido, a lactona **2**, do éster  $\alpha,\beta$ -insaturado **7-E** que não reagiu. A lactona **2** foi isolada com um rendimento de 51,4 % com base na mistura de isômeros inicial (esquema 5). A sua formação foi confirmada pelo deslocamento dos sinais dos prótons  $\alpha$  e  $\beta$  relativamente ao carbonilo isômero **7-Z**. O próton  $\alpha$  surge a  $\delta_H = 6,04$  ppm e o próton  $\beta$  surge a  $\delta_H = 7,03$  ppm. H-2 surge também com deslocamento químico ligeiramente diferente,  $\delta_H = 5,65$  ppm. O grupo metilo do éster, a  $\delta_H = 3,80$  ppm, desapareceu como era esperado. A ciclização foi acompanhada de alguma isomerização, visto que a massa do isômero **7-E** que não ciclizou foi superior à que foi calculada a partir da mistura inicial dos isômeros **7** com base no espectro de  $^1\text{H-RMN}$ .



Esquema 5: Formação da lactona **2**.

## 2.3 Síntese dos 1,3-dipolos

### 2.3.1 Óxidos de nitrilo

#### Método A

Os óxidos de nitrilo **8** foram sintetizados *in situ* a partir das respetivas oximas **9** adquiridas comercialmente (R = Ph, Me). A oxima com R = *o*-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> foi sintetizada a partir do respetivo aldeído por reação com NH<sub>2</sub>OH.HCl em DCM na presença de NEt<sub>3</sub> num banho de gelo e sob atmosfera de azoto. O composto **9a** foi isolado com um rendimento de 73% (esquema 6).

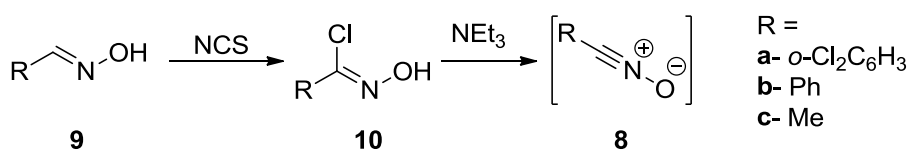
As oximas **9a, b** foram ativadas por reação com *N*-clorosuccinimida (NCS) em DMF, sob atmosfera de nitrogénio e num banho de gelo durante 3h, permanecendo depois à temperatura ambiente por um período de 5h. O átomo de carbono adjacente ao azoto do grupo oxima foi clorado formando-se os compostos **10**. Após verter a mistura reacional para um copo com gelo,

os produtos foram isolados por extração com éter etílico, seguido de lavagens com água. As oximas cloradas **10** foram obtidas com rendimentos entre 77 e 89%. Estes compostos são os precursores dos óxidos de nitrilo **8** que foram gerados *in situ* nas cicloadições 1,3-dipolares.

### **Método B**

Tal como no método A os óxidos de nitrilo **8** também são também sintetizados. Mas neste método foi adotada a metodologia “one-pot”, não sendo isoladas as cloroximas **10**. Neste método em vez de DMF é utilizado diclorometano como solvente, por permitir prosseguir a sequência reacional com a cicloadição 1,3-dipolar.

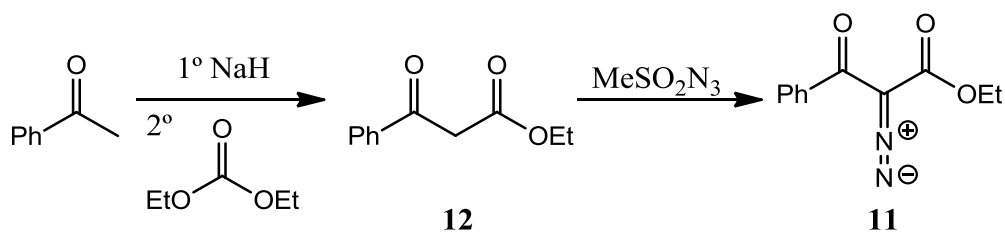
As oximas **9** foram ativadas por reação com NCS, à temperatura ambiente sob atmosfera de nitrogénio e na presença de piridina. Após completa solubilização da NCS foi adicionada, à mistura reacional, uma solução da lactona **2** em tolueno seco e adição lenta de NEt<sub>3</sub> em tolueno. Os óxidos de nitrilo **8** gerados reagem de imediato com o dipolarófilo **2** gerando os cicloadutos pretendidos (esquema 6).



**Esquema 6:** Preparação dos óxidos de nitrilo **8**.

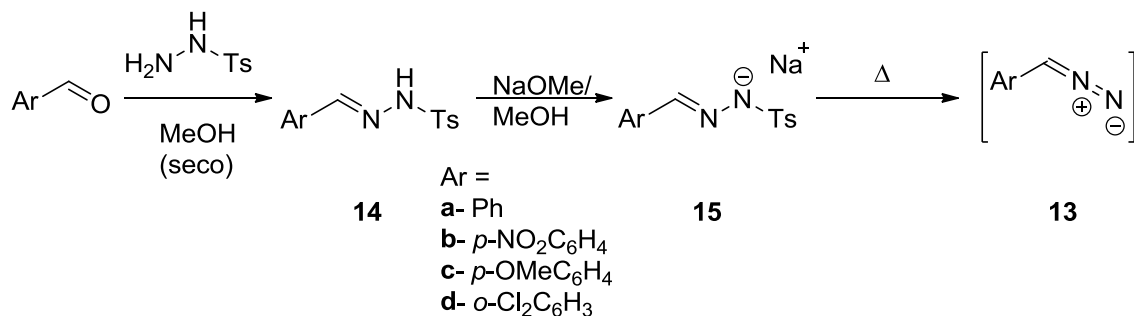
### **2.3.2 Compostos diazo**

O composto **11** foi obtido por um método descrito na literatura<sup>[16]</sup> a partir do respetivo composto 1,3-dicarbonílico **12** e de mesilazida (esquema 7). A mistura reacional toma uma cor laranja, sendo o composto diazo **11** isolado como um óleo de cor laranja. O produto foi identificado por <sup>1</sup>H-RMN e IV. No IV vê-se uma banda a 2131 cm<sup>-1</sup> referente a grupo diazo e no <sup>1</sup>H-RMN é de salientar a ausência do sinal referente ao grupo metileno que se encontra entre os grupos carbonilo do seu precursor.



**Esquema 7:** Formação do composto diazo **11**.

Todos os outros compostos diazo **13** foram obtidos a partir dos respectivos aldeídos por reação com tosil-hidrazina e formação de tosil-hidrazonas **14** na forma de sólidos. Estes compostos foram tratados de seguida com uma solução de NaOMe em metanol seco com formação dos sais de tosil-hidrazona **15**, os quais dão origem ao respetivo composto diazo **13** após pirólise (esquema 8)<sup>[16]</sup>.



**Esquema 8:** Formação dos compostos diazo **13** e dos sais de hidrazona **15**.

## 2.4 Cicloadições 1,3-dipolares

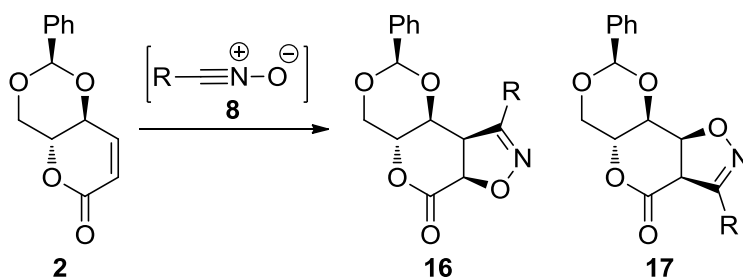
### 2.4.1 Com óxidos de nitrilo

A cicloadição entre os óxidos de nitrilo **8** e o dipolarófilo **2** resultou na formação de uma mistura dos respetivos regioisómeros **16** e **17** (esquema 9). Após a análise dos espetros de <sup>1</sup>H-RMN dos crudes das respetivas misturas reacionais verificou-se que, independentemente do grupo substituinte presente havia a formação de uma mistura de régio-isómeros na razão de aproximadamente 1:1 em todos os casos, com os rendimentos descritos na tabela 2. As misturas reacionais obtidas após as cicloadições sofreram todas o mesmo tratamento de purificação. Foi evaporado o solvente à secura e o resíduo tratado em DCM, passado por “celite” para remover o sal de amónio em suspensão, sendo o solvente evaporando novamente à secura. Após este procedimento realizou-se novo <sup>1</sup>H-RMN, a partir do qual se extrapolou a quantidade



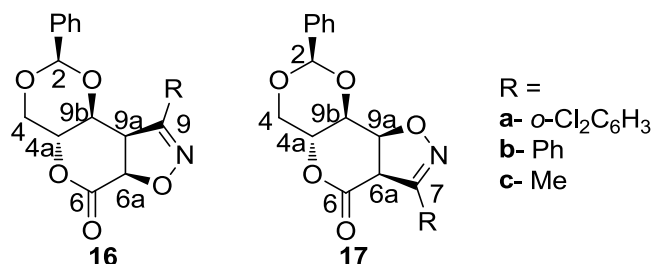
relativa de régio-isômeros. De seguida, as misturas reacionais, foram colocadas a cristalizar em etanol, de onde se isolaram seletivamente os compostos **16** e **17** puros.

Após separação, as estruturas dos compostos **16** e **17** foram elucidadas pelas técnicas de ressonância magnética nuclear:  $^1\text{H-RMN}$ ,  $^{13}\text{C-RMN}$ , DEPT, HSQC e HMBC. A configuração relativa dos novos centros quirais foi clarificada com o auxílio da técnica de NOE. A estereo-química facial mostrou estar de acordo com a estereo-química do composto **1** anteriormente obtido. Por espectroscopia de massa ESI foi confirmada a massa molecular dos compostos, e por IV os grupos químicos presentes, álcool e carbonilo da lactona e por análise elementar a fórmula molecular.



**Esquema 9:** Cicloadição 1,3-dipolar entre a lactona **2** e os 1,3-dipolo **8**.

**Tabela 2**



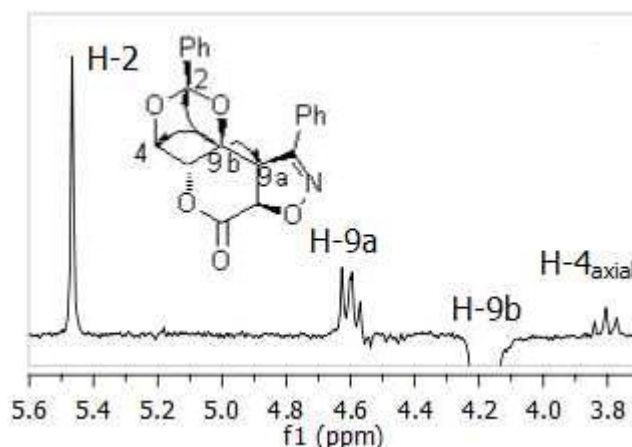
	R	$\eta$ (global) em %	Proporção (16:17)
<b>a</b>	<i>o</i> -Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	Quantitativo	1,25 : 1
<b>b</b>	Ph	76,3 a 87,6 %	1 : 1,25
<b>c</b>	Me	30,9%*	1,2 : 1

A numeração, para o isómero **17**, não está de acordo com a nomenclatura IUPAC para facilitar a comparação dos diversos sinais dos espetros.

\* No caso c) só foi possível isolar o isómero **17c**.

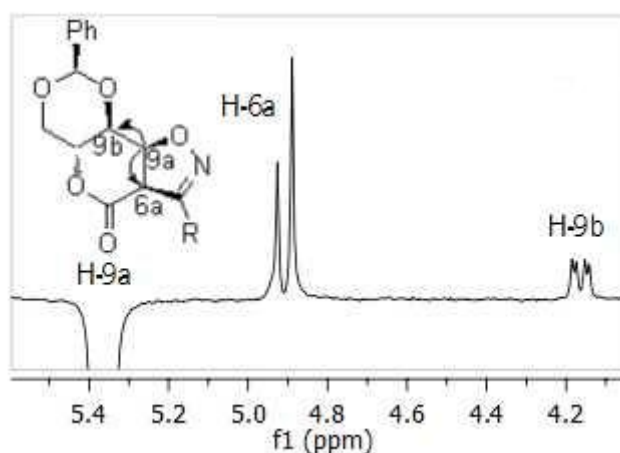
O espetro de <sup>1</sup>H-RMN deste grupo de compostos, evidencia o desaparecimento da dupla ligação C=C, os sinais destes carbonos sofreram um desvio químico para campo mais alto, após a cicloadição; os prótons H-6a e H-9a dos cicloadutos formados surgem por volta dos  $\delta_H = 5,2$  ppm e  $\delta_H = 4,6$  ppm no caso dos *regio*-isómeros **16** e a  $\delta_H = 4,9$  ppm  $\delta_H = 5,3$  ppm no caso dos *regio*-isómeros **17**.

A figura 3 mostra a irradiação de H-9b, feita para descobrir a seletividade facial da cicloadição. Verifica-se a intensificação dos sinais referentes a H-2, H-4axial e H-9a, com um crescimento de 11,18 %, 2,25 % e de 7,75 %, respetivamente. Estas interações no espaço confirmam que a *estéreo*-química do produto **16b**, está de acordo com a encontrada para o composto **1**, que resulta da reação com a benzilazida. Quanto a *regio*-química os dados recolhidos por toda a caracterização do composto revelaram-se inconclusivos, visto que as correlações existentes no espetro bidimensional HMBC não foram suficientemente elucidativas quanto a posição de C-9 (figura 3). A definição de *regio*-seletividade desta reação foi possível após o estudo do outro composto, o *regio*-isómero **17b**.



**Figura 3:** NOE do espectro do composto **16b** centrada na irradiação de H-9b.

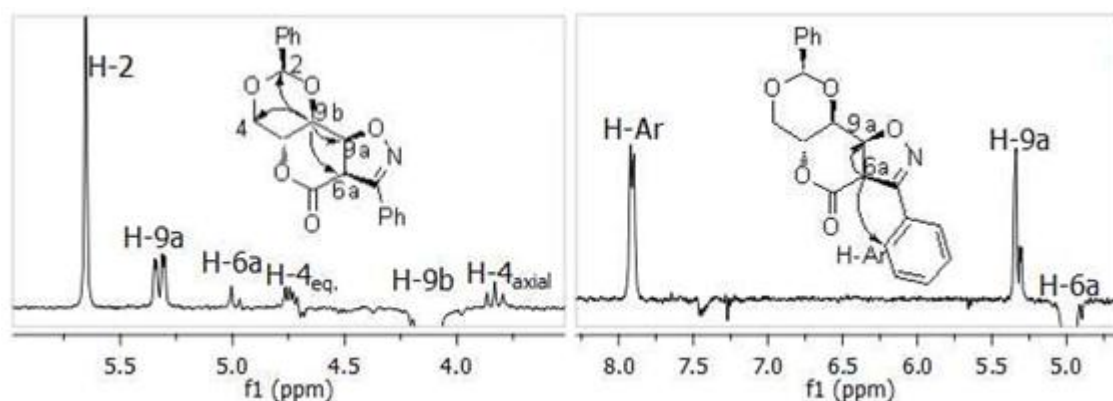
Tal como a estrutura **16b**, a *estéreo*-química do composto **17a** foi também elucidada a partir da técnica de NOE. Foi irradiado o próton H-9a (figura 4). Ocorreu a intensificação dos sinais de H-6a (14,31 %) e de H-9b (5,07 %) confirmando a *estéreo*-química prevista para os dois novos estereocentros. Em relação a *região*-química, esta foi extrapolada com base no padrão apresentado no espectros de  $^1\text{H}$ -RMN e  $^{13}\text{C}$ -RMN, que será discutido mais à frente.



**Figura 4:** Espectro de NOE do composto **17a** ( $\text{R} = \text{-}\alpha\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$ ) centrada na irradiação de H-9a.

Como se pode observar na figura 5, ao irradiar o próton H-9b (espectro da esquerda) observa-se a intensificação de todos os prótons que se encontram na mesma face do anel de dioxano (H-2 (12,63 %), H-4<sub>axial</sub> (2,06 %)), e ainda a intensificação do sinal referente a H-9a (6,45 %) e H-6a (1 %), provando que a adição facial se mantem. Para além disso, quando se irradia H-6a (espectro da direita), para além da intensificação do sinal de H-9a (10,04 %), há também a intensificação do sinal de prótons aromáticos (13,92 %), comprovando que o anel aromático

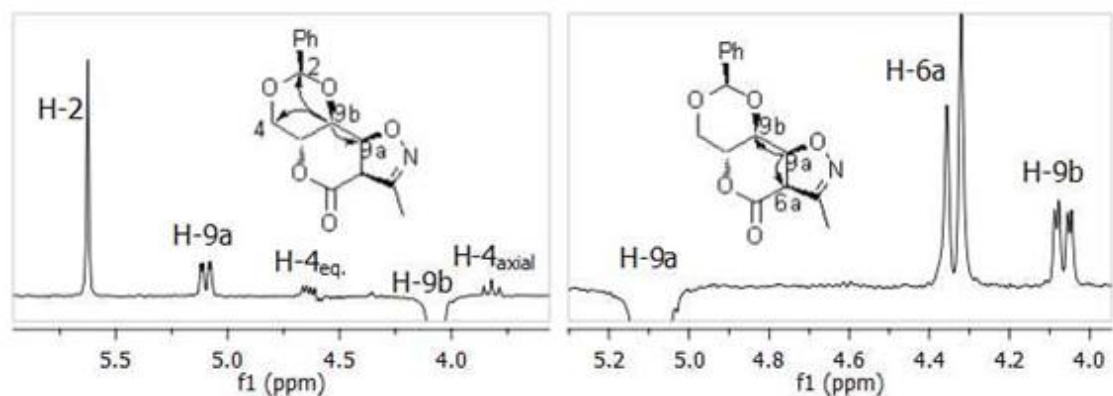
proveniente do 1,3-dipolo estaria mais próximo de H-6a do que de H-9a. Ficando assim definida a *régio*-química do composto **17b**.



**Figura 5:** Espectro de NOE do composto **17b**: irradiação de H-9b (esquerda) e de H-6a (direita).

A figura 6 mostra a irradiação dos prótons H-9a e H-9b no espectro de próton composto **17c**. Os resultados destas irradiações são condizentes com os resultados obtidos por irradiação dos prótons equivalentes na estrutura **17b**. Há uma interação espacial entre H-9a e H-9b, o que indica que a seletividade facial da cicloadição se mantém também para o composto **17c**.

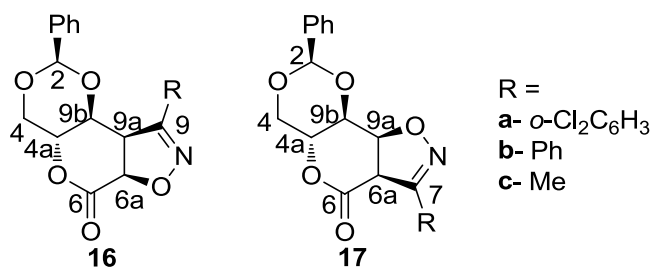
A *régio*-química do produto tem por base a análise do espectro de  $^1\text{H}$ -RMN. O sinal do grupo metilo aparece como um duplete com  $J = 0,8$  Hz e o sinal de H-6a como um duplo duplete com  $J = 0,8$  e  $10,0$  Hz, provando a existência de um acoplamento de longa distância ( $J^{\prime} = 0,8$  Hz), além do acoplamento vicinal com H-9a. Isto comprova efetivamente que o grupo metilo se encontra mais próximo de H-6a do que de H-9a, que na estrutura do isômero **16c** deveria ser um duplo duplete com cerca de *ca.* 3,0 Hz e 9,0 Hz.



**Figura 6:** Espectro de NOE do composto **17c**. Irradiação em H-9b (esquerda) e H-9a (direita).

O isómero **16a** não se conseguiu separar completamente do seu *régio*-isómero (**17a**). A identificação por espectroscopia de ressonância magnética nuclear foi feita numa amostra que estava ligeiramente contaminada com o isómero **17a**, tendo-se eliminado os sinais referentes a este composto. Também o composto **16c** não foi possível até ao momento o seu isolamento degradando-se no processo de purificação. A sua caracterização foi baseada apenas no espetro de  $^1\text{H}$ -RMN da mistura reacional proveniente da cicloadição que lhe deu origem. Sendo assim as estruturas de **16a** e **16c** foram extrapoladas com base no padrão encontrado para os sinais dos prótons da zona alifática nos espetros de  $^1\text{H}$ -RMN e também de  $^{13}\text{C}$ -RMN (apenas **16a**). Este facto pode ser observado nas tabelas 3 e 4 apresentadas de seguida.

A partir da análise da tabela 3, verificou-se que os prótons H-9a e H-6a, de cada par de *régio*-isómeros (**16** / **17**) apresentam um deslocamento químico característico. Nos isómeros **17** o sinal referente a H-9a corresponde um deslocamento químico para campo mais baixo relativamente ao mesmo próton do isómero **16**. Também H-6a aparece consistentemente a valores de desvio químico menor em **17** relativamente a **16**. Os dois prótons, H-9a e H-6a ligam-se ao átomo carbono adjacente ao heteroátomo respetivamente nos isómeros **17** e **16**. A proximidade do heteroátomo afeta a densidade electrónica desses prótons que apresentam por isso um maior desvio químico.



**Tabela 3** - Desvios químicos de alguns prótons significativos na atribuição das estruturas dos isômeros ( $\delta_{\text{H}}$  em ppm,  $J$  em Hz, 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

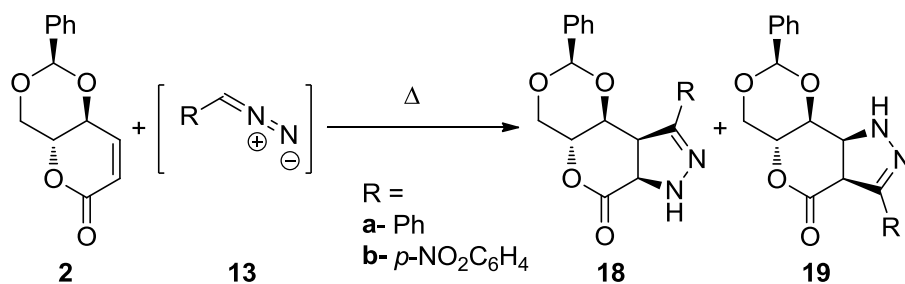
Composto	16			17		
	H-9b	H-9a	H-6a	H-9b	H-9a	H-6a
<b>a</b>	4,07 (dd; $J$ = 7,2 e 9,6)	4,86 (dd; $J$ = 7,2 e 10,8)	5,33 (d; $J$ = 10,4)	4,17 (dd; $J$ = 3,6 e 10,0)	5,37 (dd; $J$ = 3,2 e 11,2)	4,91 (d; $J$ = 10,8)
<b>b</b>	4,18 (dd; $J$ = 7,4 e 9,8)	4,60 (dd; $J$ = 7,2 e 9,2)	5,20 (d; $J$ = 9,6)	4,12 (dd; $J$ = 3,2 e 9,6)	5,32 (dd; $J$ = 3,2 e 10,8)	4,98 (d; $J$ = 10,8)
<b>c</b>	4,08 (dd; $J$ = 2,4 e 9,6)	3,95-4,05 (m)	5,10 (d; $J$ = 10,8)	4,06 (dd; $J$ = 3,4 e 9,8)	5,09 (dd; $J$ = 3,2 e 10,8)	4,34 (dd; $J$ = 10,0 e 0,8)

A comparação dos sinais dos prótons foi particularmente útil na confirmação das estruturas **16a** e **16c**. As constantes de acoplamento, H-9a / H-9b, com  $J = 7,2$  Hz para todos os compostos **16**, evidencia que o ângulo diedro entre os prótons ligados a C-9a e C-9b se mantem, independentemente do grupo substituinte proveniente do 1,3-dipolo precursor. Sendo assim, pode-se afirmar que os compostos **16a** e **16c** apresentam uma estrutura similar a **16b**, como ficou ilustrado anteriormente.

No caso dos *regio*-isômeros **17**, a comparação de todos os espectros de  $^1\text{H}$ -RMN destes isômeros permitiu encontrar um padrão: H-9a aparece a campo mais baixo do que H-6a, e a constante de acoplamento entre H-9a e H-9b mantem-se constante ( $J = 3,2$  Hz).

Para os dois *regio*-isômeros os prótons do anel de dioxano, mantêm o mesmo padrão em todos os casos, havendo um pequeno deslocamento generalizado para valores de campo mais alto, relativamente aos valores encontrados no dipolarófilo **2** (tabela 1 em anexo).





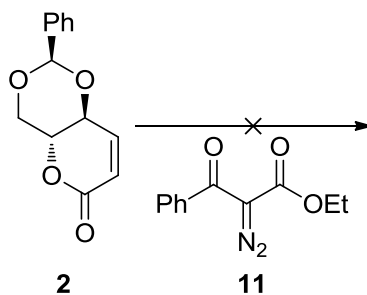
**Esquema10:** Cicloadição 1,3-dipolar entre a lactona **2** e compostos diazo **13**.

**Tabela 5**

compostos	$\eta$ (global em %)	Proporção (19:20)
<b>11</b>	Não reagiu	—
<b>13a</b>	76,4 %	11:1
<b>13b</b>	97,9 % *	11:1
<b>13c</b>	Mistura complexa	—
<b>13d</b>	Mistura complexa	—

\*Nota: o rendimento está inflacionado por uma impureza desconhecida, de massa molar também desconhecida, que não foi possível separar.

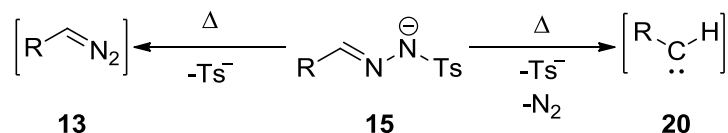
No caso do composto **11**, a solução do composto **11** em tolueno foi refluxada na presença do dipolarófilo **2**. Ao fim de dois dias nestas condições o composto **11** tinha desaparecido (por degradação), mas a lactona **6** estava intacta, ou seja a reação não ocorreu (esquema 11). Este facto pode ser talvez explicado pela existência de grupos volumosos que impedem a aproximação do dipolarófilo ao 1,3- dipolo.



**Esquema 11**

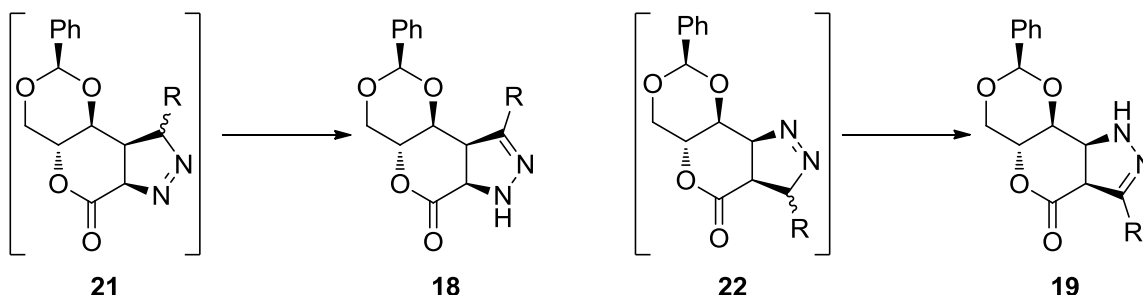


Os compostos **13a** e **13b** reagiram com a lactona **2**. Ocorreu a reação pretendida com a formação dos compostos **18** e **19**. Nestas reações observou-se sempre a existência de produtos secundários que não foram identificados. É possível que durante o processo de pirólise dos sais de hidrazona **15**, que antecede a cicloadição, para além da formação dos respetivos compostos diazo **13**, ocorra formação dos carbenos **20** (esquema 12), que estão descritos na lit.<sup>[17]</sup> e que podem reagir com a lactona **2** de forma imprevisível e descontrolada.



**Esquema 12:** Possíveis cisões dos sais após pirólise.

Os compostos obtidos **18** e **19** resultam da tautomerização dos adutos primários **21** e **22** respetivamente (esquema 13). A elucidação das suas estruturas foi feita recorrendo às técnicas comuns de caracterização de compostos orgânicos.

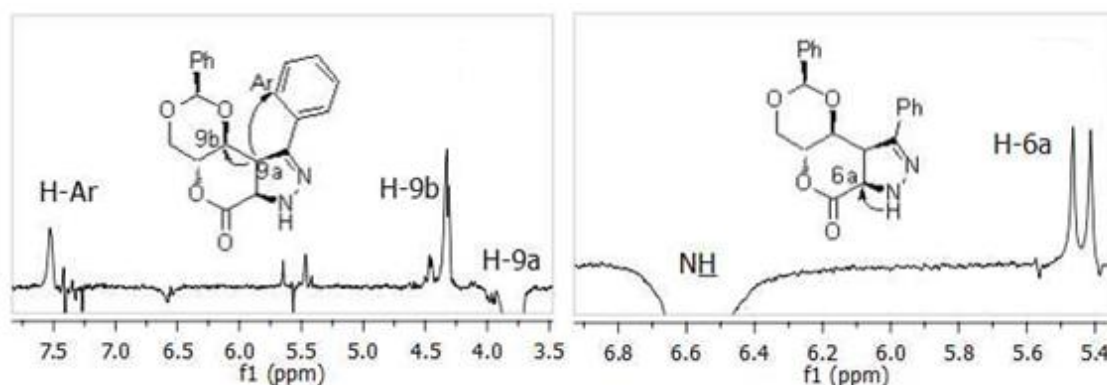


**Esquema 13:** Tautomerização do anel de di-hidropirazol.

Os sinais da zona olifínica da lactona **2** sofrem deslocamento por valores mais altos do campo magnético. Para além disso, todos os compostos **18** e **19** apresentam no espetro de <sup>1</sup>H-RMN, por volta dos δH = 6,5 ppm, um sinal sem qualquer correlação no espetro bidimensional de HSQC, evidenciando a presença de um próton ligado a um heteroátomo, neste caso o nitrogénio. Este facto indica também que os cicloadutos **21** e **22**, formados após cicloadição, sofreram tautomerização dando origem aos compostos **18** e **19**, respetivamente (esquema 13).

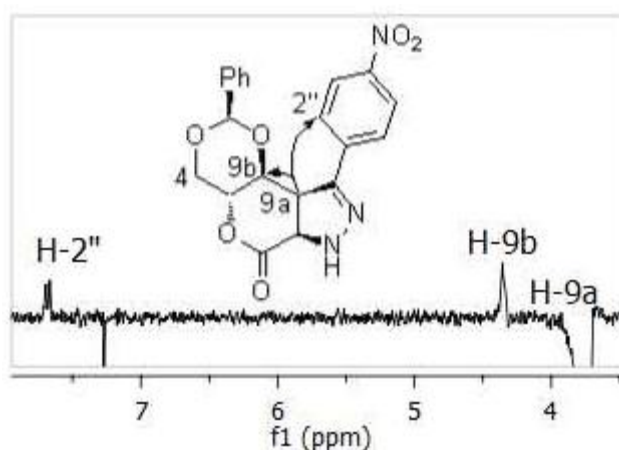
No espetro de NOE do composto **18a** ao irradiar o próton H-9a verifica-se a intensificação dos sinais correspondentes a H-9b e do grupo de prótons aromáticos (H-Ar) (figura 8). A intensificação do sinal de H-9b comprova que a *estéreo*-química do composto **18a** é a que

está contida na estrutura. A intensificação do sinal de prótons aromáticos mostra que o anel aromático é vizinho de C-9a. A irradiação de H-7 (NH) mostra a intensificação do sinal devido a H-6a, o que também corrobora o resultado obtido com a irradiação de H-9b e portanto a *régio*-química da reação.



**Figura 8:** Espectro de NOE do composto **19a** centrada na irradiação de H-9a (esquerda) e H-7 (NH, direita).

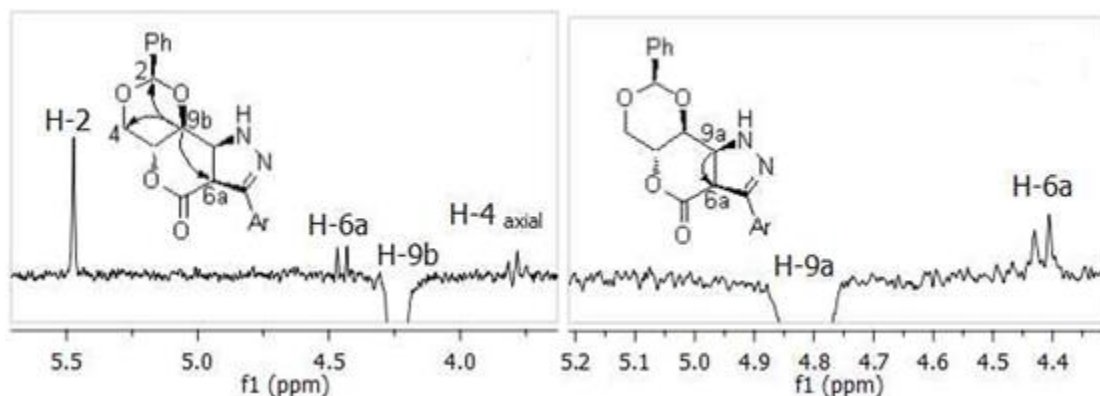
No caso do composto **18b**, aquando da irradiação de H-9a, verificaram-se as mesmas interações que ocorreram em **18a** (figura 9). Ou seja, houve a intensificação dos sinais de H-9b e H-2'' do anel benzénico. A correlação com o sinal H-9b, dada pelo crescimento do sinal 8,50 % de adição, comprova a *estéreo*-química. Por outro lado a intensificação de H-2'' (5,10 %) comprova a *régio*-química do composto **18b**.



**Figura 9:** Espectro NOE do composto **18b** centrada na irradiação de H-9a.

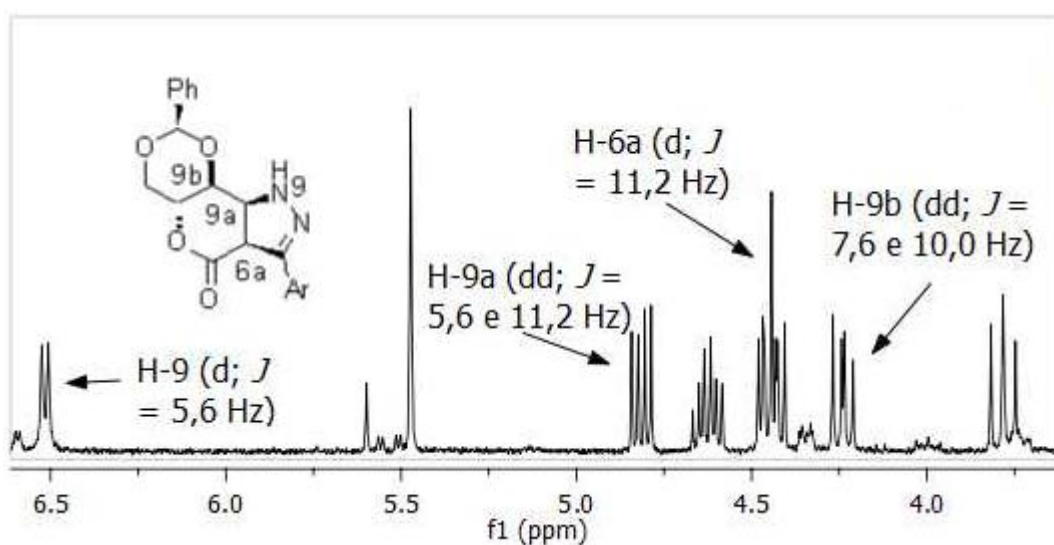
Curiosamente a experiência de NOE no composto **19b**, não é conclusiva (figura 10). Quando se irradia H-9b não ocorre intensificação de H-9a, ao contrário do que se esperava. Contudo observa-se uma ligeira intensificação do sinal de H-6a. Os sinais relativos a H-2 e a H-

$4_{\text{axial}}$ , presentes do anel de dioxano mostram um aumento de intensidade. Para elucidar a *região* química de **19b** irradiou-se também H-9a, com o intuito de verificar uma intensificação de H-9 (NH), mas também não se verifica qualquer correlação. Mais uma vez apenas ocorre a intensificação do sinal de H-6a.

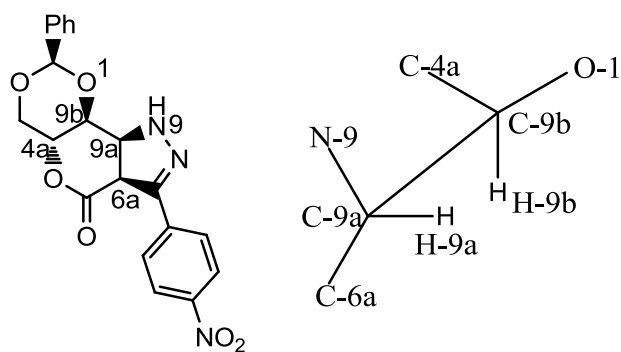


**Figura 10:** Experiência de NOE: irradiação em H-9a (a esquerda) e H-9b (a direita) do composto **19b**.

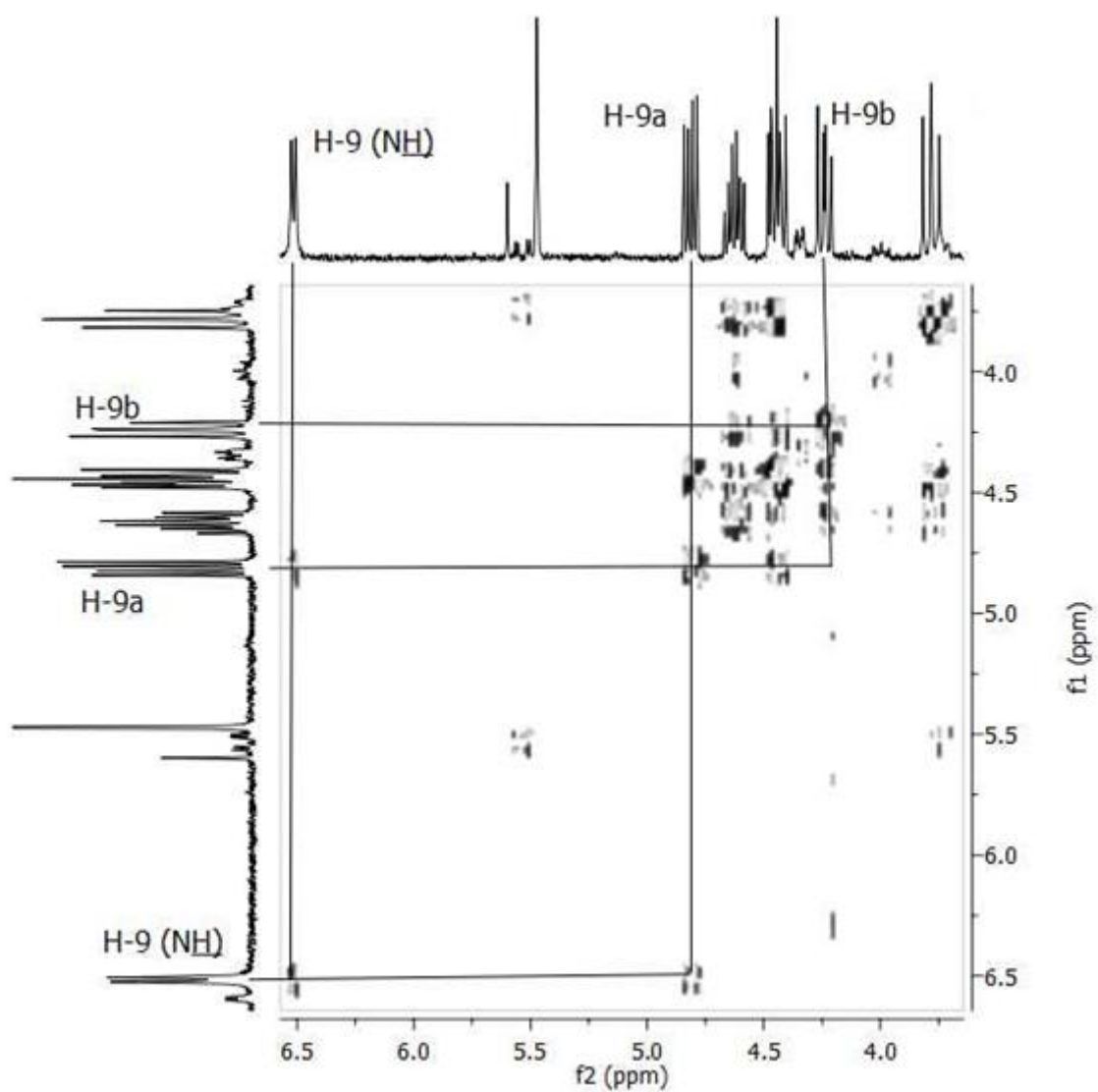
Uma análise mais detalhada do espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (figura 11) mostra que H-9a faz um acoplamento com H-6a com uma constante de acoplamento de  $J = 11,2$  Hz, acopla também com H-9 com uma constante de acoplamento de  $J = 5,6$  Hz, mas não se observa qualquer acoplamento com H-9b. O espectro bidimensional homonuclear COSY (figura 12) confirma que H-9a e H-9b não acoplam entre si. O que leva a supor que os prótons H-9a e H-9b fazem um ângulo diedro de  $90^\circ$  (figura 13), em que a constante de acoplamento se torna nula.



**Figura 11:** Expansão do espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do composto **19b**.



**Figura 12:** Composto **19b** e representação em cavalete dos estereocentros C-9a e C-9b.



**Figura 13:** Espectro bidimensional de COSY do composto **19b**.

Os cicloadutos resultantes da reação dos compostos diazo demonstraram seguirem a mesma seletividade facial e *regio*-seletividade que corresponde à reação com a benzil azida segundo a análise dos espectros de RMN. Como se pode observar na tabela 6, os prótons H-6a e H-9a, de cada grupo de *regio*-isômeros apresentam um deslocamento químico característico. A H-6a dos isômeros **18** corresponde um deslocamento químico para campo mais baixo relativamente ao mesmo próton do isômero **19**. Também H-9a aparece a valores de desvio químico menor em **18** relativamente a **19**. Os dois prótons, H-6a e H-9a ligam-se ao átomo de carbono adjacente ao heteroátomo respetivamente nos isômeros **18** e **19**, surgindo por isso a maior desvio químico. Este comportamento pode também ser observado no caso do carbono (tabela 7). Quanto aos restantes prótons da zona alifática presentes no anel de dioxano dos compostos **18** e **19** apresentam o mesmo padrão encontrado nos compostos **16** e **17** (tabela 1 em anexo).

**Tabela 6** - Desvios químicos de alguns prótons significativos na atribuição das estruturas dos isômeros ( $\delta_H$  em ppm,  $J$  em Hz, 400 MHz,  $CDCl_3$ ).

Composto	<b>18</b>			<b>19</b>		
Derivado	H-9b	H-9a	H-6a	H-9b	H-9a	H-6a
<b>a</b>	4,28-4,37 (m)	3,79 (dd; $J$ =9,0 e 15,2)	5,44 (d; $J$ = 15,2)			
<b>b</b>	4,29-4,39 (m)	3,75 (dd; 9,0 e 15,2)	5,53 (d; $J$ = 15,2)	4,24 (dd; $J$ = 7,6 e 10)	4,81 (dd; 5,6 e 11,2)	4,45 (d; $J$ = 11,2)

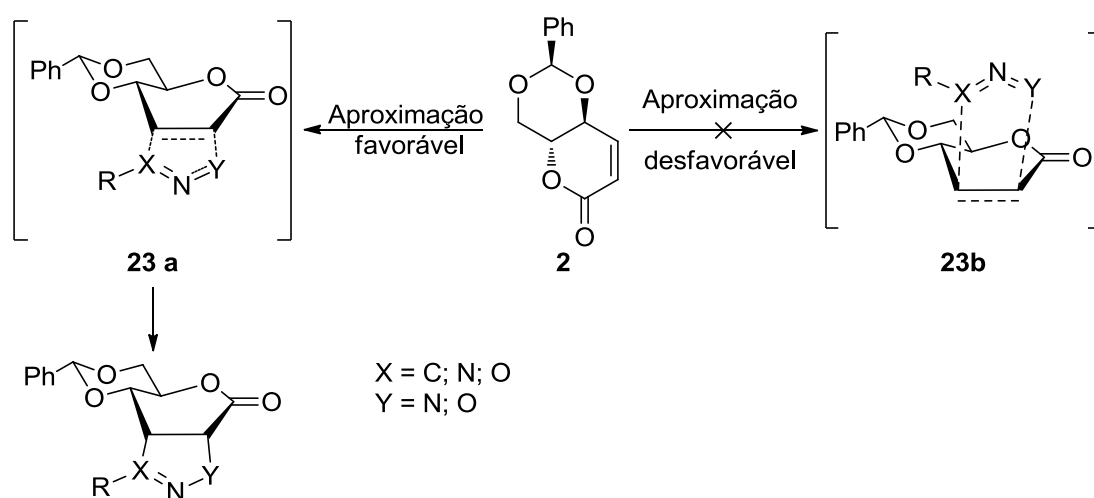
**Tabela 7**- Desvios químicos de alguns carbonos significativos na atribuição das estruturas dos isômeros ( $\delta_C$  em ppm, 100 MHz,  $CDCl_3$ ).

Composto	<b>18</b>			<b>19</b>		
Derivado	C-9a	C-9b	C-6a	C-9a	C-9b	C-6a
<b>a</b>	50,1	75,2	73,2			
<b>b</b>	50,5	74,9	72,0	64,3	75,8	46,4

## 2.5 Conclusões

A escolha dos dipolos utilizados: óxidos de nitrilo (por ausência de centros proquirais) e os compostos diazo (por darem origem a tautomerização) teve como fim evitar a diferenciação entre os adutos provenientes de adição *endo* e de adição *exo*, limitando assim o número de isômeros a obter.

Relativamente à seletividade facial em todas as cicloadições realizadas verificou-se haver total seletividade. O esquema 13 mostra como se terá processado a aproximação dos reagentes que deu origem aos cicloadutos.



**Esquema 14:** Aproximação pela faces *si* (favorável) e *re* (desfavorável) dos diferentes 1,3-dienos à lactona **2**.

Um dos problemas deste trabalho, teve a ver com a purificação dos produtos e sua a separação. Em particular as reações dos óxidos de nitrilo, cujos cicloadutos seria conveniente isolar com bons rendimentos para prosseguir com a cisão N-O e obter intermediários interessantes para a síntese de aza-açúcares. No entanto estes produtos foram obtidos com rendimentos baixos e como misturas de isômeros mesmo após tentativas de purificação.







## **Capítulo 3**

### **3 Parte experimental**



### 3.1 Procedimentos gerais

Os espectros de RMN realizaram-se no aparelho Varian Unity Plus (1H: 300MHz) incluindo espectros de experiências de NOE e os espectros de correlação  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY, ou no aparelho Bruker Avance III ( $^1\text{H}$ : 400MHz,  $^{13}\text{C}$ : 100MHz) incluindo o espectro de DEPT 135, correlação  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  (HMQC e HMBC), usando o pico do solvente como referência interna. Os dados de cada espectro de  $^1\text{H}$ -RMN são indicados na seguinte ordem: desvio químico ( $\delta$ /ppm), número de prótons (nH) multiplicidade do sinal, constantes de acoplamento (J/Hz), e atribuição do sinal. As multiplicidades de sinais são as seguintes: singlete (s), singlete largo (sl), duplete (d), duplo duplete (dd), duplo de duplos dupletos (ddd), duplo de multipletos (dm), tripleto (t), tripleto aparente (ta), duplo de tripleto (dt) e multiplete (m). Os desvios químicos foram obtidos em partes por milhão (ppm) usando  $\delta_{\text{H}} \text{Me}_4\text{Si}=0$  ppm como referência.

Os espectros de IV realizaram-se num espectrofotômetro Bomem MB 104 FT-IR usando Nujol em células de cloreto de sódio.

As análises elementares realizaram-se no aparelho LECO-CHNS-932.

As análises de massa efetuaram-se segundo o método ESI-MS (Bruker Microtof ou Q-TRAP).

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

O poder rotatório específico ( $[\alpha]_{20}^D$ ) dos compostos quirais determinou-se num micro-polarímetro AA-1000 Optical activity, sendo expresso em  $^{\circ}\text{dm}^{-1}\text{C}^{-1}$  (C= g/100mL).

Os pontos de fusão obtiveram-se num aparelho Gallenkamp.

Na purificação dos compostos através de cromatografia em coluna utilizou-se sílica gel MN Kieselgel 60 como fase estacionária, sendo o eluente indicado no procedimento experimental.

Na purificação por PLC (placa de camada preparativa) foram usadas placas de vidro de gel de sílica 60 com 2 mm de espessura (Merck) como fase estacionária, sendo o eluente indicado no procedimento experimental.

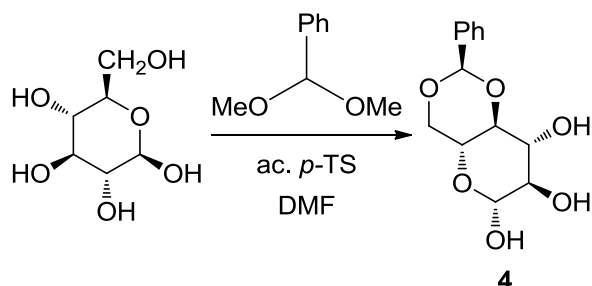
### Capítulo 3 – Parte experimental

Na cromatografia em camada fina (TLC) foram utilizadas placas de alumínio com gel de sílica 60 com 0,25 mm de espessura (Merck). A revelação foi realizada, dependendo do composto, por exposição a radiação UV de 254 nm ou por exposição a atmosfera de iodo.

Todos os reagentes e solventes foram utilizados na sua forma comercial com exceção dos mencionados. O diclorometano utilizado foi seco com hidreto de cálcio ( $\text{CaH}_2$ ) como agente secante, o metanol com magnésio e iodo, o tetra-hidrofurano e o éter etílico com sódio metálico e benzofenona. Os solventes referidos foram destilados imediatamente antes de cada utilização. A DMF foi seca por destilação fracionada com a eliminação de  $\text{H}_2\text{O}$  na fração de cabeça. O éter de petróleo 40-60 °C utilizado nas colunas foi destilado e o tolueno foi sujeito a uma destilação simples com eliminação da fração de cabeça, no caso do tolueno utilizado como solvente nas cicloadições 1,3-dipolares, para além deste procedimento, ainda foi sujeito à secagem com sódio metálico e benzofenona antes de ser utilizado.

## 3.2 Síntese do composto 2 (dipolarófilo 2)

### 3.2.1 Proteção da D-glucose



**Esquema 1:** proteção de D-glucose com dimetoxibenzaldeído

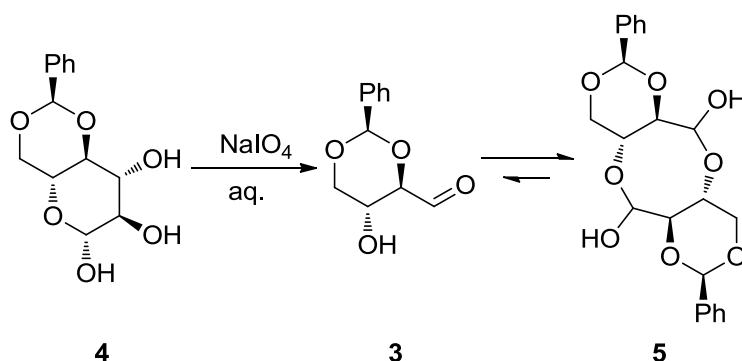
Uma suspensão de D-glucose (55,292 g; 0,3069 mol) em DMF (155 mL) previamente seca, foi colocada durante 10 minutos no evaporador rotativo com o sistema de vácuo aberto e banho a 70 °C. Ao fim deste tempo foi adicionado o benzaldeído dimetilacetal (45 mL; 0,3038 mol) e ac. *p*-TS (0,200 g) como catalisador. Deixou-se a mistura reacional mais uma hora no evaporador rotativo nas mesmas condições descritas anteriormente. No final deste período, fechou-se o sistema de vácuo e evaporou-se o solvente até formar um óleo amarelado, o qual se colocou num banho de gelo/ água. Adicionando-se, de seguida, uma solução aquosa de NaHCO<sub>3</sub> (2 g; 150 mL), formando-se um precipitado branco conforme o óleo se dissolvia. A mistura foi colocada, de seguida, no frigorífico até ao dia seguinte.

O precipitado formado foi então filtrado, com um funil de placa porosa com o uso de papel de filtro, e redissolvido em 1,3-dioxano (cerca de 200 mL) a quente com recurso ao banho de ultrassons e adicionado de seguida DCM para precipitar o produto, voltando a preparação para o frigorífico novamente até ao dia seguinte.

Voltou-se a filtrar, obtendo-se um sólido branco (composto **4**) (34,525 g; 0,1287 mol;  $\eta = 42\%$ ), que provou ser o produto após <sup>1</sup>H-RMN.

<sup>1</sup>H-RMN  $\delta$  (400 MHz, D<sub>2</sub>O) 3,40 (1H, dd,  $J = 7,9$  e  $9,0$  Hz, H-7); 3,63 – 3,74 (2H, m, H-4a e H-8a); 3,74 – 3,83 (1H, m, H-8), 3,84 – 4,00 (1H, m, 4-H), 4,27 – 4,41 (1H, m, H-4), 4,73 – 4,91 (1H, m, H-6), 5,77 (1H, s, H-2), 7,47 – 7,54 (3H, m, H-Ar); 7,55 – 7,62 (2H, m, H-Ar).

### 3.2.2 Clivagem oxidativa com NaIO<sub>4</sub> (síntese do aldeído 1)



**Esquema 2:** síntese do aldeído **3**

O composto **4** (34,525 g; 0,1287 mol), sólido branco recolhido no passo anterior, foi dissolvido numa solução tampão em meio aquoso (1326 mL) de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (33,955 g/ 1,5 L)/NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (3,238 g/ 1,5L) e colocado sob forte agitação. De seguida, foi-se adicionando, lentamente, NaIO<sub>4</sub> (51,494 g; 0,24075 mol; 1,87 eq.), controlando-se o pH do meio com papel indicador, ajustando-o com uma solução aquosa de NaOH 2M, de forma a mante-lo no intervalo entre 7 e 8. No fim disto deixou-se a mistura reacional sob forte agitação por mais duas horas. Ao fim deste período removeu-se o solvente a secura, ficando um resíduo branco. Este resíduo foi lavado, de seguida, com varias frações de THF (5 x 80 mL), formando uma solução de cor amarela, e só se deixou de se lavar o resíduo quando o THF saio sem coloração. Secou-se a solução com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e evaporou-se novamente o solvente, ficando desta vez um resíduo amarelo, que deixado a cristalizar em etanol a temperatura ambiente, durante uma noite.

No dia seguinte tinha-se formado um precipitado branco (6,066 g; 0,0291 mol;  $\eta = 22,6\%$ ), o qual foi filtrado num funil de placa porosa e colocado a secar na bomba de vácuo.

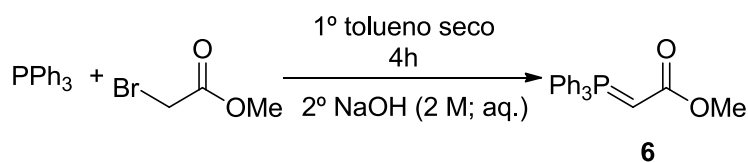
**Dados analíticos do dímero**<sup>[14, 15]</sup>:  $[\alpha]_D^{20} = -26,2^\circ$  (conc 1,8% em MeOH);

max/cm-1 3548 (i, OH), 3504 (i, OH).

<sup>1</sup>H-RMN  $\delta$  (400 MHz, D<sub>2</sub>O) 3,72 – 3,82 (2H, m, H-4 e H-6); 3,90 – 4,00 (1H, m, H-5); 5,33 (1H, d,  $J = 2,7$  Hz, H-1'); 5,72 (1H, s, 2-H); 7,46 – 7,53 (3H, m, H-Ar); 7,54 – 7,64 (2H, m, H-Ar).

### 3.2.3 Síntese do éster $\alpha,\beta$ -insaturado **7**

#### i) Síntese do fosfurano **6**

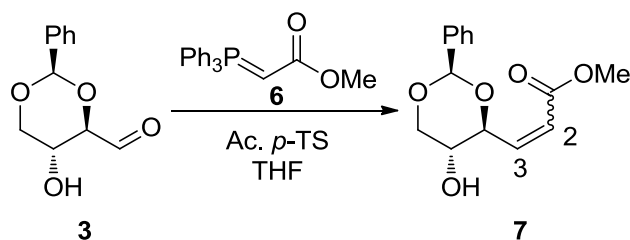


**Esquema 19:** síntese do fosfurano **6**

A uma suspensão de trifenilfosfina (10,000 g; 38,13 mmol) em tolueno seco (32 mL), já em agitação e meio anidro e sob agitação, foi-lhe adicionado bromoacetato de metilo (3,6 mL; 38,1 mmol), deixando-se a mistura reacional durante quatro horas em agitação, sob atmosfera de azoto a temperatura ambiente. No final deste período evaporou-se o solvente a securo e redissolveu-se o resíduo em DCM (240 mL). Esta solução foi lavada com varias tomas de uma solução aquosa de NaOH (6 x 60 mL; 2 M) e com água destilada (6 x 50 mL). As fases aquosas foram desprezadas e a fase orgânica foi seca com  $\text{MgSO}_4$  anidro, evaporando-se de seguida o solvente a securo ficando um resíduo sólido beije (12,621 g; 37,74 mmol), que provou ser o fosfurano **6** após  $^1\text{H-RMN}$ .

$^1\text{H-RMN}$   $\delta$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2,91 (1 H, sl, H-2); 3,53 (3 H, sl, OMe); 7,42-7,71 (15 H, m, H-Ar).

#### ii) Reação de Wittig



**Esquema 4:** reação de Wittig de formação da mistura de isómeros de éster  $\alpha,\beta$ -insaturado **7**

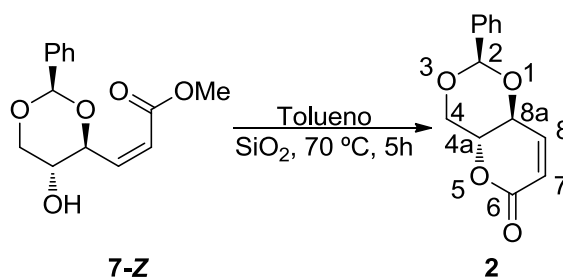
A uma suspensão de aldeído **3** (4,585 g; 0,022 mol) em THF (100 mL) seco, adicionou-se o fosfurano **6** (7,366 g; 0,022 mol), previamente sintetizado no passo anterior, e acido *p*-TS (aproximadamente 6mg) e deixou-se a mistura reacional em agitação, sob atmosfera de azoto e a temperatura ambiente durante 23 horas.

No dia seguinte, evaporou-se o solvente da mistura reacional. De seguida purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna, tendo como eluente uma mistura de acetato de etilo / éter de petróleo 1 / 1. Obtendo no final uma mistura de isómeros *Z* / *E* (5,700 g; 0,0217 mol;  $\eta = 98\%$ ) na proporção de 2 / 1 respetivamente.

Alguns picos de  $^1\text{H-RMN}$  relativos ao isómero *Z* obtidos a partir de uma amostra contendo uma mistura dos dois isómeros:  $^1\text{H-RMN } \delta$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 3,80 (3H, s, OMe), 5,21 (1H, dt,  $J = 1,2$  e  $9,0$  Hz, H-4'), 5,57 (1H, s, H-2'), 6,19 (1H, dd,  $J = 1,4$  e  $11,8$  Hz, H-2), 6,36 (1H, dd,  $J = 7,7$  e  $11,8$  Hz, H-3).

Isómero *E*:  $^1\text{H-RMN } \delta$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 3,65-3,67 (2H, m, H-6' e H-5'), 3,76 (3H, s, OMe), 4,23- 4,27 (1H, m, H-4'), 4,32 (1H, dd,  $J = 2,2$  e  $7,8$  Hz, H-6'), 5,56 (1H, s, H-2'), 6,24 (1H, dd,  $J = 1,8$  e  $15,8$  Hz, H-2), 7,20 (1H, dd,  $J = 4,4$  e  $16,0$  Hz, H-3), 7,36-7,41 (3H, m, H-Ar), 7,52-7,50 (2H, m, H-Ar)

### 3.2.4 Reação intramolecular de formação de lactona **2**



**Esquema 5:** reação intermolecular de formação da lactona **2**

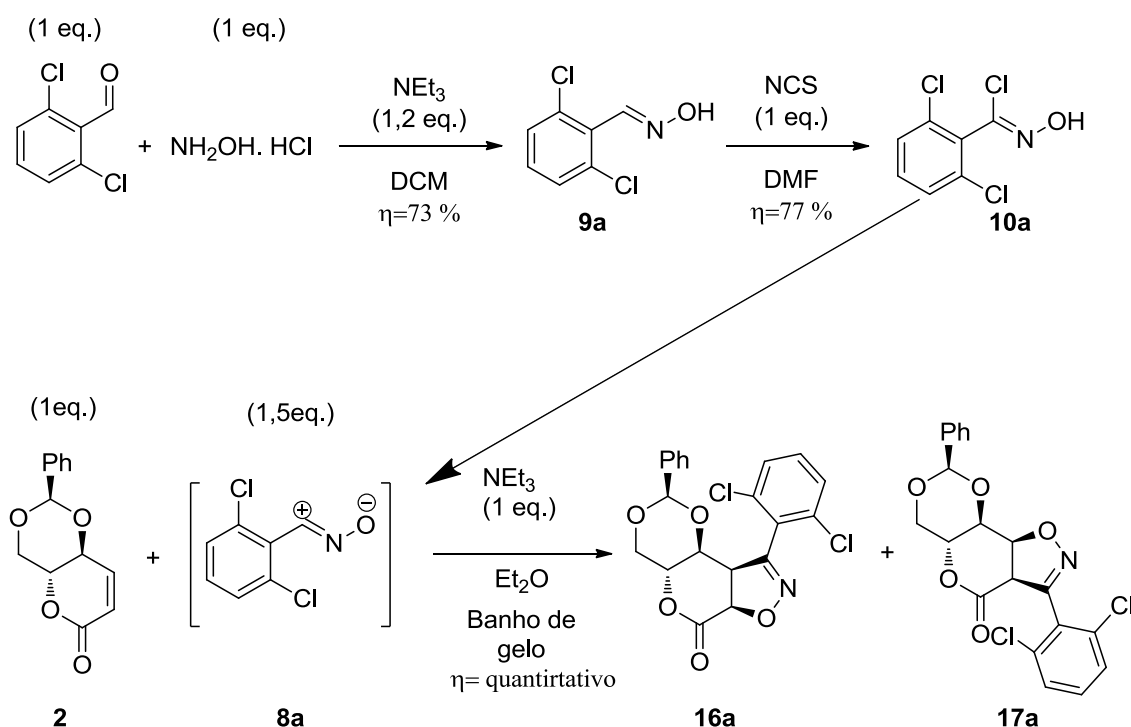
Colocou-se uma suspensão da mistura **7** (4,698 g; 17,78 mmol; 63 % de **7Z**) com sílica ( $\approx 10$  g) em tolueno seco\*<sup>1</sup> durante quatro horas num banho a  $70\text{ }^\circ\text{C}$  acoplado ao evaporador rotativo, adicionando-se periodicamente mais solvente conforme este ia evaporando. No final deste período evaporou-se o solvente a secura e purificou-se o produto por cromatografia em coluna cujo eluente foi uma mistura de acetato de etilo / éter de petróleo 1 / 1. A lactona **2** foi extraída nas frações 4 a 6 (0,801 g; 3,449 mmol) pura, na fração 7 (0,415 g; 90 % de lactona **2**, mmol) surge contaminada com o isómero *E* da mistura **7**, o mesmo acontece entre as frações 8 e 10 (0,864 g; 19 % de lactona **2**), a partir da fração 11 até à 23 (1,484 g) apenas se recolheu o composto **7E**.



<sup>1</sup>H-RMN δ (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 4,02 (1H, t, *J* = 10,6 Hz, H-4); 4,36-4,50 (2H, m, H-4 e H-4a); 4,89 (1H, ddd, *J* = 1,5, 2,4 e 9,9 Hz, H-8a); 5,65 (1H, s, H-2); 6,04 (1H, dd, *J* = 2,7 e 9,9 Hz, H-7); 7,03 (1H, d, *J* = 10,0 Hz, H-8); 7,40-7,42 (3H, m, H-Ar); 7,51-7,50 (2H, m, H-Ar).

### 3.3 Cicloadições 1,3-dipolares entre o dipolarófilo **2** com os óxidos de nitrilo **8**

#### 3.3.1 Síntese dos cicloadotos **16a** e **17a**



**Esquema 6:** cicloadição 1,3-dipolar entre o dipolarófilo **2** e o óxido de nitrilo **8a**

#### i) Síntese da oxima **9a**

Suspendeu-se a hidroxilamina hidrocloreada (0,072 g; 1,04 mmol) em DCM seco (2 mL) e, com o auxílio de uma seringa adicionou-se trietilamina (0,180 mL; 1,29 mmol), através de um septo de borracha. A mistura reacional ficou em agitação magnética, sob atmosfera de azoto e em banho de gelo durante 10 min. Após este período, foi adicionado à mistura reacional, através do septo de borracha, uma solução de 2,6-diclorobenzaldeído (0,182 g; 1,04 mmol) em DCM seco (3 mL). A reação foi prolongada à temperatura ambiente durante 19 horas, e depois vertida

para uma ampola de separação após adição de diclorometano (25 mL), A solução foi lavada com uma solução aquosa saturado de NaCl (6 x 15 mL) e água destilada (6 x 15 mL). As soluções aquosas foram desprezadas e as fases orgânicas foram combinadas e secas com MgSO<sub>4</sub>. Por evaporação do solvente à secura obteve-se um sólido branco (0,143 g; 0,752 mmol;  $\eta=73\%$ ) que provou ser oxima **9a** pretendida após análise do espectro de <sup>1</sup>H-RMN.

<sup>1</sup>H-RMN  $\delta$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,24 (1H; dd;  $J= 7,2$  e  $8,4$  Hz); 7,38 (1H; d;  $J= 8,4$  Hz); 7,90 (1H; sl; OH); 8,41 (1H; s; CH=NOH)

### **Método A**

#### **ii) Cloração da oxima (9a) com NCS**

Dissolveu-se a oxima **9a** (0,143 g; 0,752 mmol), preparada no ponto i), em DMF seco (10 mL) e colocou-se num banho a 43 °C, sob atmosfera de azoto e em agitação magnética, De seguida adicionou-se gota a gota uma solução de NCS (0,100 g; 0,749 mmol) em DMF seca (5 mL), A mistura reacional ficou sob agitação e sob azoto durante 3 horas. Ao fim deste período retirou-se a mistura reacional do banho e prolongou-se a reação por mais 15 horas à temperatura ambiente. Ver-teu-se a mistura reacional para um copo com gelo (cerca de 30 mL) e transferiu-se o conteúdo do copo para uma ampola de decantação, Foram feitas extrações sucessivas com éter etílico (4 x 20 mL), e a solução etérea foi lavanda com solução aquosa saturada de NaCl (2 x 10 mL) e água destilada (2 x 10 mL). As fases aquosas foram desprezadas e a fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>. Depois de filtrado o agente secante foi evaporado o solvente à secura dando origem a um sólido beije (0,130 g; 0,579 mmol;  $\eta= 77\%$ ) que provou ser o produto pretendido após análise do espectro de <sup>1</sup>H-RMN,

<sup>1</sup>H-RMN  $\delta$  (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,20-7,40 (3H; m; H-Ar); 10,11 (1H; sl; OH)

#### **iii) Reação 1,3-dipolar entre o óxido de nitrilo 8a e o composto 2**

Ao composto **2** (0,084 g; 0,396 mmol), contido num balão de duas tubuladuras foi adicionada, através de um septo de borracha, uma solução da oxima clorada **10a** (0,130 g; 0,579 mmol) preparada no ponto ii) e solubilizada em éter seco (5 mL). A mistura reacional foi colocada de seguida em banho de gelo, sob atmosfera de azoto e agitação magnética. Com o auxílio de uma ampola de adição, foi adicionado gota a gota durante 30 - 40 min uma solução

de trietilamina recentemente destilada (55  $\mu$ L; 0,395 mmol) em éter seco (6 mL). O banho de gelo foi removido e a mistura permaneceu em agitação magnética à temperatura ambiente durante 15h. O solvente foi evaporado e o resíduo sólido foi redissolvido em DCM (10 mL) e passado por uma pequena coluna de celite. O solvente foi evaporado ficando um resíduo sólido branco-esverdeado (0,172 g; 0,409 mmol;  $\eta$  = quantitativo) que provou, após  $^1\text{H-RMN}$ , ser uma mistura de dois isômeros na proporção de 1,25 : 1 (**16a** : **17a**). O produto bruto foi redissolvido em etanol. Recristalizou uma primeira fração de sólido (0,031 g; 0,074 mmol;  $\eta$  = 18,7 %) que corresponde ao isômero **17a** puro. No líquido-mãe precipitou uma nova fração formada por uma mistura 3 (**16a**) : 1(**17a**) (0,083 g; 0,198 mmol;  $\eta$  = 50 %) dos isômeros inicialmente formados.

**Isômero 16a: (2*R*,4*aR*,6*aR*,9*aR*,9*bS*)-9-(2,6-diclorofenil)-2-fenil-4,4*a*,9*a*,9*b*-tetra-hidro-[1,3]dioxino[4',5':5,6]pirano[4,3-*d*] isoxazol-6(6*aH*)-ona**

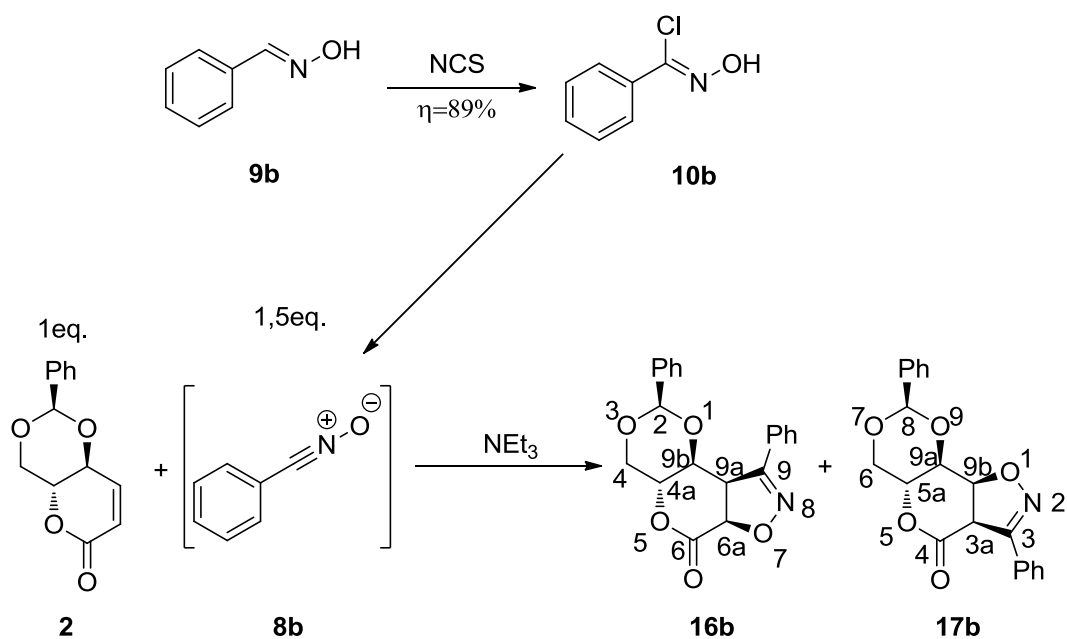
$^1\text{H-RMN}$   $\delta$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 3,79 (1H, dd,  $J$  = 10,4 e 10,8 Hz, H-4<sub>axial</sub>); 4,07 (1H, dd,  $J$  = 7,2 e 9,6 Hz, H-9a); 4,54 (1H, dd,  $J$  = 5,6 e 10,8 Hz, H-4<sub>equatorial</sub>); 4,83 (1H, dt,  $J$  = 5,6 e 10,0 Hz, H-4a); 4,86 (1H, dd,  $J$  = 7,2 e 10,8 Hz, H-9b); 5,33 (1H, d,  $J$  = 10,4 Hz, H-6a); 5,41 (1H, s, H-2); 6,94-6,98 (2H, m, H-Ar) 7,15-7,46 (6H, m, H-Ar);  $^{13}\text{C-RMN}$   $\delta$  (100,62 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 51,5 (C-4a); 66,6 (C-9a); 67,9 (C-4); 74,8 (C-9b); 80,4 (C-6a); 101,5 (C-2); 125,6 (C-Ar); 127,8 (C-Ar); 128,9 (C-Ar); 130,7 (C-Ar); 135,7 (C-Ar); 153,4 (C-9); 163,1 (C-6).

**Isômero 17a: (5*aR*,8*R*,9*aR*,9*bR*)-3-(2,6-diclorofenil)-8-fenil-5*a*,6,9*a*,9*b*-tetra-hidro-[1,3]dioxin[4',5':5,6]piran[3,4-*d*] isoxazol-4(3*aH*)-ona**

p.f. = 209,5-211,0 (dec.);  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ : 1749  $\text{cm}^{-1}$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  = 86,7 (0,3 %,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) HRMS\*: obtido para  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{NO}_5$  (M+1) = 420,0400 calculado (M+1) = 420,0327;  $^1\text{H-RMN}$   $\delta$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 3,87 (1H, t,  $J$  = 10,4 Hz, H-6); 4,17 (1H, dd,  $J$  = 3,6 e 10,0 Hz, H-9a); 4,58 (1H, dd,  $J$  = 5,2 e 10,8 Hz, H-6); 4,90 (1H, dt,  $J$  = 5,2 e 9,6 Hz, H-5a); 4,91 (1H, d,  $J$  = 10,8 Hz, H-3a); 5,37 (1H, dd,  $J$  = 3,2 e 11,2 Hz, H-9b); 5,68 (1H, s, H-2); 7,34-7,45 (6H, m, H-Ar); 7,55-7,59 (2H, m, H-Ar);  $^{13}\text{C-RMN}$   $\delta$  (100,62 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 56,6 (C-6a); 65,2 (C-4a); 68,0 (C-4); 75,1 (C-9b); 77,9 (C-9a); 102,6 (C-2); 125,5 (C-Ar); 126,4 (C-Ar); 128,2 (C-Ar); 128,4 (C-Ar); 129,6 (C-Ar); 132,0 (C-Ar); 135,1 (C-Ar); 136,1 (C-Ar); 149,6 (C-9); 161,4 (C-6).

\* valor encontrado para a mistura dos dois regioisômeros.

### 3.3.2 Síntese dos cicloadutos 16b e 17b



**Esquema 7:** cicloadição 1,3-dipolar entre o dipolarófilo **2** e o óxido de nitrilo **8b**

#### Método A

##### **i) Ativação de benzaldeídoxima (9b) com NCS**

A uma solução de benzaldeídoxima (**9b**) (0,104 g; 0,86 mmol) em DMF seca (10 mL) adicionou-se uma solução de NCS (0,101 g; 0,76 mmol) em DMF seca (5 mL), lentamente durante 15 minutos. Deixou-se a mistura reacional em agitação magnética a 40 °C, sob atmosfera de azoto, durante 3 horas. Ao fim deste período a mistura foi retirada do banho e deixada à temperatura ambiente durante 19h. Verteu-se a mistura reacional para um copo com gelo (cerca de 30 mL), transferiu-se o conteúdo do copo para uma ampola de decantação e adicionou-se éter dietílico (3 x 20 mL). As fases foram separadas e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com água destilada (10 mL) e com solução aquosa saturada de NaCl (10 mL), e depois seca com MgSO<sub>4</sub>. Evaporou-se o solvente no evaporador rotativo, com o banho frio, obtendo-se um óleo castanho (0,123 g; 0,790 mmol;  $\eta = 89\%$ ) que provou ser o cloreto de *N*-hidroxibenzimidoílo (**10b**) por análise do espectro de <sup>1</sup>H-RMN:  $\delta$  (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,32-7,41 (3H, m, Ar), 7,80-7,88 (2H, m, Ar); 10,9 (1H, sl, OH).

**ii) Reação 1,3-dipolar entre o óxido de nitrilo 8b e o dipolarófilo 2**

Num balão de duas tubuladuras contendo o sólido **2** (0,091 g; 0,43 mmol) e uma barra magnética foi adicionado através de um septo de borracha uma solução de **10b** (0,11 g; 0,70 mmol) em éter etílico seco (3 mL) obtido no ponto i). A mistura reacional foi colocada em banho de gelo, sob agitação magnética e em atmosfera de azoto. Com o auxílio de uma ampola de adição, adicionou-se muito lentamente uma solução de trietilamina (51  $\mu$ L; 0,70 mmol) em éter seco (6 mL). No fim da adição o banho de gelo foi removido e a mistura reacional permaneceu à t.a. sob atmosfera de azoto e agitação magnética durante 12h. Por evaporação do solvente formou-se um sólido que foi analisado por  $^1\text{H-RMN}$  provando que a reação estava completa. O sal de amónio foi eliminado por filtração sobre celite após a dissolução do produto em DCM. Por evaporação do solvente formou-se um sólido branco (0,132 g; 0,376 mmol;  $\eta = 87,6\%$ ) que provou ser uma mistura de aproximadamente 1 : 1,27 (**16b** : **17b**) de régio-isómeros após análise de  $^1\text{H-RMN}$ . O isómero **16b** (0,036 g; 0,102 mmol; 23,8%) foi isolado por recristalização seletiva de DCM. O isómero **17b** cristalizou sempre contaminado com o outro isómero **16b** (0,085 g; 0,242 mmol; 56,3%; 25,1% da massa de isómero **17b**).

**Isómero 16b: (2*R*,4*aR*,6*aR*,9*aR*,9*bS*)-2,9-difenil-4,4*a*,9*a*,9*b*-tetra-hidro[1,3]dioxin [4',5':5,6]piran[4,3-*d*]isoxazol-6(6*aH*)-ona**

p.f. = 296,0 - 298,0 °C (dec.);  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ : 1758;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -93,6$  (0,25%;  $\text{CH}_3\text{CN}$ );  $^1\text{H-RNM}$   $\delta$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 3,80 (1H, dd,  $J = 10,0, 10,8$  Hz, H-4<sub>axial</sub>); 4,18 (1H, dd,  $J = 7,4, 9,8$  Hz, H-9b); 4,46 (1H, dd,  $J = 5,2, 10,2$  Hz, H-4<sub>equatorial</sub>); 4,53-4,63 (2H, m, H-9a e H-4a); 5,20 (1H, d,  $J = 9,6$  Hz, H-6a); 5,46 (1H, s, H-2); 6,71-6,76 (2H, m, H-Ar); 7,07-7,13 (2H, m, H-Ar); 7,20-7,26 (1H, m, H-Ar); 7,36-7,49 (3H, m, H-Ar); 7,75-7,80 (2H, m, H-Ar),  $^{13}\text{C-RMN}$   $\delta$  (100,62 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 49,5 (C-9a); 66,6 (C-4a); 67,9 (C-4); 74,9 (C-9b); 80,8 (C-6a); 101,6 (C-2); 125,8 (C-Ar); 128,0 (C-Ar); 128,1 (C-Ar); 128,5 (C-Ar); 128,9 (C-Ar); 129,1 (C-Ar); 130,4 (C-Ar); 135,7 (C-Ar); 157,3 (C-9); 163,7 (C-6), Análise elementar para  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_5 \cdot 1/3\text{H}_2\text{O}^*$  obtido: C 67,32; H, 4,79; N 4,09; calculado C, 67,22; H, 4,98; N, 3,92.

**Isómero 17b: (3*aR*,5*aR*,8*R*,9*aR*,9*bS*)-3,8-difenil-5*a*,6,9*a*,9*b*-tetra-hidro[1,3]dioxin[4',5':5,6]piran[3,4-*d*]isoxazol-4(3*aH*)-ona**

## Capítulo 3 – Parte experimental

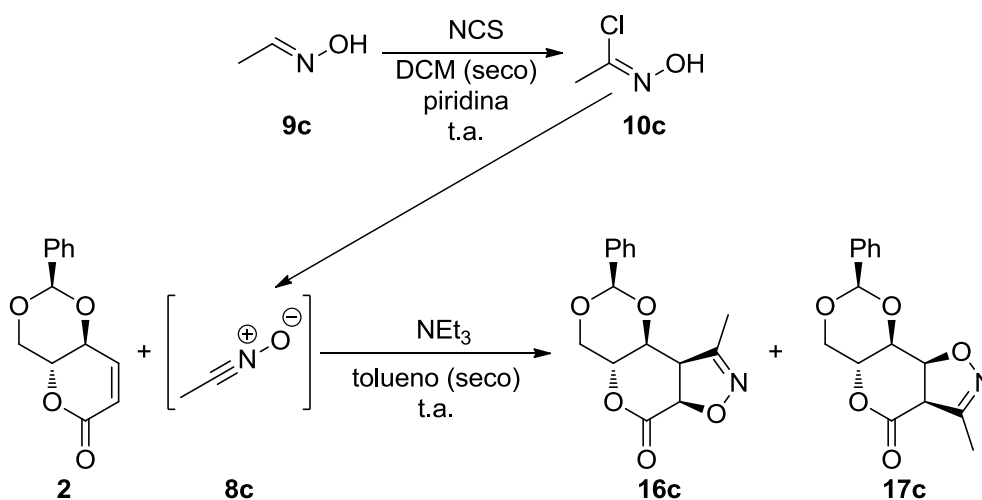
p,f, = 220,7 - 222,5 °C (dec.);  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ : 1749  $\text{cm}^{-1}$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = + 184$  (0,3%;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H}$ -RNM  $\delta$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 3,83 (1H, t,  $J = 10,4$  Hz, H-6); 4,12 (1H, dd,  $J = 3,2$  e 9,6 Hz, H-9a); 4,50 (1H, dd,  $J = 5,4$  e 11,0 Hz, H-6); 4,72 (1H, dt,  $J = 5,6$  e 10,0 Hz, H-5a); 4,98 (1H, d,  $J = 10,8$  Hz, H-3a); 5,65 (1H, s, H-8); 7,38-7,48 (6H, m, H-Ar); 7,53-7,58 (2H, m, H-Ar); 7,89-7,93 (2H, m, H-Ar);  $^{13}\text{C}$ -RNM  $\delta$  (100,62 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 55,0 (C-3a); 65,3 (C-5a); 68,0 (C-6); 75,5 (C-9a); 78,5 (C-9b); 102,5 (C-8); 126,4 (C-Ar); 126,7 (C-Ar); 127,7 (C-Ar); 128,4 (C-Ar); 128,8 (C-Ar); 129,6 (C-Ar); 131,0 (C-Ar); 136,2 (C-Ar); 152,4 (C-3); 162,5 (C-4). Análise elementar para  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_5 \cdot 1/3\text{H}_2\text{O}^*$  obtido: C, 67,32; H, 4,79; N 4,09; calculado C, 67,22; H, 4,98; N 3,92.

### **Método B**

A uma suspensão de NCS (0,522 g; 3,91 mmol) em DCM seco (3 mL) adicionou-se uma solução de benzaldeídoxima (0,472 g; 3,90 mmol) e piridina (50  $\mu\text{L}$ ) em DCM (2 mL). A mistura ficou sob em agitação até à completa dissolução da NCS. Depois foi adicionada uma solução de dipolarofilo **2** (0,182 g; 0,784 mmol) em tolueno seco (25 mL) e, de seguida, adicionou-se uma solução de trietilamina (0,8 mL; 5,74 mmol) em tolueno seco (5 mL) (muito lentamente, cerca de 1h:45min). A mistura reacional tomou uma tonalidade verde e formou-se um precipitado branco. Manteve-se a agitação sob atmosfera de azoto durante 19h. Evaporou-se o solvente e redissolveu-se o resíduo sólido em DCM. A solução foi passada por celite e evaporada à secura, sendo resíduo redissolvido em etanol. O produto cristalizou de etanol (0,210 g; 0,598 mmol;  $\eta = 76,3$  %). A primeira continha o isómero **16b** puro. Depois após várias cristalizações sucessivas de etanol conseguiu-se isolar ambos os isómeros puros.

### **3.3.3 Síntese dos cicloadutos 16c e 17c**

#### **Método B**



**Esquema 8:** cicloadição 1,3-dipolar entre o dipolarófilo **2** e o óxido de nitrilo **8c**

A uma suspensão de NCS (0,522 g; 3,91 mmol) em diclorometano (3 mL) adicionou-se uma solução de oxima **9c** (0,230 g; 3,89 mmol) e piridina (0,05  $\mu$ L) previamente preparada em diclorometano (2 mL) ficando em solução em agitação magnética até completa dissolução da NCS. Adicionou-se uma solução da lactona **2** (182 mg, 0,784 mmol) em tolueno seco (25 mL) e depois muito lentamente durante 2h trietilamina (0,8 mL; 5,74 mmol) em tolueno seco (5 mL). A mistura reacional ficou sob agitação magnética durante 15h, após o qual se formou uma mistura de régio-isómeros de aproximadamente 1,2 : 1 (**16c** : **17c**). Após a evaporação do solvente, o crude foi redissolvido DCM e a solução foi filtrada por celite, de modo a eliminar o sal de amónio. O solvente foi removido e a mistura foi recristalizada seletivamente de etanol, obtendo-se o isómero **17c** puro (70 mg; 0,242 mmol;  $\eta = 30,9\%$ ), e uma segunda fração constituída por uma mistura com os dois isómeros, contaminada com sal de amónio. Esta segunda fração foi sujeita a purificação por diferentes técnicas (cromatografia em coluna, PLC e recristalização de DCM), não tendo sido possível obter o isómero **16c** puro.

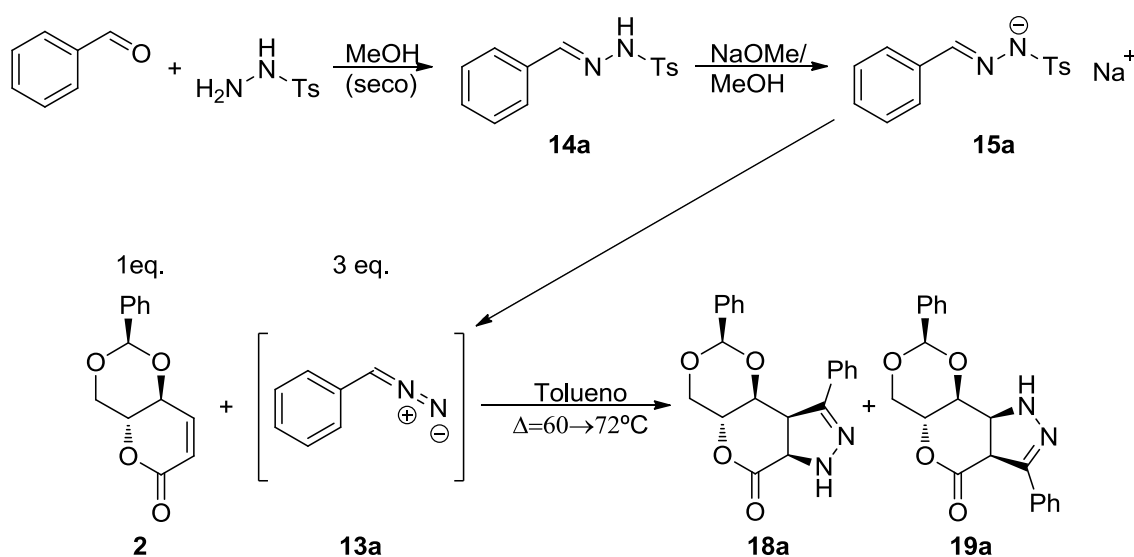
**Isómero 17c (5a*R*,8*R*,9a*R*,9b*R*)-3-metil-8-fenil-5a,6,9a,9b-tetra-hidro-[1,3]dioxin[4',5':5,6]piran[3,4-*d*] isoxazol-4(3a*H*)-ona**

p.f. = 229,7 - 231,5 (dec.);  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ : 1744  $\text{cm}^{-1}$  (i, C=O);  $[\alpha]_D^{25} = + 33,6$  (0,75%;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); Análise elementar para  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_5 \cdot 1/3\text{H}_2\text{O}$  obtido: C, 61,36; H, 5,54; N 4,89; calculado C, 61,01; H, 5,35; N, 4,74;  $^1\text{H-RMN } \delta$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 2,11 (3H; d;  $J=0,8$  Hz;  $\text{CH}_3$ ); 3,82 (1H; ta;  $J=10,4$  e 10,6 Hz; H-6); 4,06 (1H; dd;  $J=3,2$  e 10,0 Hz; H-9a); 4,34 (1 H; dd;  $J=1,0$  e 10,0 Hz; H-3a); 4,51 (1H; dd;  $J=5,6$  e 10,8 Hz; H-6); 4,62 (1H; dt;  $J=5,2$  e 10,0 Hz; H-5a);

5,09 (1H; dd;  $J = 3,2$  e  $10,8$  Hz; H-9b); 5,62 (1H; s; H-8); 7,37-7,42 (3H; m; H-2'; H-4'; H-6'); 7,50-7,54 (2H; m; H-3'; H-5');  $^{13}\text{C}$ -RMN  $\delta$  (100,6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 11,6 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ); 58,2 (C-3a); 65,3 (C-5a); 67,9 (C-6); 75,2 (C-9a); 76,7 (C-9b); 102,5 (C-8); 126,3 (C-3' e C-5'); 128,4 (C-2' e C-6'); 129,6 (C-4'); 136,1 (C-1'); 150,8 (C-3); 162,2 (C-4).

## 3.4 Cicloadições 1,3-dipolares entre o dipolarófilo **2** com os compostos diazo **13**

### 3.4.1 Síntese dos compostos **18a** e **19a**



Esquema 9: cicloadição 1,3-dipolar entre o dipolarófilo **2** e o composto diazo **13a**

#### i) Preparação do sal de tosil-hidrazona **15a**

A uma suspensão de tosil-hidrazina (0,584 g; 3,14 mmol) em metanol seco (1 mL) foi adicionado rapidamente, com uma seringa a partir de um septo de borracha, o benzaldeído (0,30 mL; 2,95 mmol), formando-se um precipitado branco (**14a**), que foi seco na bomba de vácuo após a evaporação do solvente. Ao sólido obtido foi adicionada uma solução de metóxido de sódio (0,159 g; 2,95 mmol) em metanol seco (3 mL) à temperatura ambiente, após o qual o solvente foi evaporado, formando-se um sólido na forma de uma espuma branca que provou ser o composto (**15a**) pretendido após  $^1\text{H}$ -RMN.

$^1\text{H}$ -RMN  $\delta$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2,41 (3H, s,  $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ); 7,26- 7,40 (5H, m, H-Ar); 7,54-7,63 (2H, m, H-Ar); 7,76 (1H, s,  $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{N})$ ); 7,89 (2H, d,  $J = 7,1$  Hz, H-Ar)



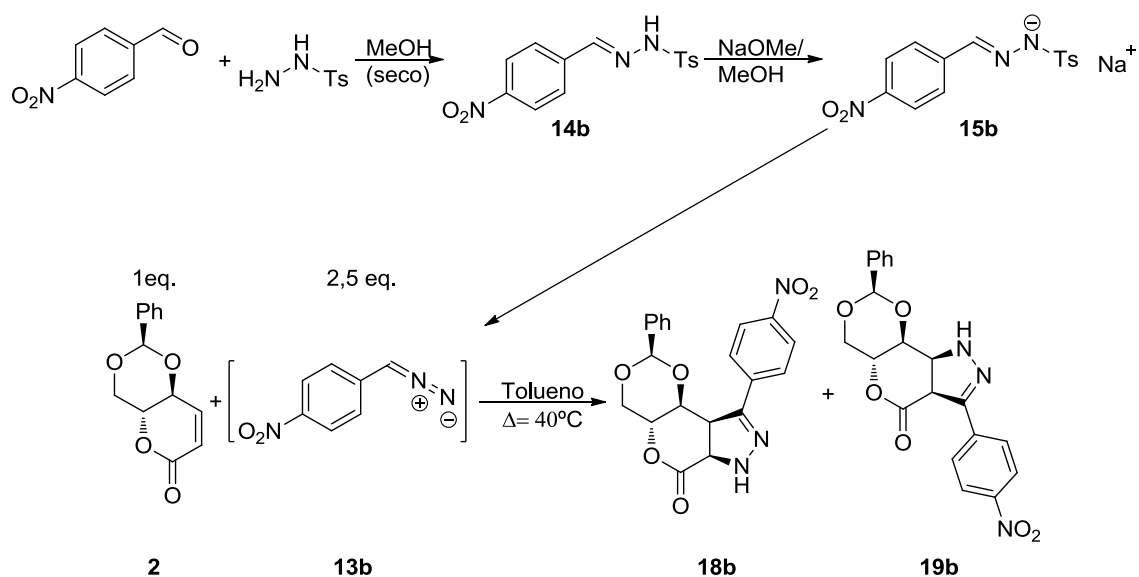
**ii) Reação 1,3-dipolar entre o composto diazo 13b e a lactona 2**

Dissolveu-se a lactona 2 (0,212 g; 0,999 mmol) em tolueno seco (18 mL) e adicionou-se esta solução ao sal produzido no passo anterior. A mistura reacional foi colocada em atmosfera de azoto num banho de óleo previamente aquecido a 60°C, sendo a temperatura gradualmente elevada até aos 70°C. Ao fim de 40 min, a mistura reacional apresentava uma tonalidade rosada. Retirou-se uma alíquota, a qual se evaporou à secura, correndo um espectro de <sup>1</sup>H-RMN, o qual provou a existência de reagente de partida, deixou-se a reagir mais 45 minutos. No final deste período retirou-se a mistura reacional do banho e colocou-se em banho de gelo. Depois de arrefecido filtrou-se o sobrenadante e evaporou-se o solvente do líquido-mãe e ao residuo adicionou-se etanol. Precipitou um sólido branco (0,210 g; 0,598 mmol;  $\eta$  = 76,3%) que provou ser o composto 18a após caracterização. O composto 19a não foi possível isolar, sendo apenas detetado no crude da reação.

**Composto 18a: (4a*R*,6a*R*,9a*R*,9b*S*)-2,9-difenil-6a,7,9a,9b-tetra-hidro-4*H*-[1,3]dioxino[4',5':5,6]pirano[3,4-*c*]pirazol-6(4a*H*)-ona**

p.f. = 159,5 - 160,7 (dec.);  $[\alpha]_D^{25} = -116$  (0,7 %, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); IV: 3337 cm<sup>-1</sup> (i, NH); 1750 cm<sup>-1</sup> (i, C=O); 1586 (m). Análise elementar: obtido: C, 68,48 %; H, 5,05 %; N, 7,52 %; teórico: C, 68,56 %; H, 5,18 %; N, 8,00 %, <sup>1</sup>H-RMN  $\delta$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3,78 (1H, dd,  $J = 9,2$  e  $15,2$  Hz, H-9a); 3,98 (1H, dd,  $J = 9,6$  e  $10,4$  Hz, H-4); 4,28-4,37 (2H, m, H-4a e H-9b); 4,59 (1H, dd,  $J = 4,8$  e  $10,4$  Hz, H-4); 4,44 (1H, d,  $J = 15,2$  Hz, H-6a); 5,57 (1H, s, H-2); 6,56 (1H, sl, H-7); 7,32-7,35 (3H, m, H-Ar); 7,40-7,42 (5H, m, H-Ar); 7,50-7,54 (2H, m, H-Ar), <sup>13</sup>C-RMN  $\delta$  (100,62 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 50,1 (C-9a); 68,0 (C-4); 69,5 (C-4a); 73,2 (C-6a); 75,2 (C-9b); 101,1 (C-2); 125,9; 128,0; 128,2; 128,5; 128,6; 129,23; 136,4; 137,8 (C-Ar); 140,7 (C-9); 161,0 (C-6).

### 3.4.2 Síntese dos cicloadutos 18b e 19b



**Esquema 10:** cicloadição 1,3-dipolar entre o dipolarófilo **2** e o composto diazo **13b**

#### i) Preparação do sal tosil-hidrazona 15b

A uma amostra de tosilhidrazina (0,136 g; 0,730 mmol) na forma sólida foi adicionada uma solução de *p*-nitrobenzaldeído (0,110 g; 0,728 mmol) em metanol seco (3 mL) através de um septo borracha. A mistura ficou a reagir à temperatura ambiente sob atmosfera de azoto e agitação magnética durante 1,5h, formando-se uma solução de cor amarela-alaranjado, cujo solvente foi evaporado, Ao resíduo adicionou-se solução de metóxido de sódio (0,039 g; 0,722 mmol) em metanol seco (3 mL) através de um septo borracha, obtendo-se uma solução de tonalidade laranja escuro, Por evaporação do solvente formou-se uma espuma sólida (**15b**) que foi usada de imediato no passo seguinte sem purificação prévia.

#### ii) Reação 1,3-dipolar entre o composto diazo 13b e a lactona 2

Ao sal **15b**, produzido no passo anterior, foi-lhe adicionado uma solução de dipolarófilo **2** (0,062 g; 0,292 mmol) em tolueno seco<sup>1</sup>. A mistura reacional foi colocada sob atmosfera de azoto, num banho de óleo previamente aquecido a 44 a 54°C, A reação estava terminada ao fim de 3 horas, tendo a mistura reacional perdido a cor laranja intensa. No final deste período a mistura reacional foi colocada num banho de gelo, o sólido em suspensão foi desprezado após filtração e o líquido-mãe foi evaporado formando-se um sólido de cor amarelada. O resíduo foi recristalizado de etanol, formando-se um sólido branco (0,109 g; 0,275 mmol;  $\eta = 97\%$ ), que

provou ser o produto contaminado com uma impureza que não foi possível eliminar por recristalização (etanol, DCM) / cromatografia preparativa (sílica, DCM). Por cromatografia preparativa foi possível isolar uma fração contendo o régio-isômero **19b** (2 mg;  $5,06 \times 10^{-3}$  mmol;  $\eta = 17,8 \%$ ) ligeiramente contaminado com o isômero **18b**, e outra fração constituída por uma mistura do isômero **18b** com a impureza (0,086 g; 0,218 mmol;  $\eta = 74 \%$ ).

Aos espectros de RMN da mistura do isômero **18b** com a impureza foram subtraídos os espectros da impureza. Os sinais estão descritos abaixo:

#### Composto 18b:

HRMS (ESI): calculado para  $C_{20}H_{19}N_3O_6$  [M+1]: 396,1196; obtido: 396,1197;  $^1H$ -RMN  $\delta$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 3,75 (1H, dd,  $J = 9,2$  e  $15,2$  Hz, H-9a); 3,99 (1H, ta,  $J = 10,0$  Hz, H-4); 4,29-4,40 (2H, m, H-4a e H-9b); 4,62 (1H, dd,  $J = 4,0$  e  $10,8$  Hz, H-4); 5,53 (1H, d,  $J = 15,2$  Hz, H-6a); 5,60 (1H, s, H-2); 6,63 (1H, sl, NH); 7,36-7,53 (5H, m, H-Ar); 7,67 (2H, d,  $J = 8,4$  Hz, H-Ar); 8,14 (2H, d,  $J = 8,4$  Hz, H-Ar).  $^{13}C$ -RMN  $\delta$  (100,62 MHz,  $CDCl_3$ ) 50,5 (C-9a); 67,9 (C-4); 69,4 (C-4a); 72,0 (C-6a); 101,9 (C-2); 123,3 (C-Ar); 125,9 (C-Ar); 128,4 (C-Ar); 128,9 (C-Ar); 129,6 (C-Ar); 136,1 (C-Ar); 141,2 (C-Ar); 147,9 (C-9); 160,4 (C-6).

#### Composto 19b

$^1H$ -RMN  $\delta$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 3,78 (1H; ta;  $J = 10,6$  Hz; H-6); 4,24 (1H; dd;  $J = 7,6$  e  $10,0$  Hz; H-9a); 4,44 (1H; dd;  $J = 11,2$  e  $13,2$  Hz; H-6); 4,45 (1H; d;  $J = 11,2$  Hz; H-3a); 4,62 (1H; dt;  $J = 5,3$  e  $10,0$  Hz; H-5a); 4,81 (1H; dd;  $J = 5,6$  e  $11,2$  Hz; H-9b); 5,47 (1H; s; H-8); 6,51 (1H; d;  $J = 5,6$  Hz; H-1); 6,80 (2H; d;  $J = 7,6$  Hz; H-2'' e H-6''); 7,08 (2H; t;  $J = 7,6$  Hz; H-3'' e H-5''); 7,23 (1H; t;  $J = 7,6$  Hz; H-4''); 7,87 (2H; d;  $J = 8,8$  Hz; H-2' e H-6').  $^{13}C$ -RMN  $\delta$  (100,62 MHz,  $CDCl_3$ ) 46,4 (C-3a); 64,3 (C-9b); 67,5 (C-5a); 68,2 (C-6); 75,8 (C-9a); 101,7 (C-8); 123,3 (C-3' e C-5'); 125,6 (C-2'' e C-6''); 127,6 (C-2' e C-6'); 127,8 (C-3'' e C-5''); 129,4 (C-4''); 135,7 (C-1''); 138,7 (C-1'); 147,6 (C-4'); 150,2 (C-3); 166,2 (C-4).



# **Bibliografia**



1. Scott, L.J. and C.M. Spencer, *Miglitol: a review of its therapeutic potential in type 2 diabetes mellitus*. *Drugs*, 2000. **59**(3): p. 521-49.
2. Yu, Z., et al., *Isofagomine- and 2,5-Anhydro-2,5-imino-d-glucitol-Based Glucocerebrosidase Pharmacological Chaperones for Gaucher Disease Intervention*. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2006. **50**(1): p. 94-100.
3. Pańniczek, K., et al., *Double Asymmetric Induction in 1,3-Dipolar Cycloaddition of Nitrones to 2,3-Unsaturated Sugar 1,5-Lactones*. *Journal of Carbohydrate Chemistry*, 2003. **22**(7-8): p. 613-629.
4. Karanjule, N.S., et al., *1,3-Dipolar cycloaddition reaction of D-glucose-derived nitrone with allyl alcohol: synthesis of 2-hydroxy-1-deoxycastanospermine analogues*. *The Journal of organic chemistry*, 2005. **70**(4): p. 1356-63.
5. Ermert, P., et al., *Configurationaly selective transition state analogue inhibitors of glycosidases. A study with nojiritetrazaoles, a new class of glycosidase inhibitors*. *Carbohydrate Research*, 1993. **250**(1): p. 113-128.
6. Pii, P. and A. Hubland, *Synthesis of Chiral Nonracemic Homo-1-Deoxyzasugars with*. 1996. **52**(47): p. 14745-14756.
7. Dahl, R.S. and N.S. Finney, *A surprising dipolar cycloaddition provides ready access to aminoglycosides*. *Journal of the American Chemical Society*, 2004. **126**(27): p. 8356-7.
8. Halstead, D., *Isoxazolines from Nitro Compounds: Synthesis and Applications*. 1970: p. 2016-2018.
9. Schaller, C., P. Vogel, and V. Ja, *Total syntheses of ( + ) - and ( - ) -1-deoxynojirimycin*. 1998. **314**: p. 25-35.
10. Jäger, V. and D. Schröter, *Synthesis of Amino Sugars via Isoxazolines: D-Allosamine*. *Synthesis*, 1990. **1990**(07): p. 556-560.
11. Baskaran, S., et al., *1, 3-Dipolar Cycloaddition Reaction of a , 13-unsaturated Esters and Lactones with Diazomethane*. 1996. **52**(12): p. 4515-4526.
12. Popsavin, M. and L. Torovic, *Stereospecific synthesis of two novel cytotoxic pyrazole C - nucleosides from d -glucose*. 2000. **41**: p. 5737-5740.
13. Gilchrist, T.L., *Heterocyclic chemistry* 1985, New York: Longman Scientific & Technical.
14. Baker, S.R., D.W. Clissold, and A. McKillop, *Synthesis of leukotriene A4 methyl ester from D-glucose*. *Tetrahedron Letters*, 1988. **29**(9): p. 991-994.
15. Schmidt, R.R. and P. Zimmermann, *Synthesis of d-erythro-sphingosines*. *Tetrahedron Letters*, 1986. **27**(4): p. 481-484.
16. *ORGANIC SYNTHESIS*. Vol. VI. 1988, New York: JOHN WILEY & SONS.
17. Aggarwal, V.K., et al., *of aromatic, heteroaromatic, and unsaturated diazo compounds and its application in catalytic and asymmetric epoxidation of carbonyl compounds. Extensive studies*. *Journal of the American Chemical Society*, 2003(Scheme 1): p. 10926-10940.





# **Anexos**

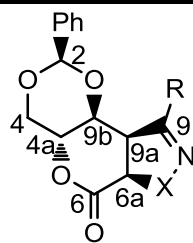


**Tabela 8:  $\delta$ , em ppm,  $J$  em Hz, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>**

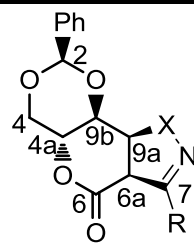
<b>Composto</b>	H-2	H-4 axial	H-4 equatorial	H-4a	H-6a	H-9a	H-9b	*H-7 (NH)	
<b>2</b>	5,65 (s)	4,02 (t, $J = 10,6$ )	4,36-4,50 (m)	4,36-4,50 (m)	6,04 (dd, $J = 10,0, 2,8$ )	7,03 (dm, $J = 10,0$ )	4,89 (1H, ddd, $J = 1,5, 2,4, 9,9$ )		
<b>1</b>	5,60 (s)	3,85-3,78 (m)	4,49 (dd, $J = 10,8, 5,6$ )	4,39 (dd, $J = 10, 5,6$ )	5,31 (d, $J = 13,2$ )	3,83 (dd, $J = 4,0, 13,2$ )	4,10 (dd, $J = 4,0, 9,6$ )		
<b>16</b>	<b>a</b>	5,41 (s)	3,79 (dd; $J = 10,4; 10,8$ )	4,54 (dd; $J = 5,6; 10,8$ )	4,83 (dt; $J = 5,6; 10,0$ )	5,33 (d; $J = 10,4$ )	4,86 (dd; $J = 7,2; 10,8$ )	4,07 (dd; $J = 7,2; 9,6$ )	
	<b>b</b>	5,46 (s)	3,80 (dd; $J = 10,2; 10,8$ )	4,46 (dd; $J = 5,2; 10,2$ )	4,58 (dt; $J = 5,6; 10,0$ )	5,20 (d; $J = 9,6$ )	4,60 (dd; $J = 7,2; 9,2$ )	4,18 (dd; $J = 7,4; 9,8$ )	
	<b>c</b>	5,44 (s)	3,57 (dd; $J = 9,9; 10,8$ )	4,29 (dd; $J = 5,2; 10,8$ )	4,00 (dt; $J = 5,2; 10,0$ )	5,10 (d; $J = 10,8$ )	3,95-4,04 (m)	4,08 (dd; $J = 2,4; 9,6$ )	
<b>17</b>	<b>a</b>	5,68 (s)	3,87 (t; $J = 10,4$ )	4,58 (dd; $J = 5,2; 10,8$ )	4,90 (dt; $J = 5,0; 10,0$ )	4,91 (d; $J = 10,8$ )	5,37 (dd; $J = 3,2; 11,2$ )	4,17 (dd; $J = 3,6; 10,0$ )	
	<b>b</b>	5,65 (s)	3,83 (t; $J = 10,4$ )	4,50 (dd; $J = 5,4; 11,0$ )	4,72 (dt; $J = 5,6; 10,0$ )	4,98 (d; $J = 10,8$ )	5,32 (dd; $J = 3,2; 10,8$ )	4,12 (dd; $J = 3,2; 9,6$ )	
	<b>c</b>	5,62 (s)	3,82 (ta; $J = 10,4$ e $10,8$ )	4,51 (dd; $J = 5,6; 10,8$ )	4,62 (dt; $J = 5,2; 10,0$ )	4,34 (dd; $J = 10,0; 0,8$ )	5,09 (dd; $J = 3,2; 10,8$ )	4,06 (dd; $J = 3,2; 10,0$ )	
<b>18</b>	<b>a</b>	5,57 (s)	3,98 (dd, $J = 9,6; 10,4$ )	4,59 (dd, $J = 4,8; 10,4$ )	4,28-4,37 (m)	5,44 (d; $J = 15,2$ )	3,79 (dd; $J = 9,0; 15,2$ )	4,28-4,37 (m)	6,56 (sl)
	<b>b</b>	5,60 (s)	3,99 (t, $J = 10,0$ )	4,62 (dd, $J = 4,0$ e $10,8$ )	4,29-4,39 (m)	5,53 (d $J = 15,2$ )	3,75 (dd; $J = 9,0; 15,2$ )	4,29-4,39 (m)	6,63 (sl)
<b>19b</b>	5,47 (s)	3,78 (ta; $J = 10,4$ e $10,8$ )	4,45 (dd; $J = 5,6$ e $11,2$ )	4,62 (dt; $J = 5,2; 10,0$ )	4,43 (d; $J = 11,2$ )	4,81 (dd; $J = 5,6; 11,2$ )	4,24 (dd; $J = 7,6; 10$ )	6,51 (d; $J = 5,6$ )	

Tabela 9:  $\delta$ , em ppm, 100 MHz, CDCl<sub>3</sub>

composto	C-2	C-4	C-4a	C-6	C-6a	C-9/C-7	C-9a	C-9b	
<b>2</b>	102,4	68,2	72,7	161,8	120,7		146,9	73,9	
<b>1</b>	102,3	67,8	65,8	161,6	80,8		52,7	76,1	
<b>16</b>	<b>a</b>	101,50	67,91	66,58	163,10	80,35	153,42	51,45	74,75
	<b>b</b>	101,61	67,91	66,56	163,69	80,84	157,25	46,74	74,86
	<b>c</b>	101,03	71,15	61,96	168,83	78,57	157,71	54,55	77,89
<b>17</b>	<b>a</b>	102,56	67,94	65,19	161,37	56,61	149,64	77,91	75,10
	<b>b</b>	102,50	68,02	65,34	162,46	54,96	152,42	78,54	75,49
	<b>c</b>	102,47	67,90	65,30	162,16	58,15	150,75	76,65	75,23
<b>18</b>	<b>a</b>	101,60	68,01	69,84	160,98	73,16	140,68	50,07	75,17
	<b>b</b>	101,87	67,94	69,40	160,37	71,95	145,46	50,54	74,86
<b>19b</b>	101,71	68,15	67,50	166,22	46,44	150,15	64,25	75,84	

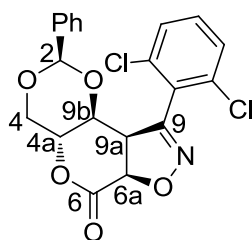


X =  
**16** - O  
**18** - NH

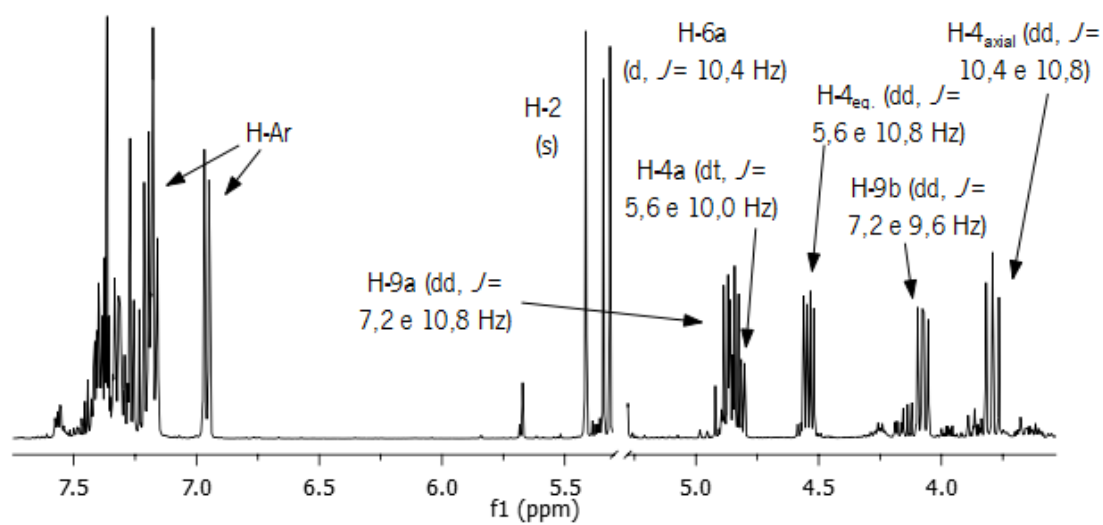


X =  
**17** - O  
**19** - NH

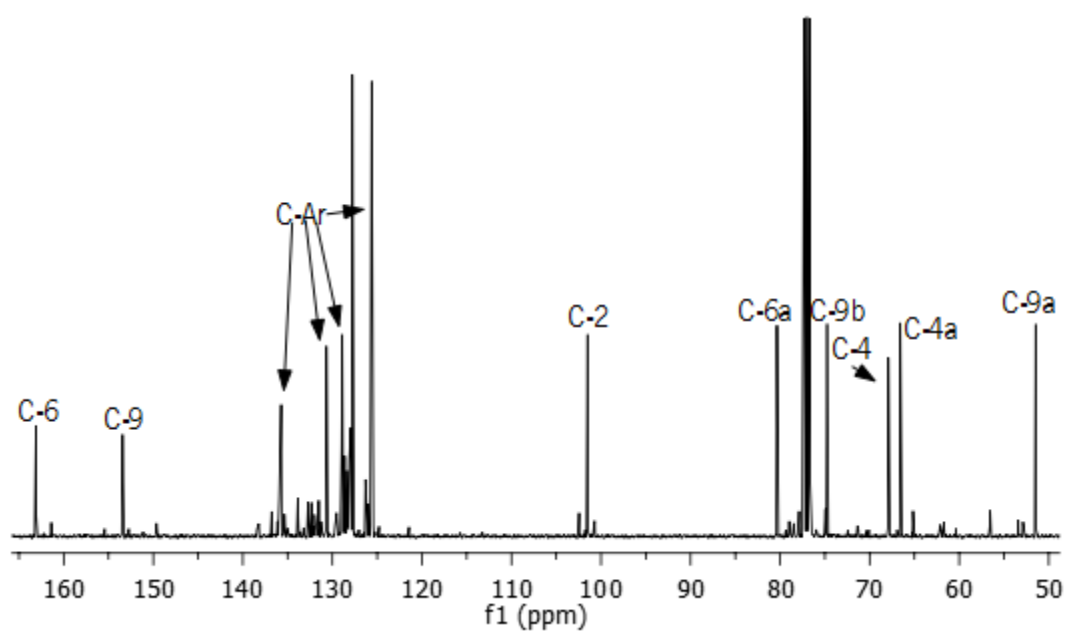
## Composto 16a



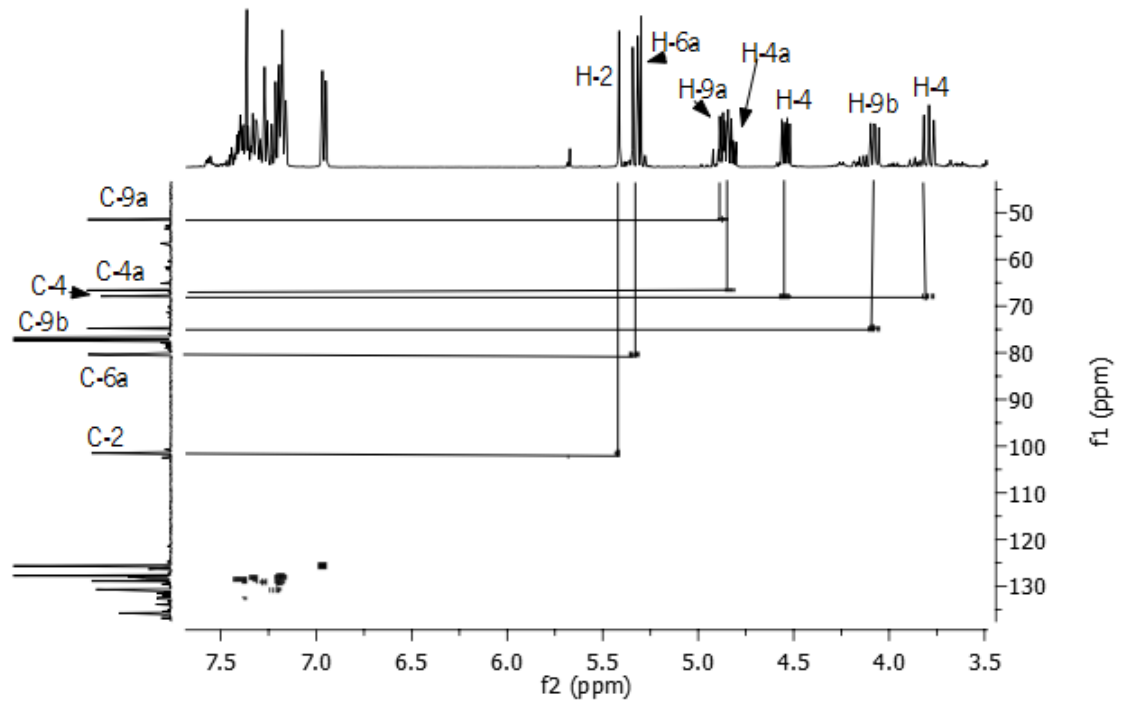
$^1\text{H-RMN}$



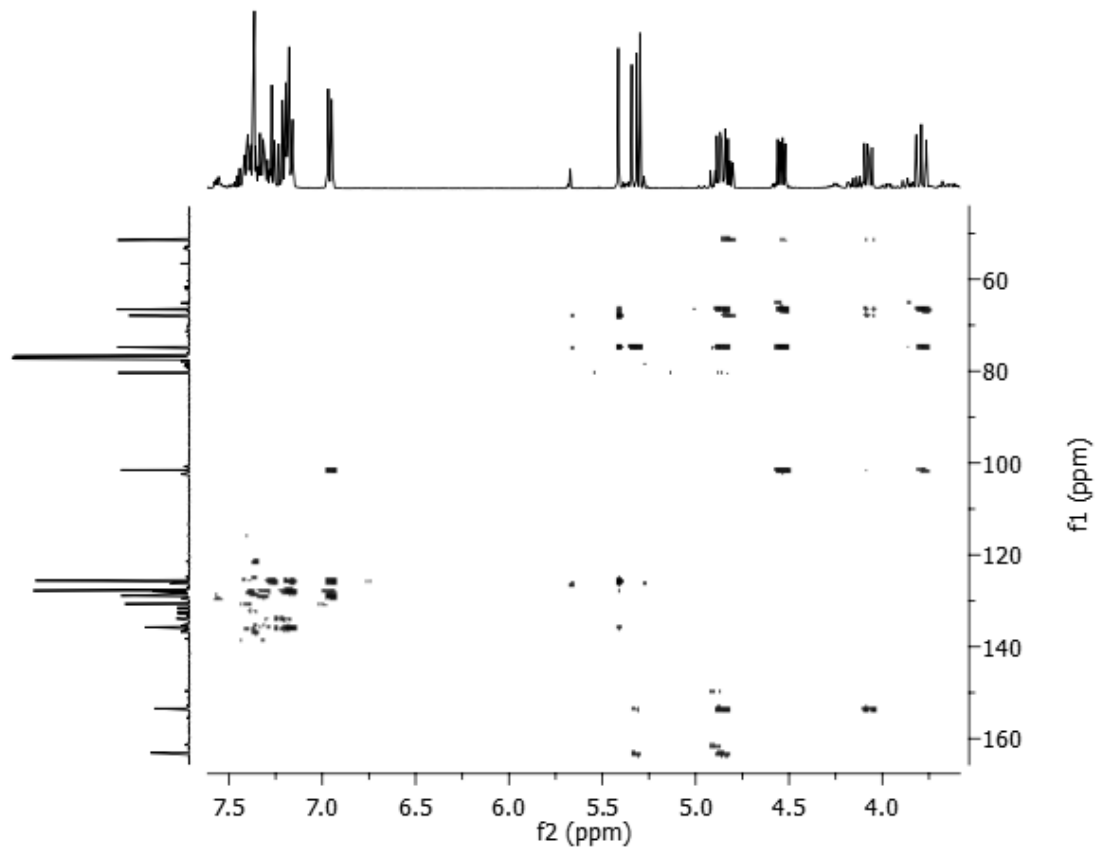
$^{13}\text{C-RMN}$



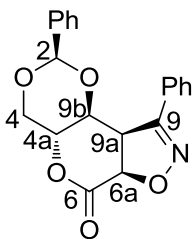
HSQC



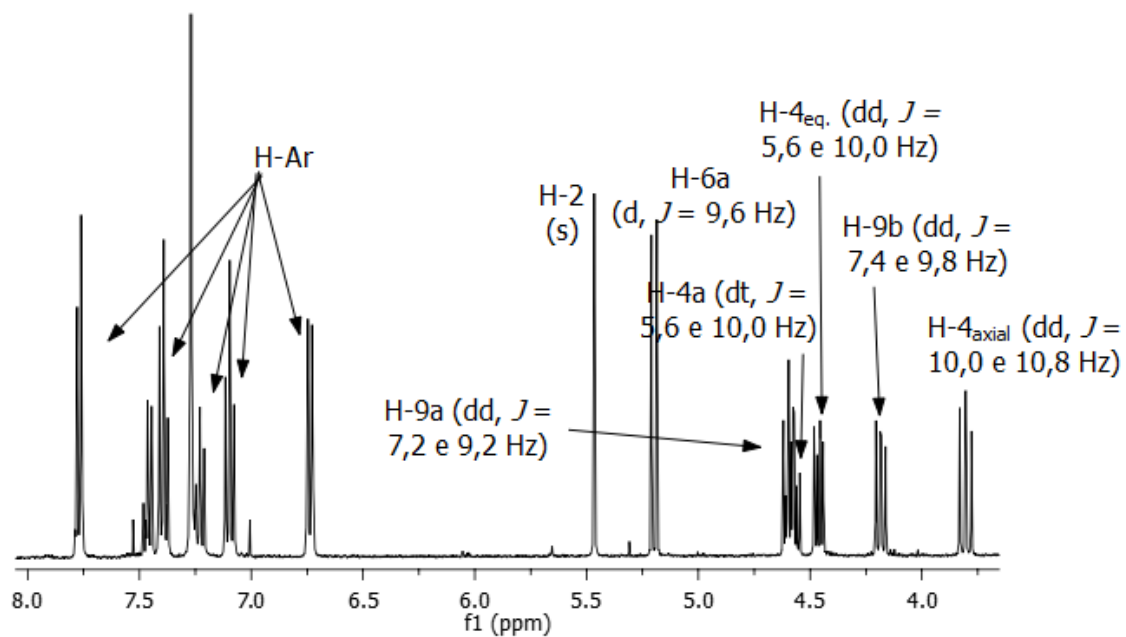
HMBC



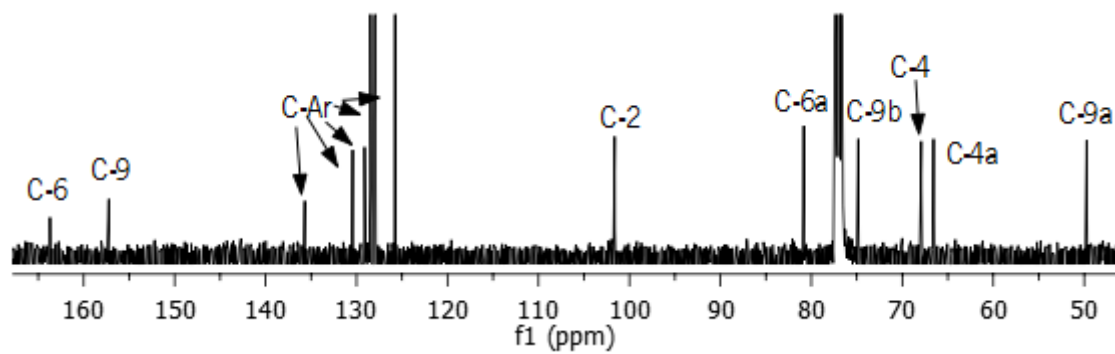
## Composto 16b



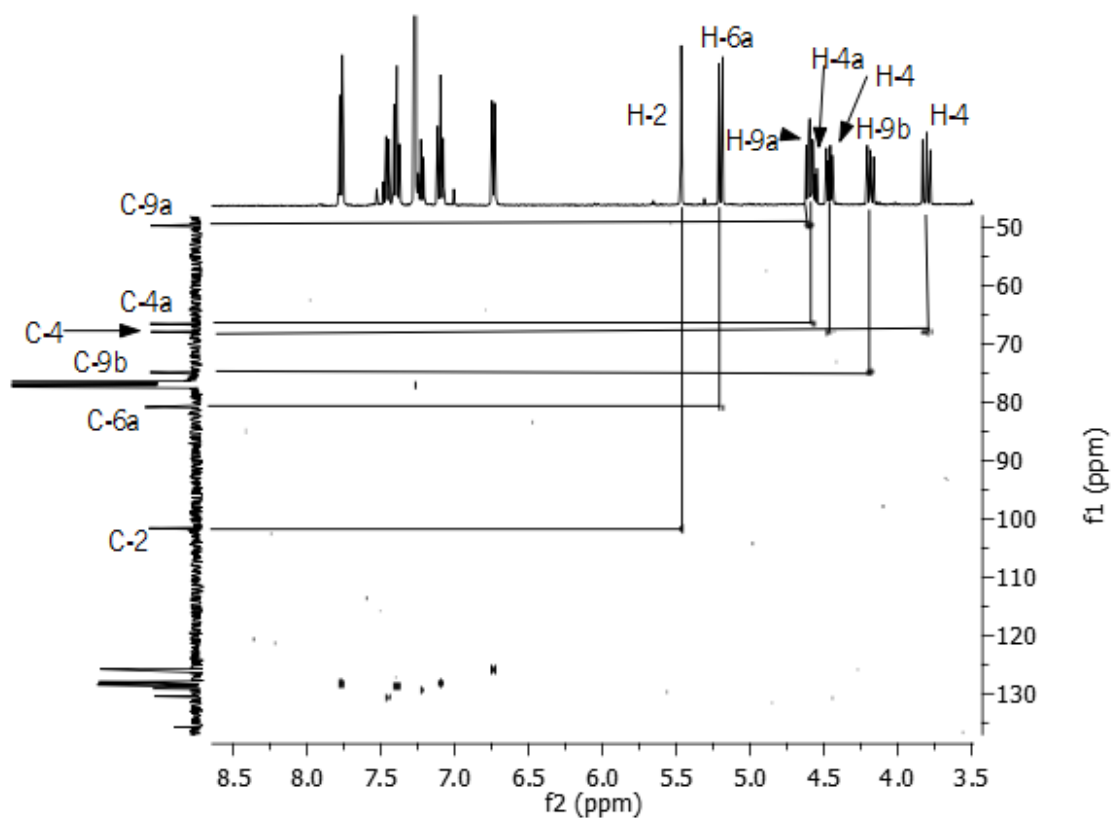
$^1\text{H-RMN}$



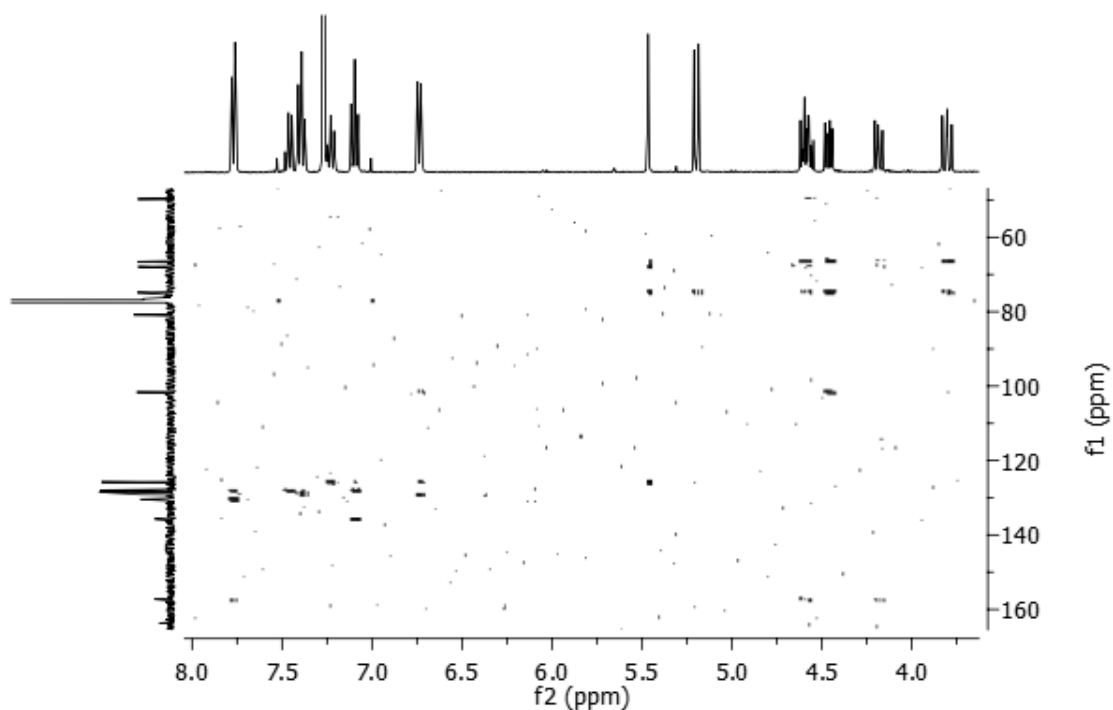
$^{13}\text{C-RMN}$



HSQC

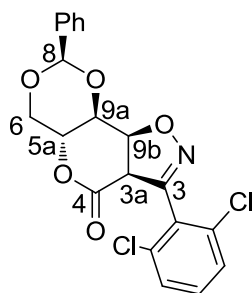


HMBC

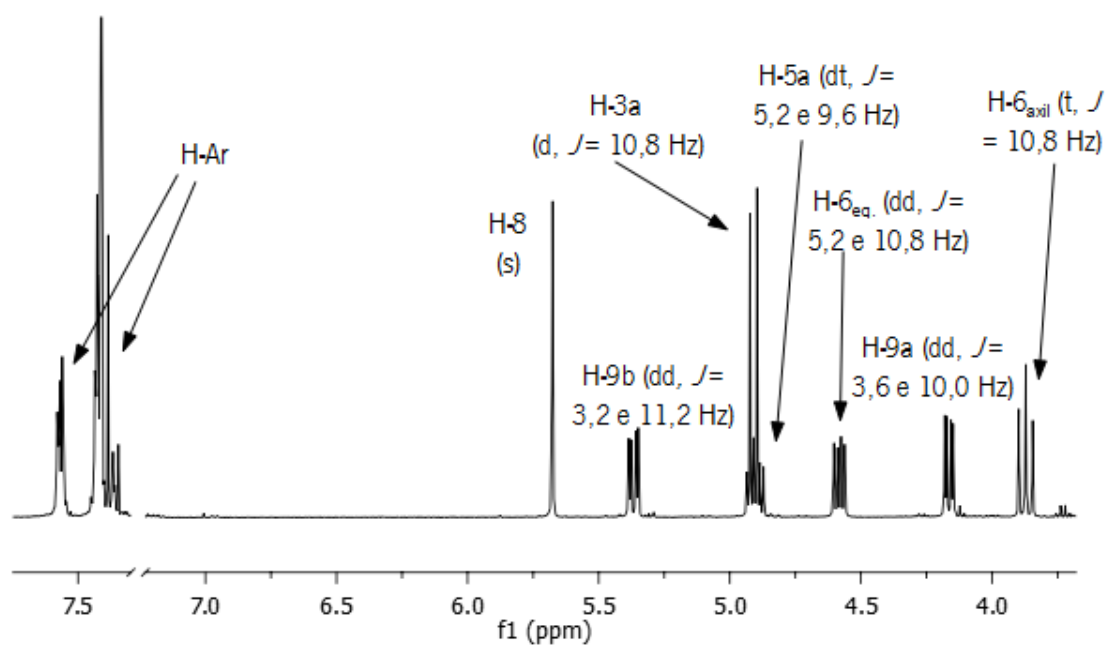




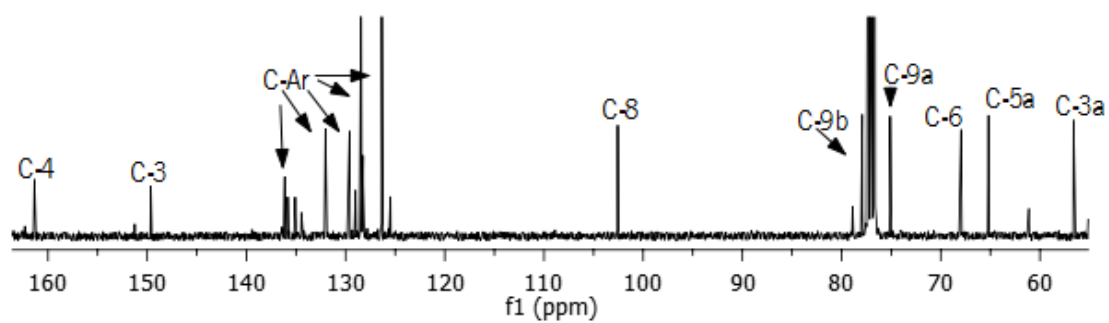
## Composto 17a



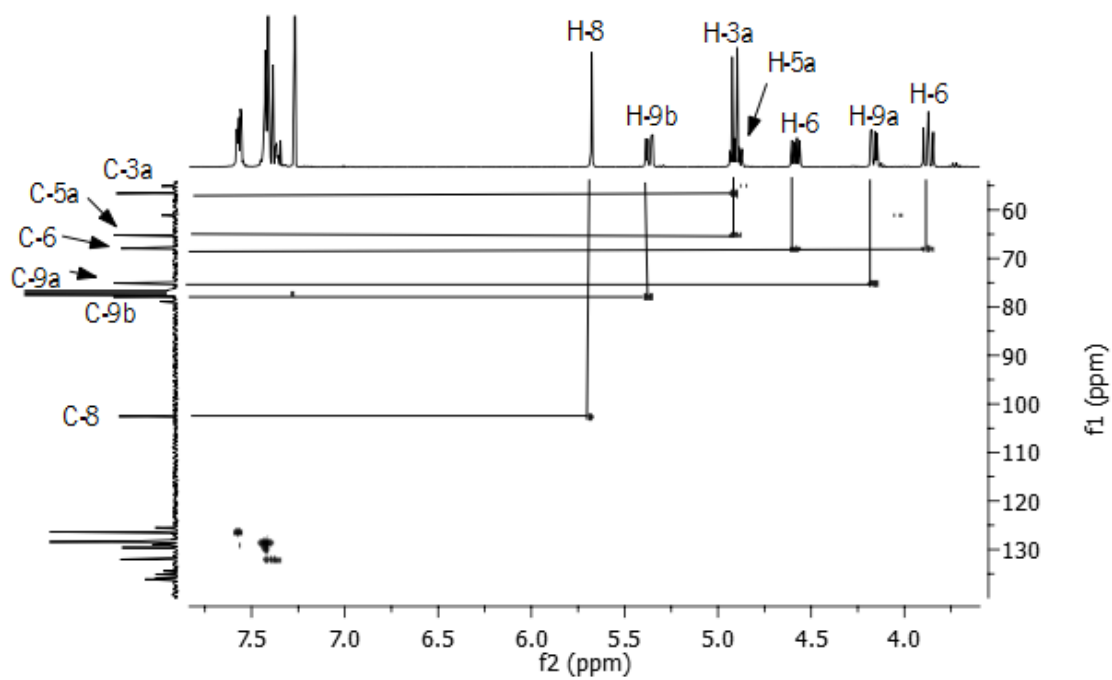
$^1\text{H-RMN}$



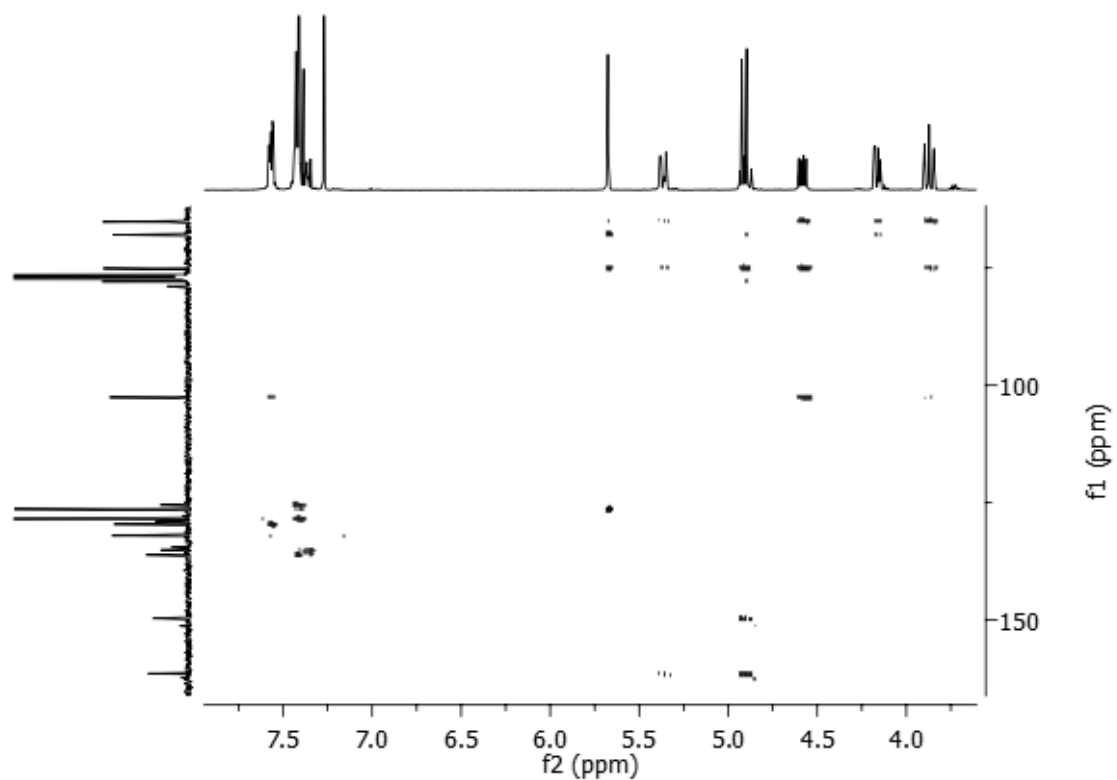
$^{13}\text{C-RMN}$



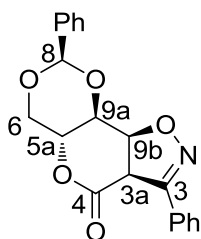
HSQC



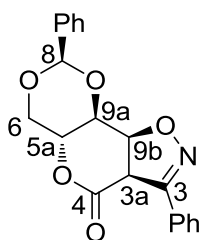
HMBC



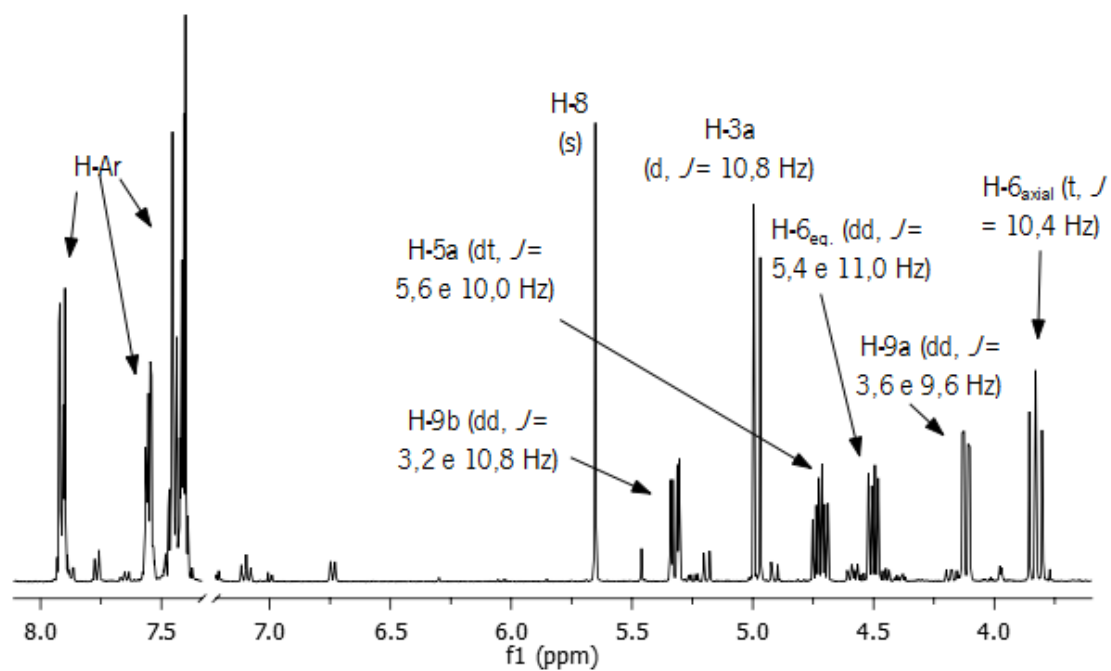
## Composto 17b



## Composto 17b

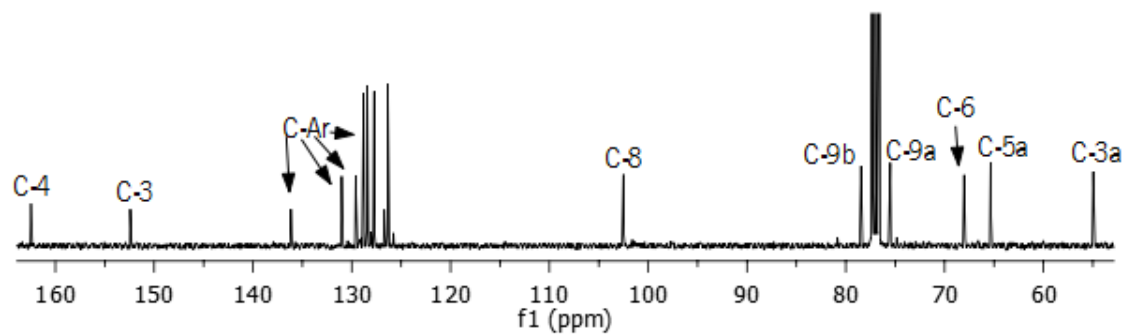


$^1\text{H-RMN}$

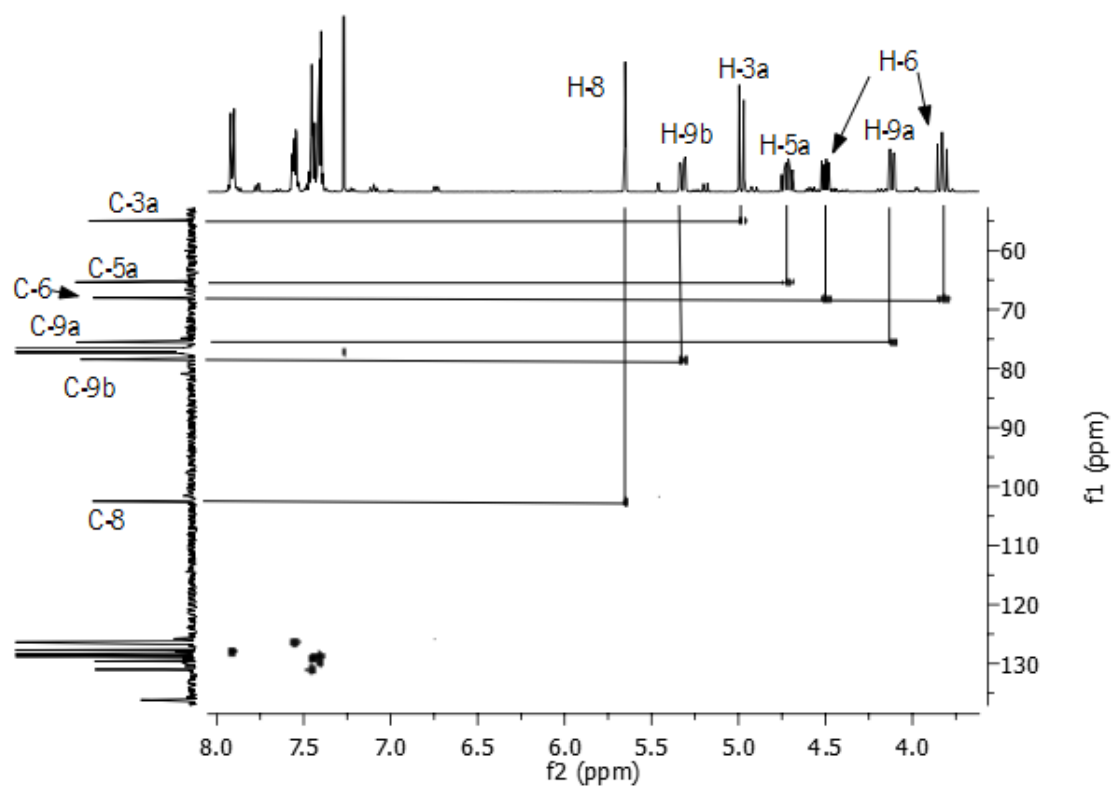


$^{13}\text{C-RMN}$

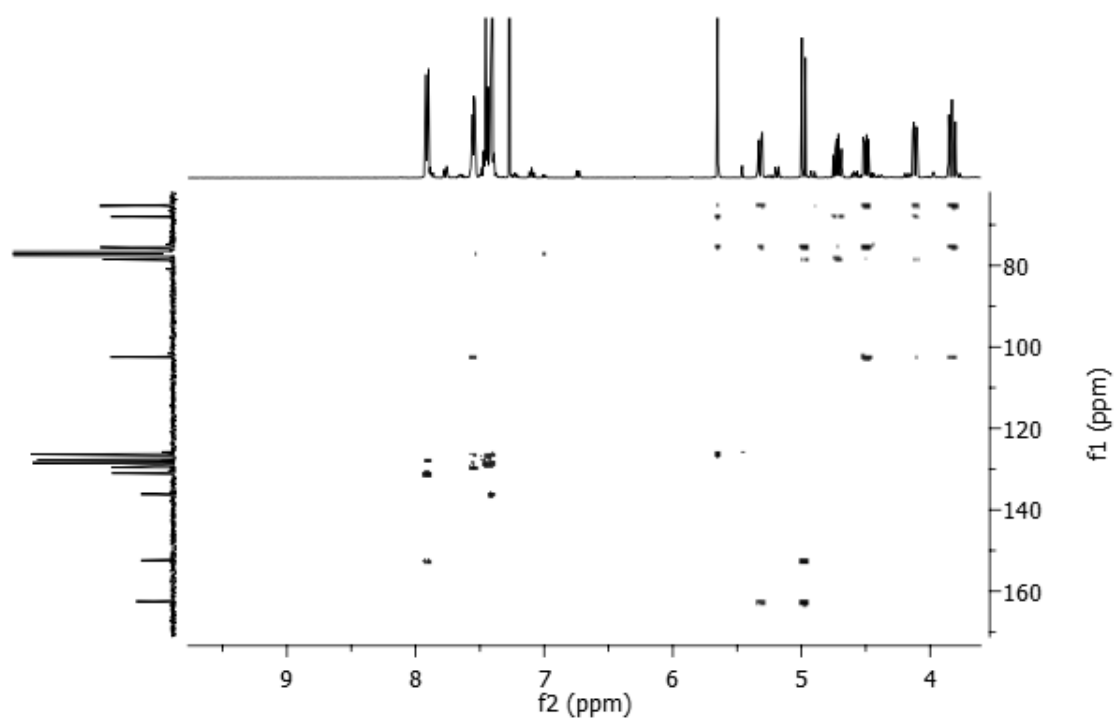
Anexos



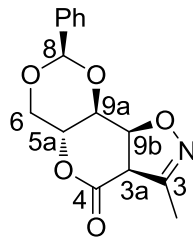
## HSQC



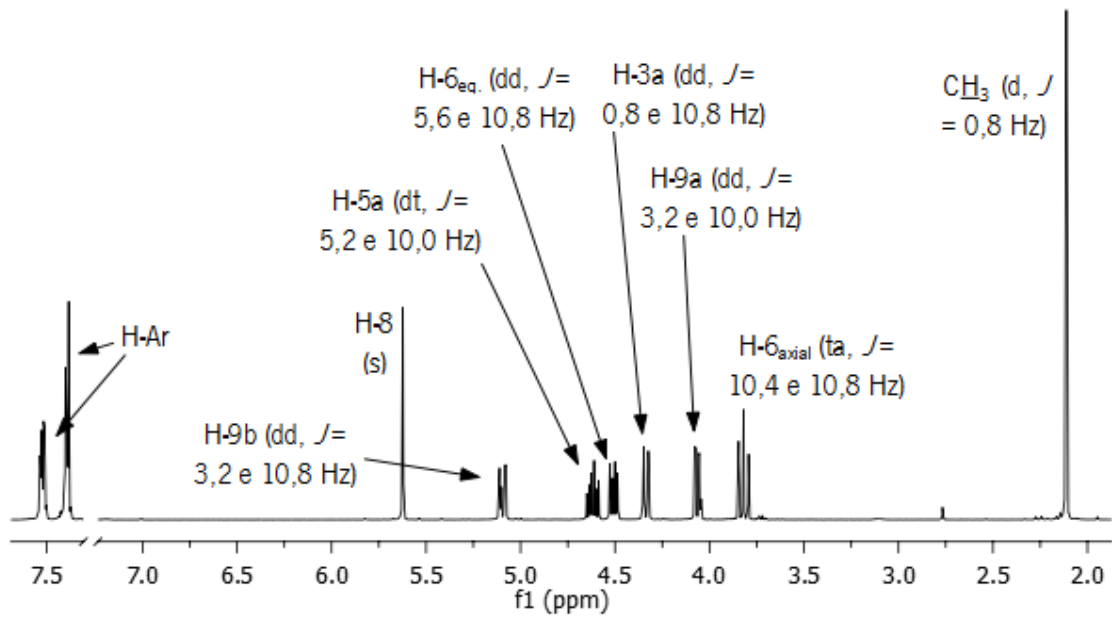
## HMBC



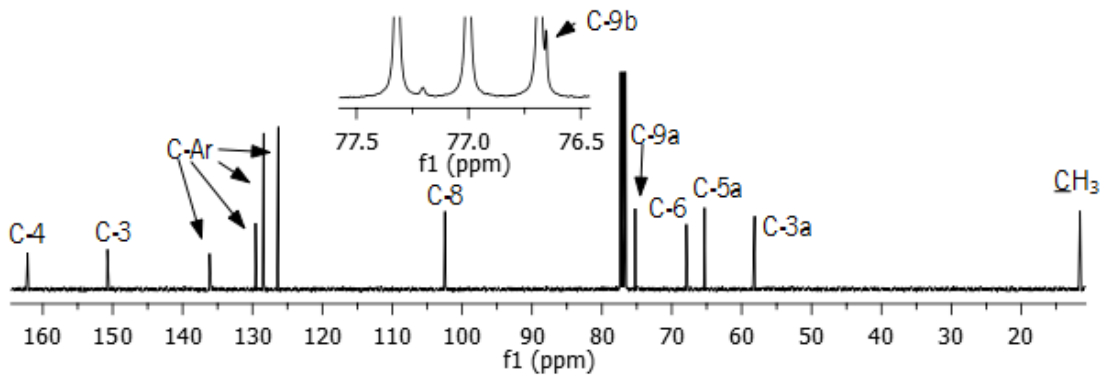
## Composto 17c



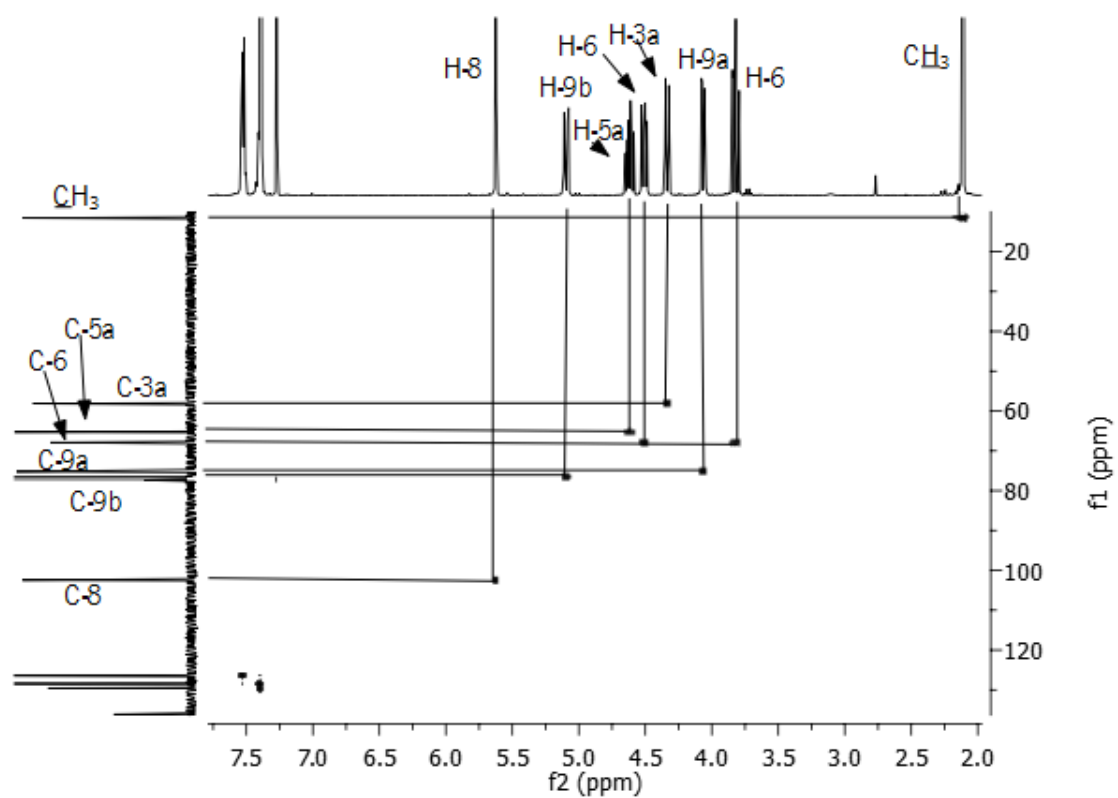
<sup>1</sup>H-RMN



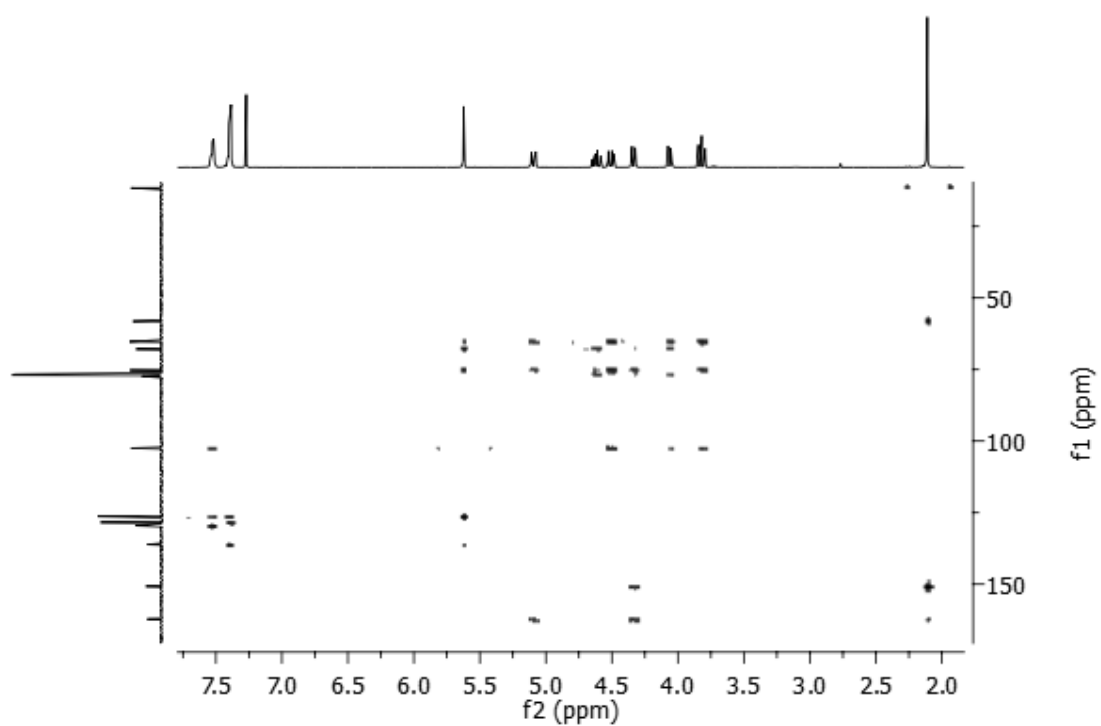
<sup>13</sup>C-RMN

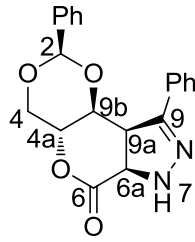
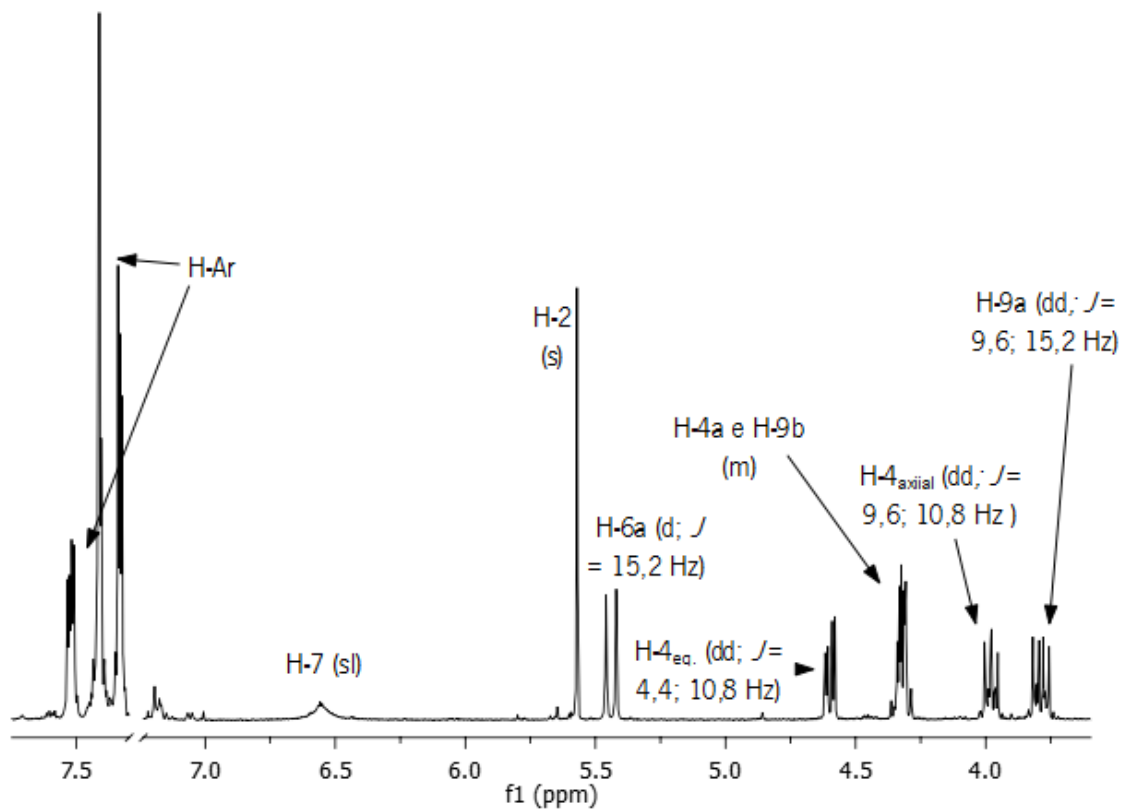
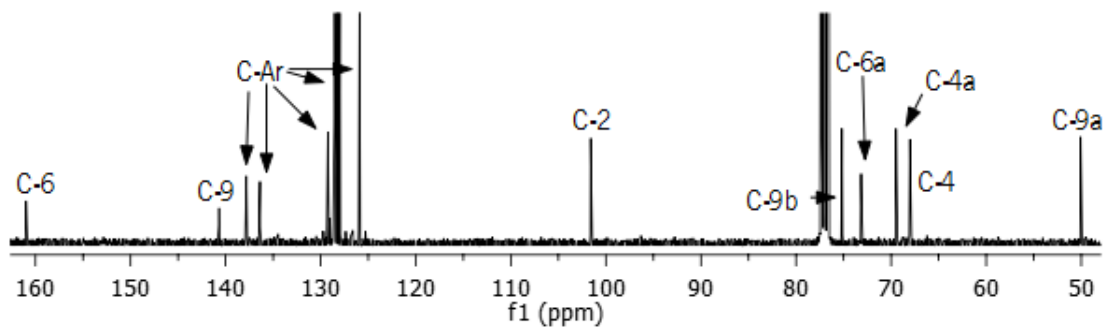


HSQC



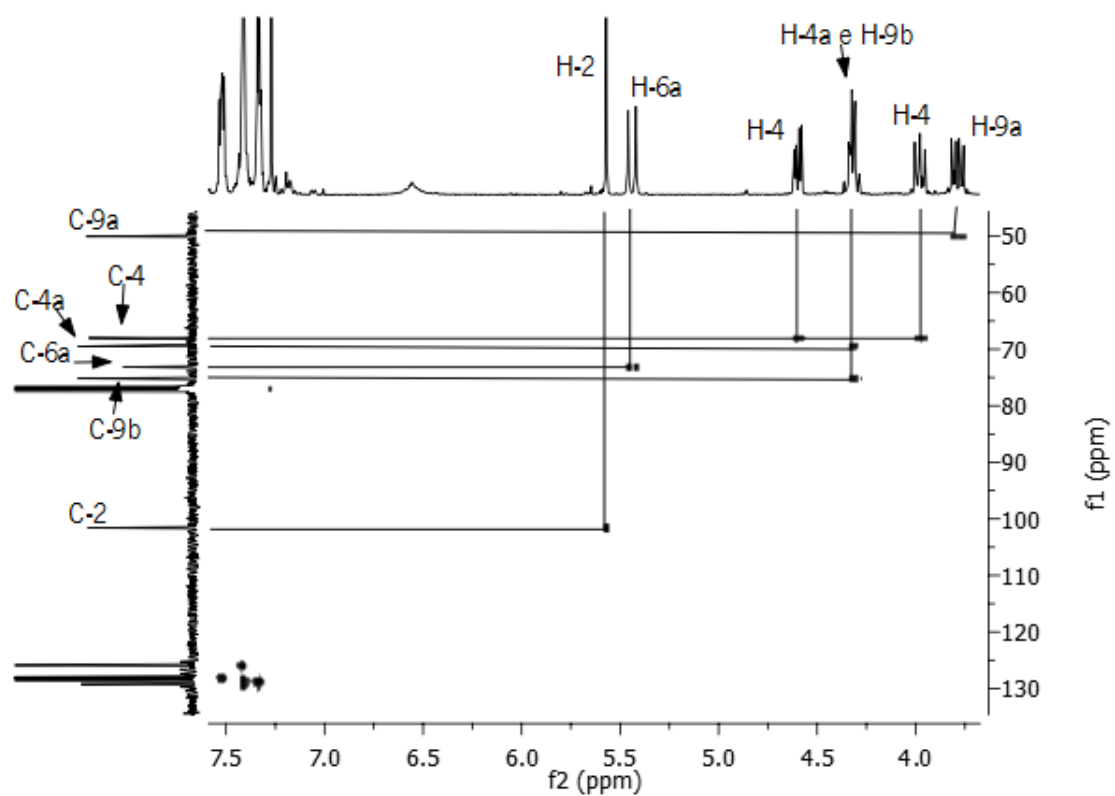
HMBC



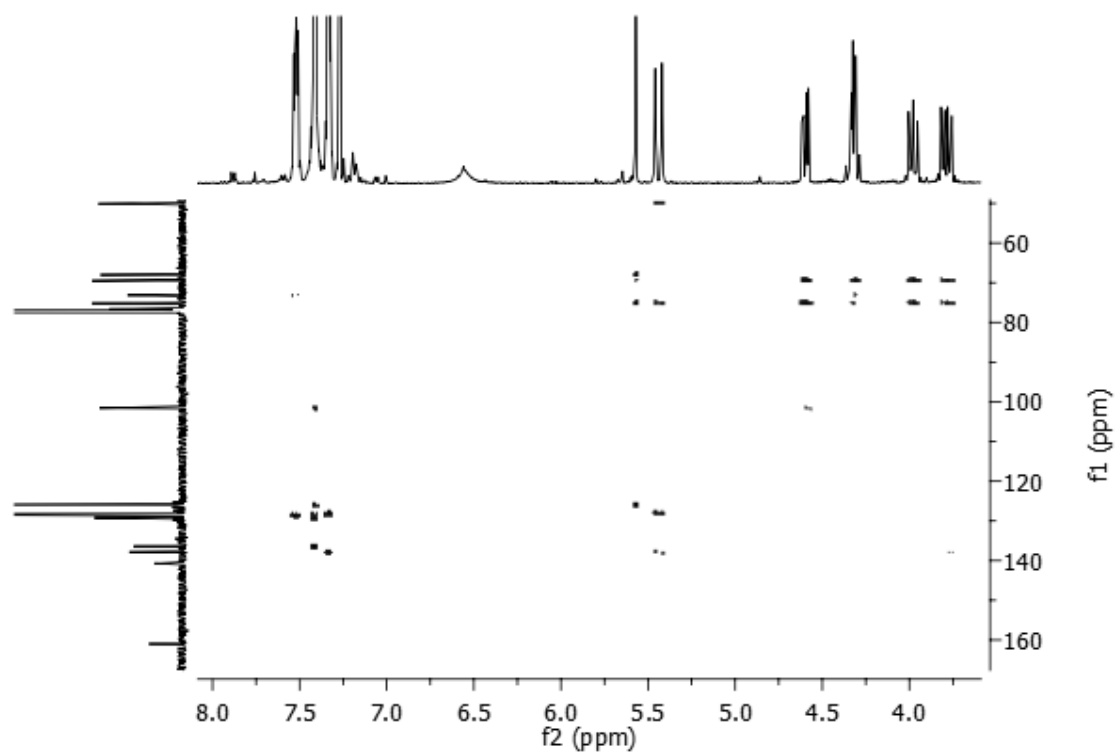
**Composto 18a**<sup>1</sup>H-RMN<sup>13</sup>C-RMN



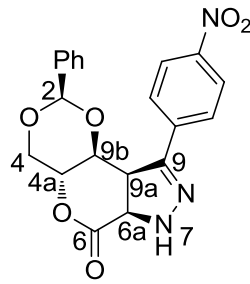
## HSQC



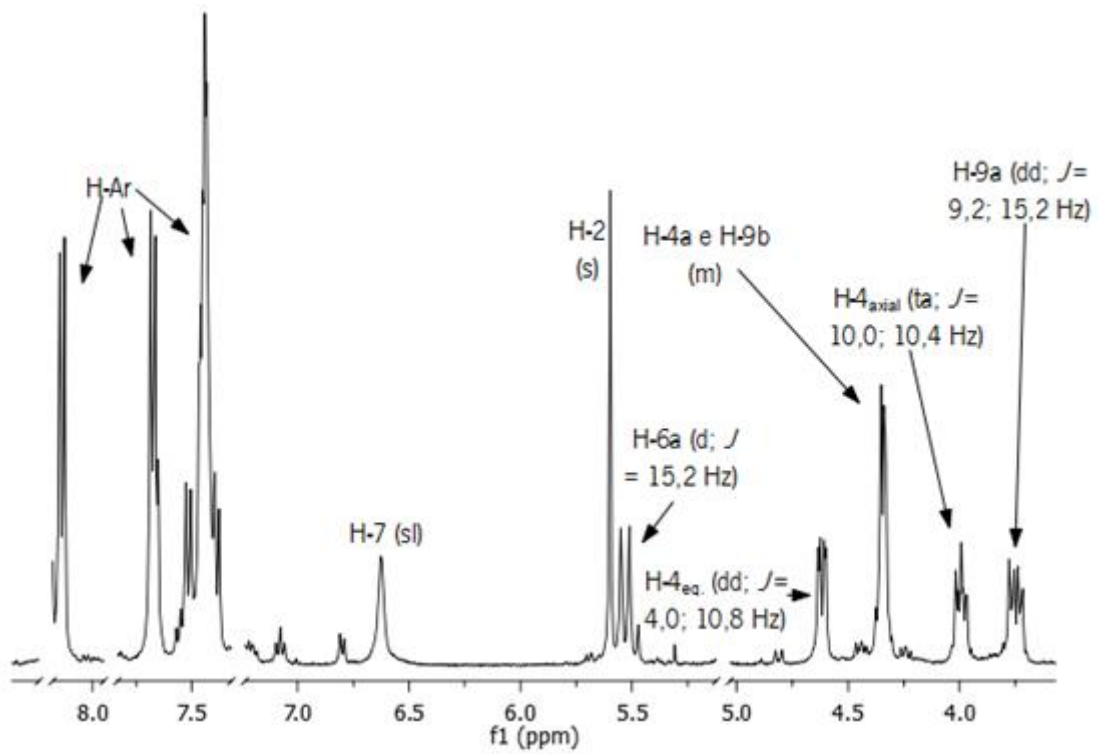
## HMBC



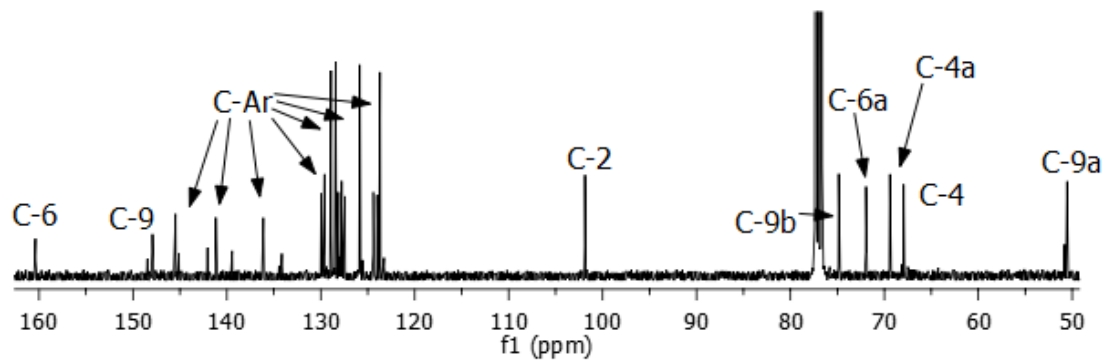
## Composto 18b



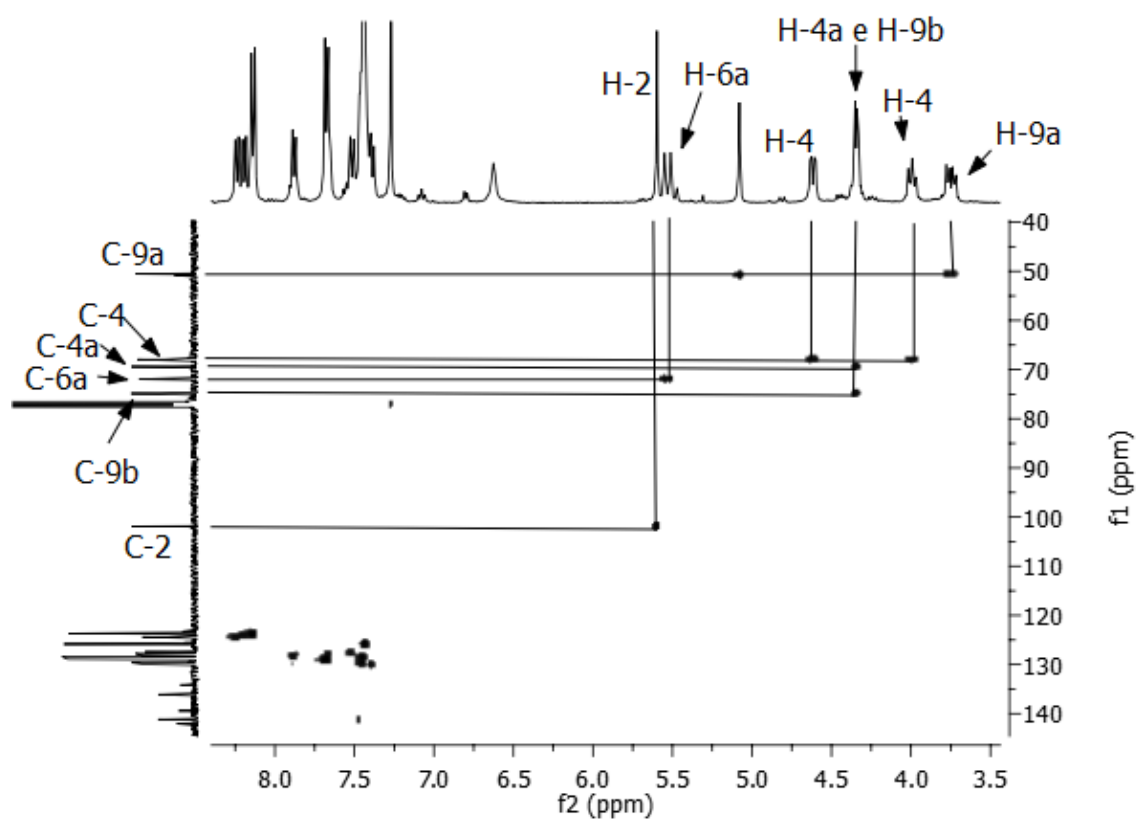
$^1\text{H-RMN}$



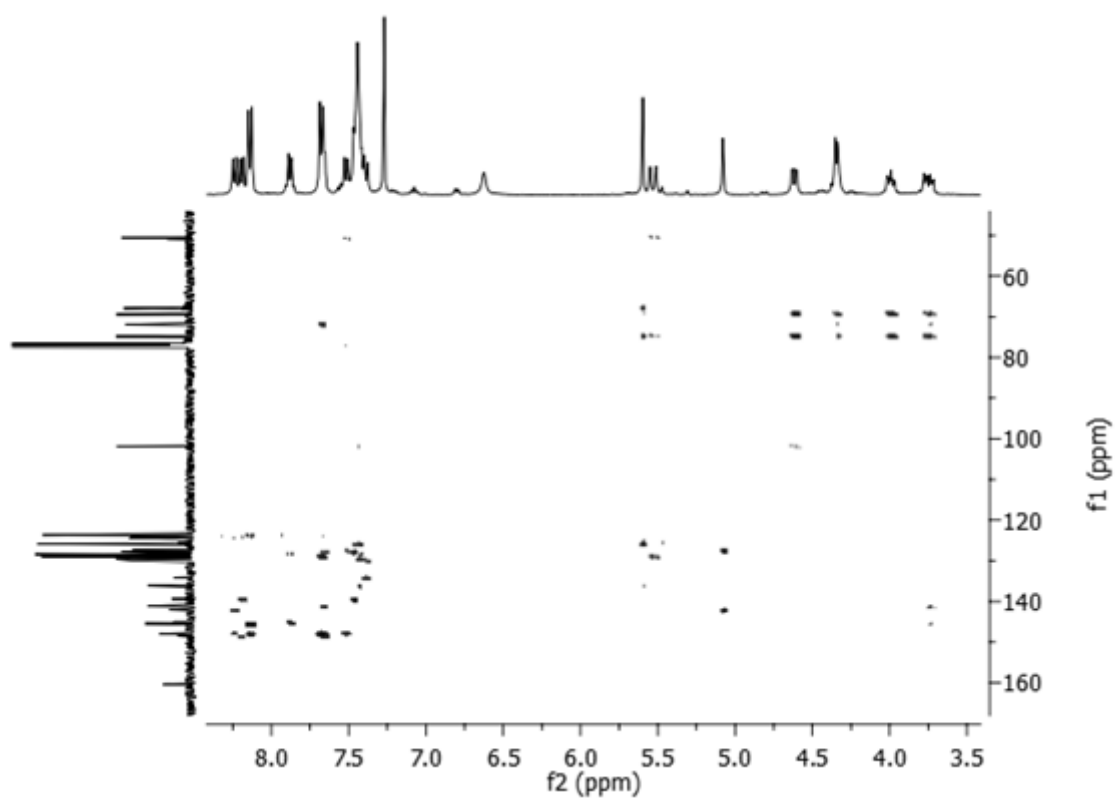
$^{13}\text{C-RMN}$



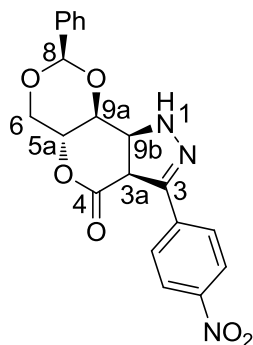
HSQC



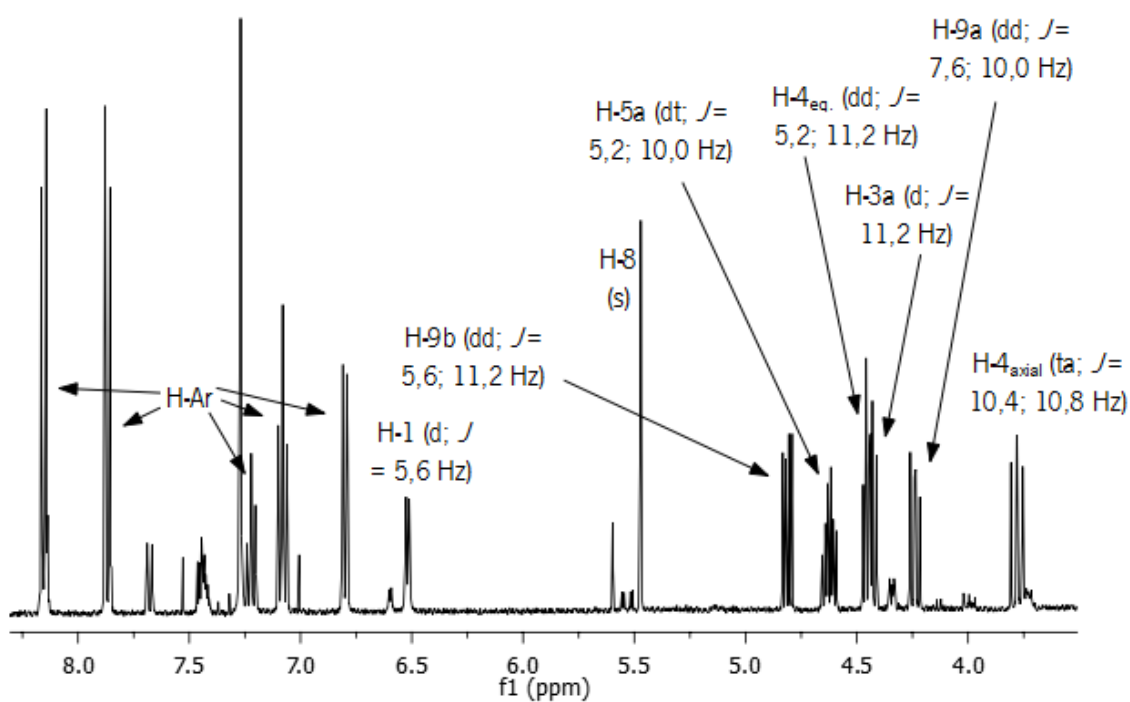
HMBC



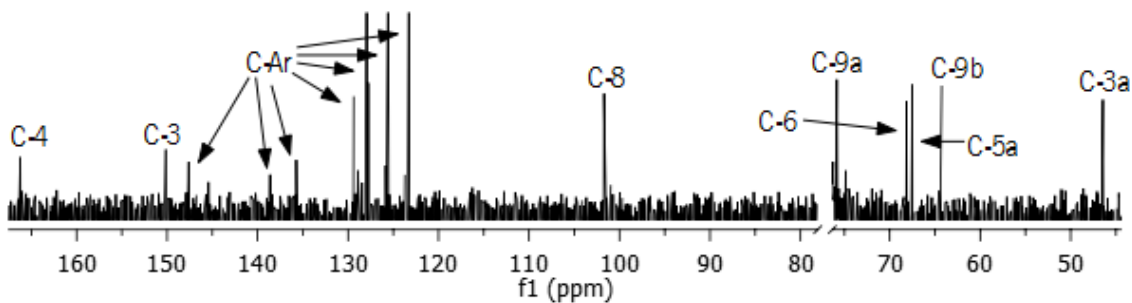
## Composto 19b



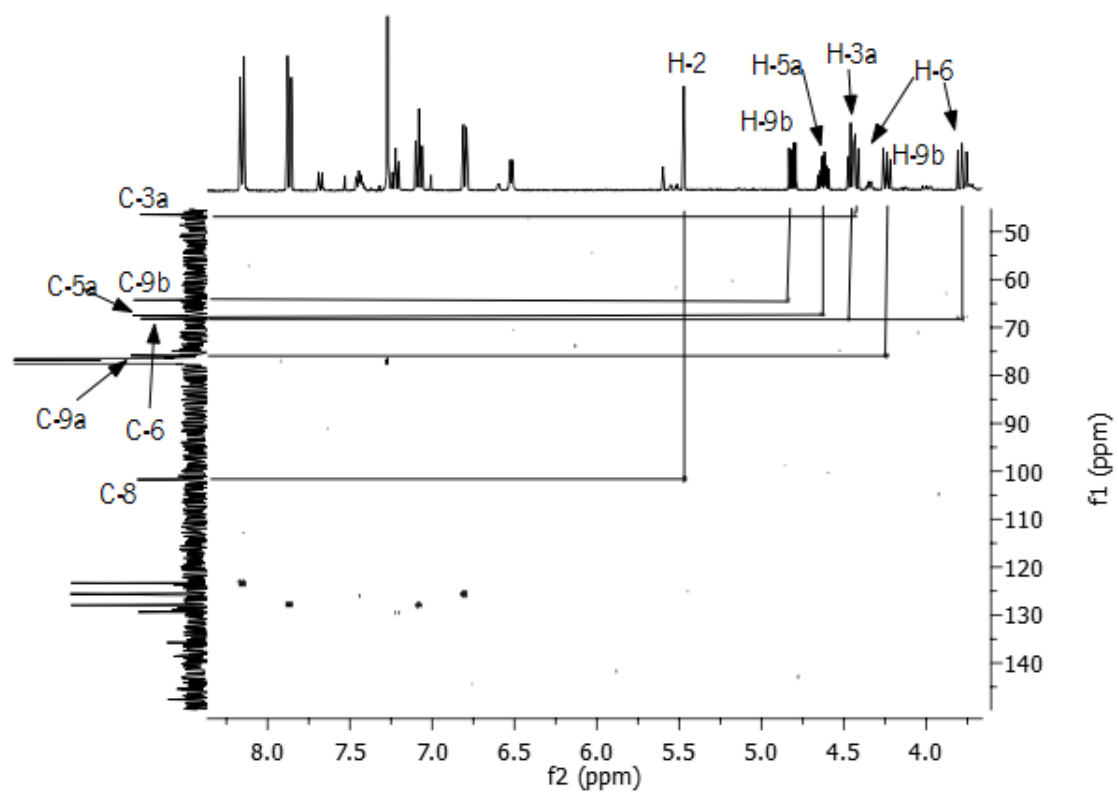
$^1\text{H-RMN}$



$^{13}\text{C-RMN}$



## HSQC



## HMBC

