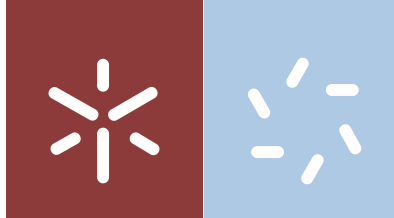


Universidade do Minho
Escola de Ciências

António Valdemiro Mango Baptista

**Tentativas de Síntese de Análogos da
Immucilina H a Partir de um Derivado
D-Eritrose**



Universidade do Minho

Escola de Ciências

António Valdmiro Mango Baptista

**Tentativas de Síntese de Análogos da
Immucilina H a partir de um Derivado
da D-Eritrose**

Dissertação de Mestrado em Química
Medicinal

Trabalho efetuado sob a orientação:

Professora Doutora Maria José da Chão Alves

**Professora Doutora Maria Alice Gonçalves
Carvalho**

outubro de 2019

DIREITOS DE AUTOR E CONDIÇÕES DE UTILIZAÇÃO DO TRABALHO POR TERCEIROS

Este é um trabalho académico que pode ser utilizado por terceiros desde que respeitadas as regras e boas práticas internacionalmente aceites, no que concerne aos direitos de autor e direitos conexos.

Assim, o presente trabalho pode ser utilizado nos termos previstos na licença abaixo indicada.

Caso o utilizador necessite de permissão para poder fazer um uso do trabalho em condições não previstas no licenciamento indicado, deverá contactar o autor, através do Repositório UM da Universidade do Minho.



Atribuição-NãoComercial-SemDerivações
CC BY-NC-ND

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pela proteção durante esta árdua caminhada, aos meus pais, familiares pelo apoio moral e financeiro. Assim, endereço um agradecimento muito especial aos meus orientadores do projeto, a Professora Doutora Maria José da Chão Alves e a Professora Doutora Maria Alice Gonçalves Carvalho pela paciência, estímulo, e sábios conselhos que me orientaram na elaboração deste trabalho tanto na componente experimental como na estruturação da redação. Gratamente reconheço que se preocuparam com o desenvolvimento do Projeto Laboratorial, e com o meu bem-estar, gesto que me enchia de confiança e força.

Aos meus dois grandes amigos Artem Drogalin e David Freitas pelo apoio, e pelos muitos conselhos científicos no decorrer do trabalho laboratorial. Também os meus agradecimentos ao André Carvalho, à Joana Parente, à Sofia Teixeira, à Cátia, à Catarina, à Beatriz, ao Felipe, à Teresa Pereira, à Diana Brandão, ao Diogo Costa e ao Rodrigo.

À minha Benilde que, mesmo estando distante, sempre mostrou o seu amor, carinho e consolo o que me encheu de força durante a minha atividade laboral. Agradeço também aos meus colegas angolanos na batalha pela convivência e pela disponibilidade demonstrada nos momentos mais difíceis ao longo deste percurso. À Dr.^a Elisa Pinto e à Dr.^a Vânia Azevedo pelo profissionalismo e prontidão demonstrado na realização dos espectros de Ressonância Magnética Nuclear.

Não me posso esquecer dos meus primeiros orientadores, José Alberto Martins e Paula Margarida Ferreira, que mesmo chegando atrasado mostraram disponibilidade em receber-me para desenvolver o projeto laboratorial, incentivaram-me muito durante esta caminhada.

Aos Professores Gil Fortes; Susana Costa e Fernanda Proença pelo seu apoio moral e científico durante as aulas.

Ao Departamento de Química da Universidade do Minho que sempre forneceu todos os meios para que as experiências resultassem.

Finalmente, o pessoal dos bolos compartilhado nas datas de aniversários.

DECLARAÇÃO DE INTEGRIDADE

Declaro ter atuado com integridade na elaboração do presente trabalho académico e confirmo que não recorri à prática de plágio nem a qualquer forma de utilização indevida ou falsificação de informações ou resultados em nenhuma das etapas conducente à sua elaboração.

Mais declaro que conheço e que respeitei o Código de Conduta Ética da Universidade do Minho.

RESUMO

Neste trabalho foram sintetizados derivados de imidazoles e purinas proveniente do diaminomaleonitrilo comercialmente disponível de acordo os procedimentos reportados na literatura. Foi também sintetizada a D-eritrose e δ -lactona derivada da D-eritrose, partindo da D-glucose, também seguindo os procedimentos experimentais conhecidos.

Este trabalho está dividido em três partes: a parte **A** relativa a síntese de derivados de imidazoles; a parte **B** relativa à síntese da D-eritrose a partir da D-glucose seguida da síntese das respectivas iminas em condições anidras por reação direta com benzilamina, 4-fluor-benzilamina, 4-cloro-benzilamina. A reatividade e seletividade das iminas nas reações de adição nucleofílica foi avaliada usando o cianeto de trimetilsilano, que levou à formação de produtos com o grupo nitrilo incorporado. Noutro momento, foi adicionado o cianeto de trimetilsililo às iminas obtendo-se os adutos sililados. A parte **C** consiste na tentativa de adição nucleofílica de imidazoles e purinas ao sistema α,β -insaturado da lactona. Na falta de resultados, foi ainda feita a tentativa de redução de uma imina com o objetivo de a incorporar nos imidazoles/purinas a partir de um precursor comum. Infelizmente não foi possível obter um procedimento válido para melhorar o rendimento, e por isso tal estratégia não foi prosseguida.

Palavras-Chave: Bases de purina, bases de imidazole, D-eritrose, fosfonatos de nucleosídeos acíclicos.

ABSTRACT

In this work were obtained imidazoles and purines derivatives from commercially available diaminomaleonitrile, according to the procedures reported in the literature. D-erythrose and derived δ -lactone were obtained from D-glucose, also following known experimental procedures. This work is divided into three parts: part A concerning the synthesis of imidazole derivatives; Part B relating to the synthesis of D-erythrose from D-glucose followed by the synthesis of the respective imines under anhydrous conditions by direct reaction with benzylamine, 4-fluorobenzylamine, 4-chloro-benzylamine. The reactivity and selectivity of the imines to trimethylsilane cyanide was evaluated, leading to the formation of products incorporating the nitrile group. At another moment trimethylsilyl cyanide was added to the imines giving the silylated adducts. Part C consisted in attempts to nucleophilic addition of imidazoles and purines to the α,β -unsaturated lactone system. In the absence of results, an attempt was made to reduce an imine in order to incorporate the formed imine into imidazoles / purines from a common precursor. Unfortunately, it was not possible to obtain a valid procedure to improve the yield of the amine, so this strategy was not pursued.

Keywords: Acyclic nucleoside phosphonates, purine bases, imidazole bases, D-erythrose.

ABREVIATURAS E SIMBOLOS

ANPs	fosfonatos nucleosídeos acíclicos (do inglês Acyclic nucleoside phosphonates)
ác. pTS	Ácido <i>p</i> -toluenosulfônico
Ac	Grupo acetilo
ACN	Acetonitrilo
ADN	Ácido desoxirribonucleico
aq.	Aquoso
Bn	Grupo benzilo
Boc-t	Grupo protetor <i>tert</i> -butiloxicarbonilo
°C	Graus Celsius
Δ	Aquecimento
δ	Desvio químico (expresso em unidades de ppm)
d	Dupleto
DCM	Diclorometano
dd	Dupleto de dupletos
ddd	Duplo dupleto de dupletos
DMAP	4-(Dimetilamino)piridina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Sulfóxido de dimetilo
DIAD	Diisopropil azodicarboxilato
DAST	trifluoreto de dietilamina enxofre (do inglês Diethylaminosulfur trifluoride)
DMSO-d₆	Sulfóxido de dimetilo deuterado
dt	Dupleto de tripletos
eq.	Equivalente
Et	Grupo etilo
EDCI	1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida
IV	Infravermelho
J	Constante de acoplamento expressa em Hertz (Hz)
m	Multiplete

NMP	<i>N,N</i> -Metil-2-pirrolidona
p.f.	Ponto de fusão
ppm	Partes por milhão
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
s	Singleto
sl	Singleto largo
t	Tripleto
t.a.	Temperatura ambiente
TBAF	Fluoreto de <i>tert</i> -butilamónio (do inglês Tetra- <i>n</i> -butylammonium fluoride
TBAI	Iodeto de <i>tert</i> -butilamónio (do inglês Tetrabutylammonium iodide)
THF	Tetrahidrofurano
TFA	Ácido trifluoracético (do inglês Trifluoroacetic acid)
TMS	Grupo trimetilsililo
td	Tripleto de dupletos
ν_{\max}	Frequência de onda máximo (expresso em cm^{-1})
TBDMSO	<i>O-tert</i> -butildimetilsililo
THP	Tetrahidropirano
Tr	Tritilo

ÍNDICE

DIREITOS DE AUTOR E CONDIÇÕES DE UTILIZAÇÃO DO TRABALHO POR TERCEIROS.....	ii
AGRADECIMENTOS.....	iii
DECLARAÇÃO DE INTEGRIDADE.....	iv
RESUMO.....	v
ABSTRACT.....	vi
ABREVIATURAS E SIMBOLOS.....	vii
ÍNDICE.....	ix
Capítulo 1 – Introdução.....	1
1.1 Aspectos gerais.....	2
1.2 Estratégias de síntese dos fosfonatos nucleosídeos acíclicos (ANPs).....	4
1.3 Síntese de fosfonatos nucleosídeos acíclicos a partir de haletos de alquilo.....	4
1.4 Síntese de fosfonatos nucleosídeos acíclicos a partir de epóxidos.....	16
1.5 Síntese de fosfonatos nucleosídeos acíclicos a partir da reação de Mitsunobu.....	19
1.6 Síntese de fosfonatos nucleosídeos via organocatalise.....	20
1.7 Síntese de fosfonatos nucleosídeos acíclicos por <i>N</i> -hidroxialquilação sililativa.....	25
Capítulo 2 - Discussão e Resultados.....	26
2.1. Introdução.....	27
2.2. Parte A: Síntese de derivados do DAMN (1).....	28
2.2.1. Síntese de etil-(<i>Z</i>)- <i>N</i> -(<i>Z</i>)-2-amino-1,2-dicianovinil) formimidato (2).....	28
2.2.2. Síntese de amidrazona 3.....	29
2.2.3. Mecanismo de síntese do imidato 2 e amidrazona 3.....	29
2.2.4. Síntese de imidazoles.....	30
2.2.4.1. Síntese de 1,5-diamino-4-(cianoformimidoil)-imidazol (7) e de 1,5-diamino-1 <i>H</i> -imidazol-4-carbonitrilo (8).....	30
2.2.4.2. Síntese de 1,5-diamino-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxamida (9).....	31
2.2.4.3. Mecanismo proposto para síntese dos imidazoles (7), (8) e (9).....	32
2.2.5. Reação de 1,5-diamino-4-(cianoformimidoil)-imidazol (7) com formaldeído.....	32
2.2.6. Reações do 1,5-diamino-1 <i>H</i> -imidazol-4-carbonitrilo (8) com ácido fórmico e clivagem do grupo formilo. 35	
2.2.6.1. Mecanismo de síntese da 9-amino-6-oxopurina (19).....	38
2.3. Parte B: Síntese e reatividade do aldeído 33 e da lactona 36.....	40
2.3.1. Síntese do aldeído 33.....	40
2.3.2. Síntese da lactona 36.....	41

2.3.3.	Síntese de iminas 37a-c a partir do aldeído 33	41
2.3.4.	Reações de adição nucleofílica às iminas. Adição TMSCN.....	42
2.3.5.	Sililação da D-eritrozilimina 37a-c por adição de TMSCN.....	45
2.3.6.	Redução da D-eritrozilbenzilimina e clivagem do grupo benzilo na presença de Pd/C	48
2.3.7.	Redução da D-eritrozilbenzilimina na presença de NaBH ₄	49
2.4.	Reações a partir da lactona 36	51
2.4.1.	Acoplamento da base heterocíclica 9 com a lactona 36.	51
2.5.	Perspetivas futuras.....	53
Capítulo 3 -	Parte experimental.....	55
3.1.	Parte Experimental	56
3.2.	Síntese de 1,5-diamino-1Himidazol-4-carboxamida (9)	57
	Síntese de 9-amino-6,9-dihidro-1Hpurina-6-carboxamida (11)	58
	Síntese de 5-amino-1-formamido-1Himidazole-4-carboxamida (17).....	58
	Síntese de N(6-oxo-1,6-dihidro-9Hpurina-9-il) formamida (18)	59
	Síntese de 9-amino-1,9-dihidro-6Hpurina-6-ona (19)	59
3.3.	Síntese de iminas derivadas da D-eritrose 33	60
	Síntese de (2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-4-((<i>E</i>)-(benzilimino)metil)-2-fenil-1,3-dioxan-5-ol (37a).....	60
	Síntese de (2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-4-((<i>Z</i>)-(4-clorobenzil)imino)metil)-2-fenil-1,3-dioxan-5-ol (37b)	61
	Síntese de (2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-4-((<i>E</i>)-(4-fluorobenzil)imino)metil)-2-fenil-1,3-dioxan-5-ol (37c).	61
3.4.	Reação das iminas derivadas da D-eritrose com TMSCN	62
	Síntese de (<i>R</i>)-2-(benzilamino)-2-((2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il)acetonitrilo (38a <i>R</i>) e (<i>S</i>)-2-(benzilamino)-2-((2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il)acetonitrilo (38a <i>S</i>).	63
	Síntese de (<i>R</i>)-2-((4-clorobenzil)amino)-2-((2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il)acetonitrilo (38b <i>R</i>) e (<i>S</i>)-2-((4-clorobenzil)amino)-2-((2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il)acetonitrilo (38b <i>S</i>).	64
	Síntese de (<i>R</i>)-2-((4-fluorobenzil)amino)-2-((2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il)acetonitrilo (38c <i>R</i>) e (<i>S</i>)-2-((4-fluorobenzil)amino)-2-((2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il)acetonitrilo (38c <i>S</i>).	65
3.5.	Sililação da D-eritrozilimina 37a-c por adição de TMSCN	66
	Síntese de cloreto de N-benzil-N-((2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il)metileno)-1,1,1-trimetilsilanaminio (39a).	66
	Síntese de cloreto de N(4-clorobenzil)-N((2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il)metileno)-1,1,1-trimetilsilanaminio (39b).	67
	Síntese de cloreto N(4-fluorobenzil)-N((2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il)metileno)-1,1,1-trimetilsilanaminio (39c).	68
	Síntese de cloreto de ((2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il)-4-metanamonio (40).....	69
	Síntese de cloreto de (2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-4-((benzilamino)-2-fenil-1,3-dioxan-4-il)-4-metanamonio (41).	70
Bibliografia	71

Capítulo 1

Introdução

1.1 Aspectos gerais

A descoberta e o desenvolvimento de síntese de novos fármacos que visam o tratamento de doenças que afligem a humanidade, é um dos objetivos principais da Química Medicinal. Um outro aspecto relevante desta ciência é determinar a relação entre a estrutura de uma molécula e a sua atividade, de forma a bloquear ou modificar processos biológicos relacionados com a doença em questão.

Os análogos de nucleosídeos e nucleótidos, tema desta tese, têm provado ser agentes terapêuticos com grande interesse principalmente como antivirais. Entre estes, os nucleósidos acíclicos, e os fosfonatos nucleosídeos acíclicos (ANPs) representam classes com um largo espectro de actividade antiviral. Os nucleosídeos acíclicos são constituídos por uma base purínica ou pirimidínica associada a um mimico acíclico de açúcar; os fosfonatos nucleosídeos acíclicos (ANPs) são compostos que contêm um núcleo de base purínica ou pirimidínica ligada a uma cadeia *N*-alquilo quiral ou aquiral e a um resíduo fosfometilo.

O modo de ação destes compostos é semelhante; na célula são transformados em di- e/ou trifosfatos bioconjugados que inibem a ADN polimerase e /ou a transcriptase reversa [1], [2]. Ao contrário dos nucleosídeos acíclicos clássicos, os ANPs não requerem a fosforilação inicial para sofrerem ativação e serem catalisados pelas cinases nucleosídicas. Em células em que as kinases nucleosídicas são menos ativas ou não existem, os análogos de nucleosídeos não conseguem atuar, mas as ANPs podem ser convertidas em mono-, di- e trifosforilado pelas cinases nucleotídicas. A atividade antiviral dos ANPs, resulta da maior afinidade do seu metabolito difosforilado para o DNA viral polimerase, do que para o DNA polimerase celular [3].

Atualmente existem no mercado vários ANPs como é o caso de Adefovir (PMEA) ativo contra vírus de DNA [4] cujo pró-fármaco é (Adefovir dipovoxil) aprovado para o tratamento da hepatite B crónica [3] e o Tenofovir (PMPA) utilizado como anti-HIV, cujo pró-fármaco é utilizado contra o vírus da imunodeficiência humana (HIV) [5].

A figura 1 mostra além do Adefovir (**1**) e do Adefovir dipivoxil (**2**) e o Tenofovir (**3**), dois outros medicamentos que são nucleosídeos acíclicos: o Aciclovir (**4**), (Zovirax[®]) usado no tratamento de HIV [6] e herpes [7], [3] e o Ganciclovir (**5**) utilizado contra infeções por Citomegalovirus [8].

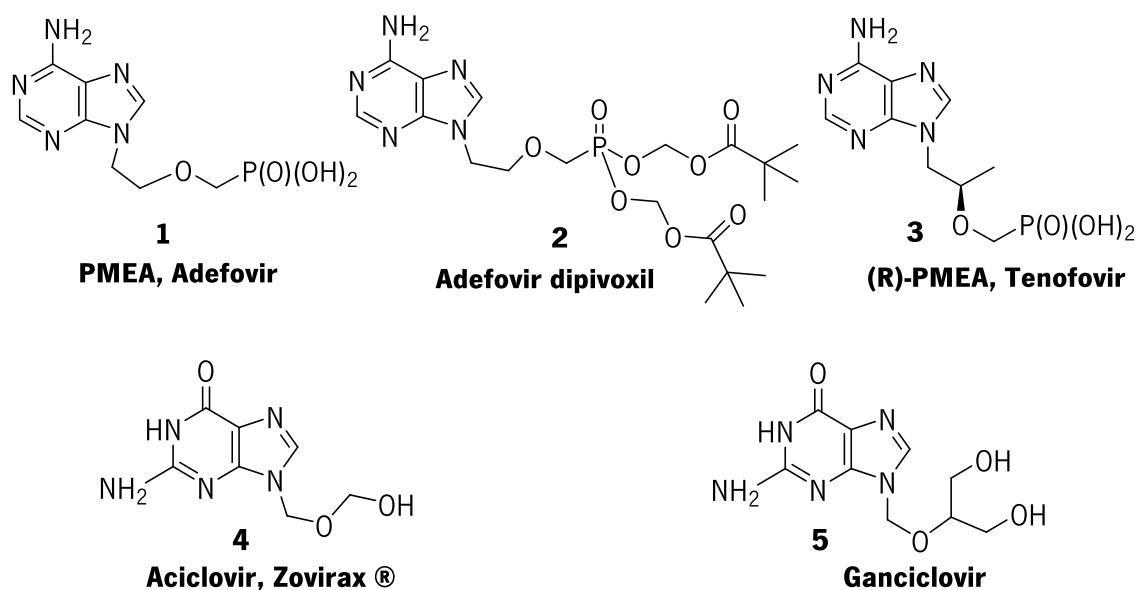


Figura 1-ANPs (**1**, **2** e **3**) Nucleosídeos acíclicos (**4**, **5**)

Os ANPs podem ser classificados em nucleosídeos púricos e pirimidínicos de acordo as suas bases, de acordo com a cadeia alifática podem ser classificados em nucleosídeos acíclicos quirais e aquirias [9]. A introdução de um grupo quiral na cadeia lateral com uma determinada configuração afeta obviamente a atividade biológica. Por isso a síntese assimétrica destes compostos tem sido alvo de grande atenção. O maior volume de trabalho concentra-se principalmente na utilização de compostos de partida quirais e de auxiliares quirais. A catálise assimétrica deste tipo de compostos está ainda a dar os seus primeiros passos. Além da atividade os ANPs apresentam também atividade anti-cancerígena. Existem atualmente dois análogos de nucleosídeos em ensaios clínicos para tratamento do cancro, células T e B: a Immucilin-H **6**, de primeira geração e DADMe-immucilin-H **7**, de segunda geração [10].

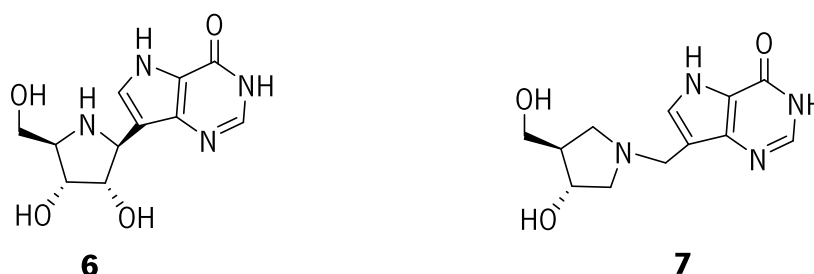


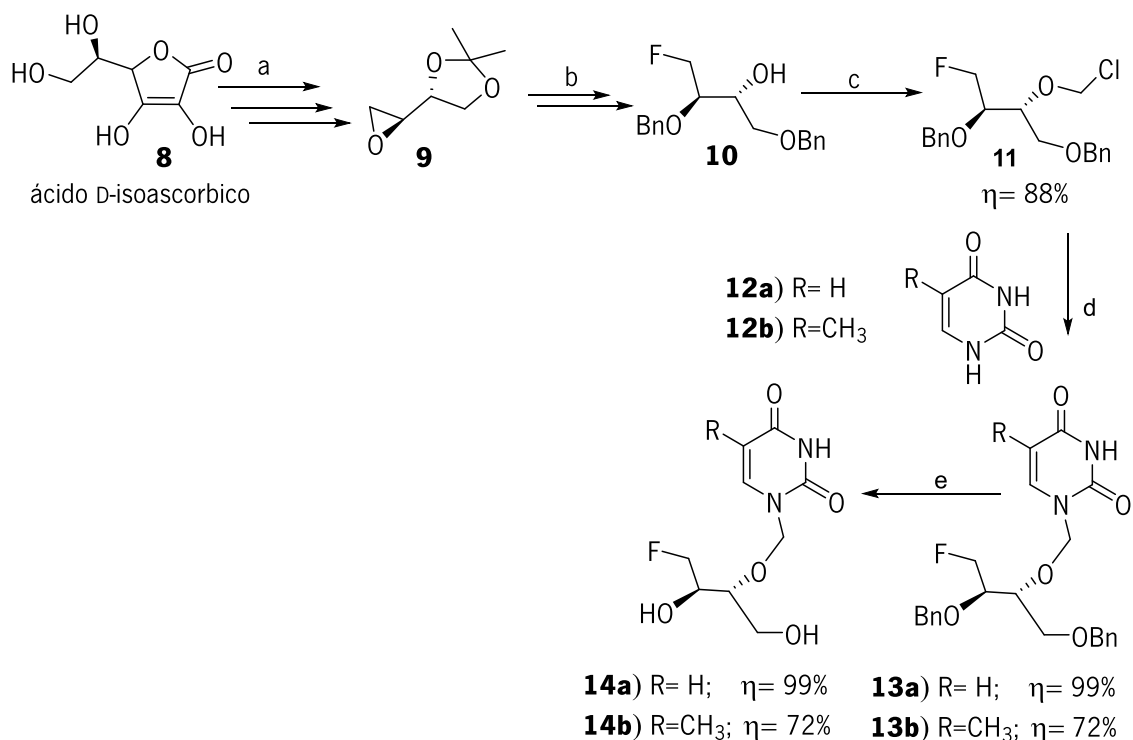
Figura 2-Estruturas da Immucilin-H (**6**), e da DADMe-immucilin-H (**7**).

1.2 Estratégias de síntese dos fosfonatos nucleosídeos acíclicos (ANPs)

Os fosfonatos nucleosídeos acíclicos (ANPs) podem ser sintetizados através de uma das seguintes estratégias: alquilação, reação a partir de epóxidos, reação de Mitsunobu, *W*hidroxilação sililativa e organocatálise. De acordo com os diferentes agentes alquilantes, a alquilação pode ser feita usando um haleto de alquilo, um metilsulfonato ou um tosilato [11].

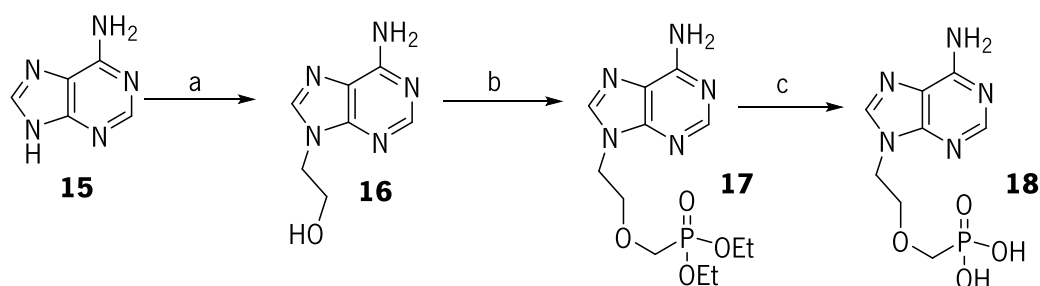
1.3 Síntese de fosfonatos nucleosídeos acíclicos a partir de haletos de alquilo

Vemishetti, Panzica e Abushanab [12] relataram em 1990 reações de alquilação de pirimidinas com cloretos de alquilo quirais para obtenção de nucleosídeo acíclico quirais (**Esquema 1**). Usaram o ácido D-isoascórbico (**8**) como material de partida. Posteriormente, o (2*R*,3*S*)-3,4-epoxi-1,2-*O*-isopropilidenobutano-1,2-diol (**9**) foi obtido em 6 etapas [13-14] sendo depois convertido no triol **10** em 4 etapas. Na presença de paraformaldeído e HCl (g), **10** sofreu clorometilação para dar **11** com 88 % de rendimento. Depois disso, o cloreto de alquil quiral foi acoplado ao uracil persililado **12a** e timina **12b** na presença de uma quantidade catalítica de iodeto de tetrabutílamônio (TBAI) para fornecer o produto alquilado **13a** e **13b** com bons rendimentos. A desbenzilação de **13a** e **13b** forneceu os nucleosídeos acíclicos quirais desejados, 2'-deoxi-2'-fluoroarabinofuranosiltimina (**FMAU**) **14a** e **14b** com excelentes rendimentos.



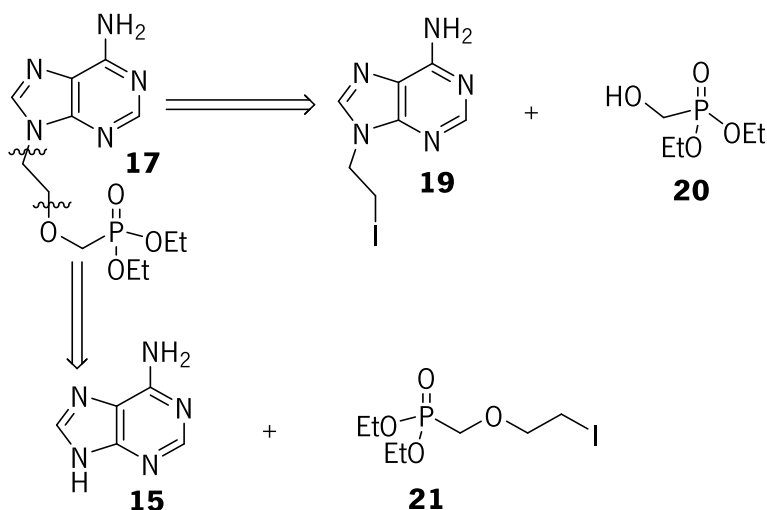
Esquema 1-Reagentes e condições reacionais: **(a)** 6 etapas; **(b)** 4 etapas; **(c)** HCHO, HCl (g), DCM; **(d)** TBAI; **(e)** Pd (OH)₂/C (20 mol%), EtOH.

Jones et al. [15] sintetizaram o **Adefovir** a partir da adenina **15** comercialmente disponível. A adenina foi previamente tratada com 1,3-dioxalano-2-ona formando-se o álcool derivado **16** com 68% de rendimento. O álcool foi depois transformado no fosfonato **17** com 48% de rendimento por reação com o fosfonato de dietil metil tosilo, sendo depois convertido em ácido **18** por reação com TMSBr, com 48% de rendimento. O análogo **Tenofovir**, um potente inibidor contra o vírus HIV, pode ser preparado de forma idêntica [16-17].



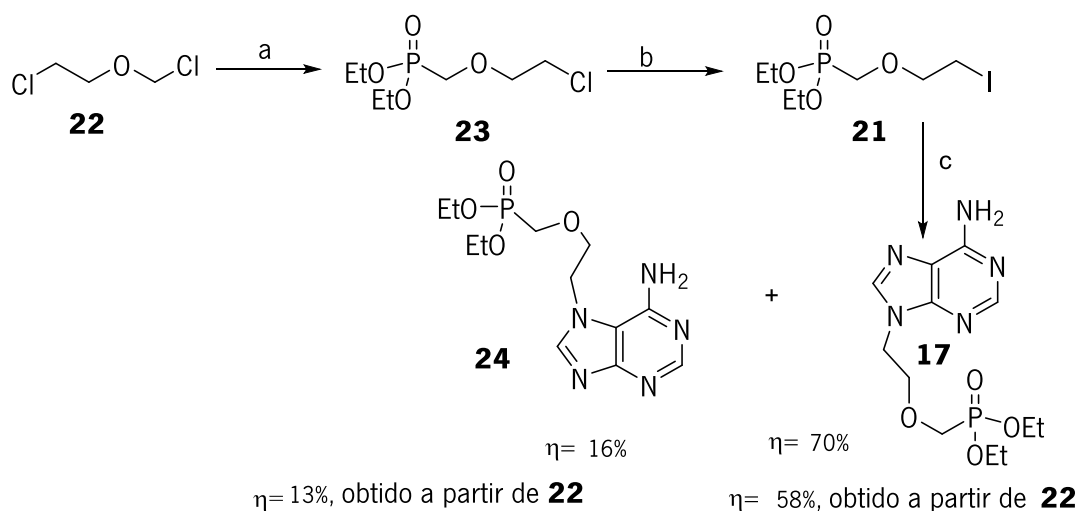
Esquema 2-Reagentes e condições reacionais: **(a)** 1,3-dioxalano-2-ona, NaOH, DMF, refluxo; **(b)** fosfonato de dietil metil tosilato, *t*-butóxido de magnésio (3 eq.), DMF, 75 °C, 24h; **(c)** TMSBr.

A análise retrossintética do composto **17** permitiu identificar dois conjuntos de sintões: **19** e **20**, e **15** e **21** (**Esquema 3**). O sintão **21** serviu como material de partida para a síntese de outros análogos de ANPs.



Esquema 3- Análise retrossintética do composto **17** para formação dos sintões (**19**, **20**, **15** e **21**).

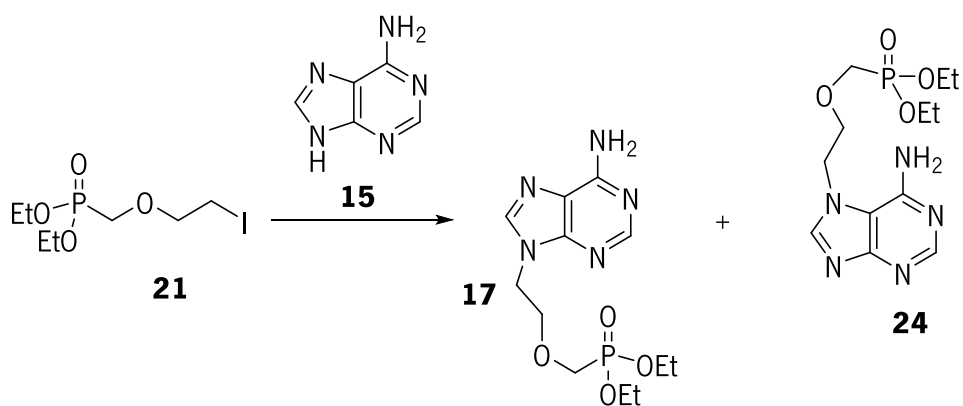
O composto **21** pode ser obtido a partir de 2-cloroetil-clorometil éter **22** comercialmente disponível. Em condições do rearranjo de Arbuzov o fosfonato **23** é obtido a partir de **22** com rendimento quantitativo. O fosfonato **23** quando tratado com iodeto de sódio em acetona originou o composto **21**. A alquilação da adenina **15** com o fosfonato **21** sob condições suaves permitiu a formação do composto **17** com rendimento de 70%. Quando a alquilação foi feita a partir do **22** o produto **17** foi obtido com rendimento de 58%, sendo também isolado o regioisómero alquilado na posição N7, **24**, com rendimento de 16 %, após cromatografia em coluna (**Esquema 4**).



Esquema 4 - Reagentes e condições reacionais: **(a)** trietilfosfito, 125-140 °C, 100%; **(b)** NaI, acetona, refluxo, 24h, 83%; **(c)** adenina, K₂CO₃, DMF, 30 h, t.a.

O mesmo grupo de investigação estudou um conjunto de parâmetros como sejam temperatura, solvente e tipo de base de forma a melhorar a regioselectividade da alquilação. De acordo com esses estudos ficou a saber-se que a seletividade diminui com a utilização de bases hidroxílicas (tabela **1**, entradas **1** e **2**), que a temperatura não tem influência na regioselectividade da reação, e que a substituição da DMF ou NPM (*N*-metil-2-pirrolidona) por outros solventes apróticos não altera a seletividade (**Tabela 1**).

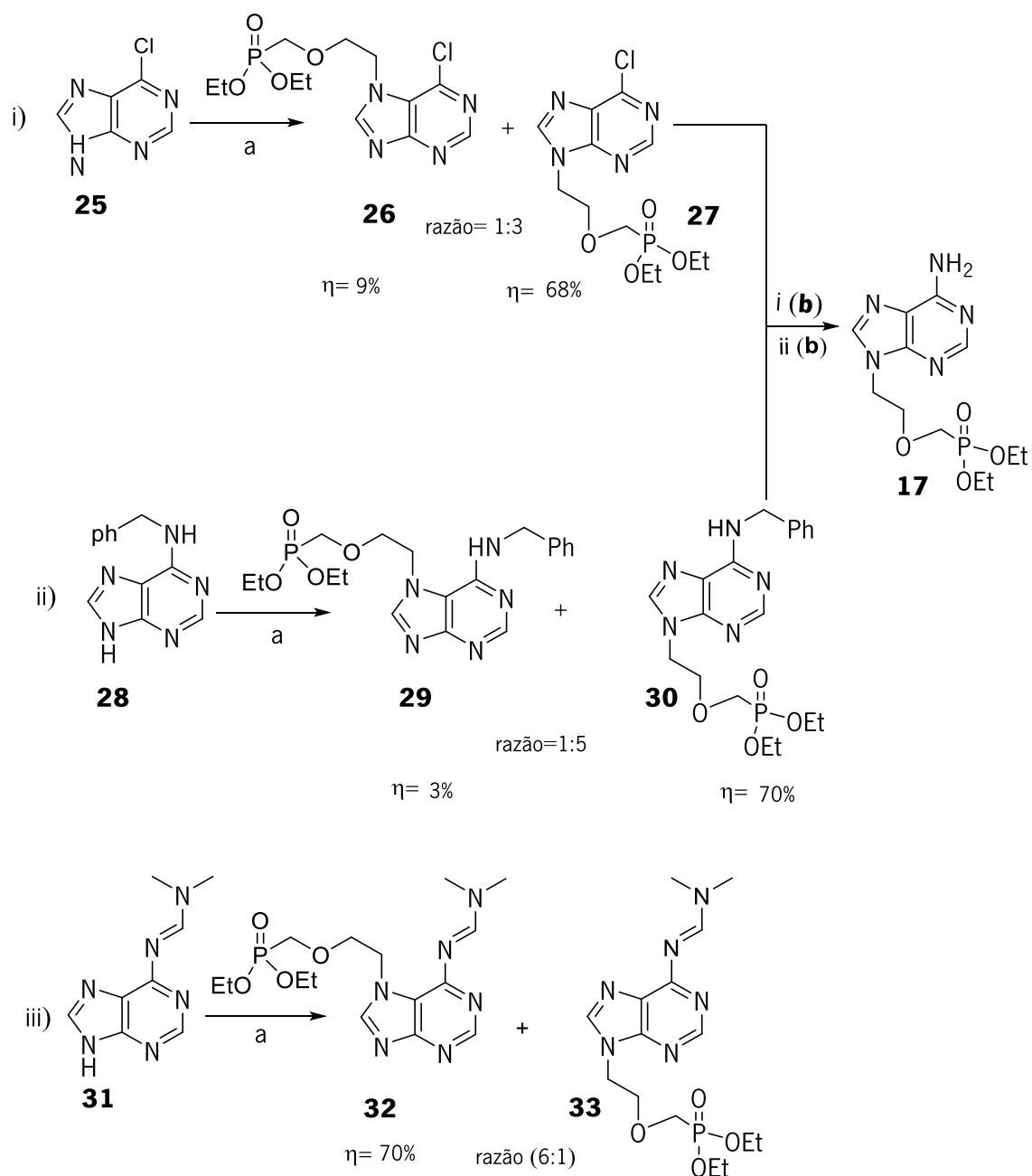
Tabela 1- Influência da base, solvente e temperatura na regioselectividade durante a alquilação



Entrada	base	Solvente	Temperatura °C	N9: N7	Conversão
1	NaOH	DMF	t.a	3:1	100%
2	KOH	DMF	t.a	3:1	100%
3	NEt ₃	DMF	t.a	- ^a	Vestígios
4	DBU	DMF	t.a	4:1 ^b	33%
5	DMAP	DMF	t.a	- ^a	N.P.
6	Cs ₂ CO ₃	DMF	t.a	4:1	100%
7	K ₂ CO ₃	DMF	t.a	4:1	100%
8	K ₂ CO ₃	NMP	t.a	4:1	100%
9	K ₂ CO ₃	DMF	0	4:1	100%
10	DBU	MeCN	t.a	- ^a	N.P.
11	NaI	DMF	t.a	4:1	100%
12	K ₂ CO ₃	EtOAc	t.a	- ^a	N.P.
13	K ₂ CO ₃	Acetona	t.a	- ^a	N.P.
14	K ₂ CO ₃	DMF	50	4:1	100%
15	K ₂ CO ₃	EtOH	t.a	- ^c	Vestígios

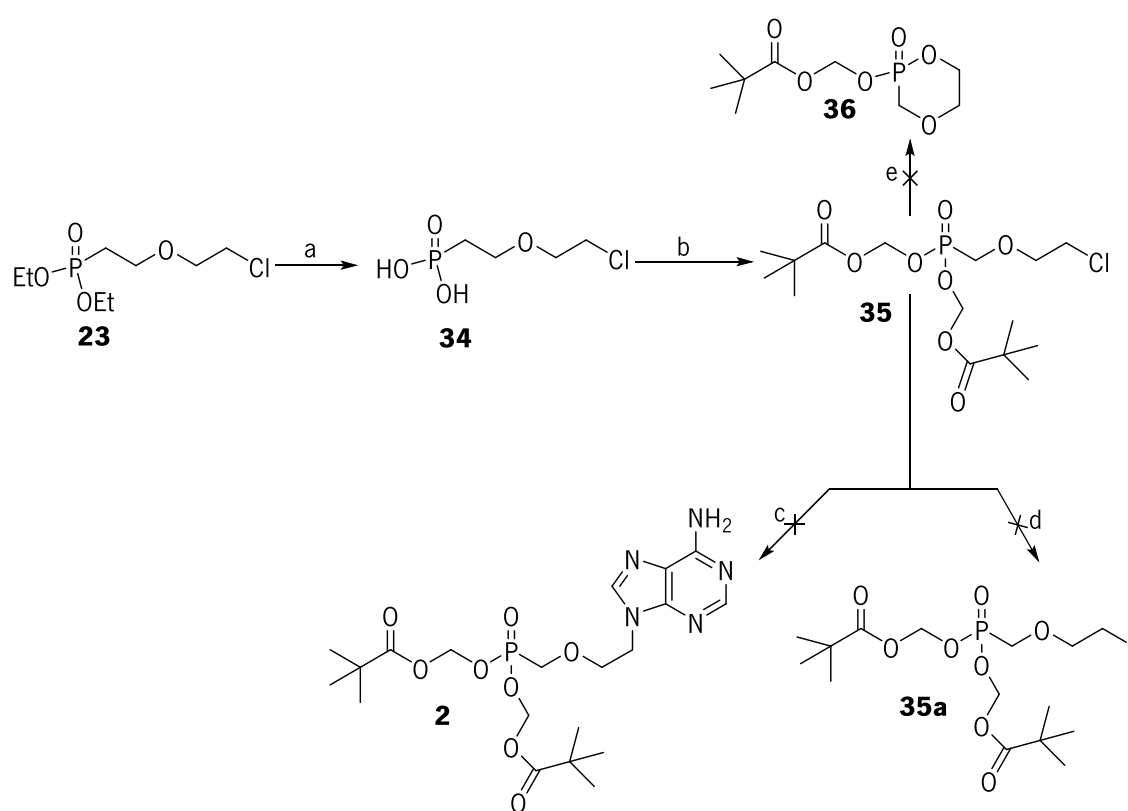
(a)- Apenas material de partida; (b)-a reação não foi concluída; (c)- degradação do eletrófilo **21** por espectroscopia de ¹H RMN; N.P. = produto não formado.

O composto **21** foi utilizado na síntese de outros análogos de Adefovir com bases de purina. A alquilação da 6-cloropurina (**25**) e da N6-benziladenina (**28**), deu a origem aos isómeros N9 respetivos (**27** e **30**), como produtos maioritários, com razões de régio-selectividade diferentes; para a 6-cloropurina a razão de régio-isómeros N9: N7 é de 3: 1, e para a N6-benziladenina a razão é 5: 1. Os dois compostos **27** e **30** foram convertidos no fosfonato **17**. Quando a posição 6 da purina incorporava um grupo amidina a seletividade subiu para 6:1(**Esquema 5**)



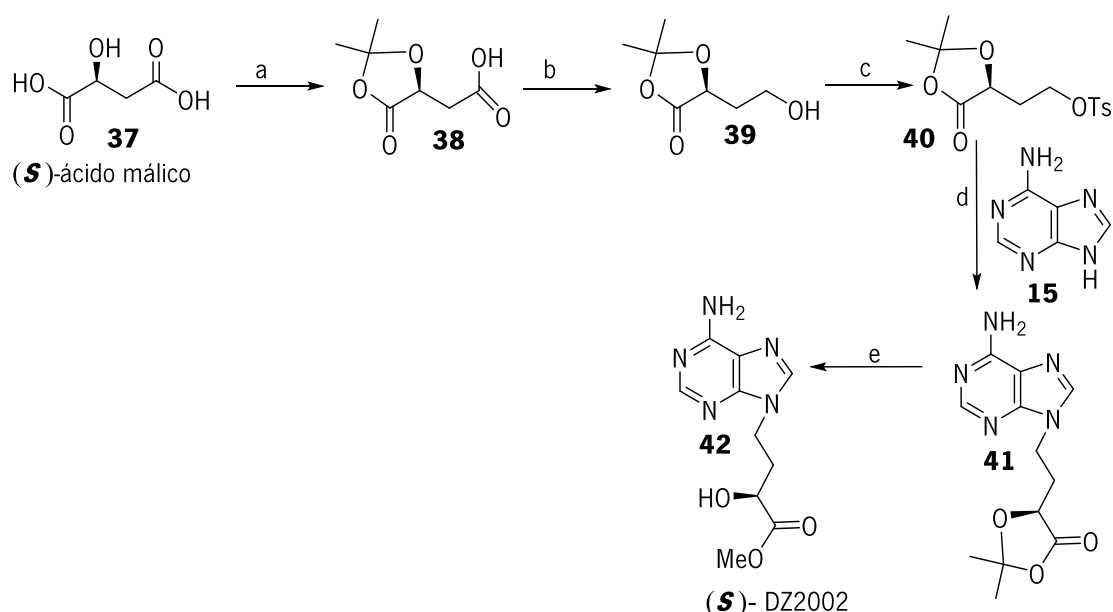
Esquema 5- Síntese de análogos de Adefovir a partir do iodeto **21**. Reagentes e condições reacionais: **i** (a) 2-iodoetoximetilfosfonato de *O,O*-dietilo, K_2CO_3 , DMF, t.a, 24h; (b) NH_3 , MeOH, refluxo, 6h, 81%; **ii** (a) 2-iodoetoximetilfosfonato de *O,O*-dietilo, K_2CO_3 , DMF, t.a, 24h; (b) H_2 , Pd/C (5 mol%), 1 atm, t.a., EtOH, 24h, 89 %; **iii** (a) 2-iodoetoximetilfosfonato de *O,O*-dietilo, K_2CO_3 , DMF, t.a, 24h.

Para introduzir os grupos pivaloximetilo no fósforo, converteu-se previamente o fosfonato **23** em ácido fosfónico **34** e este depois no fosfonato **35**. Tentativas subsequentes de converter **35** no iodeto **35a** não funcionou. A alquilação direta do sal de tetrabutilamónio da adenina com o composto **35** para gerar a pró-droga do Adefovir, Adefovir dipovixil (**2**) também não ocorreu (**Esquema 6**). Nas duas reações citadas o produto maioritário é o heterociclo **36**. É provável que a clivagem de um dos grupos pivaloximetil ocorra inicialmente seguindo-se uma ciclização com formação do composto **36**.



Esquema 6 -Reagentes e condições reacionais:(a) TMSBr, MeCN (100%) t.a; (b) Pivalato de iodometilo, DBU MeCN,48h (54 %); (c) adenina, K₂CO₃, DMF; (d) NaI, MeCN, refluxo, ou NaI, acetona refluxo; (e) DBU, MeCN, 120 °C, 20 min (88%).

Zang e seus colaboradores [18] sintetizaram o nucleosídeo *S*-DZ2002, tendo como base o ácido (*S*)-málico comercialmente disponível. O ácido málico (**37**) foi tratado com 2,2-dimetoxipropano na presença de quantidade catalítica de *p*-TSA. Formou-se o acetonídeo **38** com rendimento de 61%, que foi subsequentemente reduzido ao álcool **39** na presença de trimetilsulfonilborano em THF. O álcool **39** foi convertido no tosilato **40** por reação com cloreto de tosilo em piridina. Por acoplamento do tosilato **40** com núcleo de adenina obteve-se o produto **41** com rendimento de 32%. A desproteção do acetonídeo ocorre espontaneamente originando o ácido que é transformado em (*S*)-DZ2002 (**42**) por esterificação em MeOH / HCl (**Esquema 7**).



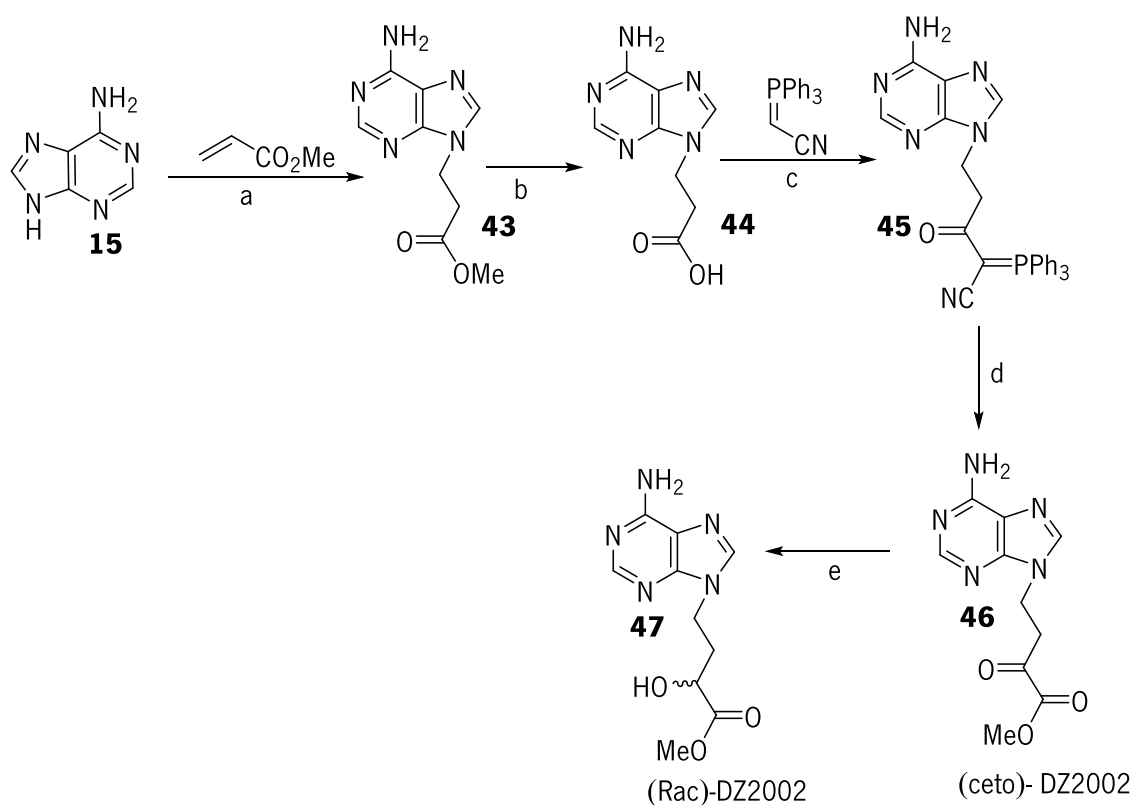
Esquema 7–Reagentes e condições reacionais : **(a)** 2,2-dimetoxipropano, cat. *p*-TSA, 6h, 61%; **(b)** (CH₃)₂SBH₃, THF, 0 °C-t.a, 12h, rendimento quantitativo; **(c)** TsCl, piridina, 0 °C-t.a 5h, 67%; **(d)** K₂CO₃ adenina, DMF, 50 °C, 12h 32%; **(e)** HCl, MeOH, 0 °C-t.a, 5h, 50%.

O mesmo grupo de investigação tentou sintetizar um análogo de (*S*)-DZ2002, o composto (ceto)-DZ2002 por oxidação direta do composto (*S*)-DZ2002. A reação não ocorreu. Seguiu-se uma nova metodologia de síntese envolvendo 5 etapas: **1**) adição da adenina **15** ao acrilato de etilo com formação do éster **43**; **2**) transformação do éster em ácido carboxílico **44** por tratamento com uma solução de HCl (3N) [19]; **3**) acoplamento com trifenilfosforanilideno de nitrilo na presença de um agente de

acoplamento (EDCI) na presença de DMAP, obtendo-se o composto **45** [20]; **4** ozonólise com obtenção do composto **46** (88%) (**Esquema 8**).

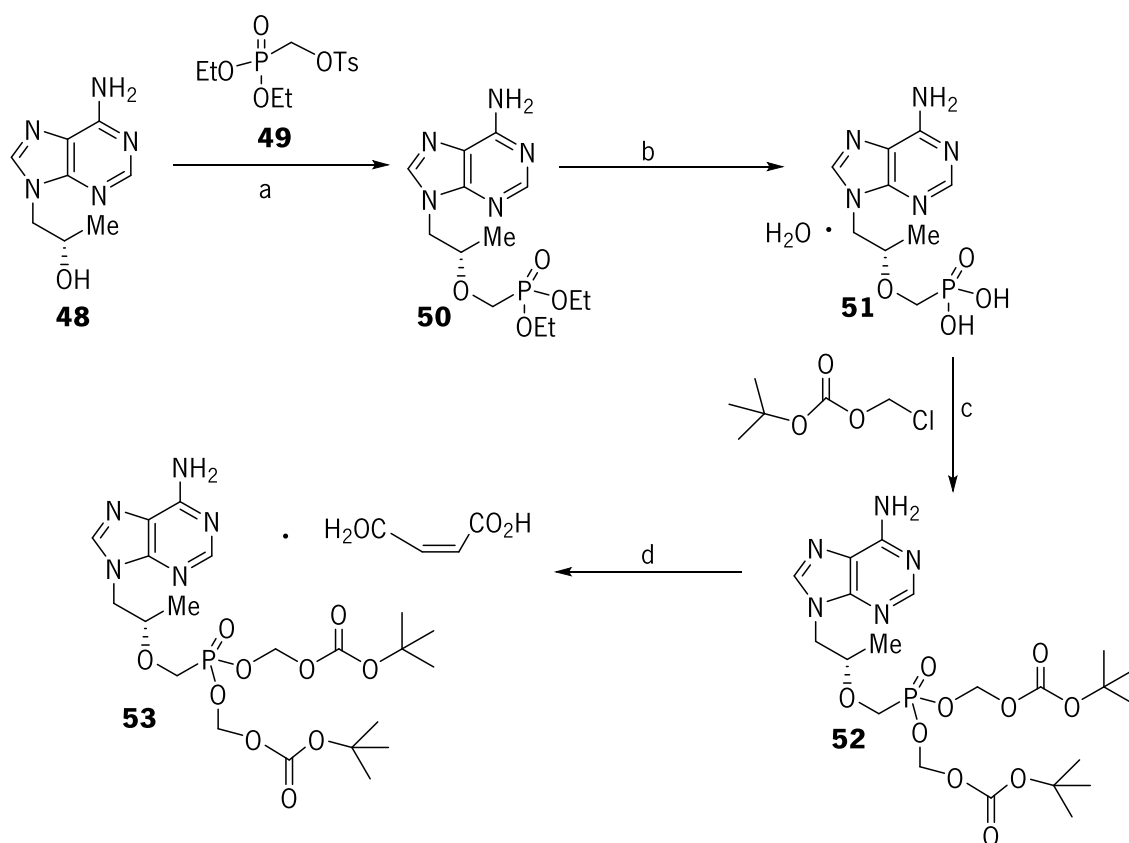
Os compostos (*S*)-DZ2002 e a sua congénere *in vivo* (ceto)-DZ2002, mostraram actividade inibitória da enzima *S*-adenosilhomocisteína hidrolase (SAHase) e potencial imunossupressivo.

A redução do composto **46** com NaBH₄ deu origem a uma mistura racémica **47** (60%) que também possui o mesmo tipo de atividades biológicas.



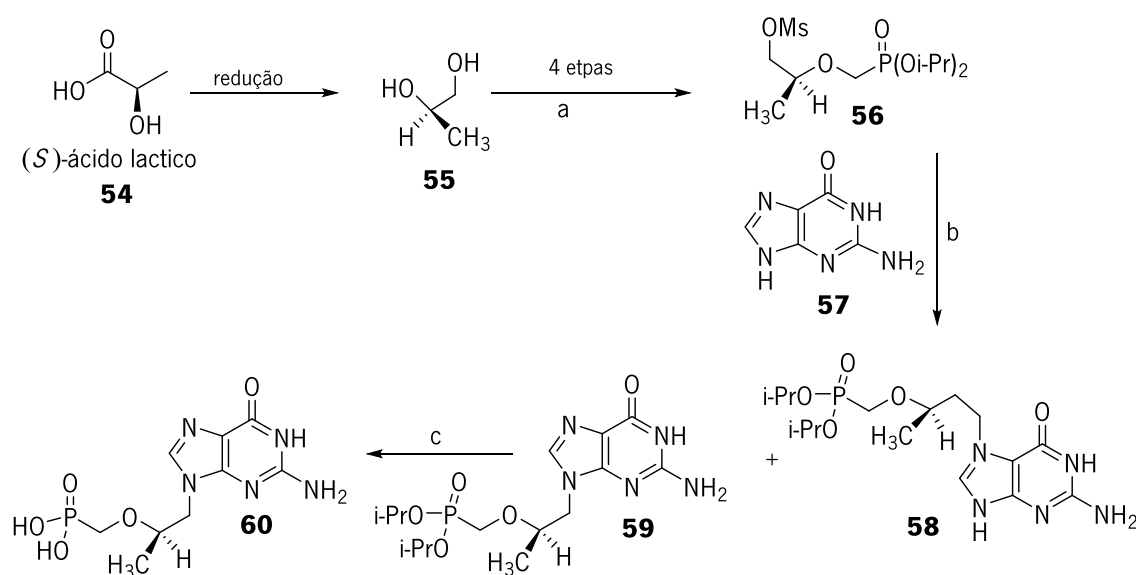
Esquema 8- Reagentes e condições reacionais: **(a)** EtONa, benzeno, refluxo, 12 h, 83%; **(b)** HCl (3 N) refluxo, 3h, 95%; **(c)** EDCI, DMAP, DMF, t.a, 12 h, 71%; **(d)** O₃, MeOH, 78 ° C, 20 min, 88%; **(e)** NaBH₄, MeOH, t.a, 30 min, 60%.

Stephen et al. [21] desenvolveram uma síntese de uma pró-droga de Tenofovir, Tenofovir diisoproxil fumarato (TDF) que foi comercializado com o nome Viread (Gilead). TDF foi obtido a partir da adenina quiral **48**. No primeiro passo o composto **48** foi tosionato do éster fosfônico **49** na presença de *n*-butóxido de magnésio em DMF. Formou-se o dietilsulfonato de Tenofovir **50**. O composto **50** por tratamento de TMSBr em excesso deu origem ao ácido fosfônico **51** na forma hidratada com 31% de rendimento. O composto **51** por tratamento com isopropilcarbonato de clorometilo em presença de Et₃N deu origem ao Tenofovir diisoproxil **52**, que foi recristalizado na fase seguinte na presença de ácido fumárico, obtendo-se assim o fumarato de Tenofovir diisoproxil (TDF), **53** (Esquema 9).



Esquema 9- Reagentes e condições reacionais: **(a)** fosfonato de dietil metil tosionato, DMF, Mg(*n*Bu)₂, **(b)** TMSBr, H₂O, 100 °C, 10 °C, acetona; **(c)** isopropilcarbonato de clorometilo DMF, Et₃N; **(d)** ácido fumárico.

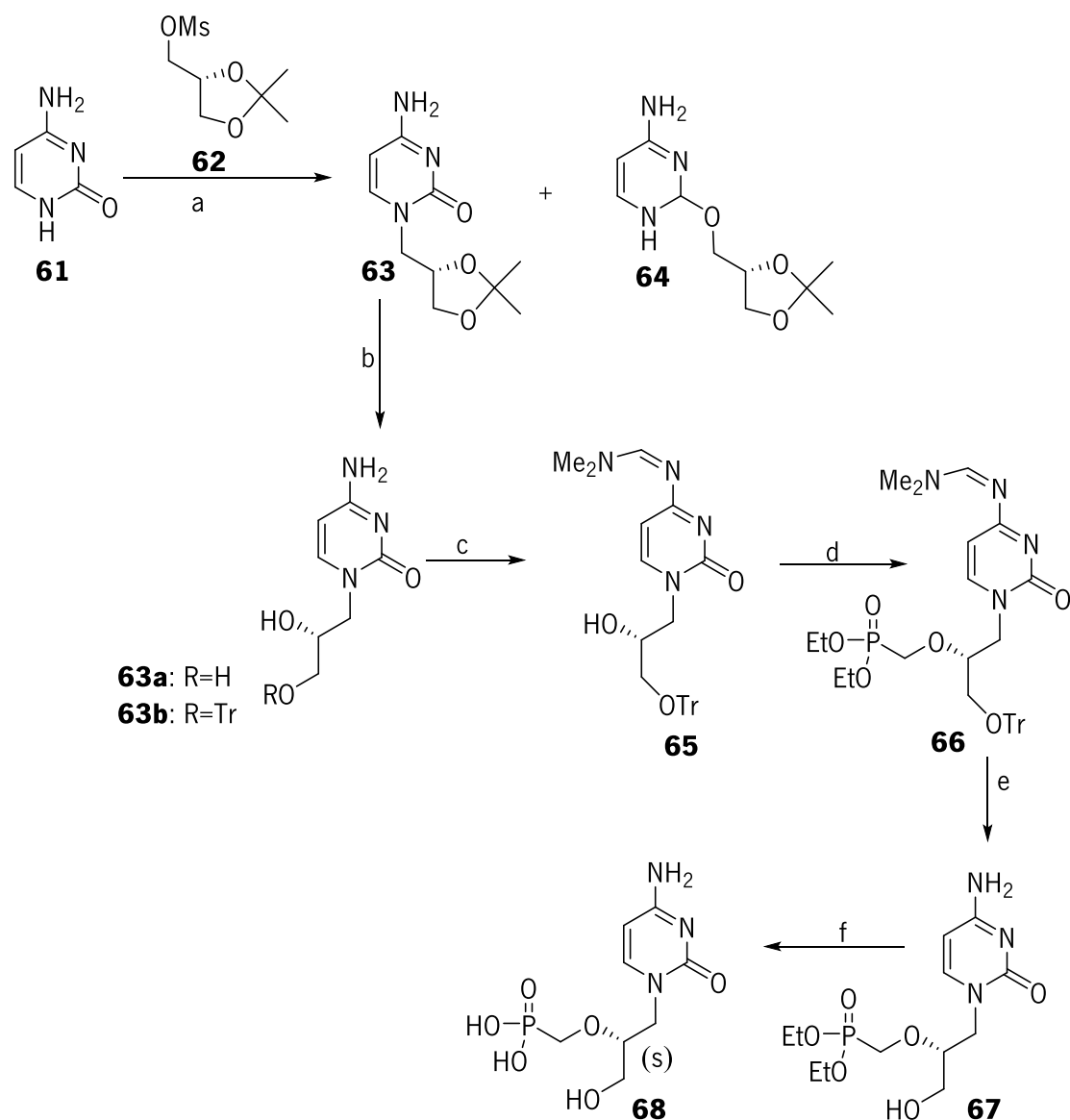
Franchetti e seus colaboradores [22] sintetizaram (*R*)-9-((2-propiloxi)metilfosfano)guanina (**R-PMPG**) a partir do ácido láctico **54**. O primeiro passo consistiu na redução do grupo ácido, formando-se o derivado diol **55**, que foi convertido no composto **56** em 4 etapas [23]. O composto **56** por reação com guanina (**57**) em presença de Cs₂CO₃ originou uma mistura de dois isômeros **58** e **59** na proporção 2:1, sendo **59** isolado como produto maioritário. Por tratamento com TMSBr em acetonitrilo o composto **59** gerou o ANP *R*-PMPG (**60**) com rendimento de 96%. O composto *R*-PMPG mostrou ser eficaz na proteção das células MT-4 contra a citopatogenicidade induzida pelo vírus HIV-1 e HIV-2 (**Esquema 10**).



Esquema 10-Reagentes e condições reacionais: (a) ref 23; (b) Cs₂CO₃, DMSO, 80 °C, 6h; (c) TMSBr, CH₃CN.

Bronson et al. [24] propuseram uma estratégia sintética do derivado da (*S*)-1-(3-hidroxi-2-fosfonilmetoxipropil) citosina (**HPMPC**). A estratégia sintética consistiu em primeiro lugar no acoplamento da citosina **61** com o mesilato derivado do (*S*)-2,3-*O*-isopropilidenglicerol **62** em DMF, na presença de Cs₂CO₃, a 100 °C. Foi obtida uma mistura de isômeros **63** e **64** na proporção de 5:1. O uso de hidreto de sódio ou butóxido de potássio não modifica significativamente a razão dos isômeros. No segundo passo ocorreu a desproteção da unidade diol no composto **63** na presença de ácido acético 80%, formando-se o composto **63a** com rendimento de 90%. O composto **63b** foi obtido por reação com

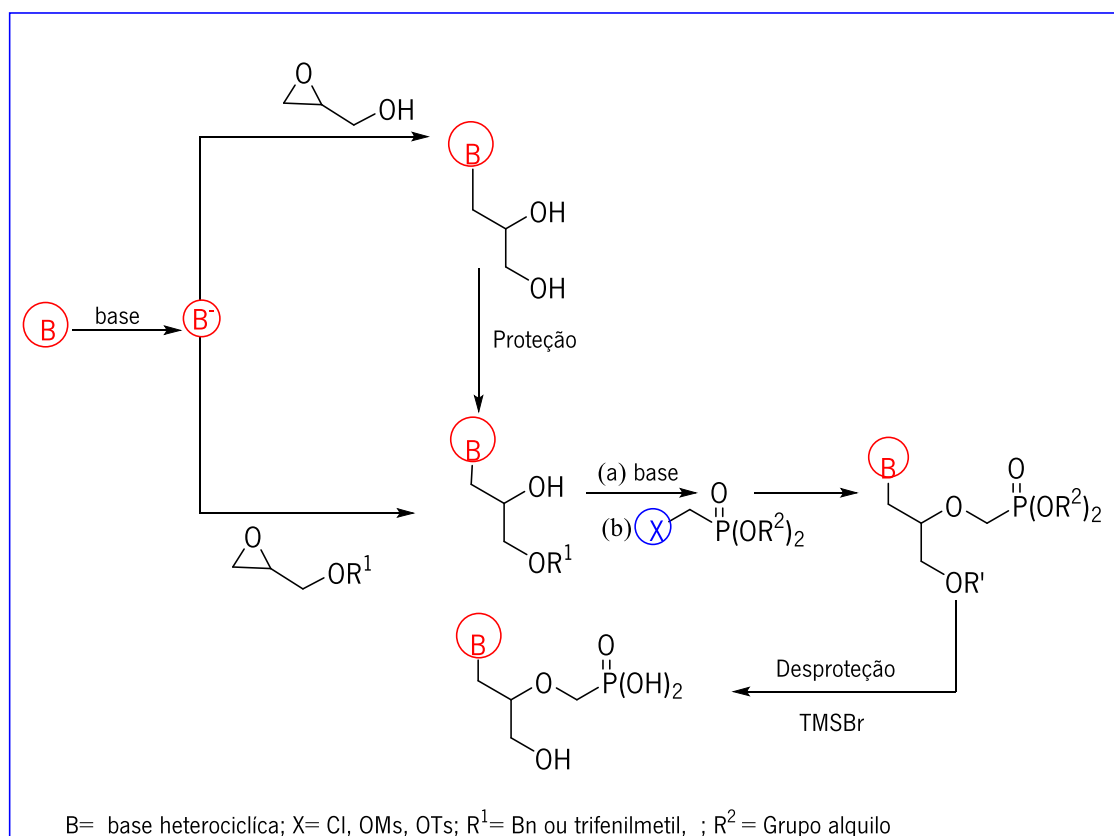
cloreto de tritilo com rendimento de 40-50% após recristalização. O grupo amina livre reagiu com DMF dimetil acetal originando a amidina **65**, que foi alquilada no passo seguinte com fosfonato de dietil metil tosilato para formar **66**, o precursor de HPMPC. Por tratamento com ácido acético obteve-se o composto **67** com rendimento de 64%. A hidrólise do grupo fosfonato ocorreu por tratamento com TMSBr em acetonitrilo originando o composto **68** com rendimento de 87% (**Esquema 11**).



Esquema 11 - Reagentes e condições reacionais: **(a)** Cs₂CO₃, DMF, 100 °C; **(b)** CH₃CO₂H (aq. 80%); **(c)** DMF dimetilacetal; **(d)** fosfonato de dietil metil tosilato, DMF, 20 °C; **(e)** CH₃CO₂H; **(f)** TMSBr, CH₃CN.

1.4 Síntese de fosfonatos nucleosídeos acíclicos a partir de epóxidos

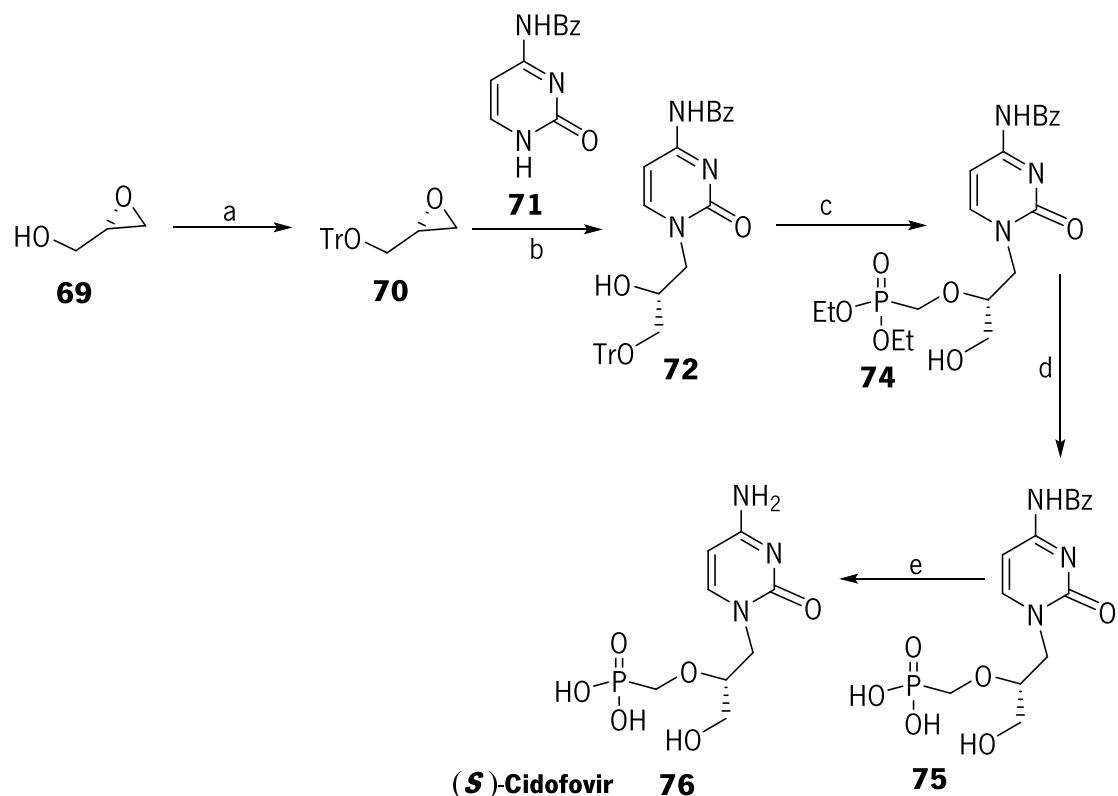
Os nucleosídeos acíclicos de fosfonato (ANPs) podem também ser obtidos por reação de abertura de epóxidos, de acordo o esquema abaixo apresentado [25] (**Esquema 12**).



Esquema 12–Proposta de síntese de ANPs a partir de epóxidos.

A reação de abertura de epóxidos quirais é uma via eficiente para a construção de nucleosídeos acíclicos quirais [26]. Em 1994, Vemishetti [26] e o seu grupo desenvolveram uma síntese prática de síntese de *S*Cidofovir a partir de *R*-glicidol e *N*-benzoilcitosina (**Esquema 13**). O *R*-glicidol **69** (88% *ee*) material de partida quiral por reação com cloreto de tritil obteve-se o *S*-tritol éter **70** com rendimento de 77%. A abertura régioespecífica do epóxido com *N*-benzoilcitosina **71** na presença de uma quantidade catalítica de hidreto de sódio em DMF a 105 ° C, formou o produto de abertura do anel **72** com 82% de rendimento. Posteriormente, o nucleosídeo acíclico quiral **74** foi obtido por tratamento do nucleosídeo acíclico quiral **72** com tosiloimetilfosfonato de dietilo **73** na presença de hidreto de sódio. A detritilação de **74** catalisada por ácido HCl (g) produziu o álcool correspondente, que poderia ser desprotegido com

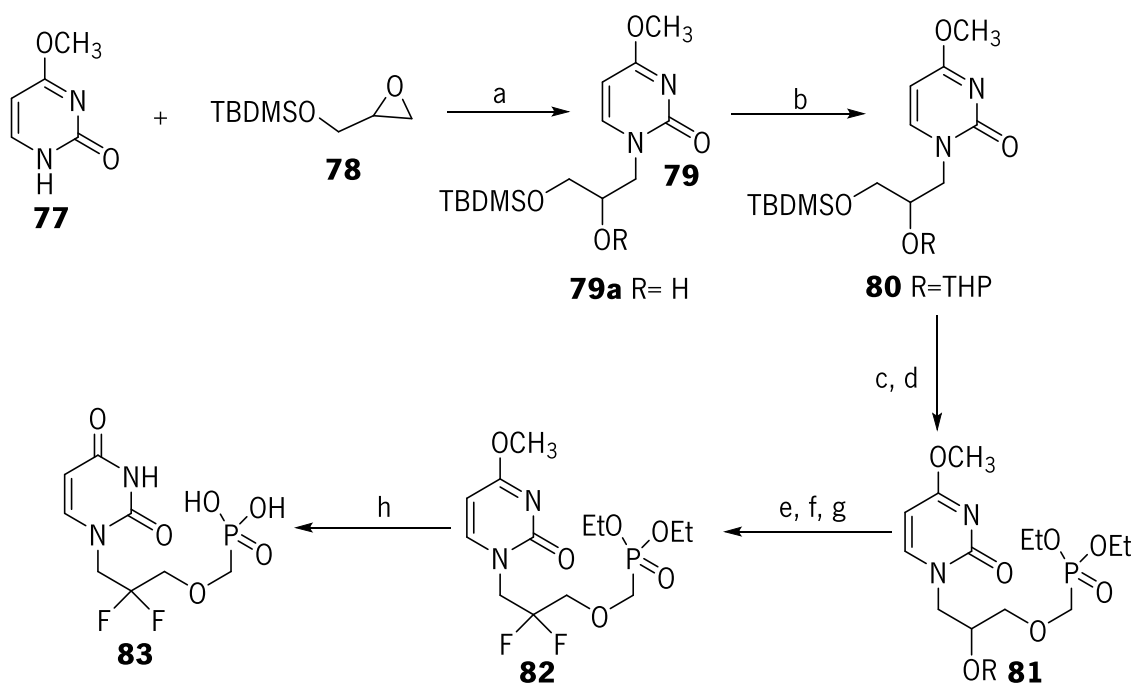
TMSBr para dar o ANP **75** quiral. Finalmente, o *S*-Cidofovir **76** desejado foi formado com 78% de rendimento por tratamento ANP **75** com hidróxido de amônio concentrado.



Esquema 13-reagentes e condições reacionais: **(a)** TrCl, TEA, DCM; **(b)** *N*-Benzoilcitosina, NaH, DMF; **(c)** tosiloximetilfosfonato de dietilo, NaH; **(d)** HCl (g), TMSBr; **(e)** NH₄OH (conc).

Em 2011 Kundarapu et al. [27] sintetizaram o derivado de ANP **83** com a base de uracilo (**Esquema 14**). Primeiro foi preparada a 4-metoxipirimidin-2-(1H)-ona **77** a partir do uracilo por reação com cloreto de fosforilo, obtendo-se a 2,4-dicloropirimidina como intermediário. Seguiu-se a conversão da 2,4-dicloropirimidina em 2,4-dimetoxipirimidina na presença de metóxido de sódio. Por acetilação com cloreto de acetilo seguida de hidrólise em presença de metóxido de sódio formou composto **77** com rendimento global de 57%. O composto **77** por reação com o epóxido protegido **78** na presença de carbonato de céσιο deu origem ao aduto **79**. No passo seguinte, ocorreu proteção do grupo hidroxilo secundário do composto **79** por tratamento com 3,4-dihidro-2*H*-pirano obtendo-se o composto **80**. Por remoção seletiva do grupo TBDMS com uma solução de TBAF em THF e fosforilação obteve-se o fosfonato

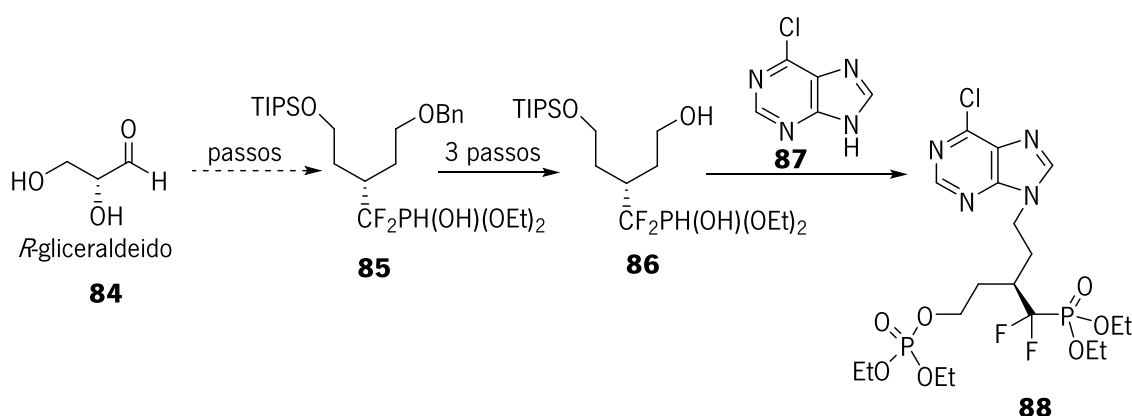
81. Por remoção da unidade tetrahidropirânica seguido da oxidação de Collins (óxido de cromo IV, piridina em DCM) forma-se a respetiva cetona, que na presença de DAST origina o difluoreto geminal **82** com rendimento de 39% nas três últimas etapas. Por fim a desproteção do grupo acetal e a hidrólise do éster de fosforano originou o ANP difluorado de uracilo **83**.



Esquema 14. Síntese do difluoro **83**. Reagentes e condições reacionais : **(a)** Cs₂CO₃, DMF, 80 °C, durante a noite 64%; **(b)** 3,4-dihidro-2H-pirano, *p*-TsOH.H₂O, DCM, t.a, 2 h, 77%; **(c)** TBAF (1M), THF, 0 °C t.a, 20 min, 96%; **(d)** (dietoxifosforil)metil trifluorometanosulfonato, NaH, THF, -30 °C t.a, 86%; **(e)** AcOH:THF:H₂O (4:2:1), 45 °C, 5h; **(f)** CrO₃, Piridina, Ac₂O, DCM, 0 °C t.a, 64 %; **(g)** DAST, DCM, 0 °C, t.a 81%; **(h)** TMSBr, DMF, 0 °C t.

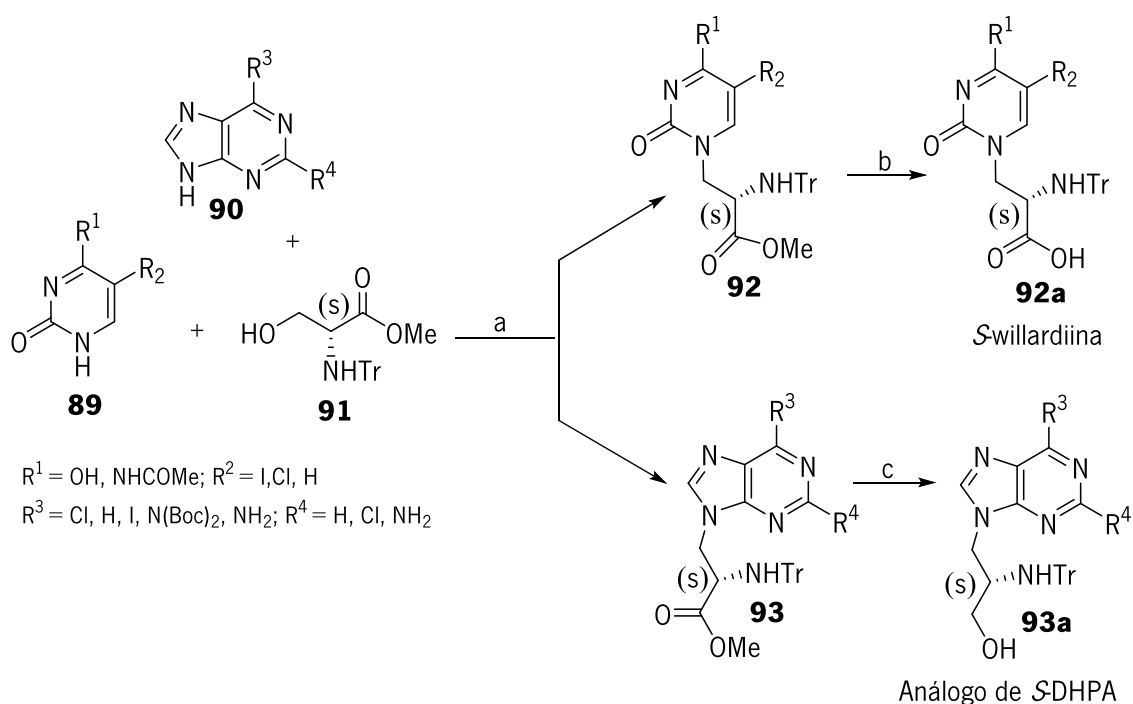
1.5 Síntese de fosfonatos nucleosídeos acíclicos a partir da reação de Mitsunobu

Compostos quirais contendo um hidroxilo primário podem sofrer reação de Mitsunobu e este método pode ser aplicado na obtenção de nucleosídeos acíclicos quirais [28]. Em 2003, Yuasa e Yokomatsu [28] obtiveram ANP contendo um grupo difluorometileno na cadeia derivada do açúcar (*R*-gliceraldeído) por reação de Mitsunobu com 6-cloropurina (**87**) (**Esquema 15**). Partindo do *R*-gliceraldeído (**84**) obtiveram o derivado **85** [29], que foi posteriormente transformado no álcool **86** em 3 passos. Por condensação do álcool **86** com 6-cloropurina em condições de Mitsunobu (PPh₃, DIAD, THF) foi obtido o nucleósido **88** com 88% de rendimento.



Esquema 15 Síntese de ANP a partir da adição de Mitsunobu.

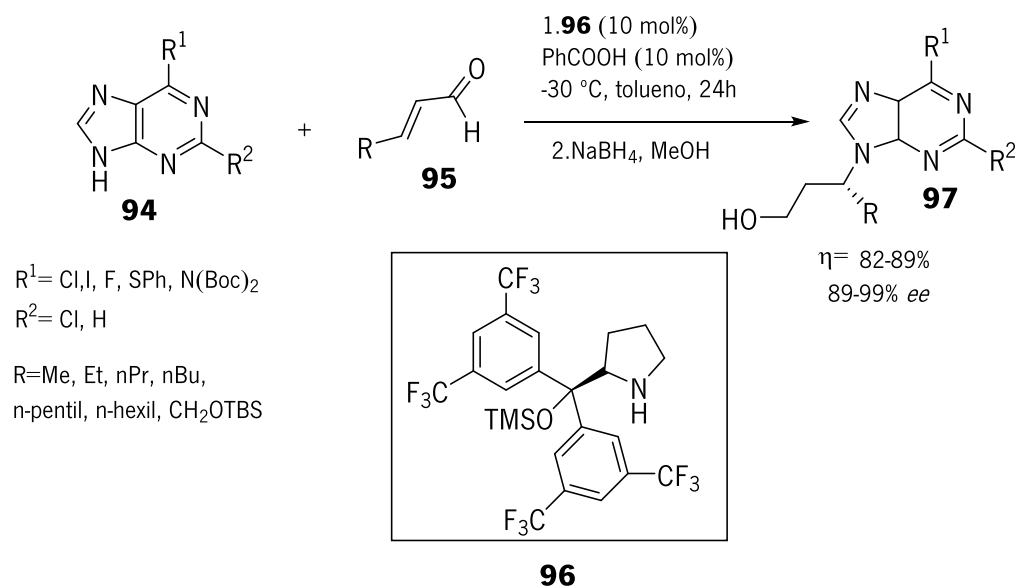
Em 2010, Guo [30] e o seu grupo de investigação aplicaram a reação de Mitsunobu ao acoplamento de um derivado da L-serina e várias nucleobases de purina e pirimidina (**Esquema 16**). Formaram-se os ANP **92** e **93** com rendimentos moderados. Estas moléculas podem ser transformadas em vários compostos com interesse biológico incluindo o derivado de *S*-willardiina (**92a**) [31] e o seu análogo *S*DHPA (**93a**).



Esquema 16 -reagentes e condições reacionais: (a) PPh_3 , DIAD, solvente, 25 °C; (b) LiOH ; (c) LiAlH_4 /THF.

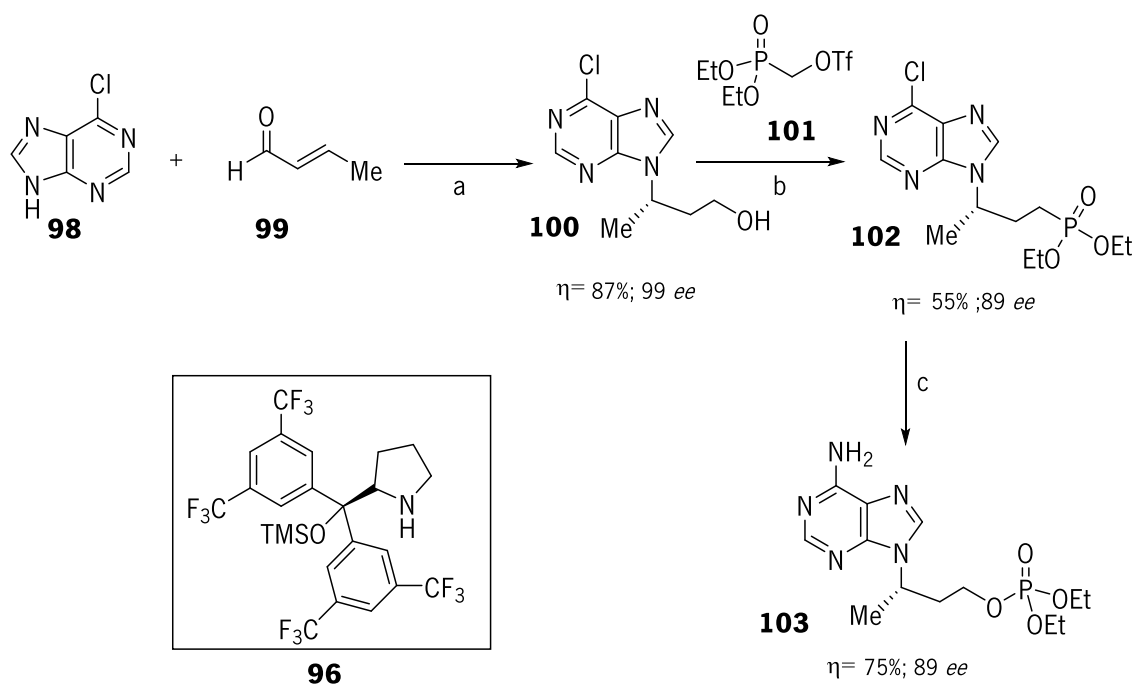
1.6 Síntese de fosfonatos nucleosídeos via organocatalise

Em 2011, Guo e Qu [32] obtiveram os primeiros nucleosídeos acíclicos quirais por adição de bases de purina **94** a aldeídos α,β -insaturados **95**. Trata-se de reações de adições de aza-Michael catalisadas por um indutor de quiralidade, o prolinol silil éter **96**. Obtiveram-se os produtos com bons rendimentos e elevada seletividade 82-89% e 89-99% (**Esquema 17**).



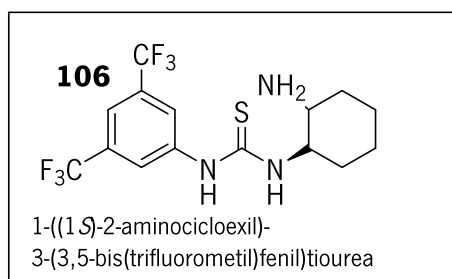
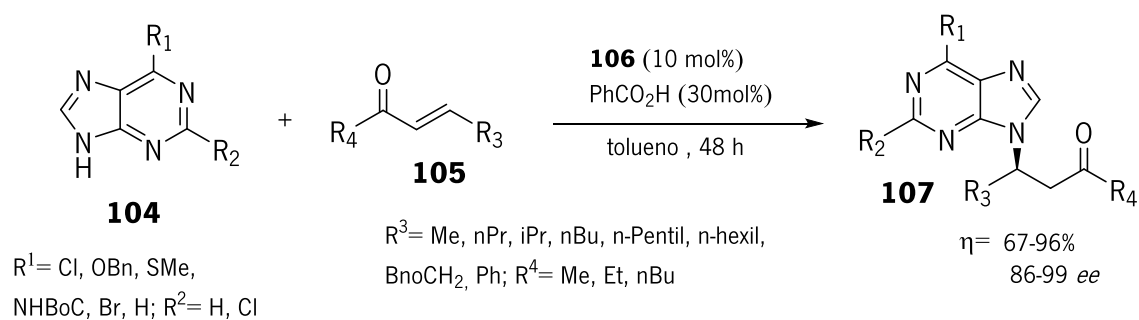
Esquema 17- Síntese de nucleósidos acíclicos via organocatálise.

A reação com o aldeído cinâmico originou o produto respetivo com rendimento muito baixo. A adição de 6-cloro-purina (**98**) ao crotonaldeído (**99**) na presença do catalisador **96**, seguida de redução *in situ* com NaBH₄, levou à obtenção do nucleosídeo **100** com 87% de rendimento e 89% *ee*. Finalmente, o tratamento do nucleosídeo **100** com fosfonato **101**, deu origem ao análogo **102**, que após amonificação proporcionou a síntese de um análogo (*R*)-9-(2-fosfanometoxipropil)adenina (**RPMPA**), o composto **103**. O excesso enantiomérico do produto final corresponde ao excesso enantiomérico obtido inicialmente para o nucleosídeo quiral **100** (**Esquema 18**).

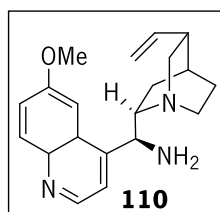
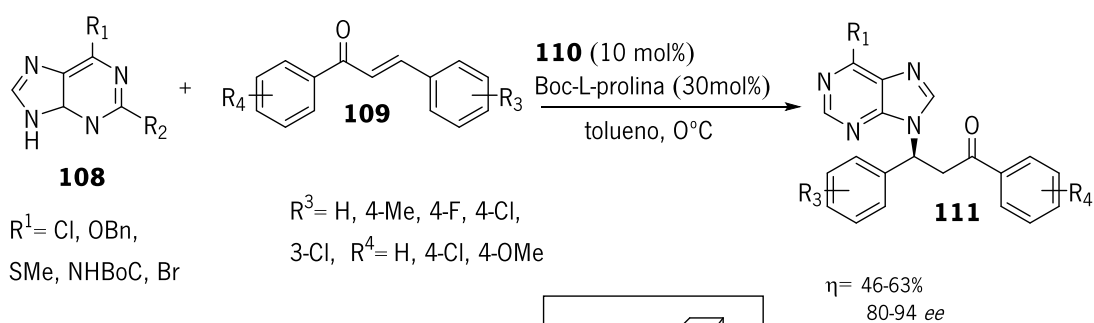


Esquema 18 - reagentes e condições reacionais (a) **96** (10 mol %), PhCOOH (10 mol %), $-30\text{ }^\circ\text{C}$, tolueno, 48h, NaBH_4 , MeOH , $0\text{ }^\circ\text{C}$; (b) NaH , THF, $0\text{ }^\circ\text{C}$; (c) $\text{NH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$.

Em 2012, o grupo Huang e Wang [33] relataram adições organocatalíticas de aza-Michael assimétrica de bases de purina a cetonas α,β -insaturadas. Na presença de catalisador da tioureia **106**, foi adicionada uma série de bases de purinas **104** a cetonas alifáticas **105**, dando origem aos adutos **107** com 67-96% de rendimento e 80-> 99% *ee* (**Esquema 19a**). Quando as cetonas aromáticas α,β -insaturadas **109** foram escolhidas como aceitadores de Michael, foi alterado o catalisador, para a amina primária **110** que provou ser ideal (**Esquema 19b**). Foi usada uma variedade de bases purinas **108** e enonas aromáticas α,β -insaturadas **109** conforme o esquema **19b**. Os adutos aza-Michael **111** foram obtidos com rendimentos de 46-63% e 80-94% *ee*.

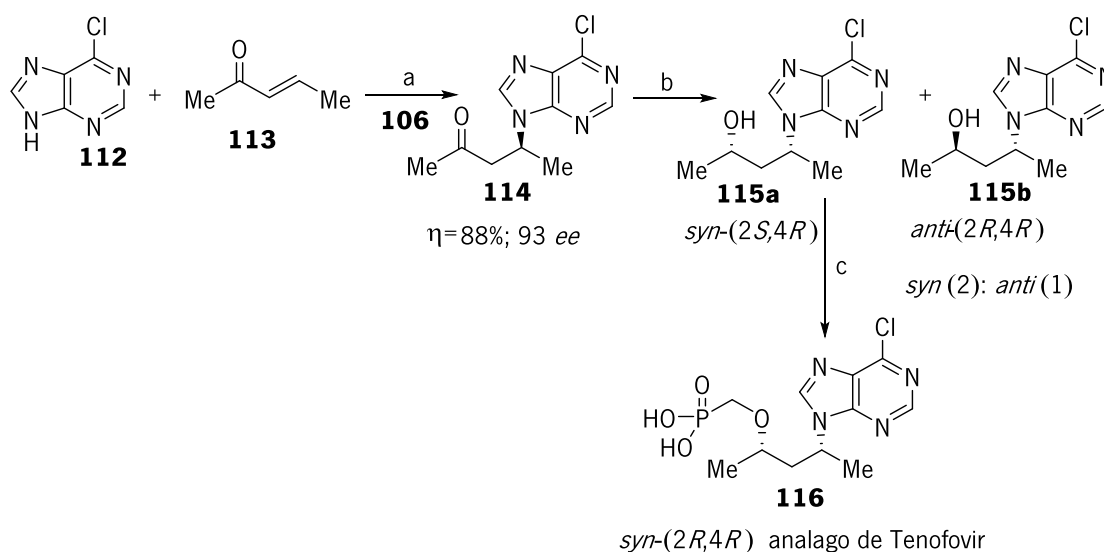


Esquema 19a – Adição organocatalítica de aza-Michael com cetonas α,β -insaturadas como aceitadoras de Michael.



Esquema 19b – Adição organocatalítica de aza-Michael com cetonas α,β -insaturadas como aceitadoras de Michael.

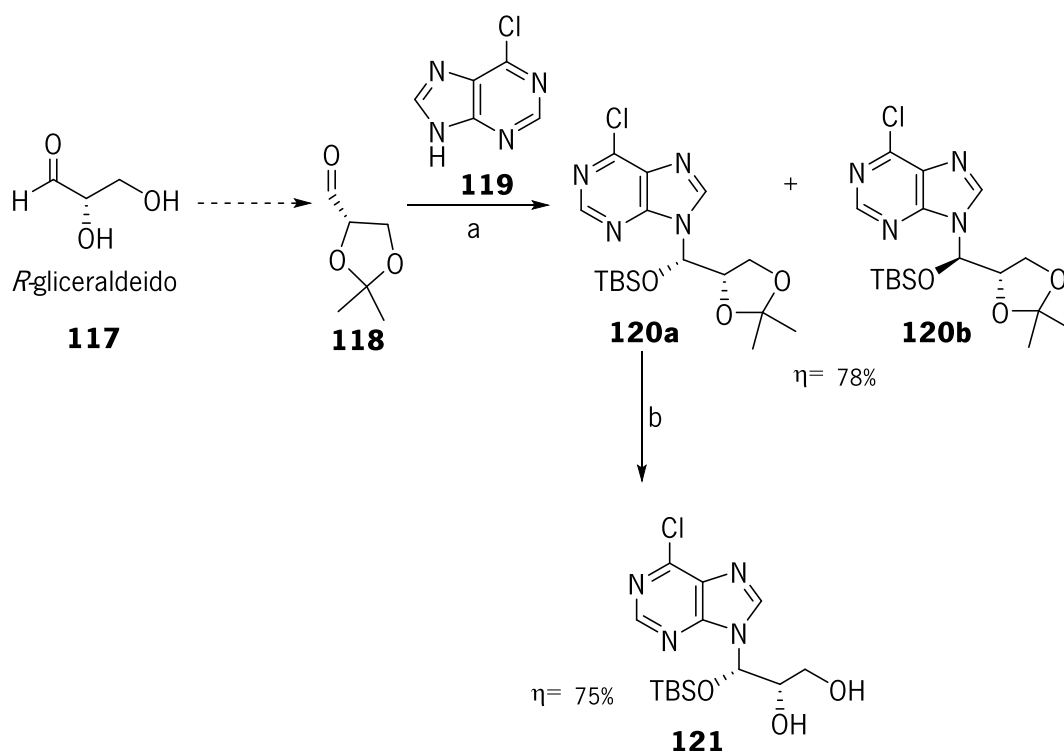
Um dos adutos obtidos foi transformado no nucleosídeo não natural semelhante a *R*-PMPA conforme o (Esquema 20). Por adição de Aza-Michael da 6-cloro-purina **112** à cetona alifática α,β -insaturada **113** obteve-se o aduto **114** com rendimento de 88% e 93% ee. A redução com NaBH₄ proporcionou a formação de nucleosídeos acíclicos quirais *syn*-(2*S*,4*R*) **115a**, e *anti*-(2*R*,4*R*) **115b**, na razão *syn*: *anti* 2:1. O isômero **115a** foi isolado com 50% de rendimento e 86% ee. A esterificação e amonificação sequenciais do nucleosídeo acíclico **115a** originou o análogo do Tenofovir **116**.



Esquema 20 - reagentes e condições reacionais: (a) 1-((1*S*)-2-aminocicloexil)-3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil) tiourea (10 mol %), PhCO₂H (10 mol%), 30 °C, tolueno, 48h; (b) NaBH₄, MeOH, 0 °C; (c) ref 32

1.7 Síntese de fosfonatos nucleosídeos acíclicos por *N*-hidroxialquilação sililativa

Battistini [34] e seus colaboradores desenvolveram uma abordagem sintética de nucleosídeos acíclicos quirais por *N*-hidroxialquilação sililativa. A abordagem sintética partiu do *R*-gliceraldeído (**117**) utilizado como material quiral de partida, que foi protegido na forma de acetal, o 2,3-*O*-isopropilideno quiral D-gliceraldeído (**118**). Na fase seguinte ocorreu o acoplamento entre o composto **119** e o gliceraldeído na presença de TBSOTf-DIPEA como catalisador, formando os produtos *syn* / *anti* (**120a**, **120b**) com rendimentos de 78% na proporção de (70:30), sendo o aduto *syn* o produto maioritário. O aduto-*syn* **120** por tratamento com AcOH (aq) 80% a 50 °C originou o diol **121** com bom rendimento, e retenção do hemiaminal protegido com grupo TBS (**Esquema 21**).



Esquema 21-reagentes e condições reacionais: (a) TBSOTf, DIPEA, (b) AcOH, 50 °C.

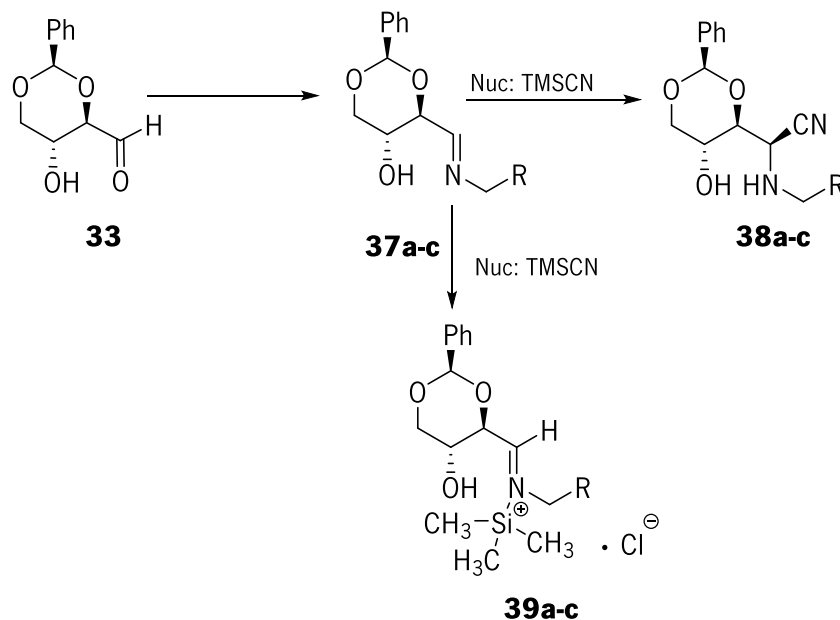
Capítulo 2

Discussão e Resultados

2.1. Introdução

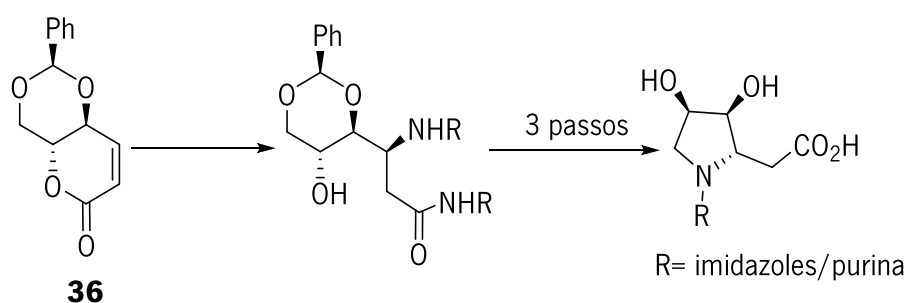
Este trabalho está dividido em três partes: a parte **A** relativa à síntese de derivados do diaminomaleonitrilo; a parte **B** relativa à síntese da D-eritrose a partir da D-glucose seguida da síntese das respectivas iminas e δ -lactona; a parte **C** consiste na tentativa de adição nucleofílica de imidazoles e purinas ao sistema α,β -insaturado da lactona, tendo como objetivo final a obtenção de pirrolidinas.

O DAMN (**1**) comercialmente disponível serviu como reagente de partida para síntese de imidazoles e purinas [35-36]; a D-glucose foi transformada em dois passos na D-eritrose. A D-eritrose originou por reação direta com aminas: benzilamina, 4-cloro-benzilamina e 4-fluor-benzilamina, a formação de eritrozilimina que foram usadas como eletrófilos em reações de adição nucleofílica com cianeto de trimetilsilano na presença de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ e ambiente seco [37]. A seletividade facial é baixa, originando dois diastereómeros na razão 3:1, sendo o **R** isómero maioritário resultante da adição pela face *re*. O TMSCN foi também adicionado às iminas **37a-c** na presença de ar previamente seco, sendo obtidos os adutos sililados **39a** (Esquema 1).



Esquema 1-Adição de TMSCN às iminas.

A partir da D-eritrose por reação de Wittig obteve-se um composto α,β -insaturado que por ciclização formou a lactona **36**. Esta lactona foi utilizada como eletrófilo nas reações de adição nucleofílica com imidazoles/purinas em dioxano / DMSO a 80°C. As reações não originaram os nucleótidos previsíveis (**Esquema 2**).

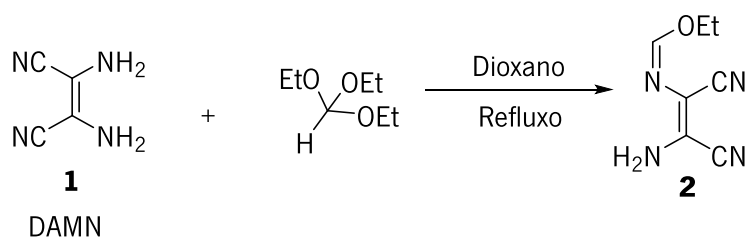


Esquema 2- Adição nucleofílica de imidazoles / purina à lactona.

2.2. Parte A: Síntese de derivados do DAMN (1)

2.2.1. Síntese de etil-(Z)-N-(Z)-2-amino-1,2-dicianovinil) formimidato (2)

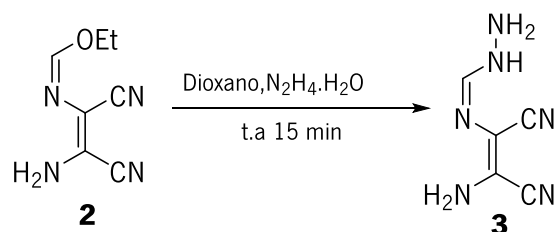
A síntese do imidato **2** foi realizada segundo os procedimentos reportados na literatura [38] utilizando como reagentes de partida o diaminomaleonitrilo (**1**) e o ortoformiato de trietilo. A reação ocorreu quando os dois reagentes foram submetidos a aquecimento em dioxano. O etanol resultante como subproduto da reação foi eliminado da mistura reacional através do sistema de destilação fracionada acoplado ao balão de reação. O imidato **2** foi isolado sob a forma de cristais amarelo-claros e a pureza foi confirmada por TLC, por comparação com um padrão. Este composto **2** serviu como intermediário para síntese de outros reagentes (**Esquema 3**)



Esquema 3– Síntese do Imidato **2**

2.2.2. Síntese de amidrazona **3**

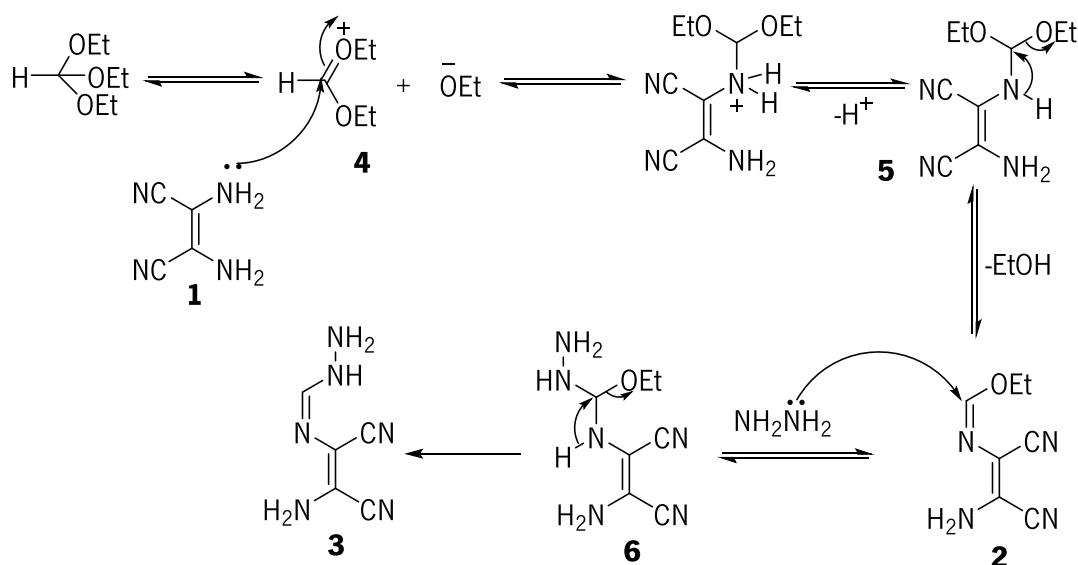
A síntese da amidrazona **3** foi efetuada seguindo o procedimento descrito em [36]. Quando o imidato **2** foi posto em contacto com (1. eq) de hidrazina monohidratada, em suspensão em dioxano, à temperatura ambiente, deu origem a uma solução acastanhada. Da solução acastanhada, após alguns minutos de reação, precipitou um sólido amarelo cristalino que se isolou e identificou como a amidrazona **3**, com 93% de rendimento (**Esquema 4**).



Esquema 4–Síntese da amidrazona **3**

2.2.3. Mecanismo de síntese do imidato **2** e amidrazona **3**

O ortoformiato de trietilo, em solução deve encontrar-se em equilíbrio com a forma ativada **4**. Na presença de diaminomaleonitrilo (**1**), a reação deve começar com o ataque nucleofílico de um dos grupos amino livres ao carbono ativado de **4** para formar **5** (**Esquema 5**). A libertação de uma unidade de etanol de **5** gera o imidato **2**. O imidato **2** na presença de hidrazina sofre ataque nucleofílico no carbono da função imidato para formar **6**. A eliminação de um equivalente de etanol gera o composto **3**.



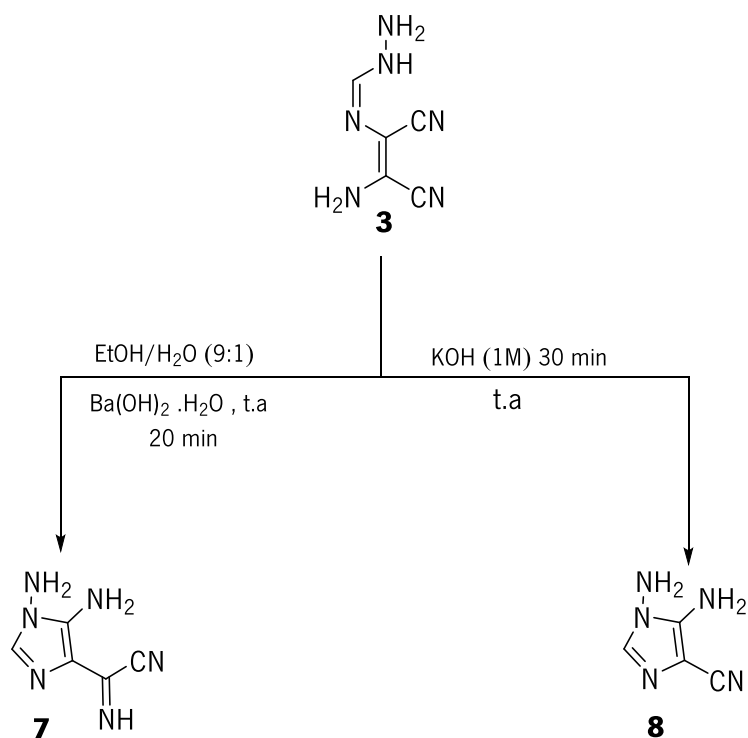
Esquema 5- Mecanismo de síntese do imidato **2** e amidrazona **3**

2.2.4. Síntese de imidazoles

2.2.4.1. Síntese de 1,5-diamino-4-(cianoformimidoil)-imidazol (**7**) e de 1,5-diamino-1H-imidazol-4-carbonitrilo (**8**).

Os imidazoles **7** e **8** foram sintetizados segundo o procedimento descrito na literatura [35]. A amidrazona **3** foi colocada em suspensão em Etanol, à temperatura ambiente. Adicionou-se Ba(OH)₂.H₂O (1 equiv.) e a suspensão ficou sob agitação magnética. Passado 20 minutos o TLC mostrou ausência de reagente de partida. O hidróxido de bário, em suspensão, foi eliminado e a solução acastanhada foi concentrada até precipitar um sólido castanho escuro que se isolou e identificou-se como o imidazole **7** (42%), por comparação com um padrão.

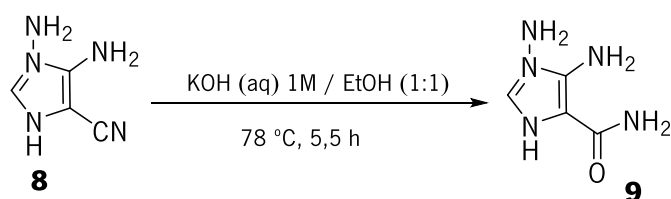
Quando a amidrazona **3** foi tratada com solução aquosa (1M) de hidróxido de potássio, à temperatura ambiente, deu imediatamente origem a uma solução de cor verde. Da solução precipitou um sólido verde, aproximadamente após 5 minutos de reação. A reação estava terminada após 30 minutos, por TLC. O sólido verde em suspensão foi isolado e identificado como o imidazole **8** (91%) por comparação com um padrão autêntico (Esquema 6).



Esquema 6- Síntese dos imidazoles (**7**) e (**8**)

2.2.4.2. Síntese de 1,5-diamino-1H-imidazol-4-carboxamida (**9**)

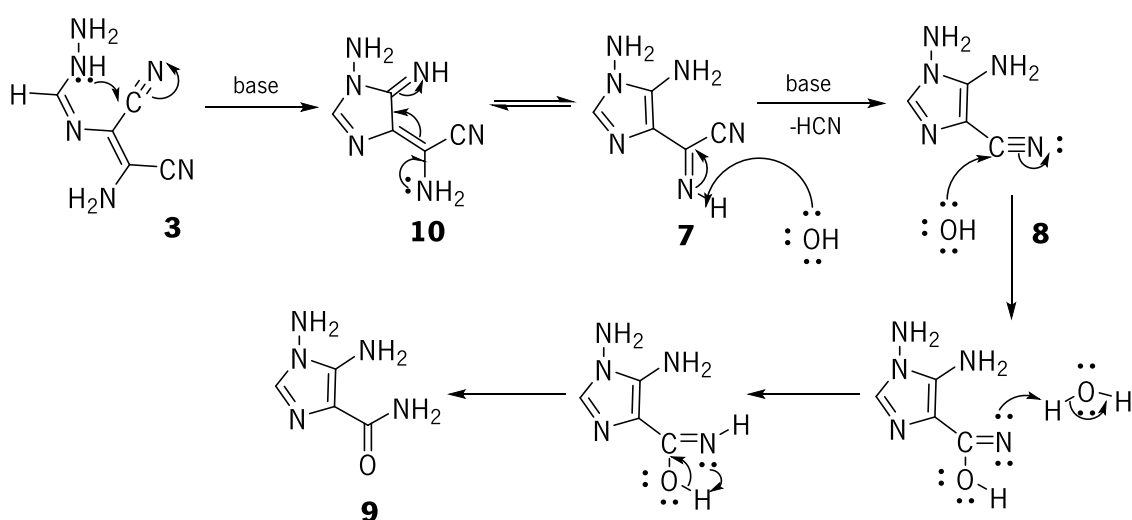
O imidazole (**8**) foi colocado em suspensão numa mistura de etanol e solução aquosa de hidróxido de potássio (1 M) (1:1) e submetido a aquecimento a 78 °C até o TLC mostrar ausência de reagente. A reação deu-se por terminada após 5,5 horas. A suspensão foi concentrada ao máximo e o sólido avermelhado foi filtrado e lavado com o mínimo de água. O líquido mãe foi concentrado de novo e obtida uma segunda fração de sólido castanho avermelhado. As duas frações recolhidas mostraram ser iguais por ¹H RMN e o sólido foi identificado como sendo o imidazole **9** (58,3%) de rendimento (**Esquema 7**).



Esquema 7 – Síntese do imidazole (9)

2.2.4.3. Mecanismo proposto para síntese dos imidazoles (7), (8) e (9).

O processo de ciclização da amidrazona **3**, para gerar **7**, acontece na presença de base. A partir do ataque nucleofílico do átomo de nitrogénio N2, de **3**, ao carbono do grupo nitrilo mais próximo, fecha-se o anel de cinco membros **10**, que por equilíbrio tautomérico, evolui para **7**, composto aromático mais estável. Na presença de uma base forte, como KOH, após a ciclização ocorre a eliminação de uma molécula de HCN, para gerar **8**, por remoção do hidrogénio imínico de **7** pelo ião hidróxido como representado no (Esquema 8). Após formação de **8**, se este composto for submetido a aquecimento em presença de mais base forte, ocorre o ataque nucleofílico do ião hidróxido ao nitrilo para o hidrolisar, formando **9**.

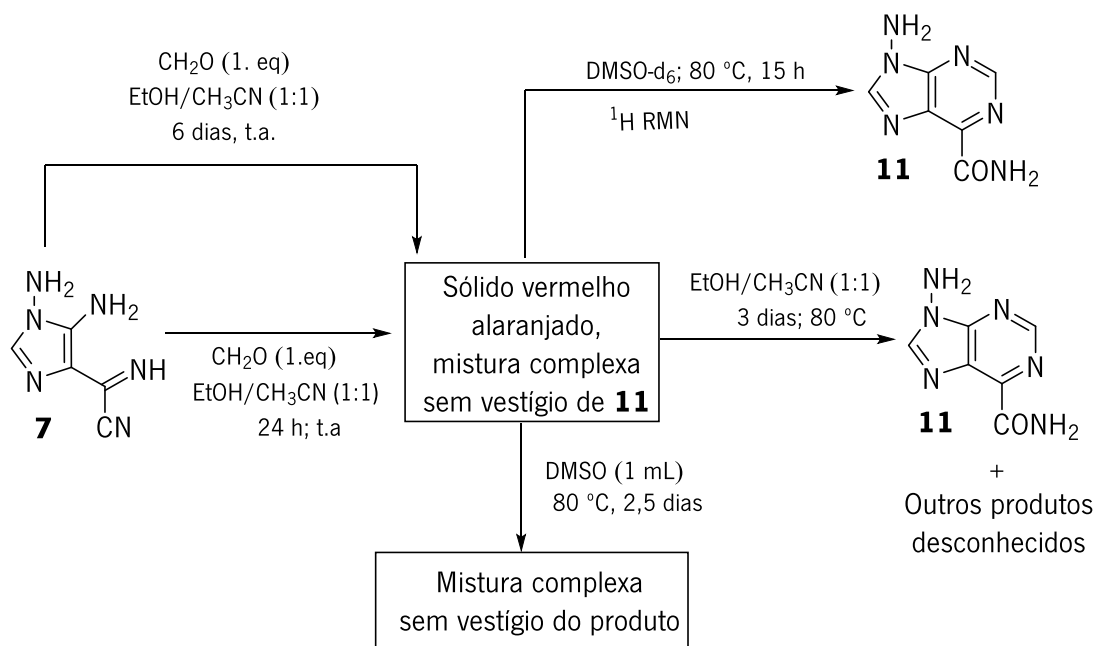


Esquema 8- Mecanismo proposto para síntese dos imidazoles **7**, **8** e **9**.

2.2.5. Reação de 1,5-diamino-4-(cianoformimidoil)-imidazole (7) com formaldeído.

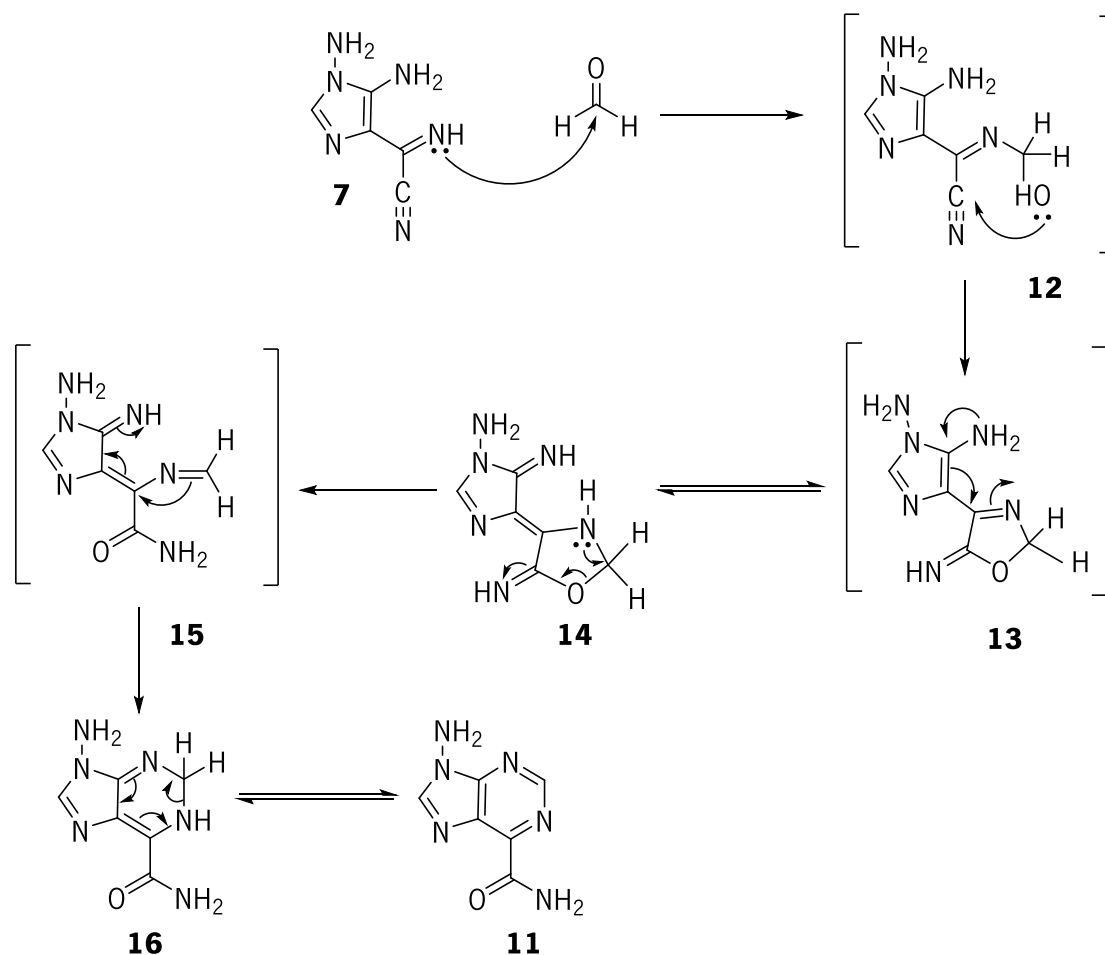
Em estudos anteriores, o imidazole **7** gerou 1,2-dihidropurinas, de estrutura **11**, por reação com acetona [35]. No nosso trabalho pretendemos gerar os compostos de estrutura **11** e para isso vamos utilizar como composto carbonílico o paraformaldeído. Como este reagente é um sólido iremos usar como solvente uma mistura 1:1 de etanol e acetonitrilo (Esquema 9). Quando o imidazole **7** foi

colocado em suspensão na mistura de etanol e acetonitrilo (1:1) com paraformaldeído (1 equiv.), à temperatura ambiente, após 24 h já não se observava (TLC) imidazole **7** na mistura reacional e em suspensão existia sólido de cor vermelho-alaranjado que se filtrou. Por ^1H RMN do sólido confirmou-se a ausência de imidazole **7** mas observou-se que se tratava de uma mistura muito complexa. O tubo de ^1H RMN foi colocado a 80 °C durante 15 h e o espectro obtido nessa altura mostrou a presença de um só composto que se identificou como **11**. Considerando que o sólido isolado anteriormente, quando colocado a 80 °C, em DMSO, deu origem ao composto **11** desejado, repetiu-se o ensaio em balão. Quando uma amostra de sólido laranja foi colocada de novo na mistura de etanol e acetonitrilo e submetido a 80 °C, após 3 dias isolou-se um sólido de cor castanha onde se identificou a presença de **11** entre outros compostos que não se conseguiram identificar. Como se havia verificado anteriormente, por ^1H RMN, a evolução limpa do sólido laranja para o produto **11**, o ensaio foi reproduzido em balão, mas usando uma quantidade menor de DMSO. Assim, quando o sólido laranja (0,100 g) foi submetido a 80 °C, em DMSO (1mL), após 2,5 dias isolou-se um sólido verde escuro que por ^1H RMN mostrou ser uma mistura complexa sem a presença de **11**. Este resultado parece indicar que, em DMSO e solução concentrada, ocorrem várias reações competitivas que geram produtos diferentes do desejado, ao contrário do que aconteceu quando se usou uma solução diluída de DMSO. A reação de **7** com formaldeído foi ainda repetida, mais uma vez, na mistura de etanol e acetonitrilo e a reação deixou-se por 6 dias à temperatura ambiente. Após esse tempo foi de novo isolado um sólido que por ^1H RMN mostrou ser uma mistura complexa idêntica à isolada anteriormente.



Esquema 9-Reação do imidazole (**7**) com paraformaldeído.

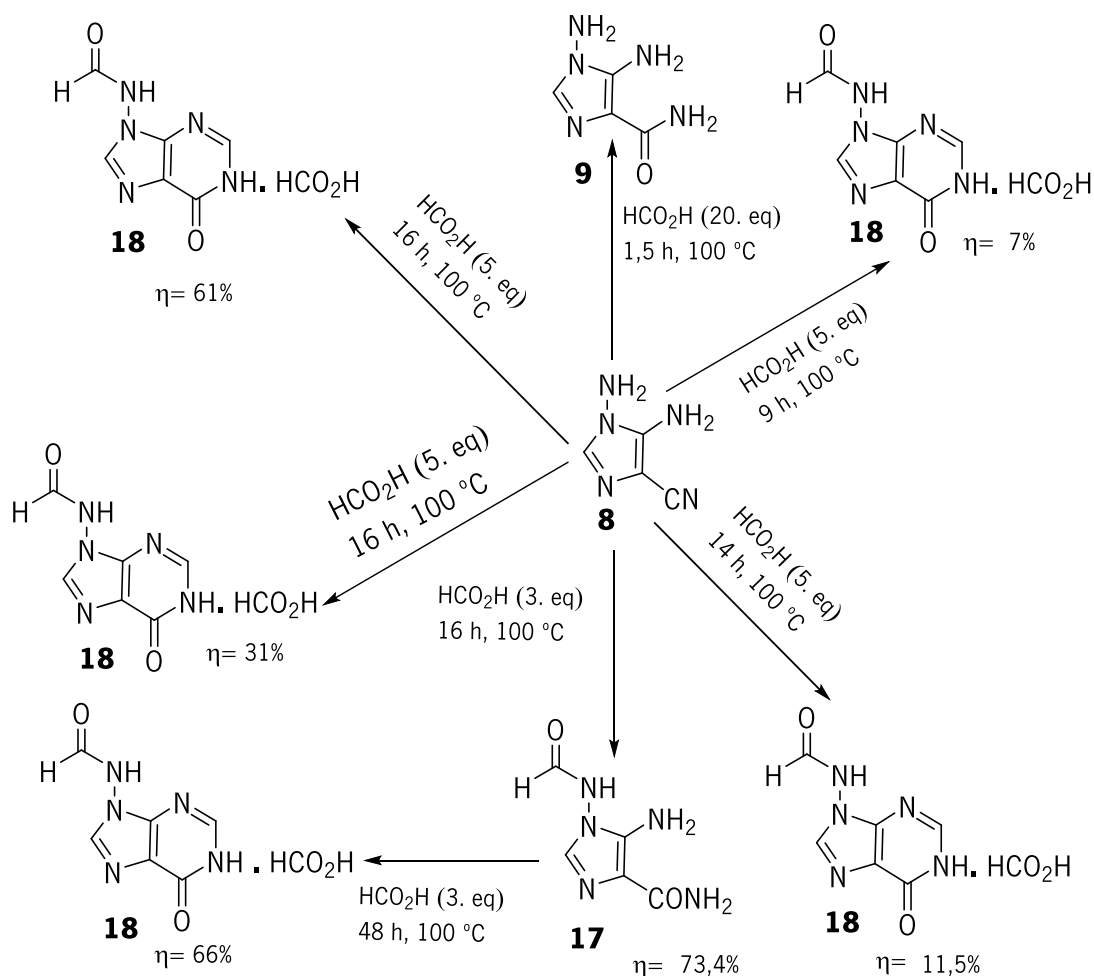
O mecanismo de reação proposto para síntese da carbamoilpurina **11** apresenta-se no esquema abaixo. A reação começa pelo ataque nucleofílico do nitrogénio imínico de **7** ao carbono do aldeído formando o intermediário **12**. De seguida ocorre o ataque do grupo hidroxilo de **12** ao grupo nitrilo próximo, formando o anel de cinco membros, oxazole (**13**) que por equilíbrio tautomérico evolui para **14**. A abertura do anel de oxazole leva à formação da imina **15**. Devido à nucleofilia do N da função imina de **15** ocorre ataque nucleofílico ao carbono imínico formando o anel de seis membros **16**, seguido da eliminação de dois átomos de Hidrogénio formando **11** [39] (**Esquema 10**).



Esquema 10-Mecanismo da reação proposto para síntese da 9-amino-6-carbamoiipurina **11**.

2.2.6. Reações do 1,5-diamino-1H-imidazol-4-carbonitrilo (**8**) com ácido fórmico e clivagem do grupo formilo.

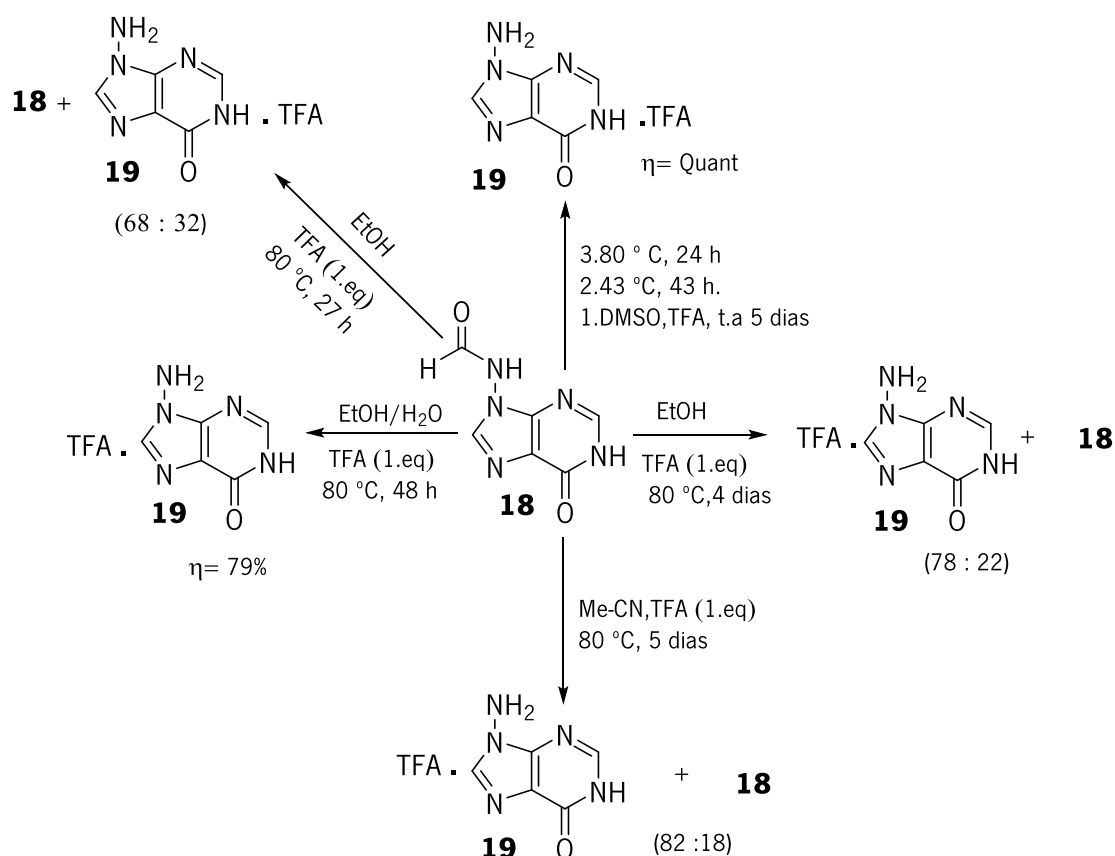
Bollier [40] e o seu grupo de investigação reportaram a síntese de purinas, com rendimentos entre 37-78%, por reação de N¹-alquil-5-amino-4-cianoimidazoles com ácido fórmico, sob refluxo. No presente trabalho reproduziram-se as condições reportadas na literatura, na tentativa de obter a 9-amino-6-oxopurina **19**. O imidazole **8** foi colocado em refluxo, em ácido fórmico (20 equiv.), e a reação foi seguida por TLC. Após 1,5 h, por TLC, verificou-se a ausência de imidazole **8** e a reação deu-se por terminada. Após arrefecimento obteve-se um óleo que por TLC mostrava ser composto por 3 substâncias. Um dos compostos foi identificado como sendo **9** por comparação com um padrão autêntico. A reação foi repetida usando 5 equivalentes de ácido e o refluxo foi mantido por 9 h num caso e 14 h noutra. Os sólidos isolados mostraram ser o composto **18**, mas os rendimentos eram muito baixos (7% e 11,5%), respetivamente. Como os rendimentos eram muito baixos considerou-se a hipótese de o produto ser muito solúvel em ácido fórmico e por isso não se conseguia isolar. Assim, a reação foi repetida usando uma quantidade menor de ácido, 3 equivalentes. Após 16 h de refluxo precipitou um sólido beije abundantemente da mistura reacional. O sólido foi isolado e identificado como **17** (73,4%). Como o composto **17** é um intermediário no processo de síntese de **18** a partir de **8**, este composto **17** foi colocado de novo em ácido fórmico e submetido a refluxo durante 48h. O produto **18** foi isolado com rendimento 66% neste ensaio. Uma vez que quando se usou apenas 3 equivalentes de ácido fórmico isolou-se o intermediário **17**, a reação do imidazole **8** voltou a repetir-se usando 5 equivalentes de ácido fórmico. Após 16 h de refluxo, o produto foi obtido com 31% de rendimento, quando foi isolado de uma mistura de ácido fórmico, etanol e acetonitrilo. Contudo, quando o produto se isolou após eliminar o ácido fórmico e adicionar um pouco de água e etanol o rendimento subiu para 61% (**Esquema 11**).



Esquema 11- Reação do imidazole (**8**) com ácido fórmico.

Uma vez que a reação do imidazole **8** com ácido fórmico gerou a 6-oxopurina **18** em que o grupo amino de N9 se encontrava formilado, foi necessário clivar esse grupo. Foi preparada uma solução da oxopurina formilada **18** em DMSO-d_6 e à solução adicionou-se uma pequena quantidade de TFA. A solução foi mantida à temperatura ambiente, durante 24 h, e a reação foi seguida por ^1H RMN. Após 48 h de reação, o espectro de ^1H RMN mostrava novos sinais compatíveis com a presença de composto **19** (20%). Após mais 3 dias à temperatura ambiente a percentagem de composto **19** na mistura reacional subiu para 40%. A mistura reacional foi colocada a 43 °C e após 11 h o composto **19** encontrava-se na mistura numa proporção de 50%. A mistura reacional foi então colocada a 80 °C e após 24 h o ^1H RMN mostrava sinais compatíveis com a presença de um só composto identificado como **19**. Este resultado mostrou que a clivagem do grupo formilo podia ocorrer de forma limpa na presença de TFA, contudo a

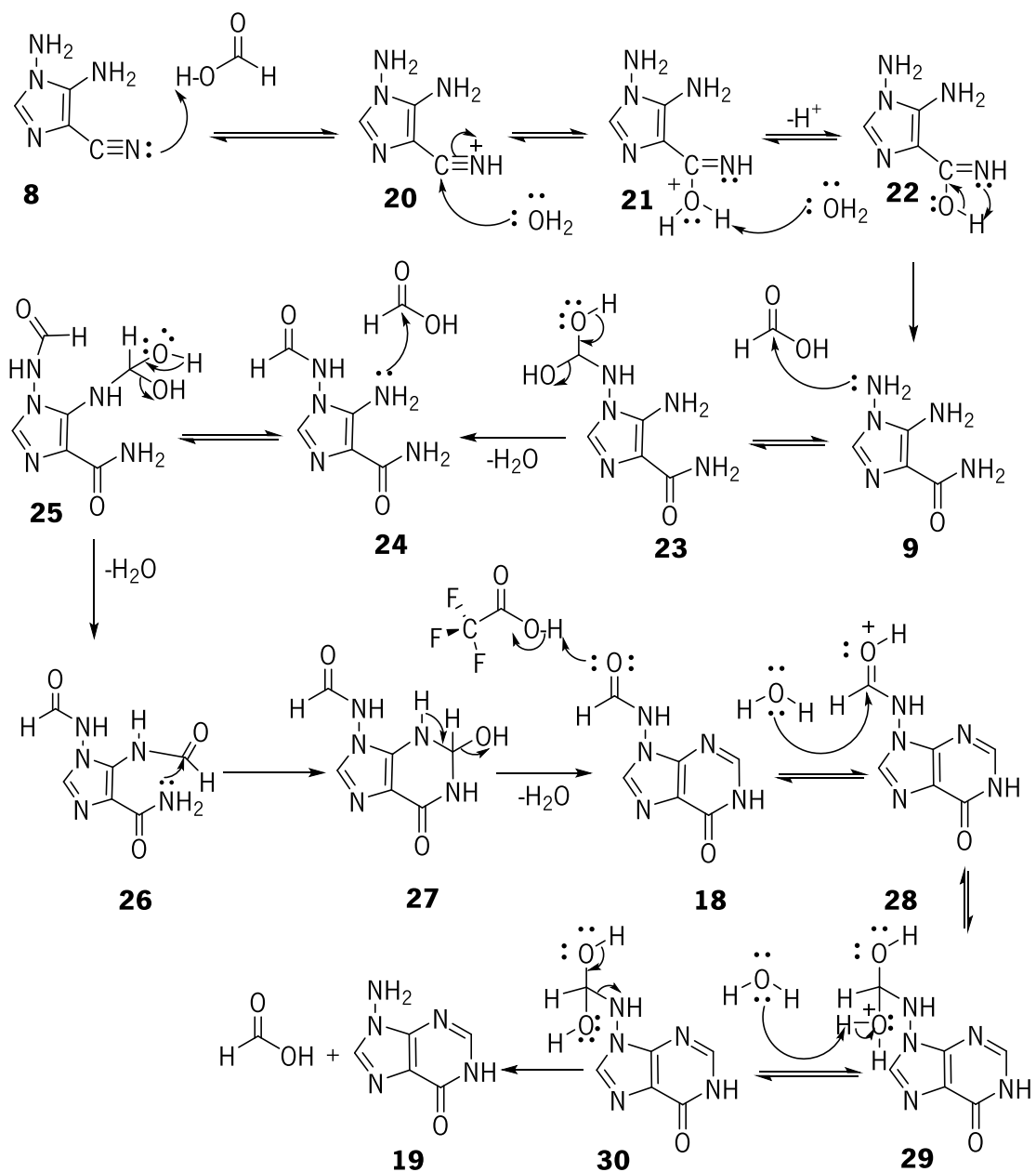
utilização de DMSO como solvente poderia impossibilitar o isolamento do produto. Assim tentou-se a clivagem usando como solvente o etanol. O composto **18** foi suspenso em etanol, na presença de TFA, e a mistura reacional foi submetida a 80 °C durante 27h. O sólido isolado era constituído por uma mistura de **18** e **19** numa proporção de 68:32. A reação repetiu-se, mas aumentando o tempo de reação. Após 4 dias, a 80 °C, obteve-se um sólido cujo espectro de ¹H RMN mostrou ser constituído por uma mistura de **18** e **19**, numa proporção de (22:78). A reação estava a ser muito demorada pelo que se repetiu utilizando como solvente o acetonitrilo. Após 5 dias de reação a 80 °C, na presença de TFA, foi isolado um sólido cujo espectro e ¹H RMN mostrou uma mistura de **18** e **19** numa proporção de 82:18. Mais uma vez a reação estava a mostrar-se muito demorada. Tentou-se então usar como solvente uma mistura de EtOH /H₂O (1:1). Após 48 h a 80 °C, na presença de um equivalente de TFA, foi isolado um sólido identificado como **19** com 79% de rendimento (**Esquema 12**).



Esquema 12- Clivagem do grupo formilo.

2.2.6.1. Mecanismo de síntese da 9-amino-6-oxopurina (19)

De acordo os resultados experimentais obtidos, o primeiro passo será a hidrólise do grupo nitrilo. Em meio ácido deve ocorrer a protonação dos nitrogénios presentes em **8**. A protonação do nitrogénio do grupo nitrilo conduz à formação do intermediário **20**, que por ataque nucleofílico da água presente no meio gera **21**. A eliminação do protão leva à formação de **9**. Uma vez formada a amida **9**, ocorre o ataque nucleofílico de N9 de **9** ao grupo carbonílico do ácido fórmico formando o intermediário **23**. Por eliminação de uma molécula de H₂O gera-se o produto **24**. Posteriormente ocorre o ataque nucleofílico do grupo amino presente em C5 a uma nova molécula de ácido fórmico gerando o intermediário **25**. Por eliminação de uma nova molécula de H₂O forma-se **26**. Finalmente, ocorre o ataque nucleofílico intramolecular do nitrogénio do grupo amida ao grupo carbonílico próximo fechando o anel de seis membros, e gerando **27**. A eliminação de uma molécula de H₂O gera **18**. A clivagem do grupo formilo ocorreu em presença de TFA, em meio aquoso, com aquecimento (**Esquema 13**). O processo deve começar pela protonação do grupo carbonilo da amida **18**, formando o intermediário **28**. Na presença de água ocorre o ataque nucleofílico ao carbono eletrofílico de **28**, formando o intermediário **29**. A eliminação de ácido fórmico e H⁺ gera a 6-oxopurina final **19**.

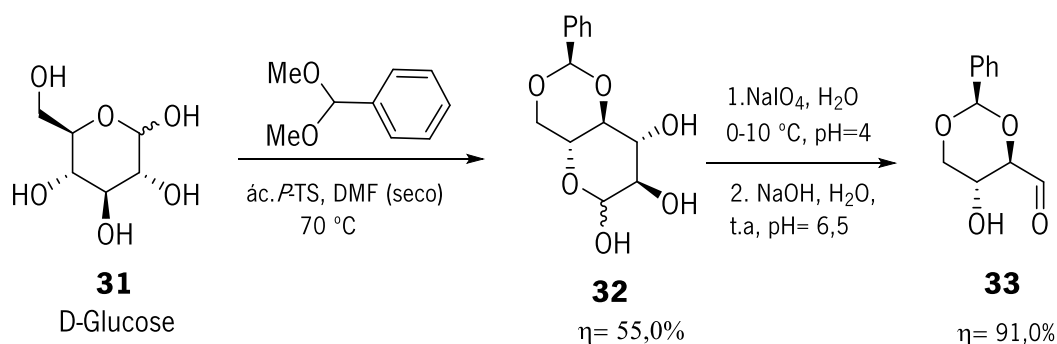


Esquema 13- Mecanismo de síntese da 9-amino-6-oxapurina

2.3. Parte B: Síntese e reatividade do aldeído **33** e da lactona **36**

2.3.1. Síntese do aldeído **33**

O aldeído **33** foi sintetizado em dois passos a partir da D-glucose [41-44] comercialmente disponível. O primeiro passo consistiu na proteção da D-glucose com grupo benzilideno por reação da D-glucose com benzaldeído dimetilacetal em DMF seca na presença de catalise ácida (ácido *p*-tolueno sulfônico) a 70 °C. Após a recristalização foi obtida a D-glucose protegida **32** com 55,0% de rendimento (**Esquema 14**).

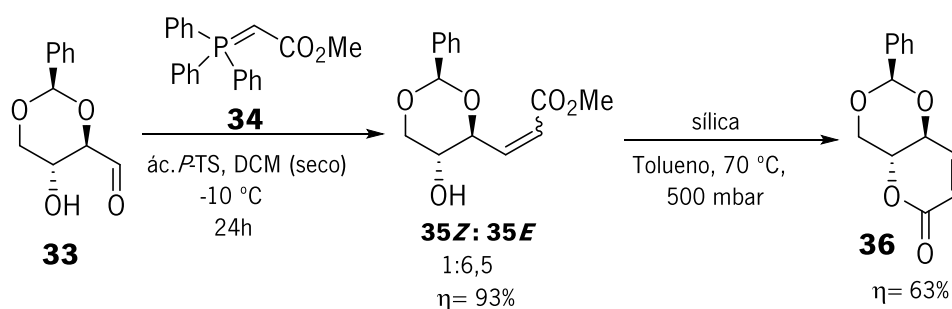


Esquema 14. Síntese da D-eritrose na forma de acetal a partir da D-glucose **31**.

No segundo passo reacional ocorreu a clivagem oxidativa do composto **32** com periodato de sódio a pH =4 e temperatura compreendida entre 0 e 10 °C. Após 3 horas, o pH foi ajustado a 6,5 por adição de uma solução de NaOH (8N) e a mistura reacional foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por mais 2 horas, de forma a garantir a total clivagem oxidativa de 4,6-*O*-benzilideno-D-glucopiranosose (**32**). Ao fim desse tempo a mistura reacional foi evaporada à secura e ao sólido branco resultante foi adicionado acetato de etilo de modo a extrair o aldeído **33** da mistura de sais. A solução de acetato de etilo foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e o solvente foi evaporado, obtendo-se um óleo incolor que por adição de éter etílico formou o aldeído **33** na forma de um sólido branco com rendimento de 91,0%

2.3.2. Síntese da lactona 36

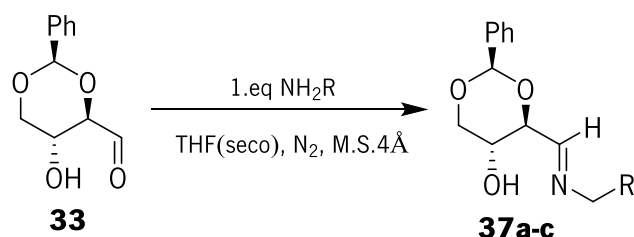
A reação de Wittig [45] constitui um método de eleição para a obtenção de alcenos. A reação ocorre entre um aldeído e um ileto de fósforo. A natureza do ileto de fósforo define habitualmente a geometria da dupla ligação: formação do isômero *trans* (*E*) e do isômero *cis* (*Z*). Geralmente um ileto estabilizado gera o isômero *trans* (*E*) e um ileto não estabilizado gera o isômero *cis* (*Z*). A D-eritrose **33** reagiu com o acetato de metilo de 2-(trifenilfosforanilideno) (**34**) na presença de ácido *p*-tolueno sulfônico, formando-se uma mistura de isômeros **35 Z/E** que foi separada por cromatografia, com 93 % de rendimento, na proporção 1:6,5 favorável ao alceno *E*. A ciclização do isômero *Z* ocorre no evaporador rotativo a 75 °C e 500 mbar de pressão, após 9-10 horas de reação. Posteriormente foi realizada cromatografia [46], obtendo-se a δ -lactona α , β -insaturada **36** (Esquema 15).



Esquema 15. Síntese da lactona α,β -insaturado derivado da D-eritrose.

2.3.3. Síntese de iminas 37a-c a partir do aldeído 33

As iminas **37a-c** foram sintetizados a partir do aldeído **33** com aminas diferentes. As reações foram realizadas em THF (seco) sob atmosfera de N_2 à temperatura de 35 °C na presença de crivos moleculares 4Å ativados. Ao fim de 1h:30 min as reações estavam completas de acordo com os espectros de 1H RMN ($CDCl_3$) da mistura reacional. O pico CH da função imina aparece a $\delta_H = 7,97$ ppm. O produto, foi obtido como um sólido branco após evaporação da mistura reacional no evaporador rotativo. (Esquema 16). As iminas foram utilizadas no passo seguinte sem purificação.



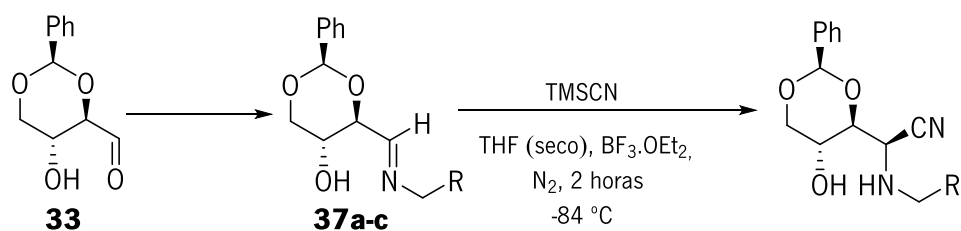
Esquema 16- Síntese das iminas **37a-c** a partir do aldeído.

Tabela 2: Síntese das iminas **37a-c**: amina reagente, tempo da reação e desvio químico do próton funcional.

Entrada	Amina	Tempo de reação	δ_H do pico imina (ppm)
37a		1h:30 min	7,97
37b		1h:30 min	7,97
37c		1 1h:30 min	7,97

2.3.4. Reações de adição nucleofílica às iminas. Adição TMSCN.

As iminas foram submetidas a reações de adição nucleofílicas com cianeto de trimetilsilano na presença de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ à temperatura de -84°C e em condições anidras. Foi obtida uma mistura de isômeros na razão de 3:1, sendo o isômero maioritário o diastereómero **R**. Os isômeros foram separados por cromatografia de coluna, obtendo-se as α -cianoaminas com configuração **R**, com rendimentos de 47,6 (**38c**), 57,2 (**38b**). O isômero **R** do derivado **38a** foi isolado puro com o rendimento de 44,4%; o restante material saiu da coluna como uma mistura de isômeros 1: 1 correspondente a 47 % (**Esquema 17**). Os isômeros **S** não foram isolados.

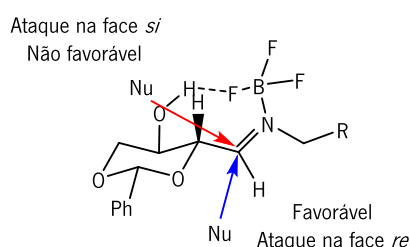


^a saiu da coluna uma 2^a fração(47%) que era uma mistura de isômeros 1:1

38a R= benzilamina; $\eta = 44, 4\%$ ^a

38b R= 4-(cloro)benzilamina; $\eta = 57,2\%$

38c R= 4-(fluor)benzilamina; $\eta = 47,6\%$



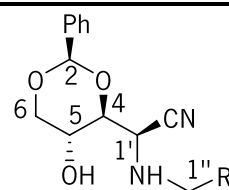
Esquema 17-Adição de cianeto de trimetilsilano às iminas **37a-c**.

Tabela 3-Adição nucleofílica às iminas **37a-c**.

Imina	nucleófilo	solvente	composto	Razão diastereómerica (<i>R</i> : <i>S</i>)
37a	TMSCN	THF	38a	3:1
37b	TMSCN	THF	38b	3:1
37c	TMSCN	THF	38c	3:1

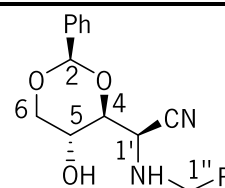
O espectro de ¹H de RMN mostra claramente o desaparecimento do pico CH da função imina, e o aparecimento do pico *H*-1' como um duplete com $J=2,0-2,4$ Hz a $\delta_H= 3,95-3,96$ ppm nos isômeros *R* dos compostos (**38a**, **38b** e **38c**). Quanto ao RMN de ¹³C dos isômeros *R*, os picos do C-1' aparecem na zona alifática a $\delta_C= 49,9$ ppm. O grupo CN aparece $\delta_C=118,0-118,2$ (ver parte experimental). O sinal do próton *H*-2 para cada um dos compostos é sempre um singleto com $\delta_H= 5,55-5,56$, tabela 4. O próton *H*-5 em todos os casos surge sempre como um duplo duplete de dupletos a $\delta_H,4,24-4,45$ ppm. Os prótons *H*-6 dos compostos **38a**, **38b** e **38c** dos isômeros *R* surgem como um tripleto a $\delta_H=3,63$ ppm com constante de acoplamento de 10,4 Hz e o outro *H*-6 é um duplete de dupletos com J vicinal de 5,2-5,6 Hz.

Tabela 4– Principais dados espectroscópicos de ^1H RMN das α -aminociano **38a-c** (*R*) em (CDCl_3)



Composto	δ (ppm)					
	<i>H</i> 2	<i>H</i> 4	<i>H</i> 5	<i>H</i> 6	<i>H</i> 1'	<i>H</i> 1''
38a (<i>R</i>)	5,56 (s)	3,86 (dd, $J=9,2,2,4$ Hz)	4,25 (ddd, $J=10,0,$ $9,2,5,2$ Hz)	3,63 (t, $J=10,4$ Hz) 4,31 (dd, $J=10,4,5,6$ Hz)	3,96 (d, $J=2,0$ Hz)	3,84 (d, $J=13,2$ Hz) 4,14 (d, $J=13,2$ Hz)
38b (<i>R</i>)	5,55 (s)	3,90 (dd, $J=9,2,2,4$ Hz)	4,24 (ddd, $J=10,6,9,$ $5,2$ Hz)	3,63 (t, $J=10,4$ Hz) 4,32 (dd, $J=10,4,5,2$ Hz)	3,96 (d, $J=2,4$ Hz)	3,83 (d, $J=13,2$ Hz) 4,12(dd, $J=13,6$ Hz)
38c (<i>R</i>)	5,55 (s)	3,86 (dd, $J=9,2,2,4$ Hz)	4,24 (ddd, $J=10,9,9,2,$ $5,6$ Hz)	3,63 (t, $J=10,4$ Hz) 4,32 (dd, $J=10,4,5,2$ Hz)	3,94 (d, $J=2,4$ Hz)	3,82 (d, $J=13,2$ Hz) 4,12 (d, $J=13,2$ Hz)

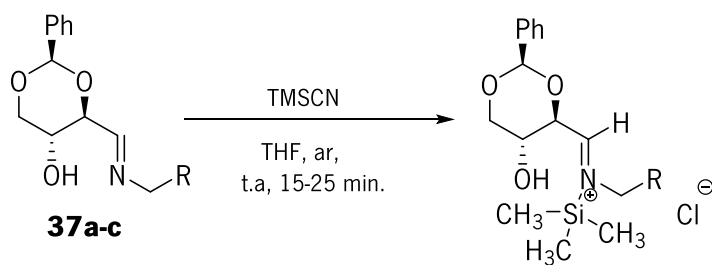
Tabela 5- Principais dados espectroscópicos de ^{13}C das α -aminociano **38a-c** (*R*) em (CDCl_3)



Composto	δ (ppm)					
	C-2	C-4	C-5	C-6	C-1'	C-1''
38a (<i>R</i>)	101,2	80,8	61,3	70,6	49,9	51,4
38b (<i>R</i>)	101,2	80,7	61,3	70,7	49,9	50,6
38c (<i>R</i>)	101,2	80,7	61,3	70,1	49,9	50,6

2.3.5. Sililação da D-eritrozilimina **37a-c** por adição de TMSCN

Quando as soluções das iminas foram tratadas com cianeto de trimetilsilano, em THF não seco à temperatura ambiente forçando a entrada de ar, obtiveram-se as iminas sililadas no nitrogênio, **39**. As reações foram muito rápidas; ao fim de 15-25 minutos estavam completas e os produtos foram obtidos na forma de óleos viscosos amarelos com rendimentos quantitativos (**Esquema 18**). Os espectros de ^1H RMN (CDCl_3), em todos casos, mostraram o aparecimento de um duplete a δ_{H} 7,74-7,75 ppm com $J = 5,6$ pertencente a $H1'$ imínico. O pico dos três grupos metilo do trimetilsilano aparece a $\delta_{\text{H}} = 0$ ppm. Relativamente ao espectro de RMN de ^{13}C , o pico do carbono CH da função imina aparece a $\delta_{\text{C}} = 161,4$ ppm. Os prótons do grupo metileno aparecem como dupletos com $J = 14,0$ - $14,4$ Hz a $\delta_{\text{H}} = 4,60$ - $4,67$ ppm em todos os casos. O próton $H5$ surge como duplo duplete de dupletos (tal como acontecia com os produtos **38a-c**) a $\delta_{\text{H}} = 3,93$ - $3,97$ ppm. O pico do próton $H4$ surge como um duplete de duplete com $J = 5,2$ - $10,8$ Hz a $\delta_{\text{H}} = 4,21$ - $4,23$ ppm. Um dos picos dos prótons $H6$ nos compostos (**39a** e **39c**) surge com um tripleto com $J = 10,0$ Hz a $\delta_{\text{H}} = 3,69$ ppm. Ao passo que o outro próton $H6$ surge como duplete de duplete com J vicinal = $5,2$ Hz e J geminal = $10,8$ - $11,2$ ppm a $\delta_{\text{H}} = 4,24$ - $4,28$ ppm. Os picos dos prótons $H6$ no composto **39b** surgem como dupletos de dupletos com acoplamento $J_{\text{geminal}} = 10,8$ Hz a $\delta_{\text{H}} = 3,69$ - $4,26$ ppm.



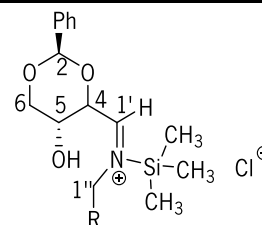
39a R = benzilamina; (η = Quant)

39b R = 4-(cloro)benzilamina; (η = quant)

39c R = 4-(fluor)benzilamina; (η = quant)

Esquema 18- Sililação da D-eritrozilimina **37a-c** por adição de TMS-CN.

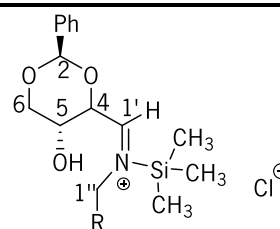
Tabela 6- Principais dados espectroscópicos de ^1H RMN dos compostos **39a c** em (CDCl_3)



Composto	δ (ppm)					
	H2	H4	H5	H6	H1'	H1''
39a	5,56 (s)	4,23 (dd, $J=10,0,$ 5,2 Hz)	3,97 (ddd, $J=10,0, 9,2,$ 5,2 Hz)	3,69 (t, $J=10,0$ Hz) 4,28 (dd, $J=10,8, 5,2$ Hz)	7,74 (d, $J=5,6$ Hz)	4,65 (d, $J=14,0$ Hz) 4,72 (d, $J=14,0$ Hz)
39b	5,56 (s)	4,23 (dd, $J=8,0, 5,6$ Hz)	3,93 (ddd, $J=10,0, 9,2,$ 5,2 Hz)	3,69 (dd, $J=$ 10,8 10,4 Hz) 4,26 (dd, $J=10,8, 5,2$ Hz)	7,74 (d, $J=5,6$ Hz)	4,60 (d, $J=14,4$ Hz) 4,66 (d, $J=14,4$ Hz)

39c	5,56 (s)	4,21(dd, J=10,8, 5,6 Hz)	3,93 (ddd, J=10,0, 9,2, 5,2 Hz)	3,69 (t, J=10,0 Hz)	7,75 (d, J=5,6 Hz)	4,61 (d, J=14,0 Hz)
				4,24(dd, J=11,2, 5,2 Hz)		4,67 (d, J=14,0 Hz)

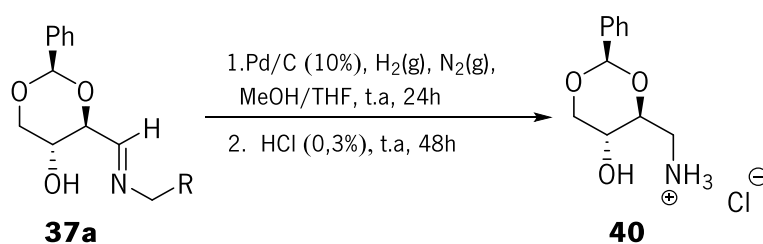
Tabela 7 - Principais dados espectroscópicos de ^{13}C RMN do composto **39a-39c** em (CDCl_3)



Composto	δ (ppm)					
	C-2	C-4	C-5	C-6	C-1'	C-1''
39a	100,9	83,2	63,7	71,5	161,4	64,9
39b	100,8	83,1	63,7	71,5	161,4	64,0
39c	100,8	83,1	63,7	71,5	161,4	64,0

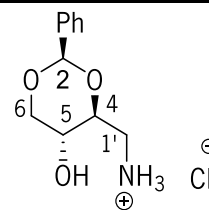
2.3.6. Redução da D-eritrozilbenzilimina e clivagem do grupo benzilo na presença de Pd/C

Numa outra preparação, a imina **37a**, em solução numa mistura metanol-THF na proporção 1:1, ficou sob atmosfera de H₂ na presença de Pd/C (10% mol). Pretendia-se a redução da dupla ligação e clivagem do grupo benzilo, de acordo com o procedimento reportado na literatura para outros casos [47]. A mistura reacional ficou sob agitação magnética por um período de 24h. Depois da total redução da função imina foi adicionado ácido clorídrico (0,3%) de forma a clivar o grupo benzilo, obtendo-se a amina pura na forma de sal, com 21% de rendimento, por identificação do composto por espectroscopia de ¹H RMN em D₂O (**Esquema 20**). O resultado obtido anteriormente não permitiu fazer o acoplamento com imidato **2** na fase seguinte de forma a gerar o derivado imidazole incorporado na D-eritrose. Num outro momento, após a redução total da imina e evaporação do solvente, dissolveu-se o resíduo em água e adicionou-se bicarbonato de sódio para neutralizar o ácido. Após a filtração do bicarbonato em excesso, foi obtido um óleo, que não foi identificado.



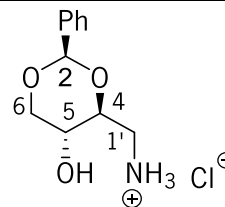
Esquema 20- Redução da D-eritrozilbenzilimina **37a** com Pd/C.

Tabela 8 – Principais dados espectroscópicos de ^1H RMN do **40** composto em (D_2O)



Composto	δ (ppm)				
	H2	H4	H5	H6	H1'
40	5,51 (s)	4,06 (dt, $J=9,2, 2,8$ Hz)	3,79 (ddd, $J=10,0,4$,8, 5,6 Hz)	4,35 (dd, $J=10,4, 5,2$ Hz) 3,79 (t,10,4 Hz)	3,28 (dd, $J=13,6, 9,2$ Hz), 3,58 (dd, $J=13,6, 3,2$ Hz)

Tabela 9 - Principais dados espectroscópicos de ^{13}C RMN do composto **40** em (D_2O)

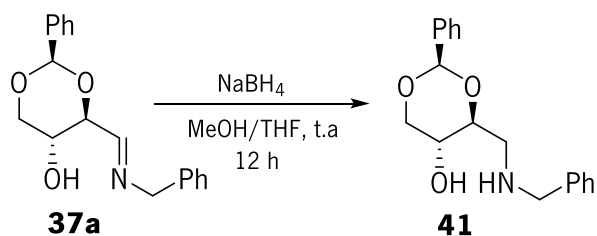


Composto	δ (ppm)				
	C-2	C-4	C-5	C-6	C-1'
40	101,2	77,4	62,6	70,0	40,1

2.3.7. Redução da D-eritrozilbenzilimina na presença de NaBH_4

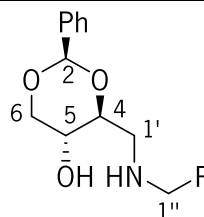
O composto **37a** foi submetido a redução com NaBH_4 (2. eq.) numa mistura de MeOH/THF (1:1). A mistura reacional ficou sob agitação magnética por um período de 12 horas. Por evaporação, no evaporador rotativo, formou um sólido branco, **41**, que foi lavado com água e isolado com rendimento de 50% (**Esquema 19**). O espectro de ^1H RMN mostrou claramente ausência do pico da função imina

e o aparecimento de dois dupletos de dupletos δ_H 3,00-3,20 ppm, correspondendo aos dois $H_{1'}$, sendo o acoplamento $J_{geminal}=12,0$ Hz e o $J_{vicinal}=4,4$ e $8,8$ Hz. Relativamente ao espectro de ^{13}C RMN, o sinal do $C-1'$ aparece na zona alifática a $\delta_c=51,1$ ppm.



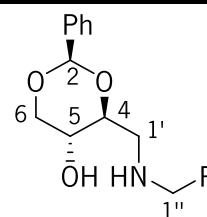
Esquema 19- Redução da D-eritrozilbenzilimina com $NaBH_4$

Tabela 10 – Principais dados espectroscópicos de 1H RMN do composto **41** em $(CDCl_3)$



Composto	δ (ppm)					
	H_2	H_4	H_5	H_6	$H_{1'}$	$H_{1''}$
41	5,50 (s)	3,73 (dt, $J=8,8, 4,8$ Hz)	3,83 (dt, $J=9,6, 4,8$ Hz)	3,63 (t, $J=10,4$ Hz) 4,31(dd, $J=10,8, 5,2$ Hz)	3,00 (dd, $J=12,0, 8,8$ Hz) 3,20 (dd 12,0, 4,4 Hz)	3,85 (d, $J=12,8$ Hz) 3,93 (d, $J=12,8$ Hz)

Tabela 11- Principais dados espectroscópicos de ^{13}C RMN do composto **41** em (CDCl_3)

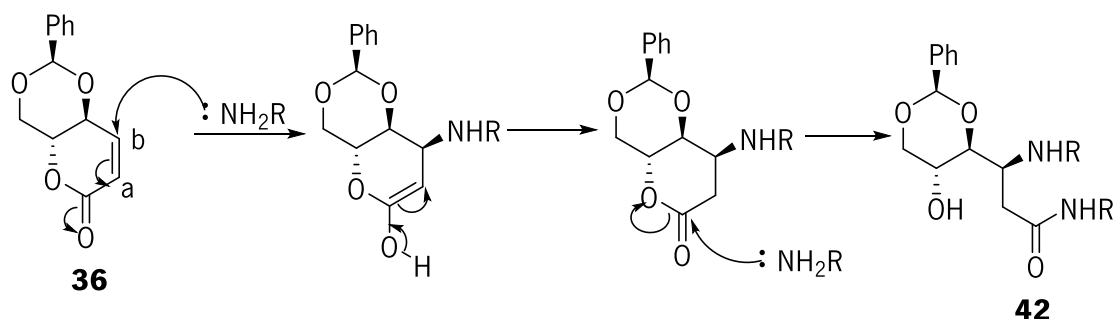


Composto	δ (ppm)					
	C-2	C-4	C-5	C-6	C-1'	C-1''
41	100,3	77,2	66,2	69,8	51,1	52,9

2.4. Reações a partir da lactona **36**

2.4.1. Acoplamento da base heterocíclica **9** com a lactona **36**.

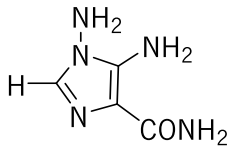
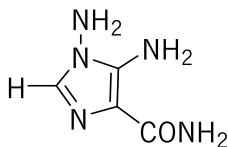
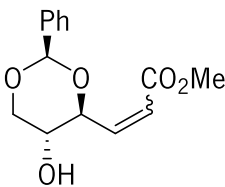
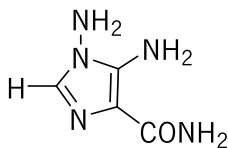
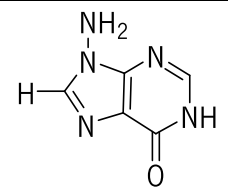
Em estudos anteriores [48], foram adicionadas aminas primárias à lactona **36** sob condições anidras tendo sido obtidos compostos de estrutura **42**. (**Esquema 21**).



Esquema 21-Condições reacionais: amina primária, CH_3CN (seco), $\text{N}_2(\text{g})$, $-10\text{ }^\circ\text{C.t.a.}$, 2 horas.

Neste trabalho foram usados derivados de imidazoles e purinas como nucleófilos para tentar gerar novos derivados **42**. As condições reacionais e os resultados obtidos nos vários ensaios efetuados apresentam-se na tabela **12**.

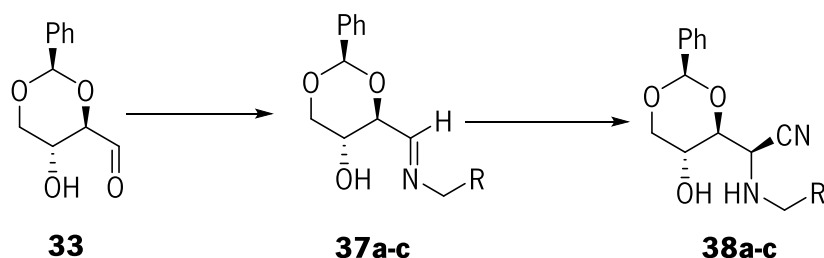
Tabela 12- Tentativas de adição nucleofílica à lactona **36**

Entrada	Nucleófilo	Condições	Resultados
1		CH ₃ -CN (seco), -15. °C t.a, N ₂ (g), 3h	Por ¹ H RMN apenas reagentes de partida
2		MeOH, Et ₃ N (10eq), t.a	
3		Dioxano/DMSO, Et ₃ N (10.eq), 80 °C, 7 dias	Por ¹ H RMN presença de imidazole numa mistura complexa
4		Dioxano / DMSO, Et ₃ N (10.eq), N ₂ (g) 80 °C, 7dias	Por ¹ H RMN observava-se mistura complexa de com dois componentes maioritários

As tentativas de adição nucleofílicas ao sistema carbonílico α,β -insaturado não surtiram efeitos. Os nucleófilos utilizados assim como as condições reacionais usadas nas várias tentativas efectuadas estão reportados na tabela **12**. O insucesso destas reações pode dever-se quer à insolubilidade dos nucleófilos quer à falta de reatividade dos mesmos. Na entrada **2** quando se colocou em contacto a lactona com imidazol-carboxamida na presença de Et₃N e metanol, obteve-se o éster da lactona por ataque do MeOH ao carbono carbonílico.

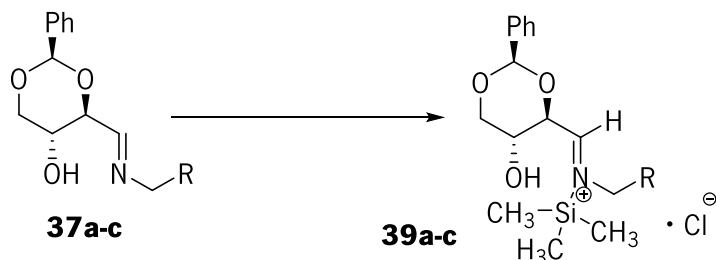
2.5. Perspetivas futuras

Os resultados obtidos nas reações de adição nucleofílica com TMS-CN levaram à formação de uma mistura de isómeros na proporção (3:1). A seletividade parcial destas adições com predominância para o ataque na face *re* deve ser melhorada. Para resolver esta questão propõe-se a ativação da imina com outros catalisadores metálicos como agentes complexantes/ativadores bidentados, para além do boro, que foi utilizado na forma BF₃.éter. O solvente usado nas reações foi THF que tinha mostrado anteriormente melhor seletividade do que DCM e ACN. O que significa que neste particular a margem para a variação do solvente é pequena. (**Esquema 22**).



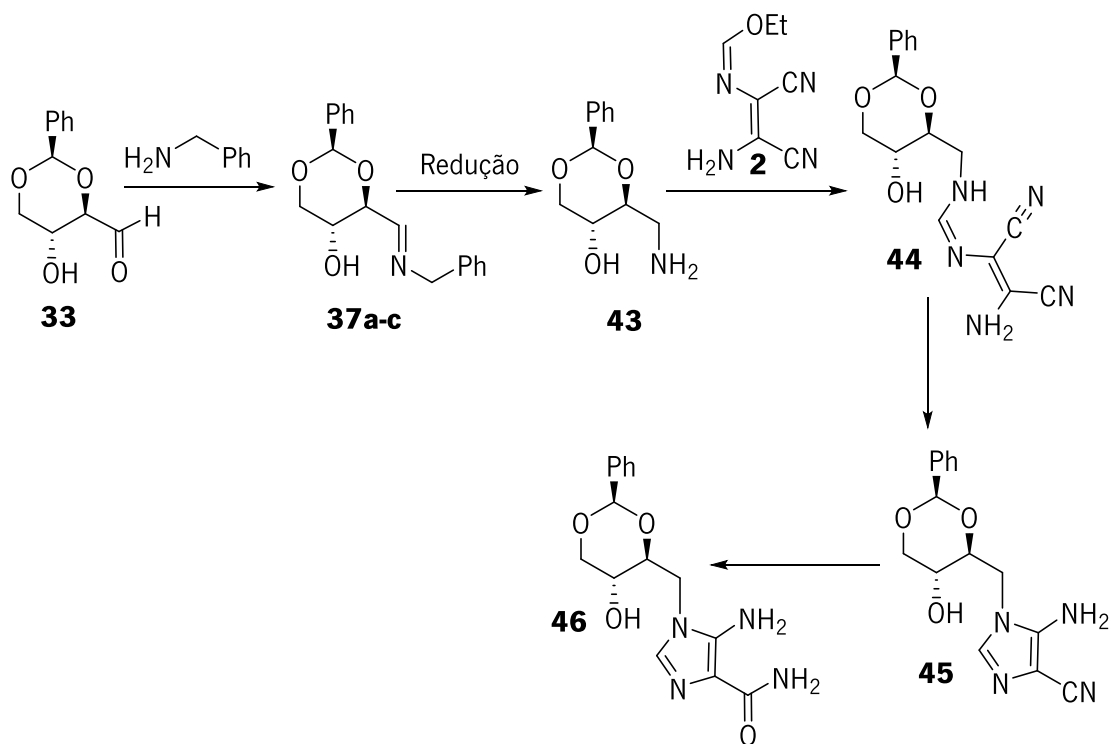
Esquema 22- Adição de cianeto de trimetilsilano às iminas.

A adição de TMS-CN às iminas **37a-c** na presença de ar seco permitiu obter iminas ligadas pelo nitrogénio ao grupo trimetilsilano. Os produtos formam-se com rendimentos quantitativos. Não foi possível obter as amidas como esperado de acordo os procedimentos reportados na literatura para outros casos [49] (**Esquema 23**).



Esquema 23- Adição de cianeto de trimetilsilano às iminas **37a-c**.

Uma vez que a adição de nucleófilos de nitrogénio integrando um grupo hidrazina de imidazole/purina ao sistema α,β -insaturado da lactona derivada da D-eritrose falhou, propõe-se uma estratégia alternativa para ligar a unidade açúcar com a base purínica/imidazole. A estratégia consiste em obter em 3 passos o nucleósido: 1) obter a amina primária derivada da D-eritrose **43** por redução das iminas e hidrogenólise do grupo benzilo; 2) adicionar a amina obtida ao imidato **2** na presença de catálise ácida, com o objetivo de se obter a amidina **44**; 3) adicionar KOH (1M) primeiro à temperatura ambiente para se obter o produto **45**; 4) aquecer a mistura à 78 °C para se obter a carboxamida **46**. (Esquema 24).



Esquema 24- Possível síntese do nucleótido **46** a partir da reação da amina derivada do D-eritrose **43** com o imidato **2**.

Capítulo 3

Parte experimental

3.1. Parte Experimental

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

Na espectroscopia de ressonância magnética nuclear foram usados os solventes deuterados: CDCl_3 , com 99,8% de grau de pureza; D_2O , com 99,9 % de grau de pureza; DMSO-d_6 , com 99,9% de grau de pureza, todos da marca Aldrich.

O aldeído **33** e a lactona **36** foram sintetizadas seguindo os procedimentos descritos por Barker et al.[41-44]. O imidato **2** foi sintetizado pelo procedimento descrito por Woodward [38], a amidrazona **3** e o imidazole **8** foram sintetizados de acordo com o reportado por Alves et al.[36].

O metanol (MeOH) foi seco com magnésio e iodo e destilado imediatamente antes de cada utilização.

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

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

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

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

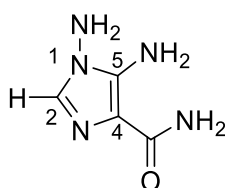
A rotação ótica dos compostos quirais foi medida no micro-polarímetro AA-1000 optical activity, expressa em $^\circ\text{dm}^{-1}\text{c}^{-1}$ ($c = \text{g}/100\text{mL}$).

Os espectros de massa de alta resolução foram efetuados segundo o método ESI-MS (Bruker Microtof ou Q-TRAP).

A espectrometria de massa de baixa resolução foi registada pela técnica ESI-MS no espectrofotómetro LC-MS Finnigan LXQ.

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

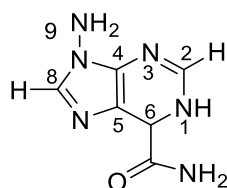
3.2. Síntese de 1,5-diamino-1H-imidazol-4-carboxamida (9)



Ao imidazole **8** (1,75 g; 1,52 mmol) contido num balão de fundo redondo foi adicionado etanol (6mL) e KOH (1M, 6 mL). Formou-se uma suspensão que ficou sob agitação magnética a 78 °C. Ao fim de 2 horas o sólido tinha dissolvido, dando origem a uma solução castanho-avermelhada. A mistura manteve-se sob aquecimento por mais 3 horas, até estar terminada por TLC. Deixou-se arrefecer a solução até à temperatura ambiente e concentrou-se no evaporador rotativo até precipitar um sólido de cor castanho-avermelhado, que foi filtrado e lavado com água fria e éter etílico, no funil. Do líquido

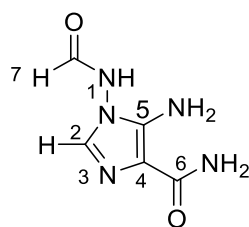
mãe foi obtido uma nova fração que foi filtrada e lavada com água fria e éter etílico. As duas frações foram combinadas e identificados como produto **9** (1,35 g; 0,97 mmol, η = 63,8%). P.f: 225-228 °C. IV (nujol) banda larga entre 3500-2000 absorções mais fortes a 3340 (NH), 3332 (NH), 1649 (CO) cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 5,47 (sl, 2H, NH_2 -5), 5,61 (sl, 2H, NH_2 -1), 6,55 (sl, 1H, NH-amida), 6,66 (sl, 1H, NH-amida) 7,00 (s, 1H, H_2). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, DMSO) δ 110,1 (C -5), 130,52 (C -2), 143,39 (C -4), 166,6 ($C=O$) ppm. MS (ESI): calculado para $\text{C}_5\text{H}_9\text{N}_4\text{O}$: 141,13; obtido; 163,98 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Síntese de 9-amino-6,9-dihidro-1*H*-purina-6-carboxamida (**11**)



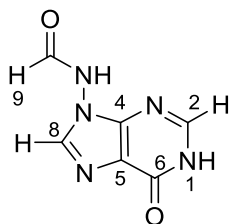
Ao imidazole **7** (0,11 g; 7,24mmol) e paraformaldeído (0,025 g) contidos num balão de 25 mL, foi adicionado etanol (3 mL) e acetonitrilo (3 mL). Formou-se uma suspensão. Ao fim de um dia a mistura reacional apresentava cor laranja, e o sólido cor-de-laranja, em suspensão, foi filtrado e lavado com etanol e éter étílico frios, no funil. O sólido foi analisado por ¹HRMN usando (DMSO-d₆) como solvente. Tratava-se de uma mistura complexa. A mistura contida no tubo ¹HRMN foi aquecida durante 15 horas a 80 °C e o espectro de ¹HRMN adquirido nessa altura mostrou sinais compatíveis com a presença de um composto puro que foi identificado como o composto **11**. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO) δ 6,31 (s, 2H, NH₂-9) 8,04 (s, 1H, NH₂ amida), 8,38 (s, 1H, NH-amida), 8,63 (s, 1H, H-8), 9,02 (s, 1H, H-2). ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO) δ 129,2 (C-5), 147,42 (C-6), 149,41(C-8), 151,50 (C-2), 153,01 (C-4), 164,4 (C-6) ppm.

Síntese de 5-amino-1-formamido-1*H*-imidazole-4-carboxamida (**17**)



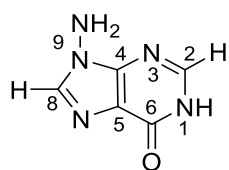
Ao imidazole **8** (1,08 g; 0,87 mmol) contido num reator de 30 mL, foi adicionado ácido fórmico (3 eq; 1,06 mL). Formou-se uma suspensão viscosa de cor castanha que ficou sob refluxo a 100 °C. Passado 2 horas a suspensão passou a solução adquirindo cor castanho-escura. Ao fim de 2 dias parou-se o refluxo e deixou-se arrefecer a solução até à temperatura ambiente. Posteriormente adicionou-se acetonitrilo (4 mL) precipitando um sólido castanho. De seguida filtrou-se o sólido, e lavou-se com o mínimo de acetonitrilo e éter étílico. (0,97g; 0,64 mmol, η= 73,4%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO) δ 5,82 (s, 2H, NH₂-5), 6,64 (sl, 1H, NH-6), 6,73 (sl, 1H, NH-6) 7,09 (s, 1H, H-2), 8,25 (s, 1H, CHO), 11,03 (s, 1H, NH-1). ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-d₆) δ 109,6 (C-4), 129,2 (C-2), 142,7 (C-5), 160,5 (C-6), 166,31 (C-7).

Síntese de *N*-(6-oxo-1,6-dihidro-9*H*-purina-9-il) formamida (**18**)



Ao imidazole **8** (1,37 g; 0,011 mmol) contido num balão de 25 mL, foi adicionado ácido fórmico (5 eq; 2,22 mL) tendo-se formado uma solução de cor amarelo escuro que ficou sob refluxo a 100°C. Ao fim de 9 horas deixou-se arrefecer a mistura reacional, sendo posteriormente evaporada à secura. De seguida adicionou-se água (1 mL) precipitando um sólido de cor beije, que foi filtrado e lavado com o mínimo de água, seguido por etanol e éter etílico (1,21 g; 0,67 mmol; η = 61,17%). P. f: 269-273. IV (nujol) ν_{\max} 3338 3345,1684, 1708 cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,05 (s, 1H, H-2), 8,13 (s, 1H, H-8), 8,46 (s, 1H, HCONH, H-9), 12,5 (s, 1H, H-1). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, DMSO) δ 122,0 (C-5), 140,6 (C-8), 146,7 (C-2), 147,6 (C-4), 156,5 (C-6), 160,6 (CO) ppm. MS (ESI): calculado para $\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_4\text{O}_2$: 179,14; obtido: 178,02. $[\text{M-H}]^+$

Síntese de 9-amino-1,9-dihidro-6*H*-purina-6-ona (**19**)



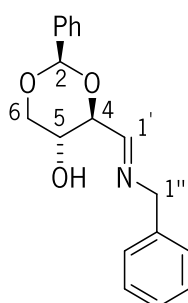
À purina **18** (0,12 g; 0,67 mmol), contida num reator de 30 mL, foi adicionado EtOH (3,5 mL), H_2O (0,5 mL) e TFA (0,05 μL). Formou-se uma suspensão castanha escura que ficou sob agitação magnética a 80 °C. Ao fim de 48 horas a suspensão adquiriu cor castanha clara. Removeu-se o aquecimento e deixou-se arrefecer a suspensão até à temperatura ambiente. De seguida filtrou-se a suspensão de cor castanho-claro que foi lavada com etanol e éter etílico frios (0,79 g; 0,53 mmol; η = 79%). P.f: 320-322. $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6 .TFA) δ 8,28 (s, 1H, H-2) 9,12 (s, 1H, H-8). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, DMSO- d_6 .TFA) δ 116,6 (C-5), 140,7 (C-8), 147,4 (C-4), 154,3 (C-6), 148,5 (C-2) ppm.

3.3. Síntese de iminas derivadas da D-eritrose 33

Procedimento geral

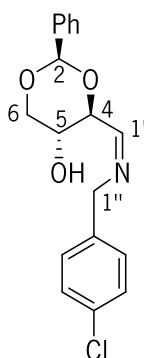
A uma solução de aldeído (100-150 mg; 0,48-0,72 mmol) em THF seco (5 mL), contendo crivos moleculares 4Å ativados foi adicionado a amina (51-102 mg; 0,48-0,72 mmol; 48-87 µL). A mistura reacional ficou sob agitação magnética à temperatura de 35 °C e atmosfera de azoto. Ao fim de 1h:30 min, a reação tinha terminado. O solvente foi evaporado no evaporador rotativo obtendo-se um sólido branco que foi identificado como a imina com rendimento quantitativo. A mistura reacional foi utilizada no passo seguinte, sem purificação.

Síntese de (2*R*,4*S*,5*R*)-4-((*E*)-(benzilimino)metil)-2-fenil-1,3-dioxan-5-ol (37a)



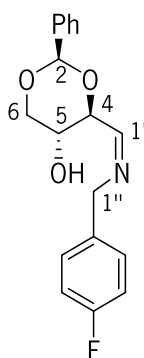
Síntese da imina **37a**: aldeído **33** (150 mg; 0,72 mmol); solvente: THF (5 mL); benzilamina (77 mg; 0,72 mmol; 78 µL); 1h:30 min. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,73 (t, *J* = 10,8 Hz, 1H, *H*6), 4,04 (ddd, *J* = 10,4, 8,8 5,2 Hz, 1H, *H*5), 4,22 (dd, *J* = 8,8, 1,6 Hz, 1H, *H*4), 4,38 (dd, *J* = 10,8, 5,2 Hz, 1H, *H*6), 4,77 (s, 2H, *H*1''), 5,69 (s, 1H, *H*2), 7,36 - 7,65 (m, 10H, Ph-CH), 7,98 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H, *H*1') ppm.

Síntese de (2*R*,4*S*,5*R*)-4-((*Z*)-((4-clorobenzil)imino)metil)-2-fenil-1,3-dioxan-5-ol (37b)



Síntese da imina **37b** : aldeído **33** (150 mg; 0,72 mmol); solvente: THF (5 mL); 4-clorobenzilamina (102 mg; 0,72 mmol; 87 μ L); 1 h:30 min. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3,72 (t, $J=10,4$ Hz, 1H, *H*6), 4,03 (ddd, $J=10,4$, 8,8 5,2 Hz, 1H, *H*5), 4,22, (dd $J=8,8$, 1,2 Hz, 1H, *H*4), 4,38 (dd, $J=10,8$, 5,2 Hz, 1H, *H*6), 4,62 (s, 1H, *H*1'') 5,59 (s, 1H, *H*2), 7,19 (d, $J=6,8$ Hz, 2H, *H*Ph), 7,23-7,43 (m, 5H, *H*Ph), 7,52 (dd, $J=7,2$, 2,0 Hz, 2H, *H*Ph), 7,97 (d, $J=1,2$ Hz, 1H, *H*1').

Síntese de (2*R*,4*S*,5*R*)-4-((*E*)-((4-fluorobenzil)imino)metil)-2-fenil-1,3-dioxan-5-ol (37c).



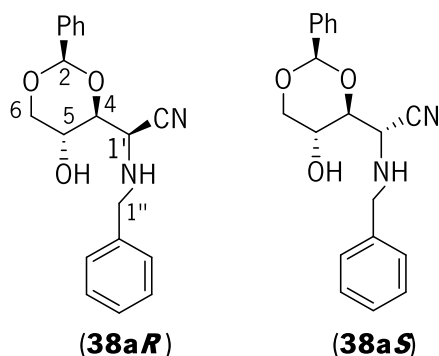
Síntese da imina **37c**: aldeído **33** (150 mg; 0,72 mmol); solvente: THF (5 mL); 4-fluorobenzilamina (90 mg; 0,72 mmol; 82,3 μ L); 1 h:30 min. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3,73 (dd, $J=18,8$, 10,4 Hz, 1H, *H*6), 4,03 (ddd, $J=10,4$, 8,8, 5,2 Hz, 1H, *H*5), 4,22 (dd, $J=8,8$, 1,6 Hz, 1H, *H*4), 4,49 (dd, $J=10,8$, 5,2 Hz, 1H, *H*6), 4,62 (s, 2H, *H*1'') 5,59 (s, 1H, *H*2), 7,04 (t, $J=8,8$ Hz, 2H, *H*Ph), 7,23 (dd, $J=5,2$, 3,2 Hz, 2H, *H*Ph), 7,35-7,42 (m, 3H, *H*Ph), 7,52 (dd, $J=7,2$, 2,0 Hz, 2H, *H*Ph), 7,92 (d, $J=1,2$ Hz, 1H, *H*1') ppm.

3.4. Reação das iminas derivadas da D-eritrose com TMSCN

Procedimento geral

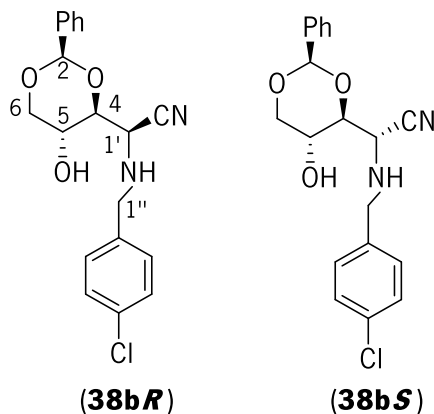
As misturas reacionais de síntese de iminas obtidas anteriormente partindo de aldeído **33** (100-150 mg; 0,48-0,72 mmol) foram mergulhadas num banho de acetato de etilo e azoto líquido (-84 °C). Às misturas reacionais foi adicionado $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (60-88 μL ; 68-102 mg; 0,48-0,71 mmol) e cianeto de trimetilsilano (60-90 μL ; 47-71 mg; 0,48-0,71 mmol). As misturas reacionais ficaram sob agitação magnética durante 1h: 30 min. Ao fim deste tempo deixou-se subir a temperatura (-30 °C) pelo período de 2 horas. As misturas reacionais foram filtradas sob almofadas de celite, que foram lavadas abundantemente com THF. O solvente foi evaporado num evaporador rotativo em cada caso, obtendo-se sempre um óleo amarelo claro. Os óleos foram dissolvidos em clorofórmio (40 mL), e as soluções foram lavadas com solução saturada de NaHCO_3 (3x20 mL) seguida de solução saturada de NaCl (3x20 mL). As fases orgânicas foram secas com sulfato de magnésio anidro, filtradas e os solventes foram evaporados. Foram obtidas misturas de diastereoisómeros na forma de um óleo amarelo claro, sempre na razão de 3:1. Os produtos foram submetidos a purificação por cromatografia em coluna (sílica, éter petróleo: acetato de etilo (50:50)).

Síntese de (*R*)-2-(benzilamino)-2-((2*R*,4*S*,5*R*)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il)acetonitrilo (38a*R***) e (*S*)-2-(benzilamino)-2-((2*R*,4*S*,5*R*)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il)acetonitrilo (**38a*S***).**



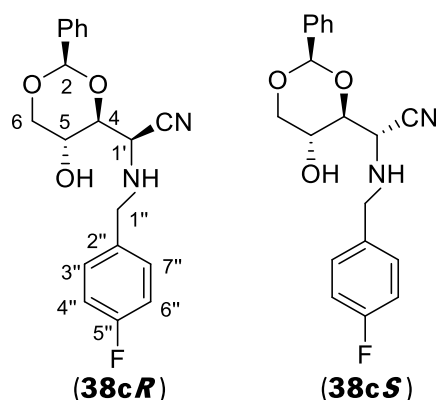
Síntese do α -aminociano **38a*R*.** solução imina **37a** a partir do aldeído **33** (100 mg, 0,36 mmol); $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (42 μL ; 47 mg; 0,34 mmol); cianeto de trimetilsilano (79 μL ; 69 mg; 0,34 mmol). Produto: óleo amarelo (47 mg; 0,15 mmol); rendimento : 44,4%; $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -36,0$ (c 0,4, MeOH); IV ν_{max} 3393, 3024, 2362 cm^{-1} ; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3,63 (t, $J = 10,4$ Hz, 1H, H_6), 3,84 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H, $H_{1''}$), 3,86 (dd, $J = 9,2, 2,4$ Hz, 1H, H_4), 3,96 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H, $H_{1'}$), 4,14 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H, $H_{1''}$), 4,25 (ddd, $J = 10,0, 9,2, 5,2$ Hz, 1H, H_5), 4,31 (dd, $J = 10,4, 5,6$ Hz, 1H, H_6), 5,56 (s, 1H, H_2), 7,27 - 7,51 (m, 10H, H_{Ph}) ppm; $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 49,9 ($C_{1'}$), 51,4 ($C_{1''}$), 61,3 (C_5), 70,6 (C_6), 80,8 (C_4), 101,2 (C_2), 118,2 (CN), 126,1, 127,7, 128,3, 128,4, 128,7, 129,2 (CH-Ph), 136,7, 138,0 (C_q) ppm; MS (ESI): calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3$: 325,16 (M+H+); obtido: 325,02.

Síntese de (*R*)-2-((4-clorobenzil)amino)-2-((2*R*,4*S*,5*R*)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il)acetonitrilo (38b*R***) e (*S*)-2-((4-clorobenzil)amino)-2-((2*R*,4*S*,5*R*)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il)acetonitrilo (**38b*S***).**



Síntese do α -aminociano **38b*R*.** solução imina **37b** a partir do aldeído **33** (150 mg, 0,72 mmol); $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (88 μL ; 102 mg; 0,71 mmol); cianeto de trimetilsilano (90 μL ; 71 mg; 0,71 mmol). Produto: óleo amarelo transparente (130 mg, 0,37 mmol); rendimento: 57%. $[\alpha]_{\text{D}}^{26} -64,8$ (c 0,4, CDCl_3); $\text{IV}(\text{nujol}) \nu_{\text{max}}$ 3325, 3037, 2954 cm^{-1} . $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3,63 (t, $J=10,4$ Hz, 1H, H_6), 3,83 (d, $J=13,2$ Hz, 1H, $H_{1''}$), 3,90 (dd $J=9,2, 2,4$ Hz, 1H, H_4), 3,96 (d, $J=2,4$ Hz, 1H, $H_{1'}$), 4,12 (d, $J=13,6$ Hz, 1H, $H_{1''}$), 4,24 (ddd, $J=10,6, 9,2, 5,2$ Hz, 1H, H_5) 4,32 (dd, $J=10,4, 5,2$ Hz, 1H, H_6), 5,55 (s, 1H, H_2), 7,30-7,39 (m, 7H, H_{Ph}), 7,47-7,49 (m, 2H, H_{Ph}); $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 49,9 ($\text{C-1}'$), 50,6 ($\text{C-1}''$), 61,3 (C-5), 70,7 (C-6) 80,7 (C-4), 101,2 (C-2), 118,0 (CN), 126,1 128,3, 128,4, 129,2, 129,3 (CH-Ph), 133,5 136,2 136,6 (C-q).

Síntese de (*R*)-2-((4-fluorobenzil)amino)-2-((2*R*,4*S*,5*R*)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il)acetonitrilo (38c*R***) e (*S*)-2-((4-fluorobenzil)amino)-2-((2*R*,4*S*,5*R*)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il)acetonitrilo (**38c*S***).**



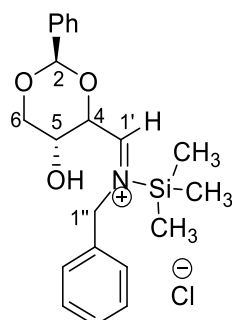
Síntese do α -aminociano **38c*R*:** solução imina **37c** a partir do aldeído **33** (150 mg; 0,72 mmol); $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (88 μL ; 102 mg; 0,71 mmol); cianeto de trimetilsilano (90 μL ; 71 mg; 0,71 mmol). Produto: óleo amarelo transparente (83 mg, 0,24 mmol, 47,6%). $[\alpha]_{\text{D}}^{24} -63$ (c 0,7, DCM); IV(nujol) ν_{max} 3343, 3040, 2347 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3,63 (t, $J=10,4$ Hz, 1H, H_6), 3,82 (d, $J=13,2$ Hz, 1H, $H_{1''}$), 3,86 (dd, $J=9,2, 2,4$ Hz, 1H, H_4), 3,94 (d, $J=2,4$ Hz, 1H, $H_{1'}$), 4,12 (d, $J=13,2$ Hz, 1H, $H_{1''}$), 4,24 (ddd, $J=10, 9,2, 5,6$ Hz, 1H, H_5), 4,32 (dd, $J=10,4, 5,2$ Hz, 1H, H_6), 5,55 (s, 1H, H_2), 7,02-7,02 (m, 2H, H-Ph), 7,35-7,39 (m, 5H, H_{Ph}), 7,47-7,50 (m, 2H, H_{Ph}); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 49,9 (C-1'), 50,6 (C-1''), 61,3 (C-5), 70,1 (C-6) 80,7 (C-4), 101,2 (C-2), 115,4 (d, $J=21$ Hz, C-4'' ou C-6), 115,6 (d, $J=21$ Hz, C-4'' ou C-6''), 118,0 (CN), 126,1 128,3, 128,4, 129,2, 129,3 (CH-Ph), 129,9 (d, $J=8$ Hz, C-3'' ou C-7''), 130,1 (d, $J=8$ Hz, C-3'' ou C-7''), 133,5 (d, $J=3$ Hz, C-2'') 136,7 (C-q), 162,3 (d, $J=244$ Hz, C-5'') ppm; MS (ESI): calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FN}_2\text{O}_3$: 343,1458 $[\text{M}+\text{H}]^+$; obtido: 343,147.

3.5. Sililação da D-eritrozilimina **37a-c** por adição de TMSCN

Procedimento geral

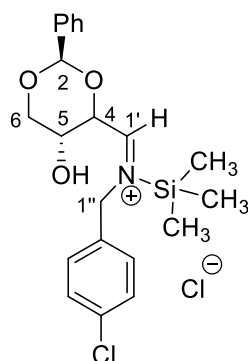
A soluções das iminas **37a-c** a partir do aldeído **33** (100-150mg; 0,48-0,72 mmol) em THF seco (5 mL), fez-se borbulhar oxigénio durante 5 min., e adicionou-se cianeto de trimetilsilano (60-90 μ L; 47-71 mg; 0,48-0,71 mmol) e THF (1 mL). Continuou-se a borbulhar oxigénio durante 15 min., mantendo as misturas sob agitação magnética. Ao fim de 20 minutos as reações tinham terminado. O solvente foi removido no evaporador rotativo tendo-se obtido sempre um óleo amarelo claro com rendimento quantitativo.

Síntese de cloreto de N-benzil-N-((2R,4S,5R)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il)metilen)-1,1,1-trimetilsilanímínio (39a).



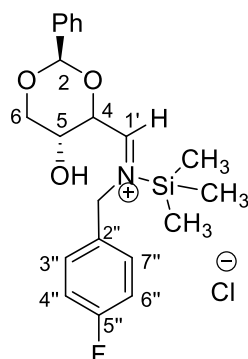
Solução de imina (100 mg; 0,48 mmol); THF seco (5 mL); cianeto de trimetilsilano (47,6 mg; 0,48 mmol; 60 μ L). Produto: óleo amarelo claro; rendimento: quantitativo. $[\alpha]_D^{25}$ -28 (*c* 0,6; MeOH); IV (nujol) ν_{\max} 3338, 3065, 2957, 1702 cm^{-1} ; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3,69 (t, $J = 10$ Hz, 1H, *H*6), 3,97 (ddd, $J = 10,0, 9,2, 5,2$ Hz, 1H, *H*5), 4,23 (dd, $J = 10, 5,2$ Hz, 1H, *H*4), 4,28 (dd, $J = 10,8, 5,2$ Hz, 1H, *H*6), 4,65 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H, *H*1''), 4,72 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H, *H*1''), 5,56 (s, 1H, *H*2), 7,24 – 7,52 (m, 10H, *H*Ph), 7,74 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H, *H*1') ppm; $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 63,7 (*C*5), 64,9 (*C*1''), 71,5 (*C*6), 83,2 (*C*4), 100,9 (*C*2), 126,1, 127,0, 128,1, 128,2, 128,4, 129,0 (*CH*-Ph), 137,2, 138,2 (*C*q), 161,4 (*CH*1') ppm.

Síntese de cloreto de *N*-(4-clorobenzil)-*N*((2*R*,5*R*)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il)metileno)-1,1,1-trimetilsilanamínio (39b).



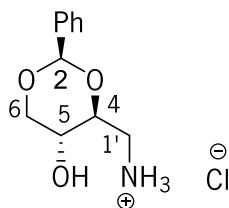
Solução imina (100 mg; 0,48 mmol); THF seco (5 mL); cianeto de trimetilsilano (47,6 mg; 0,48 mmol; 60 μ L). Produto: óleo amarelo claro; rendimento: quantitativo. $[\alpha]_D^{25}$ -26,8 (*c* 0,5; MeOH); IV(nujol) ν_{\max} 3093-3336 cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3,69 (dd, $J = 10,8, 10,4$ Hz, 1H, *H*6), 3,93 (ddd, $J = 10,0, 9,2, 5,2$ Hz, *H*5), 4,23 (dd, $J = 8,0, 5,6$ Hz, 1H, *H*4), 4,26 (dd, $J = 10,8, 5,2$ Hz, 1H, *H*6), 4,60 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H, *H*1''), 4,66 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H, *H*1'), 5,56 (s, 1H, *H*2), 7,24 – 7,52 (m, 9H, *H*Ph), 7,74 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H, *H*1') ppm; $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 63,7 (*C*5), 64,0 (*C*1''), 71,5 (*C*6), 83,1 (*C*4), 100,8 (*C*2), 126,1, 126,6, 128,3, 129,1 129,5 (*CH*-Ph), 136,8, 137,2 (*C*q), 161,4 (*CH*1') ppm.

Síntese de cloreto *N*-(4-fluorobenzil)-*N*-((2*R*,5*R*)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il)metileno)-1,1,1-trimetilsilanamínio (39c).



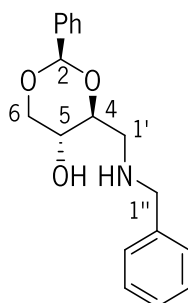
Solução de imina (100 mg; 0,48 mmol); THF seco (5 mL); cianeto de trimetilsilano (47,6 mg; 0,48 mmol; 60 μ L). Produto: óleo amarelo claro; rendimento: quantitativo. IV(nujol) ν_{\max} 3333-3645 cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3,69 (t, $J = 10,0$ Hz, 1H, H_6), 3,93 (ddd, $J = 10,0, 9,2, 5,2$, Hz, H_5), 4,21 (dd, $J = 10,8, 5,6$, Hz, 1H, H_4), 4,24 (dd, $J = 11,2, 5,2$, Hz, 1H, H_6), 4,61 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H, $H_{1'}$), 4,67 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H, $H_{1''}$), 5,56 (s 1H, H_2), 7,74 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H, $H_{1'}$) ppm; $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 63,7 (C_5), 64,0 ($C_{1''}$), 71,5 (C_6), 83,1 (C_4), 100,8 (C_2), 115,1(d, $J = 21$ Hz, $C_{4''}$ ou $C_{6''}$), 128,5 (d, $J = 8$ Hz, $C_{3''}$ ou $C_{7''}$), 129,6 (d, $J = 8$ Hz, C_3 ou $C_{7''}$), 126,1, 128,3, 128,7, 129,0, 129,7 (CH-Ph), 134,1, 137,2 (C_q), 160,6 (d, $J = 235$ Hz, $C_{5''}$), 161,4 ($\text{CH}_{1'}$) ppm.

Síntese de cloreto de ((2*R*,4*S*,5*R*)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il)-4-metanamonio (40)



A uma solução de imina **37a** (150 mg; 0,72 mmol) em THF seco (3 mL) e metanol seco (3 mL) foi adicionado Pd/C 10% (15 mg). A mistura reacional foi purgada 10 vezes com N₂(g), H₂ alternadamente, ficando sob agitação magnética e H₂ durante 24 horas. Ao fim desse tempo foi adicionado ácido clorídrico 37% (0,3 eq.; 21 μL). A mistura reacional foi novamente purgada 10 vezes com N₂(g), H₂(g), ficando sob agitação magnética durante 24 h. A mistura reacional foi filtrada sob uma almofada de celite, o solvente foi removido no evaporador rotativo, obtendo-se um óleo amarelo viscoso. Por adição de uma mistura de diclorometano: éter etílico (6:2), precipitou um sólido branco que posteriormente foi filtrado e analisado por ¹H-RMN (31 mg; η= 21%). ¹H-RMN (400 MHz, D₂O) δ 3,28 (dd, *J*=13,6, 9,2 Hz, 1H, *H*1'), 3,58 (dd, *J*=13,6, 3,2 Hz 1H, *H*1') 3,79 (ddd, *J*=10, 8,4, 5,6 Hz, 1H, *H*5), 3,79 (t, *J*=10,4, Hz, 1H, *H*6), 4,06 (dt, *J*=9,2, 2,8 Hz, 1H, *H*4), 4,35 (dd, *J* 10,4, 5,2 Hz, 1H, *H*6), 5,51 (s, 1H, *H*2), 7,49-7,45-7,54 (m, 5H, Ph) ppm; ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 40,1 (*C*1'), 62,6 (*C*5), 70,0 (*C*6), 77,4 (*C*-4) 101,0 (*C*2), 126,2, 128,8, 129,9, (*CH*-Ph), 136,2, (*C*-q) ppm. MS (ESI): calculado para C₁₁H₁₅NO₃: 210,11 [M+H⁺]; obtido: 209,95.

Síntese de cloreto de (2*R*,4*S*,5*R*)-4-((benzilamino)-2-fenil-1,3-dioxan-4-il)-4-metanamonio (41).



Redução da imina 37a

Ao sólido da imina **37a** (150 mg; 0,72 mmol) foi adicionado THF (3,5 mL) e MeOH (3,5 mL). De seguida foi adicionado NaBH₄ (1,14 mmol; 54,5 mg). A mistura ficou sob agitação magnética à temperatura ambiente durante 12h. Evaporou-se a mistura reacional num evaporador rotativo. Obteve-se um sólido branco, que foi dissolvido em DCM (30 mL), e lavado com H₂O (3x 30 mL). A fase orgânica foi secada com MgSO₄ anidro e filtrado. O solvente foi removido num evaporador rotativo obtendo-se um sólido branco que provou ser composto **41** (100 mg; 0,33 mmol; 50%). Pf: 72-75 °C. $[\alpha]_D^{23}$ -25,5 (*c* 0,5 ; MeOH); IR (nujol) ν_{\max} 3350, 3200 cm⁻¹. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,00 (dd, *J*=12,0, 8,8 Hz, 1H, *H*1'), 3,20 (dd, *J*=12,0, 4,4 Hz, 1H, *H*1'), 3,63 (t, *J*=10,4, Hz, 1H, *H*6), 3,73 (td, *J*= 8,8, 4,4 Hz, 1H, *H*4), 3,83 (td, *J*= 9,6, 4,8 Hz, 1H, *H*5), 3,85 (d, *J*=12,8 Hz, 1H, *H*1''), 3,93 (d, *J*=12,8 Hz, 1H, *H*1''), 4,31 (dd, *J*=10,8, 5,2 Hz, *H*6), 5,50 (s, 1H, *H*2), 7,30-7,38 (m, 8H, *H*Ph), 7,47 (dd, *J*=7,6, 2,0 Hz, *H*-Ph) ppm; ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 51,1 (*C*1'), 52,9 (*C*1''), 66,2 (*C*5), 69,8 (*C*6), 77,2 (*C*- 4), 100,3 (*C*2), 126,7, 127,3, 127,4, 129,7 128,0 (*CH*-Ph), 137,5, 137,7 (*C*q) ppm.

Bibliografia

Bibliografia

- [1]. Dayde, B.; Benzaria, S.; Pierra, C.; Gosselin, G.; Surleraux, D.; Volle, J. N.; Pirat, J. L.; Virieux, D. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*(17), 3448–3454. <https://doi.org/10.1039/c2ob25131k>.
- [2]. Krecmerova, M.; Holý, A. *ChemInform.* **2010**, *41*(27), 6-9 <https://doi.org/10.1002/chin.201027224>.
- [3]. De Clearq, E.; Holý, A. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2005**, *4*(11), 928-940. <https://doi.org/10.1038/nrd1877>.
- [4]. Holy, A. *Curr. Pharm. Des.* **2003**, *9*(31), 2567–2592.
- [5]. Doláková, P.; Dracinský, M.; Masojdková, M.; Solínová, V.; Kasicka, V.; Holý, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*(6), 2408-2424. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2008.09.031>.
- [6]. Khandazhinskaya, A.; Yasko, M.; Shirokova, E. *Med. Chem.* **2006**, *13*(24), 2953–2980. <https://doi.org/10.2174/092986706778521896>.
- [7]. O'Brien, J. J.; Campoli-Richards, D. M. *Drugs.* **1989**, *37*(3), 233–309. <https://doi.org/10.2165/00003495-198937030-00002>.
- [8]. Freeman, S.; Gardiner, J. M. *Appl. Biochem. Biotech.* **1996**, 125–137. <https://doi.org/10.1007/BF02789061>.
- [9]. Guo, H. M.; Wu, S.; Niu, H. Y.; Song, G.; Qu, G. R. *Chemical Synthesis of Nucleoside Analogues*, **2013**; *capitulo 3*. ISBN: 978-1-118-49810-1, Ed Pedro Merino.
- [10]. Martínez-Montero, S.; Fernández, S.; Sanghvi, Y. S.; Chattopadhyaya, J.; Ganesan, M.; Ramesh, N. G.; Gotor, V.; Ferrero, M. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*(10), 4671–4678. <https://doi.org/10.1021/jo3004452>.
- [11]. Xie, M. S.; Niu, H. Y.; Qu, G. R.; Guo, H. M. *Tetrahedron Letters.* *24*, **2014**, 7156–7166. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.11.060>.
- [12]. Vemishetti, P.; Saibaba, R.; Panzica, R. P.; Abushanab, E. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*(2), 681–686. <https://doi.org/10.1021/jm00164a035>.
- [13]. Abushanab, E.; Bessodes, M.; Antonakis, K. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*(35), 3841–3844. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)91182-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)91182-7).
- [14]. Abushanab, E.; Vemishetti, P.; Leiby, R. W.; Singh, H. K.; Mikkilineni, A. B.; Wu, D. C. J.; Saibaba, R.; Panzica, R. P. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*(11), 2598–2602. <https://doi.org/10.1021/jo00246a037>.
- [15]. Jones, D. J.; O'Leary, E. M.; O'Sullivan, T. P. *Beilstein J. Org. Chem.* **2019**, *15*, 801–810. <https://doi.org/10.3762/bjoc.15.77>.
- [16]. Riley, D. L.; Walwyn, D. R.; Edlin, C. D. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*(4), 742–750. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.5b00364>.
- [17]. Brown Ripin, D. H.; Teager, D. S.; Fortunak, J.; Basha, S. M.; Bivins, N.; Boddy, C. N.; Byrn, S.; Catlin, K. K.; Houghton, S. R.; Jagadeesh, S. T.; Kumar, K. A.; Melton, J.; Muneer, S.; Rao, L. N.; Rao, R. V.; Ray, P. C.; Reddy, N. G.; Reddy, R. M.; Shekar, K. C.; Silverton, T.; Smith, D. T.; Stringham, R. W.;

- Subbaraju, G. V.; Talley, F.; Williams, A. *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 1194–1201. doi:10.1021/op1001337.
- [18]. Zhang, Y.-M.; Ding, Y.; Tang, W.; Luo, W.; Gu, M.; Lu, W.; Tang, J.; Zuo, J.-P.; Nan, F.-J. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*(20), 9212–9216. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2008.09.017>;
- [19]. Lira, E. P.; Huffman, C. W. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*(7), 2188–2191. <https://doi.org/10.1021/jo01345a028>.
- [20]. Burling, S.; Paine, B. M.; Nama, D.; Brown, V. S.; Mahon, M. F.; Prior, T. J.; Pregosin, P. S.; Whittlesey, M. K.; Williams, J. M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1987–1995.
- [21]. Houghton, S. R.; Melton, J.; Fortunak, J.; Brown Ripin, D. H.; Boddy, C. N. *Tetrahedron* **2010**, *66* (41), 8137–8144. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2010.08.037>.
- [22]. Franchetti, P.; Sheikha, G. A.; Cappellacci, L.; Grifantini, M.; De Montis, A.; Piras, G.; Loi, A. G.; La Colla, P. S. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*(20), 4007–4013. <https://doi.org/10.1021/jm00020a015>.
- [23]. Yu, K. L.; Bronson, J. J.; Yang, H.; Patick, A.; Alam, M.; Brankovan, V.; Hitchcock, M. J. M.; Datema, R.; Martin, J. C. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*(16), 2958–2969. <https://doi.org/10.1021/jm00094a005>.
- [24]. Bronson, J. J.; Ferrara, L. M.; Howell, H. G.; Brodfuehrer, P. R.; Martin, J. C. *Nucleosides and Nucleotides* **1990**, *9*(6), 745–769. <https://doi.org/10.1080/15257779008043142>.
- [25]. Vemishetti *et al.* US Patent 5,591,852. **1997**.
- [26]. Brodfuehrer, P. R.; Howell, H. G.; Sapino, C.; Vemishetti, P. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*(20), 3243–3246. <https://doi.org/10.1016/S0040>.
- [27]. Kunderapu, M.; Marchand, D.; Dumbre, S. G.; Herdewijn, P. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*(51), 6896–6898. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.10.037>.
- [28]. Murano, T.; Yuasa, Y.; Kobayakawa, H.; Yokomatsu, T.; Shibuya, S. *Tetrahedron* **2003**, *59*(51), 10223–10230. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2003.10.064>.
- [29] Murano, T.; Yuasa, Y.; Muroyama, S.; Yokomatsu, T.; Shibuya, S. *Tetrahedron* **2003**, *59*(46), 9059–9073. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2003.09.069>.
- [30]. Guo, H. M.; Wu, Y. Y.; Niu, H. Y.; Wang, D. C.; Qu, G. R. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*(11), 3863–3866. <https://doi.org/10.1021/jo100397a>.
- [31]. More, J. C. A.; Troop, H. M.; Dolman, N. P.; Jane, D. E. *Braz. J. Pharm.* **2003**, *138* (6), 1093–1100.
- [32]. Guo, H. M.; Yuan, T. F.; Niu, H. Y.; Liu, J. Y.; Mao, R. Z.; Li, D. Y.; Qu, G. R. *Chem.: Eur. J.* **2011**, *17*(15), 4095–4098. <https://doi.org/10.1002/chem.201100435>.
- [33]. Wu, H.; Tian, Z.; Zhang, L.; Huang, Y.; Wang, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354* (16), 2977–2984. <https://doi.org/10.1002/adsc.201200488>.
- [34]. Battistini, L.; Casiraghi, G.; Curti, C.; Rassu, G.; Zambrano, V.; Zanardi, F. *Tetrahedron* **2004**, *60*(13), 2957–2964. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2004.02.008>.

- [35]. Alves, M. J.; Booth, B. L.; A. Paula Freitas; Proença, M. F. J. R. P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 1705–1712. <https://doi.org/10.1039/P19900001705>.
- [36]. Alves, M. J.; Booth, B. L.; Freitas, A. P.; Fernanda, M. Proença, J. R. P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 913-917.
- [37]. Freitas, S. D. “Síntese de pirrolidinas e γ -lactonas polihidroxiadas, obtidas a partir da D-eritrose com potencial atividade enzimática em glicosidases”. *Tese de Mestrado em Química Medicinal, Universidade do Minho*, **2018**.
- [38]. Woodward, D. W., U. S. Patent 2534331, **1950**.
- [39]. Alves, M. J.; Ali-Duaij, O.; Booth, B. L.; Carvalho, A.; Eastwood, P.; Proença, M. F. J. R. P. *Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 3571-3574.
- [40]. Bollier, M.; Klupsch, F.; Six, P.; Dubuquoy, L.; Azaroual, N.; Millet, R.; Leleu-Chavain, N. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*(1), 422–430. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b02269>.
- [41]. Barker, R.; MacDonald, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*(9), 2301 – 2303.
- [42]. Gros, E. G.; Deulofeu, V. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 3647 – 3654.
- [43]. Ball, D. H. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*(1), 220 – 223.
- [44]. Ziderman, I.; Dimant, E. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*(1), 223 - 226.
- [45]. Wittig, G.; Haag, W. *Chem. Ber.* **1955**, *88*(11), 1654-1666.
- [46]. Sousa, C. E. A.; Ribeiro, A. M. P.; Fortes, A. G.; Cerqueira, N. M. S. A.; Alves, M. J., *J. Org. Chem.* **2017**, *11*, 982 – 991.
- [47]. Dunlap, N. K.; Drake, J.; Ward, A.; Salyard, T. L. J., Martin, L. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2928.
- [48]. Freitas, D. S.; Noro, J.; Drogalin, A.; Fernandes, M. C. S.; Baptista, A. V. M.; Parente, J. F. C.; Rodríguez-Borges, J. E.; Gil Fortes, A.; Alves, M. J. *Synthesis*, **2019**, *51*(13), 2720–2728. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1611479>.
- [49]. Seo, H. A.; Cho, Y. H.; Lee, Y. S.; Cheon, C. H. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*(24), 11993–11998. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.5b01922>.