

Rui Miguel Garcia da Costa Pinto

**SÍNTESE SELECTIVA DE MOLÉCULAS COM  
POTENCIAL INTERESSE BIOLÓGICO.  
DESENVOLVIMENTO DE METODOLOGIAS  
SUSTENTÁVEIS.**

Lisboa

2012



Rui Miguel Garcia da Costa Pinto

**SÍNTESE SELECTIVA DE MOLÉCULAS COM  
POTENCIAL INTERESSE BIOLÓGICO.  
DESENVOLVIMENTO DE METODOLOGIAS  
SUSTENTÁVEIS.**

“Copyright” de Rui Miguel Garcia da Costa Pinto, FCT/UNL e UNL

A Faculdade de Ciências e Tecnologia e a Universidade Nova de Lisboa têm o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar esta dissertação através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, e de a divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objectivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

Lisboa

2012



Rui Miguel Garcia da Costa Pinto

**SÍNTESE SELECTIVA DE MOLÉCULAS COM  
POTENCIAL INTERESSE BIOLÓGICO.  
DESENVOLVIMENTO DE METODOLOGIAS  
SUSTENTÁVEIS.**

Dissertação apresentada para obtenção do  
Grau de Doutor em Química Sustentável  
pela Universidade Nova de Lisboa,  
Faculdade de Ciências e Tecnologia

Lisboa

2012



*“A mind that is stretched by a new experience can  
never go back to its old dimensions.”*

Oliver Wendell Holmes, Jr.



*Aos meus pais, avó Lisa e tia Aninhas*



# Agradecimentos

À Professora Maria Teresa Barros pelo apoio incansável, orientação e amizade que me dedicou durante os últimos seis anos de estreita colaboração. Esta dissertação representa o culminar de um percurso que teve início em 2005 e constitui resposta ao desafio que me lançou e à confiança que sempre depositou no sucesso desta curta, mas frutuosa, empresa.

À Doutora Marta Andrade, pela orientação dedicada, pela amizade que me confiou e pelo espírito de rigor e exigência que me incutiu na prática laboratorial.

Ao Professor Christopher Maycock pela simpatia e disponibilidade com que sempre me acolheu no seu laboratório de investigação.

À Fundação para a Ciência e a Tecnologia, pelo apoio financeiro concedido no âmbito da bolsa de doutoramento SFRH/BD/38204/2007.

À Universidade Nova de Lisboa, à Faculdade de Ciências e Tecnologia e ao Departamento de Química pela disponibilização de infraestruturas e meios técnicos e humanos que suportaram a prática laboratorial, em especial à Dra. Maria do Rosário Caras Altas e à Dra. Carla Rodrigues.

À Paula Correia da Silva pelo companheirismo, amizade, apoio e confiança que tornaram cada dia mais fácil. A sua memória será sempre indissociável deste projecto.

À Paula Rodrigues, Doutora Krasimira Petrova e Doutora Ana Maria Philips por todo o apoio e companheirismo. Aos colegas e amigos do Departamento de Química, sobretudo àqueles que comigo partilharam a frustração dos maus resultados, Mónica, Rita e Luísa.

Aos meus pais e irmã, por me apoiarem na persecução dos meus sonhos. À avó Lisa e à tia Aninhas pela sua dedicação e por me incentivarem na procura do saber.

Ao Pedro, companheiro, amigo e pilar. Ao Vítor, Raquel, João, Catarina, Zé e Rita pela amizade de tantos anos a que tanto devo. À Ana Matos Pires, pela amizade, simpatia e valiosa ajuda na discussão de termos e conceitos médicos que sustentaram a redação da introdução.



# Sumário

O conceito de sustentabilidade assumiu, no decorrer da primeira década do Século XXI, um carácter transversal à actividade científica, económica e social. Actualmente, a sociedade contemporânea projecta o seu futuro com base na racionalidade de consumo de recursos e na diminuição do impacte da actividade humana no ambiente, com vista ao desenvolvimento sustentável da comunidade.

Este projecto teve como principal objectivo o desenvolvimento de novas metodologias sintéticas sustentáveis na valorização de glúcidos enquanto fonte renovável de biomassa em estratégias de síntese assimétrica. Neste sentido, o projecto foi inspirado em alguns princípios da química verde, nomeadamente na valorização de glúcidos enquanto matéria prima renovável em síntese orgânica, na aplicação de irradiação de microondas como técnica eficiente de aquecimento, na redução e eliminação de consumo de solventes e no controlo estereosselectivo de reacções de cicloadição.

Desenvolveu-se um procedimento experimental para a síntese de *N*-alquilnitronas, na ausência de solvente e sob irradiação de microondas, de entre as quais *C*-fenil-*N*-*terc*-butilnitrona, molécula com elevada notoriedade na indústria farmacêutica pela sua potencial actividade na prevenção de stress oxidativo.

Procedeu-se à cicloadição 1,3-dipolar de nitronas a *trans*-crotonato de etilo na ausência de solvente e sob irradiação de microondas, contribuindo para a redução substantiva do consumo energético do protocolo de cicloadição, reduzindo os tempos de reacção de várias horas em refluxo para apenas cinco minutos de irradiação de microondas. Aplicaram-se derivados insaturados de D-xilopiranosose enquanto indutores quirais na cicloadição 1,3-dipolar de nitronas a derivados de éster *trans*-crotonato, tendo-se obtido elevada regio e estereosselectividade nos cicloaductos obtidos.

Optimizou-se um protocolo de glicosilação de ácidos carboxílicos por esterificação de brometo de D-xilopiranosilo sob irradiação de microondas. Esta metodologia foi aplicada na glicosilação de ácidos gordos e de ácidos carboxílicos insaturados, com potencial utilidade enquanto monómeros na síntese de copolímeros biodegradáveis ou em estratégias de indução quiral na síntese assimétrica de produtos naturais.

Desenvolveu-se uma síntese breve e eficiente para a preparação de análogos de L-fucopiranosose a partir de D-galactopiranosose, material de partida disponível comercialmente a baixo custo, como alternativa à utilização de L(-)-galactose.



# Abstract

The concept of sustainability has assumed, during the first decade of the twenty-first century, a transversal character in scientific, economic and social activity. Currently, the contemporary society projects its future based on the rational consumption of resources and on reducing the impact of human activity in the environment, towards a sustainable development for the community.

This project had the main purpose of developing new synthetic methodologies for the sustainable valorisation of carbohydrates as source of renewable biomass for asymmetric synthetic strategies. In this sense, the project was inspired in the twelve principles of green chemistry, namely the valorisation of carbohydrates as renewable raw materials in organic synthesis, the application of microwave irradiation as a technique for efficient heating, the reduction and elimination of toxic solvent consumption and the stereoselective control of cycloaddition reactions.

An experimental procedure was developed for the synthesis of *N*-alkyl nitrones, in the absence of solvent under microwave irradiation, including *C*-phenyl-*N*-*tert*-butyl nitrone, a molecule with high profile in the pharmaceutical industry due to its potential activity in the prevention of oxidative stress.

1,3-dipolar cycloaddition of nitrones to *trans*-ethyl crotonate was conducted in the absence of solvent, under microwave irradiation, contributing to a substantial reduction in power consumption of the cycloaddition protocol, reducing the reaction times from several hours in reflux to five minutes of microwave irradiation. Unsaturated derivatives of D-xilopiranosose were applied as chiral inductors on the 1,3-dipolar cycloaddition of nitrones to *trans*-crotonate ester derivatives, where high regio and stereoselectivity was obtained for the cycloadducts.

A protocol for the glycosylation of carboxylic acids was optimized, consisting of esterification of D-xylopyranosyl bromide under microwave irradiation. This methodology was applied in the glycosylation of fatty acids and unsaturated carboxylic acids, with potential utility as monomers for the synthesis of biodegradable copolymers or in chiral induction protocols for the asymmetric synthesis of natural products.

A brief and efficient synthetic plan was developed for the preparation of L-fucopyranose analogues from D-galactopyranose, a widely available and affordable commercial reagent, as an alternative to the use of L-fucopyranose.



# Abreviaturas

1,3-CD	cicloadição 1,3-dipolar
<sup>13</sup> C-RMN	ressonância magnética nuclear de carbono
<sup>1</sup> H-RMN	ressonância magnética nuclear de próton
4-DMAP	4-dimetilaminopiridina
4OH-PBN	<i>C-p</i> -hidroxifenil- <i>N-terc</i> -butilnitrona
A <sup>·</sup>	espécie radicalar
Ac	acetilo
ax	axial
Bn	benzilo
Bz	benzoílo
<i>c</i>	concentração
CCF	cromatografia de camada fina
COSY	espectroscopia de correlação homonuclear
CTAB	brometo de cetiltrimetilamônio
DBSA	ácido dodecilbenzenossulfônico
DCE	dicloroetano
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DTBMP	2,6-di- <i>terc</i> -butil-4-metilpiridina
eq	equatorial
equiv.	equivalente
Et	etilo
Exp.	experiência
Fuc	L-fucopirranose
Fur	furilo
Gal	D-galactopirranose
GEA	grupo electroattractor
GED	grupo electrodoador
h	hora(s)
HMQC	espectroscopia de correlação heteronuclear
HOMO	orbital molecular ocupada de maior energia
IV	espectroscopia de infravermelho

<i>J</i>	constante de acoplamento escalar
lit.	literatura
LUMO	orbital molecular não ocupada de menor energia
Me	metilo
min	minuto(s)
MO	microondas
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NOESY	espectroscopia de efeito nuclear de Overhauser
Nu <sup>-</sup>	espécie nucleófila
NXY-059	<i>C</i> - <i>o,p</i> -benzenodissulfonato- <i>N-terc</i> -butilnitrona de sódio
OTf	triflato
Pág.	página
PBN	<i>C</i> -fenil- <i>N-terc</i> -butilnitrona
P <sub>final</sub>	pressão final
Ph	fenilo
Pir	pirimidilo
Piv	pivaloílo
PMB	<i>p</i> -metoxibenzilo
ppm	partes por milhão
PPTS	<i>p</i> -toluenossulfonato de piridínio
quant.	quantitativo
R <sub>f</sub>	factor de retenção
RMN	ressonância magnética nuclear
S-PBN	<i>C</i> - <i>o</i> -benzenossulfonato- <i>N-terc</i> -butilnitrona de sódio
SDBS	dodecilbenzenossulfonato de sódio
SDS	dodecilsulfato de sódio
t. a.	temperatura ambiente
TBAF	fluoreto de tetrabutílamónio
TBAI	iodeto de tetrabutílamónio
TBDMS	<i>terc</i> -butildimetilsililo
TBDPS	<i>terc</i> -butildifenilsililo
<i>t</i> Bu	<i>terc</i> -butilo
TES	trietilsililo
TOF	teoria das orbitais de fronteira
T <sub>final</sub>	temperatura final

THF	tetrahidrofurano
TIPS	triisopropilsililo
TMG	tetrametilguanidina
TMS	tetrametilsilano
Tol	toluilo
Ts	<i>p</i> -toluenossulfonilo



# Índice de matérias

<b>I. Introdução.....</b>	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<b>I.1. Química verde: metodologias sustentáveis em síntese orgânica .....</b>	<b>3</b>
<b>I.2. Nitronas .....</b>	<b>6</b>
I.2.1. Relevância biológica.....	7
I.2.2. Cicloadição 1,3-dipolar de nitronas .....	9
I.2.3. Métodos sustentáveis de 1,3-CD de nitronas.....	14
I.2.3.1. Catálise por ácidos de Lewis .....	14
I.2.3.2. Reacções em meio aquoso .....	14
I.2.3.3. Reacções em líquidos iónicos.....	17
I.2.3.4. Reacções sem solvente .....	18
I.2.3.5. Reacções aquecidas por microondas .....	18
I.2.4. 1,3-CD assimétrica de nitronas a alcenos .....	20
<b>I.3. Glicoconjugados.....</b>	<b>25</b>
I.3.1. D-xilose .....	32
I.3.2. L-fucose.....	34
<b>II. Discussão de Resultados .....</b>	<b>39</b>
<b>II.1. Síntese de <i>C,N</i>-diaril e <i>C</i>-aril-<i>N</i>-alquilnitronas .....</b>	<b>41</b>
II.1.1. Síntese de <i>C,N</i> -diarilnitronas .....	42
II.1.2. Síntese de <i>C</i> -aril- <i>N</i> -alquilnitronas .....	44
II.1.3. Análise estrutural de <i>C,N</i> -diaril e <i>C</i> -aril- <i>N</i> -alquilnitronas.....	46
II.1.4. Métodos sustentáveis de síntese de <i>C,N</i> -diaril e <i>C</i> -aril- <i>N</i> -alquilnitronas .....	48
<b>II.2. Cicloadição 1,3-dipolar de <i>C,N</i>-diaril e <i>C</i>-aril-<i>N</i>-alquilnitronas a <i>trans</i>-crotonato de etilo .....</b>	<b>51</b>
II.2.1. Análise estrutural dos produtos de 1,3-CD de nitronas e <i>trans</i> -crotonato de etilo .....	57
II.2.2. Regio e estereosselectividade da reacção de 1,3-CD de nitronas.....	64
II.2.3. Química verde: desenvolvimento de um método sustentável para a 1,3-CD de nitronas e alcenos.....	72
<b>II.3. Síntese assimétrica: glúcidos enquanto auxiliares quirais de 1,3-CD de nitronas..</b>	<b>74</b>
<b>II.4. Síntese de ésteres de xilopirranose .....</b>	<b>85</b>
II.4.1. Esterificação anomérica de brometos de xilopirranose.....	88

II.4.2. Glicosilação de ácidos carboxílicos .....	93
II.4.3. Análise estrutural de ésteres anoméricos de xilopiranosose .....	100
<b>II.5. Derivatização selectiva de D-galactose: síntese de análogos de L-fucose.....</b>	<b>107</b>
II.5.1. Síntese de derivados ditioacetal de hexoses comuns .....	110
II.5.2. Protecção selectiva de grupos hidroxilo .....	113
II.5.3. Desprotecção selectiva de grupos sililo por TBAF .....	115
II.5.4. Desprotecção selectiva de grupos sililo por iodo em metanol.....	123
II.5.5. Desprotecção selectiva de grupos sililo por hidrogenólise.....	125
II.5.6. Oxidação de álcool primário a aldeído .....	129
II.5.7. Ciclização de L-fucopiranosose.....	132
<b>III. Conclusões .....</b>	<b>139</b>
<b>IV. Procedimento experimental .....</b>	<b>147</b>
<b>IV.1. Procedimentos gerais .....</b>	<b>149</b>
IV.1.1. Solventes .....	149
IV.1.2. Técnicas de separação .....	149
IV.1.2.1. Cromatografia em camada fina .....	149
IV.1.2.2. Cromatografia em camada fina preparativa .....	149
IV.1.2.3. Cromatografia em coluna <i>flash</i> .....	149
IV.1.3. Técnicas de caracterização .....	149
IV.1.3.1. Ponto de fusão .....	149
IV.1.3.2. Espectroscopia de Infravermelho .....	149
IV.1.3.3. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.....	150
IV.1.3.4. Rotação óptica específica .....	150
IV.1.3.5. Análise Química Elementar.....	150
IV.1.4. Instrumentação .....	150
IV.1.4.1. Microondas .....	150
IV.1.4.2. Hidrogenação.....	150
<b>IV.2. Síntese de C,N-diaril e C-aril-N-alkilnitronas .....</b>	<b>151</b>
IV.2.1. Procedimento geral para a síntese de C,N-diarilnitronas .....	151
IV.2.1.1. Síntese de C,N-difenilnitrona ( <b>14</b> ).....	151
IV.2.1.2. Síntese de C- <i>p</i> -clorofenil-N-fenilnitrona ( <b>104</b> ) .....	152
IV.2.1.3. Síntese de C- <i>p</i> -nitrofenil-N-fenilnitrona ( <b>105</b> ).....	152
IV.2.1.4. Síntese de C- <i>p</i> -metoxifenil-N-fenilnitrona ( <b>106</b> ) .....	152
IV.2.1.5. Síntese de C-2-furil-N-fenilnitrona ( <b>107</b> ).....	153
IV.2.1.6. Síntese de C-3-piridil-N-fenilnitrona ( <b>108</b> ).....	153
IV.2.1.7. Síntese de C-fenil-N-toluilnitrona ( <b>109</b> ).....	154

IV.2.1.8. Síntese de <i>C-p</i> -clorofenil- <i>N</i> -toluilnitrona ( <b>110</b> ) .....	154
IV.2.1.9. Síntese de <i>C-p</i> -nitrofenil- <i>N</i> -toluilnitrona ( <b>111</b> ).....	154
IV.2.1.10. Síntese de <i>C-p</i> -metoxifenil- <i>N</i> -toluilnitrona ( <b>112</b> ) .....	155
IV.2.1.11. Síntese de <i>C-2</i> -fúril- <i>N</i> -toluilnitrona ( <b>113</b> ).....	155
IV.2.1.12. Síntese de <i>C-3</i> -piridil- <i>N</i> -toluilnitrona ( <b>114</b> ).....	156
IV.2.2. Procedimento geral para a síntese de <i>C</i> -aril- <i>N</i> -alquilnitronas.....	156
IV.2.2.1. Síntese de <i>C</i> -fenil- <i>N</i> -metilnitrona ( <b>8</b> ).....	157
IV.2.2.2. Síntese de <i>C-p</i> -clorofenil- <i>N</i> -metilnitrona ( <b>115</b> ) .....	157
IV.2.2.3. Síntese de <i>C-p</i> -nitrofenil- <i>N</i> -metilnitrona ( <b>116</b> ).....	157
IV.2.2.4. Síntese de <i>C-p</i> -metoxifenil- <i>N</i> -metilnitrona ( <b>117</b> ) .....	158
IV.2.2.5. Síntese de <i>C-2</i> -fúril- <i>N</i> -metilnitrona ( <b>118</b> ).....	158
IV.2.2.6. Síntese de <i>C-3</i> -piridil- <i>N</i> -metilnitrona ( <b>119</b> ) .....	159
IV.2.2.7. Síntese de <i>C</i> -fenil- <i>N-terc</i> -butilnitrona ( <b>1</b> ) .....	159
IV.2.2.8. Síntese de <i>C-p</i> -clorofenil- <i>N-terc</i> -butilnitrona ( <b>120</b> ).....	159
IV.2.2.9. Síntese de <i>C-p</i> -nitrofenil- <i>N-terc</i> -butilnitrona ( <b>121</b> ) .....	160
IV.2.2.10. Síntese de <i>C-p</i> -metoxifenil- <i>N-terc</i> -butilnitrona ( <b>122</b> ).....	160
IV.2.2.11. Síntese de <i>C-2</i> -fúril- <i>N-terc</i> -butilnitrona ( <b>123</b> ) .....	161
IV.2.2.12. Síntese de <i>C-3</i> -piridil- <i>N-terc</i> -butilnitrona ( <b>124</b> ) .....	161
<b>IV.3. 1,3-CD de <i>C,N</i>-diaril e <i>C</i>-aril-<i>N</i>-alquilnitronas a <i>trans</i>-crotonato de etilo .....</b>	<b>162</b>
IV.3.1. Procedimento geral de síntese de isoxazolidinas .....	162
IV.3.1.1. Síntese de 3 <i>RS</i> -(3 <i>R</i> *,4 <i>S</i> *,5 <i>R</i> *)-2,3-difenil-4-carboetoxi-5- metilisoxazolidina ( <b>131a</b> ) e 3 <i>RS</i> -(3 <i>R</i> *,4 <i>R</i> *,5 <i>S</i> *)-2,3-difenil-4- carboetoxi-5-metilisoxazolidina ( <b>131b</b> ) .....	162
IV.3.1.2. Síntese de 3 <i>RS</i> -(3 <i>R</i> *,4 <i>S</i> *,5 <i>R</i> *)-2-fenil-3-( <i>p</i> -clorofenil)-4-carboetoxi-5- metilisoxazolidina ( <b>132a</b> ) e 3 <i>RS</i> -(3 <i>R</i> *,4 <i>R</i> *,5 <i>S</i> *)-2-fenil-3-( <i>p</i> -clorofenil)- 4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina ( <b>132b</b> ).....	163
IV.3.1.3. Síntese de 3 <i>RS</i> -(3 <i>R</i> *,4 <i>S</i> *,5 <i>R</i> *)-2-fenil-3-( <i>p</i> -nitrofenil)-4-carboetoxi-5- metilisoxazolidina ( <b>133a</b> ) e 3 <i>RS</i> -(3 <i>R</i> *,4 <i>R</i> *,5 <i>S</i> *)-2-fenil-3-( <i>p</i> -nitrofenil)- 4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina ( <b>133b</b> ).....	164
IV.3.1.4. Síntese de 3 <i>RS</i> -(3 <i>R</i> *,4 <i>S</i> *,5 <i>R</i> *)-2-fenil-3-( <i>p</i> -metoxifenil)-4-carboetoxi-5- metilisoxazolidina ( <b>134a</b> ) e 3 <i>RS</i> -(3 <i>R</i> *,4 <i>R</i> *,5 <i>S</i> *)-2-fenil-3-( <i>p</i> - metoxifenil)-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina ( <b>134b</b> ).....	164
IV.3.1.5. Síntese de 3 <i>RS</i> -(3 <i>R</i> *,4 <i>S</i> *,5 <i>R</i> *)-2-fenil-3-(2-fúril)-4-carboetoxi-5- metilisoxazolidina ( <b>135a</b> ) e 3 <i>RS</i> -(3 <i>R</i> *,4 <i>R</i> *,5 <i>S</i> *)-2-fenil-3-(2-fúril)-4- carboetoxi-5-metilisoxazolidina ( <b>135b</b> ) .....	165
IV.3.1.6. Síntese de 3 <i>RS</i> -(3 <i>R</i> *,4 <i>S</i> *,5 <i>R</i> *)-2-fenil-3-(3-piridil)-4-carboetoxi-5- metilisoxazolidina ( <b>136a</b> ) e 3 <i>RS</i> -(3 <i>R</i> *,4 <i>R</i> *,5 <i>S</i> *)-2-fenil-3-(3-piridil)-4- carboetoxi-5-metilisoxazolidina ( <b>136b</b> ) .....	166

IV.3.1.7. Síntese de 3RS-(3R*,4S*,5R*)-2-toluil-3-fenil-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina ( <b>137a</b> ) e 3RS-(3R*,4R*,5S*)-2-toluil-3-fenil-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina ( <b>137b</b> ) .....	167
IV.3.1.8. Síntese de 3RS-(3R*,4S*,5R*)-2-toluil-3-( <i>p</i> -clorofenil)-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina ( <b>138a</b> ) e 3RS-(3R*,4R*,5S*)-2-toluil-3-( <i>p</i> -clorofenil)-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina ( <b>138b</b> ).....	168
IV.3.1.9. Síntese de 3RS-(3R*,4S*,5R*)-2-toluil-3-( <i>p</i> -nitrofenil)-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina ( <b>139a</b> ) e 3RS-(3R*,4R*,5S*)-2-toluil-3-( <i>p</i> -nitrofenil)-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina ( <b>139b</b> ) .....	169
IV.3.1.10. Síntese de 3RS-(3R*,4S*,5R*)-2-toluil-3-( <i>p</i> -metoxifenil)-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina ( <b>140a</b> ) e 3RS-(3R*,4R*,5S*)-2-toluil-3-( <i>p</i> -metoxifenil)-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina ( <b>140b</b> ).....	170
IV.3.1.11. Síntese de 3RS-(3R*,4S*,5R*)-2-toluil-3-(2-furil)-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina ( <b>141a</b> ) e 3RS-(3R*,4R*,5S*)-2-toluil-3-(2-furil)-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina ( <b>141b</b> ) .....	171
IV.3.1.12. Síntese de 3RS-(3R*,4S*,5R*)-2-toluil-3-(3-piridil)-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina ( <b>142a</b> ) e 3RS-(3R*,4R*,5S*)-2-toluil-3-(3-piridil)-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina ( <b>142b</b> ) .....	172
IV.3.1.13. Síntese de 3RS-(3R*,4S*,5R*)-2-metil-3-fenil-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina ( <b>143a</b> ) e 3RS-(3R*,4R*,5S*)-2-metil-3-fenil-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina ( <b>143b</b> ) .....	173
IV.3.1.14. Síntese de 3RS-(3R*,4S*,5R*)-2-metil-3-( <i>p</i> -clorofenil)-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina ( <b>144a</b> ) e 3RS-(3R*,4R*,5S*)-2-metil-3-( <i>p</i> -clorofenil)-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina ( <b>144b</b> ).....	174
IV.3.1.15. Síntese de 3RS-(3R*,4S*,5R*)-2-metil-3-( <i>p</i> -nitrofenil)-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina ( <b>145a</b> ) e 3RS-(3R*,4R*,5S*)-2-metil-3-( <i>p</i> -nitrofenil)-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina ( <b>145b</b> ).....	175
IV.3.1.16. Síntese de 3RS-(3R*,4S*,5R*)-2-metil-3-( <i>p</i> -metoxifenil)-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina ( <b>146a</b> ) e 3RS-(3R*,4R*,5S*)-2-metil-3-( <i>p</i> -metoxifenil)-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina ( <b>146b</b> ).....	176
IV.3.1.17. Síntese de 3RS-(3R*,4S*,5R*)-2-metil-3-(2-furil)-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina ( <b>147a</b> ) e 3RS-(3R*,4R*,5S*)-2-metil-3-(2-furil)-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina ( <b>147b</b> ) .....	177
IV.3.1.18. Síntese de 3RS-(3R*,4S*,5R*)-2-metil-3-(3-piridil)-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina ( <b>148a</b> ) e 3RS-(3R*,4R*,5S*)-2-metil-3-(3-piridil)-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina ( <b>148b</b> ) .....	178
IV.3.1.19. Síntese de 3RS-(3R*,4S*,5R*)-2- <i>terc</i> -butil-3-fenil-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina ( <b>149</b> ).....	179

IV.3.1.20. Síntese de 3 <i>RS</i> -(3 <i>R</i> *,4 <i>S</i> *,5 <i>R</i> *)-2- <i>terc</i> -butil-3-( <i>p</i> -clorofenil)-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina ( <b>150</b> ) .....	179
IV.3.1.21. Síntese de 3 <i>RS</i> -(3 <i>R</i> *,4 <i>S</i> *,5 <i>R</i> *)-2- <i>terc</i> -butil-3-( <i>p</i> -nitrofenil)-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina ( <b>151</b> ) .....	180
IV.3.1.22. Síntese de 3 <i>RS</i> -(3 <i>R</i> *,4 <i>S</i> *,5 <i>R</i> *)-2- <i>terc</i> -butil-3-( <i>p</i> -metoxifenil)-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina ( <b>152</b> ) .....	181
IV.3.1.23. Síntese de 3 <i>RS</i> -(3 <i>R</i> *,4 <i>S</i> *,5 <i>R</i> *)-2- <i>terc</i> -butil-3-(2-furil)-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina ( <b>153</b> ) .....	181
IV.3.1.24. Síntese de 3 <i>RS</i> -(3 <i>R</i> *,4 <i>S</i> *,5 <i>R</i> *)-2- <i>terc</i> -butil-3-(3-piridil)-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina ( <b>154</b> ) .....	182
<b>IV.4. Cicloadição 1,3-dipolar de ésteres insaturados de xilopiranosose .....</b>	<b>183</b>
IV.4.1. Síntese de 1- <i>O</i> -[3' <i>RS</i> -(3' <i>R</i> *,4' <i>S</i> *,5' <i>R</i> *)-2',3'-difeníl-5'-metil-isoxazolidin-4'-il]-2,3,4-tri- <i>O</i> -benzoíl-β- <i>D</i> -xilopiranosose ( <b>182a</b> ) e 1- <i>O</i> -[3' <i>RS</i> -(3' <i>R</i> *,4' <i>R</i> *,5' <i>S</i> *)-2',3'-difeníl-5'-metil-isoxazolidin-4'-il]-2,3,4-tri- <i>O</i> -benzoíl-β- <i>D</i> -xilopiranosose ( <b>182b</b> ) .....	183
IV.4.2. Síntese de 1- <i>O</i> -[3' <i>RS</i> -(3' <i>R</i> *,4' <i>S</i> *,5' <i>R</i> *)-2',3'-difeníl-5'-metil-isoxazolidin-4'-il]-2,3,4-tri- <i>O</i> -benzoíl-α- <i>D</i> -xilopiranosose ( <b>183</b> ) .....	184
<b>IV.5. Síntese de ésteres de xilopiranosose .....</b>	<b>185</b>
IV.5.1. Síntese de 1,2,3,4-tetra- <i>O</i> -acetil-α- <i>D</i> -xilopiranosose e 1,2,3,4-tetra- <i>O</i> -acetil-β- <i>D</i> -xilopiranosose ( <b>211</b> ) .....	185
IV.5.2. Síntese de brometo de 2,3,4-tri- <i>O</i> -acetil-α- <i>D</i> -xilopiranosilo ( <b>212</b> ) .....	185
IV.5.3. Síntese de 2,3,4,5-tetra- <i>O</i> -pivaloíl-β- <i>D</i> -xilopiranosose ( <b>213</b> ) .....	186
IV.5.4. Síntese de brometo de 2,3,4-tri- <i>O</i> -pivaloíl-α- <i>D</i> -xilopiranosilo ( <b>214</b> ) .....	187
IV.5.5. Síntese de 2,3,4,5-tetra- <i>O</i> -benzoíl-α- <i>D</i> -xilopiranosose ( <b>207α</b> ) .....	188
IV.5.6. Síntese de brometo de 2,3,4-tri- <i>O</i> -benzoíl-α- <i>D</i> -xilopiranosilo ( <b>199</b> ) .....	188
IV.5.7. Procedimento geral de esterificação .....	189
IV.5.7.1. Método A: aquecimento por irradiação de microondas em solvente orgânico .....	189
IV.5.7.2. Síntese de 2,3,4-tri- <i>O</i> -acetil-1- <i>O</i> -[( <i>E</i> )-crotonil]-α- <i>D</i> -xilopiranosose ( <b>215α</b> ) e 2,3,4-tri- <i>O</i> -acetil-1- <i>O</i> -[( <i>E</i> )-crotonil]-β- <i>D</i> -xilopiranosose ( <b>215β</b> ) .....	189
IV.5.7.3. Síntese de 2,3,4-tri- <i>O</i> -acetil-1- <i>O</i> -[( <i>E</i> )-cinamoil]-α- <i>D</i> -xilopiranosose ( <b>216α</b> ) e 2,3,4-tri- <i>O</i> -acetil-1- <i>O</i> -[( <i>E</i> )-cinamoil]-β- <i>D</i> -xilopiranosose ( <b>216β</b> ) ...	191
IV.5.7.4. Síntese de 1- <i>O</i> -[( <i>E</i> )-crotonil]-2,3,4-tri- <i>O</i> -pivaloíl-α- <i>D</i> -xilopiranosose ( <b>217α</b> ) e 1- <i>O</i> -[( <i>E</i> )-crotonil]-2,3,4-tri- <i>O</i> -pivaloíl-β- <i>D</i> -xilopiranosose ( <b>217β</b> ) .....	192

IV.5.7.5. Síntese de 1- <i>O</i> -[( <i>E</i> )-cinamoil]-2,3,4-tri- <i>O</i> -pivaloil- $\alpha$ -D-xilopiranosose ( <b>218<math>\alpha</math></b> ) e 1- <i>O</i> -[( <i>E</i> )-cinamoil]-2,3,4-tri- <i>O</i> -pivaloil- $\beta$ -D-xilopiranosose ( <b>218<math>\beta</math></b> ).....	193
IV.5.7.6. Síntese de 2,3,4-tri- <i>O</i> -benzoil-1- <i>O</i> -[( <i>E</i> )-crotonil]- $\alpha$ -D-xilopiranosose ( <b>173<math>\alpha</math></b> ) e 2,3,4-tri- <i>O</i> -benzoil-1- <i>O</i> -[( <i>E</i> )-crotonil]- $\beta$ -D-xilopiranosose ( <b>173<math>\beta</math></b> ).....	194
IV.5.7.7. Síntese de 2,3,4-tri- <i>O</i> -benzoil-1- <i>O</i> -[( <i>E</i> )-cinamoil]- $\alpha$ -D-xilopiranosose ( <b>203<math>\alpha</math></b> ) e 2,3,4-tri- <i>O</i> -benzoil-1- <i>O</i> -[( <i>E</i> )-cinamoil]- $\beta$ -D-xilopiranosose ( <b>203<math>\beta</math></b> ).....	195
IV.5.7.8. Síntese de 2,3,4-tri- <i>O</i> -benzoil-1- <i>O</i> -metacriloil- $\alpha$ -D-xilopiranosose ( <b>204<math>\alpha</math></b> ) e 2,3,4-tri- <i>O</i> -benzoil-1- <i>O</i> -metacriloil- $\beta$ -D-xilopiranosose ( <b>204<math>\beta</math></b> ) .....	196
IV.5.7.9. Método B: aquecimento por irradiação de microondas em meio aquoso ....	197
IV.5.7.10. Síntese de 2,3,4-tri- <i>O</i> -acetil-1- <i>O</i> -[( <i>E</i> )-crotonil]- $\beta$ -D-xilopiranosose ( <b>215<math>\beta</math></b> )...	198
IV.5.7.11. Síntese de 2,3,4-tri- <i>O</i> -acetil-1- <i>O</i> -[( <i>E</i> )-cinamoil]- $\beta$ -D-xilopiranosose ( <b>216<math>\beta</math></b> ).....	198
IV.5.7.12. Síntese de 2,3,4-tri- <i>O</i> -pivaloil-1- <i>O</i> -[( <i>E</i> )-crotonil]- $\beta$ -D-xilopiranosose ( <b>217<math>\beta</math></b> ).....	198
IV.5.7.13. Síntese de 2,3,4-tri- <i>O</i> -pivaloil-1- <i>O</i> -[( <i>E</i> )-cinamoil]- $\beta$ -D-xilopiranosose ( <b>218<math>\beta</math></b> ).....	198
IV.5.7.14. Síntese de 2,3,4-tri- <i>O</i> -benzoil-1- <i>O</i> -[( <i>E</i> )-crotonil]- $\beta$ -D-xilopiranosose ( <b>173<math>\beta</math></b> ).....	199
IV.5.7.15. Síntese de 2,3,4-tri- <i>O</i> -benzoil-1- <i>O</i> -[( <i>E</i> )-cinamoil]- $\beta$ -D-xilopiranosose ( <b>203<math>\beta</math></b> ).....	199
IV.5.7.16. Síntese de 2,3,4-tri- <i>O</i> -benzoil-1- <i>O</i> -metacriloil- $\beta$ -D-xilopiranosose ( <b>204<math>\beta</math></b> ) ....	199
IV.5.7.17. Método C: aquecimento por irradiação de microondas, em solvente orgânico, em tubo fechado. ....	199
IV.5.7.18. Síntese de 2,3,4-tri- <i>O</i> -benzoil-1- <i>O</i> -(4-pentinoil)- $\alpha$ -D-xilopiranosose ( <b>228<math>\alpha</math></b> ) e 2,3,4-tri- <i>O</i> -benzoil-1- <i>O</i> -(4-pentinoil)- $\beta$ -D-xilopiranosose ( <b>228<math>\beta</math></b> ) ...	200
IV.5.7.19. Tentativa de síntese de 2,3,4-tri- <i>O</i> -benzoil-1- <i>O</i> -[( <i>E</i> )- <i>p</i> -coumaroil]- $\alpha$ -D-xilopiranosose e 2,3,4-tri- <i>O</i> -benzoil-1- <i>O</i> -[( <i>E</i> )- <i>p</i> -coumaroil]- $\beta$ -D-xilopiranosose .....	201
IV.5.7.20. Tentativa de síntese de 2,3,4-tri- <i>O</i> -benzoil-1- <i>O</i> -[( <i>E</i> )-cafeicoil]- $\alpha$ -D-xilopiranosose e 2,3,4-tri- <i>O</i> -benzoil-1- <i>O</i> -[( <i>E</i> )-cafeicoil]- $\beta$ -D-xilopiranosose ....	201
IV.5.7.21. Tentativa de síntese de 2,3,4-tri- <i>O</i> -benzoil-1- <i>O</i> -[( <i>E</i> )-feruloil]- $\alpha$ -D-xilopiranosose e 2,3,4-tri- <i>O</i> -benzoil-1- <i>O</i> -[( <i>E</i> )-feruloil]- $\beta$ -D-xilopiranosose .....	201
IV.5.7.22. Tentativa de síntese de 2,3,4-tri- <i>O</i> -benzoil-1- <i>O</i> -[( <i>E</i> )-sinapicoil]- $\alpha$ -D-xilopiranosose e 2,3,4-tri- <i>O</i> -benzoil-1- <i>O</i> -[( <i>E</i> )-sinapicoil]- $\beta$ -D-xilopiranosose...	202

IV.5.7.23. Síntese de 2,3,4-tri- <i>O</i> -benzoíl-1- <i>O</i> -ciclohexanoil- $\alpha$ -D-xilopiranosose (229 $\alpha$ ) e 2,3,4-tri- <i>O</i> -benzoíl-1- <i>O</i> -ciclohexanoil- $\beta$ -D-xilopiranosose (229 $\beta$ ).....	202
IV.5.7.24. Síntese de 2,3,4-tri- <i>O</i> -benzoíl-1- <i>O</i> -octanoil- $\alpha$ -D-xilopiranosose (230 $\alpha$ ) e 2,3,4-tri- <i>O</i> -benzoíl-1- <i>O</i> -octanoil- $\beta$ -D-xilopiranosose (230 $\beta$ ).....	203
IV.5.7.25. Síntese de 2,3,4-tri- <i>O</i> -benzoíl-1- <i>O</i> -lauroil- $\alpha$ -D-xilopiranosose (231 $\alpha$ ) e 2,3,4-tri- <i>O</i> -benzoíl-1- <i>O</i> -lauroil- $\beta$ -D-xilopiranosose (231 $\beta$ ).....	204
IV.5.7.26. Síntese de 2,3,4-tri- <i>O</i> -benzoíl-1- <i>O</i> -estearil- $\alpha$ -D-xilopiranosose (232 $\alpha$ ) e 2,3,4-tri- <i>O</i> -benzoíl-1- <i>O</i> -estearil- $\beta$ -D-xilopiranosose (232 $\beta$ ).....	205
IV.5.8. Síntese de 1,5-anidro-2,3,4-tri- <i>O</i> -benzoíl-1- <i>O</i> -D- <i>treo</i> -pent-1-enitol (233).....	206
<b>IV.6. Derivatização de D-Galactose: síntese de derivados de L-fucose. ....</b>	<b>208</b>
IV.6.1. Síntese de 1-(etan-1,2-ditio)-D-galactose (253).....	208
IV.6.2. Síntese de 1-(etan-1,2-ditio)-D-glucose (252).....	209
IV.6.3. Síntese de 1-(etan-1,2-ditio)-D-manose (254).....	209
IV.6.4. Síntese de 1-(etan-1,2-ditio)-6- <i>terc</i> -butildimetilsilil-D-galactose (267).....	210
IV.6.5. Síntese de 1-(etan-1,2-ditio)-6- <i>terc</i> -butildifenilsilil-D-galactose (268).....	211
IV.6.6. Síntese de 2,3,4,5-tetra- <i>O</i> -acetil-1-(etan-1,2-ditio)-6- <i>terc</i> -butildimetilsilil-D-galactose (255).....	212
IV.6.7. Síntese de 2,3,4,5-tetra- <i>O</i> -acetil-1-(etan-1,2-ditio)-6- <i>terc</i> -butildifenilsilil-D-galactose (257).....	213
IV.6.8. Síntese de 2,3,4,5,6-penta- <i>O</i> -acetil-1-(etan-1,2-ditio)-D-galactose (256).....	214
IV.6.9. Síntese de 2,3,4,5-tetra- <i>O</i> -benzoíl-1-(etan-1,2-ditio)-6- <i>terc</i> -butildimetilsilil-D-galactose (264) e 2,3,4,5,6-penta- <i>O</i> -benzoíl-1-(etan-1,2-ditio)-D-galactose (265).....	215
IV.6.10. Síntese de 2,3,4,5-tetra- <i>O</i> -benzoíl-1-(etan-1,2-ditio)-6- <i>terc</i> -butildifenilsilil-D-galactose (266).....	217
IV.6.11. Síntese de 2,3,4,5-tetra- <i>O</i> -benzil-1-(etan-1,2-ditio)-6- <i>terc</i> -butildimetilsilil-D-galactose (269) e 2,3,4,5,6-penta- <i>O</i> -benzil-1-(etan-1,2-ditio)-D-galactose (270).....	218
IV.6.12. Síntese de 2,3,4,5-tetra- <i>O</i> -benzil-1-(etan-1,2-ditio)-6- <i>terc</i> -butildifenilsilil-D-galactose (271).....	219
IV.6.13. Síntese de 2,3,4,5-tetra- <i>O</i> -acetil-1-(etan-1,2-ditio)-D-galactose (258).....	220
IV.6.14. Síntese de 2,3,4,5-tetra- <i>O</i> -benzoíl-1-(etan-1,2-ditio)-D-galactose (272).....	222
IV.6.15. Síntese de 2,3,4,5-tetra- <i>O</i> -benzil-1-(etan-1,2-ditio)-D-galactose (273).....	224
IV.6.16. Síntese de 2,3,4,5-tetra- <i>O</i> -benzil-5-(etan-1,2-ditio)-L-galactose (282).....	226

IV.6.17. Síntese de 1,2,3,4-tetra- <i>O</i> -acetil-6-(etan-1,2-ditio)-L-β-galactopiranosose (284).....	227
<b>V. Referências bibliográficas .....</b>	<b>230</b>

# Índice de figuras

Figura I.1 – Estrutura química de análogos de <i>C</i> -fenil- <i>N</i> - <i>terc</i> -butilnitrona ( <b>1</b> , PBN): <i>C</i> - <i>o,p</i> -benzenodissulfonato- <i>N</i> - <i>terc</i> -butilnitrona de sódio ( <b>2</b> , NXY-059); <i>C</i> - <i>o</i> -benzenossulfonato- <i>N</i> - <i>terc</i> -butilnitrona de sódio ( <b>3</b> , S-PBN); <i>C</i> - <i>p</i> -hidroxifenil- <i>N</i> - <i>terc</i> -butilnitrona ( <b>4</b> , 4OH-PBN).....	8
Figura I.2 – Classificação de Sustmann de reacções 1,3-CD com base na interação das orbitais moleculares de fronteira. <sup>9, 19</sup> .....	11
Figura I.3 – Estrutura de monossacáridos comuns à constituição de glicoconjugados presentes na membrana celular de mamíferos. <sup>51</sup> .....	27
Figura I.4 – Ésteres glicosídicos naturais derivados de ácidos gordos, <b>74</b> e <b>75</b> , isolados de <i>Morinda citrifolia</i> . <sup>53a</sup> O éster ferúlico <b>76</b> desempenha um papel fundamental na biossíntese de lenhina. <sup>54</sup> O derivado de ácido <i>cis</i> -cinâmico <b>77</b> é um potente aleloquímico produzido por <i>Spiraea thunbergii</i> . <sup>52b</sup> .....	28
Figura I.5 – Terpenóides glicosilados. Monoterpenos isolados de <i>Lantana lilacia</i> ( <b>83</b> ), <i>Cunila spicata</i> ( <b>79</b> ), <i>Eucalyptus globulus</i> ( <b>80</b> ) e <i>Eucalyptus resinífera</i> ( <b>81</b> ). <sup>52a</sup> Carotenóides isolados de <i>Pseudomonas rhodos</i> ( <b>78</b> ) e <i>Straphylococcus áureos</i> ( <b>82</b> ). <sup>53b</sup> .....	29
Figura I.6 – Triterpenos glicosilados derivados de ácido oleanólico (designados saponinas) <b>84</b> e <b>85</b> isolados de <i>Aralia dasyphylla</i> e <i>Acanthopanax senicosus</i> , respectivamente. <sup>55</sup> O diterpeno glicosilado <b>86</b> , Stevioside, isolado a partir de <i>Stevia rebaudiana</i> é um adoçante popular na gastronomia japonesa, 300 vezes mais doce do que a sacarose. <sup>56</sup> .....	30
Figura I.7 – Glicósidos cardiotónicos naturais derivados de estrofantidina: cimarina, <b>87</b> , e convalatoxina, <b>88</b> . <sup>57</sup> .....	31
Figura I.8 – Estrutura química de D-xilose ( <b>89</b> ), D-xilopirranose ( <b>72</b> ) e estrutura geral do polímero natural xilano ( <b>90</b> ). <sup>61</sup> .....	32
Figura I.9 – Ésteres de D-xilopirranose com potencial aplicação terapêutica enquanto antivirais ( <b>92</b> e <b>94</b> ), antioxidantes ( <b>91</b> ) ou antiosteoclásticos ( <b>93</b> ), ou com potencial aplicação enquanto surfactante ( <b>95</b> ). <sup>58, 62</sup> .....	33
Figura I.10 – Estrutura química do dissacárido fucose- $\alpha$ (1 $\rightarrow$ 2)-galactose ( <b>96</b> ) e dos monossacáridos 2-desoxi-D-galactopirranose ( <b>97</b> ) e 2-desoxi-D-glucopirranose ( <b>98</b> ). <sup>66a</sup> .....	35

Figura I.11 – Sonda química utilizada na visualização <i>in vitro</i> de receptores de lectinas. Imagens obtidas por microscopia de fluorescência de células tratadas com a sonda <b>99</b> (A) ou biotina (B), adaptadas de Hsieh-Wilson <i>et al.</i> <sup>66a</sup> .....	35
Figura II.1 – Nitronas sintetizadas por Samedi <i>et al.</i> por irradiação de microondas com 250 W de potência e na ausência de solvente. <sup>88</sup> .....	50
Figura II.2 – Espectro de <sup>1</sup> H-RMN da mistura de estereoisômeros <b>133a</b> e <b>133b</b> , com expansão entre $\delta$ 3.05 e 5.35 ppm e detalhe de sinais relativos ao estereoisômero minoritário <b>133b</b> entre $\delta$ 3.30-3.90 e 4.72-5.00 ppm. Por integração dos sinais correspondentes aos prótons do anel heterocíclico da isoxazolidina verifica-se que a proporção entre estereoisômeros é de 1:0.07, o que corresponde a uma proporção relativa de 94:6. ....	58
Figura II.3 – Representação das constantes de acoplamento do anel de isoxazolidina <b>133a</b> e <b>133b</b> . As constantes de acoplamento $J_{3,4}$ e $J_{4,5}$ permitem determinar a configuração relativa entre os prótons do heterociclo e estabelecer a estereoquímica dos cicloadductos.....	59
Figura II.4 – Espectro de COSY dos estereoisômeros <b>133a</b> e <b>133b</b> com expansão entre $\delta$ 0.7 e 5.6 ppm. Estão assinalados na figura os acoplamentos vicinais $J_{3,4}$ , $J_{4,5}$ e $J_{5,Me}$ das isoxazolidinas <b>133a</b> (vermelho) e <b>133b</b> (azul).....	60
Figura II.5 – A correlação vicinal de Karplus estabelece uma relação empírica entre as constantes de acoplamento de prótons vicinais e o ângulo diedro ( $\phi$ ) entre as suas ligações. <sup>90</sup> .....	62
Figura II.6 – Espectro de NOESY da mistura de isômeros <b>133a</b> e <b>133b</b> . Assinalam-se as correlações espaciais relevantes para a análise da estereoquímica dos cicloadductos em estudo. ....	63
Figura II.7 – Auxiliares quirais sintetizados derivados de D-xilose. ....	75
Figura II.8 – Auxiliares quirais aplicados na indução assimétrica da 1,3-CD de <i>C</i> -fenil- <i>N</i> -metilnitrona a <i>trans</i> -crotonatos de glucopiranosilos, por Andrade <i>et al.</i> <sup>102</sup> .....	76
Figura II.9 – Espectro de <sup>1</sup> H-RMN da mistura de glicoconjugados <b>182a</b> e <b>182b</b> . A ampliação dos espectros permite determinar o rácio dos prótons relativos aos grupos metilo do anel de isoxazolidina, entre $\delta$ 1.2 e 1.6 ppm, e o próton H <sub>3</sub> da xilopirranose, entre $\delta$ 5.9 e 6.3 ppm.....	80
Figura II.10 – Espectro de <sup>1</sup> H-RMN da mistura de glicoconjugados <b>183</b> . A ampliação dos espectros permite determinar o rácio dos prótons H <sub>5</sub> e H <sub>3</sub> da isoxazolidina, entre $\delta$ 4.3 e 4.6 ppm e entre $\delta$ 5.0 e 5.3 ppm, respectivamente. ....	81
Figura II.11 – Relação 1,2- <i>trans</i> e 1,2- <i>cis</i> dos grupos substituintes dos anômeros <b>173<math>\beta</math></b> e <b>173<math>\alpha</math></b> da xilopirranose, respectivamente. ....	82

Figura II.12 – Doadores glicosídicos utilizados na glicosilação de ácidos carboxílicos: brometo de glicopiranosídeo ( <b>195</b> ), 1- <i>O</i> -(2-metoxi-piridil)- <i>D</i> -glucopiranosose ( <b>196</b> ), <sup>52b</sup> 2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzoíl-1- <i>O</i> -( <i>o</i> -hexin-benzoíl)- <i>D</i> -glucopiranosose ( <b>197</b> ) <sup>107</sup> e tricloroacetamidata de 2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -cloroacetil- <i>D</i> -glucopiranosilo( <b>198</b> ). <sup>54</sup> .....	85
Figura II.13 – Ácidos carboxílicos esterificados com 2,3,4-tri- <i>O</i> -benzoíl- $\alpha$ - <i>D</i> -xilopiranosilo ( <b>199</b> ): ácido <i>trans</i> -crotônico ( <b>200</b> ), ácido <i>trans</i> -cinâmico ( <b>201</b> ), ácido metacrílico ( <b>202</b> ), ácido 4-pentinóico ( <b>219</b> ), ácido <i>p</i> -coumárico ( <b>220</b> ), ácido cafeíco ( <b>221</b> ), ácido ferúlico ( <b>222</b> ), ácido sinápico ( <b>223</b> ), ácido ciclohexanóico ( <b>224</b> ), ácido octanóico ( <b>225</b> ), ácido láurico ( <b>226</b> ) e ácido esteárico ( <b>227</b> ).....	94
Figura II.14 – Ésteres de xilopiranosose sintetizados por esterificação de <b>199</b> com os ácidos carboxílicos <b>219</b> , <b>224</b> , <b>225</b> , <b>226</b> e <b>227</b> , em xileno, por irradiação de microondas em tubo fechado.....	96
Figura II.15 – Espectro de <sup>1</sup> H-RMN de <b>233</b> .....	98
Figura II.16 – Espectro de COSY de <b>233</b> .....	98
Figura II.17 – Espectro de <sup>13</sup> C-RMN de <b>233</b> .....	99
Figura II.18 – Espectro de HMQC de <b>233</b> .....	99
Figura II.19 – Configuração relativa dos prótons adjacentes, H <sub>1</sub> e H <sub>2</sub> , dos ésteres de xilopiranosose <b>215<math>\alpha</math></b> e <b>215<math>\beta</math></b> .....	100
Figura II.20 – Espectro <sup>1</sup> H-RMN de <b>215<math>\alpha</math></b> , com detalhe de expansão entre $\delta$ 3.60 e $\delta$ 6.40 ppm....	101
Figura II.21 – Espectro de <sup>1</sup> H-RMN de <b>215<math>\beta</math></b> , com detalhe de expansão entre $\delta$ 3.40 e $\delta$ 6.00 ppm.....	102
Figura II.22 – Espectro de COSY de <b>215<math>\beta</math></b> com expansão entre $\delta$ 3.40 e $\delta$ 7.20 ppm.....	103
Figura II.23 – Detalhe da sobreposição dos espectros de <sup>1</sup> H-RMN de <b>215<math>\alpha</math></b> e <b>215<math>\beta</math></b> .....	103
Figura II.24 – Espectro de <sup>13</sup> C-RMN de <b>215<math>\alpha</math></b> .....	104
Figura II.25 – Espectro de <sup>13</sup> C-RMN de <b>215<math>\beta</math></b> .....	105
Figura II.26 – Detalhe do espectro HMQC de <b>215<math>\beta</math></b> com expansão entre $\delta$ 3.40 e $\delta$ 5.40 ppm. ....	105
Figura II.27 - Espectro de <sup>1</sup> H-RMN de <b>253</b> , com detalhe entre $\delta$ 4.00 e $\delta$ 4.80 ppm.....	112
Figura II.28 - Detalhe do espectro de HMQC de <b>253</b> com expansão entre $\delta$ 3.00 e $\delta$ 4.80 ppm.....	112
Figura II.29 – Espectro de <sup>1</sup> H-RMN de <b>255</b> . Detalhe de expansão entre $\delta$ 4.90 e $\delta$ 5.65 ppm.....	114
Figura II.30 – Espectro de <sup>1</sup> H-RMN de <b>258</b> . Detalhe de expansão entre $\delta$ 4.20 e $\delta$ 5.70 ppm.....	117
Figura II.31 – Espectro de <sup>1</sup> H-RMN de <b>272</b> . Detalhe de expansão entre $\delta$ 4.55 e $\delta$ 6.30 ppm.....	121
Figura II.32 – Espectro de <sup>1</sup> H-RMN de <b>273</b> . Detalhe de expansão entre $\delta$ 3.68 e $\delta$ 4.15 ppm.....	121
Figura II.33 – Espectro de HMQC de <b>272</b> .....	122
Figura II.34 – Espectro de HMQC de <b>273</b> .....	122
Figura II.35 – Espectro de <sup>1</sup> H-RMN de <b>282</b> . Detalhe de expansão entre $\delta$ 3.80 e $\delta$ 4.90 ppm.....	130

Figura II.36 – Espectro de $^{13}\text{C}$ -RMN de <b>282</b> .....	130
Figura II.37 – Espectro de COSY de <b>282</b> .....	131
Figura II.38 – Detalhe do espectro de HMQC de <b>282</b> .....	131
Figura II.39 – Espectro de $^1\text{H}$ -RMN de <b>284</b> . Detalhe de expansão entre $\delta$ 5.05 e $\delta$ 5.75 ppm. ....	133
Figura II.40 – Espectro de $^{13}\text{C}$ -RMN de <b>284</b> .....	134
Figura II.41 – Espectro de COSY de <b>284</b> .....	134
Figura II.42 – Espectro de HMQC de <b>284</b> . ....	135
Figura II.43 – Espectro de NOESY de <b>284</b> . ....	136
Figura III.1 – <i>N-terc</i> -butilnitronas sintetizadas por irradiação de microondas e na ausência de solvente. ....	141

# Índice de tabelas

Tabela I.1. – Parâmetros de activação da reacção de 1,3-CD entre <i>C,N</i> -difetilnitrona ( <b>14</b> ) e dimetilfumarato em vários solventes a 60-70 °C (valores em kJ.mol <sup>-1</sup> ). <sup>31</sup> .....	15
Tabela I.2 – Sumário comparativo de tempos reaccionais e rendimentos de 1,3-CD de nitronas por aquecimento com microondas ou aquecimento convencional (condução térmica). .....	18
Tabela II.1 – Resultados experimentais obtidos para a síntese de <i>C,N</i> -diarilnitronas por redução de nitrobenzeno e nitrotolueno seguida de condensação a aldeídos aromáticos e heteroaromáticos. ....	44
Tabela II.2 – Síntese de <i>C</i> -aril- <i>N</i> -metil e <i>C</i> -aril- <i>N-terc</i> -butilnitronas por irradiação de microondas na ausência de solvente. Descrição dos tempos de reacção e potência de microondas aplicada. ....	45
Tabela II.3 – Desvio químico ( $\delta$ , em ppm, referência TMS) de H $\alpha$ obtido, em função dos grupos substituintes das nitronas sintetizadas. ....	47
Tabela II.4 – Desvio químico obtido ( $\delta$ , em ppm, referência TMS) de <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C de grupos alquílicos substituintes no átomo de azoto da nitrona. ....	48
Tabela II.5 – Comparação dos métodos de moagem e de aquecimento por irradiação de microondas na síntese de <i>C</i> -fenil- <i>N</i> -metilnitrona ( <b>8</b> ). ....	49
Tabela II.6 – Resultados experimentais de 1,3-CD de <i>C,N</i> -diaril e <i>C</i> -aril- <i>N</i> -metilnitronas a <i>trans</i> -crotonato de etilo sob irradiação de microondas e na ausência de solvente. A proporção entre produtos <i>endo:exo</i> foi determinada por <sup>1</sup> H-RMN, por integração de sinais característicos da isoxazolidina. ....	53
Tabela II.7 – Resultados experimentais de 1,3-CD de <i>N-terc</i> -butilnitronas a <i>trans</i> -crotonato de etilo sob irradiação de microondas na ausência de solvente. Optimização da potência de irradiação e de tempos reaccionais. ....	56
Tabela II.8 – Constantes de acoplamento vicinais $J_{3,4}$ e $J_{4,5}$ (Hz) dos prótons do anel heterocíclico de isoxazolidina. As constantes de acoplamento, determinadas por análise do espectro de <sup>1</sup> H-RMN da mistura de estereoisómeros 3,4- <i>trans</i> -4,5- <i>trans</i> e 3,4- <i>cis</i> -4,5- <i>trans</i> , permitem estabelecer a estereoquímica dos cicloadductos. ....	61
Tabela II.9 – Rácio entre estereoisómeros <i>endo:exo</i> obtidos por reacção de 1,3-CD de nitronas a <i>trans</i> -crotonato de etilo, com aquecimento por irradiação de microondas e na ausência de solvente. ....	68

Tabela II.10 – Análise comparativa de métodos descritos na literatura para a 1,3-CD de nitronas a alcenos, entre 2005 e 2012. ....	73
Tabela II.11 – Derivados de D-glucopiranosose enquanto auxiliares quirais da reacção de cicloadição [4+2] de butadieno e metacroleína em meio aquoso. <sup>103</sup> .....	83
Tabela II.12 – Resultados descritos por Barros <i>et al.</i> na esterificação de ácidos carboxílicos $\alpha,\beta$ -insaturados com brometo de 2,3,4-tri- <i>O</i> -benzoíl- $\alpha$ -D-xilopiranosilo ( <b>199</b> ) por irradiação de microondas. <sup>64</sup> .....	87
Tabela II.13 – Esterificação de ácidos carboxílicos $\alpha,\beta$ -insaturados com brometo de 2,3,4-tri- <i>O</i> -benzoíl- $\alpha$ -D-xilopiranosilo ( <b>199</b> ) por irradiação de microondas em sistema fechado, num reactor com leitura de pressão e sonda interna de controlo de temperatura. ....	89
Tabela II.14 – Comparação de resultados de esterificação de ácidos carboxílicos $\alpha,\beta$ -insaturados com 2,3,4-tri- <i>O</i> -benzoíl- $\alpha$ -D-xilopiranosilo ( <b>199</b> ) em diferentes condições de irradiação de microondas durante 5 minutos. Os resultados experimentais obtidos, utilizando reactor com sonda interna de temperatura e leitura de pressão, são comparados com os dados descritos na literatura <sup>64</sup> obtidos em sistema aberto (xileno) e em tubo de vidro fechado (H <sub>2</sub> O:acetona 1:1). ....	90
Tabela II.15 – Esterificação de ácido <i>trans</i> -crotónico ( <b>200</b> ) e ácido <i>trans</i> -cinâmico ( <b>201</b> ) com 2,3,4-tri- <i>O</i> -acetil- $\alpha$ -D-xilopiranosilo ( <b>212</b> ) e 2,3,4-tri- <i>O</i> -pivaloil- $\alpha$ -D-xilopiranosilo ( <b>214</b> ) por irradiação de microondas em sistema fechado, em reactor com leitura de pressão e sonda interna de controlo de temperatura. ....	93
Tabela II.16 – Glicosilação dos ácidos <b>219</b> a <b>227</b> com 2,3,4-tri- <i>O</i> -benzoíl- $\alpha$ -D-xilopiranosilo ( <b>199</b> ) por irradiação de microondas em tubo de vidro fechado. ....	95
Tabela II.17 – Resultados obtidos por tentativa de esterificação de ácidos hidroxicinâmicos com <b>199</b> em DMF/xileno. A reacção conduziu à formação do produto de eliminação <b>233</b> . ....	97
Tabela II.18 – Constantes de acoplamento vicinais ( $J_{1,2}$ ) do protão anomérico e desvios químicos dos sinais relativos ao protão e carbono anoméricos dos ésteres de xilopiranosose sintetizados. As constantes de acoplamento, calculadas em Hz, foram determinadas por análise do espectro de <sup>1</sup> H-RMN. ....	106
Tabela II.19 – Desprotecção regioselectiva de grupos sililo por TBAF em THF. ....	115
Tabela II.20 – Desprotecção regioselectiva de grupos sililo, por TBAF em THF. ....	120
Tabela II.21 – Desprotecção regioselectiva de grupos sililo, por iodo em metanol. ....	124
Tabela II.22 – Desprotecção regioselectiva de grupos sililo, por hidrogenólise com catálise de paládio (0.1 equiv.) em carvão activo. ....	126
Tabela II.23 – Síntese de resultados obtidos por desprotecção de grupos sililo. ....	128

Tabela III.1 – Comparação entre método de cicloadição 1,3-dipolar de <i>C</i> -fenil- <i>N</i> - <i>tert</i> -butilnitrona ( <b>1</b> , PBN) e <i>trans</i> -crotonato de etilo ( <b>130</b> ) por refluxo de tolueno e por irradiação de microondas na ausência de solvente. ....	142
Tabela III.2 – Aplicação de auxiliares quirais na cicloadição 1,3-dipolar de <i>C,N</i> -difetilnitrona ( <b>14</b> ) a <i>trans</i> -crotonato de xilopiranosilos. ....	143
Tabela IV.1 – Síntese de 2,3,4,5-tetra- <i>O</i> -acetil-1-(etan-1,2-ditio)- <i>D</i> -galactose ( <b>258</b> ) por desprotecção selectiva de grupos silano. ....	221
Tabela IV.2 – Síntese de 2,3,4,5-tetra- <i>O</i> -benzoil-1-(etan-1,2-ditio)- <i>D</i> -galactose ( <b>272</b> ) por desprotecção selectiva de grupos silano. ....	223
Tabela IV.3 – Síntese de 2,3,4,5-tetra- <i>O</i> -benzil-1-(etan-1,2-ditio)- <i>D</i> -galactose ( <b>273</b> ) por desprotecção selectiva de grupos silano. ....	225



# Índice de esquemas

Esquema I.1 – Principais estratégias de síntese de nitronas. <sup>10</sup> .....	6
Esquema I.2 – Exemplos de transformações químicas de nitronas em síntese orgânica. <sup>10</sup> .....	7
Esquema I.3 – Representação de 1,3-CD de uma nitrona (dipolo) e um alceno (dipolarófilo) com a formação de 2 regioisómeros e até 3 novos centros quirais, num total de 16 estereoisómeros possíveis. ....	10
Esquema I.4 – Mecanismos propostos de 1,3-CD: modelo concertado proposto por Huisgen, e modelo radicalar proposto por Firestone. A 1,3-CD de óxido de benzonitrilo ( <b>5</b> ) com <i>trans</i> -1,2-dideutero-eteno ( <b>6</b> ) corroborou a proposta de mecanismo concertado. <sup>19</sup> .....	10
Esquema I.5 – Efeito electrónico de grupos substituintes do dipolarófilo na regioselectividade de 1,3-CD de nitronas a alcenos. <sup>24</sup> .....	12
Esquema I.6 – Estereoisómeros formados por 1,3-CD de <i>C,N</i> -difenilnitrona ( <b>14</b> ) e <i>trans</i> -crotonato de metilo ( <b>13</b> ). Representação (a verde) das interacções de orbitais secundárias entre as orbitais do átomo de azoto do dipolo e do grupo carbonilo do dipolarófilo. <sup>24</sup> .....	13
Esquema I.7 – Efeito de solvente na velocidade de reacção de 1,3-CD de <i>C,N</i> -difenilnitrona ( <b>14</b> ) e olefinas monossobstituídas ( <b>9</b> , <b>16</b> e <b>17</b> ). <sup>32</sup> .....	16
Esquema I.8 – Síntese de <b>22</b> via 1,3-CD intramolecular por catálise de surfactantes em meio aquoso. <sup>33b</sup> .....	16
Esquema I.9 – Síntese regioselectiva de isoxazolidinas em meio aquoso, usando SDS e sacarose como catalisadores. <sup>33b</sup> .....	17
Esquema I.10 – 1,3-CD intramolecular em líquidos iónicos. A utilização do líquido iónico quiral <b>28</b> promove a estereoselectividade da reacção. <sup>34a</sup> .....	17
Esquema I.11 – Estudo de 1,3-CD de <i>C</i> -fenil- <i>N</i> -metilnitrona ( <b>8</b> ) e fluoreto alílico ( <b>30</b> ) com catálise de ácidos de Lewis em solução e na ausência de solvente. <sup>41</sup> .....	19
Esquema I.12 – 1,3-CD de <i>C</i> -fenil- <i>N</i> -metilnitrona ( <b>8</b> ) e derivado vinílico de uracilo ( <b>32</b> ) sob irradiação de microondas, na ausência de solvente. <sup>42a</sup> .....	19
Esquema I.13 – Estratégia assimétrica de 1,3-CD. A síntese de nitronas quirais derivadas de 1-( <i>S</i> )-feniletilamina permite a cicloadição estereoselectiva a alcenos. <sup>19</sup> .....	20
Esquema I.14 – Efeito do auxiliar quiral 1-( <i>S</i> )-feniletilo na 1,3-CD de nitronas derivadas de ácido aspártico ( <b>39</b> e <b>40</b> ) a éteres vinílicos ( <b>41</b> e <b>42</b> ). <sup>30c</sup> .....	21

Esquema I.15 – Estratégia de Vasella <i>et al.</i> de 1,3-CD assimétrica utilizando derivado de manose como auxiliar quiral. Esta estratégia permite a cicloadição estereosseletiva da nitrona <b>44</b> ao alceno <b>45</b> . <sup>43</sup> .....	21
Esquema I.16 – 1,3-CD assimétrica da nitrona <b>48</b> com acetato de vinilo ( <b>17</b> ) utilizando (–)-mentol ( <b>49</b> ) como auxiliar quiral. <sup>44</sup> .....	22
Esquema I.17 – Borneol enquanto auxiliar quiral de 1,3-CD de derivados vinílicos de bases azotadas (B). Na cicloadição da nitrona ao alceno <b>55</b> , a reacção ocorre com formação de um único estereoisómero. <sup>30c</sup> .....	23
Esquema I.18 – Estratégia de indução quiral na reacção de 1,3-CD utilizando (–)-mentol como auxiliar quiral. <sup>19</sup> .....	23
Esquema I.19 – 1,3-CD assimétrica de nitrona <b>59</b> a derivados de acrilato, <b>60</b> a <b>63</b> . Vários auxiliares quirais foram testados por forma a controlar a estereosseletividade da reacção. Apenas o auxiliar quiral <b>63</b> promoveu o controlo esteroquímico da reacção. <sup>45</sup> .....	24
Esquema I.20 – Esquema adaptado de Yarema <i>et al.</i> representando a complexidade da maquinaria proteica envolvida na biossíntese de oligossacáridos constituintes da superfície da membrana celular, conjugados a lípidos e proteínas. A glicosilação utiliza monossacáridos comuns na construção de estruturas complexas com elevada diversidade estrutural e funcional. <sup>47</sup> .....	26
Esquema I.21 – Estratégia de visualização de glicoproteínas da membrana celular. 1) as células são alimentadas por análogos sintéticos de L-fucose funcionalizados por um grupo azida ( <b>100</b> ) ou um grupo alcino ( <b>101</b> ); 2) estes análogos são incorporados na síntese de oligossacáridos ao nível do complexo de Golgi e posteriormente utilizados como substratos na glicosilação de proteínas membranares; 3) as proteínas são marcadas por reacções “click”, com sondas fluorescentes, <b>102</b> ou <b>103</b> . <sup>67-68</sup> .....	37
Esquema II.1 – Proposta de mecanismo para a condensação de <i>N</i> -hidroxilamina e benzaldeído, <b>125</b> , proposta por Brighente <i>et al.</i> e Yunes <i>et al.</i> A cinética da reacção é dependente de um passo lento de desidratação. <sup>69</sup> .....	41
Esquema II.2 – Síntese de <i>C,N</i> -diarilnitronas por irradiação de microondas sem solvente, descrita por Miranda <i>et al.</i> <sup>87</sup> .....	49
Esquema II.3 – Esquema geral de 1,3-CD de nitronas a <i>trans</i> -crotonato de etilo, <b>130</b> . A reacção foi efectuada com aquecimento por irradiação de microondas na ausência de solvente e deu origem a uma mistura de quatro estereoisómeros. ....	51

Esquema II.4 – Regioisómeros possíveis por reacção 1,3-CD de nitronas a <i>trans</i> -crotonato de etilo. Não se observou a formação do regioisómero 4-metil-5-carboetoxi-isoxazolidina por <sup>1</sup> H-RMN, o que sugere a regioselectividade da reacção.....	52
Esquema II.5 – Esquema geral de 1,3-CD de <i>C</i> - <i>aryl-N-terc</i> -butilnitronas a <i>trans</i> -crotonato de etilo, <b>130</b> . A reacção foi efectuada com aquecimento por irradiação de microondas na ausência de solvente e deu origem a uma mistura de dois enantiómeros. ....	52
Esquema II.6 – Análise dos produtos formados por 1,3-CD de <i>C,N</i> -difetilnitrona ( <b>14</b> ) a <i>trans</i> -crotonato de etilo ( <b>130</b> ) com base nos estados de transição do mecanismo concertado de cicloadição. O estado de transição <i>endo</i> dá origem a dois enantiómeros 3,4- <i>trans</i> -4,5- <i>trans</i> , <b>131a</b> . O estado de transição <i>exo</i> origina dois enantiómeros 3,4- <i>cis</i> -4,5- <i>trans</i> , <b>131b</b> . ....	54
Esquema II.7 – Proposta de representação dos estados de transição <i>endo</i> e <i>exo</i> da reacção 1,3-CD de <b>1</b> e <i>trans</i> -crotonato de etilo ( <b>130</b> ). O estado de transição <i>exo</i> é desfavorecido por impedimento estereoquímico entre o grupo <i>terc</i> -butilo do átomo de azoto da nitrona e o grupo metilo do dipolarófilo. ....	57
Esquema II.8 – Diagrama de energias (kcal.mol <sup>-1</sup> ) de 1,3-CD de <i>C,N</i> -difetilnitrona ( <b>14</b> ) e <i>trans</i> -crotonato de metilo ( <b>13</b> ). Os estados de transição A* e B* correspondem aos ataques <i>exo</i> e <i>endo</i> na síntese do regioisómero 4-metil-5-carbometoxi-isoxazolidina enquanto C* e D* correspondem aos ataques <i>endo</i> e <i>exo</i> na síntese de 4-carbometoxi-5-metil-isoxazolidina. <sup>91</sup> .....	65
Esquema II.9 – Proposta de Magnuson e Pranata para o efeito electrónico de grupos substituintes do dipolarófilo na regioselectividade de 1,3-CD de nitronas a alcenos. <sup>92</sup> .....	66
Esquema II.10 – Regioselectividade de 1,3-CD de <i>C</i> -3-pirimidil- <i>N</i> -fenilnitrona ( <b>108</b> ) a derivados monossubstituídos de etileno por grupos electroattractores [-CN ( <b>9</b> ), -CO <sub>2</sub> Me ( <b>45</b> ), -CO <sub>2</sub> Et ( <b>130</b> )] e electrodoadores [-OEt ( <b>41</b> )]. <sup>93b</sup> .....	66
Esquema II.11 – Regioselectividade de 1,3-CD de <i>C</i> -3-indolil- <i>N</i> -fenilnitrona ( <b>159</b> ) a alcenos conjugados com substituintes electroattractores. <sup>93a</sup> .....	67
Esquema II.12 – Reacção 1,3-CD de <i>C</i> - <i>aryl-N</i> -metilnitronas a metacroleína ( <b>168</b> ) em diclorometano, à temperatura ambiente, durante 72 horas. <sup>95a</sup> .....	70
Esquema II.13 – 1,3-CD de <i>C</i> - <i>aryl-N</i> -metilnitronas a <i>N</i> -metilmaleimida ( <b>169</b> ) em refluxo de benzeno durante 6 a 12 horas. <sup>95b, 96</sup> .....	71
Esquema II.14 – 1,3-CD de <i>C-p</i> -trifluorometil- <i>N</i> -metilnitrona ( <b>170</b> ) a dipolarófilos vinílicos. <sup>95a</sup> .....	71
Esquema II.15 – Auxiliares quirais aplicados na indução assimétrica de 1,3-CD de nitronas a alcenos. <sup>45, 100</sup> .....	74
Esquema II.16 – 1,3-CD de <i>C,N</i> -difetilnitrona a <i>trans</i> -crotonatos de glucopiranosilos <b>178</b> e <b>179</b> . A reacção ocorre com estereoselectividade semelhante à obtida por cicloadição de	

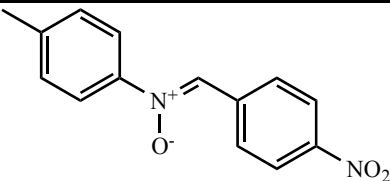
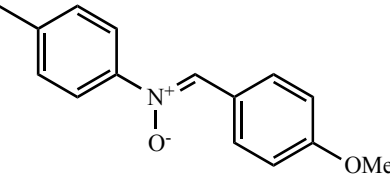
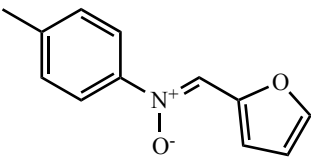
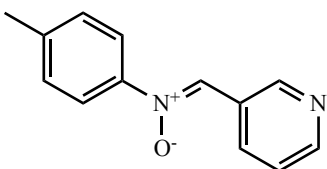
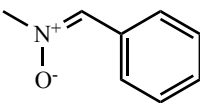
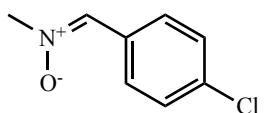
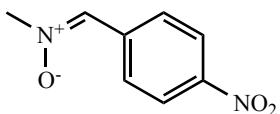
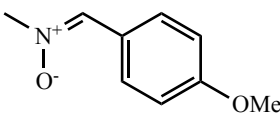
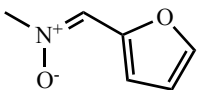
<i>C,N</i> -difenilnitrona a <i>trans</i> -crotonato de etilo, provando a ineficácia do glúcido na indução quiral da reacção de cicloadição. <sup>102</sup> .....	77
Esquema II.17 – 1,3-CD de <i>C,N</i> -difenilnitrona a ésteres <i>trans</i> -crotonatos de xilopiranosilos <b>173β</b> e <b>173α</b> . A reacção é estereosselectiva na cicloadição do anómero α. ....	78
Esquema II.18 – Estratégia de indução assimétrica de Ozaki e Akiyama utilizando derivados de inositol enquanto auxiliares quirais na reacção 1,3-CD de óxidos de nitrilo a acrilatos de inositol. <sup>105</sup> .....	84
Esquema II.19 – Esterificação de ácidos carboxílicos α,β-insaturados [ácido <i>trans</i> -crotónico ( <b>200</b> ), ácido <i>trans</i> -cinâmico ( <b>201</b> ) e ácido metacrílico ( <b>202</b> )] com brometo de 2,3,4-tri- <i>O</i> -benzoíl-α-D-xilopiranosilo ( <b>199</b> ) por irradiação de microondas. O método foi aplicado em solvente orgânico (xileno) e em meio aquoso (H <sub>2</sub> O:acetona 1:1). <sup>64</sup> .....	86
Esquema II.20 – Glicosilação de ácido deoxicólico ( <b>205</b> ) com 2,3,4-tri- <i>O</i> -benzoíl-α-D-xilopiranosilo ( <b>199</b> ) em meio aquoso, por irradiação de microondas. <sup>64</sup> .....	87
Esquema II.21 – Síntese de 2,3,4-tri- <i>O</i> -benzoíl-α-D-xilopiranosilo ( <b>199</b> ) a partir de D-xilose, por perbenzoílação seguida de bromação em meio ácido. ....	88
Esquema II.22 – Proposta de mecanismo do efeito de participação de grupo vizinho na reacção de esterificação de 2,3,4-tri- <i>O</i> -benzoíl-α-D-xilopiranosilo ( <b>199</b> ) com carboxilato, RCO <sub>2</sub> <sup>-</sup> . ....	91
Esquema II.23 – Estudo do efeito de participação de grupo vizinho na reacção de glicosilação anomérica. Crich <i>et al.</i> detectou por <sup>13</sup> C-RMN a formação do intermediário cíclico <b>209</b> na síntese do orto-éster <b>210</b> . <sup>112</sup> .....	91
Esquema II.24 – Síntese de brometo de 2,3,4-tri- <i>O</i> -acetil-α-D-xilopiranosilo ( <b>212</b> ) e de brometo de 2,3,4-tri- <i>O</i> -pivaloil-α-D-xilopiranosilo ( <b>214</b> ) a partir de D-xilose. ....	92
Esquema II.25 – Estratégia de síntese de L-fucopiranosose ( <b>68</b> ) a partir de D-(+)-galactopiranosose ( <b>66</b> ), proposta por Flowers <i>et al.</i> <sup>117</sup> .....	108
Esquema II.26 – Estratégia de síntese de L-fucopiranosilo <b>239</b> a partir de D-(+)-galactopiranosose ( <b>66</b> ), proposta por Vogel <i>et al.</i> <sup>116b</sup> .....	108
Esquema II.27 – Estratégia de síntese de L-fucopiranosose ( <b>68</b> ) a partir do ditioacetal <b>240</b> derivado de D-(+)-galactopiranosose, proposta por Roy <i>et al.</i> <sup>119</sup> .....	109
Esquema II.28 – Estratégia de síntese de L-fucopiranosilo <b>248</b> a partir do ditioacetal <b>240</b> derivado de D-(+)-galactopiranosose, proposta por Maeda <i>et al.</i> <sup>120</sup> .....	109
Esquema II.29 – Análise restrossintética de análogos de L-fucopiranosose a partir de D-galactopiranosose, <b>66</b> . ....	110
Esquema II.30 – Síntese de derivados etan-1,2-ditioacetais, <b>252-254</b> , de hexoses comuns, <b>65-67</b> , por reacção com etan-1,2-ditiol em meio ácido. <sup>121</sup> .....	111

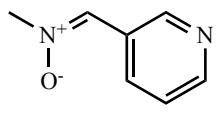
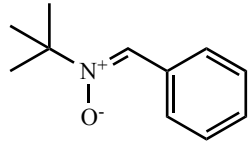
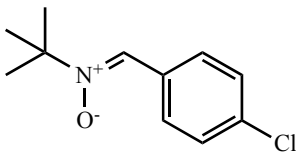
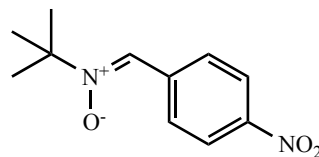
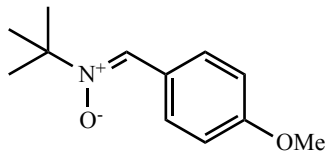
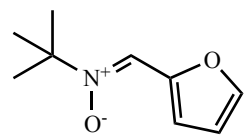
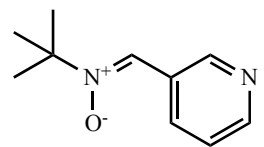
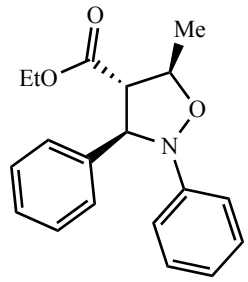
Esquema II.31 – Derivatização regioselectiva do álcool primário de <b>253</b> com grupos sililo TBDMS e TBDPS, seguida de acetilação de grupos hidroxilos secundários.....	113
Esquema II.32 – Estudo de desprotecção de grupo TBDMS do derivado de furanose <b>259</b> por TBAF em THF, por Migaud <i>et al.</i> <sup>123a</sup> .....	116
Esquema II.33 – Derivatização regioselectiva do álcool primário de <b>253</b> com grupos sililo TBDMS e TBDPS, seguida de benzoilação de grupos hidroxilo secundários. ....	118
Esquema II.34 – Derivatização regioselectiva do álcool primário de <b>253</b> com grupos sililo, TBDMS e TBDPS, seguida de benzilação de grupos hidroxilos secundários.....	119
Esquema II.35 – Desprotecção selectiva de TBDMS por catálise de iodo em refluxo de metanol, descrita por Barros <i>et al.</i> <sup>125</sup> .....	123
Esquema II.36 – Efeito estereoquímico na velocidade de desprotecção regioselectiva de grupo TBDMS por hidrogenólise com catálise de paládio em carvão activo. <sup>128</sup> .....	127
Esquema II.37 – Oxidação de Swern de álcoois primários a aldeídos. ....	129
Esquema II.38 – Desprotecção selectiva de éteres benzílicos por hidrogenação catalítica com catálise de ácido metanossulfónico, seguida de acetilação, na síntese do derivado de L-fucopiranosose <b>284</b> . ....	132
Esquema II.39 – Esquema global de síntese de análogo de L-fucopiranosose <b>284</b> , a partir de D-galactopiranosose ( <b>66</b> ), com rendimento global de 40%. ....	137
Esquema III.1 – Método de glicosilação de ácidos carboxílicos com brometo de 2,3,4-tri- <i>O</i> -benzoíl-D-xilopiranosilo ( <b>199</b> ) por irradiação de microondas. ....	143
Esquema III.2 – Glicoconjugados sintetizados por glicosilação de ácidos carboxílicos com 2,3,4-tri- <i>O</i> -benzoíl-D-xilopiranosilo ( <b>199</b> ) por irradiação de microondas.....	144
Esquema III.3 – O síntão equivalente de análogos de L-fucose <b>284</b> é sintetizado a partir de D-galactopiranosose ( <b>66</b> ), em seis passos reaccionais, com rendimento global de 40%. ....	145

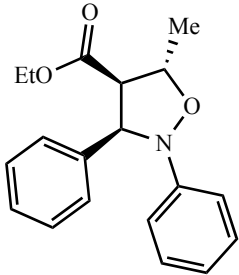
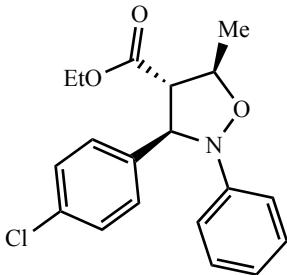
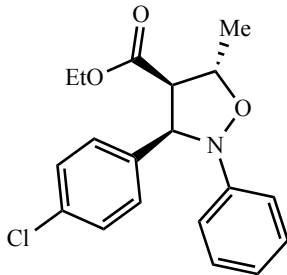
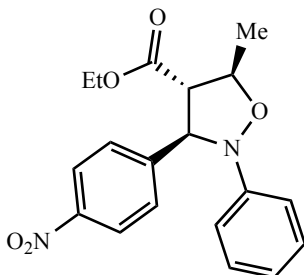
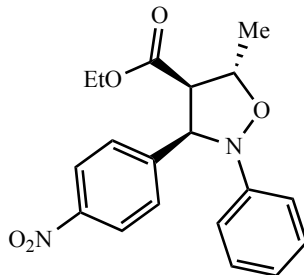


# Índice de estruturas

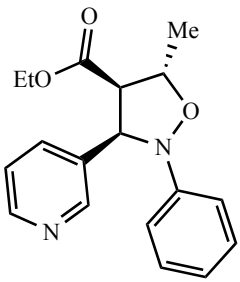
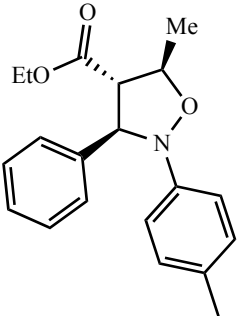
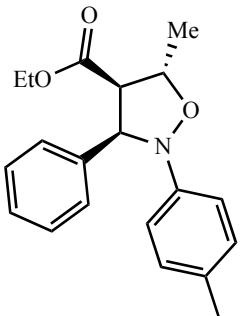
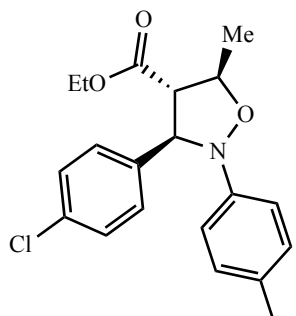
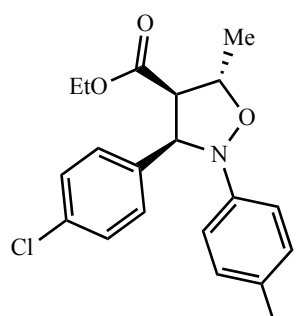
Produto	Estrutura	Nome	Exp.	Pág.
14		<i>C,N</i> -difenilnitrona	IV.2.1.1	151
104		<i>C-p</i> -clorofenil- <i>N</i> -fenilnitrona	IV.2.1.2	152
105		<i>C-p</i> -nitrofenil- <i>N</i> -fenilnitrona	IV.2.1.3	152
106		<i>C-p</i> -metoxifenil- <i>N</i> -fenilnitrona	IV.2.1.4	152
107		<i>C-2</i> -furil- <i>N</i> -fenilnitrona	IV.2.1.5	153
108		<i>C-3</i> -piridil- <i>N</i> -fenilnitrona	IV.2.1.6	153
109		<i>C</i> -fenil- <i>N</i> -toluilnitrona	IV.2.1.7	154
110		<i>C-p</i> -clorofenil- <i>N</i> -toluilnitrona	IV.2.1.8	154

Produto	Estrutura	Nome	Exp.	Pág.
111		<i>C-p</i> -nitrofenil- <i>N</i> -toluilnitrona	IV.2.1.9	154
112		<i>C-p</i> -metoxifenil- <i>N</i> -toluilnitrona	IV.2.1.10	155
113		<i>C</i> -2-furil- <i>N</i> -toluilnitrona	IV.2.1.11	155
114		<i>C</i> -3-piridil- <i>N</i> -toluilnitrona	IV.2.1.12	156
8		<i>C</i> -fenil- <i>N</i> -metilnitrona	IV.2.2.1	157
115		<i>C-p</i> -clorofenil- <i>N</i> -metilnitrona	IV.2.2.2	157
116		<i>C-p</i> -nitrofenil- <i>N</i> -metilnitrona	IV.2.2.3	157
117		<i>C-p</i> -metoxifenil- <i>N</i> -metilnitrona	IV.2.2.4	158
118		<i>C</i> -2-furil- <i>N</i> -metilnitrona	IV.2.2.5	158

Produto	Estrutura	Nome	Exp.	Pág.
119		C-3-piridil- <i>N</i> -metilnitrona	IV.2.2.6	159
1		C-fenil- <i>N-tert</i> -butilnitrona	IV.2.2.7	159
120		C- <i>p</i> -clorofenil- <i>N-tert</i> -butilnitrona	IV.2.2.8	159
121		C- <i>p</i> -nitrofenil- <i>N-tert</i> -butilnitrona	IV.2.2.9	160
122		C- <i>p</i> -metoxifenil- <i>N-tert</i> -butilnitrona	IV.2.2.10	160
123		C-2-furil- <i>N-tert</i> -butilnitrona	IV.2.2.11	161
124		C-3-piridil- <i>N-tert</i> -butilnitrona	IV.2.2.12	161
131a		3 <i>RS</i> -(3 <i>R</i> *,4 <i>S</i> *,5 <i>R</i> *)-2,3-difenil-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina	IV.3.1.1	162

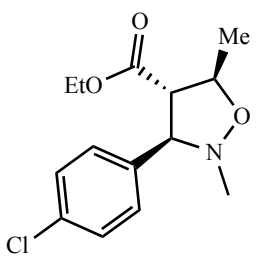
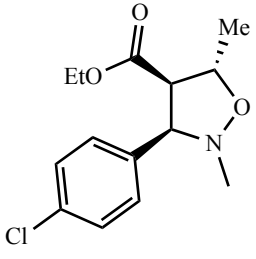
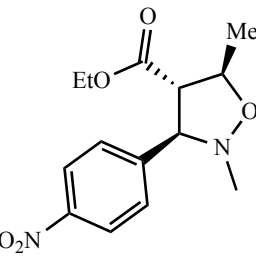
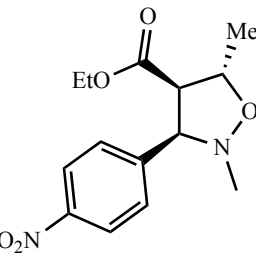
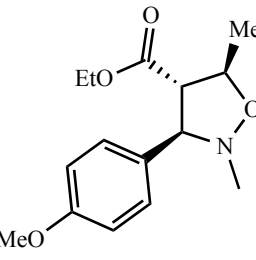
Produto	Estrutura	Nome	Exp.	Pág.
131b		3RS-(3R*,4R*,5S*)-2,3-difenil-4-carboetoxi-5-metiloxazolidina	IV.3.1.1	162
132a		3RS-(3R*,4S*,5R*)-2-fenil-3-(p-clorofenil)-4-carboetoxi-5-metiloxazolidina	IV.3.1.2	163
132b		3RS-(3R*,4R*,5S*)-2-fenil-3-(p-clorofenil)-4-carboetoxi-5-metiloxazolidina	IV.3.1.2	163
133a		3RS-(3R*,4S*,5R*)-2-fenil-3-(p-nitrofenil)-4-carboetoxi-5-metiloxazolidina	IV.3.1.3	164
133b		3RS-(3R*,4R*,5S*)-2-fenil-3-(p-nitrofenil)-4-carboetoxi-5-metiloxazolidina	IV.3.1.3	164

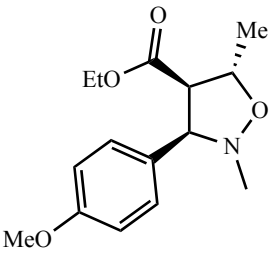
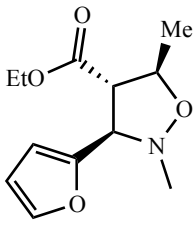
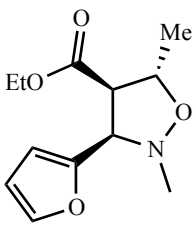
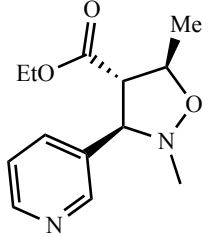
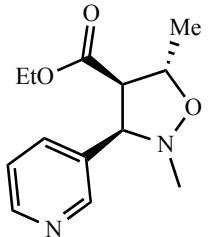
Produto	Estrutura	Nome	Exp.	Pág.
134a		3RS-(3R*,4S*,5R*)-2-fenil-3-( <i>p</i> -metoxifenil)-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina	IV.3.1.4	164
134b		3RS-(3R*,4R*,5S*)-2-fenil-3-( <i>p</i> -metoxifenil)-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina	IV.3.1.4	164
135a		3RS-(3R*,4S*,5R*)-2-fenil-3-(2-furil)-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina	IV.3.1.5	165
135b		3RS-(3R*,4R*,5S*)-2-fenil-3-(2-furil)-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina	IV.3.1.5	165
136a		3RS-(3R*,4S*,5R*)-2-fenil-3-(3-piridil)-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina	IV.3.1.6	166

Produto	Estrutura	Nome	Exp.	Pág.
136b		3RS-(3R*,4R*,5S*)-2-fenil-3-(3-piridil)-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina	IV.3.1.6	166
137a		3RS-(3R*,4S*,5R*)-2-toluil-3-fenil-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina	IV.3.1.7	167
137b		3RS-(3R*,4R*,5S*)-2-toluil-3-fenil-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina	IV.3.1.7	167
138a		3RS-(3R*,4S*,5R*)-2-toluil-3-(p-clorofenil)-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina	IV.3.1.8	168
138b		3RS-(3R*,4R*,5S*)-2-toluil-3-(p-clorofenil)-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina	IV.3.1.8	168

Produto	Estrutura	Nome	Exp.	Pág.
139a		3RS-(3R*,4S*,5R*)-2-toluil-3-( <i>p</i> -nitrofenil)-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina	IV.3.1.9	169
139b		3RS-(3R*,4R*,5S*)-2-toluil-3-( <i>p</i> -nitrofenil)-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina	IV.3.1.9	169
140a		3RS-(3R*,4S*,5R*)-2-toluil-3-( <i>p</i> -metoxifenil)-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina	IV.3.1.10	170
140b		3RS-(3R*,4R*,5S*)-2-toluil-3-( <i>p</i> -metoxifenil)-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina	IV.3.1.10	170
141a		3RS-(3R*,4S*,5R*)-2-toluil-3-(2-furil)-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina	IV.3.1.11	171

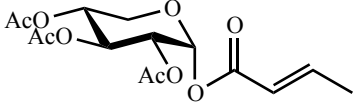
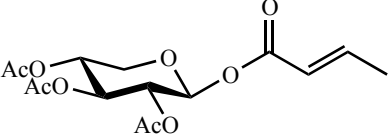
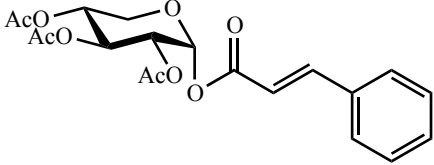
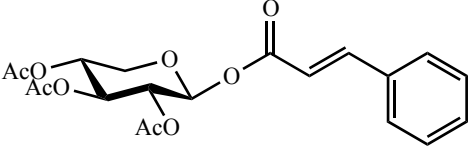
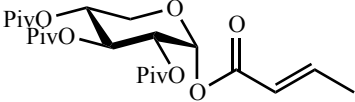
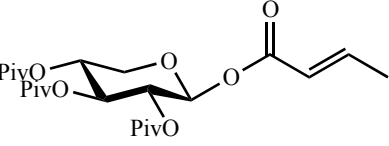
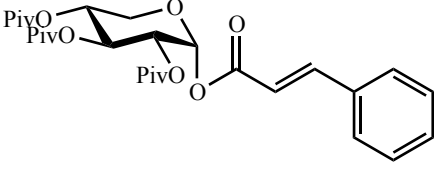
Produto	Estrutura	Nome	Exp.	Pág.
141b		3RS-(3R*,4R*,5S*)-2-toluil-3-(2-furil)-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina	IV.3.1.11	171
142a		3RS-(3R*,4S*,5R*)-2-toluil-3-(3-piridil)-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina	IV.3.1.12	172
142b		3RS-(3R*,4R*,5S*)-2-toluil-3-(3-piridil)-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina	IV.3.1.12	172
143a		3RS-(3R*,4S*,5R*)-2-metil-3-fenil-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina	IV.3.1.13	173
143b		3RS-(3R*,4R*,5S*)-2-metil-3-fenil-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina	IV.3.1.13	173

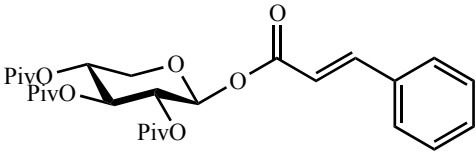
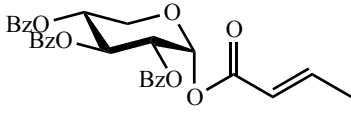
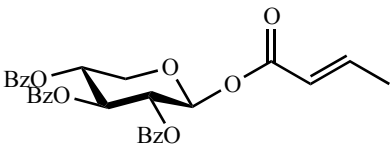
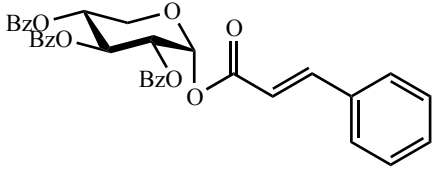
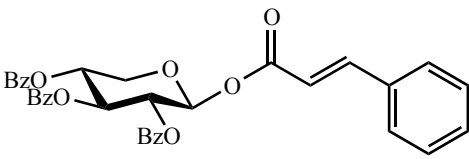
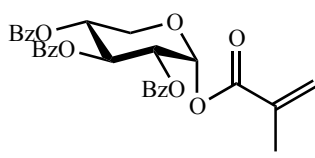
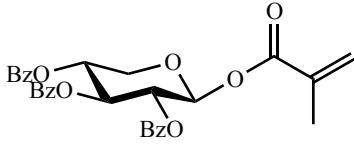
Produto	Estrutura	Nome	Exp.	Pág.
144a		3 <i>RS</i> -(3 <i>R</i> *,4 <i>S</i> *,5 <i>R</i> *)-2-metil-3-( <i>p</i> -clorofenil)-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina	IV.3.1.14	174
144b		3 <i>RS</i> -(3 <i>R</i> *,4 <i>R</i> *,5 <i>S</i> *)-2-metil-3-( <i>p</i> -clorofenil)-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina	IV.3.1.14	174
145a		3 <i>RS</i> -(3 <i>R</i> *,4 <i>S</i> *,5 <i>R</i> *)-2-metil-3-( <i>p</i> -nitrofenil)-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina	IV.3.1.15	175
145b		3 <i>RS</i> -(3 <i>R</i> *,4 <i>R</i> *,5 <i>S</i> *)-2-metil-3-( <i>p</i> -nitrofenil)-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina	IV.3.1.15	175
146a		3 <i>RS</i> -(3 <i>R</i> *,4 <i>S</i> *,5 <i>R</i> *)-2-metil-3-( <i>p</i> -metoxifenil)-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina	IV.3.1.16	176

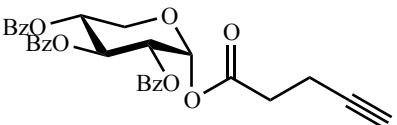
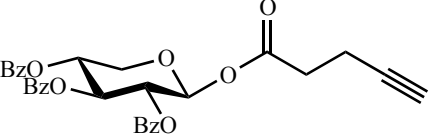
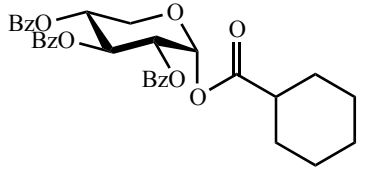
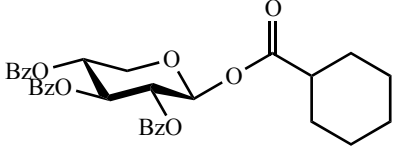
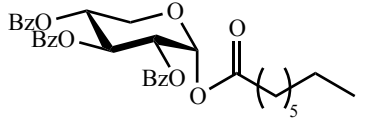
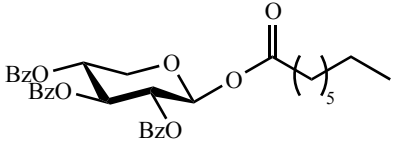
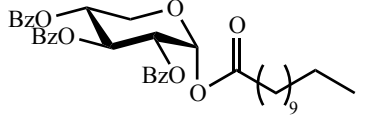
Produto	Estrutura	Nome	Exp.	Pág.
146b		3RS-(3R*,4R*,5S*)-2-metil-3-( <i>p</i> -metoxifenil)-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina	IV.3.1.16	176
147a		3RS-(3R*,4S*,5R*)-2-metil-3-(2-furil)-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina	IV.3.1.17	177
147b		3RS-(3R*,4R*,5S*)-2-metil-3-(2-furil)-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina	IV.3.1.17	177
148a		3RS-(3R*,4S*,5R*)-2-metil-3-(3-piridil)-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina	IV.3.1.18	178
148b		3RS-(3R*,4R*,5S*)-2-metil-3-(3-piridil)-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina	IV.3.1.18	178

Produto	Estrutura	Nome	Exp.	Pág.
149		3RS-(3R*,4S*,5R*)-2- <i>tert</i> -butil-3-fenil-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina	IV.3.1.19	179
150		3RS-(3R*,4S*,5R*)-2- <i>tert</i> -butil-3-( <i>p</i> -clorofenil)-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina	IV.3.1.20	179
151		3RS-(3R*,4S*,5R*)-2- <i>tert</i> -butil-3-( <i>p</i> -nitrofenil)-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina	IV.3.1.21	180
152		3RS-(3R*,4S*,5R*)-2- <i>tert</i> -butil-3-( <i>p</i> -metoxifenil)-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina	IV.3.1.22	181
153		3RS-(3R*,4S*,5R*)-2- <i>tert</i> -butil-3-(2-furil)-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina	IV.3.1.23	181

Produto	Estrutura	Nome	Exp.	Pág.
154		3RS-(3R*,4S*,5R*)-2-terc-butil-3-(3-piridil)-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina	IV.3.1.24	182
211		1,2,3,4-tetra-O-acetil-D-xilopiranosose	IV.5.1	185
212		Brometo de 2,3,4-tri-O-acetil-α-D-xilopiranosilo	IV.5.2	185
213		2,3,4,5-tetra-O-pivaloil-β-D-xilopiranosose	IV.5.3	186
214		Brometo de 2,3,4-tri-O-pivaloil-α-D-xilopiranosilo	IV.5.4	187
207α		2,3,4,5-tetra-O-benzoil-α-D-xilopiranosose	IV.5.5	188
199		Brometo de 2,3,4-tri-O-benzoil-α-D-xilopiranosilo	IV.5.6	188

Produto	Estrutura	Nome	Exp.	Pág.
215 $\alpha$		2,3,4-tri- <i>O</i> -acetil-1- <i>O</i> -[( <i>E</i> )-crotonil]- $\alpha$ -D-xilopiranosose	IV.5.7.2	189
215 $\beta$		2,3,4-tri- <i>O</i> -acetil-1- <i>O</i> -[( <i>E</i> )-crotonil]- $\beta$ -D-xilopiranosose	IV.5.7.2, IV.5.7.10	189, 198
216 $\alpha$		2,3,4-tri- <i>O</i> -acetil-1- <i>O</i> -[( <i>E</i> )-cinamoil]- $\alpha$ -D-xilopiranosose	IV.5.7.3	191
216 $\beta$		2,3,4-tri- <i>O</i> -acetil-1- <i>O</i> -[( <i>E</i> )-cinamoil]- $\beta$ -D-xilopiranosose	IV.5.7.3, IV.5.7.11	191, 198
217 $\alpha$		1- <i>O</i> -[( <i>E</i> )-crotonil]-2,3,4-tri- <i>O</i> -pivaloil- $\alpha$ -D-xilopiranosose	IV.5.7.4	192
217 $\beta$		1- <i>O</i> -[( <i>E</i> )-crotonil]-2,3,4-tri- <i>O</i> -pivaloil- $\beta$ -D-xilopiranosose	IV.5.7.4, IV.5.7.12	192, 198
218 $\alpha$		1- <i>O</i> -[( <i>E</i> )-cinamoil]-2,3,4-tri- <i>O</i> -pivaloil- $\alpha$ -D-xilopiranosose	IV.5.7.5	193

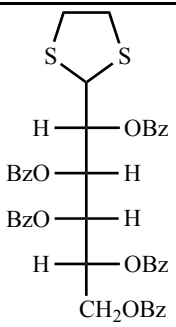
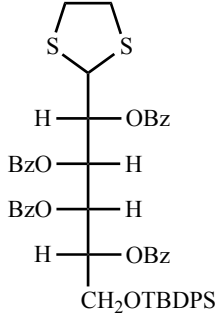
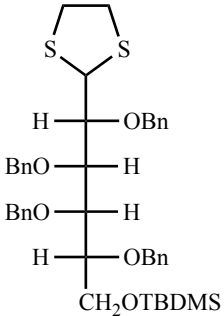
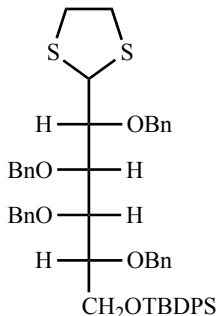
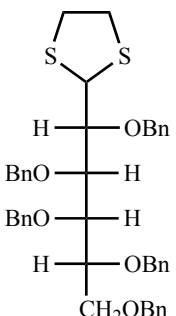
Produto	Estrutura	Nome	Exp.	Pág.
218 $\beta$		1- <i>O</i> -[( <i>E</i> )-cinamoil]-2,3,4-tri- <i>O</i> -pivaloil- $\beta$ -D-xilopiranosose	IV.5.7.5, IV.5.7.13	193, 198
173 $\alpha$		2,3,4-tri- <i>O</i> -benzoil-1- <i>O</i> -[( <i>E</i> )-crotonil]- $\alpha$ -D-xilopiranosose	IV.5.7.6	194
173 $\beta$		2,3,4-tri- <i>O</i> -benzoil-1- <i>O</i> -[( <i>E</i> )-crotonil]- $\beta$ -D-xilopiranosose	IV.5.7.6, IV.5.7.14	194, 199
203 $\alpha$		2,3,4-tri- <i>O</i> -benzoil-1- <i>O</i> -[( <i>E</i> )-cinamoil]- $\alpha$ -D-xilopiranosose	IV.5.7.7	195
203 $\beta$		2,3,4-tri- <i>O</i> -benzoil-1- <i>O</i> -[( <i>E</i> )-cinamoil]- $\beta$ -D-xilopiranosose	IV.5.7.7, IV.5.7.15	195, 199
204 $\alpha$		2,3,4-tri- <i>O</i> -benzoil-1- <i>O</i> -metacriloil- $\alpha$ -D-xilopiranosose	IV.5.7.8	196
204 $\beta$		2,3,4-tri- <i>O</i> -benzoil-1- <i>O</i> -metacriloil- $\beta$ -D-xilopiranosose	IV.5.7.8, IV.5.7.16	196, 199

Produto	Estrutura	Nome	Exp.	Pág.
228 $\alpha$		2,3,4-tri- <i>O</i> -benzoíl-1- <i>O</i> -(4-pentinoil)- $\alpha$ -D-xilopiranosose	IV.5.7.18	200
228 $\beta$		2,3,4-tri- <i>O</i> -benzoíl-1- <i>O</i> -(4-pentinoil)- $\beta$ -D-xilopiranosose	IV.5.7.18	200
229 $\alpha$		2,3,4-tri- <i>O</i> -benzoíl-1- <i>O</i> -ciclohexanoil- $\alpha$ -D-xilopiranosose	IV.5.7.23	202
229 $\beta$		2,3,4-tri- <i>O</i> -benzoíl-1- <i>O</i> -ciclohexanoil- $\beta$ -D-xilopiranosose	IV.5.7.23	202
230 $\alpha$		2,3,4-tri- <i>O</i> -benzoíl-1- <i>O</i> -octanoil- $\alpha$ -D-xilopiranosose	IV.5.7.24	203
230 $\beta$		2,3,4-tri- <i>O</i> -benzoíl-1- <i>O</i> -octanoil- $\beta$ -D-xilopiranosose	IV.5.7.24	203
231 $\alpha$		2,3,4-tri- <i>O</i> -benzoíl-1- <i>O</i> -lauroil- $\alpha$ -D-xilopiranosose	IV.5.7.25	204

Produto	Estrutura	Nome	Exp.	Pág.
231 $\beta$		2,3,4-tri- <i>O</i> -benzoil-1- <i>O</i> -lauroil- $\beta$ -D-xilopiranosose	IV.5.7.25	204
232 $\alpha$		2,3,4-tri- <i>O</i> -benzoil-1- <i>O</i> -estearil- $\alpha$ -D-xilopiranosose	IV.5.7.26	205
232 $\beta$		2,3,4-tri- <i>O</i> -benzoil-1- <i>O</i> -estearil- $\beta$ -D-xilopiranosose	IV.5.7.26	205
233		1,5-anidro-2,3,4-tri- <i>O</i> -benzoil-1- <i>O</i> -D- <i>treo</i> -pent-1-enitol	IV.5.8	206
182a		1- <i>O</i> -[3' <i>RS</i> -(3' <i>R</i> *,4' <i>S</i> *,5' <i>R</i> *)-2',3'-difenil-5'-metil-isoxazolidin-4'-il]-2,3,4-tri- <i>O</i> -benzoil- $\beta$ -D-xilopiranosose	IV.4.1	183
182b		1- <i>O</i> -[3' <i>RS</i> -(3' <i>R</i> *,4' <i>R</i> *,5' <i>S</i> *)-2',3'-difenil-5'-metil-isoxazolidin-4'-il]-2,3,4-tri- <i>O</i> -benzoil- $\beta$ -D-xilopiranosose	IV.4.1	183

Produto	Estrutura	Nome	Exp.	Pág.
183		1- <i>O</i> -[3' <i>RS</i> - (3' <i>R</i> *,4' <i>S</i> *,5' <i>R</i> *)-2',3'- difenil-5'-metil- isoxazolidin-4'-il]-2,3,4-tri- <i>O</i> -benzoil- $\alpha$ -D-xilopiranosose	IV.4.2	184
253		1-(etan-1,2-ditio)-D- galactose	IV.6.1	208
252		1-(etan-1,2-ditio)-D-glucose	IV.6.2	209
254		1-(etan-1,2-ditio)-D-mannose	IV.6.3	209
267		1-(etan-1,2-ditio)-6- <i>terc</i> - butildimetilsilil-D-galactose	IV.6.4	210

Produto	Estrutura	Nome	Exp.	Pág.
268		1-(etan-1,2-ditio)-6- <i>terc</i> -butildifenilsilil-D-galactose	IV.6.5	211
255		2,3,4,5-tetra- <i>O</i> -acetil-1-(etan-1,2-ditio)-6- <i>terc</i> -butildimetilsilil-D-galactose	IV.6.6	212
257		2,3,4,5-tetra- <i>O</i> -acetil-1-(etan-1,2-ditio)-6- <i>terc</i> -butildifenilsilil-D-galactose	IV.6.7	213
256		2,3,4,5,6-penta- <i>O</i> -acetil-1-(etan-1,2-ditio)-D-galactose	IV.6.8	214
264		2,3,4,5-tetra- <i>O</i> -benzoil-1-(etan-1,2-ditio)-6- <i>terc</i> -butildimetilsilil-D-galactose	IV.6.9	215

Produto	Estrutura	Nome	Exp.	Pág.
265		2,3,4,5,6-penta- <i>O</i> -benzoíl-1-(etan-1,2-ditio)-D-galactose	IV.6.9	215
266		2,3,4,5-tetra- <i>O</i> -benzoíl-1-(etan-1,2-ditio)-6- <i>tert</i> -butildifenilsilil-D-galactose	IV.6.10	217
269		2,3,4,5-tetra- <i>O</i> -benzil-1-(etan-1,2-ditio)-6- <i>tert</i> -butildimetilsilil-D-galactose	IV.6.11	218
271		2,3,4,5-tetra- <i>O</i> -benzil-1-(etan-1,2-ditio)-6- <i>tert</i> -butildifenilsilil-D-galactose	IV.6.12	219
270		2,3,4,5,6-penta- <i>O</i> -benzil-1-(etan-1,2-ditio)-D-galactose	IV.6.11	218

Produto	Estrutura	Nome	Exp.	Pág.
258		2,3,4,5-tetra- <i>O</i> -acetil-1-(etan-1,2-ditio)-D-galactose	IV.6.13	220
272		2,3,4,5-tetra- <i>O</i> -benzoíl-1-(etan-1,2-ditio)-D-galactose	IV.6.14	222
273		2,3,4,5-tetra- <i>O</i> -benzil-1-(etan-1,2-ditio)-D-galactose	IV.6.15	224
282		2,3,4,5-tetra- <i>O</i> -benzil-5-(etan-1,2-ditio)-L-galactose	IV.6.16	226
284		1,2,3,4-tetra- <i>O</i> -acetil-6-(etan-1,2-ditio)-L-β-galactopiranose	IV.6.17	227

# **I. Introdução**



## I.1. Química verde: metodologias sustentáveis em síntese orgânica

A Química verde tem por missão a minimização do impacto económico e ambiental dos processos químicos.<sup>1</sup> Este conceito poderia traduzir-se na teorização da reacção química ideal como sendo economicamente eficiente, selectiva, segura, não requerendo a utilização de solventes, fonte energética ou purificação. Deste modo, cada componente de um processo químico – matéria prima, reagentes, solvente, condições reaccionais, fonte de energia, produtos, produtos secundários, processos de separação e purificação – representa um desafio ao desenvolvimento de alternativas mais verdes.<sup>1b,c</sup> Esta racionalização da sustentabilidade dos processos químicos foi sistematizada nos doze princípios da química verde:<sup>1c,2</sup>

1. Prevenção: a prevenção da formação de resíduos tóxicos é preferível ao seu tratamento e destruição;
2. Economia de átomos: os métodos de síntese devem ser planificados de modo a maximizar a incorporação, no produto final, de todas as substâncias usadas ao longo do processo;
3. Sínteses menos perigosas: sempre que possível, os métodos sintéticos devem ser planificados de modo a usar e produzir substâncias não tóxicas (ou pouco tóxicas) para a saúde humana e ecossfera;
4. Planificação a nível molecular de produtos mais seguros: os produtos químicos devem ser planificados a nível molecular de modo a cumprir as funções desejadas e a minimizar a sua toxicidade;
5. Solventes e outras substâncias auxiliares mais seguras: O uso de substâncias auxiliares (solventes, agentes para promover separações, etc) deve ser evitado sempre que possível; quando usados, esses agentes devem ser inócuos;
6. Planificação para conseguir eficiência energética: deve-se minimizar o impacto económico e ambiental dos requisitos energéticos dos processos químicos; quando possível, os métodos sintéticos devem ser realizados à temperatura e pressão ambientais ou próximas destas;
7. Uso de matérias primas renováveis: devem-se usar preferencialmente matérias primas e recursos renováveis;
8. Redução das derivatizações: devem-se minimizar ou, se possível, evitar derivatizações (uso de grupos bloqueadores, passos de protecção/desprotecção);
9. Catalisadores: devem-se usar preferencialmente reagentes catalíticos (tão selectivos quanto possível) a reagentes estequiométricos;

10. Planificação para a degradação: os produtos químicos devem ser planificados a nível molecular de modo que, após o seu uso, não persistam no ambiente e se decomponham em produtos de degradação inócuos;
11. Análise para a prevenção da poluição em tempo real: devem-se usar métodos analíticos que permitam monitorizar os processos de fabrico em tempo real e o controlo precoce da formação de substâncias perigosas;
12. Química inerentemente mais segura quanto à prevenção de acidentes: as substâncias usadas e as formas da sua utilização, nos processos químicos de fabrico, devem minimizar o potencial de ocorrência de acidentes químicos, tais como fugas, explosões e incêndios.

Os princípios da Química Verde traduzem, de uma forma abrangente, o conceito da economia de átomos proposto por Trost em 1991.<sup>3</sup> Este conceito defendia que a eficiência de uma reacção química deveria ser medida pela sua selectividade (químio-, regio-, diastereo- e enantioselectividade) e pela economia de átomos (incorporação do máximo número de átomos dos reagentes nos produtos). Trost elegeu as reacções de cicloadição como um modelo de eficiência química em síntese orgânica, uma vez que todos os átomos constituintes dos reagentes são incorporados nos produtos de reacção.<sup>3</sup> No entanto, o método convencional de cicloadição, na ausência de catalisadores, consiste no aquecimento prolongado dos reagentes (de várias horas até alguns dias), em solvente orgânico. Assim, as reacções de cicloadição constituem um desafio à procura de metodologias sustentáveis que permitam reduzir o consumo energético da reacção e substituir os solventes orgânicos por alternativas mais benignas para o ambiente, como a água, ou até mesmo a ausência de solvente.<sup>1c, 4</sup>

Durante as duas últimas décadas foi dedicado um enorme esforço na redução do impacto ambiental dos processos em síntese orgânica. Hoje, o impacto ambiental e a eficiência dos processos químicos não constituem apenas a principal preocupação do químico orgânico mas, também, o seu principal objecto de estudo: na aplicação de fontes de energia mais eficientes, como o aquecimento por irradiação de microondas; na racionalização do consumo de reagentes e solventes e no desenvolvimento de métodos que potenciem os rendimentos químicos e a estereoselectividade dos produtos formados.

A aplicação de radiação de microondas (MO) em síntese orgânica foi descrita pela primeira vez em 1986 por Gedye *et al.* e Giguere *et al.*, em fornos de microondas convencionais.<sup>5</sup> A substancial redução dos tempos de reacção por aplicação desta técnica de aquecimento despertou o interesse da comunidade científica. O desenvolvimento de fornos de microondas para síntese orgânica veio conferir segurança e reproductibilidade ao método, cuja expressiva aplicação resultava,

em 2002, num total acumulado de mais de 1600 publicações científicas.<sup>5b, 6</sup> No seu conjunto, a maioria destas publicações realça a competitividade deste método de aquecimento, com base em três vantagens essenciais:<sup>5b</sup>

1. diminuição substancial do tempo de reacção;
2. incremento do rendimento de reacção;
3. promoção de reacções mais limpas devido à menor exposição de reagentes e produtos ao aquecimento prolongado.

Deste modo, o aquecimento por MO constitui, actualmente, uma ferramenta essencial no desenvolvimento de metodologias sustentáveis em síntese orgânica.<sup>5b, 7</sup>

A par da crescente preocupação com a eficiência das reacções em síntese orgânica, a química verde enfatiza a necessidade de recorrer a matérias primas bio-renováveis, princípio fundamental para o desenvolvimento de uma química sustentável a longo prazo, dada a escassez das fontes fósseis de matérias primas.

Os glúcidos, recursos naturais bio-renováveis, ocorrem e desempenham funções vitais em todas as plantas e animais, tais como o armazenamento de energia, os mecanismos de reconhecimento celular e o suporte estrutural nas plantas. Os glúcidos comuns, tais como a sacarose, xilose e glucose estão disponíveis comercialmente em larga escala e preços competitivos, com elevado grau de pureza. Estes compostos são moléculas altamente funcionalizadas com estereoquímica complexa, devido à presença de vários centros estereogénicos hidroxilados. Consequentemente, constituem uma fonte adequada de matéria prima em estratégias de síntese assimétrica.

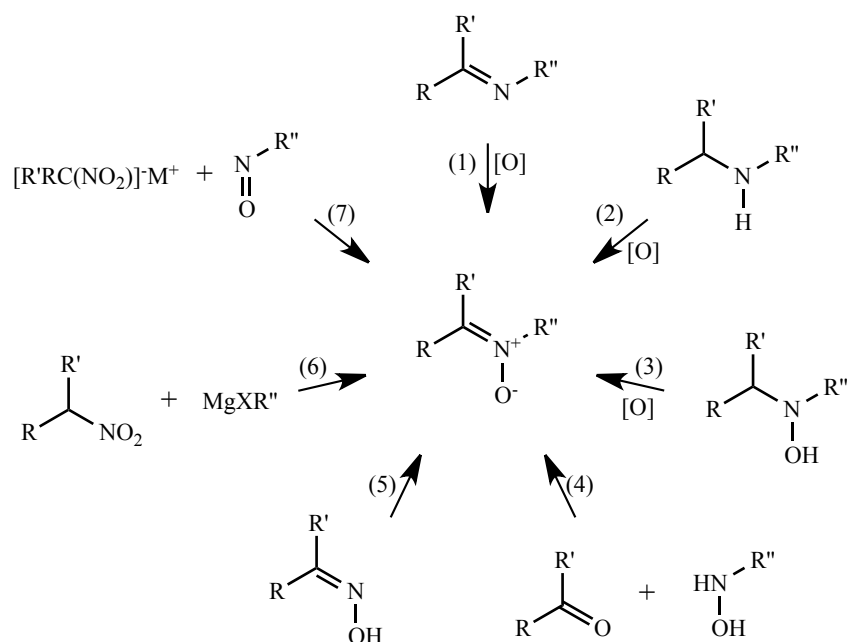
Os glúcidos são constituintes de uma vasta diversidade de glicoconjugados naturais, desde metabolitos secundários nas plantas, como monoterpenos ou compostos fenólicos, até proteínas e oligossacáridos da membrana celular nos animais. Deste modo, a derivatização selectiva de glúcidos e o desenvolvimento de métodos de glicosilação são essenciais para a síntese de moléculas com potencial actividade biológica.

## I.2. Nitronas

As nitronas, moléculas de estrutura geral  $RR'C=N^+(O^-)R''$ , foram sintetizadas pela primeira vez por Beckman em 1890.<sup>8</sup> O nome nitrona, proposto por Pfeiffer em 1916, resultou da contracção das designações azoto e cetona em inglês (“*nitrogen ketone*”), visando enfatizar a similaridade funcional da nitrona com o grupo funcional cetona.<sup>8-9</sup> A reactividade destas moléculas é definida pela electrodeficiência do átomo de azoto, sendo influenciada pelo efeito electrónico dos substituintes R, R' e R'', cuja substituição permite a existência de duas formas isoméricas interconvertíveis, *cis* e *trans*.

No Esquema I.1 estão esquematizadas as principais estratégias de síntese de nitronas,<sup>10</sup> nomeadamente:

- a oxidação de iminas (1), aminas (2) e hidroxilaminas (3);
- condensação de hidroxilaminas monossubstituídas com cetonas ou aldeídos (4);
- alquilação de oximas (5);
- adição de reagentes de Grignard a compostos nitro-derivados (6);
- adição de aniões alifáticos a compostos nitroso-derivados (7).

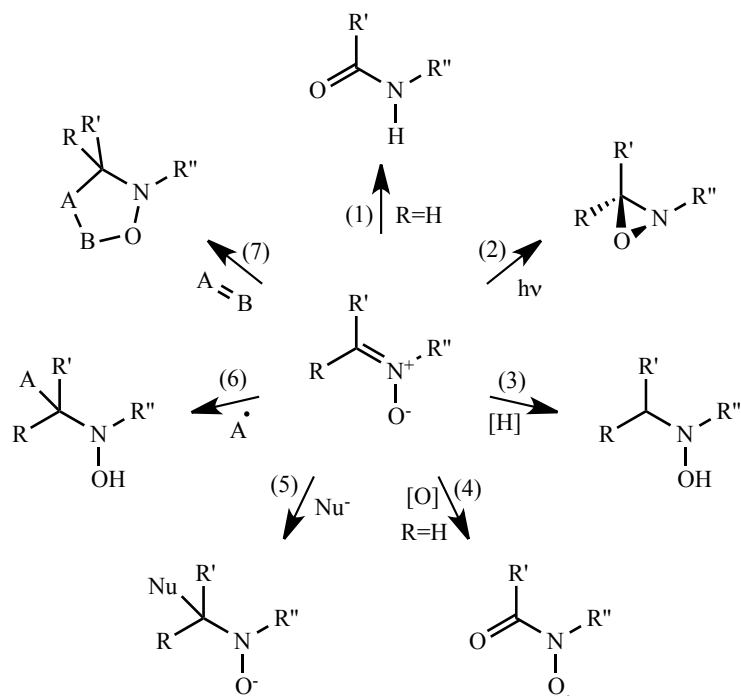


**Esquema I.1 – Principais estratégias de síntese de nitronas.<sup>10</sup>**

As nitronas são importantes intermediários sintéticos de produtos naturais devido à sua ampla reactividade em diversas transformações químicas, Esquema I.2:<sup>10</sup>

- rearranjo a amidas (1) – rearranjo de Beckman;
- rearranjo a oxaziridinas (2), por irradiação fotoquímica;

- redução a hidroxilaminas (3);
- oxidação por acção de oxidantes fortes como PbO<sub>2</sub>, MnO<sub>2</sub> ou ClO<sub>2</sub> (4);
- adição nucleofílica (5) ou radicalar (6);
- cicloadição 1,3-dipolar (7)



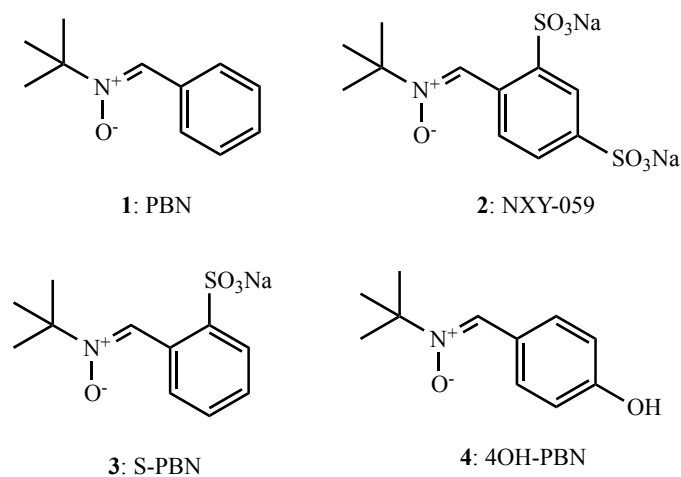
**Esquema I.2 – Exemplos de transformações químicas de nitronas em síntese orgânica.<sup>10</sup>**

Para além da sua utilidade em síntese orgânica, sobretudo em reacções de cicloadição 1,3-dipolar a alcenos, as nitronas são amplamente reconhecidas como agentes sequestradores de radicais e a sua actividade biológica foi alvo de um intenso debate nas últimas duas décadas.<sup>11</sup>

### I.2.1. Relevância biológica

As nitronas ganharam notoriedade devido à sua reactividade enquanto sequestradores de espécies radicalares, no final da década de 60 do século XX. Eram utilizadas, à época, na detecção analítica de espécies radicalares.<sup>11</sup> Foi a actividade radicalar que conduziu aos primeiros testes farmacológicos, em 1985, de *C*-fenil-*N*-*terc*-butilnitrona (PBN, **1**), Figura I.1, enquanto sequestrador de espécies radicalares em processos biológicos de stress oxidativo.<sup>11-12</sup> Desde então, a actividade farmacológica de nitronas tem sido descrita como profilática em inúmeras condições etiopatogénicas, tais como convulsões induzidas por toxinas, meningite bacteriana, lesão cerebral traumática, hipoacusia induzida por ruído ou monóxido de carbono, malformação congénita induzida por talidomida, insuficiência renal aguda induzida por isquemia, entre outras.<sup>11, 13</sup> De um modo geral,

estes compostos expressaram actividade terapêutica na maioria dos modelos patológicos testados. Esta actividade generalizada tem sido atribuída a várias propriedades farmacológicas destas moléculas: acção antioxidante, inibição de enzimas membranares (incluindo canais iónicos) e acção anti-inflamatória.<sup>11</sup>



**Figura I.1 – Estrutura química de análogos de *C*-fenil-*N*-*terc*-butilnitrona (1, PBN): *C*-*o,p*-benzenodissulfonato-*N*-*terc*-butilnitrona de sódio (2, NXY-059); *C*-*o*-benzenossulfonato-*N*-*terc*-butilnitrona de sódio (3, S-PBN); *C*-*p*-hidroxifenil-*N*-*terc*-butilnitrona (4, 4OH-PBN).**

O stress oxidativo desempenha um papel determinante em inúmeras doenças afectas ao sistema nervoso central, como sejam o traumatismo craniano, acidente vascular cerebral, deficiência cognitiva leve, síndrome de Down, esclerose lateral amiotrófica, doença de Alzheimer ou doença de Parkinson.<sup>14</sup> O cérebro caracteriza-se por um elevado teor de oxigénio e ferro nas suas células, sendo estas conseqüentemente sujeitas a uma particular pressão de stress oxidativo sobre as suas proteínas, lípidos, ácidos nucleicos e enzimas.<sup>12</sup> Este facto é corroborado pela detecção de elevada concentração de produtos de deterioração de lípidos da membrana celular como o malonaldeído, em tecidos patológicos de pacientes de Alzheimer,<sup>15</sup> ou o 4-hidroxinonenal e acroleína, em tecidos de pacientes de acidente vascular cerebral.<sup>14</sup> Porém, apesar da deterioração celular conseqüente do stress oxidativo constituir um factor de diagnóstico em doenças afectas ao sistema nervoso central, não é claro se este constitui uma causa ou um efeito nestas patologias. Assim, apesar de em teoria os sequestradores de radicais ou os antioxidantes terminadores de cadeia radicalar serem bons candidatos à prevenção da progressão de doenças degenerativas, o seu mecanismo de acção carece de compreensão.

As nitronas derivadas de PBN foram alvo de intensa investigação e desenvolvimento pela indústria farmacêutica nos últimos 20 anos, sobretudo pela empresa norte-americana AstraZeneca que testou clinicamente *C*-*o,p*-benzenodissulfonato-*N*-*terc*-butilnitrona de sódio (NXY-059, 2),

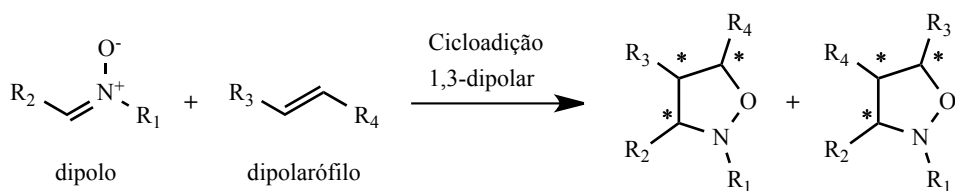
Figura I.1, enquanto agente neuroprotector em pacientes de acidente vascular cerebral. Apesar dos resultados promissores obtidos nos testes pré-clínicos em primatas, a molécula não atingiu os objectivos pretendidos nos testes clínicos em humanos, tendo sido abandonado em 2007.<sup>15-16</sup>

Recentemente, as nitronas foram propostas para o combate a fenómenos de stress oxidativo associado a outras doenças, como a doença pulmonar obstrutiva crónica, o cancro e doenças afectas à audição e à visão relacionadas com o envelhecimento.<sup>11-12, 17</sup> A *C-p*-hidroxifenil-*N-terc*-butilnitrona (4OH-PBN, **4**), Figura I.1, é o principal metabolito natural de PBN e foi recentemente demonstrada a sua eficácia na prevenção da lesão auditiva provocada por trauma acústico e a sua actividade anticancerígena, em modelos *in vitro*.<sup>11</sup> O estudo de actividade anticancerígena de nitronas derivadas de PBN teve início em 1997 pelo grupo de Robert Floyd e, desde então, PBN e 4-OH-PBN têm sido testadas com enorme sucesso no combate à proliferação de células tumorais em modelos animais.<sup>12</sup><sup>18</sup> Porém, o mecanismo de actuação anticancerígeno destas moléculas não foi ainda determinado.<sup>18a</sup>

Apesar de nitronas derivadas da estrutura de PBN serem consideradas espécies antioxidantes devido à sua eficácia no combate ao stress oxidativo, diversos estudos *in vitro* descrevem a sua fraca actividade antioxidante, quando comparada com outros antioxidantes naturais como os derivados fenólicos. Assim, apesar de as nitronas terem ganho notoriedade, na década de 60, enquanto espécies sequestradoras de radicais, o seu largo espectro de actividade biológica poderá não estar apenas relacionado com o sequestro de radicais livres, mas também com as suas propriedades anti-inflamatórias. Deste modo, a necessidade de definir alvos terapêuticos na acção farmacológica de nitronas derivadas de PBN e a síntese de novas moléculas são fundamentais para o sucesso de futuros testes clínicos.<sup>11</sup>

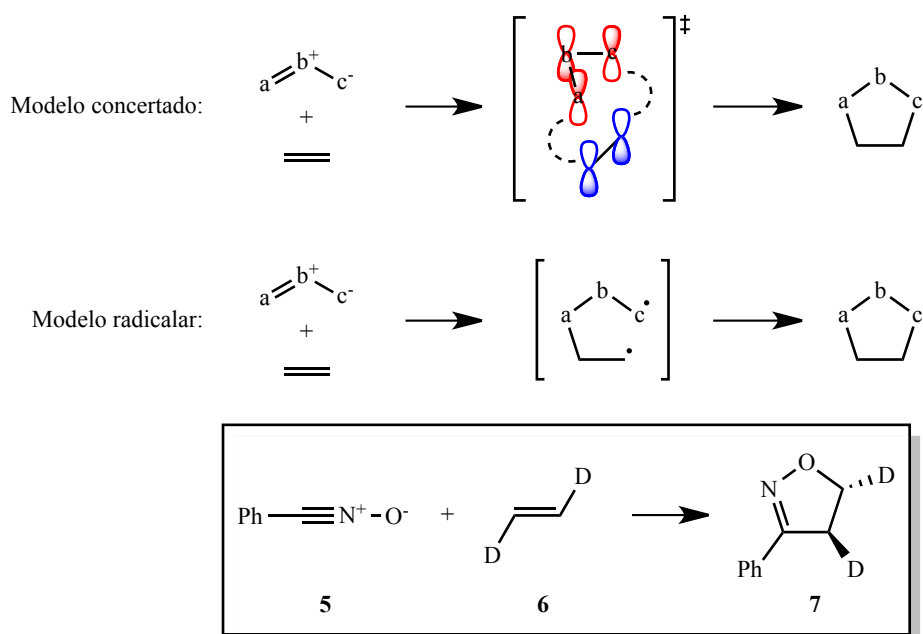
### **I.2.2. Cicloadição 1,3-dipolar de nitronas**

De entre as inúmeras transformações químicas aplicadas a nitronas, Esquema I.2, página 7, destaca-se a reacção de cicloadição 1,3-dipolar (1,3-CD).<sup>9</sup> A 1,3-CD de nitronas a alcenos é o método mais conveniente para a síntese de isoxazolidinas. Estes heterociclos são reconhecidos intermediários quirais na síntese de  $\alpha$ -aminoálcoois,  $\beta$ -aminoácidos,  $\beta$ -lactamas, aminoglicósidos, mímicos de nucleósidos e alcalóides.<sup>9, 19</sup> A 1,3-CD de uma nitrona (dipolo) a um alceno (dipolarófilo), Esquema I.3, permite, numa única reacção, a criação de até três centros quirais, pelo que o controlo da regio- e estereosselectividade têm sido amplamente estudados por inúmeros autores e estão bem sistematizados em artigos de revisão.<sup>20</sup>



**Esquema I.3 – Representação de 1,3-CD de uma nitrona (dipolo) e um alceno (dipolarófilo) com a formação de 2 regioisómeros e até 3 novos centros quirais, num total de 16 estereoisómeros possíveis.**

Admite-se que a 1,3-CD ocorre por via de um mecanismo concertado que envolve a deslocalização de seis electrões  $\pi$ , quatro do dipolo e dois do dipolarófilo, na formação de duas ligações simples. O mecanismo concertado de cicloadição foi proposto por Huisgen na década de 60,<sup>21</sup> por oposição ao mecanismo envolvendo uma espécie dirradicalar proposto por Firestone, Esquema I.4.<sup>22</sup>



**Esquema I.4 – Mecanismos propostos de 1,3-CD: modelo concertado proposto por Huisgen, e modelo radicalar proposto por Firestone. A 1,3-CD de óxido de benzonitrilo (5) com *trans*-1,2-dideutero-eteno (6) corroborou a proposta de mecanismo concertado.<sup>19</sup>**

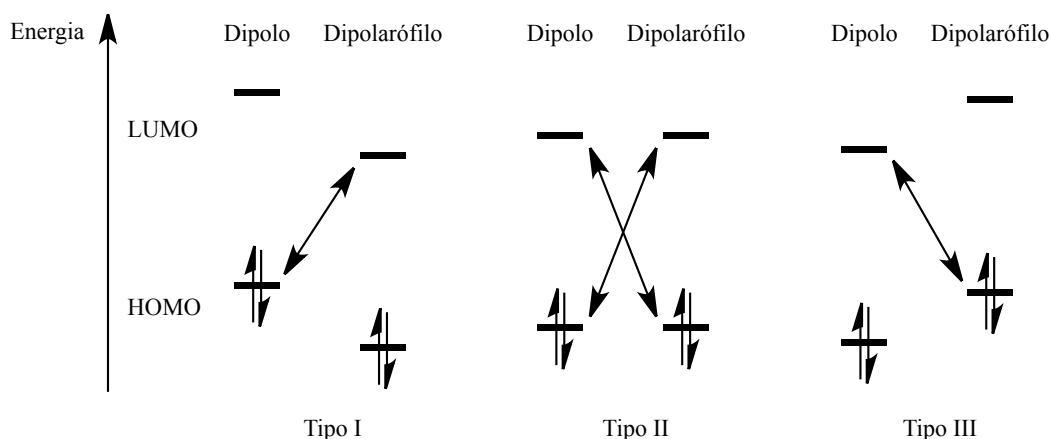
O modelo concertado de 1,3-CD foi corroborado pelo resultado experimental obtido por reacção de óxido de benzonitrilo (5) com *trans*-1,2-dideuteroeteno (6). A formação exclusiva da *trans*-isoxazolina (7) afastou a hipótese de uma espécie intermediária radicalar, que permitiria a rotação de 180° na ligação terminal e teria como resultado experimental uma mistura de isómeros *cis*

e *trans*.<sup>19</sup> Porém, o debate em torno do mecanismo de 1,3-CD foi recentemente reavivado por estudos teóricos.<sup>23</sup>

O estado de transição proposto pelo mecanismo concertado de cicloadição tem consequências ao nível da regio- e estereosseletividade da reacção. De acordo com a teoria das orbitais de fronteira (TOF), a regioselectividade da reacção é controlada pela diferença de energia entre as orbitais moleculares de fronteira dos substratos e os coeficientes de orbitais atómicas. A orbital molecular não ocupada de menor energia (LUMO) do dipolo pode interagir com a orbital molecular ocupada de maior energia (HOMO) do dipolarófilo ou vice-versa.

Sustmann aplicou o modelo da TOF à reactividade de dipolarófilos com grupos substituintes electrodoadores e electroatractores, em mecanismo concertado de 1,3-CD, propondo a classificação das reacções de 1,3-CD de acordo com três tipos de interações entre as orbitais moleculares de fronteira, Figura I.2:

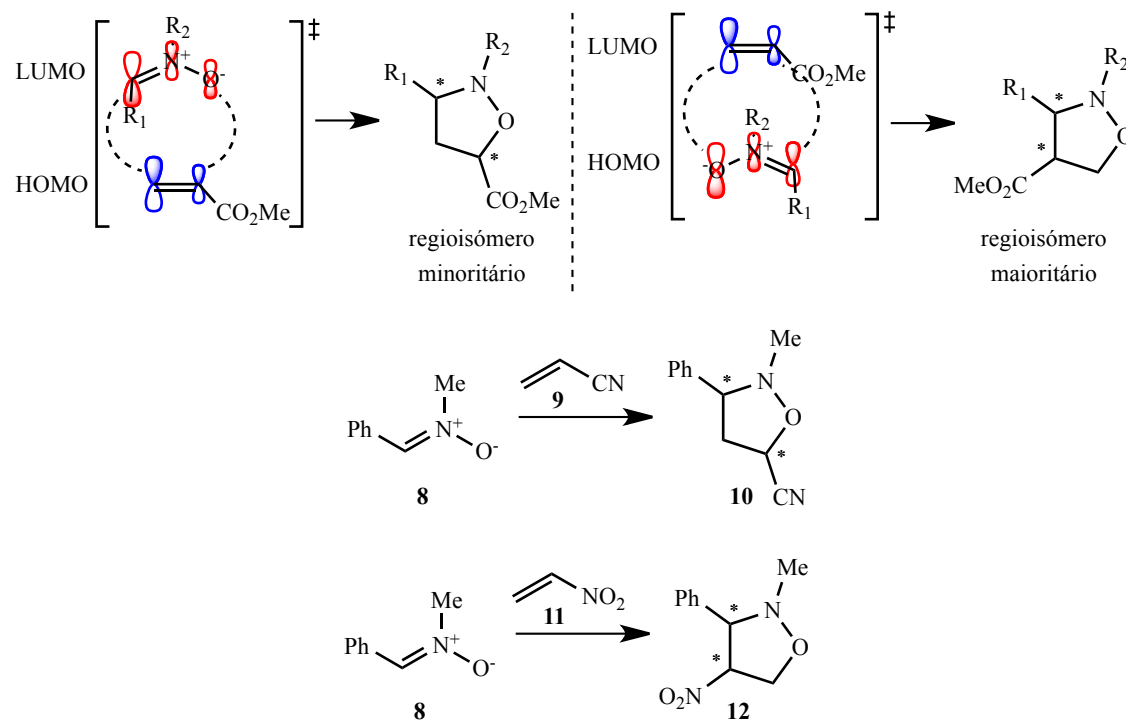
- reacções de tipo I: a interação preponderante ocorre entre a HOMO do dipolo e a LUMO do dipolarófilo;
- reacções de tipo II: há similaridade energética das orbitais de fronteira do dipolo e do dipolarófilo pelo que ambas as interações HOMO-LUMO são determinantes;
- reacções de tipo III: são dominadas pela interação entre a LUMO do dipolo e a HOMO do dipolarófilo.



**Figura I.2 – Classificação de Sustmann de reacções 1,3-CD com base na interação das orbitais moleculares de fronteira.<sup>9, 19</sup>**

As reacções de 1,3-CD de nitronas são, de acordo com a classificação de Sustmann, de tipo II. Porém, o efeito electrónico de substituintes electrodoadores ou electroatractores, quer no dipolo quer no dipolarófilo, promove alterações significativas às previsões do modelo. Desta forma, a 1,3-CD de C-fenil-N-metilnitrona (**8**) com acrilato de metilo seria controlada regioselectivamente por uma

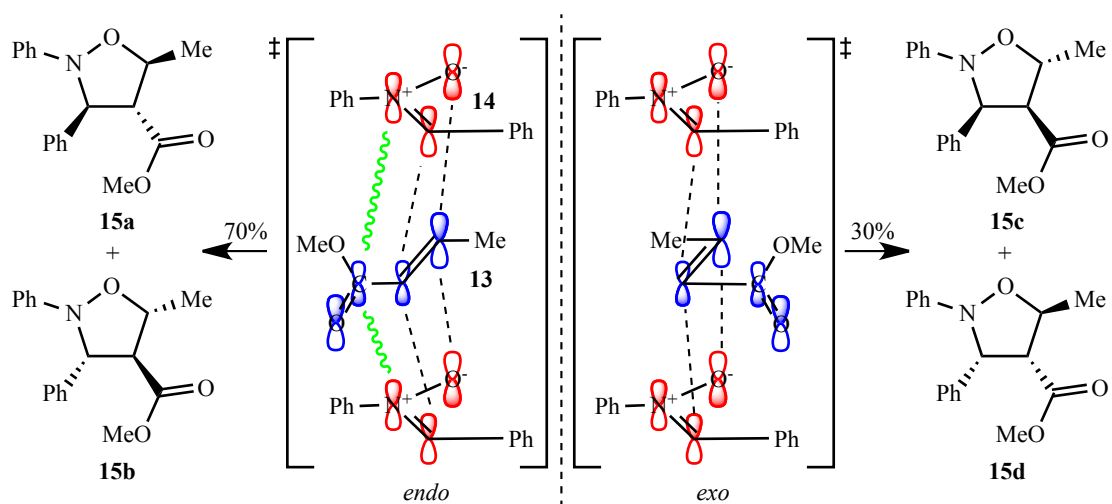
maior interação entre a HOMO do dipolo e a LUMO do dipolarófilo de acordo com os produtos experimentais obtidos, Esquema I.5. A 1,3-CD de **8** a alcenos substituídos por grupos fortemente electroattractores, como o nitroeteno (**11**), é regioselectiva de acordo com uma 1,3-CD de Tipo I, enquanto a 1,3-CD a acrilonitrilo (**9**) ocorre regioselectivamente de acordo com uma reacção do Tipo III, Esquema I.5.<sup>19, 24</sup>



**Esquema I.5 – Efeito electrónico de grupos substituintes do dipolarófilo na regioselectividade de 1,3-CD de nitronas a alcenos.**<sup>24</sup>

O estado de transição do mecanismo concertado define a estereosselectividade da reacção de 1,3-CD, permitindo a interacção das orbitais do dipolo e do dipolarófilo de acordo com duas aproximações possíveis entre os reagentes: *endo* e *exo*. Cada uma destas aproximações resulta na formação de dois estereoisómeros, uma vez que o ataque pode ocorrer nas duas faces do dipolarófilo, Esquema I.6.<sup>24</sup>

A selectividade *endo* em 1,3-CD tem sido justificada por interacções de orbitais secundárias, entre orbitais  $\pi$  de substituintes insaturados. Este efeito é invocado para justificar a formação maioritária de estereoisómeros resultantes do estado de transição *endo* (**15a** e **15b**) na cicloadição de *C,N*-difenílnitrona (**14**) e crotonato de metilo (**13**) por interacção entre as orbitais secundárias do átomo de azoto do dipolo e do grupo carbonilo do dipolarófilo, Esquema I.6.



**Esquema I.6 – Estereoisómeros formados por 1,3-CD de *C,N*-difenilnitrona (14) e *trans*-crotonato de metilo (13). Representação (a verde) das interações de orbitais secundárias entre as orbitais do átomo de azoto do dipolo e do grupo carbonilo do dipolarófilo.<sup>24</sup>**

Estudos computacionais recentes retomaram o debate em torno da reactividade entre dipolos e dipolarófilos em 1,3-CD. Houk *et al.* verificou que as entalpias de activação da reacção de eteno e etino ao mesmo dipolo são muito próximas.<sup>23b, c</sup> No entanto, à luz da TOF seria de esperar uma reactividade diferente dos dois dipolarófilos dado que a energia das orbitais de fronteira do eteno (HOMO = -10.5 eV; LUMO = 1.5 eV), são inferiores às do etino (HOMO = -11.5 eV; LUMO = 2.5 eV). Os cálculos efectuados por Houk *et al.* encontram correspondência em resultados cinéticos descritos por Huisgen que davam conta de velocidades de reacção semelhantes na cicloadição, ao mesmo dipolo, de alcenos e alcinos com os mesmos substituintes.<sup>23c, 25</sup>

Os cálculos efectuados por Houk *et al.* permitiram estabelecer uma relação entre a energia de activação da reacção de 1,3-CD com as energias de distorção dos reagentes, isto é, a energia necessária para distorcer a geometria do dipolo e dipolarófilo à geometria adoptada no estado de transição. Esta premissa permitiu, com sucesso, racionalizar a elevada reactividade por 1,3-CD de ciclooctinos a azidas, descrita por Huisgen como “promovida por tensão” (*strain-promoted*). A elevada reactividade de ciclooctinos por comparação com alcinos lineares prende-se com uma menor energia necessária para distorcer o dipolo e o dipolarófilo à geometria do estado de transição.<sup>26</sup>

De acordo com o modelo de interacção/distorção, proposto por Ess e Houk, o estado de transição proposto pelo mecanismo concertado de 1,3-CD ocorre quando a sobreposição das orbitais dos reagentes é máxima e a diferença entre as energias das orbitais moleculares de fronteira é suficientemente estreita, por forma a que a energia resultante da interacção das orbitais se sobreponha à energia da distorção geométrica dos reagentes.<sup>26</sup> Deste modo, quando as energias de

distorção são aproximadamente as mesmas (como no caso de eteno substituído por diferentes grupos electrónicos), as energias de interacção assumem factor diferenciador de reactividade.<sup>23c</sup>

A estereoselectividade em reacções de 1,3-CD e, de um modo geral, em reacções de Diels-Alder ocorre com a formação preferencial dos produtos de cicloadição *endo*. Esta selectividade foi frequentemente atribuída à maior estabilização da interacção entre orbitais moleculares de fronteira, promovida por interacções secundárias entre orbitais dos reagentes que não participam directamente na formação de ligações  $\sigma$ . Baseado em cálculos computacionais, García *et al.* refuta a necessidade de invocar interacções orbitais secundárias, enquanto Wannere *et al.* corrobora a sua existência.<sup>27-28</sup> Os estudos computacionais recentes sugerem que a selectividade *endo/exo* pode ser atribuída à combinação de vários efeitos, tais como o efeito de solvente, interacções estereoquímicas, interacções intermoleculares por pontes de hidrogénio ou forças electrostáticas.<sup>27-28</sup>

### **I.2.3. Métodos sustentáveis de 1,3-CD de nitronas**

O protocolo experimental de 1,3-CD utiliza frequentemente solventes apolares de elevado ponto de ebulição e requer, normalmente, aquecimento prolongado. As nitronas, e mais concretamente as nitronas conjugadas, são dipolos com baixa reactividade devido à sua substancial deslocalização de carga. Este facto obriga frequentemente a condições experimentais drásticas de temperatura e pressão para a conversão nos cicloductos pretendidos.<sup>29</sup> Assim, inúmeros métodos vêm sendo descritos por forma a promover a eficiência da reacção à luz dos princípios da química verde.

#### **I.2.3.1. Catálise por ácidos de Lewis**

Os ácidos de Lewis são frequentemente utilizados enquanto catalisadores de reacções de 1,3-CD. Inúmeros artigos de revisão sistematizam a utilização de diversos catalisadores de metais de transição na catálise desta reacção.<sup>24, 30</sup>

#### **I.2.3.2. Reacções em meio aquoso**

A substituição de solventes orgânicos por alternativas menos tóxicas, como a água, constitui um importante princípio da Química Verde, pelo preço e disponibilidade da água e, sobretudo, por questões de segurança. O interesse de reacções de Diels-Alder em meio aquoso aumentou a partir da observação experimental, por um lado, do aumento da velocidade de reacção e, por outro, da

ocorrência de inversão da estereosseletividade nalguns casos descritos na literatura. Porém, há poucos exemplos na literatura de reacções de 1,3-CD de nitronas em meio aquoso.

Gholami *et al.* descreveu o efeito da polaridade do solvente nos parâmetros de activação da 1,3-CD de *C,N*-difetilnitrona (**14**) com dimetilfumarato.<sup>31</sup> Este estudo, sistematizado na Tabela I.1, sugere um efeito modesto da polaridade do solvente na cinética da reacção segundo uma relação proporcional directa entre a velocidade de reacção e a polaridade do solvente. Porém, a água e o etilenoglicol apresentam valores 33 e 8 vezes superiores, respectivamente, aos esperados de acordo com a relação linear proposta.

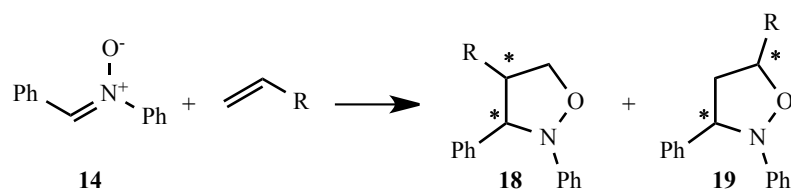
**Tabela I.1. – Parâmetros de activação da reacção de 1,3-CD entre *C,N*-difetilnitrona (**14**) e dimetilfumarato em vários solventes a 60-70 °C (valores em kJ.mol<sup>-1</sup>).<sup>31</sup>**

Solvente	$\Delta H^\ddagger$	$T\Delta S^\ddagger$	$E_a$
Tolueno	54.8	-47.6	57.6
Benzeno	56.8	-46.1	59.6
DMF	56.8	-47.7	59.6
2-propanol	59.6	-45.1	62.4
Propanol	59.7	-46.2	62.5
Etilenoglicol	82.2	-19.0	85.1
Água	123.9	+24.9	126.7

Estes valores teóricos são concordantes com os resultados descritos para a cicloadição de *C,N*-difetilnitrona (**14**) a olefinas monossustituídas, Esquema I.7.<sup>32</sup> A reacção de cicloadição é mais rápida quando efectuada em meio aquoso comparativamente aquando a utilização de solvente orgânico.

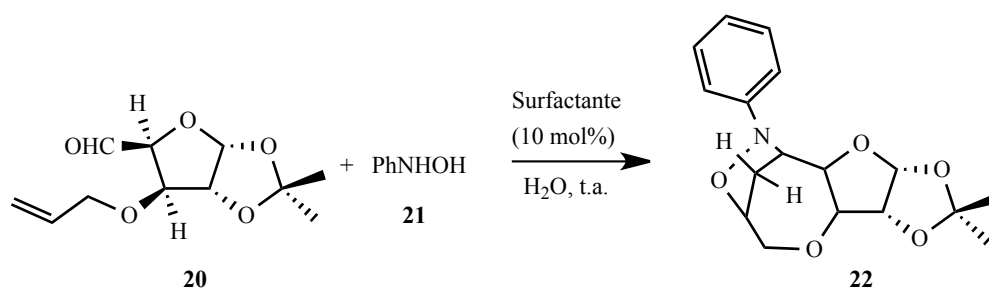
Ainda que se pretenda que a água constitua uma alternativa sustentável à utilização de solventes orgânicos, a sua aplicação pode ser limitada pela solubilidade de substratos hidrofóbicos. Esta desvantagem pode, no entanto, ser contornada pela utilização de surfactantes.<sup>33</sup>

O uso de surfactantes promove a organização do meio reaccional, funcionando como um nanorreactor com catálise heterogénea. A reacção entre espécies hidrofóbicas é promovida no núcleo hidrofóbico criado pelo surfactante. Esta estratégia foi aplicada com sucesso na síntese *in situ* de nitronas, seguida de 1,3-CD, por catálise de vários surfactantes, Esquema I.8.<sup>33b</sup>



R	Solvente	Tempo (h)	Rendimento (%)
16: CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Benzeno	3	30
	Água	3	95
9: CN	Benzeno	2.5	15
	Água	2.5	95
17: OCOCH <sub>3</sub>	Benzeno	18	5
	Água	18	45

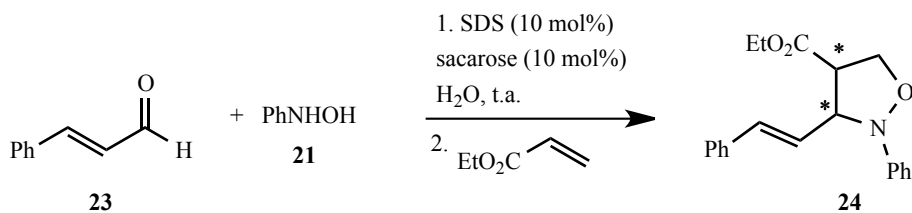
**Esquema I.7– Efeito de solvente na velocidade de reacção de 1,3-CD de C,N-difenilnitrona (14) e olefinas monossubstituídas (9, 16 e 17).<sup>32</sup>**



Surfactante	Tempo (h)	Rendimento(%)
-	48	-
CTAB	8	79
SDS	8	75
SDBS	8	75
Triton X-100	30	80
DBSA	16	61
Triton CF 10	36	79

**Esquema I.8 – Síntese de 22 via 1,3-CD intramolecular por catálise de surfactantes em meio aquoso.<sup>33b</sup>**

Uma abordagem inovadora proposta por Bhattacharya *et al.* descreve a utilização de um sistema catalítico de SDS e sacarose com obtenção de regioselectividade nos produtos de cicloadição, Esquema I.9.<sup>33b</sup>

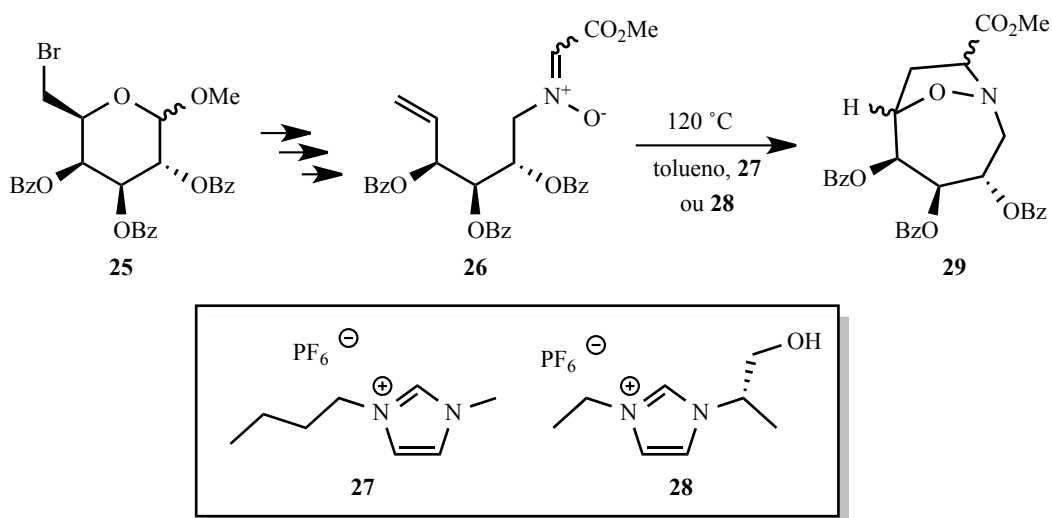


**Esquema I.9 – Síntese regioselectiva de isoxazolidinas em meio aquoso, usando SDS e sacarose como catalisadores.**<sup>33b</sup>

### I.2.3.3. Reacções em líquidos iónicos

Recentemente, os líquidos iónicos tornaram-se alternativas populares aos solventes orgânicos devido à sua reduzida pressão de vapor, elevada estabilidade térmica e possibilidade de reutilização.

A utilização de líquidos iónicos enquanto solventes em reacções de 1,3-CD de nitronas tem sido descrita como vantajosa na melhoria de rendimentos reaccionais e na obtenção de estereosselectividade.<sup>34</sup> Na cicloadição intramolecular descrita por Kovács *et al.*, Esquema I.10, a utilização de líquidos iónicos promove a conversão quantitativa da nitrona **26** na isoxazolidina **29** em 24h. Os mesmos reagentes aquecidos em refluxo de tolueno convertem-se nos cicloaductos pretendidos em apenas 70% no mesmo tempo reaccional. A utilização do líquido iónico quiral **28**, Esquema I.10, promove a estereosselectividade do produto de cicloadição.<sup>34a</sup>



**Esquema I.10 – 1,3-CD intramolecular em líquidos iónicos. A utilização do líquido iónico quiral **28** promove a estereosselectividade da reacção.**<sup>34a</sup>

#### I.2.3.4. Reacções sem solvente

A substituição de solventes orgânicos por água ou por líquidos iónicos promove, na generalidade dos casos descritos, a aceleração da conversão dos reagentes nos produtos de cicloadição. Verifica-se que este efeito é mais pronunciado na ausência de solvente. Recentemente, Dujardin *et al.* reduziu o tempo de reacção de 1,3-CD de nitronas a enamidas de 24 horas, em refluxo de tolueno, para apenas 10 minutos por aquecimento na ausência de solvente.<sup>35</sup> Neste estudo, a comparação entre as condições clássicas de 1,3-CD e o procedimento sem solvente sugerem que a eliminação de solvente acelera a conversão de reagentes em produtos e evita a formação de produtos secundários, provavelmente devido a uma menor decomposição de reagentes e produtos, frequentemente provocada pela exposição prolongada a temperaturas elevadas. A 1,3-CD de nitronas a acrilonitrilo por aquecimento na ausência de solvente foi também descrita por Merino *et al.* na síntese de pirrolidinas.<sup>36</sup>

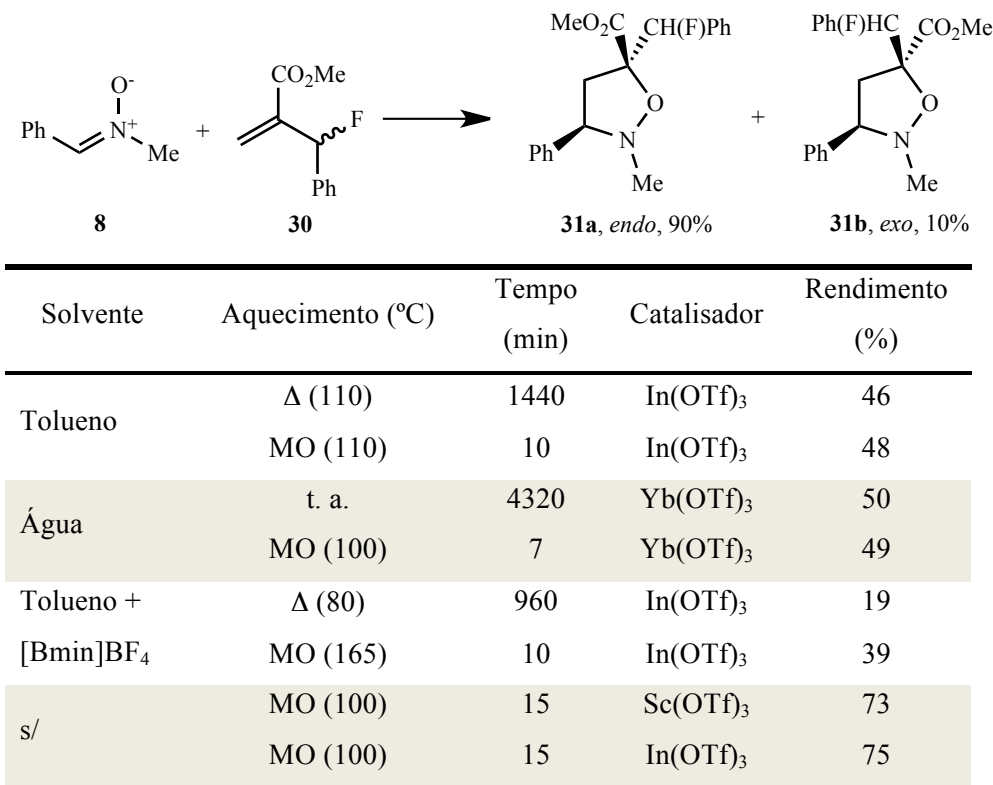
#### I.2.3.5. Reacções aquecidas por microondas

Ao longo das últimas duas décadas houve um interesse crescente na aplicação de radiação por microondas (MO) em síntese orgânica. Observa-se, na generalidade dos casos descritos na literatura, uma notável redução dos tempos reaccionais, que nalguns casos substitui vários dias de aquecimento por alguns minutos de irradiação, Tabela I.2.

**Tabela I.2 – Sumário comparativo de tempos reaccionais e rendimentos de 1,3-CD de nitronas por aquecimento com microondas ou aquecimento convencional (condução térmica).**

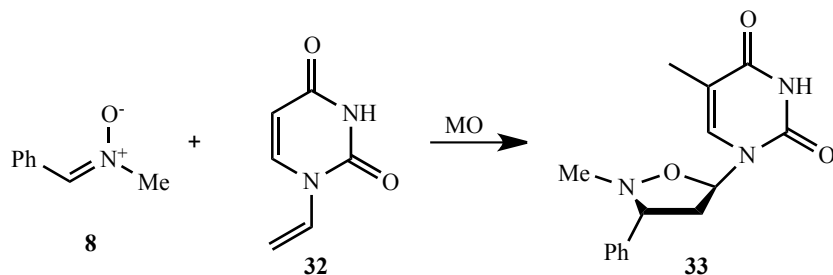
Referência	Método de aquecimento	Tempo	Rendimento (%)
Sandhu <i>et al.</i> <sup>29</sup>	Convencional	34 h	86
	MO	6 min	90
Parmar <i>et al.</i> <sup>37</sup>	Convencional	150 – 180 h	10 – 15
	MO	4 – 5 min	35 – 56
Rescifina <i>et al.</i> <sup>38</sup>	Convencional	48 h	1 – 30
	MO	20 – 80 min	39 – 85
Rescifina <i>et al.</i> <sup>39</sup>	Convencional	6 h	30
	MO	1.5 h	90
Wagner <i>et al.</i> <sup>40</sup>	Convencional	48 h	quant.
	MO	2 h	quant.

Este efeito foi verificado por Comes-Franchini *et al.* quer em reacções em solução, quer na ausência de solvente, Esquema I.11.<sup>41</sup> O estudo de diversas condições reaccionais: solvente orgânico, água, líquido iónico e ausência de solvente mostram a versatilidade deste método de aquecimento, e a sua vantagem sobre o método de aquecimento convencional.



**Esquema I.11 – Estudo de 1,3-CD de *C*-fenil-*N*-metilnitrona (8) e fluoreto alílico (30) com catálise de ácidos de Lewis em solução e na ausência de solvente.**<sup>41</sup>

As isoxazolidinas são, enquanto análogos heterocíclicos de ribose, fortes candidatos ao desenvolvimento de novos fármacos antivirais e anticancerígenos. Rescifina e Bortolini publicaram recentemente a síntese de análogos de nucleósidos utilizando irradiação de microondas e ausência de solvente na 1,3-CD de nitronas a derivados vinílicos de bases nucleicas, Esquema I.12.<sup>38,42</sup>



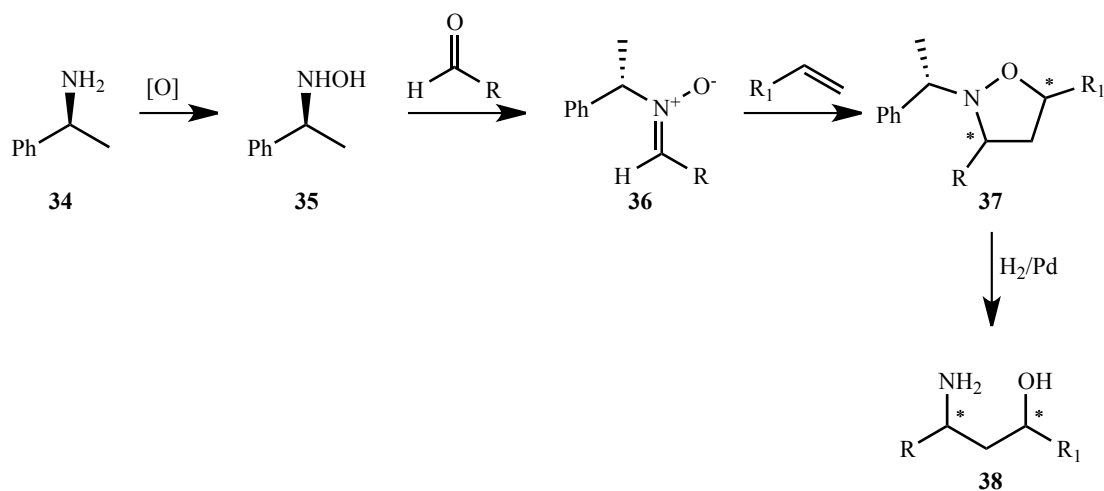
**Esquema I.12 – 1,3-CD de *C*-fenil-*N*-metilnitrona (8) e derivado vinílico de uracilo (32) sob irradiação de microondas, na ausência de solvente.**<sup>42a</sup>

#### I.2.4. 1,3-CD assimétrica de nitronas a alcenos

A 1,3-CD de nitronas a alcenos constitui um desafio em síntese assimétrica. O controlo estereoquímico da reacção de cicloadição pode ser efectuado de acordo com várias estratégias: utilização de substratos quirais, catálise de complexos metálicos com ligandos quirais ou indução quiral por auxiliares quirais.<sup>19</sup>

A catálise assimétrica de reacções de 1,3-CD por complexos metálicos com ligandos quirais consiste num método eficaz e amplamente descrito na literatura. Porém, a utilização de catalisadores metálicos torna o processo mais dispendioso, não só pelo elevado custo dos catalisadores, mas pela necessidade de condições reaccionais mais rigorosas: elevado grau de pureza dos reagentes, solventes secos e atmosfera inerte. Assim, as estratégias de 1,3-CD assimétrica utilizando substratos quirais é, sempre que possível, mais conveniente.

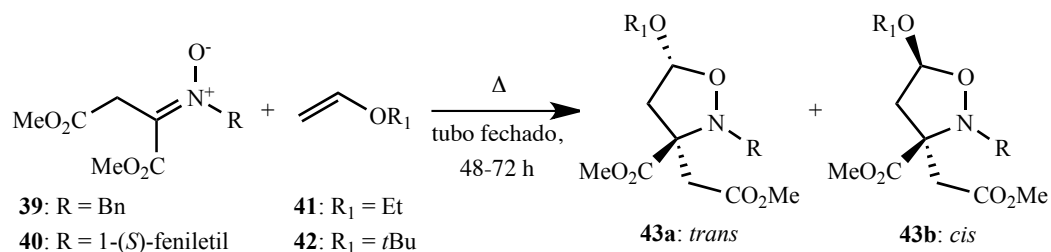
A síntese de nitronas derivadas de 1-(*S*)-feniletilamina (**34**), constitui a estratégia assimétrica mais aplicada na síntese estereoselectiva de isoxazolidinas. A nitrona quiral obtida reage estereosselectivamente por 1,3-CD. Esta estratégia é conveniente à subsequente desprotecção quimioselectiva da amina por hidrogenação catalítica, Esquema I.13.<sup>19</sup>



**Esquema I.13 – Estratégia assimétrica de 1,3-CD. A síntese de nitronas quirais derivadas de 1-(*S*)-feniletilamina permite a cicloadição estereosselectiva a alcenos.**<sup>19</sup>

Por outro lado, em reacções de cicloadição que envolvam substratos aquirais a utilização de auxiliares quirais surge como uma estratégia conveniente para o controlo estereoquímico da cicloadição. Existem vários exemplos, na literatura, de estratégias de controlo assimétrico de reacções de 1,3-CD utilizando auxiliares quirais ligados quer à nitrona quer ao alceno.<sup>20d</sup> A derivatização de nitronas com auxiliares quirais pode ocorrer no átomo de azoto ou no átomo de carbono do dipolo.

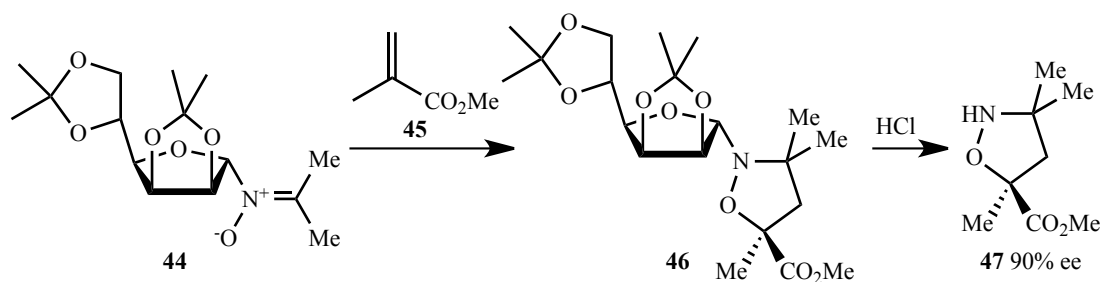
Dujardin *et al.* estudou o efeito deste auxiliar quiral na 1,3-CD das nitronas **39** e **40** a éter etilvinílico (**41**) e éter *tert*-butilvinílico (**42**). O autor verificou que o grupo volumoso *tert*-butilo promove a estereosseletividade da reacção. Por outro lado, a substituição do auxiliar quiral (1-(*S*)-feniletilo) no átomo de azoto do dipolo (**40**) aumentou a estereosseletividade e a selectividade facial da reacção de cicloadição, Esquema I.14.<sup>30c</sup>



Dipolo	Dipolarófilo	<i>trans:cis</i>	Rendimento(%)
<b>39</b>	<b>41</b>	92:8	95
<b>39</b>	<b>42</b>	98:2	92
<b>40</b>	<b>41</b>	100(69:31):0	99
<b>40</b>	<b>42</b>	100(72:28):0	95

**Esquema I.14 – Efeito do auxiliar quiral 1-(*S*)-feniletilo na 1,3-CD de nitronas derivadas de ácido aspártico (**39** e **40**) a éteres vinílicos (**41** e **42**).<sup>30c</sup>**

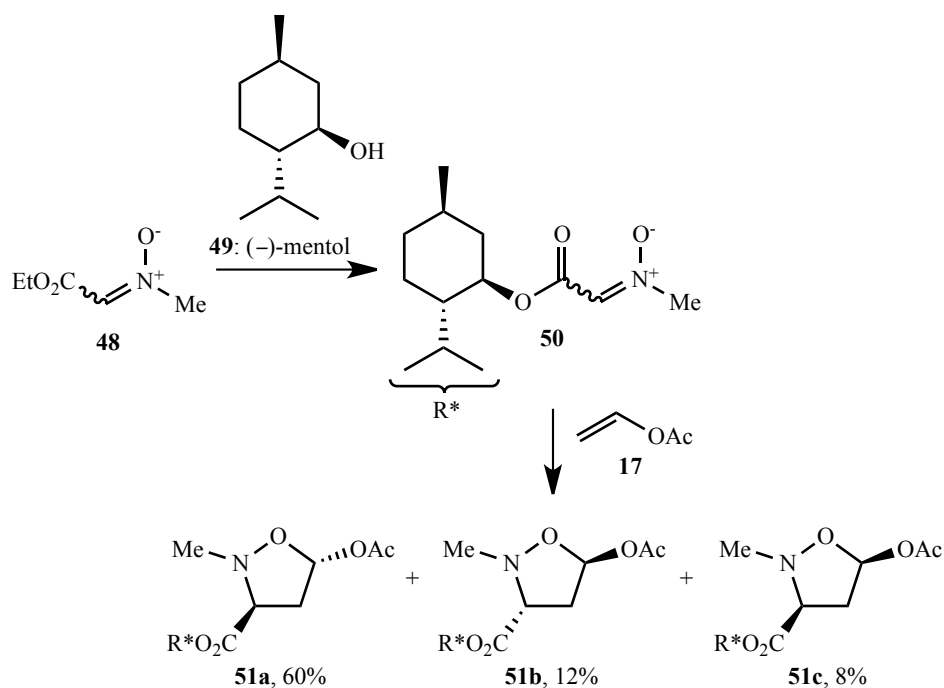
Outro exemplo de auxiliar quiral ligado ao átomo de azoto de nitronas foi desenvolvido por Vasella *et al.* utilizando glúcidos como material de partida, Esquema I.15.<sup>19, 20b, 20d, 43</sup> Esta estratégia utilizou um derivado de manose na síntese da nitrona quiral **44** que reagiu por 1,3-CD com o alceno **45** promovendo estereosseletividade nos produtos formados. Este método apresentou como principal vantagem a fácil remoção do auxiliar quiral em meio ácido.



**Esquema I.15 – Estratégia de Vasella *et al.* de 1,3-CD assimétrica utilizando derivado de manose como auxiliar quiral. Esta estratégia permite a cicloadição estereosseletiva da nitrona **44** ao alceno **45**.<sup>43</sup>**

Para além do átomo de azoto, a utilização de auxiliares quirais em nitronas pode efectuar-se por derivatização de outros grupos funcionais presentes na molécula. Assim, Chiacchio *et al.* utilizou

o (-)-mentol (**49**) como auxiliar quiral na 1,3-CD da nitrona **48** ao acetato de vinilo (**17**), Esquema I.16.<sup>44</sup>



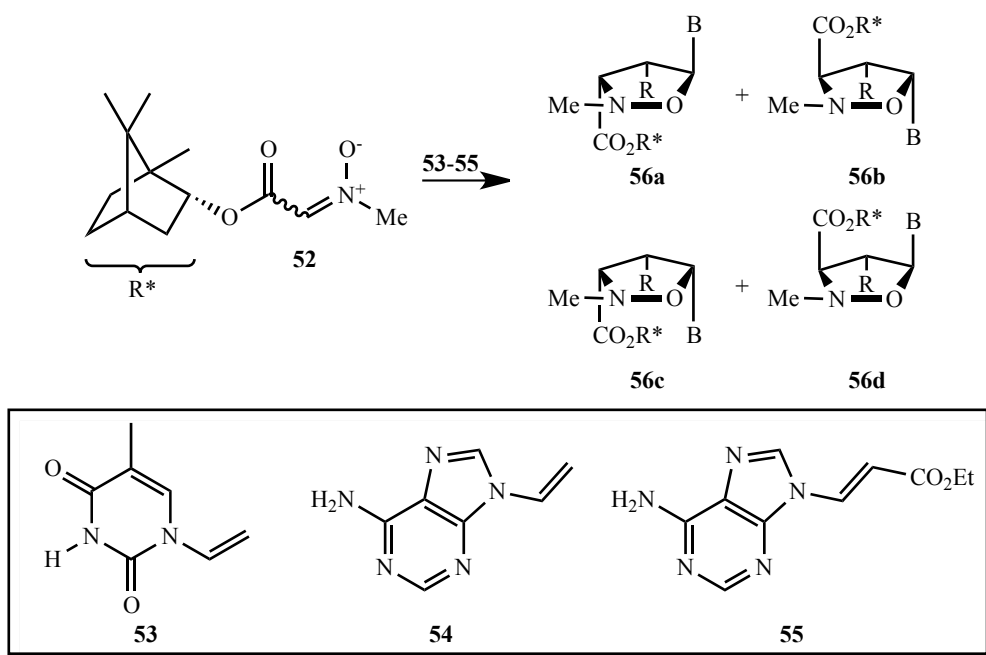
**Esquema I.16 – 1,3-CD assimétrica da nitrona **48** com acetato de vinilo (**17**) utilizando (-)-mentol (**49**) como auxiliar quiral.**<sup>44</sup>

A mesma estratégia foi aplicada na cicloadição da mesma nitrona com derivados vinílicos de bases azotadas, utilizando o borneol como auxiliar quiral, Esquema I.17, com obtenção de elevada estereosseletividade.<sup>30c</sup>

A utilização de auxiliares quirais na indução assimétrica de 1,3-CD pode ainda ser aplicada na derivatização do dipolarófilo, permitindo a 1,3-CD assimétrica a nitronas aquirais. Feringa *et al.* utilizou o (-)-mentol (**49**) na 1,3-CD assimétrica de *C,N*-difenílnitrona (**14**) ao alceno **57**, Esquema I.18.<sup>19</sup> O auxiliar quiral bloqueou uma das faces de adição dando origem a apenas dois estereoisómeros *exo:endo* na proporção de 65:35.

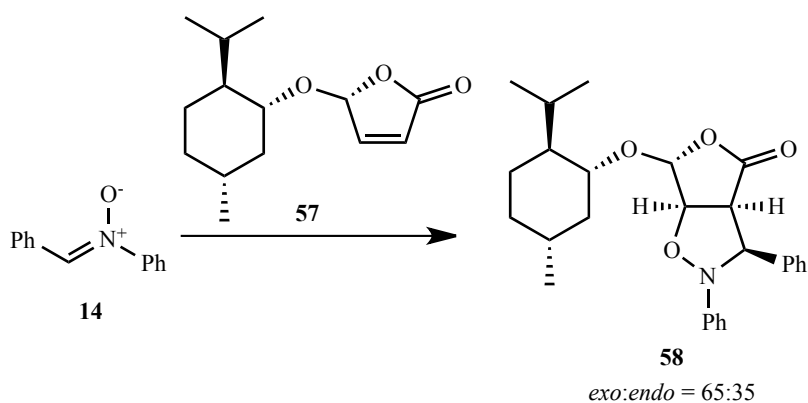
Encontram-se descritas na literatura várias tentativas no sentido de controlar a estereosseletividade da 1,3-CD de nitronas a acrilatos e outros alcenos  $\alpha,\beta$ -insaturados utilizando auxiliares quirais. Tejero *et al.* estudou o efeito de três auxiliares quirais na cicloadição de *C*-2-tiazolil-*N*-4-metoxibenzilnitrona (**59**) a acrilato de etilo (**60**), Esquema I.19.<sup>45</sup>

Os vários exemplos descritos revelam a versatilidade da utilização de auxiliares quirais no controlo estereoquímico da reacção de 1,3-CD, por derivatização quer da nitrona quer do alceno. A obtenção de estereosseletividade demonstra a eficácia desta estratégia de indução quiral e torna-a uma alternativa credível à utilização de catalisadores metálicos com ligandos quirais dispendiosos e de difícil manuseamento.

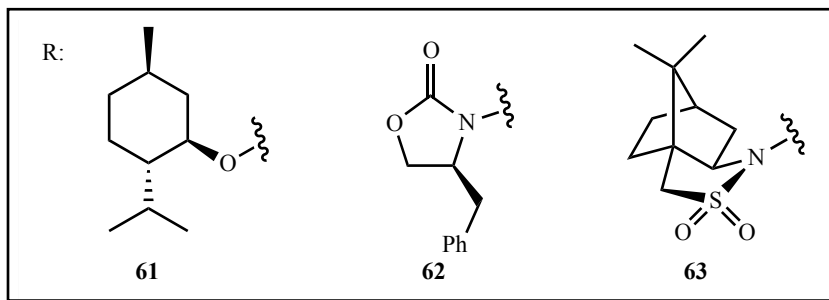
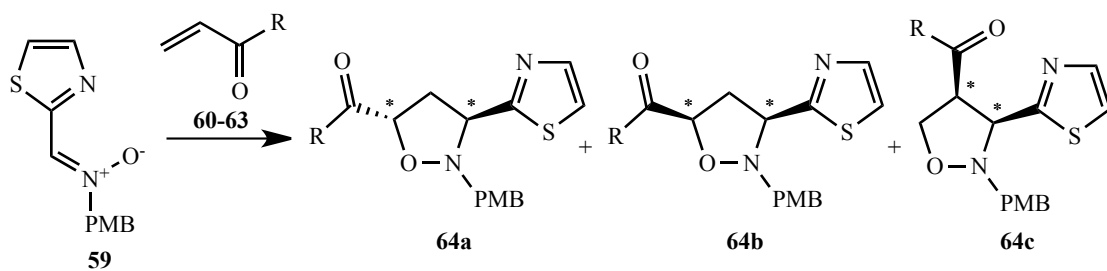


Dipolarófilo	56 a:b:c:d	Rendimento(%)
53	78:8:14:0 (R=H)	90
54	0:91:0:9 (R=H)	88
55	100:0:0:0 (R=CO <sub>2</sub> Et)	84

Esquema I.17 – Borneol enquanto auxiliar quiral de 1,3-CD de derivados vinílicos de bases azotadas (B). Na cicloadição da nitrona ao alceno 55, a reacção ocorre com formação de um único estereoisómero.<sup>30c</sup>



Esquema I.18 – Estratégia de indução quiral na reacção de 1,3-CD utilizando (-)-mentol como auxiliar quiral.<sup>19</sup>



R	<b>64 a:b:c</b>	Rendimento(%)
OEt ( <b>60</b> )	75:6:9	90
<b>61</b>	80:10:10	80
<b>62</b>	---	---
<b>63</b>	100:0:0	72

Esquema I.19 – 1,3-CD assimétrica de nitrona **59** a derivados de acrilato, **60** a **63**. Vários auxiliares quirais foram testados por forma a controlar a estereosseletividade da reacção. Apenas o auxiliar quiral **63** promoveu o controlo estereoquímico da reacção.<sup>45</sup>

### I.3. Glicoconjugados

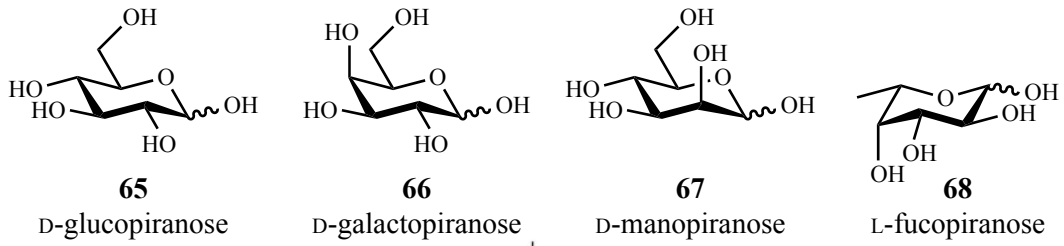
A glicosilação é um processo celular ubíquo nos seres vivos.<sup>46</sup> É um processo metabólico complexo que requer um grande consumo energético e envolve uma extensa maquinaria proteica que representa a expressão de estimadamente 2 a 3% dos genes nos seres humanos.<sup>47</sup>

Este processo bioquímico utiliza monossacáridos simples sintetizados nas células, no caso das plantas, ou obtidos a partir da dieta, no caso dos animais, tais como D-glucopiranosose (65), D-galactopiranosose (66), D-manopiranosose (67) e L-fucopiranosose (68), Esquema I.20. Estes monossacáridos são transformados por reacções de fosforilação, epimerização e acetilação que promovem elevada diversidade estrutural e convertem os glúcidos em doadores nucleótidos de elevada energia. Estes doadores nucleótidos actuam como "blocos de construção" na biossíntese de oligossacáridos no retículo endoplasmático e aparelho de Golgi das células.<sup>47</sup> Os oligossacáridos sintetizados são geralmente ligados a proteínas ou lípidos e transportados para a superfície da membrana celular, Esquema I.20.

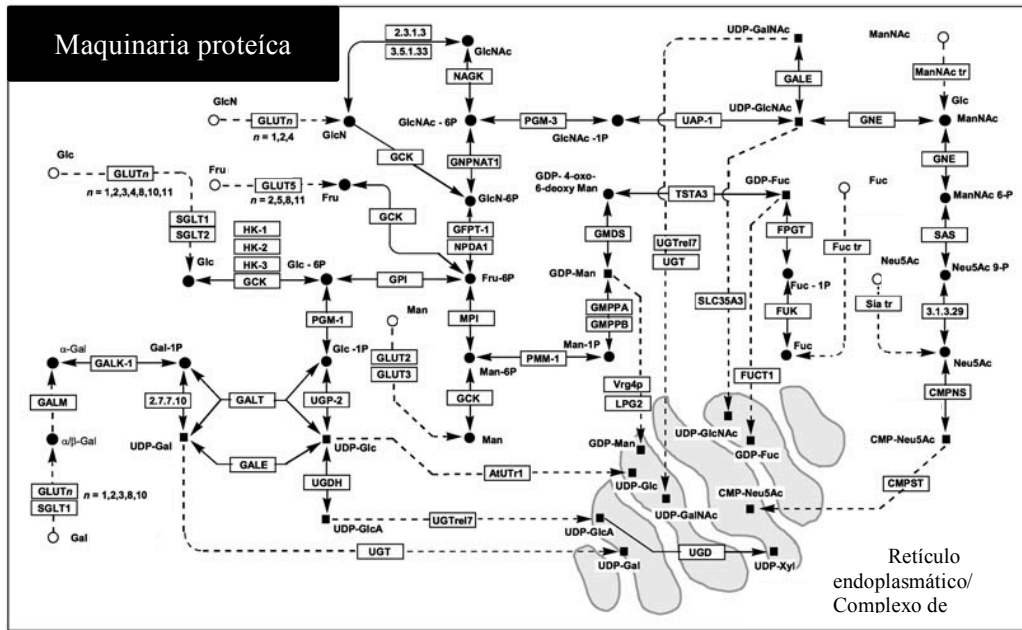
A superfície da membrana celular dos seres vivos é revestida por uma complexa camada de estruturas de oligossacáridos, glicoproteínas e glicolípidos. Nos mamíferos, esta diversidade química de glicoconjugados é responsável pela regulação de inúmeros processos bioquímicos tais como a migração, proliferação e diferenciação das células ou a regulação da síntese de proteínas, funções estruturais indispensáveis ao desenvolvimento e à sobrevivência do organismo.<sup>47-48</sup>

É conhecido, desde há muito tempo, o efeito da conjugação de oligossacáridos na alteração das propriedades físico-químicas das proteínas (viscosidade, pH, hidratação, solubilidade e estabilidade térmica).<sup>49</sup> Porém, a função dos oligossacáridos vai além da estabilização estrutural de proteínas. A glicosilação é um processo biológico fundamental à modificação pós-traducional de proteínas alterando a sua estrutura e função em inúmeros estágios do desenvolvimento celular bem como em processos patogénicos degenerativos. A complexidade dos mecanismos de glicosilação que sustentam a biossíntese e a alteração da estrutura dos oligossacáridos da parede celular não é totalmente conhecida, mas acredita-se que este é um sistema bioquímico integrado que utiliza muitas centenas de componentes com funções ao nível do metabolismo, biossíntese, regulação e reconhecimento celular.<sup>46-48</sup>

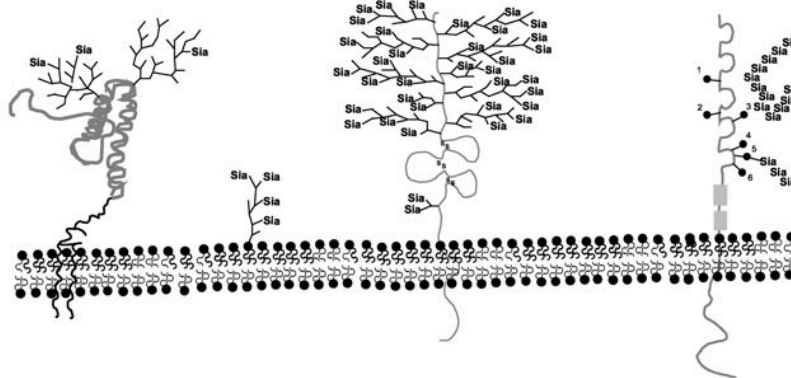
Para compreender o processo de glicosilação é fundamental determinar os processos de regulação enzimática que lhe são subjacentes. O desenvolvimento de substratos e inibidores sintéticos de glicosiltransferases, aliado ao desenvolvimento de experiências de RMN que permitem o estudo de interacção entre proteínas e substratos constituem ferramentas poderosas para o desenvolvimento de novas moléculas com propriedades terapêuticas.<sup>47</sup>



Monossacáridos comuns

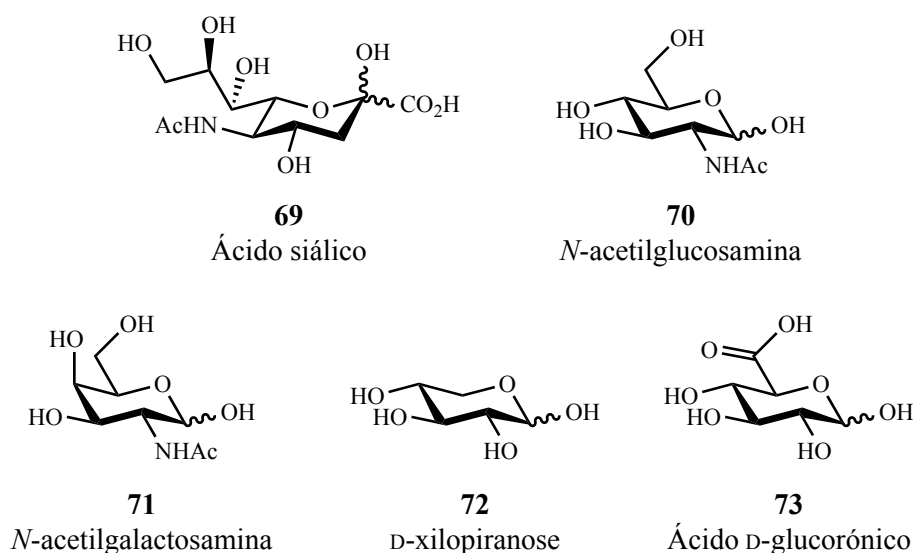


Glicoconjugados da superfície celular



Esquema I.20 – Esquema adaptado de Yarema *et al.* representando a complexidade da maquinaria proteica envolvida na biossíntese de oligossacáridos constituintes da superfície da membrana celular, conjugados a lípidos e proteínas. A glicosilação utiliza monossacáridos comuns na construção de estruturas complexas com elevada diversidade estrutural e funcional.<sup>47</sup>

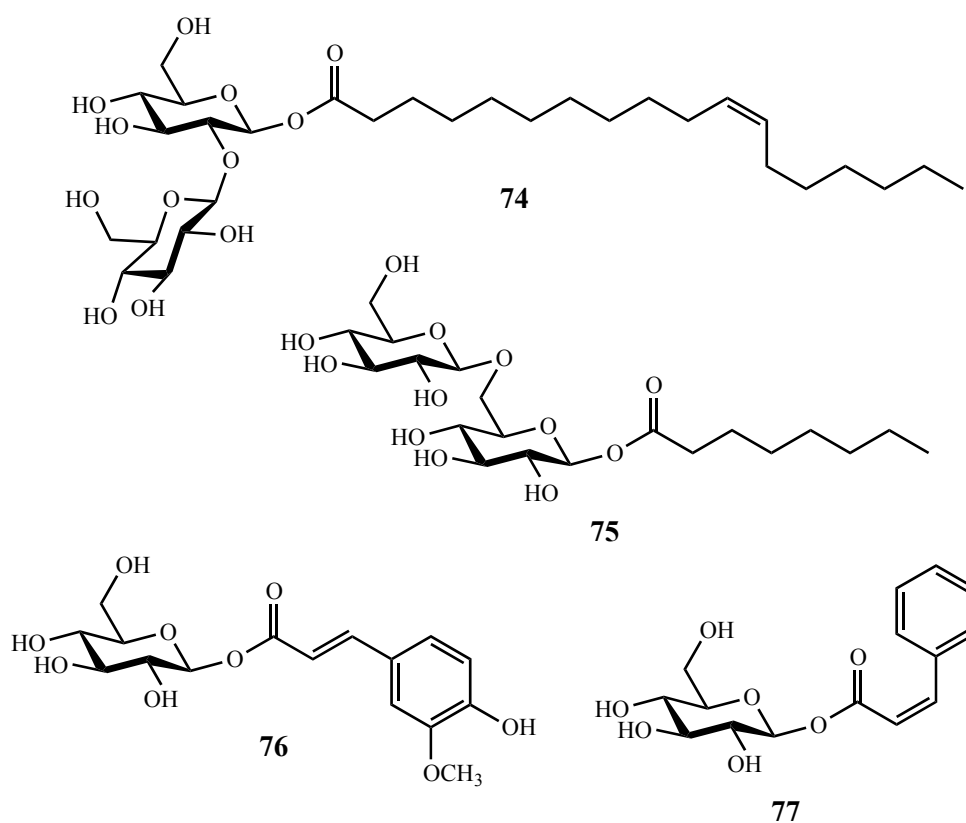
Ao longo da última década, postulou-se a função de glicoconjugados na regulação do desenvolvimento, diferenciação e maturação das células, bem como na regulação das interações entre as células e agentes patogênicos externos, como os vírus ou bactérias.<sup>47</sup> Enquanto resultado do mecanismo pós-traducional de proteínas, os glicoconjugados da superfície da membrana celular oferecem informação sobre o estado fisiológico da célula. Assim, alterações glicosídicas em proteínas e lípidos membranares foram correlacionados, em estudos recentes, com condições patogênicas, inflamatórias e cancerígenas.<sup>50</sup> Verifica-se, a título de exemplo, que a L-fucopirranose (68), Esquema I.20, e o ácido siálico (69), Figura I.3, ocorrem com maior expressão em glicoconjugados de células cancerígenas. No entanto, ainda não é claro o papel fisiológico que estes glúcidos desempenham enquanto constituintes de glicoconjugados na superfície da membrana de células cancerígenas.<sup>50</sup> Consequentemente, o desenvolvimento de estratégias que permitam monitorizar alterações químicas ao nível dos glicoconjugados da membrana celular poderão permitir uma melhor compreensão do papel destes glicoconjugados na evolução desta patologia.



**Figura I.3 – Estrutura de monossacáridos comuns à constituição de glicoconjugados presentes na membrana celular de mamíferos.<sup>51</sup>**

Uma grande diversidade de oligossacáridos podem ser encontrados ligados a proteínas e lípidos da membrana celular. Esta diversidade é específica para cada tipo de células e difere em função do seu desenvolvimento. Os monossacáridos mais comuns que constituem estes glicoconjugados são D-glucopirranose (65), D-galactopirranose (66), D-manopirranose (67), L-fucopirranose (68), Esquema I.20, ácido siálico (69), *N*-acetilglucosamina (70), *N*-acetilgalactosamina (71), D-xilopirranose (72) e ácido D-glucurónico (73), Figura I.3. Cada um dos monossacáridos enunciados pode adotar conformações diferentes e a ligação glicosídica pode estabelecer-se entre diferentes grupos hidroxilos, permitindo uma elevada diversidade estrutural.<sup>51</sup>

Para além da sua função estrutural no desenvolvimento celular, a glicosilação desempenha um papel essencial na metabolização de pequenas moléculas lipofílicas nas plantas.<sup>48</sup> Estes glicoconjugados são metabolitos secundários que desempenham funções essenciais aos mecanismos de defesa e de sobrevivência da planta, desde o aroma e a cor às propriedades antimicrobianas e de tolerância ao stress oxidativo ou ainda à produção de substâncias alelopáticas fundamentais à comunicação entre espécies.<sup>52</sup> A vasta ocorrência de glicoconjugados na Natureza inclui derivados de flavonóides, quinonas, antraquinonas, carotenóides, esteróides e ácidos gordos, produtos naturais de elevado interesse para a indústria farmacêutica, alimentar e cosmética.<sup>53</sup> Nos últimos anos, foram isoladas e descritas inúmeras estruturas de ésteres glicosídicos que resultam da metabolização de ácidos gordos e de derivados de cinamoílo, Figura I.4, de monoterpenos e de carotenos, Figura I.5, ou de di e triterpenos, Figura I.6.



**Figura I.4 – Ésteres glicosídicos naturais derivados de ácidos gordos, 74 e 75, isolados de *Morinda citrifolia*.<sup>53a</sup> O éster ferúlico 76 desempenha um papel fundamental na biossíntese de lenhina.<sup>54</sup> O derivado de ácido *cis*-cinâmico 77 é um potente aleloquímico produzido por *Spiraea thunbergii*.<sup>52b</sup>**

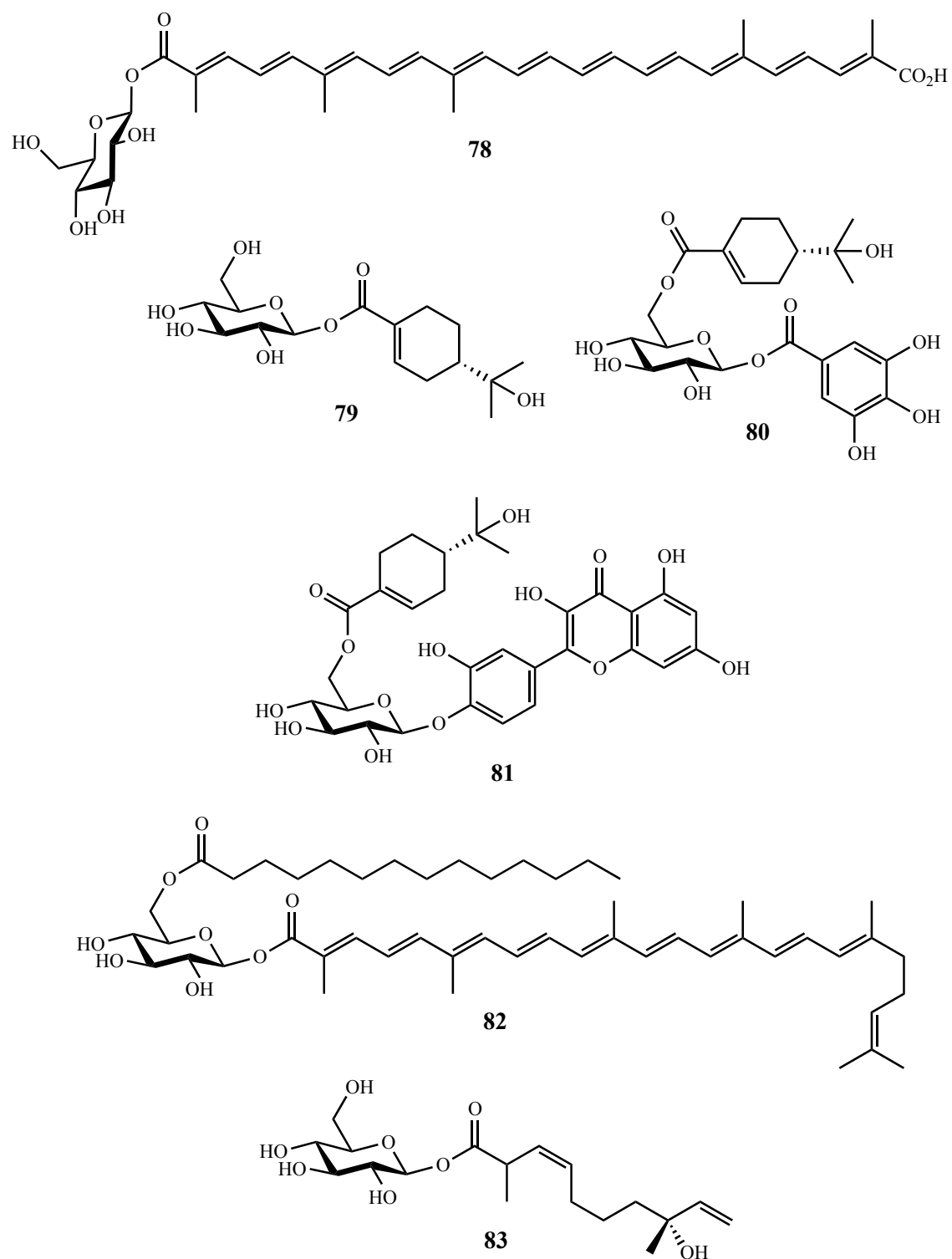
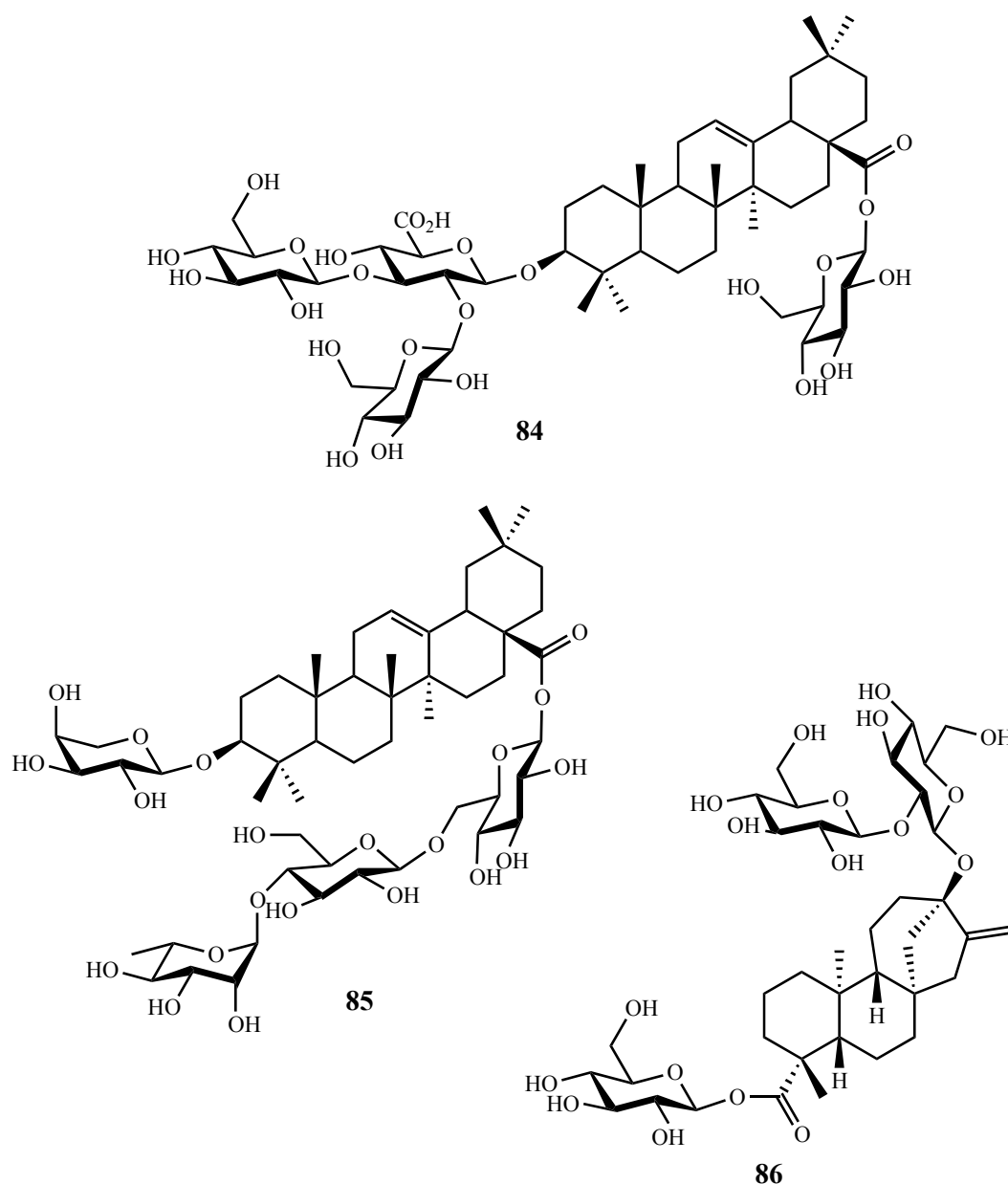


Figura I.5 – Terpenóides glicosilados. Monoterpenos isolados de *Lantana lilacia* (83), *Cunila spicata* (79), *Eucalyptus globulus* (80) e *Eucalyptus resinífera* (81).<sup>52a</sup> Carotenóides isolados de *Pseudomonas rhodos* (78) e *Straphylococcus áureos* (82).<sup>53b</sup>

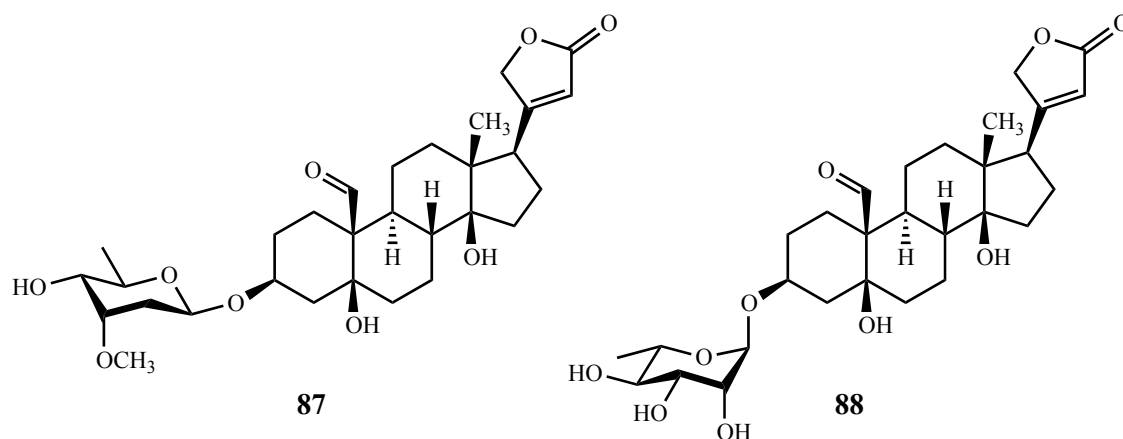


**Figura I.6 – Triterpenos glicosilados derivados de ácido oleanólico (designados saponinas) 84 e 85 isolados de *Aralia dasyphylla* e *Acanthopanax senicosus*, respectivamente.<sup>55</sup> O diterpeno glicosilado 86, Stevioside, isolado a partir de *Stevia rebaudiana* é um adoçante popular na gastronomia japonesa, 300 vezes mais doce do que a sacarose.<sup>56</sup>**

Muitos glicoconjugados extraídos de plantas têm sido aplicados com sucesso na indústria química fina. Ácidos gordos e terpenos glicosilados são utilizados como adoçantes, emulsificantes, corantes, espessantes e gelificantes na indústria alimentar, como surfactantes e hidratantes na indústria cosmética, ou como fármacos no tratamento de doenças cardíacas.

Em meados da década de 40 do século XX, Uhle e Elderfield alertaram para o efeito determinante dos glúcidos na acção terapêutica de glicoconjugados. Até então, era somente atribuída

ao glúcido a função de aumentar a solubilidade das moléculas e de potenciar a absorção das mesmas no tracto gastrointestinal. Baseados na diferente actividade de dois glicósidos cardiotónicos derivados de estrofantidina: cimarina (**87**, derivado de cimarose) e convalatoxina (**88**, derivado de ramnose), propuseram que a glicosilação de diferentes glúcidos na molécula de estrofantidina poderia potenciar ou diminuir a sua actividade biológica, Figura I.7.<sup>57</sup>



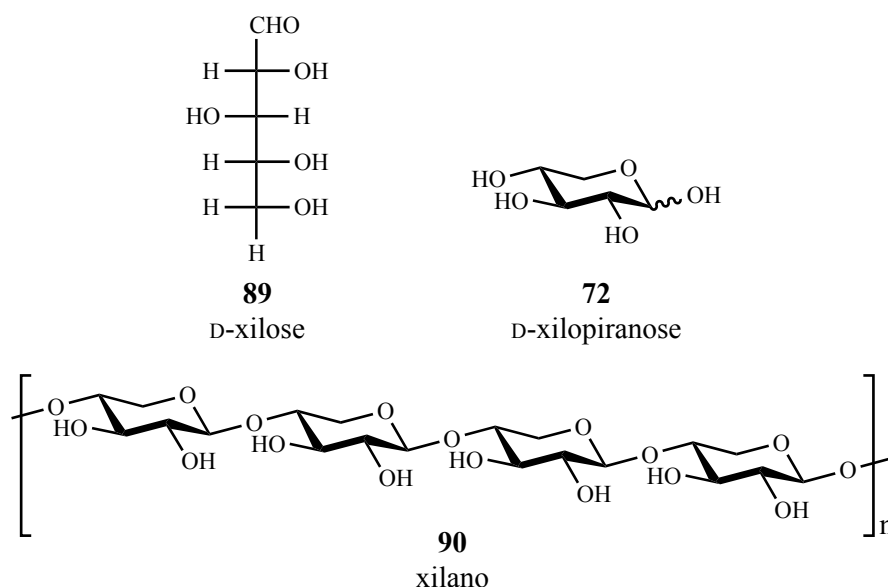
**Figura I.7 – Glicósidos cardiotónicos naturais derivados de estrofantidina: cimarina, **87**, e convalatoxina, **88**.**<sup>57</sup>

Em muitos casos, a actividade biológica de produtos naturais deriva dos componentes glicosídicos. A alteração sintética da estrutura dos glúcidos tem um forte impacto nas propriedades biológicas em relação aos produtos naturais. Deste modo, a derivatização dos glúcidos que compõem moléculas com actividade biológica é um tópico de enorme relevância e actualidade, sendo actualmente explorado quer por via sintética, quer por via enzimática.<sup>58</sup> Estes estudos têm proposto melhorias à actividade farmacológica de inúmeras moléculas como a eritromicina, vancomicina, ou análogos de digitoxina. A glicosilação do taxol, um potente anticancerígeno actualmente utilizado no tratamento oncológico, promoveu significativamente a sua actividade anticancerígena em ensaios *in vitro*.<sup>59</sup>

No entanto, a síntese de glicoconjugados envolve geralmente estratégias de síntese complexas, com vários passos de protecção/desprotecção e de glicosilação. Neste sentido, é premente o desenvolvimento de novos métodos que permitam a síntese eficaz e simples de glicoconjugados, por forma a promover o desenvolvimento de novos fármacos derivados de glicoconjugados naturais mais potentes e eficazes.<sup>60</sup>

### I.3.1. D-xilose

A D-xilose (**89**) é a pentose mais abundante na Natureza e o segundo glúcido mais abundante (depois de D-glucose), ocorrendo essencialmente sob a forma de piranose, D-xilopiranose (**72**). Representa cerca de 30% da produção anual de biomassa sob a forma polimérica de xilano (**90**), principal constituinte das hemi-celuloses, que juntamente com a celulose e a lenhina constituem a parede celular das plantas, Figura I.8.<sup>61</sup>



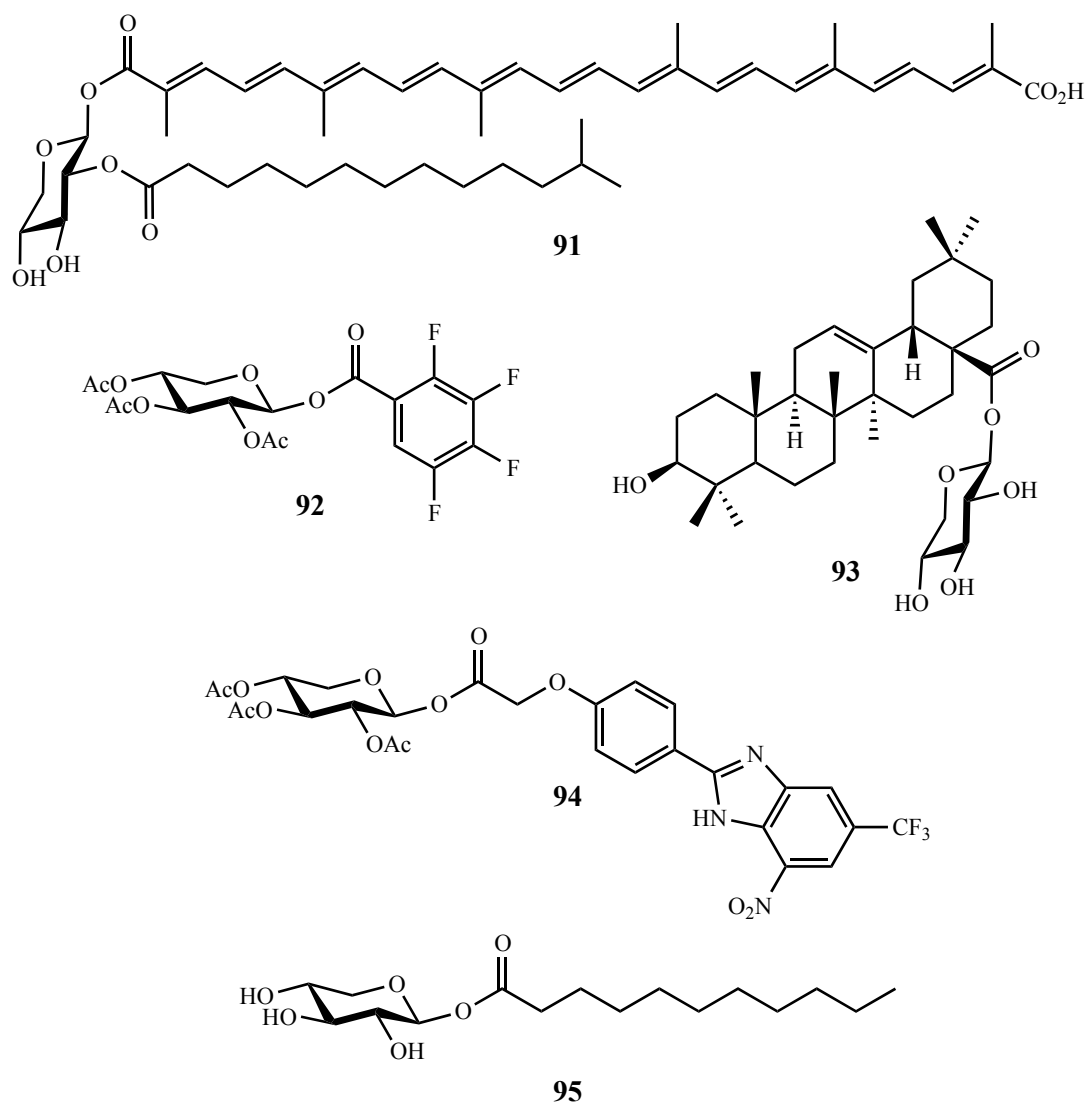
**Figura I.8 – Estrutura química de D-xilose (**89**), D-xilopiranose (**72**) e estrutura geral do polímero natural xilano (**90**).**<sup>61</sup>

Este glúcido constitui uma importante fonte bio-renovável de matéria orgânica e representa uma potencial fonte alternativa de energia e carbono em relação aos combustíveis fósseis. Inúmeras aplicações têm sido desenvolvidas para a valorização de D-xilose ao nível industrial, sobretudo enquanto matéria prima para a produção de etanol. Para além do seu potencial industrial na produção de combustíveis, este glúcido é utilizado como matéria prima na produção de polímeros, gelificantes de baixo peso molecular, surfactantes, antioxidantes, cosméticos, fármacos e adoçantes (xilitol).

Devido à sua elevada disponibilidade na Natureza, a D-xilose constitui uma matéria prima útil na síntese de novos glicoconjugados. Baseados na ocorrência natural de derivados de D-xilopiranose com forte actividade biológica, alguns grupos de investigação têm-se dedicado à síntese de derivados com potencial aplicação terapêutica enquanto antivirais, antioxidantes, anticancerígenos ou antiosteoclásticos, Figura I.9.<sup>58, 62</sup> O éster **91** foi isolado da bactéria marinha *Rubritalea squalenifaciens* e possui forte actividade antioxidante em modelos de peroxidação de lípidos.<sup>63</sup> Os glicoconjugados **92** e **94**, sintetizados por Huang *et al.*, apresentam elevada actividade antiviral.<sup>62c, d</sup>

O derivado de xilopiranosose do ácido oleanólico **93** foi proposto por Li *et al.*, enquanto agente antiosteoclástico na prevenção de osteoporose.<sup>62a</sup> O derivado de xilopiranosose **95** é um surfactante sintético proposto por Bouquillon *et al.*<sup>62b</sup>

A esterificação de ácidos carboxílicos constitui um método simples e rápido de glicosilação de moléculas orgânicas. Os ésteres são preparados, tradicionalmente, por esterificação de ácidos carboxílicos com catálise ácida; por transesterificação ou por alquilação de carboxilatos.<sup>64</sup> Estes métodos constituem métodos simples na síntese de ésteres glicoconjugados com elevada diversidade estrutural e com potencial valor acrescentado para a indústria química e farmacêutica.



**Figura I.9 – Ésteres de D-xilopiranosose com potencial aplicação terapêutica enquanto antivirais (92 e 94), antioxidantes (91) ou antiosteoclásticos (93), ou com potencial aplicação enquanto surfactante (95).**<sup>58, 62</sup>

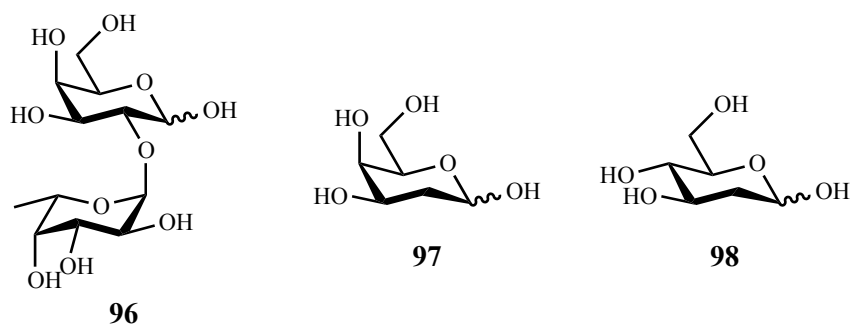
### I.3.2. L-fucose

A L-fucose ocorre frequentemente enquanto glúcido terminal em oligossacáridos de glicoproteínas e glicolípidos envolvidos em importantes processos de interacção e migração celular constituindo, deste modo, um elemento importante no reconhecimento molecular de proteínas.<sup>65</sup> A L-fucose distingue-se dos restantes glúcidos por ser a única desoxihexose que ocorre na Natureza exclusivamente na configuração L. As unidades terminais de L-fucose encontram-se frequentemente ligadas a um resíduo de D-galactopiranosose (**66**) ou *N*-acetil-galactosamina (**71**). Estes dissacáridos desempenham papéis relevantes em vários processos fisiológicos e patológicos, incluindo a adesão de leucócitos, fertilização, embriogénese, respostas imunológicas e a metastização de cancro.<sup>51, 66</sup>

Apesar do seu papel ser menos compreendido ao nível da fisiologia do cérebro, admite-se que os glicoconjugados derivatizados por L-fucose em posição terminal, estão implicados em processos relacionados com o desenvolvimento neuronal, aprendizagem e memória.<sup>51, 66a</sup> Verifica-se que a actividade de fucosiltransferases (enzimas que catalisam a ligação glicosídica de L-fucose a substratos celulares) é mais elevada durante a sinaptogénese (período de maturação do cérebro onde ocorre a formação de sinapses).<sup>66a</sup> Enquanto processo celular fundamental, a glicosilação influencia vários processos neuronais tais como o crescimento e a morfologia de axónios e dendrites, contribuindo decisivamente para os eventos moleculares subjacentes à aprendizagem e memória. A ocorrência de estruturas glicosídicas aberrantes, como resultado de defeitos no processo de biossíntese, resultam em anomalias graves no desenvolvimento do cérebro acompanhadas de dificuldades psicomotoras severas, enfatizando a importância do processo de glicosilação em células neuronais. Consequentemente, é fundamental a compreensão do papel funcional e da relação estrutura-actividade de glicoconjugados no sistema nervoso central.<sup>51, 66a</sup>

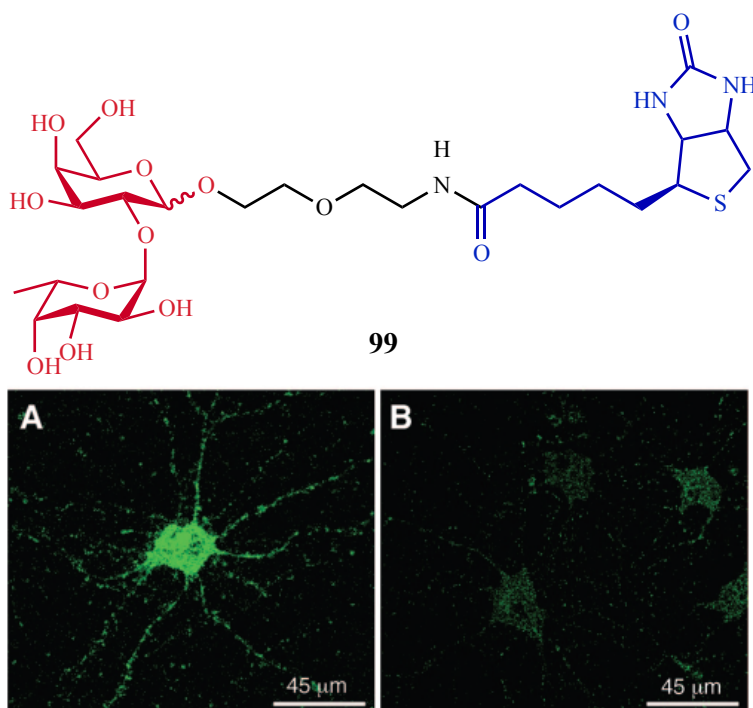
Alguns estudos sugerem que o dissacárido fucose- $\alpha$ (1 $\rightarrow$ 2)-galactose (Fu $\alpha$ (1 $\rightarrow$ 2)Gal, **96**), Figura I.10, desempenha um papel fundamental em células neuronais. Por exemplo, a administração de 2-desoxi-D-galactopiranosose (**97**) induz amnésia reversível em cobaias. Este glúcido compete com a D-galactose na biossíntese de oligossacáridos. Uma vez incorporado na estrutura do oligossacárido, inviabiliza a formação da ligação glicosídica ao resíduo de L-fucose na posição 2 da hexose. Por outro lado, a administração de 2-desoxi-D-glucopiranosose (**98**) não produz qualquer efeito.<sup>66a</sup>

Apesar dos estudos que sugerem uma relação estreita entre o dissacárido Fu $\alpha$ (1 $\rightarrow$ 2)Gal e a comunicação neuronal, os mecanismos moleculares pelos quais o glúcido exerce a sua influência não são bem compreendidos. Neste sentido, foram desenvolvidas estratégias químicas com vista à elucidação da relação entre a estrutura de glicoconjugados com a estrutura terminal Fu $\alpha$ (1 $\rightarrow$ 2)Gal e a actividade de lectinas, proteínas envolvidas no processo de reconhecimento celular que se ligam reversivelmente a oligossacáridos da superfície celular.



**Figura I.10** – Estrutura química do dissacárido fucose- $\alpha(1\rightarrow2)$ -galactose (96) e dos monossacáridos 2-desoxi-D-galactopiranosose (97) e 2-desoxi-D-glucopiranosose (98).<sup>66a</sup>

Hsieh-Wilson *et al.* desenvolveu uma estratégia para a visualização, por fluorescência, do reconhecimento do dissacárido Fuc $\alpha(1\rightarrow2)$ Gal por lectinas.<sup>66a</sup> Para tal, sintetizou uma pequena sonda molecular ligando ao dissacárido uma molécula de biotina, Figura I.11. A sonda desenvolvida (99) permitiu visualizar, por microscopia de fluorescência, receptores de lectinas activos para Fuc $\alpha(1\rightarrow2)$ Gal, provando a sua generalizada e elevada distribuição na membrana de células neuronais, Figura I.11.<sup>51, 66a</sup>



**Figura I.11** – Sonda química utilizada na visualização *in vitro* de receptores de lectinas. Imagens obtidas por microscopia de fluorescência de células tratadas com a sonda 99 (A) ou biotina (B), adaptadas de Hsieh-Wilson *et al.*<sup>66a</sup>

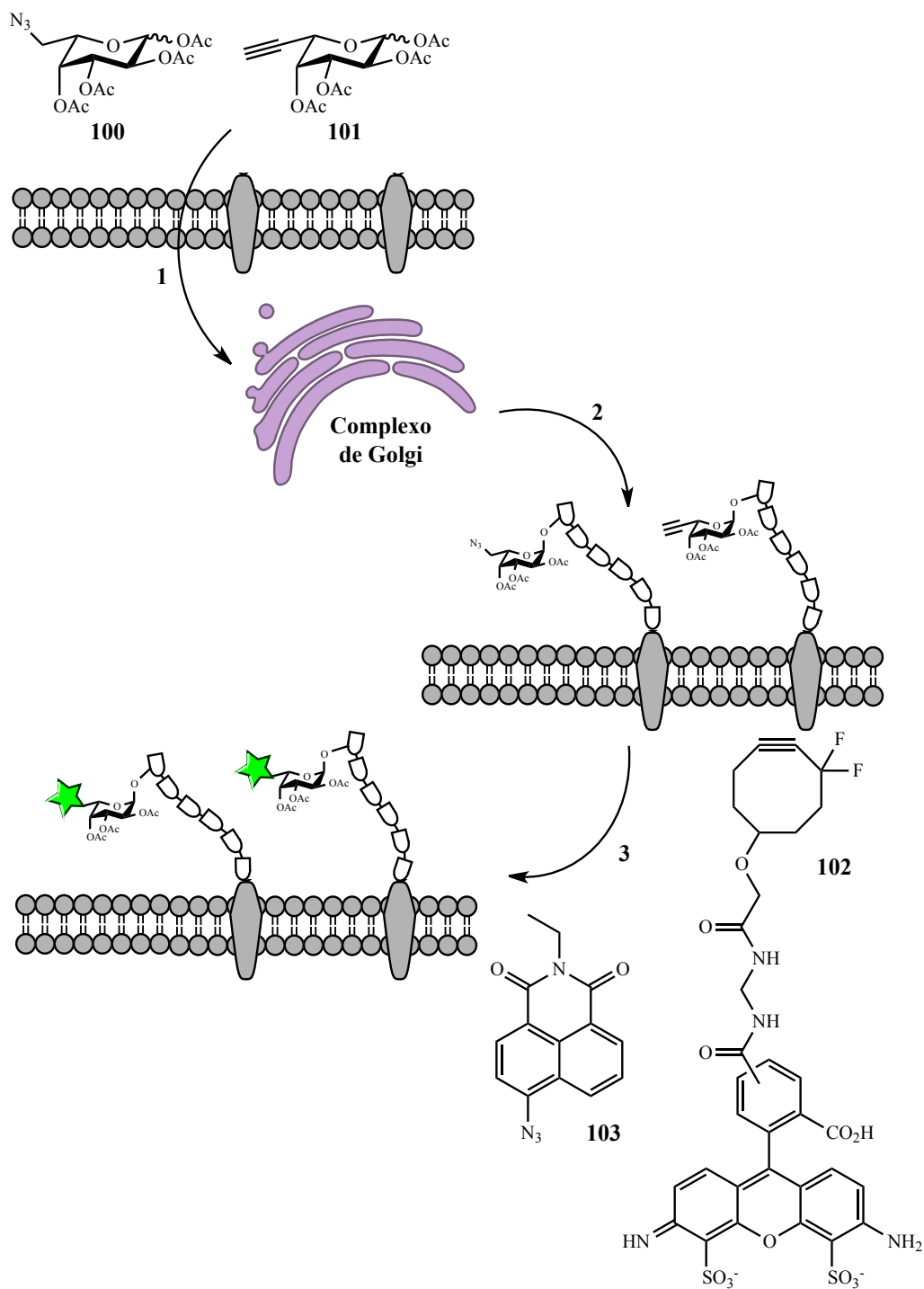
A maquinaria proteica envolvida, ao nível celular, na biossíntese de oligossacáridos e glicoconjugados é relativamente tolerante a modificações estruturais dos substratos naturais. Este facto tem permitido a incorporação de análogos sintéticos na estrutura de glicoproteínas *in vivo*. Estes análogos são geralmente funcionalizados por forma a que, quando incorporados nas cadeias oligossacarídicas, reajam especificamente com uma sonda.<sup>50</sup>

Esta estratégia de visualização foi aplicada utilizando análogos sintéticos de L-fucopiranosose, essencialmente funcionalizados por um alcino ou azida. Estes derivados sintéticos foram incorporados com sucesso em oligossacáridos da membrana de células cancerígenas que, por reacção 1,3-CD com sondas fluorescentes, permitiu a visualização de glicoconjugados ao nível celular, bem como facilitou a purificação e posterior análise estrutural dos mesmos, Esquema I.21.<sup>50</sup>

A reacção 1,3-CD de alcinos (dipolarófilos) a um grupo azida (dipolo) desenvolvida por Huisgen e Krebs ganhou, na última década, enorme notoriedade com aplicações que vão da bioquímica à ciência dos materiais, sendo vulgarmente denominada como reacção “click”. As reacções “click” são, por definição, reacções selectivas, rápidas e de elevado rendimento.<sup>67</sup> Este princípio foi aplicado por Wong *et al.* na visualização de glicoproteínas por incorporação do alcino **101** na síntese de glicoconjugados da membrana celular. Após incorporação do análogo de L-fucose, fez-se reagir o alcino por catálise de iodeto de cobre na presença da azida **103**, Esquema I.21. O triazole resultante, por efeito de conjugação, emite fluorescência.

Numa extensão ao conceito “click” destacam-se as reacções bio-ortogonais. Estas reacções, para além de cumprirem os pré-requisitos das reacções “click” somam a biocompatibilidade dos reagentes, isto é, para além de selectivos, os reagentes devem ser inertes em relação ao ambiente bioquímico envolvente. Apesar de a reacção de Huisgen e Krebs cumprir os pré-requisitos de um protocolo bio-ortogonal, a necessidade de aplicação de catalisadores metálicos na reacção de cicloadição impossibilita a aplicação do método *in vivo* devido à sua elevada toxicidade.

Neste sentido, Bertozzi *et al.* aplicou uma estratégia de 1,3-CD de azidas a ciclooctinos, alcinos cíclicos cuja deformação causada pela insaturação no anel cíclico aumenta drasticamente a reactividade de cicloadição, permitindo que a reacção ocorra à temperatura ambiente sem utilização de catalisadores metálicos. Esta estratégia foi utilizada na visualização de glicoproteínas da membrana celular por cicloadição de oligossacáridos incorporando derivados de L-fucose **100**, com a sonda fluorescente derivada de ciclooctino, **102**.<sup>67-68</sup>



**Esquema I.21 – Estratégia de visualização de glicoproteínas da membrana celular. 1) as células são alimentadas com análogos sintéticos de L-fucose funcionalizados por um grupo azida (100) ou um grupo alcino (101); 2) estes análogos são incorporados na síntese de oligossacáridos ao nível do complexo de Golgi e posteriormente utilizados como substratos na glicosilação de proteínas membranares; 3) as proteínas são marcadas por reações “click”, com sondas fluorescentes, 102 ou 103.<sup>67-68</sup>**

Estes estudos fazem parte de um esforço concertado de químicos e biólogos na compreensão dos mecanismos de biossíntese e metabolismo de L-fucose, em particular, e da interação entre glicoconjugados e proteínas, em geral. A maioria destes estudos depende de sondas sintéticas baseadas na estrutura de monossacáridos. No entanto, poucas sondas têm sido aplicadas com sucesso em estudos bioquímicos. Acrescem ainda limitações à aplicação destes testes *in vivo*, devido à fraca reactividade química e alta toxicidade de reagentes e catalisadores. Neste sentido, o desenvolvimento de novas sondas sintéticas derivadas de glúcidos envolvidos na biossíntese de glicoconjugados da membrana celular constitui um desafio aos químicos. É fundamental o desenvolvimento de novas estratégias de síntese que produzam com rapidez e eficiência novas sondas e sensores fluorescentes, bem como novos protocolos que permitam a visualização de glicoconjugados *in vivo*.

## **II. Discussão de Resultados**

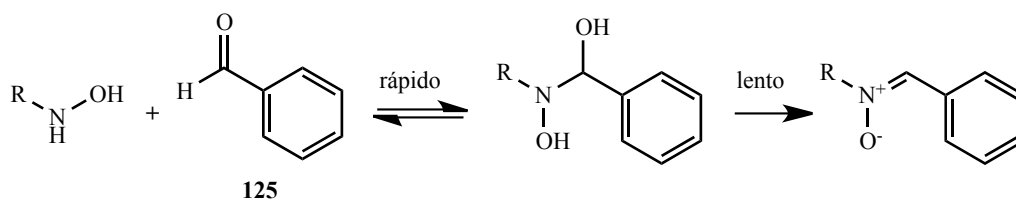


## II.1. Síntese de *C,N*-diaril e *C*-aril-*N*-alquilnitronas

A síntese de nitronas é um tema de enorme relevância e actualidade em síntese orgânica. Uma breve pesquisa pelas palavras chave “*synthesis of nitrones*” no motor de busca *ISI Web of Knowledge* origina 1466 resultados, de entre os quais 437 (30%) foram publicados nos últimos 5 anos e 8 correspondem a patentes. Esta profusão de artigos científicos prende-se, por um lado, com a utilidade destas moléculas em estratégias de síntese de produtos naturais e, por outro, com o seu amplo espectro de actividade farmacológica em modelos etiopatológicos de stress oxidativo.

De entre as inúmeras estratégias de síntese de nitronas, sistematizadas no Esquema I.1, página 6, as mais comuns consistem na condensação de aldeídos com *N*-hidroxilaminas monossubstituídas e na oxidação de *N,N*-hidroxilaminas dissubstituídas. O método de condensação de aldeídos com *N*-hidroxilaminas monossubstituídas permite grande versatilidade, na medida em que permite uma ampla diversidade estrutural pela combinação de duas moléculas.

Brighente *et al.* e Yunes *et al.* propuseram um mecanismo para a condensação de *N*-hidroxilaminas a benzaldeído (**125**), Esquema II.1.<sup>69</sup>



**Esquema II.1 – Proposta de mecanismo para a condensação de *N*-hidroxilamina e benzaldeído, 125, proposta por Brighente *et al.* e Yunes *et al.* A cinética da reacção é dependente de um passo lento de desidratação.<sup>69</sup>**

De acordo com os autores, o primeiro passo de reacção (rápido e reversível) consiste no ataque nucleófilo da hidroxilamina ao aldeído, originando um intermediário que sofre desidratação no segundo passo (lento), para dar origem à nitrona pretendida. Apesar da proposta de mecanismo envolver a síntese de um intermediário, este não foi, até à data, experimentalmente isolado.

O estudo cinético da reacção de condensação de *N*-fenil-hidroxilamina com aldeídos aromáticos, substituídos por grupos electroactradores e eletrodadores, sugere que apesar de os grupos substituintes influenciarem a cinética do primeiro passo de reacção, pelo efeito que exercem na electrodeficiência do grupo carbonilo do aldeído, a velocidade de reacção é definida pelo passo de desidratação, a etapa mais lenta do processo.<sup>69</sup> Este facto tem levado alguns autores a utilizar agentes secantes como catalisadores da reacção de condensação.<sup>70</sup> Por outro lado, o passo de desidratação poderá ser acelerado pelo ganho energético da conjugação em *C,N*-diarilnitronas por comparação às

*N*-alquil nitronas, levando a que as primeiras sejam sintetizadas à temperatura ambiente mais rapidamente que as *C*-aril-*N*-alquilnitronas, que requerem aquecimento prolongado.

### II.1.1. Síntese de *C,N*-diarilnitronas

As *N*-aril-hidroxilaminas são intermediários altamente instáveis, sofrendo decomposição rápida por exposição à luz e temperatura elevada. Estas moléculas oxidam na presença de base e degradam rapidamente por catálise ácida com formação de 4-aminofenol.<sup>71</sup> Mesmo em condições neutras e à temperatura ambiente, a oxidação de *N*-aril-hidroxilaminas é catalisada por diversos iões metálicos de cobre, ferro, manganês, níquel, crómio e cobalto.<sup>71</sup> A elevada instabilidade destes intermediários dificulta a sua síntese, isolamento e purificação que foi descrita como “frustrante, errática e totalmente insatisfatória em alguns casos”.<sup>72</sup>

Por forma a evitar o isolamento e a purificação destes intermediários instáveis, foram desenvolvidas estratégias de síntese de *N*-arilnitronas que envolvem a formação *in situ* de *N*-aril-hidroxilaminas mono- ou dissustituídas, seguida de condensação com um aldeído.

Outro método de síntese de *C,N*-diarilnitronas muito utilizado consiste na oxidação de aminas secundárias por oxidantes metálicos. Porém, os reagentes oxidantes levantam, de um modo geral, problemas de regioselectividade, limitando muitas vezes a sua aplicação a substratos funcionalizados e obrigando ao rigoroso controlo reaccional por forma a evitar a formação de produtos de sobre-oxidação.<sup>72</sup> Recentemente, Busqué *et al.*<sup>73</sup> propôs um método de oxidação de aminas secundárias a nitronas utilizando peroximonossulfato de potássio como oxidante, sem recurso a catalisadores metálicos, constituindo assim uma alternativa mais verde.<sup>74</sup>

O método clássico de síntese de *N*-arilnitronas, desenvolvido há mais de um século e recentemente melhorado por Davis *et al.*,<sup>71a</sup> envolve a redução de um composto nitro-aromático em meio ácido e subsequente adição de aldeído. Este método foi aplicado, recentemente, por Vallée *et al.*<sup>75</sup> na síntese de nitronas aromáticas, alifáticas e nitronas derivadas de glúcidos, provando a sua versatilidade e aplicação a substratos funcionalizados. O método depende de dois factores determinantes:

(1) a síntese de *N*-aril-hidroxilamina requer um controlo rigoroso das condições experimentais por forma a evitar a redução da hidroxilamina a amina<sup>76</sup> ou a decomposição do intermediário, por rearranjo de Bamberger<sup>71a</sup>;

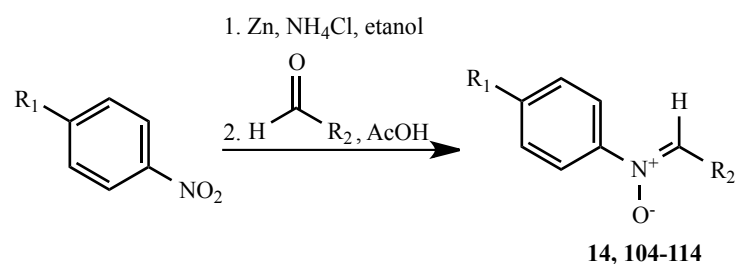
(2) a condensação entre o intermediário hidroxilamina e o aldeído é favorecida em condições neutras.<sup>69b</sup>

Alguns métodos recentes para a síntese de *C,N*-diarilnitronas têm proposto alternativas à utilização de zinco na redução de compostos nitro-derivados a hidroxilaminas. Brandi *et al.*<sup>70b</sup> utiliza hidrazina com catálise de ródio, segundo o método de Entwistle e Gilkerson, com rendimentos próximos de 90%. Solow-Cordero *et al.*<sup>77</sup> detém uma patente do método de síntese a partir da redução de compostos nitro-derivados por hidrogenação catalítica com catalisador de platina na presença de ácido metanossulfónico e trifenilfosfina. Porém, a utilização de catalisadores de ródio e platina tornam o processo muito dispendioso e menos acessível a experiências em média e larga escala.<sup>70b</sup> Neste sentido, Jia *et al.*<sup>78</sup> propôs recentemente a utilização de samário (metal menos dispendioso) apesar de o rendimento de síntese das nitronas pretendidas não superar os 80%. Apesar das múltiplas alternativas descritas na literatura, o método clássico de redução de compostos nitro-derivados por zinco continua, actualmente, a ser o mais utilizado na síntese de *C,N*-diarilnitronas e foi patenteado, em 2009, pela General Electric provando o seu elevado interesse comercial.<sup>79</sup>

Perante a informação obtida na literatura aplicou-se o método de redução de compostos nitro-derivados por zinco na síntese de *N*-fenil e *N*-toluilnitronas, a partir de nitrobenzeno e *p*-nitrotolueno, Tabela II.1. A redução de nitrobenzeno e *p*-nitrotolueno foi efectuada em etanol, na presença de cloreto de amónio, com zinco em pó durante 90 minutos. A reacção evoluiu com a formação de uma suspensão branca de óxido de zinco, sendo de seguida tratada com aldeído e ácido acético, mantendo-se a reacção à temperatura ambiente por mais 30 minutos.

As *C,N*-diarilnitronas foram sintetizadas com bons rendimentos globais, Tabela II.1. Os rendimentos de conversão, oscilando entre 48% (**110**, entrada 8) e 92% (**111**, entrada 9), deverão ser afectados sobretudo pelo passo de redução do composto nitro-aromático ao intermediário *N*-aril-hidroxilamina. Esta reacção tem sido descrita como de difícil reproductibilidade.<sup>72</sup>

**Tabela II.1 – Resultados experimentais obtidos para a síntese de *C,N*-diarilnitronas por redução de nitrobenzeno e nitrotolueno seguida de condensação a aldeídos aromáticos e heteroaromáticos.**



Entrada	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Produto	Rendimento (%)
1		Ph	<b>14</b>	81
2		<i>p</i> -Cl-Ph	<b>104</b>	81
3	H	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> -Ph	<b>105</b>	89
4		<i>p</i> -OMe-Ph	<b>106</b>	58
5		<i>C</i> -2-furil	<b>107</b>	84
6		<i>C</i> -3-pirimidil	<b>108</b>	61
7		Ph	<b>109</b>	49
8		<i>p</i> -Cl-Ph	<b>110</b>	48
9	CH <sub>3</sub>	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> -Ph	<b>111</b>	92
10		<i>p</i> -OMe-Ph	<b>112</b>	58
11		<i>C</i> -2-furil	<b>113</b>	85
12		<i>C</i> -3-pirimidil	<b>114</b>	67

### II.1.2. Síntese de *C*-aril-*N*-alquilnitronas

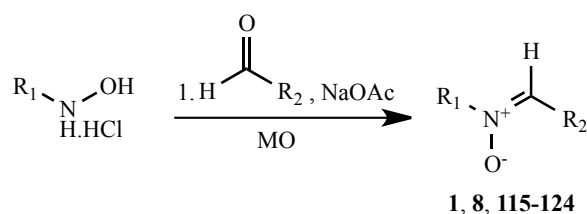
A síntese de *C*-aril-*N*-alquilnitronas também pode ser efectuada a partir da síntese *in situ* de hidroxilaminas por redução de nitro-alcanos.<sup>75</sup> Porém, uma vez que as *N*-metil e *N*-*terc*-butil-hidroxilaminas são estáveis e comercializadas nas suas formas hidrocloradas, recorreu-se à sua utilização para a síntese de uma família de *N*-alquilnitronas.

A síntese de *N*-alquilnitronas a partir de *N*-alquil-hidroxilaminas foi descrita, pela primeira vez, por Robert Behrend e Ernst König em 1890.<sup>8b</sup> Este método consistiu em refluxar em etanol a mistura de hidroxilamina (na forma de sal hidroclorado) e do aldeído ou cetona, na presença de uma base inorgânica. O sucesso do método foi, sobretudo, afectado pela estabilidade térmica da hidroxilamina e do aldeído no solvente utilizado. Neste sentido, Banerji *et al.*<sup>80</sup> descreveu, em 2004,

a síntese de *C*-aril-*N*-metilnitronas por irradiação de microondas com vista à redução dos tempos reaccionais, utilizando solventes clorados e excesso de *N*-metil-hidroxilamina.

Por forma a evitar o aquecimento prolongado das hidroxilaminas e sua consequente decomposição, desenvolvemos, no âmbito deste projecto, uma metodologia de síntese de *C*-aril-*N*-metil e *C*-aril-*N-terc*-butilnitronas com aquecimento por irradiação de microondas na ausência de solvente, Tabela II.2.

**Tabela II.2 – Síntese de *C*-aril-*N*-metil e *C*-aril-*N-terc*-butilnitronas por irradiação de microondas na ausência de solvente. Descrição dos tempos de reacção e potência de microondas aplicada.**



Entrada	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Produto	MO (W)	Tempo (min)	T <sub>final</sub> (°C)	Rendimento (%)
1		Ph	<b>8</b>	200	2	161	90
2		<i>p</i> -Cl-Ph	<b>115</b>	80	6	123	92
3	CH <sub>3</sub>	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> -Ph	<b>116</b>	100	2	69	86
4		<i>p</i> -OMe-Ph	<b>117</b>	100	3.5	159	72
5		<i>C</i> -2-furil	<b>118</b>	100	2.5	128	86
6		<i>C</i> -3-pirimidil	<b>119</b>	100	4	130	83
7		Ph	<b>1</b>	150	2	137	86
8		<i>p</i> -Cl-Ph	<b>120</b>	200	2	143	85
9	<i>t</i> Bu	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> -Ph	<b>121</b>	150	5	121	92
10		<i>p</i> -OMe-Ph	<b>122</b>	100	3	137	91
11		<i>C</i> -2-furil	<b>123</b>	100	1.5	115	96
12		<i>C</i> -3-pirimidil	<b>124</b>	100	4	140	97

Este protocolo de irradiação de microondas na ausência de solvente constitui uma alternativa rápida, sustentável e conveniente para a síntese de *N*-metil e *N-terc*-butilnitronas. Para além de reduzir os tempos de reacção, este método é mais económico que os descritos na literatura, pois não requer a utilização de excesso de hidrocloreto de *N*-alquil-hidroxilaminas, reagentes dispendiosos.<sup>80-</sup>

<sup>81</sup> O procedimento experimental consiste na mistura estequiométrica de *N*-alquil-hidroxilamina hidroclorada com acetato de sódio, ambos sólidos, e um aldeído, sólido ou líquido. A mistura homogénea ou heterogénea de reagentes é irradiada no forno de microondas durante poucos minutos (de 1.5 min, entrada 11, a 6 min, entrada 2) com baixa potência (de 80 W, entrada 2, a 200 W, entradas 1 e 8). As misturas heterogéneas de reagentes fundem durante a irradiação, a uma temperatura inferior à dos pontos de fusão dos seus constituintes, possivelmente devido à formação de uma mistura eutética. Após a reacção estar concluída, a mistura reaccional é dissolvida em diclorometano e o sal (cloreto de sódio) em suspensão é filtrado. Em alguns casos, a nitrona precipita imediatamente da solução de diclorometano, evitando posterior purificação por cromatografia.

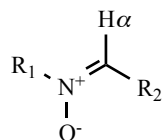
Pode-se concluir que o método desenvolvido para a síntese de *C*-aril-*N*-alquilnitronas, promove poupança energética, tempos reaccionais curtos, rendimentos elevados e reduz o consumo de solventes, a ocorrência de produtos secundários de reacção, a degradação de reagentes e produtos e permite, nalguns casos, evitar processos de purificação por cromatografia. Assim, pode considerar-se um método sustentável para a síntese de *N*-alquilnitronas, o qual permitiu obter, pela primeira vez, nitronas derivadas de PBN por irradiação de microondas na ausência de solvente.

### II.1.3. Análise estrutural de *C,N*-diaril e *C*-aril-*N*-alquilnitronas

Koyano e Suzuki estudaram o efeito de conjugação em nitronas e constataram que o grupo nitrona exerce efeito electroatractor quando interage por ressonância com os seus grupos substituintes. Consequentemente, atribui-se a este efeito o desvio químico para campo baixo do próton  $H\alpha$  de nitronas.<sup>82</sup> Na Tabela II.3 sumarizou-se, comparativamente, este efeito, para as nitronas sintetizadas.

Constata-se que os valores de desvio químico de  $H\alpha$  sugerem um maior efeito de conjugação em *N*-fenil e *N*-toluilnitronas, contribuindo para um efeito de desblindagem deste próton, comparativamente às *N*-alquilnitronas (entrada 1, Tabela II.3). Para além do efeito dos substituintes aromáticos no átomo de azoto da nitrona, observa-se uma variação do desvio químico em função da natureza electrónica dos grupos substituintes do anel aromático do átomo de carbono da nitrona. Assim, o grupo nitro e os heteroaromáticos furil e pirimidil promovem o desvio químico para campo mais baixo do próton  $H\alpha$  (Tabela II.3, entrada 3, 5 e 6), enquanto o grupo metóxido (entrada 4) promove o desvio químico para campo mais alto, sugerindo um maior efeito de blindagem. Por outro lado, de entre os grupos substituintes estudados verifica-se que o átomo de cloro (entrada 2) promove a menor variação de desvio químico, o que poderá dever-se ao facto de os restantes grupos substituintes promoverem a deslocalização electrónica por efeito de ressonância, enquanto este último exerce essencialmente efeito indutivo.

**Tabela II.3 – Desvio químico ( $\delta$ , em ppm, referência TMS) de H $\alpha$  obtido, em função dos grupos substituintes das nitronas sintetizadas.**

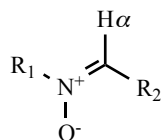


1, 8, 14, 104-124

Entrada	R <sub>2</sub>	R <sub>1</sub> : fenilo	R <sub>1</sub> : toluilo	R <sub>1</sub> : metilo	R <sub>1</sub> : <i>terc</i> -butilo
1	Ph	7.93	7.90	7.37	7.55
2	<i>p</i> -Cl-Ph	7.91 (-0.02)	7.88 (-0.02)	7.36 (-0.01)	7.53 (-0.02)
3	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> -Ph	8.01 (+0.08)	8.05 (+0.15)	7.53 (+0.16)	7.71 (+0.16)
4	<i>p</i> -OMe-Ph	7.86 (-0.07)	7.83 (-0.07)	7.29 (-0.08)	7.48 (-0.07)
5	<i>C</i> -2-furil	8.20 (+0.27)	8.14 (+0.24)	7.55 (+0.18)	7.73 (+0.18)
6	<i>C</i> -3-pirimidil	8.01 (+0.08)	7.99 (+0.09)	7.46 (+0.09)	7.62 (+0.07)

A variação de desvio químico em função da conjugação de grupos substituintes electroattractores e electrodoadores promove, porém, menor efeito no desvio químico dos prótons e carbonos dos substituintes alquílicos no átomo de azoto de *N*-alquilnitronas, Tabela II.4. Este resultado foi também observado por Banerji *et al.* num conjunto de *C*-fenil-*N*-metilnitronas.<sup>82</sup>

**Tabela II.4 – Desvio químico obtido ( $\delta$ , em ppm, referência  $\text{CDCl}_3$ ) de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  de grupos alquílicos substituintes no átomo de azoto da nitrona.**



**1, 8, 14, 104-124**

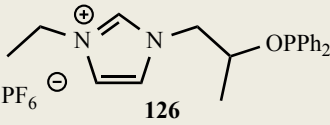
Entrada	$\text{R}_2$	$\text{R}_1$ : metilo		$\text{R}_1$ : <i>terc</i> -butilo	
		$\delta \text{N-CH}_3$	$\delta \text{N-CH}_3$	$\delta \text{N-C(CH}_3)_3$	$\delta \text{N-C(CH}_3)_3$
1	Ph	3.88	54.4	1.61	70.8
2	<i>p</i> -Cl-Ph	3.88	54.4	1.61	71.1 (+0.3)
3	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> -Ph	3.96 (+0.08)	55.2 (+0.8)	1.64 (+0.03)	72.4 (+1.6)
4	<i>p</i> -OMe-Ph	3.85 (-0.03)	53.9 (-0.5)	1.61	70.1 (-0.7)
5	<i>C</i> -2-furil	3.84 (-0.04)	52.6 (-1.8)	1.59 (-0.02)	69.7 (-1.1)
6	<i>C</i> -3-pirimidil	3.93 (+0.05)	54.6 (+0.2)	1.63 (+0.02)	71.3 (+0.5)

#### II.1.4. Métodos sustentáveis de síntese de *C,N*-diaril e *C*-aril-*N*-alquilnitronas

Foram publicados, recentemente, vários procedimentos de síntese de nitronas com a preocupação da sustentabilidade. A síntese de nitronas por moagem da hidroxilamina, aldeído e  $\text{NaHCO}_3$  em moinho mecânico foi proposta por Lamaty *et al.*, em 2008, com excelentes rendimentos após duas horas de moagem.<sup>83</sup> Um ano mais tarde, Valizadeh *et al.* aplicou a mesma técnica substituindo o  $\text{NaHCO}_3$  por  $\text{MgO}$ , o que conduziu à redução do tempo de reacção de duas horas para apenas 2 minutos, permitindo a operação manual com recurso a um almofariz.<sup>84</sup> Os dois autores compararam o método de moagem com o método de aquecimento por irradiação de MO, tendo descrito rendimentos superiores pelo método de moagem, Tabela II.5 (entrada 1 e 2). Porém, ambos conduziram experiências de irradiação de MO com controlo de temperatura, resultando em baixos rendimentos na síntese de *C*-fenil-*N*-metilnitrona (**8**). Valizadeh adoptou, em 2010, o método desenvolvido pelo nosso grupo<sup>85</sup> substituindo a base inorgânica pelo líquido iónico **126**, Tabela II.5 (entrada 3), sintetizando *C*-fenil-*N*-metilnitrona com um rendimento de 92%.<sup>86</sup>

A comparação dos resultados obtidos pela técnica de moagem<sup>83-84</sup> com os nossos resultados experimentais (Tabela II.5, entrada 4), mostram que ambos os métodos são eficientes na síntese de nitronas.

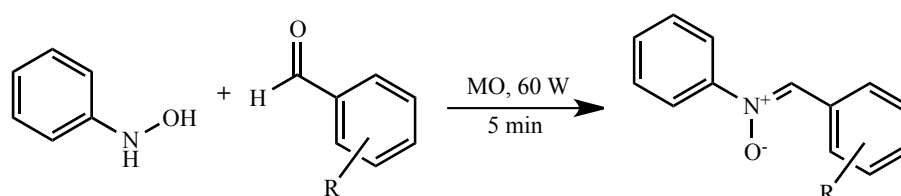
**Tabela II.5 – Comparação dos métodos de moagem e de aquecimento por irradiação de microondas na síntese de C-fenil-N-metilnitrona (8).**

Entrada	Referência	Método	Catalisador	Tempo (min)	Rendimento (%)
1	Lamaty <i>et al.</i> <sup>83</sup>	Moagem	NaHCO <sub>3</sub>	120	82
		MO <sup>a</sup>	NaHCO <sub>3</sub>	180	72
2	Valizadeh <i>et al.</i> <sup>84</sup>	Moagem	MgO	2.5	98
		MO <sup>b</sup>	MgO	10	45
3	Valizadeh <sup>86</sup>	MO (P = 60W)		5	92
4	Barros <i>et al.</i> <sup>85</sup>	MO (P = 200W)	NaOAc	2	90

<sup>a</sup> Programa de controlo de temperatura: T = 120 °C (P = 400 W);

<sup>b</sup> Programa de controlo de temperatura: T = 80 °C

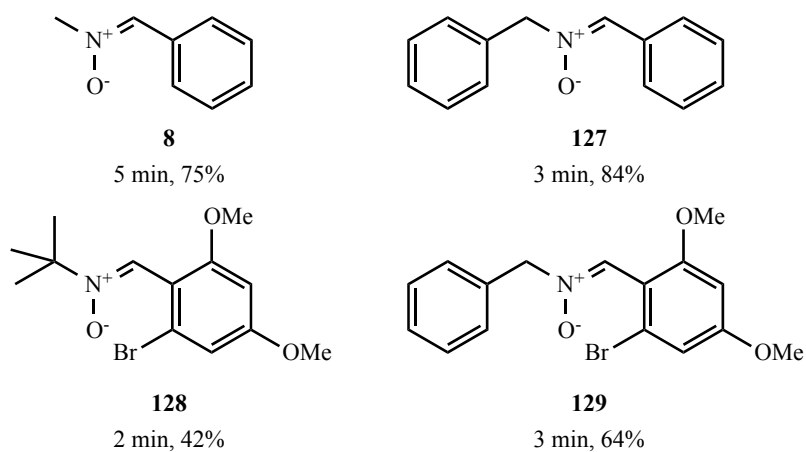
O método de síntese de nitronas desenvolvido no nosso laboratório tem merecido a atenção de outros autores e tem sido utilizado na síntese de nitronas com vista ao estudo da sua actividade farmacológica. Miranda *et al.* aplicou o método na síntese de C,N-diaril nitronas com irradiação de microondas com 60 W, durante 5 minutos, Esquema II.2.<sup>87</sup>



R	Rendimento(%)
o-OH	85
<i>m</i> -OH	76
<i>o</i> -NO <sub>2</sub>	77
<i>m</i> -NO <sub>2</sub>	68
<i>p</i> -NO <sub>2</sub>	83
<i>o</i> -OMe	80
<i>p</i> -OMe	86
H	81

**Esquema II.2 – Síntese de C,N-diarilnitronas por irradiação de microondas sem solvente, descrita por Miranda *et al.*<sup>87</sup>**

Esta metodologia foi ainda aplicada por Samadi *et al.* com vista ao estudo *in vitro* das propriedades antioxidantes de nitronas no tratamento de isquemia, Figura II.1.<sup>88</sup>

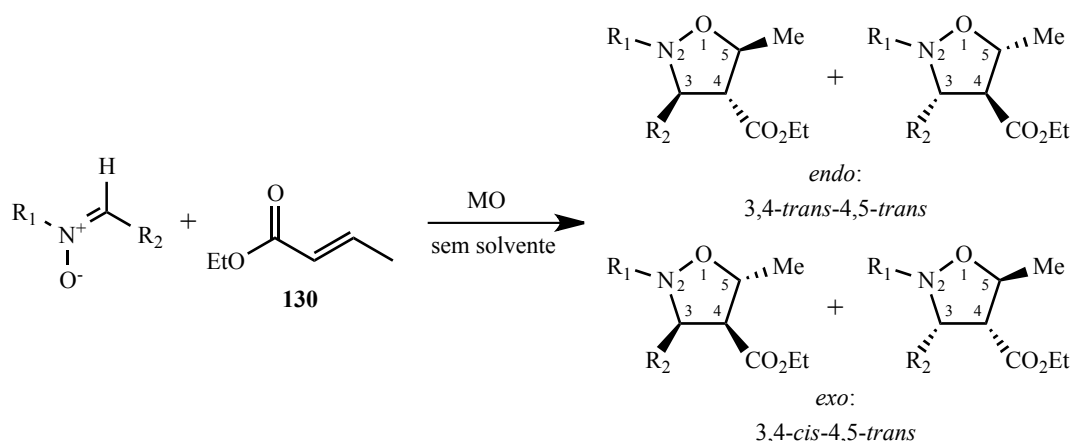


**Figura II.1 – Nitronas sintetizadas por Samedi *et al.* por irradiação de microondas com 250 W de potência e na ausência de solvente.<sup>88</sup>**

## II.2. Cicloadição 1,3-dipolar de *C,N*-diaril e *C*-aril-*N*-alquilnitronas a *trans*-crotonato de etilo

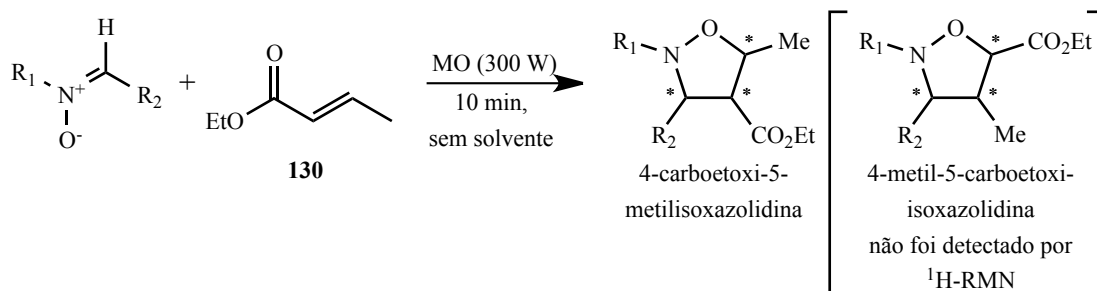
O método tradicional de 1,3-CD de nitronas a alkenos consiste no aquecimento prolongado do dipolo e dipolarófilo em solução, a temperaturas elevadas, e origina uma complexa mistura de estereoisómeros. Esta reacção constitui, deste modo, um alvo interessante para o desenvolvimento de metodologias sustentáveis, quer pela procura de processos mais limpos e eficientes, quer pelo controlo estereoquímico da reacção.

Neste sentido, optámos por estudar a reactividade das nitronas anteriormente preparadas na reacção de 1,3-CD a *trans*-crotonato de etilo por irradiação de microondas e na ausência de solvente, Esquema II.3. Os resultados experimentais obtidos sugerem que a cicloadição é regioselectiva e origina uma mistura de 4 estereoisómeros, 2 enantiómeros resultantes do estado de transição *endo*, de configuração relativa 3,4-*trans*-4,5-*trans*, e 2 enantiómeros resultantes do estado de transição *exo* de configuração relativa 3,4-*cis*-4,5-*trans*, Esquema II.3.



**Esquema II.3 – Esquema geral de 1,3-CD de nitronas a *trans*-crotonato de etilo, 130. A reacção foi efectuada com aquecimento por irradiação de microondas na ausência de solvente e deu origem a uma mistura de quatro estereoisómeros.**

Verificou-se que a reacção de 1,3-CD das nitronas estudadas a *trans*-crotonato de etilo ocorre com a formação do regioisómero 4-carboetoxi-5-metil-isoxazolidina, enquanto o regioisómero 4-metil-5-carboetoxi-isoxazolidina não foi detectado por  $^1\text{H}$ -RMN em nenhuma das reacções efectuadas, Esquema II.4, sugerindo a regioselectividade da reacção.

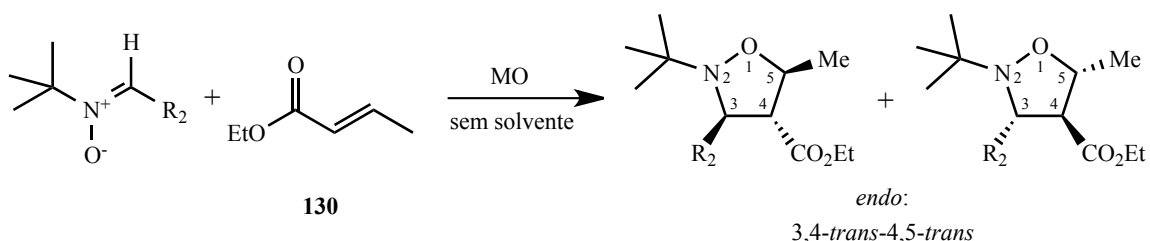


**Esquema II.4 – Regiois\u00f4meros poss\u00edveis por reac\u00e7\u00e3o 1,3-CD de nitronas a *trans*-crotonato de etilo. N\u00e3o se observou a forma\u00e7\u00e3o do regiois\u00f4mero 4-metil-5-carboetoxi-isoxazolidina por <sup>1</sup>H-RMN, o que sugere a regioselectividade da reac\u00e7\u00e3o.**

Os cicloaductos foram obtidos por irradia\u00e7\u00e3o de uma mistura de nitrona e excesso de *trans*-crotonato de etilo num tubo de quartzo inserido num reactor de microondas equipado com sonda de temperatura e de press\u00e3o. A mistura foi irradiada durante 10 minutos com 300 W de pot\u00eancia e a mistura de cicloaductos formados foi purificada por cromatografia de camada fina preparativa. Na Tabela II.6 s\u00e3o descritos os resultados experimentais obtidos por 1,3-CD de *N*-fenil-, *N*-toluil- e *N*-metilnitronas a *trans*-crotonato de etilo. O r\u00e1cio entre estereois\u00f4meros formados foi calculado por <sup>1</sup>H-RMN, pela integra\u00e7\u00e3o dos sinais caracter\u00edsticos do heterociclo, cuja conforma\u00e7\u00e3o foi atribuída por an\u00e1lise das constantes de acoplamento dos pr\u00f3tons do heterociclo.

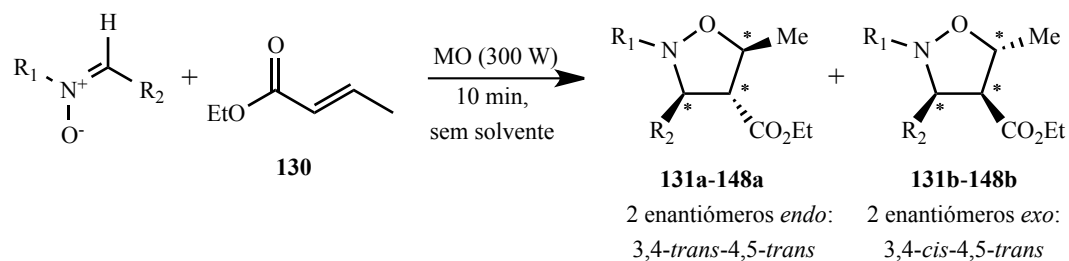
A forma\u00e7\u00e3o de 4 estereois\u00f4meros na 1,3-CD de nitronas a *trans*-crotonato de etilo (**130**) \u00e9 consequ\u00eancia do mecanismo concertado de cicloadi\u00e7\u00e3o e resulta da possibilidade de forma\u00e7\u00e3o de dois estados de transi\u00e7\u00e3o: *endo* e *exo*, representados no Esquema II.6. Os produtos *endo* s\u00e3o favorecidos em rela\u00e7\u00e3o aos produtos *exo* resultando, experimentalmente, na despropor\u00e7\u00e3o relativa entre estereois\u00f4meros, com forma\u00e7\u00e3o maiorit\u00e1ria dos produtos 3,4-*trans*-4,5-*trans*.

Procedeu-se ainda \u00e0 cicloadi\u00e7\u00e3o de *C*-aril-*N*-*terc*-butilnitronas ao alceno **130**. Verificou-se que a reac\u00e7\u00e3o \u00e9 estereosseletiva originando apenas os cicloaductos *endo*, 3,4-*trans*-4,5-*trans*, Esquema II.5.

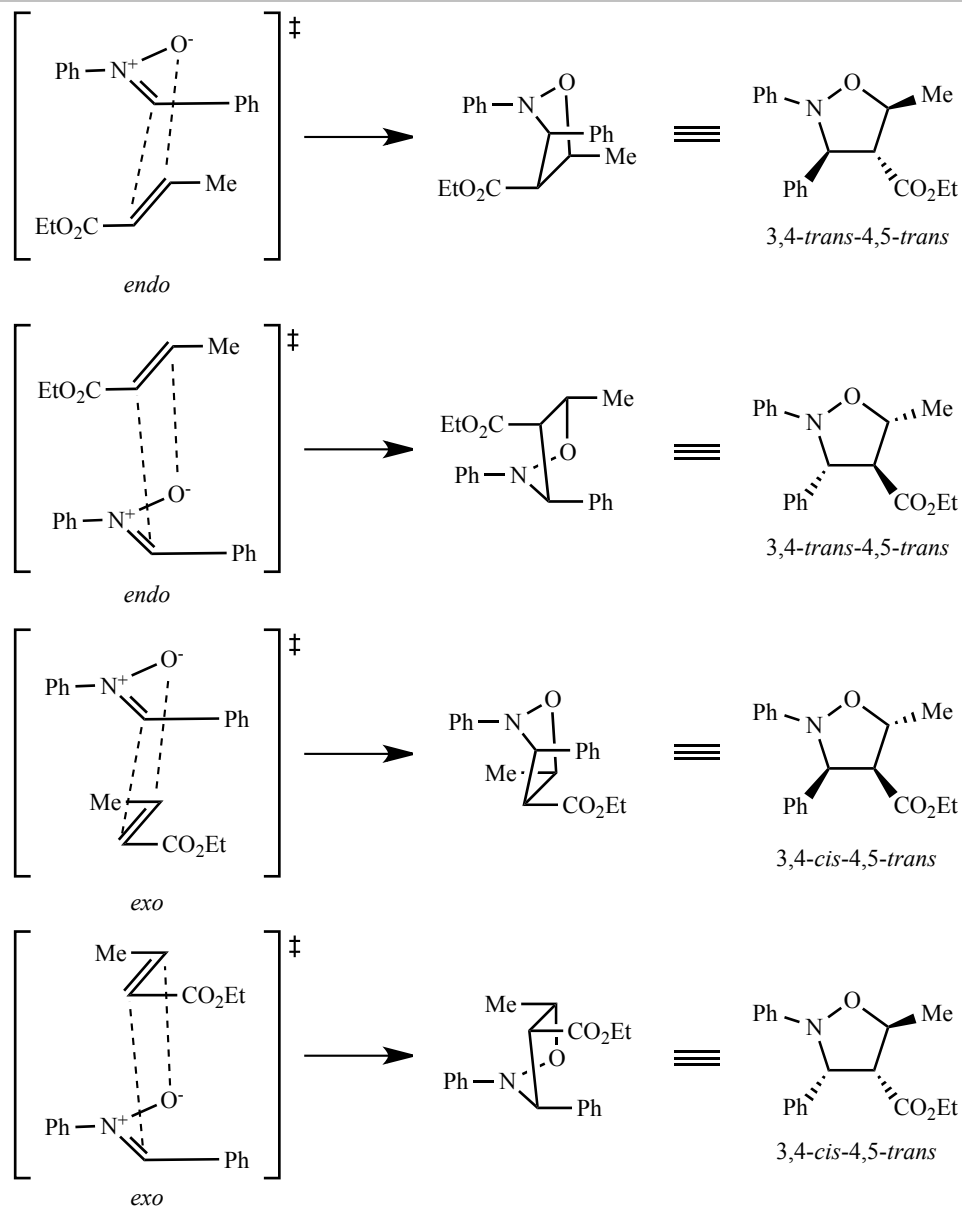
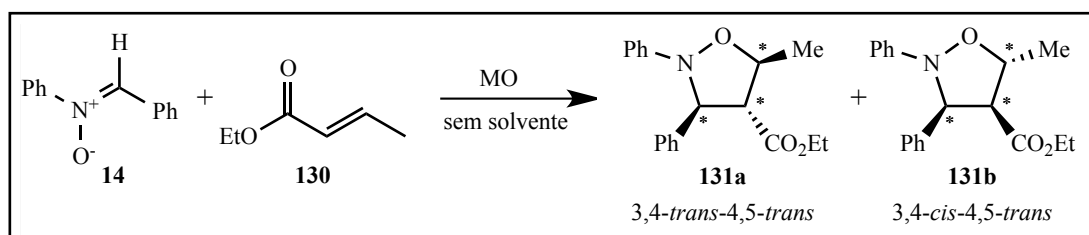


**Esquema II.5 – Esquema geral de 1,3-CD de *C*-aril-*N*-*terc*-butilnitronas a *trans*-crotonato de etilo, **130**. A reac\u00e7\u00e3o foi efectuada com aquecimento por irradia\u00e7\u00e3o de microondas na aus\u00eancia de solvente e deu origem a uma mistura de dois enanti\u00f4meros.**

**Tabela II.6 – Resultados experimentais de 1,3-CD de C,N-diaril e C-aril-N-metilnitronas a *trans*-crotonato de etilo sob irradiação de microondas e na ausência de solvente. A proporção entre produtos *endo:exo* foi determinada por <sup>1</sup>H-RMN, por integração de sinais característicos da isoxazolidina.**



Entrada	Nitrona		T <sub>final</sub> (°C)	Produtos	Proporção de produtos a:b	Rendimento (%)
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>				
1	<b>14</b>	Ph	142	<b>131a + 131b</b>	89:11	91
2	<b>104</b>	<i>p</i> -Cl-Ph	156	<b>132a + 132b</b>	91:9	93
3	<b>105</b>	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> -Ph	157	<b>133a + 133b</b>	94:6	82
4	<b>106</b>	<i>p</i> -OMe-Ph	146	<b>134a + 134b</b>	84:16	86
5	<b>107</b>	C-2-furil	134	<b>135a + 135b</b>	78:22	79
6	<b>108</b>	C-3-pirimidil	145	<b>136a + 136b</b>	87:13	98
7	<b>109</b>	Ph	151	<b>137a + 137b</b>	87:13	95
8	<b>110</b>	<i>p</i> -Cl-Ph	150	<b>138a + 138b</b>	91:9	89
9	<b>111</b>	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> -Ph	146	<b>139a + 139b</b>	94:6	81
10	<b>112</b>	<i>p</i> -OMe-Ph	144	<b>140a + 140b</b>	87:13	86
11	<b>113</b>	C-2-furil	136	<b>141a + 141b</b>	76:24	86
12	<b>114</b>	C-3-pirimidil	145	<b>142a + 142b</b>	90:10	81
13	<b>8</b>	Ph	132	<b>143a + 143b</b>	56:44	89
14	<b>115</b>	<i>p</i> -Cl-Ph	137	<b>144a + 144b</b>	60:40	89
15	<b>116</b>	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> -Ph	151	<b>145a + 145b</b>	76:34	90
16	<b>117</b>	<i>p</i> -OMe-Ph	139	<b>146a + 146b</b>	55:45	91
17	<b>118</b>	C-2-furil	142	<b>147a + 147b</b>	40:60	75
18	<b>119</b>	C-3-pirimidil	134	<b>148a + 148b</b>	66:34	97

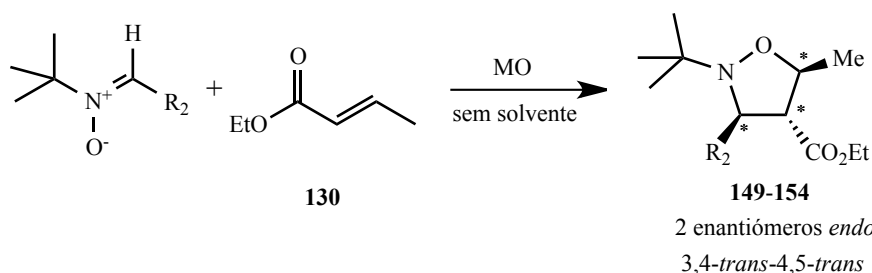


**Esquema II.6 – Análise dos produtos formados por 1,3-CD de *C,N*-difenilnitrona (14) a *trans*-crotonato de etilo (130) com base nos estados de transição do mecanismo concertado de cicloadição. O estado de transição *endo* dá origem a dois enantiómeros 3,4-*trans*-4,5-*trans*, 131a. O estado de transição *exo* origina dois enantiómeros 3,4-*cis*-4,5-*trans*, 131b.**

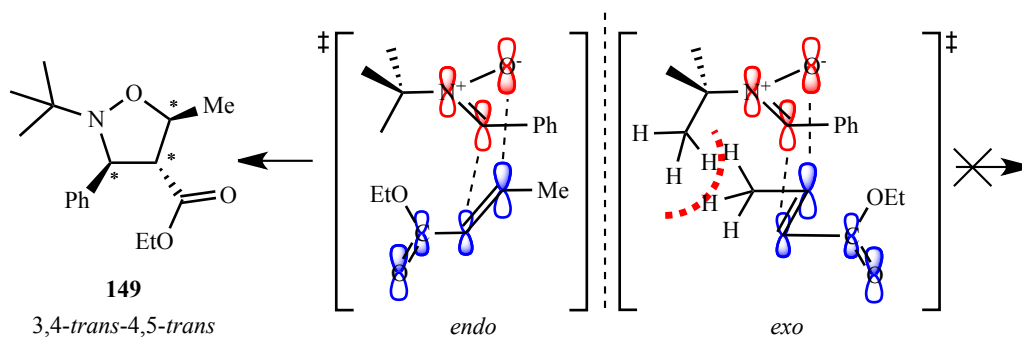
Verificou-se que o método otimizado anteriormente para a cicloadição de *C*-aril-*N*-metil e *C,N*-diarilnitronas (envolvendo aquecimento por irradiação de microondas durante 10 minutos com 300 W de potência) conduziu à conversão de *C*-fenil-*N-terc*-butilnitrona (**1**) na isoxazolidina **149** em apenas 26%, tendo-se recuperado 59% da nitrona inicial (Tabela II.7, entrada 2). Procedeu-se à optimização das condições reaccionais, nomeadamente de potência e duração de irradiação de microondas, tendo-se constatado que a cicloadição deste grupo de nitronas envolve, regra geral, períodos mais longos e potências superiores de irradiação, Tabela II.7. O prolongamento do período de irradiação de **1** com *trans*-crotonato de etilo levou ao aumento de rendimento de 26% (10 minutos, entrada 2) para 75% (30 minutos, entrada 4). No entanto, o prolongamento do período de irradiação da mistura reaccional para 45 minutos conduziu apenas a 40% de rendimento apesar do consumo total da nitrona inicial (entrada 5). Este resultado sugere a possibilidade de ocorrência de degradação do cicloaducto devido ao prolongamento do aquecimento. O mesmo efeito foi observado quando a mistura reaccional foi sujeita, durante 30 minutos, a 400 W resultando na formação de 40% de cicloaductos (entrada 1). Do mesmo modo, aumentando o tempo de irradiação à potência de 200W, observa-se uma diminuição do rendimento de cicloadição à medida que se aumenta o período de aquecimento após 60 minutos (77%, entrada 7), 75 minutos (59%, entrada 8) e 90 minutos (19%, entrada 9).

A cicloadição de *C*-aril-*N-terc*-butilnitronas foi efectuada, regra geral, por aquecimento com irradiação de microondas a 200 - 300 W de potência durante uma hora para converter as nitronas nos cicloaductos desejados com rendimentos de 74% a 92%. A necessidade de condições experimentais mais drásticas e os rendimentos obtidos para esta família de compostos, por comparação às *C,N*-diarilnitronas e *C*-aril-*N*-metilnitronas, demonstram a menor reactividade destas nitronas por 1,3-CD. Este facto poderá estar relacionado com o impedimento estereoquímico provocado pelo grupo *terc*-butilo que poderá dificultar a formação dos estados de transição e, conseqüentemente, a formação dos cicloaductos, bem como poderão justificar a estereosselectividade observada nos produtos de cicloadição, Esquema II.7.<sup>85</sup>

**Tabela II.7 – Resultados experimentais de 1,3-CD de *N-terc*-butilnitronas a *trans*-crotonato de etilo sob irradiação de microondas na ausência de solvente. Optimização da potência de irradiação e de tempos reaccionais.**



Entrada	Nitrona	R <sub>2</sub>	Potência (W)	Tempo (min)	T <sub>final</sub> (°C)	Produto	Rendimento / nitrona recuperada (%)
1			400	30	161		40/-
2				10	144		26/59
3			300	20	149		65/16
4				30	149		75/9
5	<b>1</b>	Ph		45	151	<b>149</b>	40/-
6			<b>250</b>	<b>60</b>	<b>148</b>		<b>78/-</b>
7				60	129		77/6
8			200	75	132		59/5
9				90	132		19/-
10				30	158		63/17
11	<b>120</b>	<i>p</i> -Cl-Ph	<b>300</b>	<b>60</b>	<b>160</b>	<b>150</b>	<b>92/-</b>
12				30	152		25/13
13			300	45	162		37/-
14	<b>121</b>	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> -Ph		60	163	<b>151</b>	40/-
15			<b>200</b>	<b>60</b>	<b>123</b>		<b>87/-</b>
16				30	150		39/39
17	<b>122</b>	<i>p</i> -OMe-Ph	<b>300</b>	<b>60</b>	<b>151</b>	<b>152</b>	<b>78/-</b>
18			<b>300</b>	<b>60</b>	<b>148</b>		<b>76/-</b>
19	<b>123</b>	<i>C</i> -2-furil	200	60	126	<b>153</b>	8/56
20	<b>124</b>	<i>C</i> -3-pirimidil	<b>300</b>	<b>60</b>	<b>151</b>	<b>154</b>	<b>74/-</b>



**Esquema II.7 – Proposta de representação dos estados de transição *endo* e *exo* da reacção 1,3-CD de **1** e *trans*-crotonato de etilo (**130**). O estado de transição *exo* é desfavorecido por impedimento estereoquímico entre o grupo *tert*-butilo do átomo de azoto da nitrona e o grupo metilo do dipolarófilo.**

### II.2.1. Análise estrutural dos produtos de 1,3-CD de nitronas e *trans*-crotonato de etilo

A análise do espectro de  $^1\text{H}$ -RMN dos cicloaductos **133a** e **133b**, sintetizados por 1,3-CD de *C-p*-nitrofenil-*N*-fenilnitrona (**105**) e *trans*-crotonato de etilo (**130**) (entrada 3, Tabela II.6, página 53), permite a identificação de dois estereoisómeros na proporção relativa de 94:6. Esta proporção é calculada pela integração dos sinais correspondentes aos prótons do anel heterocíclico das isoxazolidinas, Figura II.2.

O espectro de  $^1\text{H}$ -RMN da isoxazolidina **133a**, Figura II.2, pode ser descrito em três regiões distintas: entre  $\delta$  1.00 e 1.50 ppm situam-se dois sinais relativos a grupos metilo, um relativo ao grupo etóxido do éster e o outro corresponde ao grupo metilo da isoxazolidina; entre  $\delta$  3.00 e 5.5 ppm situam-se quatro sinais referentes a cinco prótons, três prótons do anel heterocíclico da isoxazolidina e dois prótons relativos ao grupo etóxido do éster; finalmente, entre  $\delta$  7.00 e 9.00 ppm surgem os sinais relativos aos prótons dos substituintes aromáticos do anel de isoxazolidina.

Os três sinais relativos aos prótons do anel de isoxazolidina foram atribuídos tendo como ponto de partida a constante de acoplamento entre o grupo metilo que surge a  $\delta$  1.52 ppm, e o próton  $\text{H}_5$ :  $J_{5,\text{Me}} = 6.0$  Hz. O próton  $\text{H}_5$  ( $\delta$  4.44 ppm) apresenta uma multiplicidade de quadrupeto de duplete, pelo facto de acoplar com os três prótons do grupo metilo,  $J_{5,\text{Me}} = 6.0$  Hz, e com o próton  $\text{H}_4$ ,  $J_{4,5} = 9.0$  Hz. O próton  $\text{H}_4$  ( $\delta$  3.11 ppm) apresenta multiplicidade de duplete de duplete resultante da combinação das constantes de acoplamento com o próton  $\text{H}_5$ ,  $J_{4,5} = 9.0$  Hz, e o próton  $\text{H}_3$ ,  $J_{3,4} = 6.7$  Hz. O próton  $\text{H}_3$  ( $\delta$  5.29 ppm) apresenta multiplicidade de duplete, por acoplamento com o próton  $\text{H}_4$ ,  $J_{3,4} = 6.7$  Hz, Figura II.3.

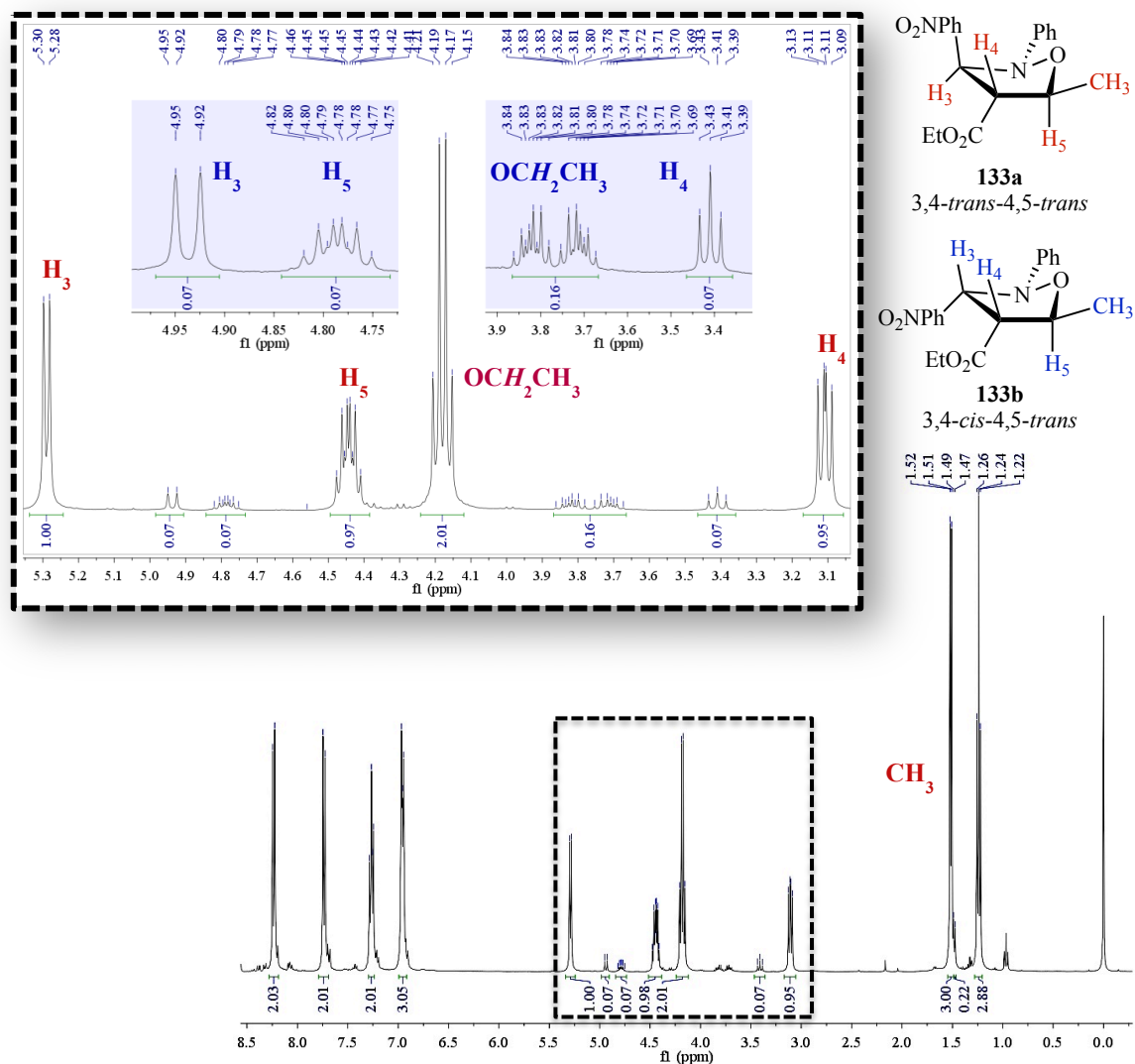
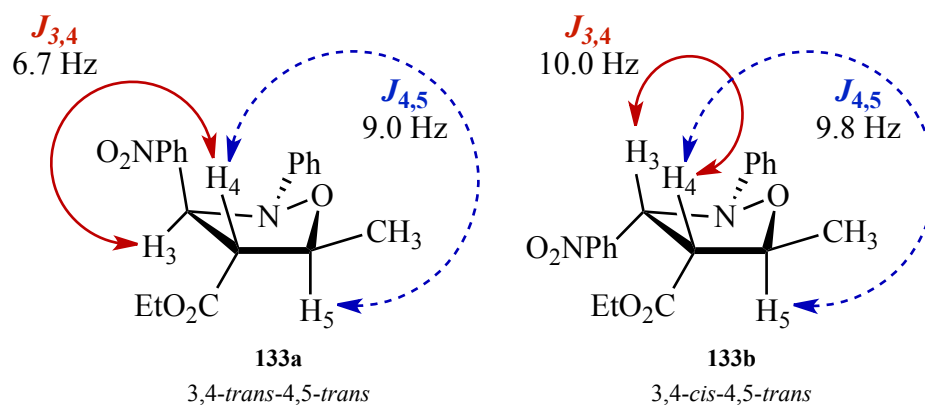


Figura II.2 – Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN da mistura de estereoisômeros 133a e 133b, com expansão entre  $\delta$  3.05 e 5.35 ppm e detalhe de sinais relativos ao estereoisômero minoritário 133b entre  $\delta$  3.30-3.90 e 4.72-5.00 ppm. Por integração dos sinais correspondentes aos prótons do anel heterocíclico da isoxazolidina verifica-se que a proporção entre estereoisômeros é de 1:0.07, o que corresponde a uma proporção relativa de 94:6.

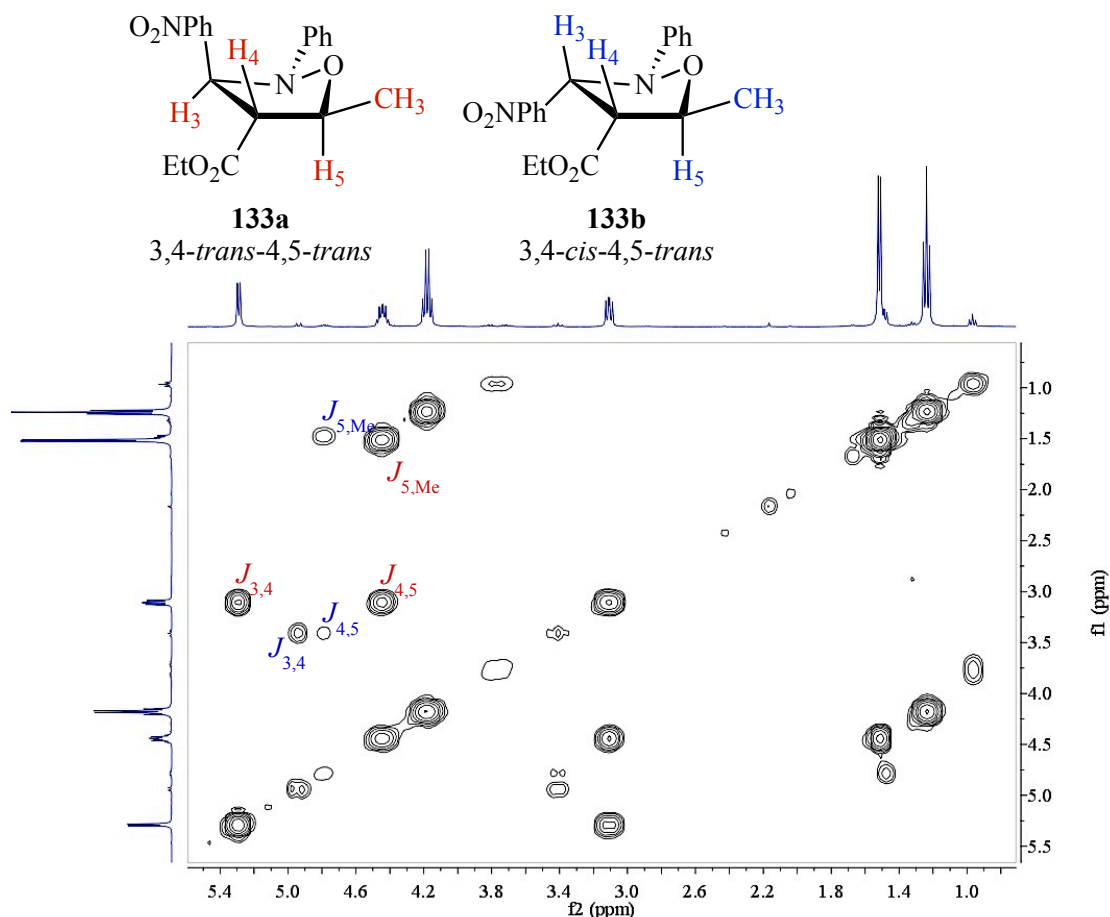


**Figura II.3 – Representação das constantes de acoplamento do anel de isoxazolidina 133a e 133b. As constantes de acoplamento  $J_{3,4}$  e  $J_{4,5}$  permitem determinar a configuração relativa entre os prótons do heterociclo e estabelecer a estereoquímica dos cicloaductos.**

Os acoplamentos vicinais entre prótons foram identificados pela experiência de RMN bidimensional de espectroscopia de correlação homonuclear (COSY). Esta experiência permitiu identificar os prótons correlacionados através de acoplamento de spin. A análise do espectro de COSY das isoxazolidinas **133a** e **133b** permitiu a rápida identificação dos acoplamentos vicinais descritos anteriormente, Figura II.4.

No espectro representado na Figura II.4 podem observar-se os acoplamentos vicinais entre os prótons dos estereoisômeros maioritário e minoritário da mistura de produtos, o que permite atribuir facilmente os sinais de <sup>1</sup>H-RMN aos prótons do heterociclo. Assim, pode identificar-se o próton H<sub>5</sub> pelo acoplamento com o grupo metilo substituinte do anel de isoxazolidina. A atribuição consequente do próton H<sub>4</sub> é feita pelo acoplamento a H<sub>5</sub> e a atribuição de H<sub>3</sub> por acoplamento a H<sub>4</sub>.

A determinação do regioisômero obtido experimentalmente é facilmente corroborada pela multiplicidade de duplo duplete do próton H<sub>4</sub>. Em contrapartida, o regioisômero com o grupo metilo na posição 4 do anel de isoxazolidina (que não se obteve experimentalmente), deveria dar origem a um sinal complexo de H<sub>4</sub> composto por três constantes de acoplamento, enquanto que os sinais relativos a H<sub>3</sub> e H<sub>5</sub> deveriam apresentar multiplicidade de dupletos.



**Figura II.4 – Espectro de COSY dos estereoisómeros 133a e 133b com expansão entre  $\delta$  0.7 e 5.6 ppm. Estão assinalados na figura os acoplamentos vicinais  $J_{3,4}$ ,  $J_{4,5}$  e  $J_{5,Me}$  das isoxazolidinas 133a (vermelho) e 133b (azul).**

A 1,3-CD de nitronas a alcenos ocorre com retenção da configuração relativa dos grupos substituintes do dipolarófilo. Assim, partindo de *trans*-crotonato de etilo, a configuração relativa dos protões H<sub>4</sub> e H<sub>5</sub> no anel heterocíclico dos cicloaductos é *trans*. Deste modo, é expectável que as constantes de acoplamento  $J_{4,5}$  mantenham valores próximos em ambos os estereoisómeros, facto corroborado pelos valores determinados experimentalmente e sistematizados na Tabela II.8. A constante de acoplamento  $J_{3,4}$  constitui, portanto, a chave para a determinação da estereoquímica dos produtos de cicloadição. De acordo com a literatura, as constantes de acoplamento vicinal entre protões *cis* de isoxazolidinas (8 a 10 Hz) são sempre maiores que as constantes entre protões *trans* (6 a 8 Hz).<sup>89</sup>

**Tabela II.8 – Constantes de acoplamento vicinais  $J_{3,4}$  e  $J_{4,5}$  (Hz) dos prótons do anel heterocíclico de isoxazolidina. As constantes de acoplamento, determinadas por análise do espectro de  $^1\text{H}$ -RMN da mistura de estereoisômeros 3,4-*trans*-4,5-*trans* e 3,4-*cis*-4,5-*trans*, permitem estabelecer a estereoquímica dos cicloadductos.**

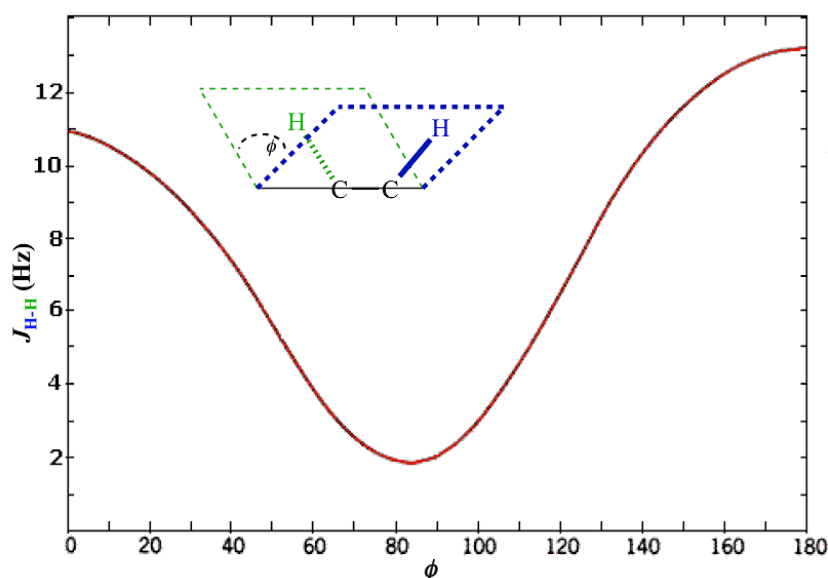
Cicloadductos	3,4- <i>trans</i> -4,5- <i>trans</i> (a)		3,4- <i>cis</i> -4,5- <i>trans</i> (b)	
	$J_{3,4}$ (Hz)	$J_{4,5}$ (Hz)	$J_{3,4}$ (Hz)	$J_{4,5}$ (Hz)
<b>131a+131b</b>	7.0	9.2	9.8	9.8
<b>132a+132b</b>	6.9	9.1	9.8	9.8
<b>133a+133b</b>	6.6	9.0	10.0	9.8
<b>134a+134b</b>	7.2	9.1	9.9	9.9
<b>135a+135b</b>	6.0	8.4	9.2	9.4
<b>136a+136b</b>	6.7	9.1	10.0	9.7
<b>137a+137b</b>	7.0	9.0	10.2	9.6
<b>138a+138b</b>	7.0	9.0	10.1	9.8
<b>139a+139b</b>	6.7	8.9	10.1	9.8
<b>140a+140b</b>	7.2	9.0	10.2	9.5
<b>141a+141b</b>	6.2	8.5	9.3	9.3
<b>142a+142b</b>	6.7	8.8	10.1	9.7
<b>143a+143b</b>	5.8	8.4	10.3	7.9
<b>144a+144b</b>	6.6	8.1	10.3	8.5
<b>145a+145b</b>	6.8	7.6	10.5	8.2
<b>146a+146b</b>	6.5	8.6	10.1	8.1
<b>147a+147b</b>	- <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>
<b>148a+148b</b>	7.2	- <sup>a</sup>	10.4	8.4
<b>149</b>	9.5	9.5		
<b>150</b>	9.5	9.5		
<b>151</b>	9.4	9.4		
<b>152</b>	9.6	9.5		
<b>153</b>	8.9	9.0		
<b>154</b>	9.5	9.5		

<sup>a</sup> A constante de acoplamento não foi determinada devido à multiplicidade do sinal.

De um modo geral, verifica-se que os estereoisômeros majoritários, **131a-148a**, apresentam valores de constante vicinal  $J_{3,4}$  entre 5.8 e 7.2 Hz, o que deverá corresponder a uma configuração

*trans* entre os dois prótons. Por outro lado, os estereoisômeros minoritários, **131b-148b**, apresentam valores  $J_{3,4}$  superiores, compreendidos entre 9.2 e 10.5 Hz, que deverá corresponder a uma configuração *cis* entre os dois prótons.

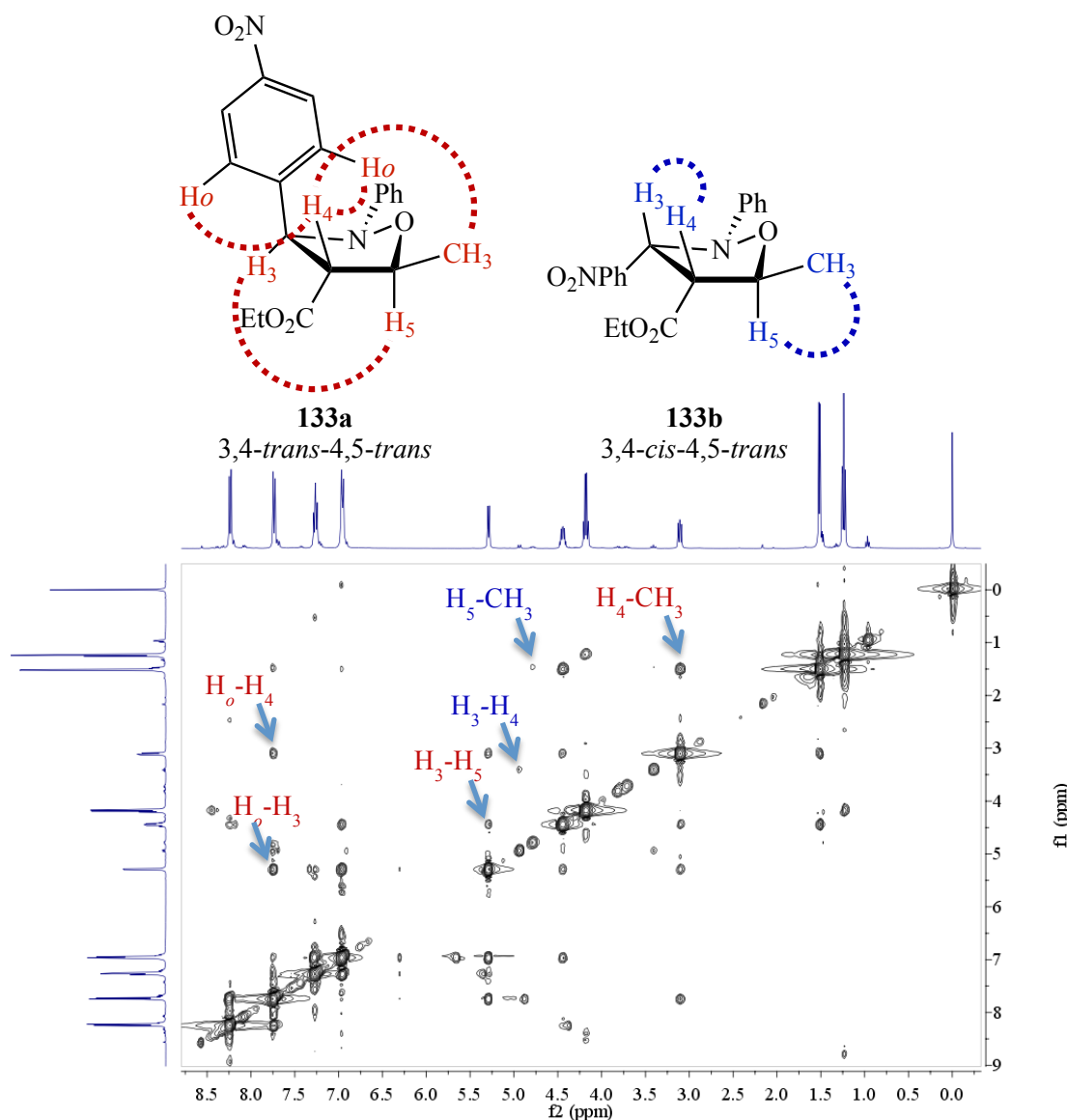
Os valores das constantes de acoplamento vicinal  $J_{3,4}$  e  $J_{4,5}$  podem ser racionalizados em termos conformacionais à luz da correlação vicinal de Karplus, Figura II.5.<sup>90</sup> As constantes  $J_{4,5}$  são concordantes com ângulos diedros entre os prótons  $H_4$  e  $H_5$  de cerca de  $130^\circ$  a  $140^\circ$ . Os ângulos diedros entre os prótons  $H_3$  e  $H_4$  deverão aproximar-se dos  $120^\circ$  na configuração *trans* e dos  $20^\circ$  quando na configuração *cis*. Por outro lado, as constantes de acoplamento calculadas para *N-terc*-butilisoxazolidinas **149-154** apresentam valores semelhantes compreendidos entre 8.9 e 9.6 Hz, ambas correspondentes a acoplamentos vicinais de prótons *trans* que deverão corresponder a ângulos diedros de cerca de  $130^\circ$ . A constante de acoplamento  $J_{3,4}$  é afectada pelo grupo substituinte, alquílico ou aromático, do anel de azoto da isoxazolidina. Esta variação poderá dever-se ao efeito na conformação do heterociclo de isoxazolidina provocado pelo efeito estereoquímico dos grupos substituintes no átomo de azoto.



**Figura II.5 – A correlação vicinal de Karplus estabelece uma relação empírica entre as constantes de acoplamento de prótons vicinais e o ângulo diedro ( $\phi$ ) entre as suas ligações.<sup>90</sup>**

A proposta de estereoquímica dos produtos de cicloadição foi reforçada através da experiência de espectroscopia de efeito nuclear de Overhauser (NOESY). O efeito nuclear de Overhauser baseia-se em interações dipolares no espaço entre spins nucleares não acoplados. Esta experiência constitui, assim, uma poderosa ferramenta no estudo de movimentos moleculares e de distâncias intra e intermoleculares, uma vez que permite estabelecer relações espaciais entre os núcleos.<sup>90</sup>

A análise do espectro de NOESY, representado na Figura II.6, é concordante com a estereoquímica proposta para os cicloaductos **133a** e **133b**.



**Figura II.6 – Espectro de NOESY da mistura de isómeros 133a e 133b. Assinalam-se as correlações espaciais relevantes para a análise da estereoquímica dos cicloaductos em estudo.**

No que toca ao cicloaducto maioritário, alguns sinais no espectro de NOESY sugerem a correcta atribuição da estereoquímica, sendo a mais relevante a correlação espacial entre os protões H<sub>3</sub> e H<sub>5</sub> o que sugere que os dois protões devem estar direccionados para o mesmo lado, relativamente ao plano do anel heterocíclico. Do mesmo modo, o protão H<sub>4</sub> apresenta correlação espacial com os protões do grupo metilo e os protões *orto* do nitrofenilo. No que toca ao estereoisómero minoritário **133b**, salienta-se sobretudo a ausência de sinais relativos à correlação espacial entre os protões H<sub>3</sub> e H<sub>5</sub> e entre os protões H<sub>4</sub> e H<sub>5</sub>. As correlações observadas relativas a este estereoisómero resumem-se a relações de proximidade vicinal entre os protões H<sub>3</sub> e H<sub>4</sub> e entre o protão H<sub>5</sub> e os protões do grupo metilo. Nenhuma conclusão deve ter por base a ausência de sinais de

acoplamento no espectro de NOESY, já que, a proximidade espacial entre prótons numa estrutura cíclica poderá ser afectada por constrangimentos conformacionais. Assim, a ausência de sinais de acoplamento não constitui evidência suficiente para justificar a estereoquímica proposta para o estereoisómero minoritário de cicloadição.

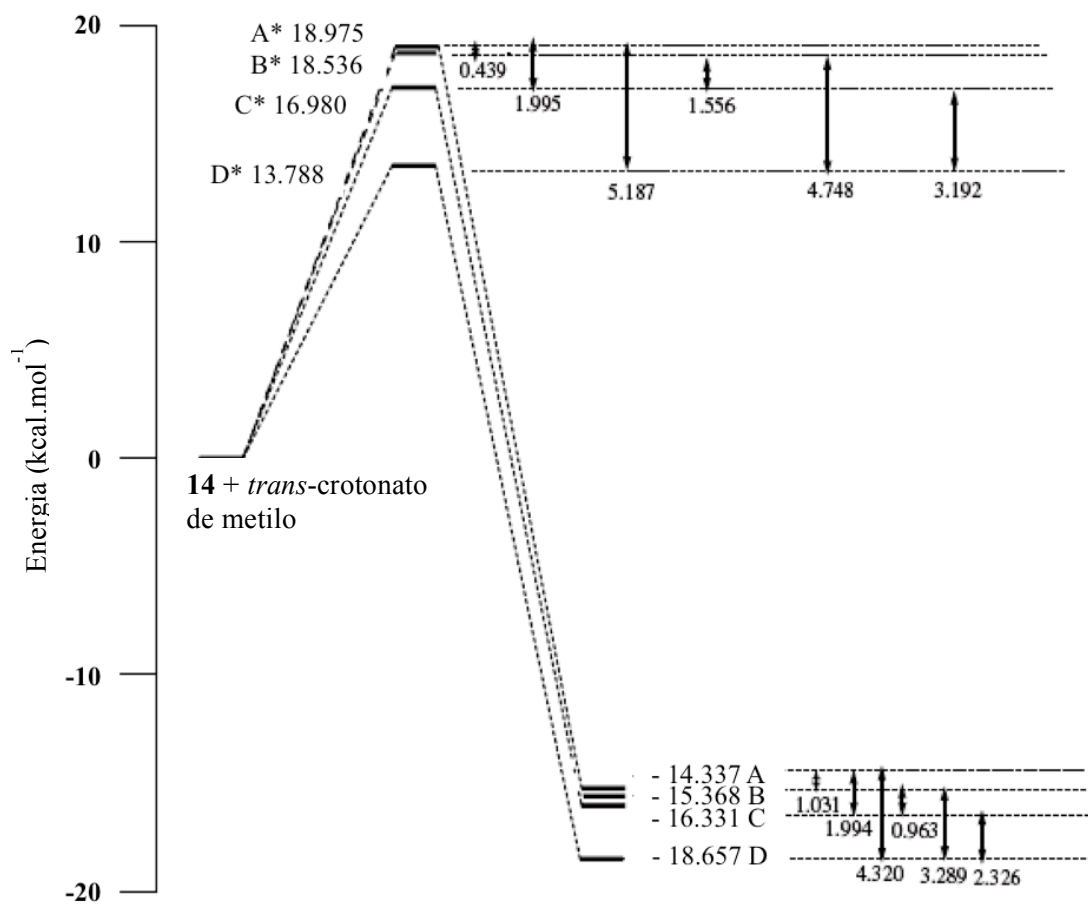
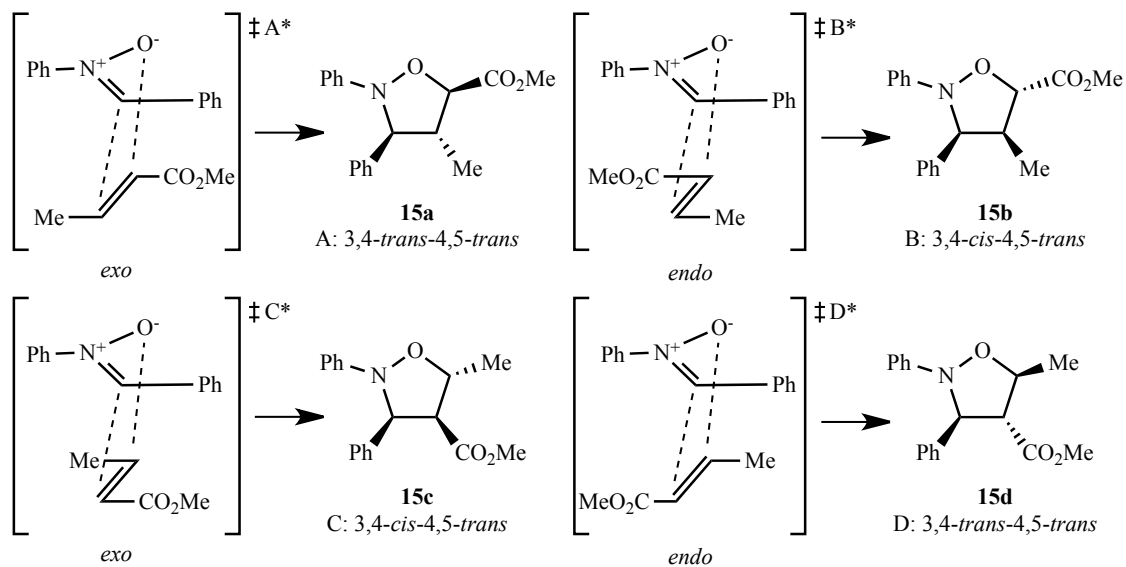
Para confirmar as propostas de estereoquímica apresentadas para as isoxazolidinas sintetizadas poder-se-ia recorrer a cristalografia de Raio X.

## II.2.2. Regio e estereoselectividade da reacção de 1,3-CD de nitronas

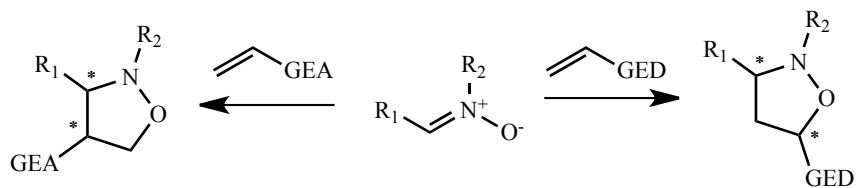
A regioselectividade e estereoselectividade de reacções 1,3-CD têm sido amplamente estudadas do ponto de vista da química computacional. De um modo geral, o cálculo de energias de estados de transição e dos cicloadductos formados tem permitido descrever, com sucesso, os resultados obtidos experimentalmente.

Banerji *et al.* calculou a energia potencial dos estados de transição *endo* e *exo* que conduzem à formação dos dois regioisómeros, representados no diagrama de energias potenciais do Esquema II.8. Os seus cálculos sugerem que os estados de transição C\* e D\*, que dão origem ao regioisómero 4-carbometoxi-isoxazolidina, requerem uma menor energia de activação que os estados de transição A\* e B\*, pelo que este regioisómero deverá ocorrer maioritariamente.<sup>91</sup> Por outro lado, verifica-se que o estado de transição *endo*, D\*, requer uma menor energia de activação que o estado de transição *exo*, C\*. Assim, de acordo com as previsões teóricas, será expectável que o estereoisómero 3,4-*trans*-4,5-*trans* do regioisómero 4-carbometoxi-isoxazolidina corresponda ao produto maioritário de cicloadição. Estas previsões, encontram correspondência nos nossos resultados experimentais, obtidos por 1,3-CD da nitrona **14** e *trans*-crotonato de etilo (**130**).

Magnuson e Pranata estudaram as energias de transição da reacção 1,3-CD de um modelo simples de nitrona e etilenos monossustituídos (propeno, vinil amina, acroleína, e acrilonitrilo).<sup>92</sup> De acordo com os seus cálculos propuseram uma relação tendencial entre a regioselectividade dos cicloadductos formados e a capacidade electrodoadora ou electroattractora do grupo substituinte do etileno: os grupos electrodoadores (GED) promovem a síntese do regioisómero funcionalizado na posição 5 do anel de isoxazolidina; enquanto os grupos electroattractores (GEA) favorecem o regioisómero funcionalizado na posição 4 do heterociclo, Esquema II.9.<sup>92</sup>

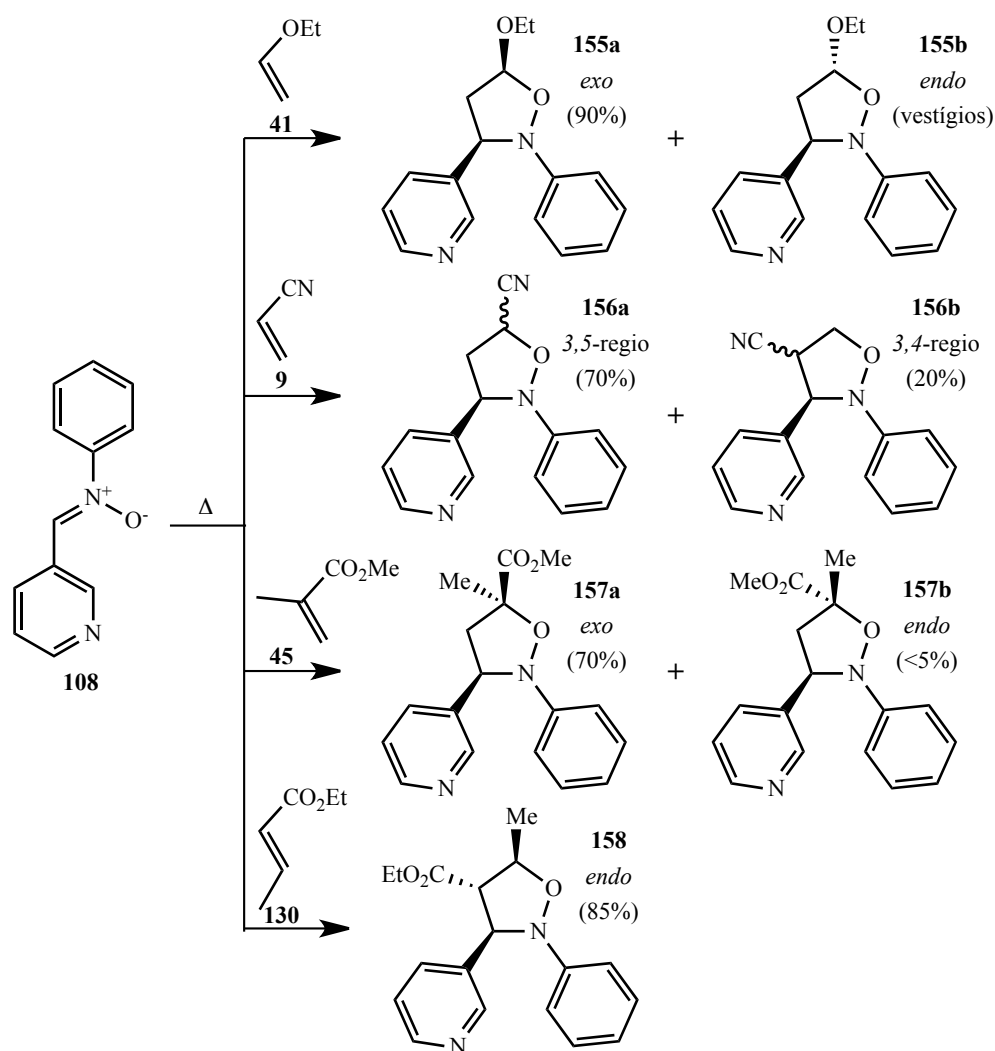


Esquema II.8 – Diagrama de energias (kcal.mol<sup>-1</sup>) de 1,3-CD de *C,N*-difenylnitrona (14) e *trans*-crotonato de metilo (13). Os estados de transição A\* e B\* correspondem aos ataques *exo* e *endo* na síntese do regioisômero 4-metil-5-carbometoxi-isoxazolidina enquanto C\* e D\* correspondem aos ataques *endo* e *exo* na síntese de 4-carbometoxi-5-metil-isoxazolidina.<sup>91</sup>

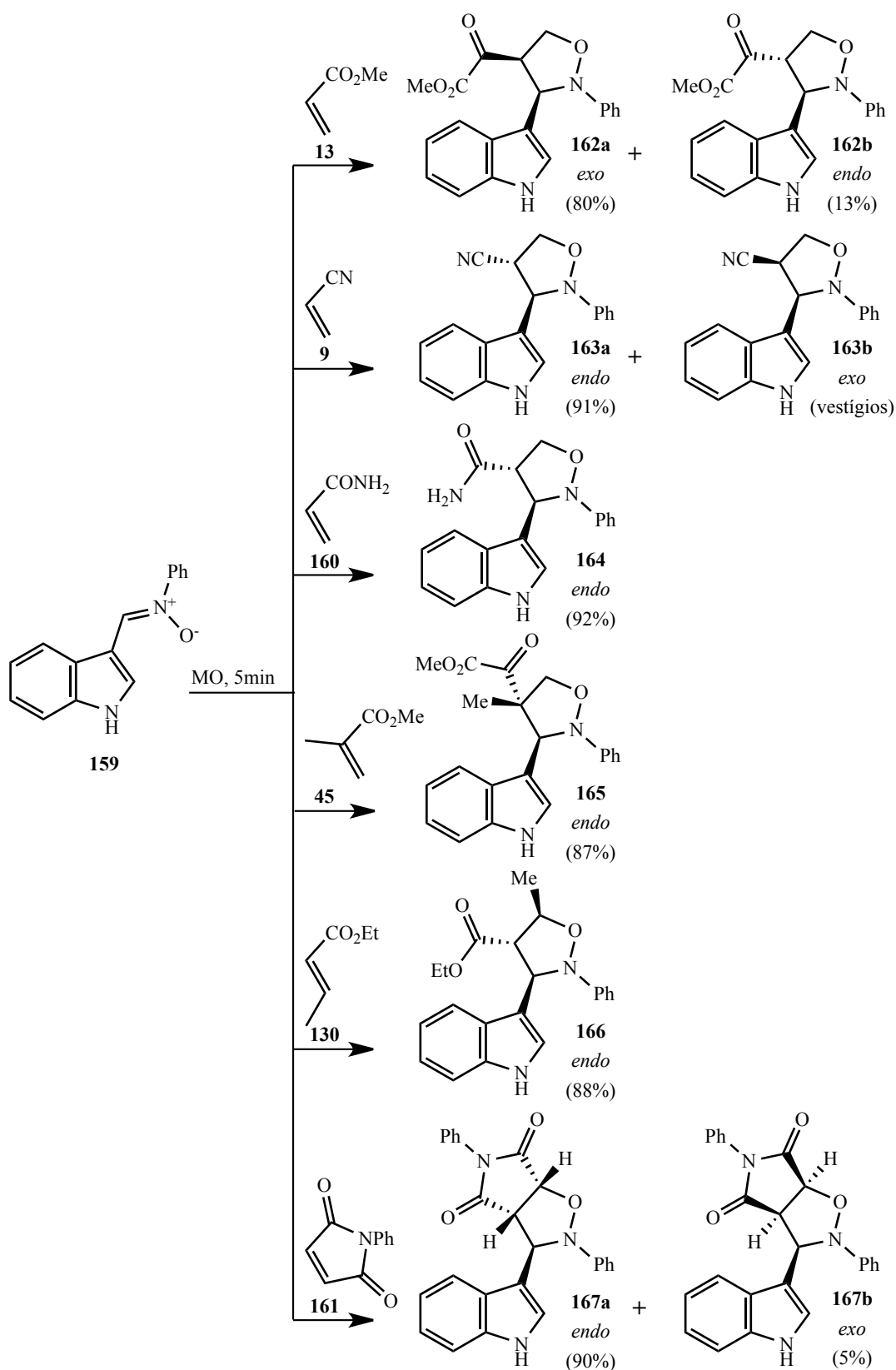


**Esquema II.9 – Proposta de Magnuson e Pranata para o efeito electrónico de grupos substituintes do dipolarófilo na regioselectividade de 1,3-CD de nitronas a alcenos.**<sup>92</sup>

A regioselectividade da reacção de 1,3-CD a diversos alcenos conjugados por grupos electroattractores e electrodoadores foi estudada por Ishar *et al.* na cicloadição de *C*-pirimidil-*N*-fenilnitrona, **108**, Esquema II.10, e de uma nitrona derivada de indole, *C*-3-indolil-*N*-fenilnitrona, **159**, Esquema II.11.<sup>93</sup>



**Esquema II.10 – Regioselectividade de 1,3-CD de *C*-3-pirimidil-*N*-fenilnitrona (**108**) a derivados monossubstituídos de etileno por grupos electroattractores [-CN (**9**), -CO<sub>2</sub>Me (**45**), -CO<sub>2</sub>Et (**130**)] e electrodoadores [-OEt (**41**)].**<sup>93b</sup>



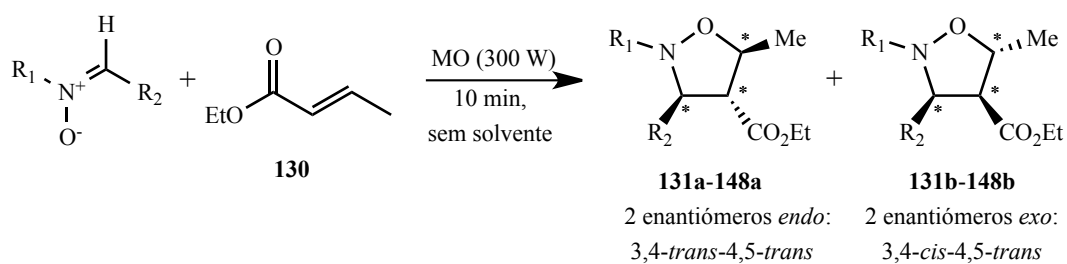
Esquema II.11 – Regiosseletividade de 1,3-CD de *C*-3-indolil-*N*-fenilnitrona (**159**) a alcenos conjugados com substituintes electroatractores.<sup>93a</sup>

Os resultados experimentais de 1,3-CD descritos no Esquema II.10 e no Esquema II.11, não são totalmente concordantes com a hipótese postulada por Magnuson *et al.*. Verifica-se um controlo regioselectivo da reacção pelo efeito electrónico atractor ou doador de grupos substituintes no dipolarófilo. Porém, a cicloadição das nitronas estudadas a acrilonitrilo (**9**) e a metacrilato de metilo (**45**) produz resultados contraditórios. Enquanto **159** reage com estes dipolarófilos dando origem ao regioisómero 3,4-dissubstituído no anel de isoxazolidina (**163** e **165**), a C-3-pirimidil-*N*-fenilnitrona (**108**) dá maioritariamente origem à isoxazolidina 3,5-dissubstituída (**156** e **157**).

Este facto demonstra que a regioselectividade da reacção de 1,3-CD depende quer do dipolo, quer do dipolarófilo, e que a generalização empírica, efectuada anteriormente por diversos autores, em função de resultados experimentais carece de sustentação mais aprofundada à luz dos novos desenvolvimentos descritos pela química computacional, discutidos no Capítulo I.2.2, página 13.

Ao longo do trabalho realizado verificou-se que a estereoselectividade de 1,3-CD de *C*-aril-*N*-*tert*-butilnitronas a *trans*-crotonato de etilo poderá ser atribuída ao impedimento estereoquímico nos estados de transição *endo* e *exo* do mecanismo concertado de cicloadição. Por outro lado, a estereoselectividade dos produtos de cicloadição de *C,N*-diaril e *C*-aril-*N*-metil nitronas sugerem que a natureza electrónica dos grupos substituintes do anel aromático exercem uma influência relevante na proporção de cicloaductos *endo:exo*, Tabela II.9.

**Tabela II.9 – Rácio entre estereoisómeros *endo:exo* obtidos por reacção de 1,3-CD de nitronas a *trans*-crotonato de etilo, com aquecimento por irradiação de microondas e na ausência de solvente.**



Entrada	R <sub>2</sub>	R <sub>1</sub> : Ph	R <sub>1</sub> : Tol	R <sub>1</sub> : Me	R <sub>1</sub> : <i>t</i> Bu
1	Ph	89:11	87:13	56:44	
2	<i>p</i> -Cl-Ph	91:9	91:9	60:40	
3	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> -Ph	94:6	94:6	76:34	
4	<i>p</i> -OMe-Ph	84:16	87:13	55:45	100:0
5	<i>C</i> -2-furil	78:22	76:24	40:60	
6	<i>C</i> -3-pirimidil	87:13	90:10	66:34	

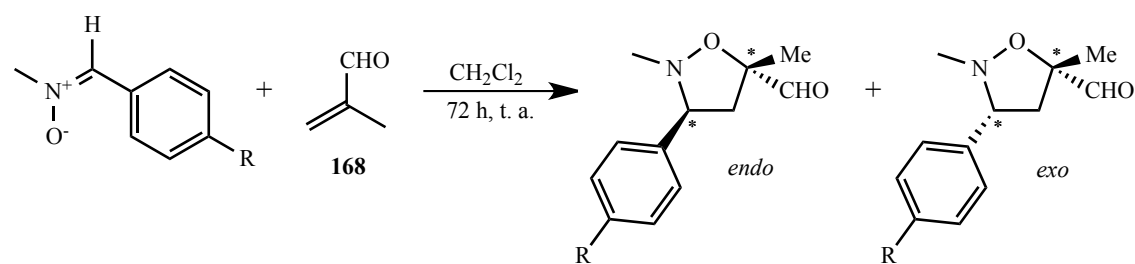
Verificou-se que as *C,N*-diarilnitronas promovem a estereosseletividade da reacção (favorecem os estereoisómeros *endo*), quando comparadas às *C*-aril-*N*-metilnitronas que dão origem a uma mistura de estereoisómeros *endo* e *exo* com baixa selectividade. A fraca estereosseletividade da reacção 1,3-CD de *C*-aril-*N*-metilnitronas, tem sido atribuída à interconversão entre as formas isoméricas *E* e *Z* dos dipolos.<sup>94</sup> Por outro lado, a cicloadição de *N-terc*-butilnitronas é estereosseletiva, o que poderá dever-se ao efeito estereoquímico do grupo alquílico substituinte no átomo de azoto da nitrona, como discutido anteriormente.

A leitura da Tabela II.9 sugere que a substituição de grupos electroattractores na posição *para*- do anel aromático de *C*-arilnitronas promove a estereosseletividade *endo* da reacção (entrada 3, Tabela II.9). Por outro lado, a substituição de grupos electrodoadores promove o estereoisómero *exo* (entrada 4 e 5, Tabela II.9). Esta observação reforça a hipótese de que a estereosseletividade de 1,3-CD de nitronas a alcenos é fortemente influenciada pelo efeito electrónico de substituintes na nitrona. Porém, este efeito não é observado na cicloadição de *N-terc*-butilnitronas, sugerindo que a contribuição de efeito estereoquímico se sobrepõe à do efeito electrónico na energia do estado de transição.

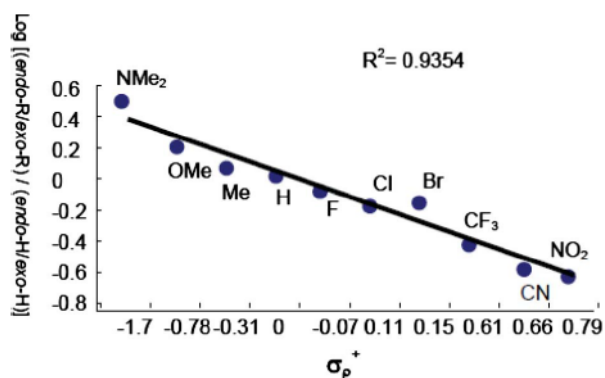
Os resultados de estereosseletividade mais pronunciada foram obtidos com as nitronas **105**, **111** e **116**, que possuem um substituinte nitro, grupo fortemente electrotractor, na posição *para*- do anel aromático. Por oposição, a substituição no carbono da nitrona pelo grupo heteroaromático furilo (grupo electrodoador), reduz a estereosseletividade *endo* nos cicloadductos formados, promovendo a inversão da estereosseletividade da cicloadição no caso da 1,3-CD de **118** ao dipolarófilo.

O efeito da substituição de grupos electroattractores e electrodoadores na selectividade da reacção de 1,3-CD de nitronas foi descrito por outros autores recentemente.<sup>95</sup>

Kündig *et al.* estudou a cicloadição de uma biblioteca de *C*-aril-*N*-metilnitronas a metacroleína (**168**) à temperatura ambiente durante 72 horas em diclorometano, Esquema II.12.<sup>95a</sup> Os autores descrevem a obtenção maioritária do estereoisómero *endo* por cicloadição de nitronas substituídas na posição *para*- do anel aromático por grupos electroattractores, enquanto grupos electrodoadores promovem a formação maioritária do estereoisómero *exo*. Com base nesta observação, os autores propõem uma relação linear entre os rácios diastereoméricos obtidos e o parâmetro electrónico de Hammett,  $\sigma_p^+$ . O parâmetro de Hammett, ou constante de grupo, reflecte a influência dos efeitos indutivo e de ressonância exercidos pelo grupo substituinte na propriedade ou reactividade medida, neste caso a estereosseletividade da reacção de cicloadição. Os autores obtiveram uma relação linear com um baixo factor de correlação ( $R^2 = 0.9354$ ).



R	Rendimento (%)	endo:exo
NMe <sub>2</sub>	40	17:83
OMe	65	31:69
Me	75	37:63
H	65	40:60
F	85	43:57
Cl	87	49:51
Br	90	52:48
CF <sub>3</sub>	92	62:38
CN	78	72:28
NO <sub>2</sub>	75	73:27

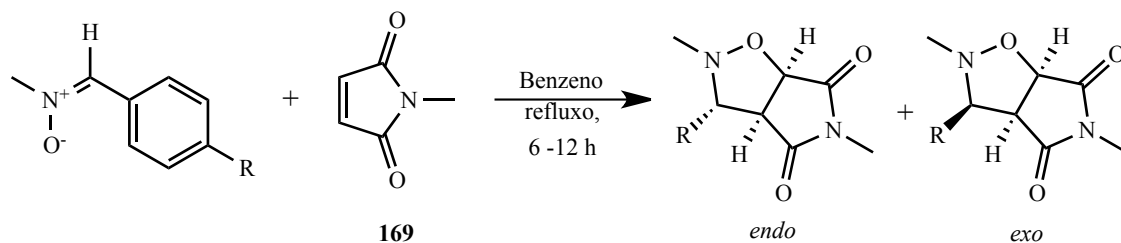


**Esquema II.12 – Reacção 1,3-CD de C-aril-N-metilnitronas a metacroleína (168) em diclorometano, à temperatura ambiente, durante 72 horas.**<sup>95a</sup>

Por outro lado, Agirbas *et al.* obteve resultados contraditórios na cicloadição de C-aril-N-metilnitronas a N-metilmaleimida (**169**) por refluxo de benzeno durante 6 a 12 horas, Esquema II.13.<sup>95b, 96</sup> Enquanto a cicloadição de C-fenil-N-metilnitrona dá origem a uma mistura de estereoisómeros *endo* e *exo* na proporção de 55:44, respectivamente, a substituição na posição *para*-do anel aromático da nitrona quer por grupos electroattractores, quer por grupos electrodoadores, dá origem a um excesso do estereoisómero *exo*. Neste caso, a relação linear proposta por Kündig *et al.* não encontra correspondência experimental.

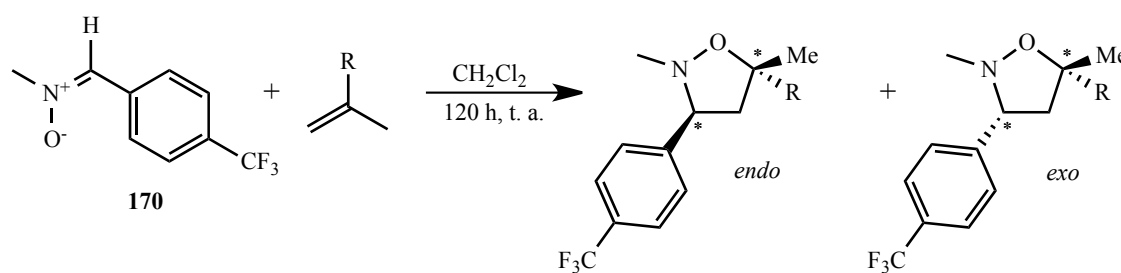
A análise comparativa dos resultados obtidos experimentalmente no âmbito deste projecto, por cicloadição de nitronas a *trans*-crotonato de etilo, com os resultados descritos por Kündig *et al.*, Esquema II.12, e Agirbas *et al.*, Esquema II.13, sugere que a estereosselectividade dos produtos de cicloadição é fortemente afectada pelo efeito estereoquímico e electrónico da nitrona. Porém, os resultados contraditórios obtidos por Agirbas *et al.* alertam para o facto de que estes efeitos devem ser interpretados tendo em conta o dipolarófilo utilizado. Kündig *et al.* explorou esta premissa com sucesso, provando que a estereosselectividade de cicloadição de uma nitrona com um grupo electroattractor, C-*p*-trifluorometil-N-metilnitrona (**170**), depende dos grupos substituintes do

dipolarófilo, Esquema II.14.<sup>95a</sup> Assim, enquanto a cicloadição da nitrona a metacroleína (**168**) promove a formação dos estereoisômeros *endo* e *exo* na proporção de 60:40, a cicloadição da mesma nitrona a metacrilonitrilo (**172**) ocorre na proporção de 33:67, dando origem maioritariamente ao estereoisômero resultante do estado de transição *exo*.



R	Rendimento (%)	<i>endo:exo</i>
NEt <sub>2</sub>	91	33:67
NMe <sub>2</sub>	74	34:66
OMe	88	26:74
Me	83	45:55
H	77	56:44
Cl	36	44:56
Br	85	58:42
NO <sub>2</sub>	62	39:61

Esquema II.13 – 1,3-CD de *C*-*aryl-N*-metilnitronas a *N*-metilmaleimida (**169**) em refluxo de benzeno durante 6 a 12 horas.<sup>95b, 96</sup>



R	Rendimento (%)	<i>endo:exo</i>
<b>168</b> : CHO	92	60:40
<b>45</b> : CO <sub>2</sub> Me	64	56:44
<b>171</b> : COMe	60	50:50
<b>172</b> : CN	30	33:67

Esquema II.14 – 1,3-CD de *C-p*-trifluorometil-*N*-metilnitrona (**170**) a dipolarófilos vinílicos.<sup>95a</sup>

Os resultados obtidos na cicloadição de nitronas a *trans*-crotonato de etilo permitem, pela diversidade estrutural de nitronas utilizadas, uma análise compreensiva dos efeitos que norteiam a 1,3-CD de nitronas a alcenos. O efeito estereoquímico e electrónico são determinantes na definição da regioselectividade e estereoselectividade dos produtos de cicloadição.

### **II.2.3. Química verde: desenvolvimento de um método sustentável para a 1,3-CD de nitronas e alcenos**

No presente trabalho descrevemos a síntese de isoxazolidinas por 1,3-CD de uma biblioteca de nitronas a *trans*-crotonato de etilo. A síntese foi efectuada com recurso a aquecimento por irradiação de microondas na ausência de solvente, procurando obedecer aos princípios da química verde. Este procedimento faculta reacções rápidas e rendimentos elevados, ao mesmo tempo que reduz consideravelmente o consumo de energia. A ausência de solventes no meio reaccional propicia reacções mais limpas e seguras, reduzindo o risco de explosão, incêndio e de emissão de substâncias tóxicas voláteis.

Uma breve comparação das metodologias recentemente empregues na 1,3-CD de nitronas, descritas na literatura, justifica a vantagem do método desenvolvido pela redução dos tempos reaccionais e pelos elevados rendimentos obtidos, Tabela II.10.

O método tradicional de 1,3-CD de nitronas a alcenos consiste no aquecimento prolongado de uma solução do dipolo e dipolarófilo, em solvente orgânico apolar, muitas vezes em tubo fechado, por períodos que vão de algumas horas a vários dias. Tal como pode aferir-se pela leitura da Tabela II.10, a utilização de microondas no aquecimento de 1,3-CD de nitronas é utilizada, recentemente, como alternativa ao aquecimento convencional, por forma a reduzir o tempo reaccional. Outro método recorrentemente descrito visa a substituição de solventes orgânicos por líquidos iónicos promovendo, regra geral, a obtenção de melhores rendimentos reaccionais nos mesmos tempos de reacção.

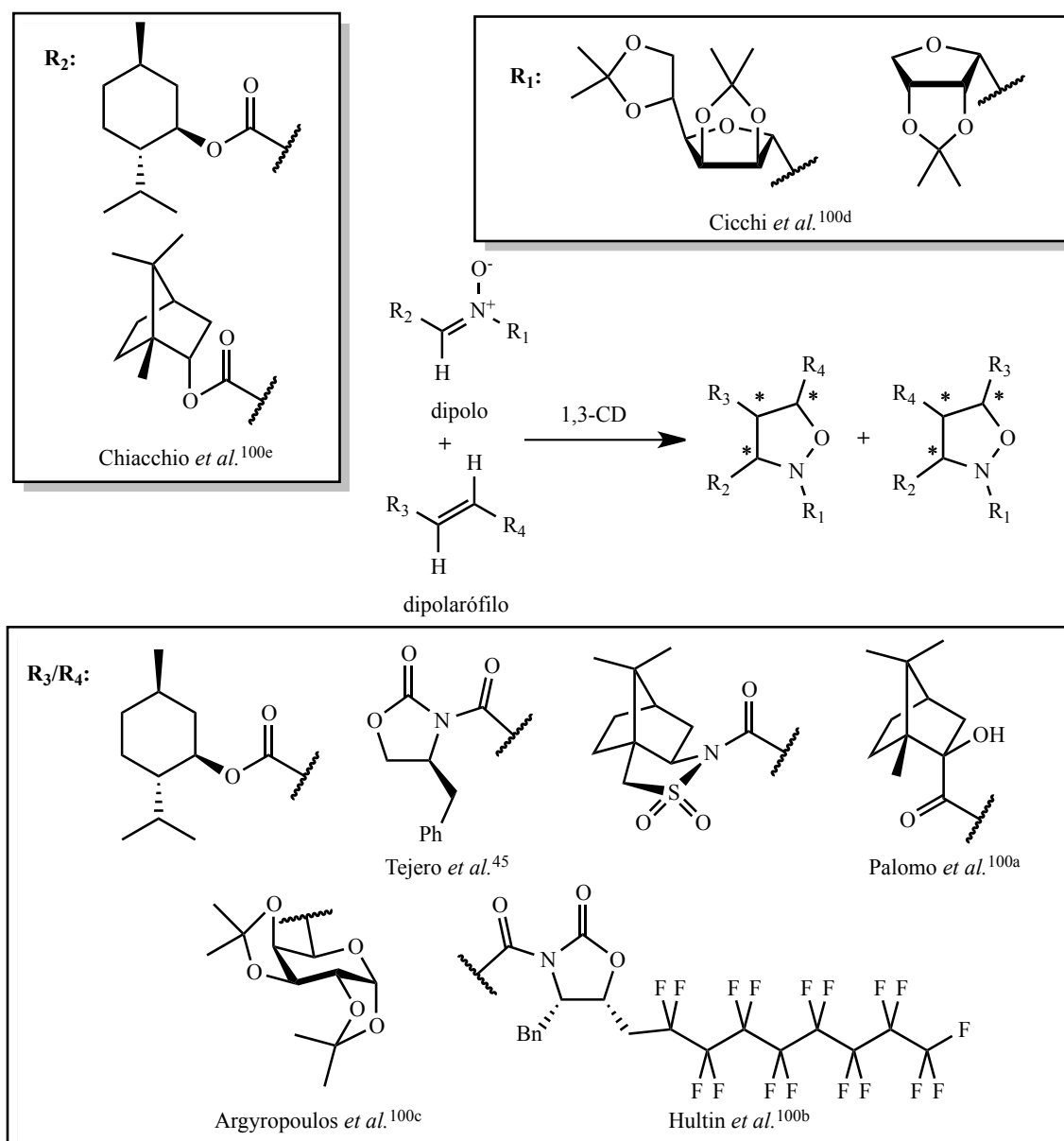
O método desenvolvido no nosso laboratório, publicado em 2008,<sup>85</sup> oferece vantagens em relação aos procedimentos descritos anteriormente na literatura quer pela utilização de microondas, o que promove a redução significativa dos tempos reaccionais, quer pela eliminação de solvente, que torna o protocolo experimental mais seguro e limpo. Este protocolo elimina a necessidade de tratamento e facilita a purificação dos cicloadductos, sintetizados com rendimentos acima de 90% em apenas 10 minutos de irradiação, Tabela II.6 (página 53). Esta metodologia foi recentemente aplicada por Bortolini *et al.* na 1,3-CD de nitronas a derivados insaturados de bifosfonatos e na síntese de pseudo-nucleósidos por cicloadição de nitronas a derivados vinílicos de bases azotadas.<sup>97</sup>

**Tabela II.10 – Análise comparativa de métodos descritos na literatura para a 1,3-CD de nitronas a alcenos, entre 2005 e 2012.**

Referência	Ano	Método	Tempo	Rendimento (%)
Bottino <i>et al.</i> <sup>39</sup>	2005	Tolueno, 130 °C, tubo fechado	6 h	20 – 30
		Tolueno, 110 °C, MO	90 min	73 – 90
Ishar <i>et al.</i> <sup>89a</sup>	2005	Tolueno, 110 °C	10 – 30 h	75 – 90
Kovács <i>et al.</i> <sup>34a</sup>	2006	Tolueno, 110 °C	24 h	70
		Líquidos iônicos, 110 °C	24 h	quant.
Rescifina <i>et al.</i> <sup>38</sup>	2006	Dipolarófilo usado como solvente, MO	20 – 80 min	39 – 85
Bortolini <i>et al.</i> <sup>42b</sup>	2007	Tolueno, 110 °C, Er(OTf) <sub>3</sub>	3 h	65
		MeOH, 25 °C, Er(OTf) <sub>3</sub>	3 h	22
		Líquido iônico, 100 °C, Er(OTf) <sub>3</sub>	1 h	92
Chiacchio <i>et al.</i> <sup>98</sup>	2007	CCl <sub>4</sub> , 80 °C	480 min	20
		CCl <sub>4</sub> , MO	45 min	50
Fišera <i>et al.</i> <sup>34b</sup>	2007	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , t. a.	48 h	82
		Líquidos iônicos, t. a.	48 h	67 – 100
Agirbas <i>et al.</i> <sup>95b</sup>	2007	Benzeno, 80°C	6 – 12 h	36 – 91
Yadav <i>et al.</i> <sup>99</sup>	2007	Líquidos iônicos, t. a.	4 – 5 h	85 – 93
Barros <i>et al.</i> <sup>85</sup>	2008	Tolueno, 110 °C	42 h	66
		MO, sem solvente	60 min	78
Bortolini <i>et al.</i> <sup>42a</sup>	2008	MO, sem solvente	10 – 50 min	20 – 90
Dujardin <i>et al.</i> <sup>35b</sup>	2008	sem solvente, 110 °C	10 – 30 min	89 – 99
		Tolueno, 110 °C	24 h – 6 dias	80 – 91
		sem solvente, 160 °C	2 h – 3 dias	75 – 96
		Xileno, 140 °C	3 – 13 dias	20 – 53
Ishar <i>et al.</i> <sup>93a</sup>	2009	MO, sem solvente	3 – 5 min	80 – 92
Bortolini <i>et al.</i> <sup>97a</sup>	2010	MO, sem solvente	10 – 35 min	50 – 95
Bortolini <i>et al.</i> <sup>97a</sup>	2011	MO, sem solvente	5 – 15 min	83 – 99
Kündig <i>et al.</i> <sup>95a</sup>	2012	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , t. a.	72 h	40 – 92

## II.3. Síntese assimétrica: glúcidos enquanto auxiliares quirais de 1,3-CD de nitronas

O controlo estereoquímico da reacção de 1,3-CD permite a criação de até três centros quirais num só passo reaccional. Várias estratégias têm sido aplicadas na 1,3-CD assimétrica de nitronas a alcenos como a utilização de dipolos ou dipolarófilos quirais, a utilização de catalisadores metálicos ou a organocatálise.<sup>9, 19, 20c, d, 24, 30a</sup> Encontram-se ainda descritas várias estratégias de indução quiral por auxiliares quirais, Esquema II.15.



Esquema II.15 – Auxiliares quirais aplicados na indução assimétrica de 1,3-CD de nitronas a alcenos.<sup>45, 100</sup>

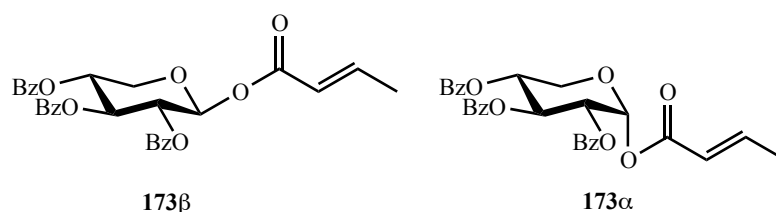
Estas estratégias de indução quiral envolvem a derivatização do dipolo ou dipolarófilo com um grupo quiral, normalmente volumoso. A utilização de produtos naturais disponíveis comercialmente é frequentemente utilizada por forma a reduzir o custo da estratégia de indução quiral e bem assim, tornar o método competitivo em relação a outras estratégias de síntese assimétrica como a utilização de catalisadores metálicos ou organocatalisadores.

No Esquema II.15 estão representados vários auxiliares quirais aplicados em estratégias de indução quiral de 1,3-CD de nitronas a alcenos. Estas estratégias compreendem a utilização do auxiliar quiral quer no dipolo, quer no dipolarófilo. De entre os auxiliares quirais descritos, foram utilizados derivados de glúcidos, por Cicchi *et al.*<sup>100d</sup> e Argyropoulos *et al.*<sup>100c</sup>, (-)-mentol e borneol por Chiacchio *et al.*<sup>100e</sup> e Palomo *et al.*<sup>100a</sup>, sultama de Oppolzer por Tejero *et al.*<sup>45</sup> e derivados de oxazolidinonas por Hultin *et al.*<sup>100b</sup>

No sentido de controlar a estereosseletividade da 1,3-CD de nitronas a *trans*-crotonato de etilo, recorreu-se a uma estratégia de indução assimétrica, utilizando derivados de xilopirranose enquanto auxiliares quirais.

Os glúcidos constituem a principal fonte natural de biomassa e uma importante fonte renovável de quiralidade na natureza.<sup>101</sup> Estas características cumprem o nosso objectivo de abordar a síntese assimétrica de isoxazolidinas por aplicação de metodologias sustentáveis. Os glúcidos, disponíveis comercialmente com elevado grau de pureza a preços competitivos, são excelentes candidatos à aplicação enquanto auxiliares quirais em estratégias de síntese assimétrica devido à sua elevada funcionalização e complexa estereoquímica.

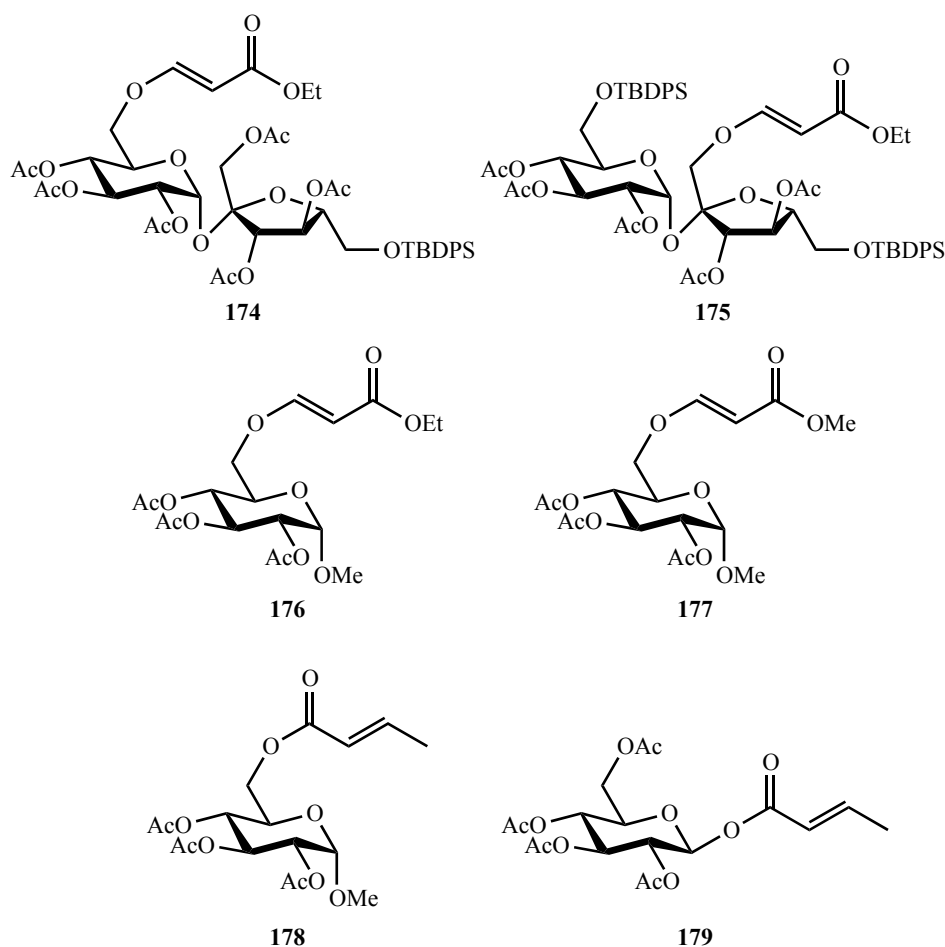
Sintetizaram-se dois auxiliares quirais derivados de D-xilose, apenas ao dipolarófilo, por substituição do grupo etilo em *trans*-crotonato de etilo. Para o efeito, derivatizou-se a posição anomérica da xilopirranose para obter os derivados de *trans*-crotonato **173α** e **173β**, Figura II.7.



**Figura II.7 – Auxiliares quirais sintetizados derivados de D-xilose.**

A síntese destes auxiliares quirais é discutida no Capítulo II.4 (página 85).

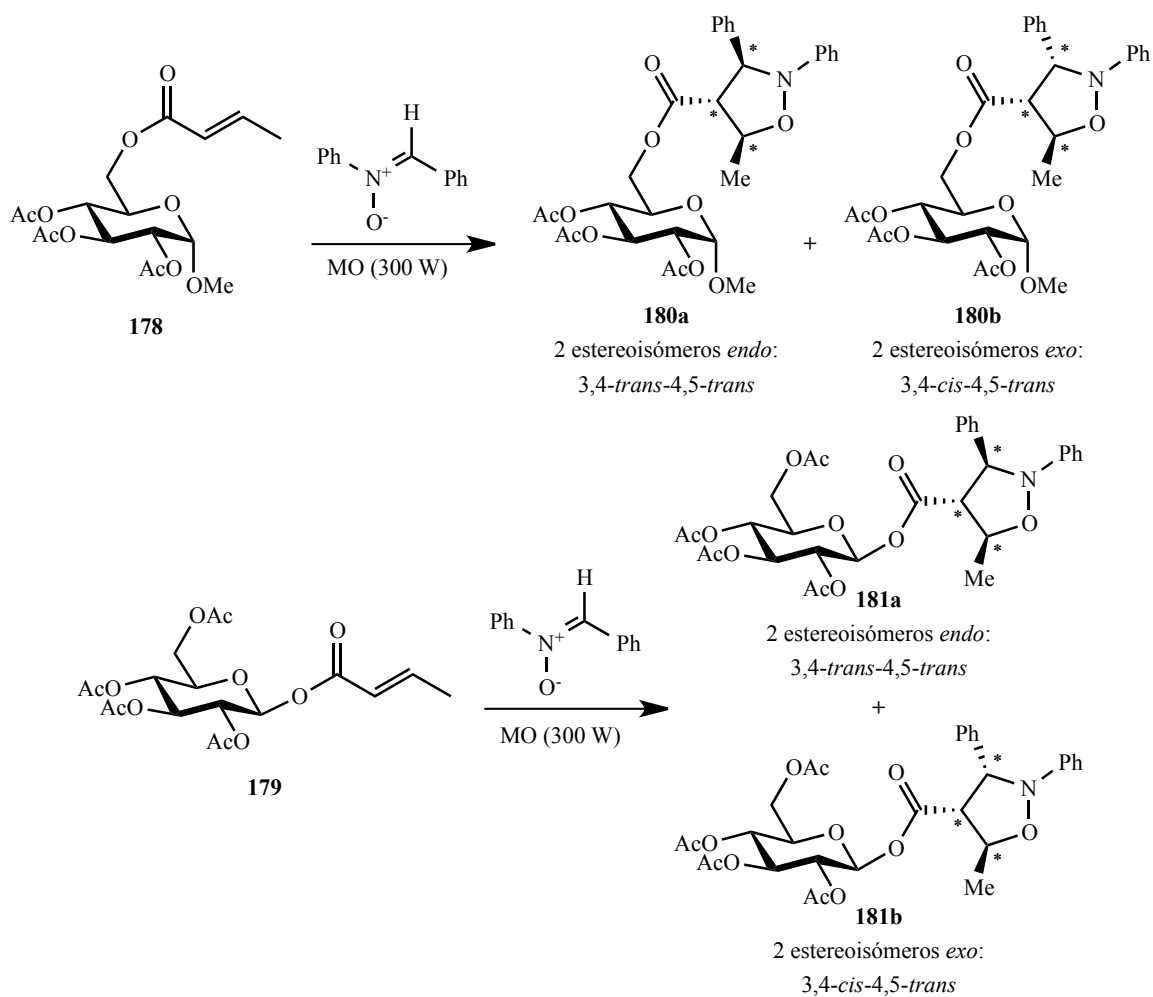
A aplicação de auxiliares quirais na indução assimétrica de 1,3-CD de nitronas a alcenos é objecto de estudo do nosso grupo de investigação há alguns anos. Recentemente, Andrade *et al.* testou vários auxiliares quirais derivados de sacarose e glucose, **174-179**, Figura II.8, na indução assimétrica da 1,3-CD de nitronas a derivados de éster *trans*-crotonato.<sup>102</sup>



**Figura II.8 – Auxiliares quirais aplicados na indução assimétrica da 1,3-CD de *C*-fenil-*N*-metilnitrona a *trans*-crotonatos de glucopiranosilos, por Andrade *et al.*<sup>102</sup>**

A 1,3-CD de derivados de sacarose e de glucose, **174-179**, a *C*-fenil-*N*-metilnitrona mostrou-se ineficiente do ponto de vista da indução quiral. A ineficácia destes glúcidos na indução quiral da reacção de 1,3-CD foi desde logo atribuída ao facto de o centro reactivo do dipolarófilo, substituído nas posições primárias da glucose e da sacarose, se encontrar relativamente afastado do glúcido, levando a um fraco desempenho do auxiliar quiral. Consequentemente, estudou-se o derivado de glucose **179**, com o grupo *trans*-crotonilo substituído na posição anomérica, por forma a aferir o efeito da proximidade do centro reactivo do dipolarófilo ao glúcido, Esquema II.16.

A estereosselectividade da reacção de cicloadição de *trans*-crotonatos de glucopiranosilos, determinada por <sup>1</sup>H-RMN, foi comparada com os resultados obtidos por cicloadição da mesma nitrona a *trans*-crotonato de etilo. A estereosselectividade obtida provou a ineficácia do glúcido na indução assimétrica da reacção de cicloadição, já que se mantém a relação *endo:exo* dos cicloadductos. Estes resultados sugeriram que a proximidade ao anel do glúcido não justifica, por si só, a indução assimétrica da reacção.



Dipolarófilo	Tempo (min)	Rendimento (%)	<i>endo:exo</i>
<b>178</b>	30	90	87:13
<b>179</b>	30	92	90:10
<i>trans</i> -crotonato de etilo	10	91	89:11

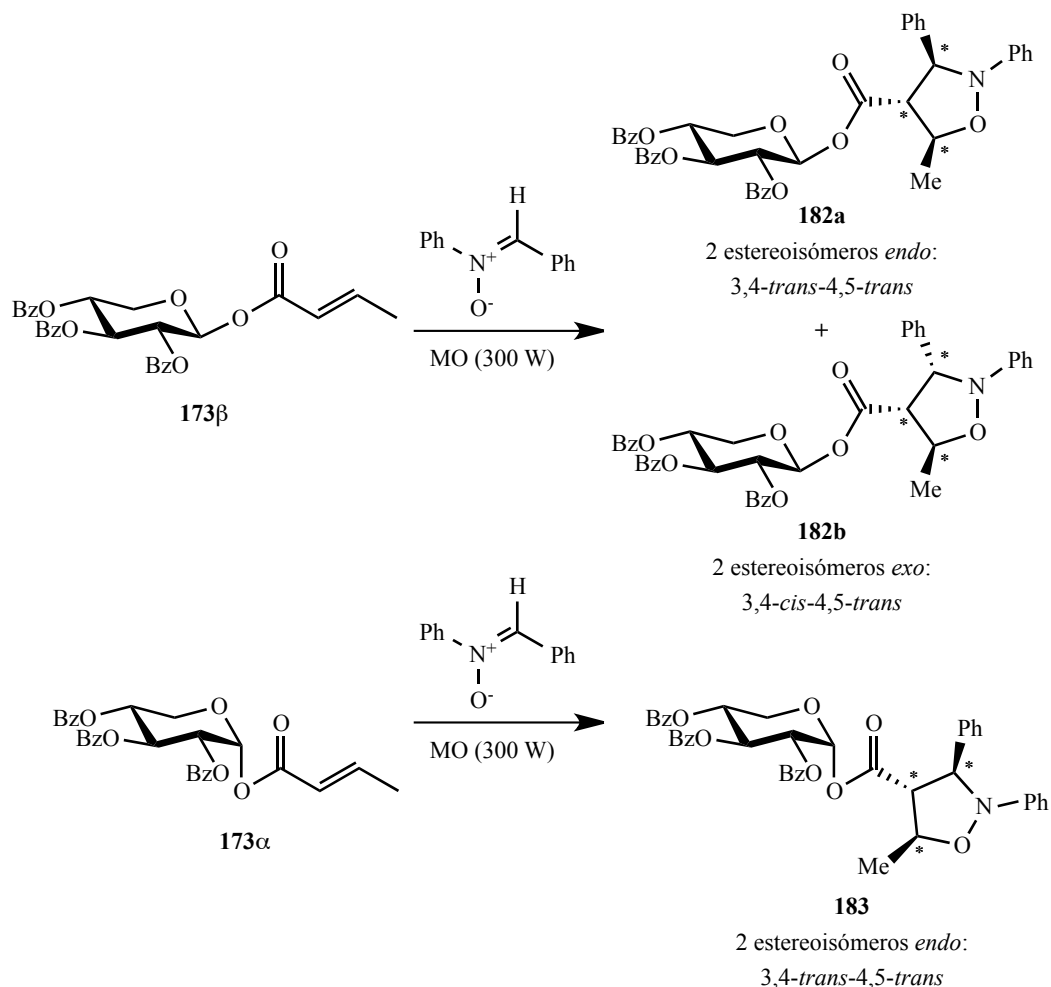
**Esquema II.16 – 1,3-CD de *C,N*-difenílnitrona a *trans*-crotonatos de glucopiranosilos 178 e 179. A reacção ocorre com estereosselectividade semelhante à obtida por cicloadição de *C,N*-difenílnitrona a *trans*-crotonato de etilo, provando a ineficácia do glúcido na indução quiral da reacção de cicloadição.<sup>102</sup>**

Estes resultados sugerem que a unidade do glúcido não promove impedimento estereoquímico suficiente no centro reactivo do dipolarófilo por forma a limitar espacialmente a aproximação do dipolo e, conseqüentemente, induzir assimetria nos cicloadductos formados.

No âmbito deste projecto, formulou-se a hipótese de que os diferentes anómeros poderiam promover a orientação do grupo insaturado relativamente ao plano do anel da hexose, promovendo

ambientes estereoquímicos diferentes no centro reactivo do dipolarófilo. Neste sentido, sintetizaram-se os derivados anoméricos de *trans*-crotonato de xilopiranosilo **173 $\alpha$**  e **173 $\beta$**  e substituíram-se os grupos protectores acetato utilizados nos derivados de glucopiranosose por grupos benzoílo, grupos volumosos que poderão potenciar o impedimento estereoquímico da molécula, Figura II.7 (página 75).

Aplicou-se o método de cicloadição desenvolvido anteriormente, com irradiação de microondas na ausência de solvente, na cicloadição dos dipolarófilos derivados de glúcidos com *C,N*-difenílnitrona, Esquema II.17.



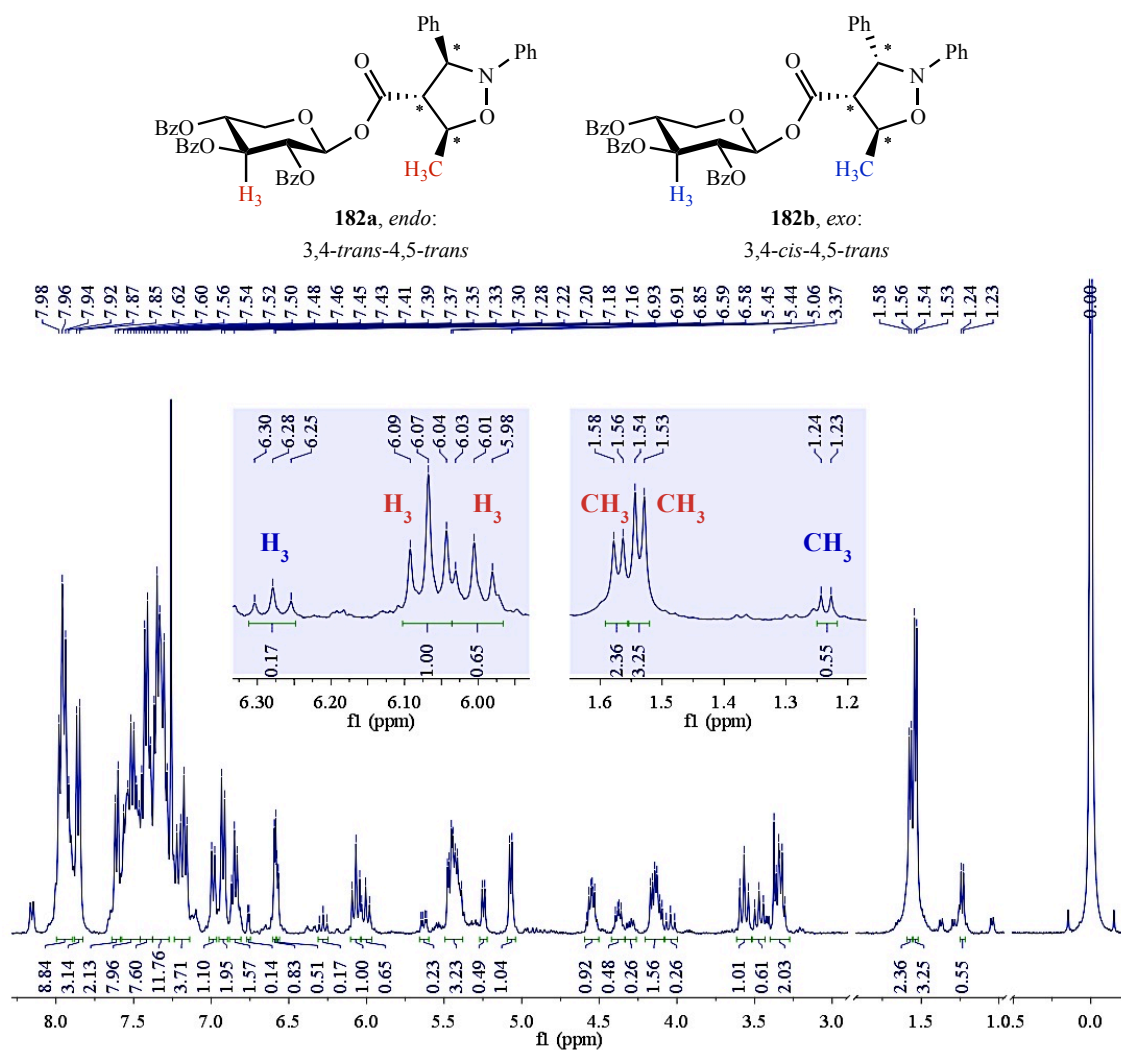
Dipolarófilo	Tempo (min)	Rendimento (%)	<i>endo:exo</i>
<b>173<math>\beta</math></b>	30	85	91:9
<b>173<math>\alpha</math></b>	30	90	100:0
<i>trans</i> -crotonato de etilo	10	91	89:11

Esquema II.17 – 1,3-CD de *C,N*-difenílnitrona a ésteres *trans*-crotonatos de xilopiranosilos **173 $\beta$**  e **173 $\alpha$** . A reacção é estereosselectiva na cicloadição do anómero  $\alpha$ .

Obtiveram-se rendimentos elevados, de 85 e 90% na síntese de **182** e **183**, respectivamente, Esquema II.17, ao fim de 30 minutos de irradiação de MO. Apesar do prolongamento do período de aquecimento, comparativamente aos 10 minutos de reacção de cicloadição de *trans*-crotonato de etilo, não se verificou a degradação quer dos reagentes quer dos produtos formados. Verificou-se que a cicloadição do anómero  $\alpha$ -xilopiranosilo **173 $\alpha$**  promove a estereosselectividade *endo* da reacção de 1,3-CD, enquanto o anómero  $\beta$ -xilopiranosilo **173 $\beta$**  origina uma mistura de estereoisómeros *endo:exo*, semelhante àquela observada por cicloadição do *trans*-crotonato de etilo. Assim, pode concluir-se que a orientação espacial da ligação dupla em relação ao plano da hexose é determinante no efeito estereoquímico promovido pelo auxiliar quiral. Apesar da utilização de grupos volumosos enquanto substituintes dos grupos secundários da xilose, o anómero **173 $\beta$**  não promove indução quiral nos produtos de cicloadição.

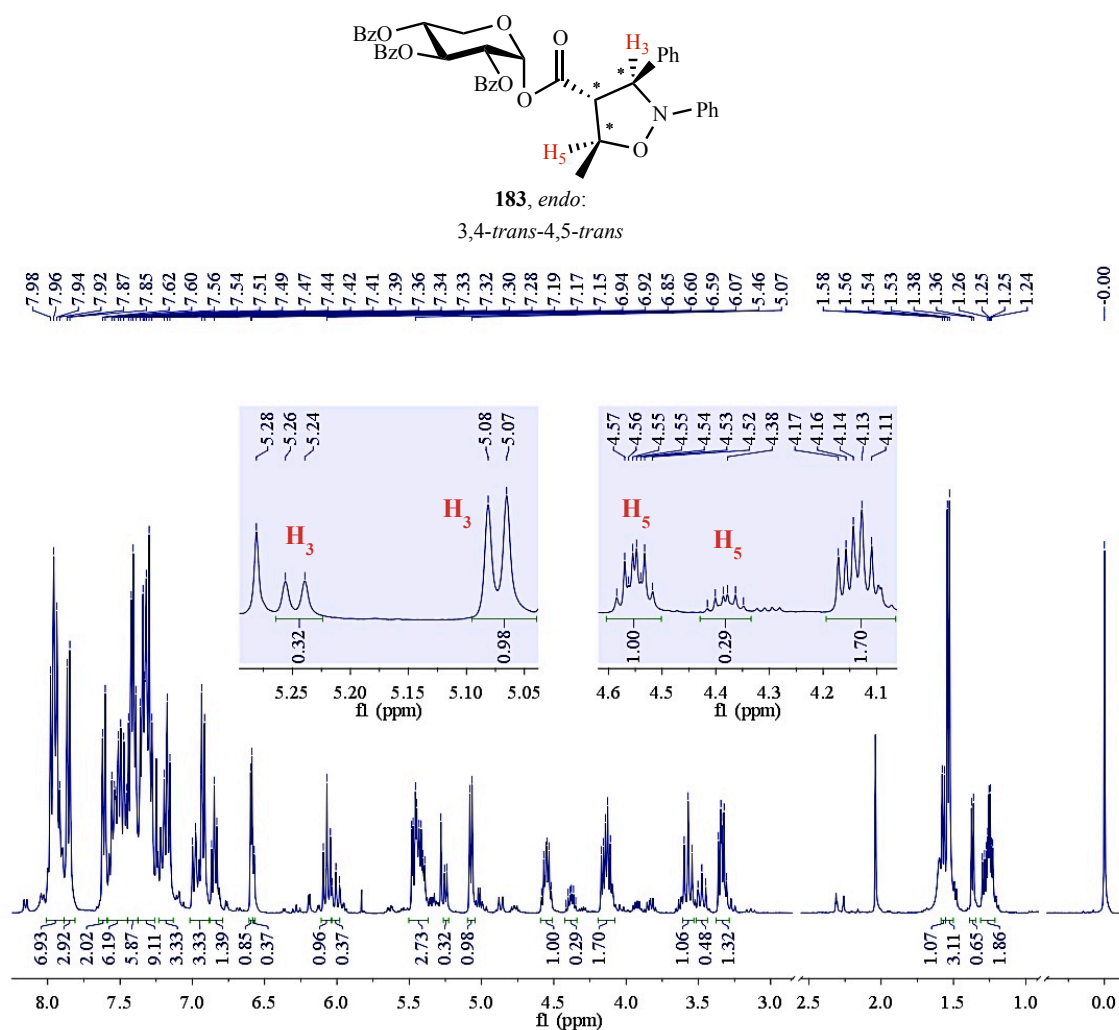
A determinação da proporção entre os isómeros formados por reacção de **173 $\beta$**  foi feita por integração dos sinais de  $^1\text{H-RMN}$  relativos ao protão  $\text{H}_3$  do anel de xilopiranosose e dos protões do grupo metilo do anel de isoxazolidina, Figura II.9.

A selecção dos protões utilizados no cálculo dos rácios de estereoisómeros foi feita com base na melhor resolução entre os sinais dos três protões. Para além da determinação do rácio entre os estereoisómeros *endo* e *exo*, a integração dos sinais relativos ao protão  $\text{H}_3$  permite a determinação do rácio entre os estereoisómeros faciais formados, que ocorrem na proporção de 61:39. Estes estereoisómeros são formados a partir do estado de transição *endo* por aproximação do dipolo ao dipolarófilo pelas duas faces do dipolarófilo.



**Figura II.9** – Espectro de <sup>1</sup>H-RMN da mistura de glicoconjugados **182a** e **182b**. A ampliação dos espectros permite determinar o rácio dos prótons relativos aos grupos metilo do anel de isoxazolidina, entre  $\delta$  1.2 e 1.6 ppm, e o próton H<sub>3</sub> da xilopirranose, entre  $\delta$  5.9 e 6.3 ppm.

No caso do espectro de <sup>1</sup>H-RMN dos cicloadductos **183**, sintetizados por cicloadição do anómero **173 $\alpha$** , procedeu-se ao cálculo da proporção de estereoisómeros a partir da integração dos sinais relativos aos prótons H<sub>3</sub> e H<sub>5</sub> do anel de isoxazolidina, Figura II.10.

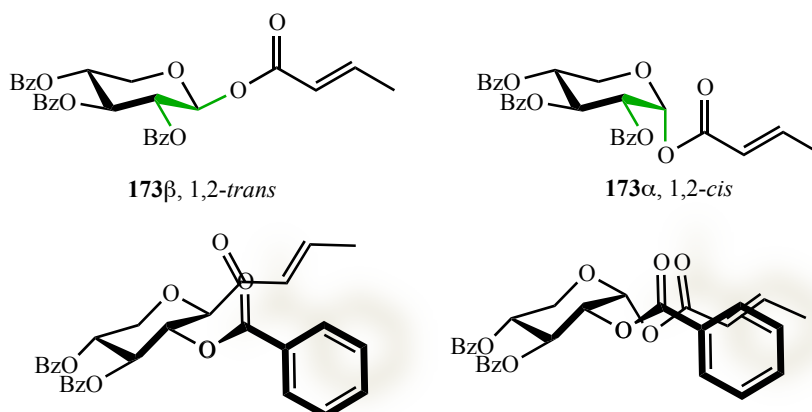


**Figura II.10 – Espectro de <sup>1</sup>H-RMN da mistura de glicoconjugados 183. A ampliação dos espectros permite determinar o rácio dos prótons H<sub>5</sub> e H<sub>3</sub> da isoxazolidina, entre δ 4.3 e 4.6 ppm e entre δ 5.0 e 5.3 ppm, respectivamente.**

No caso da cicloadição do anómero **173α** verificou-se somente a formação dos produtos de cicloadição *endo*. Para além da estereosseletividade *endo* da reacção observa-se ainda uma pronunciada selectividade facial entre os estereoisómeros de 82:18. Estes resultados sugerem que o glúcido exerce, com sucesso, indução quiral na reacção de cicloadição.

Verificou-se que a orientação do substituinte *trans*-crotonato em relação ao plano da hexose é relevante para que o glúcido induza assimetria na reacção de cicloadição. Este facto poderá ser atribuído à configuração relativa entre os substituintes na posição 1 e 2 da xilopirranose, Figura II.11. O anómero **173β** apresenta uma relação 1,2-*trans* entre os substituintes da hexose, enquanto o anómero **173α** apresenta uma relação 1,2-*cis*. Em termos tridimensionais, a relação 1,2-*cis* implica que ambos os substituintes estão voltados para a mesma face do plano da hexose, enquanto a relação 1,2-*trans* implica que os substituintes se encontram para lados opostos do plano da hexose.

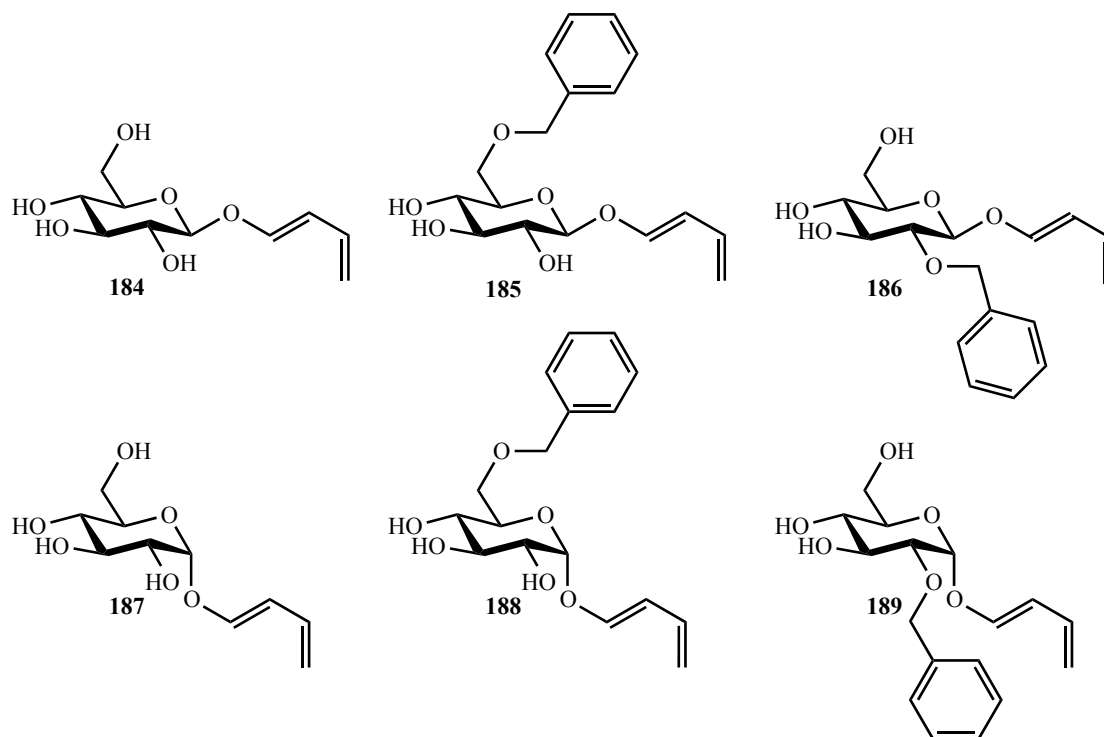
Logicamente, será de esperar um maior impedimento estereoquímico quando ambos os grupos substituintes estão em relação 1,2-*cis*, Figura II.11.



**Figura II.11 – Relação 1,2-*trans* e 1,2-*cis* dos grupos substituintes dos anómeros  $173\beta$  e  $173\alpha$  da xilopirranose, respectivamente.**

Na Figura II.11 são representadas duas propostas interpretativas do impedimento estereoquímico provocado pela orientação relativa dos substituintes 1,2 da hexose. Assim, propõe-se que o grupo benzoílo na posição 2 promove o impedimento estereoquímico de uma das faces de cicloadição do dipolarófilo. Esta proposta de interpretação da estereosseletividade obtida é inspirada no trabalho desenvolvido por Lubineau *et al.* na indução assimétrica de reacções de Diels-Alder com auxiliares quirais derivados de D-glucopirranose.<sup>103</sup> Lubineau *et al.* desenvolveu estudos pioneiros, na década de 70, na utilização de glúcidos enquanto auxiliares quirais da reacção de Diels-Alder em meio aquoso, Tabela II.11.<sup>104</sup> O autor propôs a hipótese de que a substituição de grupos volumosos em hidroxilos adjacentes da hexose promove a selectividade facial da reacção de cicloadição. Assim, a substituição de um grupo benzilo na posição 6 da glucopirranose **185** promove a selectividade facial *Re* (entrada 2, Tabela II.11), enquanto a substituição de grupo benzoílo na posição 2 do glúcido **186** promove a selectividade *Si* (entrada 3, Tabela II.11).

**Tabela II.11 – Derivados de D-glucopiranosose enquanto auxiliares quirais da reacção de cicloadição [4+2] de butadieno e metacroleína em meio aquoso.<sup>103</sup>**

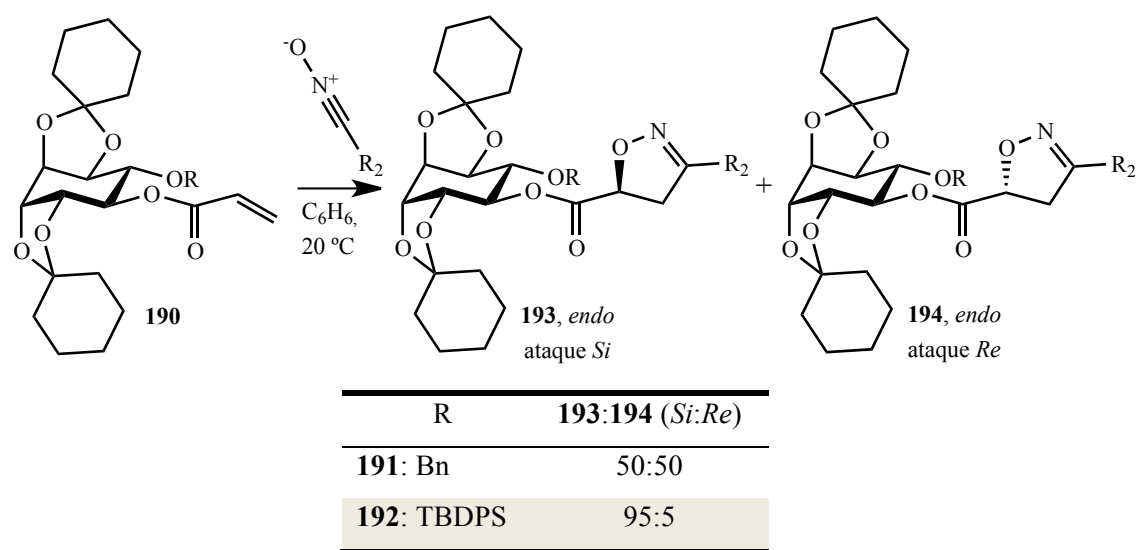


Entrada	Dipolarófilo	T (°C)	Tempo (h)	Rendimento (%)	<i>endo:exo</i>	<i>Re:Si</i>
1	<b>184</b>	20	3.5	90	100:0	60:40
2	<b>185</b>	40	17	86	95:5	69:31
3	<b>186</b>	40	17	95	93:7	34:66
4	<b>187</b>	20	6	78	93:7	36:64
5	<b>188</b>	40	17	85	95:5	28:72
6	<b>189</b>	40	17	97	93:7	57:43

A hipótese formulada na década de 70 por Lubineau *et al.* foi posteriormente aplicada por Ozaki e Akiyama, na década de 90, no estudo de indução quiral de reacção de Diels-Alder [4+2] por derivados de inositol.<sup>105</sup> Ozaki e Akiyama descreveram a aplicação de derivados de inositol em inúmeras transformações assimétricas, como por exemplo na síntese estereosselectiva de isoxazolininas, Esquema II.18.

Na síntese de isoxazolininas por 1,3-CD de óxidos de nitrilo a acrilato de inositol, é patente o efeito de substituição de grupos volumosos na posição vicinal do substituinte acrílico. A utilização

de um grupo volumoso como o *tert*-butildifenilsililo promove a estereosseletividade facial da reacção de cicloadição, Esquema II.18.

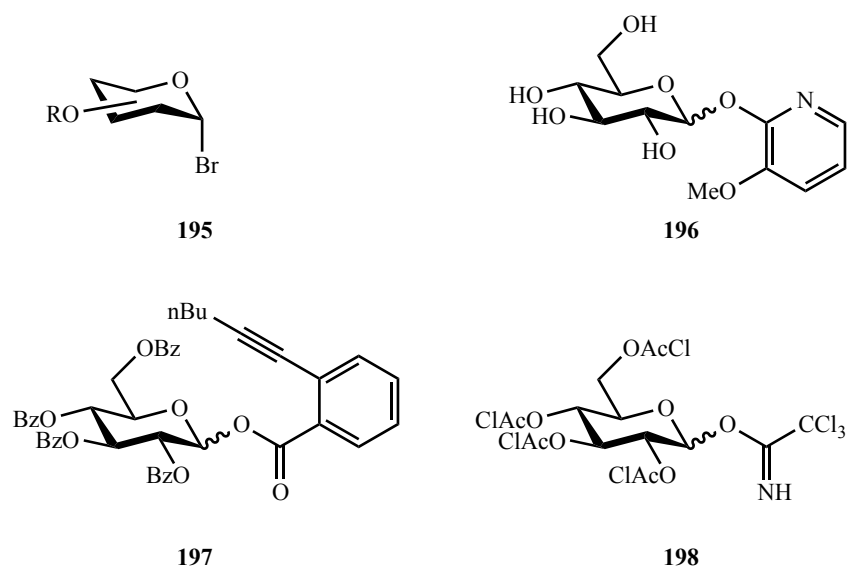


**Esquema II.18 – Estratégia de indução assimétrica de Ozaki e Akiyama utilizando derivados de inositol enquanto auxiliares quirais na reacção 1,3-CD de óxidos de nitrilo a acrilatos de inositol.<sup>105</sup>**

## II.4. Síntese de ésteres de xilopiranosose

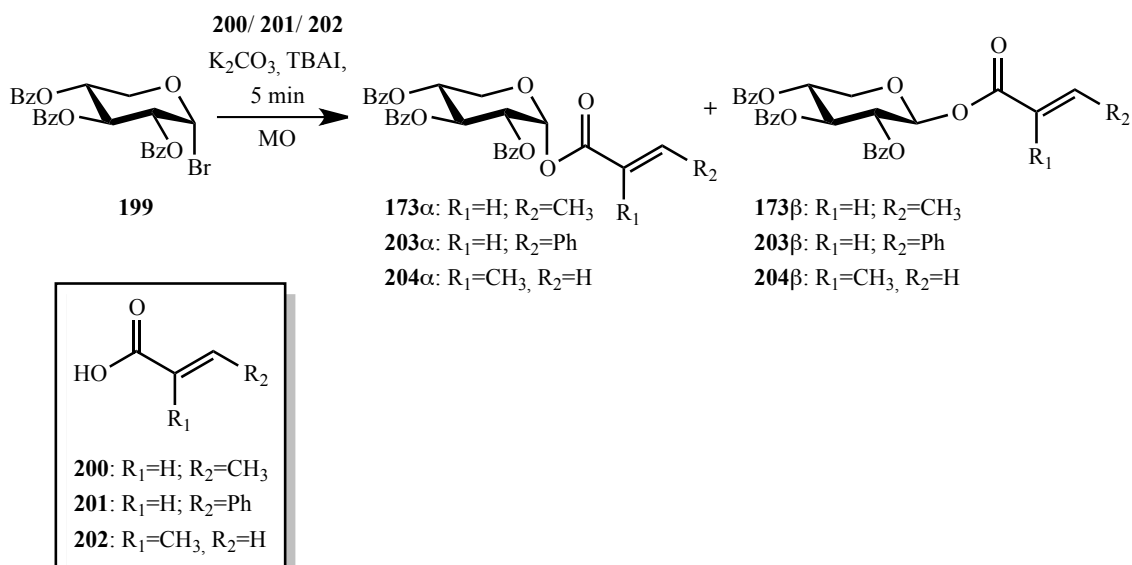
Os ésteres são tradicionalmente sintetizados por reacção de ácidos carboxílicos e álcoois por catálise ácida, por transesterificação ou por alquilação de aniões carboxilato.<sup>64</sup> A síntese de ésteres glicosídicos recorre, frequentemente, ao método de alquilação de aniões carboxilato, utilizando como electrófilo um doador glicosídico. Este método mimetiza os protocolos de glicosilação empregues na síntese de oligossacáridos. Outros métodos, descritos na literatura, para a glicosilação de ácidos carboxílicos incluem a esterificação catalisada por transferência de fase (brometo de tetrabutilamónio),<sup>62c, d, 106</sup> a esterificação do glúcido com haletos de ácido,<sup>62b</sup> e a síntese enzimática.<sup>58</sup>

Os brometos de glicopiranosídeo (**195**), Figura II.12, são os doadores glicosídicos mais utilizados em protocolos de glicosilação de ácidos carboxílicos. No entanto, outros doadores glicosídicos foram aplicados recentemente na síntese de ésteres glicosídicos, tais como 1-*O*-(2-metoxi-piridil)-*D*-glucopiranosose<sup>52b</sup> (**196**), o 2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-1-*O*-(*o*-hexin-benzoil)-*D*-glucopiranosose<sup>107</sup> (**197**) e tricloroacetamidato de 2,3,4,6-tetra-*O*-cloroacetil-*D*-glucopiranosilo<sup>54</sup> (**198**), Figura II.12.



**Figura II.12 – Doadores glicosídicos utilizados na glicosilação de ácidos carboxílicos: brometo de glicopiranosídeo (**195**), 1-*O*-(2-metoxi-piridil)-*D*-glucopiranosose (**196**),<sup>52b</sup> 2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-1-*O*-(*o*-hexin-benzoil)-*D*-glucopiranosose (**197**)<sup>107</sup> e tricloroacetamidato de 2,3,4,6-tetra-*O*-cloroacetil-*D*-glucopiranosilo(**198**).<sup>54</sup>**

Em 2007, Barros *et al.* publicou a síntese de derivados insaturados de *D*-xilose por via da esterificação da posição anomérica de brometo de 2,3,4-tri-*O*-benzoil- $\alpha$ -*D*-xilopiranosilo (**199**), em solvente orgânico e em meio aquoso, por aquecimento com irradiação de microondas, Esquema II.19.<sup>64</sup>



**Esquema II.19 – Esterificação de ácidos carboxílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados [ácido *trans*-crotónico (200), ácido *trans*-cinâmico (201) e ácido metacrílico (202)] com brometo de 2,3,4-tri-*O*-benzoil- $\alpha$ -D-xilopiranosilo (199) por irradiação de microondas. O método foi aplicado em solvente orgânico (xileno) e em meio aquoso (H<sub>2</sub>O:acetona 1:1).<sup>64</sup>**

A derivatização de glúcidos por cadeias alquílicas insaturadas é uma estratégia utilizada no nosso grupo de investigação na síntese de monómeros úteis à produção de polímeros biodegradáveis.<sup>64</sup> Neste sentido, o método de esterificação foi aplicado a ácidos carboxílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados: ácido *trans*-crotónico (200), ácido *trans*-cinâmico (201) e ácido metacrílico (202), com vista à síntese de polímeros potencialmente biocompatíveis e biodegradáveis.<sup>108</sup>

A utilização de aquecimento por irradiação de microondas mostrou-se eficaz na glicosilação de ácidos  $\alpha,\beta$ -insaturados quer em meio aquoso, quer em solvente orgânico. A reacção converteu o brometo de xilopiranosilo 199 nos ésteres pretendidos com rendimentos compreendidos entre 62 a 70%, Tabela II.12.<sup>64</sup> A irradiação da mistura reacional em solvente orgânico foi efectuada sob refluxo em sistema aberto, enquanto a irradiação da mistura em meio aquoso foi efectuada em tubo fechado. Este método permitiu, pela primeira vez, de acordo com o nosso conhecimento, a utilização de microondas em reacções de glicosilação de ácidos carboxílicos.

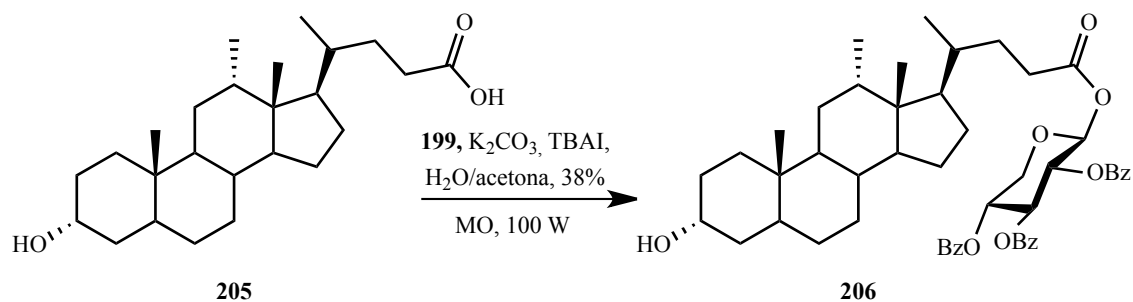
Os autores verificaram que a utilização de bases orgânicas (piridina com catálise de 4-DMAP, TMG e trietilamina) é ineficaz no protocolo de esterificação, resultando no consumo total do brometo de xilopiranosilo sem que se observe a formação dos produtos pretendidos. Os produtos de degradação não foram, no entanto, caracterizados. Por outro lado, a utilização de base inorgânica (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) e catalisador de transferência de fase sólido-líquido (TBAI) conduziu à formação dos produtos de esterificação pretendidos.

**Tabela II.12 – Resultados descritos por Barros *et al.* na esterificação de ácidos carboxílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados com brometo de 2,3,4-tri-*O*-benzoil- $\alpha$ -D-xilopiranosilo (199) por irradiação de microondas.<sup>64</sup>**

Ácido	Solvente	MO (W)	Rendimento (%)	Produtos (rácio $\alpha:\beta$ )
<b>200</b>	Xileno	600	65	<b>173</b> (1:1.1)
	H <sub>2</sub> O/acetona	100	70	<b>173</b> (1:6.5)
<b>201</b>	Xileno	600	68	<b>203</b> (1:1.3)
	H <sub>2</sub> O/acetona	100	67	<b>203</b> (1:5.2)
<b>202</b>	Xileno	600	68	<b>204</b> (1:1.3)
	H <sub>2</sub> O/acetona	100	62	<b>204</b> (1:6.2)

A substituição de brometos de glicopiranosídeos na posição anomérica conduziu à formação de dois ésteres anoméricos. Os autores verificaram que a relação entre os anómeros formados é dependente da polaridade do solvente utilizado, sendo que o aumento de polaridade do solvente promove a formação do anómero  $\beta$ , Tabela II.12. A proporção entre os anómeros obtidos na formação da ligação glicosídica é um tópico fundamental na química de glúcidos.<sup>109</sup> A glicosilação ocorre, na natureza, de forma selectiva e altamente controlada por acção de enzimas. Assim, a síntese de produtos naturais glicosilados e oligossacáridos obriga ao controlo rigoroso da configuração dos produtos obtidos.<sup>109-110</sup>

A fim de provar a eficácia do método de esterificação desenvolvido, Barros *et al.* procederam à glicosilação do ácido deoxicólico, Esquema II.20.

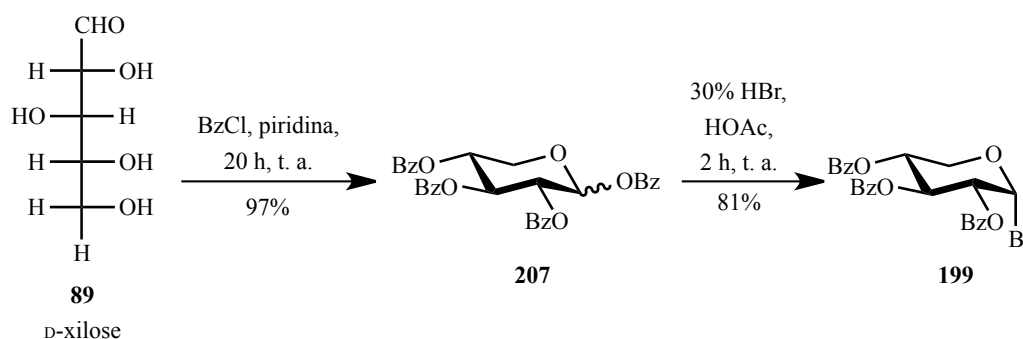


**Esquema II.20 – Glicosilação de ácido deoxicólico (205) com 2,3,4-tri-*O*-benzoil- $\alpha$ -D-xilopiranosilo (199) em meio aquoso, por irradiação de microondas.<sup>64</sup>**

Apesar dos bons resultados obtidos na esterificação de ácidos carboxílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados de baixo peso molecular, obtiveram um baixo rendimento na esterificação do ácido deoxicólico (apenas 38%) ainda que tenha sido estereosselectiva (formação exclusiva do anómero  $\beta$ ).

#### II.4.1. Esterificação anomérica de brometos de xilopiranosose

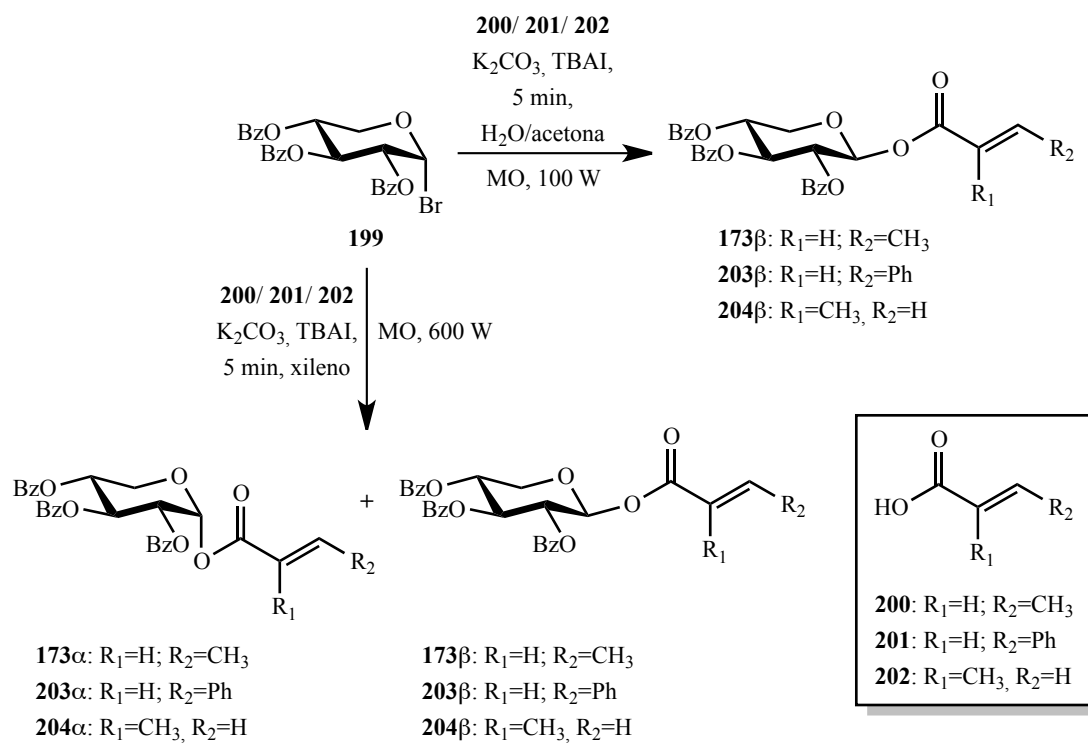
Perante os resultados descritos na literatura, optámos por estudar as condições experimentais que permitissem melhorar os rendimentos da esterificação anomérica de brometos de xilopiranosose, por forma a estabelecer um método eficiente de glicosilação de ácidos carboxílicos. Neste sentido, procedeu-se à aplicação de irradiação de microondas em sistema fechado, num reactor com controlo de temperatura e pressão. Para o efeito, sintetizou-se o brometo de 2,3,4-tri-*O*-benzoíl- $\alpha$ -D-xilopiranosilo (**199**) por via de métodos descritos na literatura, Esquema II.21.<sup>111</sup> A síntese ocorre por perbenzoílação de D-xilose, seguida de bromação, em meio ácido, da posição anomérica. O brometo de xilopiranosilo **199** foi obtido na forma de cristais incolores com rendimento global de 79% a partir de D-xilose.



**Esquema II.21 – Síntese de 2,3,4-tri-*O*-benzoíl- $\alpha$ -D-xilopiranosilo (**199**) a partir de D-xilose, por perbenzoílação seguida de bromação em meio ácido.**

Prosseguiu-se com a esterificação de **199** com os ácidos  $\alpha,\beta$ -insaturados **200**, **201** e **202** por aquecimento com irradiação de MO, usando  $K_2CO_3$  e TBAI. A mistura reaccional foi irradiada, no forno de microondas, durante 5 minutos num tubo de quartzo selado num reactor, equipado com sonda interna de temperatura e leitor de pressão. Aplicou-se uma potência de radiação de 600 W quando se utilizou xileno (entradas 1, 3 e 5, Tabela II.13) como solvente de reacção, ou 100 W quando se utilizou  $H_2O$ /acetona 1:1 (entradas 2, 4 e 6, Tabela II.13).

**Tabela II.13 – Esterificação de ácidos carboxílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados com brometo de 2,3,4-tri-*O*-benzoil- $\alpha$ -D-xilopiranosilo (**199**) por irradiação de microondas em sistema fechado, num reactor com leitura de pressão e sonda interna de controlo de temperatura.**



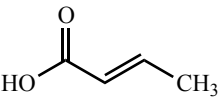
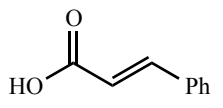
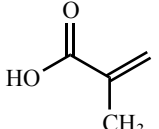
Entrada	Ácido	Solvente	MO (W)	T <sub>final</sub> (°C)	P <sub>final</sub> (bar)	Rendimento (%)	Produtos (rácio $\alpha$ : $\beta$ )
1	<b>200</b>	Xileno	600	131	2.0	91	<b>173</b> (1:1.6)
2		H <sub>2</sub> O/acetona	100	105	4.5	33	<b>173</b> (0:1)
3	<b>201</b>	Xileno	600	150	2.3	92	<b>203</b> (1:1.5)
4		H <sub>2</sub> O/acetona	100	120	6.5	13	<b>203</b> (0:1)
5	<b>202</b>	Xileno	600	137	2.4	91	<b>204</b> (1:1.8)
6		H <sub>2</sub> O/acetona	100	132	8.2	15	<b>204</b> (0:1)

A comparação dos resultados obtidos experimentalmente com os resultados da literatura, Tabela II.14, evidencia o efeito determinante das condições experimentais de irradiação de microondas nos rendimentos de reacção.

A esterificação de **200**, **201** e **202** em xileno, em sistema fechado (entradas 2, 6 e 10, Tabela II.14), ocorre com rendimentos superiores aos descritos na literatura efectuados sob refluxo em sistema aberto (entradas 1, 5 e 9, Tabela II.14). Por outro lado, a utilização do reactor na reacção de esterificação em meio aquoso conduziu a uma diminuição acentuada do rendimento de reacção

(entradas 4, 8 e 12, Tabela II.14). Admite-se que ocorra degradação de reagentes ou produtos de reacção, uma vez que não se recuperaram os reagentes iniciais.

**Tabela II.14 – Comparação de resultados de esterificação de ácidos carboxílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados com 2,3,4-tri-*O*-benzoil- $\alpha$ -D-xilopiranosilo (**199**) em diferentes condições de irradiação de microondas durante 5 minutos. Os resultados experimentais obtidos, utilizando reactor com sonda interna de temperatura e leitura de pressão, são comparados com os dados descritos na literatura<sup>64</sup> obtidos em sistema aberto (xileno) e em tubo de vidro fechado (H<sub>2</sub>O:acetona 1:1).**

Entrada	Ácido	Solvente	MO (W)	Método	Rendimento (%)	Produtos (rácio $\alpha:\beta$ )
1	 <b>200</b>	Xileno	600	Sistema aberto <sup>a</sup>	65	<b>173</b> (1:1.1)
2				Reactor <sup>b</sup>	91	<b>173</b> (1:1.6)
3		H <sub>2</sub> O/acetona	100	Tubo fechado <sup>c</sup>	70	<b>173</b> (1:6.5)
4				Reactor <sup>b</sup>	33	<b>173</b> (0:1)
5	 <b>201</b>	Xileno	600	Sistema aberto <sup>a</sup>	68	<b>203</b> (1:1.3)
6				Reactor <sup>b</sup>	92	<b>203</b> (1:1.5)
7		H <sub>2</sub> O/acetona	100	Tubo fechado <sup>c</sup>	67	<b>203</b> (1:5.2)
8				Reactor <sup>b</sup>	13	<b>203</b> (0:1)
9	 <b>202</b>	Xileno	600	Sistema aberto <sup>a</sup>	68	<b>204</b> (1:1.3)
10				Reactor <sup>b</sup>	91	<b>204</b> (1:1.8)
11		H <sub>2</sub> O/acetona	100	Tubo fechado <sup>c</sup>	62	<b>204</b> (1:1.3)
12				Reactor <sup>b</sup>	15	<b>204</b> (0:1)

<sup>a</sup> refluxo;

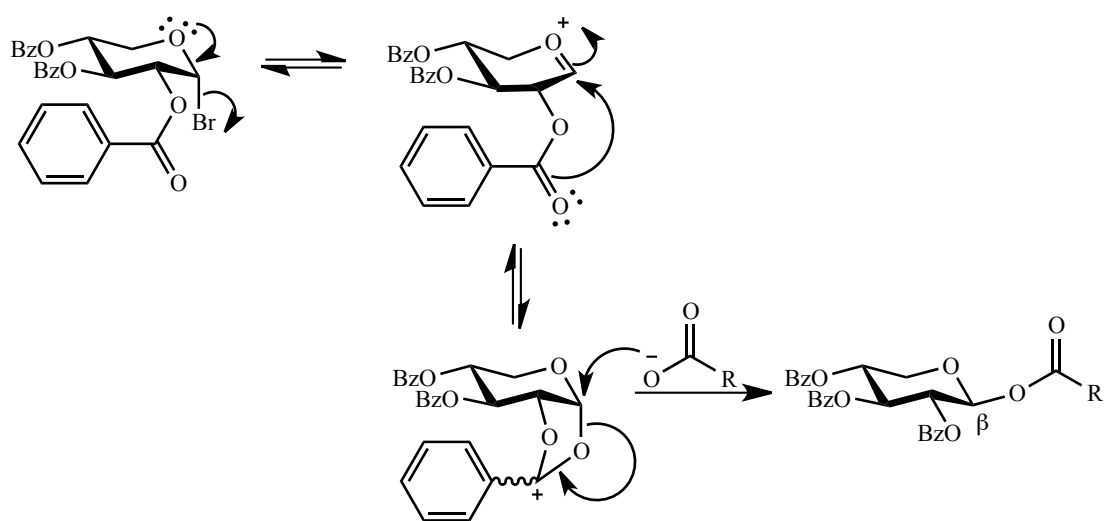
<sup>b</sup> sistema fechado em tubo de quartzo com sonda interna de temperatura e leitura de pressão;

<sup>c</sup> tubo de vidro fechado.

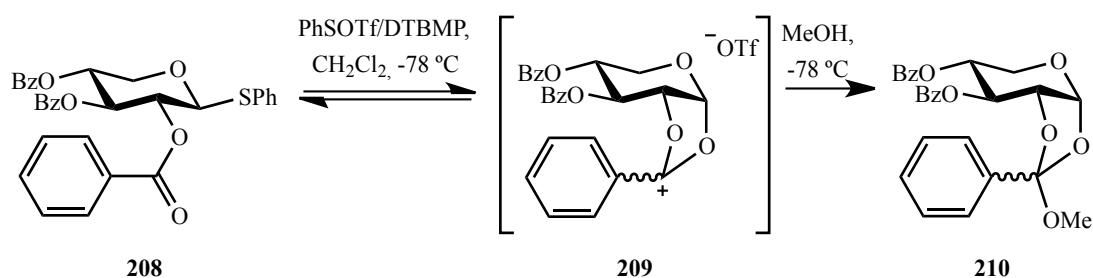
A estereosselectividade observada em meio reaccional polar, poderá ser atribuída ao efeito de participação de grupo vizinho, Esquema II.22.

O efeito de participação de grupo vizinho promove a selectividade  $\beta$  em reacções de substituição na posição anomérica e ocorre frequentemente pela participação de grupos éster na posição 2 da hexose. Este efeito foi estudado por Crich *et al.* que determinou por <sup>13</sup>C-RMN a formação do intermediário cíclico **209** na síntese do orto-éster **210**, Esquema II.23.<sup>112</sup> A ocorrência de orto-ésteres, como produtos secundários, em reacções de glicosilação é frequentemente relatada

na literatura como resultando do ataque nucleofílico no centro electrodeficiente do intermediário cíclico.<sup>112</sup>



**Esquema II.22 – Proposta de mecanismo do efeito de participação de grupo vizinho na reacção de esterificação de 2,3,4-tri-O-benzoil-α-D-xilopiranosilo (199) com carboxilato, RCO<sub>2</sub><sup>-</sup>.**

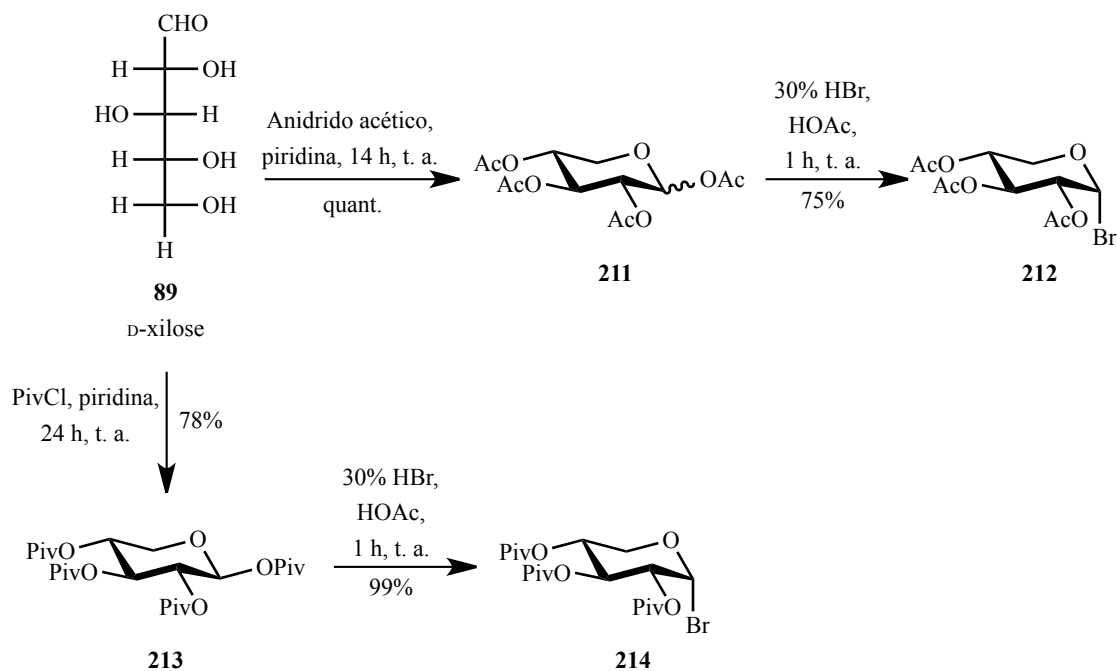


**Esquema II.23 – Estudo do efeito de participação de grupo vizinho na reacção de glicosilação anomérica. Crich *et al.* detectou por <sup>13</sup>C-RMN a formação do intermediário cíclico 209 na síntese do orto-éster 210.<sup>112</sup>**

A diferença de selectividade observada nos diferentes meios reaccionais (xileno e mistura polar H<sub>2</sub>O:acetona) poderá ser interpretada por uma maior estabilização de espécies intermediárias carregadas em meio polar.

Por forma a determinar a reprodutibilidade do método, procedeu-se à esterificação de brometos de glicopiranosilo derivatizados nos hidroxilos secundários do glúcido por diferentes grupos protectores: acetilo e pivaloilo. Os brometos de 2,3,4-tri-O-acetil-α-D-xilopiranosilo (**212**) e 2,3,4-tri-O-pivaloíl-α-D-xilopiranosilo (**214**) foram sintetizados por uma estratégia análoga à aplicada na síntese de **199** com rendimentos globais de 75% e 77%, respectivamente. Por peracetilação ou perpivaloilação de D-xilose obtiveram-se os derivados de xilopiranosose **211** ou **213**

que foram posteriormente tratados com ácido bromídrico para dar origem aos brometos anoméricos **212** e **214**, Esquema II.24.

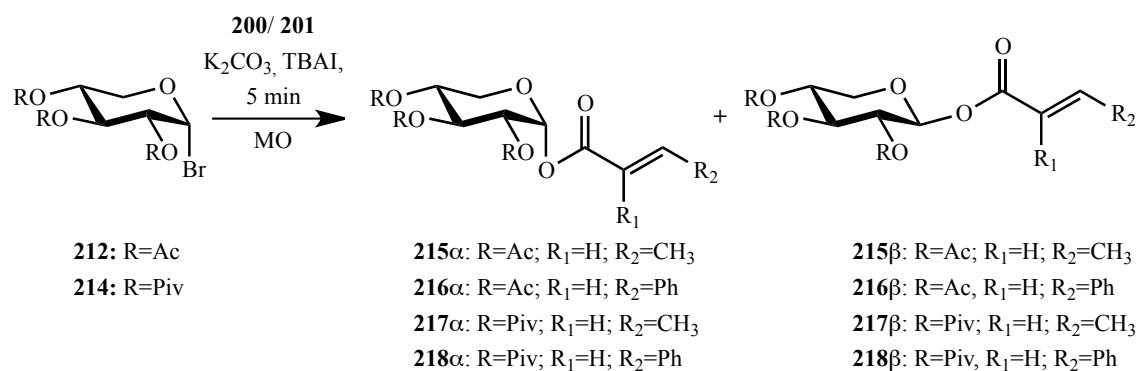


**Esquema II.24 – Síntese de brometo de 2,3,4-tri-*O*-acetil- $\alpha$ -D-xilopiranosilo (**212**) e de brometo de 2,3,4-tri-*O*-pivaloil- $\alpha$ -D-xilopiranosilo (**214**) a partir de D-xilose.**

Os ácidos *trans*-crotónico e *trans*-cinâmico foram submetidos aos dois métodos de esterificação desenvolvidos, por irradiação em reactor de microondas, com os brometos de glicopiranosilo **212** e **214**. Os resultados, sistematizados na Tabela II.15, são similares aos obtidos nas mesmas condições por reacção com **199**. Obtiveram-se rendimentos elevados em solvente orgânico (xileno) com uma relação de anómeros formados que varia entre  $1\alpha:2\beta$  na reacção com brometo de xilopiranosilo acetilado **212** (entradas 1 e 3, Tabela II.15), e  $1\alpha:1.5\beta$  na reacção com brometo de xilopiranosilo pivaloílado **214** (entradas 5 e 7, Tabela II.15). Por outro lado, a esterificação em meio polar promoveu selectivamente a síntese do anómero  $\beta$  (entradas 2, 4, 6 e 8, Tabela II.15), com baixo rendimento.

Estes resultados, concordantes com aqueles obtidos por esterificação de **199**, sugerem que o volume e a natureza (aromática ou alifática) do grupo éster substituinte não são determinantes na razão dos anómeros obtida.

**Tabela II.15 – Esterificação de ácido *trans*-crotónico (200) e ácido *trans*-cinâmico (201) com 2,3,4-tri-*O*-acetil- $\alpha$ -D-xilopiranosilo (212) e 2,3,4-tri-*O*-pivaloil- $\alpha$ -D-xilopiranosilo (214) por irradiação de microondas em sistema fechado, em reactor com leitura de pressão e sonda interna de controlo de temperatura.**



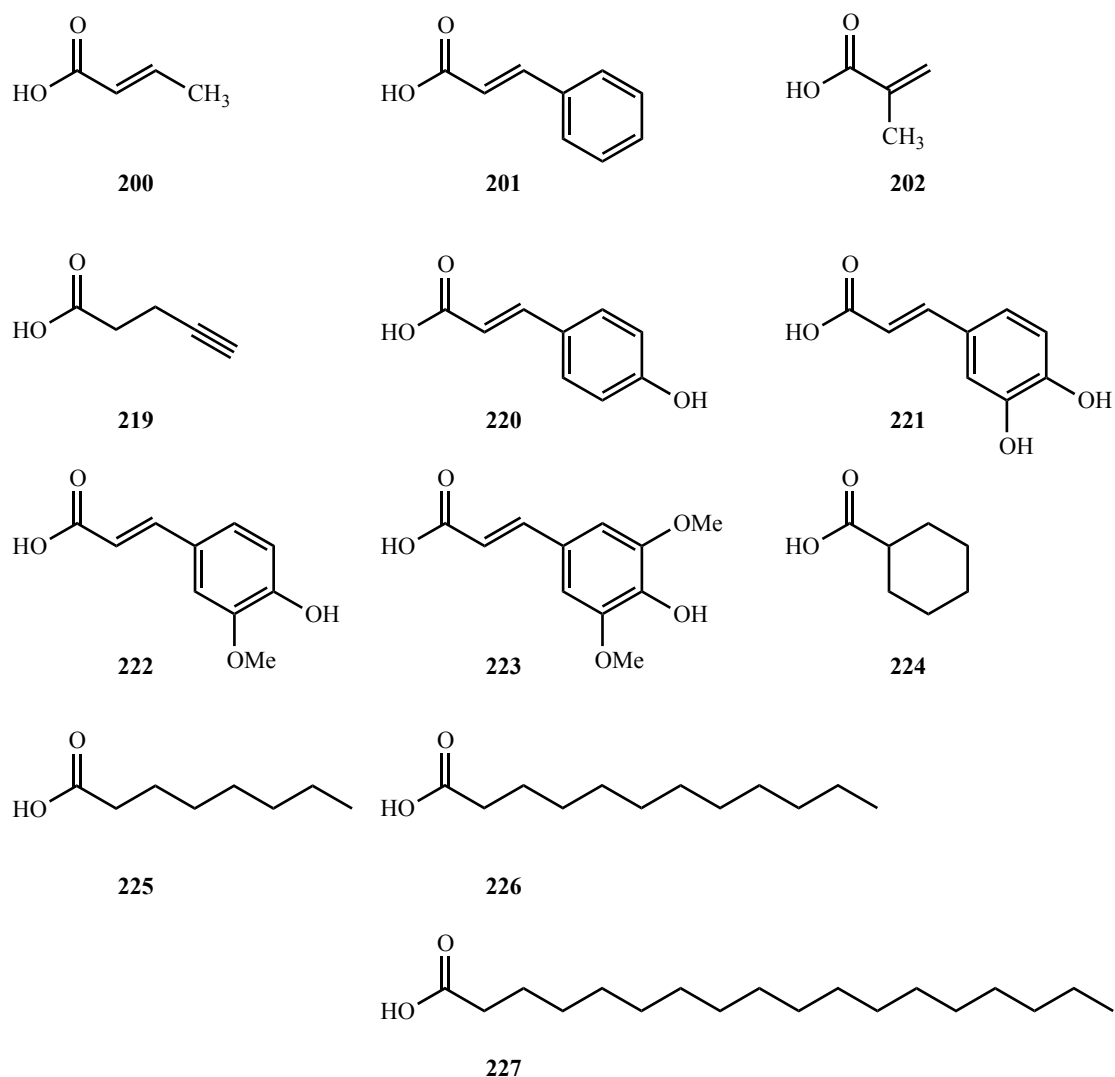
Entrada	Brometo de piranosilo	Ácido	Solvente	MO (W)	T <sub>final</sub> (°C)	P <sub>final</sub> (bar)	Rendimento (%)	Produtos (rácio $\alpha$ : $\beta$ )
1	<b>212</b>	<b>200</b>	Xileno	600	163	3.9	75	<b>215</b> (1:2)
2			H <sub>2</sub> O/acetona	100	136	9.5	23	<b>215</b> (0:1)
3		<b>201</b>	Xileno	600	144	3.2	65	<b>216</b> (1:1.3)
4			H <sub>2</sub> O/acetona	100	130	8.9	17	<b>216</b> (0:1)
5	<b>214</b>	<b>200</b>	Xileno	600	120	2.0	88	<b>217</b> (1:1.5)
6			H <sub>2</sub> O/acetona	100	118	6.3	35	<b>217</b> (0:1)
7		<b>201</b>	Xileno	600	129	2.0	82	<b>218</b> (1:1.5)
8			H <sub>2</sub> O/acetona	100	136	9.2	13	<b>218</b> (0:1)

A análise da Tabela II.13 (página 89) e da Tabela II.15 (página 93) permite verificar que, de um modo geral, os rendimentos de esterificação de ácido *trans*-crotónico (**200**) são superiores aos rendimentos obtidos por esterificação de ácido *trans*-cinâmico (**201**) em meio aquoso, o que poderá dever-se a uma menor solubilidade do segundo.

#### II.4.2. Glicosilação de ácidos carboxílicos

O método de esterificação de brometos de xilopiranosilo em xileno e sistema fechado constitui um método eficaz e reprodutível na glicosilação de ácidos carboxílicos. Aplicou-se este método na síntese combinatória de ésteres de D-xilopiranosose, na medida em que produz rendimentos elevados e mistura de anómeros, permitindo a síntese dos anómeros  $\alpha$  e  $\beta$  com propriedades químicas e

biológicas potencialmente distintas. Neste sentido, aplicou-se o método desenvolvido à glicosilação de diferentes ácidos carboxílicos, nomeadamente o ácido 4-pentinóico (**219**), derivado insaturado útil em estratégias bio-ortogonais de marcação de processos metabólicos; ácidos hidroxicinâmicos, derivados fenólicos naturais com propriedades antioxidantes: ácido *p*-coumárico (**220**), ácido cafeíco (**221**), ácido ferúlico (**222**) e ácido sinápico (**223**); ácidos hidrocarbonetos cíclicos, ácido ciclohexanóico (**224**), e ácidos gordos: ácido octanóico (**225**), ácido láurico (**226**) e ácido esteárico (**227**), Figura II.13.



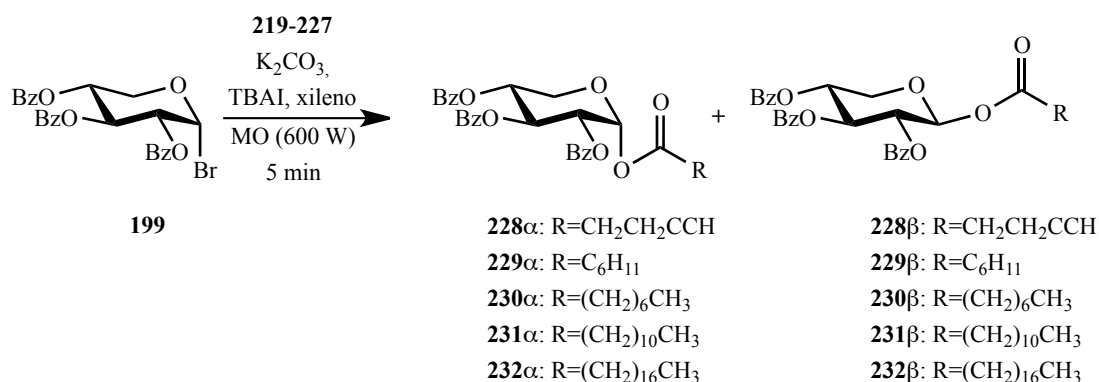
**Figura II.13 – Ácidos carboxílicos esterificados com 2,3,4-tri-*O*-benzoil- $\alpha$ -D-xilopiranosilo (199): ácido *trans*-crotónico (200), ácido *trans*-cinâmico (201), ácido metacrílico (202), ácido 4-pentinóico (219), ácido *p*-coumárico (220), ácido cafeíco (221), ácido ferúlico (222), ácido sinápico (223), ácido ciclohexanóico (224), ácido octanóico (225), ácido láurico (226) e ácido esteárico (227).**

Este estudo foi efectuado tendo por base o método de esterificação com irradiação de microondas em tubo fechado, em solução de xileno. Obtiveram-se rendimentos elevados de conversão para a generalidade dos ácidos carboxílicos testados (entradas 1 e 6-9, Tabela II.16), à excepção dos ácidos hidroxicinâmicos **220**, **221**, **222** e **223** (entradas 2, 3, 4 e 5, Tabela II.16, respectivamente).

As condições experimentais testadas permitiram sintetizar, com rendimentos elevados (79% a 93%), uma biblioteca de ésteres de xilopirranose com elevada diversidade estrutural, Figura II.14.

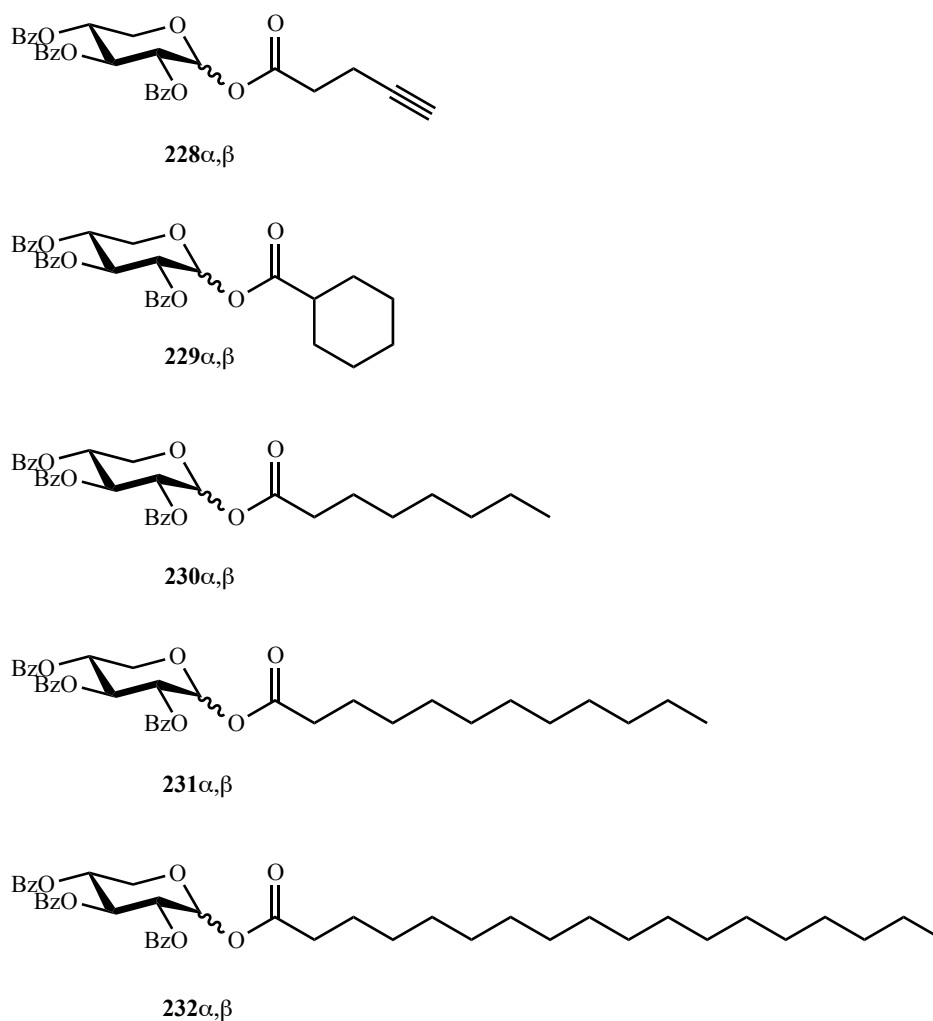
A glicosilação dos ácidos gordos **225**, **226** e **227** foi efectuada com rendimentos elevados (entradas 7, 8 e 9, Tabela II.16), pelo que este método se revelou eficaz para a glicosilação de ácidos gordos, produtos com potencial aplicação industrial, nomeadamente como surfactantes na indústria cosmética.<sup>62b</sup>

**Tabela II.16 – Glicosilação dos ácidos 219 a 227 com brometo de 2,3,4-tri-*O*-benzoil- $\alpha$ -D-xilopirranosilo (**199**) por irradiação de microondas em tubo de vidro fechado.**



Entrada	Ácido	T <sub>final</sub> (°C)	Rendimento (%)	Produtos (rácio $\alpha$ : $\beta$ )
1	<b>219</b>	131	87	<b>228</b> (1:3.8)
2	<b>220</b>	111	- <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>
3	<b>221</b>	119	- <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>
4	<b>222</b>	128	- <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>
5	<b>223</b>	115	- <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>
6	<b>224</b>	88	82	<b>229</b> (1:2.6)
7	<b>225</b>	118	93	<b>230</b> (1:4.8)
8	<b>226</b>	114	89	<b>231</b> (1:3.0)
9	<b>227</b>	157	79	<b>232</b> (1:4.6)

<sup>a</sup> **199** recuperado.



**Figura II.14 – Ésteres de xilopiranosose sintetizados por esterificação de 199 com os ácidos carboxílicos 219, 224, 225, 226 e 227, em xileno, por irradiação de microondas em tubo fechado.**

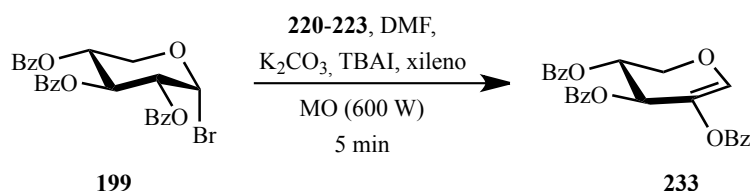
A síntese dos ésteres **228–232**, Figura II.14, apontam no sentido de se ter desenvolvido uma metodologia com elevada potencialidade na obtenção de ésteres anoméricos de xilopiranosose. No entanto, o método não foi eficaz na glicosilação dos ácidos hidroxicinâmicos estudados (**220**, **221**, **222** e **223**), tendo-se recuperado o brometo de glucopiranosilo inicial. Esta limitação poderá dever-se ao facto de estes ésteres serem insolúveis em xileno.

Por forma a contornar o problema da insolubilidade dos reagentes, os ácidos hidroxicinâmicos foram adicionados à mistura reaccional em solução de DMF, sendo posteriormente submetidos a aquecimento por irradiação de microondas. Este método conduziu, no entanto, à formação do produto de eliminação **233**, Tabela II.17.

O produto de eliminação **233** foi identificado por análise dos espectros de  $^1\text{H}$ -RMN, Figura II.15, e  $^{13}\text{C}$ -RMN, Figura II.17, e pelos espectros obtidos por experiências bidimensionais de

correlação: COSY, Figura II.16, e HMQC, Figura II.18, e a sua caracterização é concordante com a literatura.<sup>112-113</sup>

**Tabela II.17 – Resultados obtidos por tentativa de esterificação de ácidos hidroxicinâmicos com 199 em DMF/xileno. A reação conduziu à formação do produto de eliminação 233.**



Ácido	T <sub>final</sub> (°C)	Rendimento (%)
<b>220</b>	105	36
<b>221</b>	124	33
<b>222</b>	132	38
<b>223</b>	138	21

O espectro de <sup>1</sup>H-RMN de **233**, Figura II.15, permite a determinação da constante de acoplamento geminal entre os dois prótons do carbono 5 da hexose,  $J_{5ax,5eq} = 12.3$  Hz. Os restantes prótons surgem na forma de singletos largos. Porém, a partir da experiência COSY é possível determinar a correlação vicinal entre os prótons  $H_{5ax}$ ,  $H_{5eq}$ ,  $H_4$  e  $H_3$ , Figura II.16.

O sinal do espectro de <sup>1</sup>H-RMN do próton  $H_1$  é facilmente identificado pelo seu desvio químico para campo mais baixo ( $\delta$  7.06 ppm). Este sinal não apresenta qualquer correlação vicinal com outros prótons da hexose e apresenta correlação no espectro de HMQC com o carbono  $C_1$  que apresenta sinal a  $\delta$  141.5 ppm no espectro de <sup>13</sup>C-RMN.

Os restantes prótons e carbonos do heterociclo podem ser caracterizados a partir da identificação dos sinais relativos a  $H_{5eq}$  e  $H_{5ax}$ , prótons que partilham a constante geminal  $J_{5ax,5eq} = 12.3$  Hz. Estes prótons apresentam sinais com desvios químicos de  $\delta$  4.51 ppm ( $H_{5eq}$ ) e  $\delta$  4.23 ppm ( $H_{5ax}$ ), sendo o sinal do próton equatorial desviado para campo mais alto devido ao efeito anisotrópico provocado pelo heterociclo. A identificação dos sinais relativos aos prótons  $H_5$  permite a atribuição dos sinais de  $H_3$  e  $H_4$  a partir das correlações vicinais no espectro de COSY e, conseqüentemente, permite atribuir os sinais relativos aos átomos de carbono por análise do espectro de HMQC.

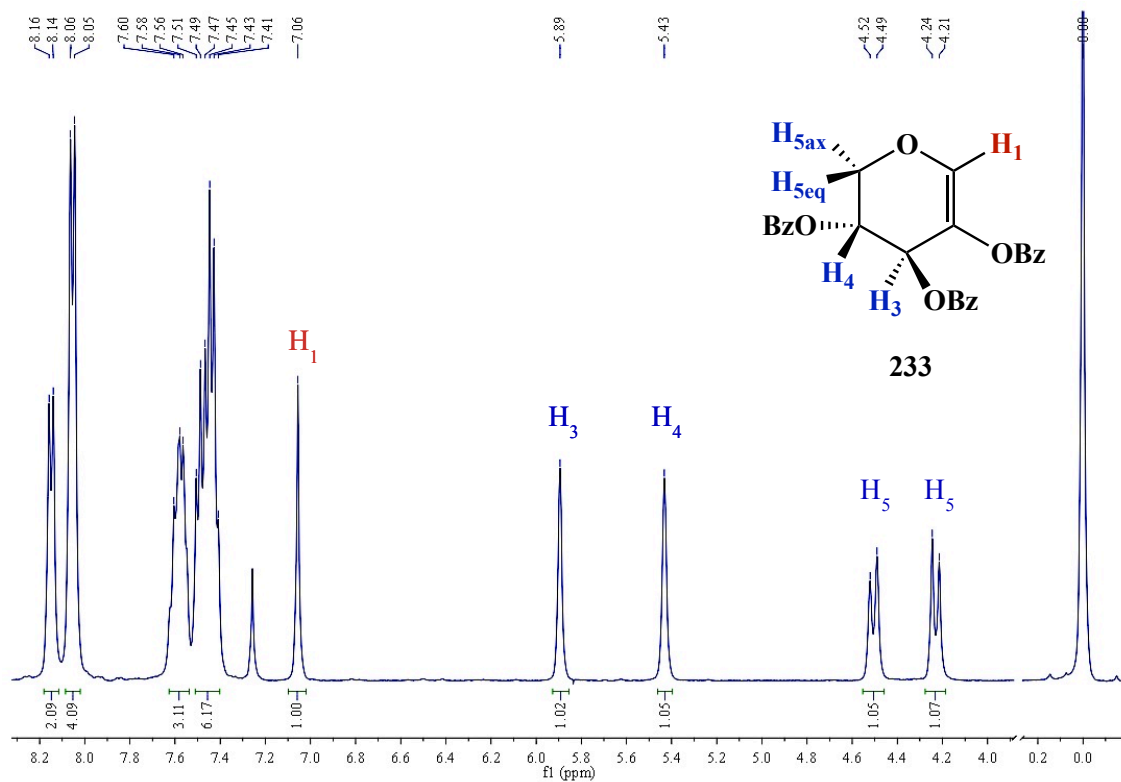


Figura II.15 – Espectro de  $^1H$ -RMN de 233.

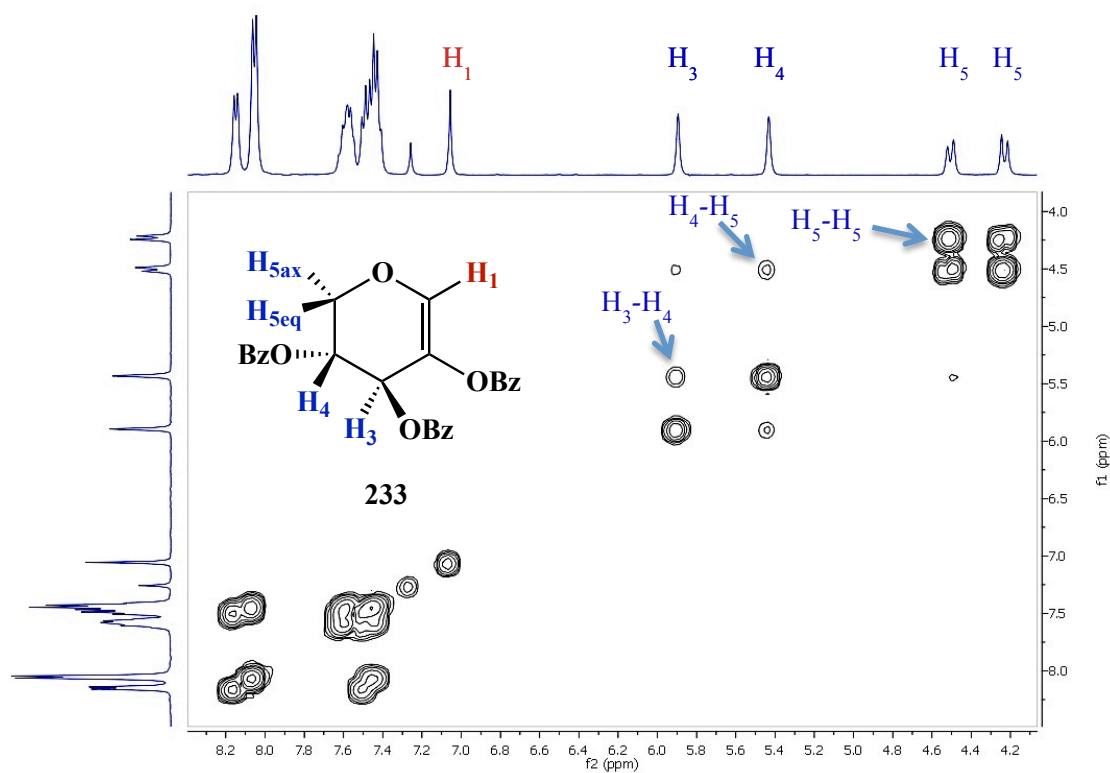


Figura II.16 – Espectro de COSY de 233.

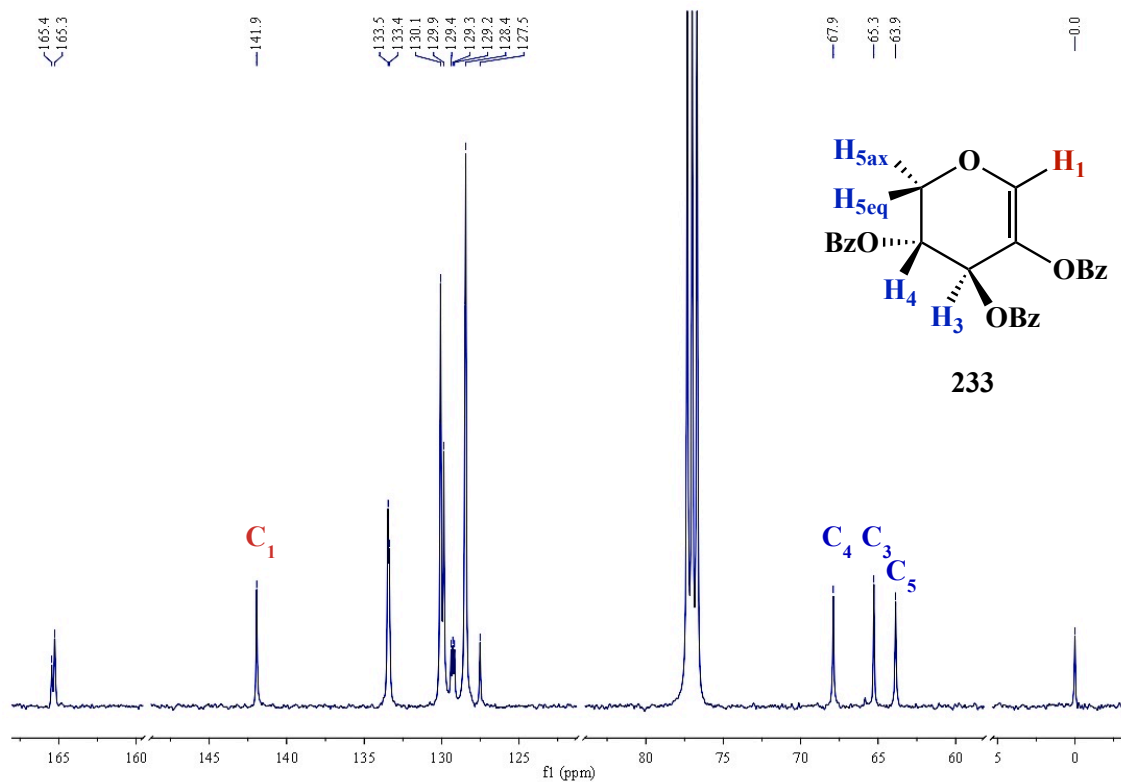


Figura II.17 – Espectro de <sup>13</sup>C-RMN de 233.

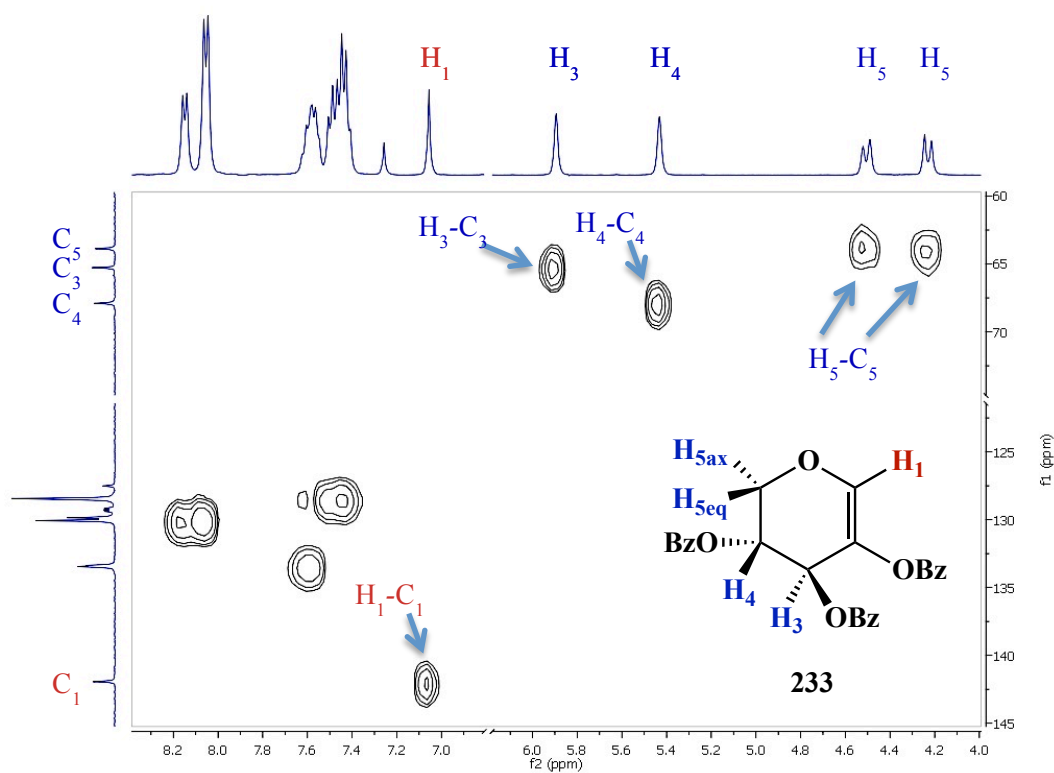


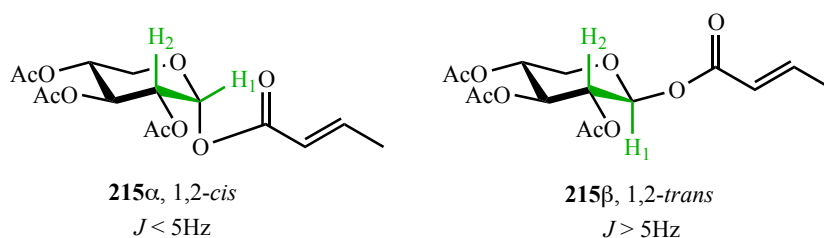
Figura II.18 – Espectro de HMQC de 233.

### II.4.3. Análise estrutural de ésteres anoméricos de xilopiranosose

A caracterização estrutural dos ésteres de xilopiranosose sintetizados foi efectuada por análise dos espectros de  $^1\text{H}$ -RMN.

A análise dos espectros de  $^1\text{H}$ -RMN de ésteres de xilopiranosose permitiu, geralmente, a atribuição dos seis prótons do anel heterocíclico da hexose. O próton anomérico foi facilmente identificado, na medida em que é o próton da hexose que apresenta desvio químico para campo mais baixo. Os restantes cinco prótons substituintes do anel heterocíclico do glúcido foram facilmente determinados a partir dos acoplamentos vicinais entre prótons.

A distinção entre os anómeros  $\alpha$  e  $\beta$  foi efectuada por análise da constante de acoplamento entre os sinais do próton anomérico,  $\text{H}_1$ , e do próton substituinte do carbono 2 da hexose,  $\text{H}_2$ . No anómero  $\alpha$ , estes dois prótons adjacentes apresentam uma relação *cis*, dando origem a uma constante de acoplamento, regra geral, inferior a 5 Hz. No anómero  $\beta$ , os dois prótons apresentam uma relação *trans*, pelo que a constante de acoplamento assume valores superiores a 5 Hz, como representado na Figura II.19.



**Figura II.19 – Configuração relativa dos prótons adjacentes,  $\text{H}_1$  e  $\text{H}_2$ , dos ésteres de xilopiranosose  $215\alpha$  e  $215\beta$ .**

A análise dos espectros de  $^1\text{H}$ -RMN de **215 $\alpha$** , Figura II.20, e de **215 $\beta$** , Figura II.21, permitiu a rápida identificação dos anómeros. O próton anomérico apresenta um sinal com desvio químico para campo mais baixo mais pronunciado no anómero  $\alpha$  ( $\delta$  6.32 ppm) que no anómero  $\beta$  ( $\delta$  5.77 ppm) e a constante de acoplamento entre o próton anomérico e  $\text{H}_2$  de **215 $\alpha$**  é de  $J_{1,2} = 3.4$  Hz, enquanto a constante de acoplamento entre o próton anomérico e  $\text{H}_2$  de **215 $\beta$**  é de  $J_{1,2} = 6.9$  Hz.

Verificou-se, nos espectros de  $^1\text{H}$ -RMN dos dois anómeros, que o sinal relativo ao próton  $\text{H}_3$  é aquele que apresenta um desvio químico para campo mais baixo depois do próton anomérico, enquanto o sinal do próton  $\text{H}_5$  em posição axial apresenta o desvio químico para campo mais alto. Identificados os sinais relativos a estes dois prótons, são facilmente atribuídos os restantes de acordo com as constantes de acoplamento vicinais e a constante de acoplamento geminal entre os dois prótons substituintes do carbono  $\text{C}_5$  da hexose,  $J_{5\text{eq},5\text{ax}} \approx 12.0$  Hz. Os prótons equatorial,  $\text{H}_{5\text{eq}}$ , e axial,  $\text{H}_{5\text{ax}}$ , substituintes do carbono  $\text{C}_5$  da hexose são identificados a partir da sua constante de

acoplamento com o próton vicinal  $H_4$ . O próton  $H_4$  apresenta uma configuração relativa *cis* com o próton  $H_{5eq}$ , e uma configuração relativa *trans* com o próton  $H_{5ax}$ . Assim, no espectro de **215 $\beta$** , podem ser determinadas duas constantes de acoplamento vicinais distintas:  $J_{4,5eq} = 5.0$  Hz e  $J_{4,5ax} = 8.6$  Hz. As restantes constantes de acoplamento correspondem a configurações relativas *trans*, com valores próximos de 8.0 Hz:  $J_{2,3} = 8.2$  Hz e  $J_{3,4} = 8.3$  Hz.

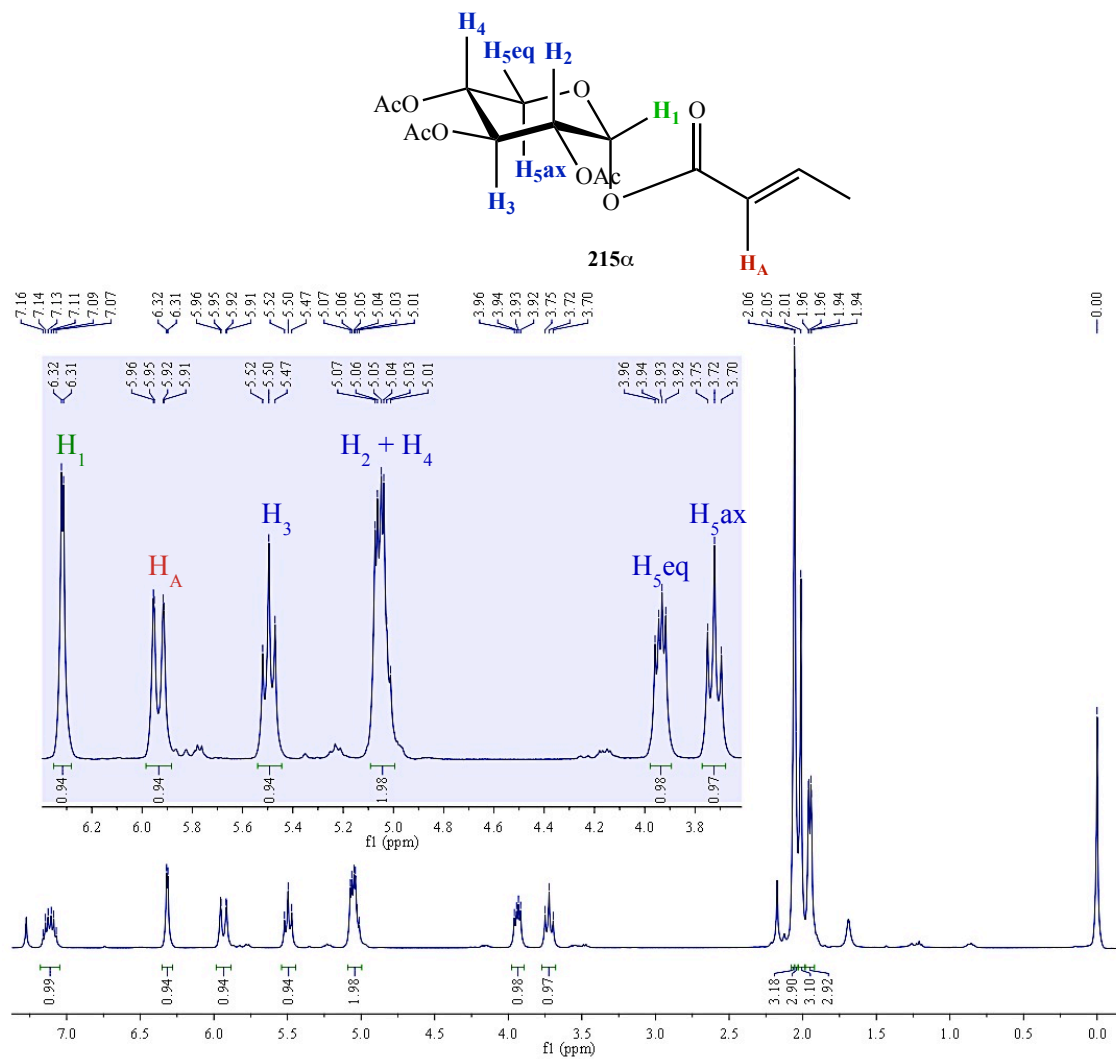
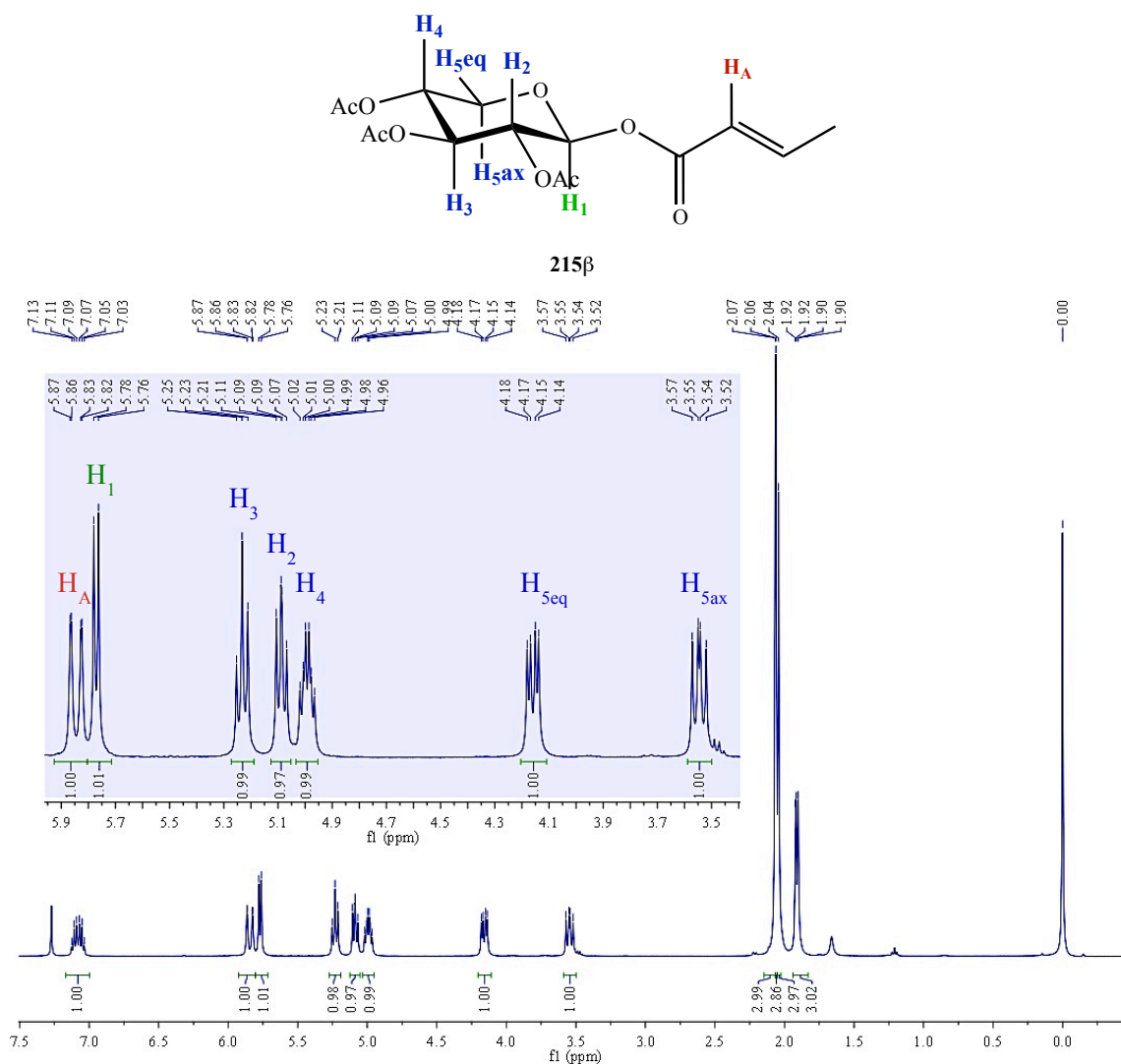


Figura II.20 – Espectro  $^1\text{H-RMN}$  de **215 $\alpha$** , com detalhe de expansão entre  $\delta$  3.60 e  $\delta$  6.40 ppm.



**Figura II.21 – Espectro de <sup>1</sup>H-RMN de 215β, com detalhe de expansão entre δ 3.40 e δ 6.00 ppm.**

As relações de acoplamento entre os prótons do heterociclo da hexose foram determinadas por análise do espectro de COSY, Figura II.22, a partir do qual foi possível atribuir todos os sinais do espectro aos prótons da hexose.

A sobreposição dos espectros de <sup>1</sup>H-RMN dos dois anômeros, Figura II.23, permitiu analisar a variação dos desvios químicos em função da configuração do carbono anomérico. Tal como referido anteriormente, o sinal do próton anomérico apresenta uma variação considerável no seu desvio químico, sendo mais desviado para campo mais baixo no caso do anômero α. Este desvio deve-se ao efeito anisotrópico observado em anéis cíclicos de seis membros, que resulta no desvio químico acentuado de prótons na posição equatorial em relação aos prótons axiais. O mesmo efeito foi observado nos prótons substituintes do carbono C<sub>5</sub>, onde o sinal do próton equatorial, H<sub>5eq</sub>, apresenta em ambos os anômeros desvio químico para campo mais baixo relativamente ao sinal de H<sub>5ax</sub>.

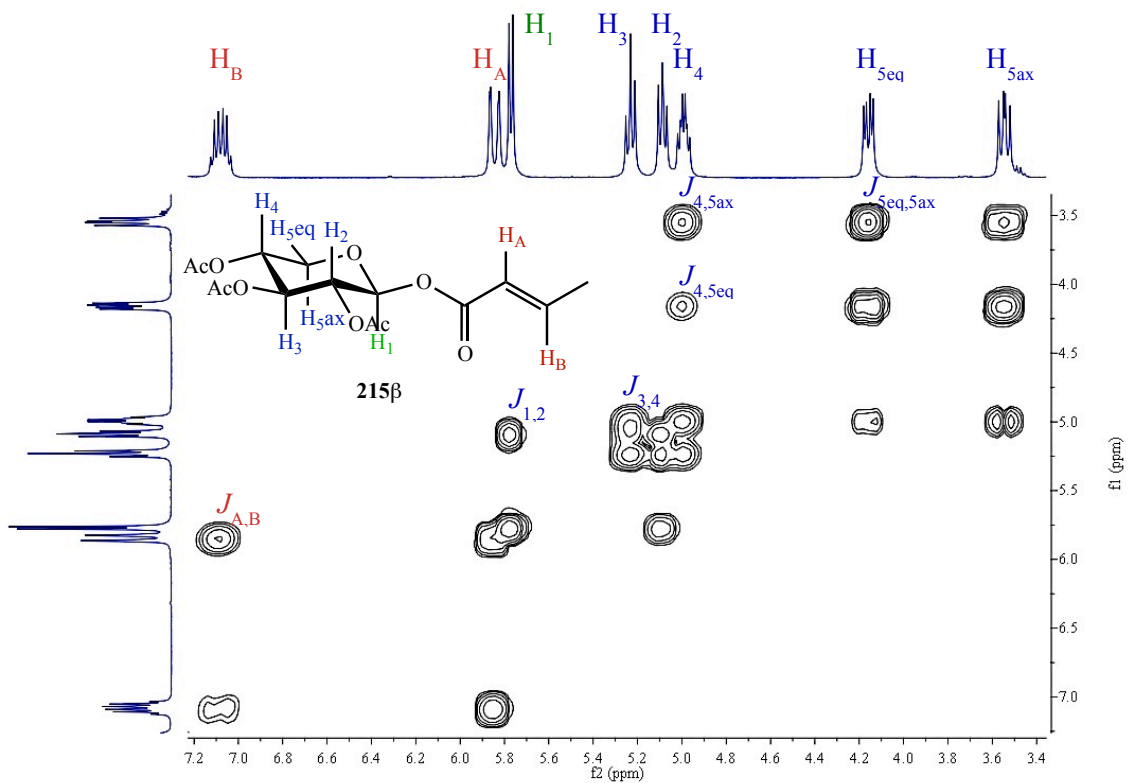


Figura II.22 – Espectro de COSY de 215β com expansão entre δ 3.40 e δ 7.20 ppm.

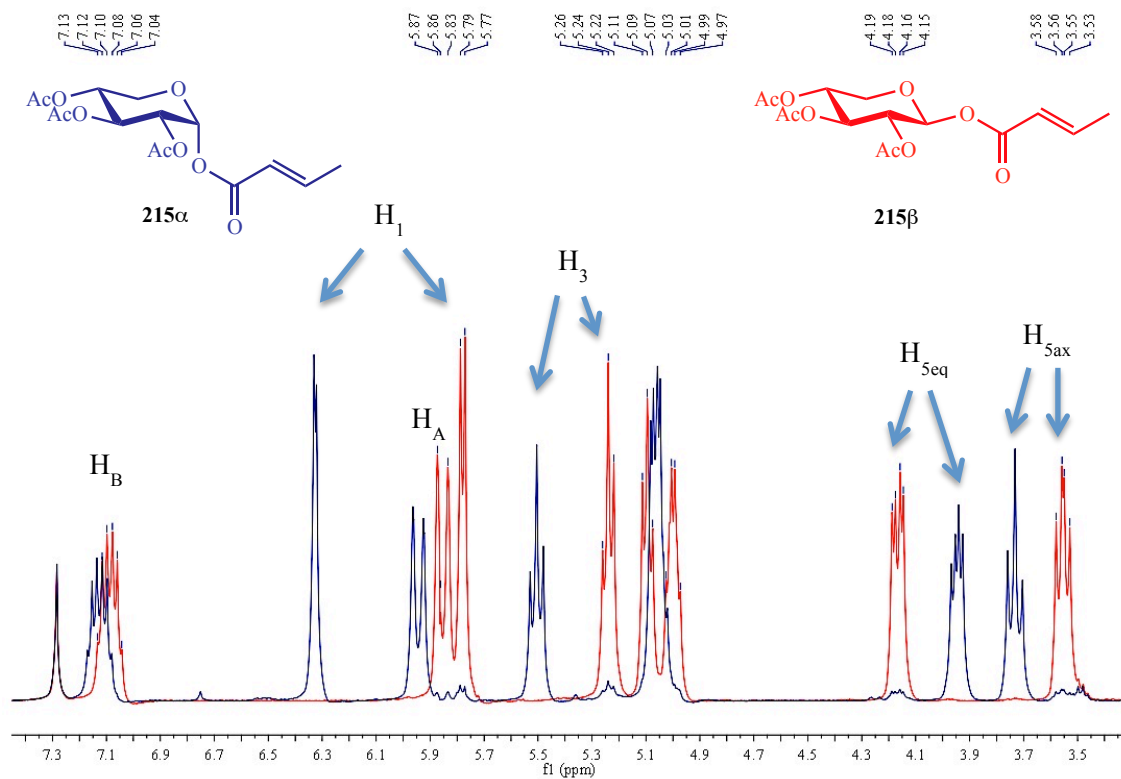
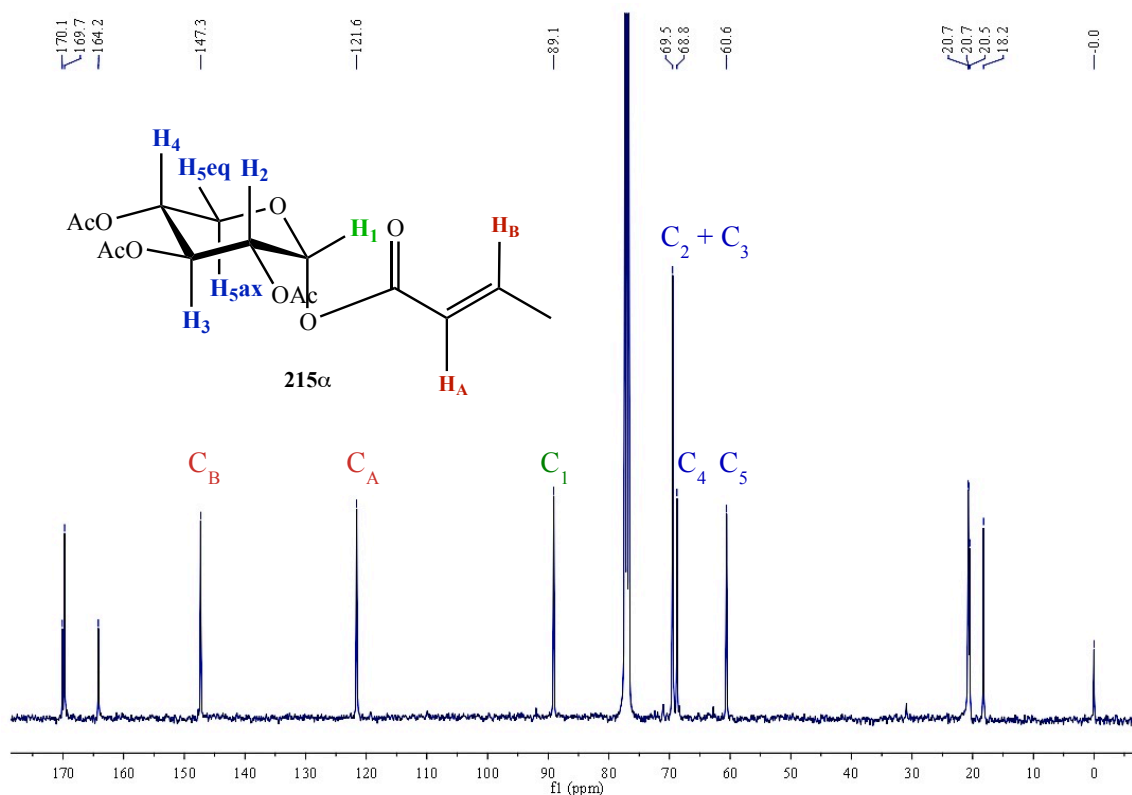


Figura II.23 – Detalhe da sobreposição dos espectros de  $^1\text{H}$ -RMN de 215α e 215β.

Um efeito similar foi observado para o desvio químico do sinal do carbono anomérico,  $C_1$ , que apresenta, geralmente, desvio químico para campo mais baixo no espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN. Este sinal apresenta um desvio químico de  $\delta$  89.1 ppm para o anômero **215 $\alpha$** , Figura II.24, e de  $\delta$  92.0 ppm para o anômero **215 $\beta$** , Figura II.25. Por outro lado, a atribuição dos restantes quatro carbonos da hexose é dificultada pela proximidade dos sinais que surgem, geralmente, entre  $\delta$  70 e 60 ppm.



**Figura II.24 – Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN de **215 $\alpha$** .**

Por forma a efectuar uma atribuição correcta dos sinais de  $^{13}\text{C}$ -RMN procedeu-se à análise do espectro de HMQC. Verificou-se que o carbono  $C_5$  apresenta desvio químico de  $\delta$  62.8 ppm enquanto  $C_3$  apresenta desvio químico de  $\delta$  71.0 ppm.

As constantes de acoplamento dos protões anoméricos, bem como os desvios químicos dos sinais relativos aos protões e carbonos anoméricos, constituem dados determinantes para a caracterização e identificação dos anômeros sintetizados. Neste sentido, foram sistematizados na Tabela II.18 os valores de  $J_{1,2}$  e os desvios químicos dos sinais relativos ao protão e carbono anoméricos ( $H_1$  e  $C_1$ , respectivamente) dos ésteres glicosídicos sintetizados.

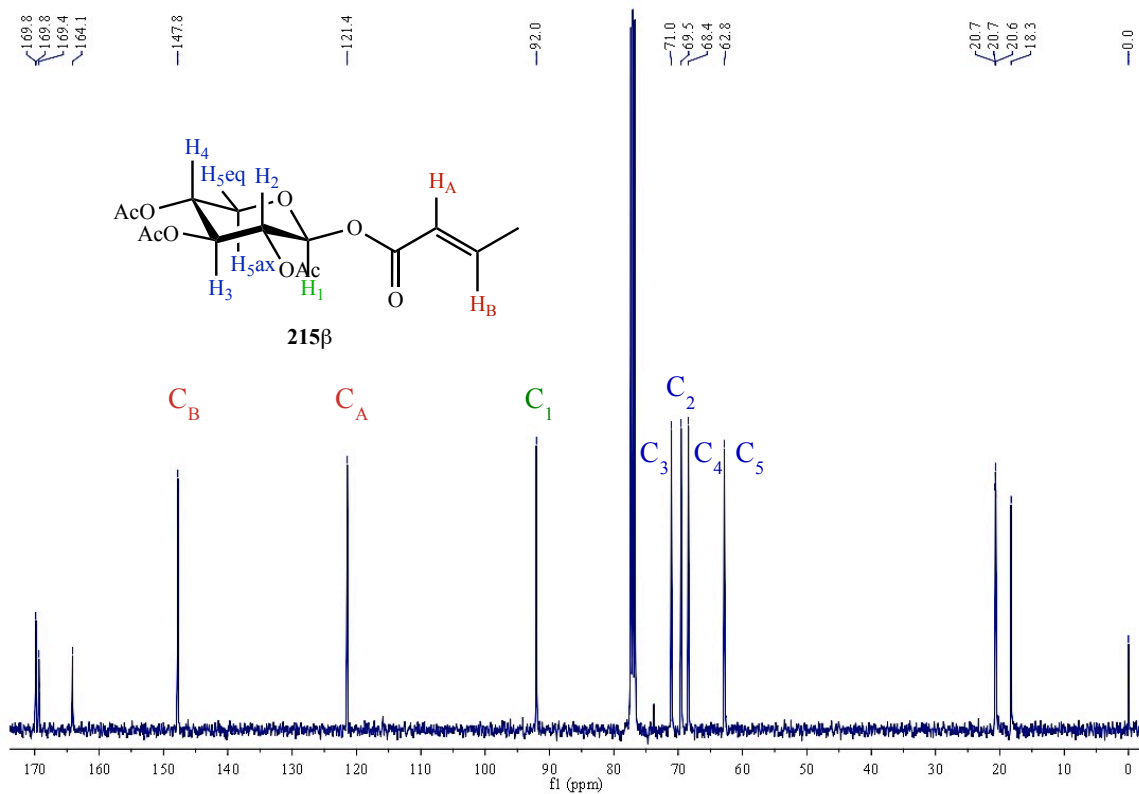


Figura II.25 – Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN de  $215\beta$ .

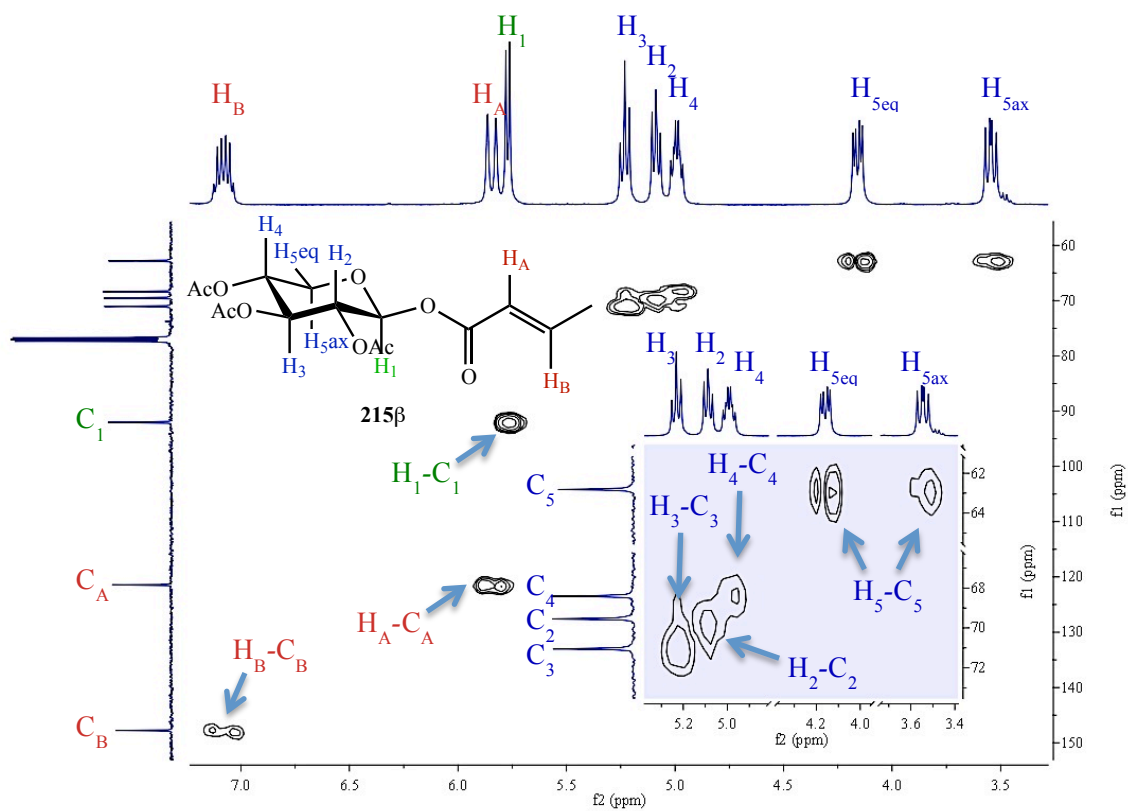


Figura II.26 – Detalhe do espectro HMBC de  $215\beta$  com expansão entre  $\delta$  3.40 e  $\delta$  5.40 ppm.

**Tabela II.18 – Constantes de acoplamento vicinais ( $J_{1,2}$ ) do próton anomérico e desvios químicos dos sinais relativos ao próton e carbono anoméricos dos ésteres de xilopiranosose sintetizados. As constantes de acoplamento, calculadas em Hz, foram determinadas por análise do espectro de  $^1\text{H}$ -RMN.**

Éster	Anómero $\alpha$			Anómero $\beta$		
	$\delta H_1$ (ppm)	$J_{1,2}$ (Hz)	$\delta C_1$ (ppm)	$\delta H_1$ (ppm)	$J_{1,2}$ (Hz)	$\delta C_1$ (ppm)
<b>215</b>	6.32	3.4	89.1	5.77	6.9	92.0
<b>216</b>	6.40	3.1	89.4	5.85	6.8	92.3
<b>217</b>	6.36	3.8	88.8	5.75	7.9	92.5
<b>218</b>	6.44	3.8	89.2	5.83	7.9	92.8
<b>173</b>	6.58	3.5	89.4	6.16	5.1	91.6
<b>203</b>	6.66	3.5	89.7	6.25	4.9	91.9
<b>204</b>	6.57	3.5	90.0	6.16	5.3	92.3
<b>228</b>	6.58	3.6	89.8	6.15	5.2	92.0
<b>229</b>	6.54	3.3	89.1	6.11	4.9	91.4
<b>230</b>	6.56	3.7	89.2	6.11	5.5	91.6
<b>231</b>	6.55	3.2	89.2	6.11	5.2	91.6
<b>232</b>	6.55	3.2	89.2	6.11	5.2	91.6

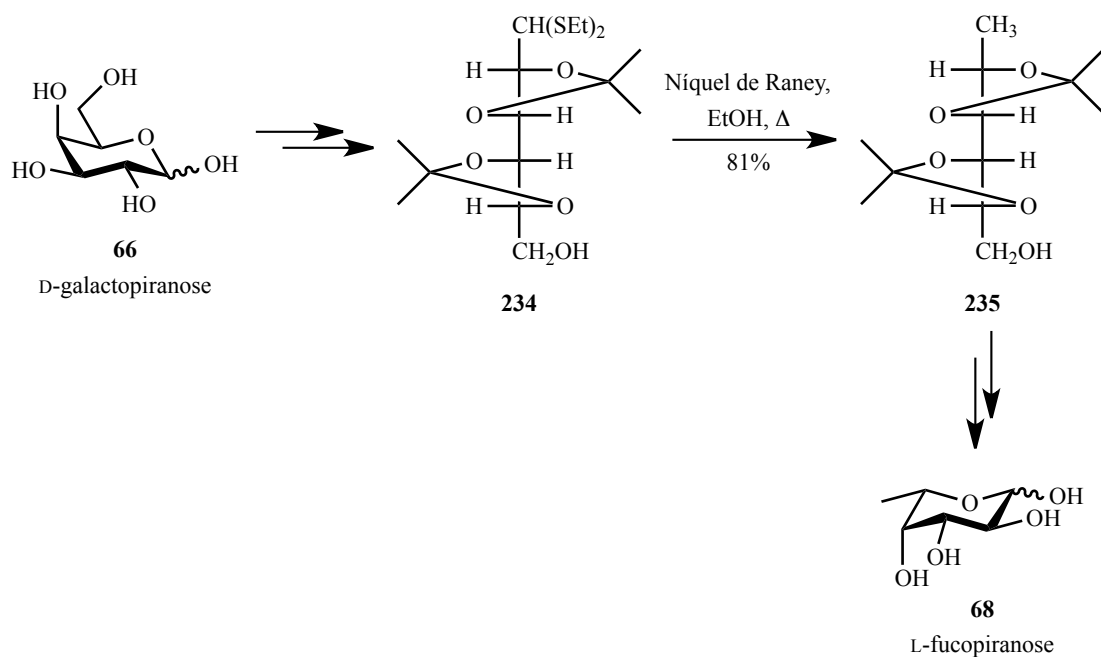
## II.5. Derivatização selectiva de D-galactose: síntese de análogos de L-fucose

A  $\alpha$ -L-fucose ocorre, frequentemente, enquanto monossacárido terminal em glicoproteínas e glicolípidos da membrana celular, participando na regulação de importantes interações celulares e da migração celular. Este monossacárido constitui, muitas vezes, um elemento determinante ao reconhecimento molecular em vários processos fisiológicos e patológicos, incluindo a adesão de leucócitos, fertilização, embriogénese, tráfico de linfócitos, respostas imunes, metástase do cancro, e desenvolvimento neuronal.<sup>51, 65-66, 114</sup> Neste sentido, discutiu-se no Capítulo I.3.2, página 34, o elevado interesse da comunidade científica na síntese de novas sondas sintéticas análogas de L-fucose, para aplicação na visualização dinâmica de processos biológicos.<sup>50, 115</sup> Vários estudos sintéticos descritos na literatura foram dirigidos no sentido da derivatização química na posição C-6 da hexose, uma vez que as enzimas responsáveis pela fucosilação – fucosiltransferases – apresentam tolerância à diversidade química nesta posição do monossacárido.<sup>116</sup>

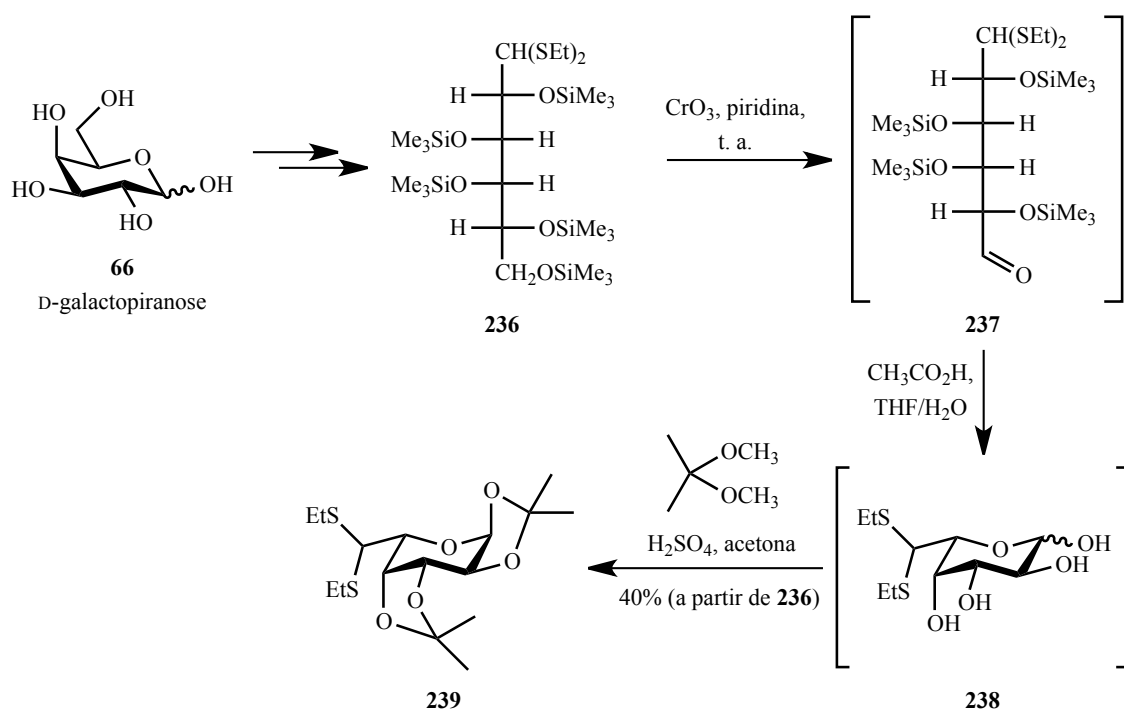
Os derivados de  $\alpha$ -L-fucose podem ser facilmente sintetizados a partir de L-galactose.<sup>66c</sup> No entanto, do ponto de vista da sustentabilidade, torna-se mais interessante o desenvolvimento de estratégias de síntese a partir de matérias primas de baixo custo e disponíveis em larga escala, tal como a D-galactose (1g de D-(+)-galactose tem um preço de €0.24, enquanto 1g de L-(-)-galactose tem um preço de € 613.10, Acros Organics).

Existem quatro estratégias descritas na literatura para a conversão de D-galactose em L-fucose. A estratégia proposta por Flowers *et al.*,<sup>117</sup> Esquema II.25, foi descrita por Vandamme *et al.* como sendo pouco eficiente (rendimento global de apenas 15%) e morosa.<sup>66c</sup> Uma estratégia mais curta foi proposta por Vogel *et al.*, Esquema II.26, utilizando, por outro lado, reagentes dispendiosos e intermediários de difícil manuseamento.<sup>118</sup> Roy *et al.* apresentou uma estratégia que utiliza intermediários cristalinos de fácil manuseamento (conversão global de 34% a partir do ditioacetal **240**), Esquema II.27.<sup>119</sup> Um método mais recente, descrito por Nishimura *et al.*, Esquema II.28, converte D-galactopiranosose (**66**) no derivado 6-azido-L-fucopiranosilo **248** em 11 passos, com rendimento global de 23%.<sup>120</sup>

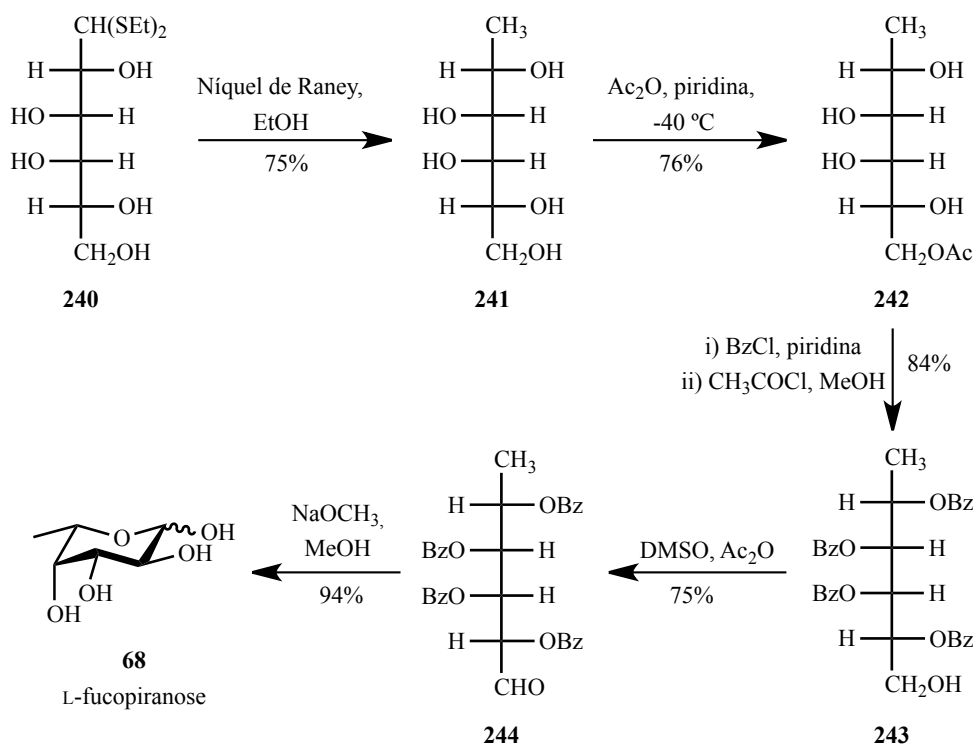
Nenhuma das estratégias descritas até à data oferece um procedimento directo, prático, por meio de intermediários estáveis, de fácil manuseamento e com rendimento global elevado para a conversão de D-galactopiranosose em análogos de L-fucopiranosose.<sup>66c</sup>



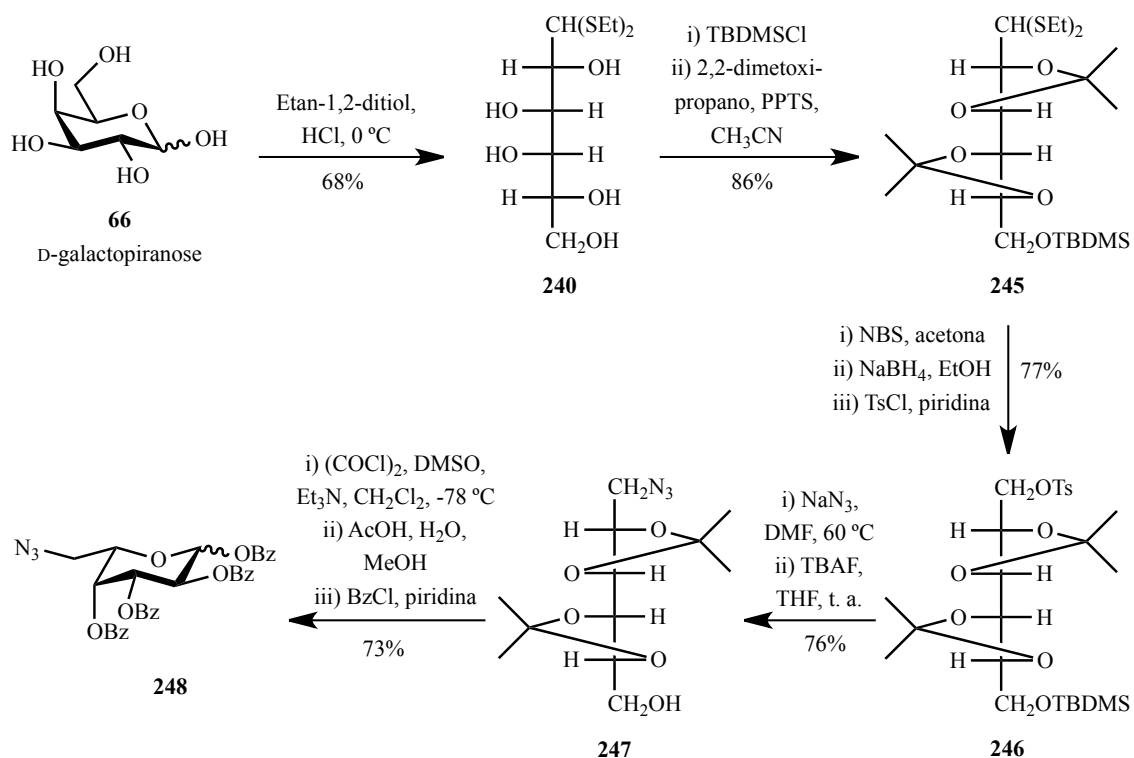
Esquema II.25 – Estratégia de síntese de L-fucopiranosose (68) a partir de D-(+)-galactopiranosose (66), proposta por Flowers *et al.*<sup>117</sup>



Esquema II.26 – Estratégia de síntese de L-fucopiranosilo 239 a partir de D-(+)-galactopiranosose (66), proposta por Vogel *et al.*<sup>116b</sup>



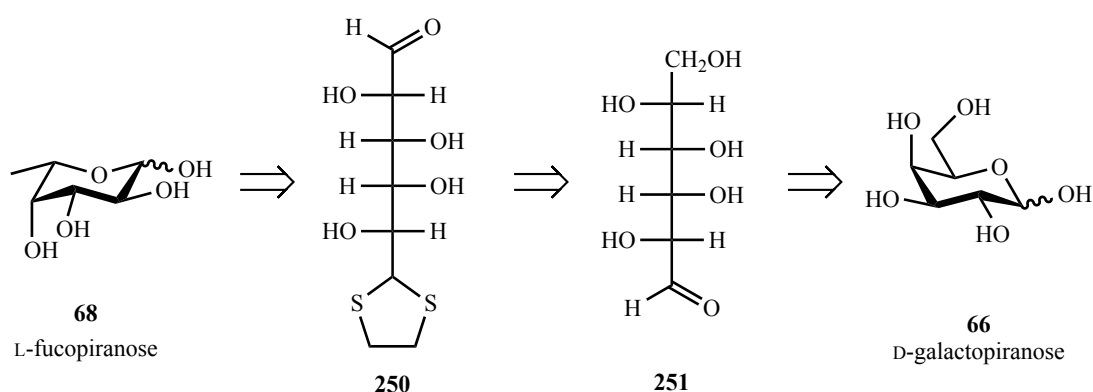
Esquema II.27 – Estratégia de síntese de L-fucopiranosio (68) a partir do ditioacetal 240 derivado de D-(+)-galactopiranosio, proposta por Roy *et al.*<sup>119</sup>



Esquema II.28 – Estratégia de síntese de L-fucopiranosilo 248 a partir do ditioacetal 240 derivado de D-(+)-galactopiranosio, proposta por Nishimura *et al.*<sup>120</sup>

No âmbito deste projecto estudámos a derivatização selectiva de D-galactopiranosose através de métodos comuns de protecção/desprotecção de glúcidos, no sentido de desenvolver um procedimento conveniente, simples, e económico para a síntese de análogos de L-fucopiranosose, que torne estas moléculas mais acessíveis aos estudos bioquímicos.

De acordo com a análise retrossintética proposta, por forma a converter D-galactopiranosose em análogos de L-fucopiranosose é necessário transformar a extremidade redutora da aldose e oxidar o grupo hidroxilo primário da hexose. Uma estratégia conveniente consiste em mascarar a aldose na forma de ditioacetal (frequentemente como dietilditioacetal), e prosseguir com a oxidação do grupo hidroxilo primário a aldeído, Esquema II.29.

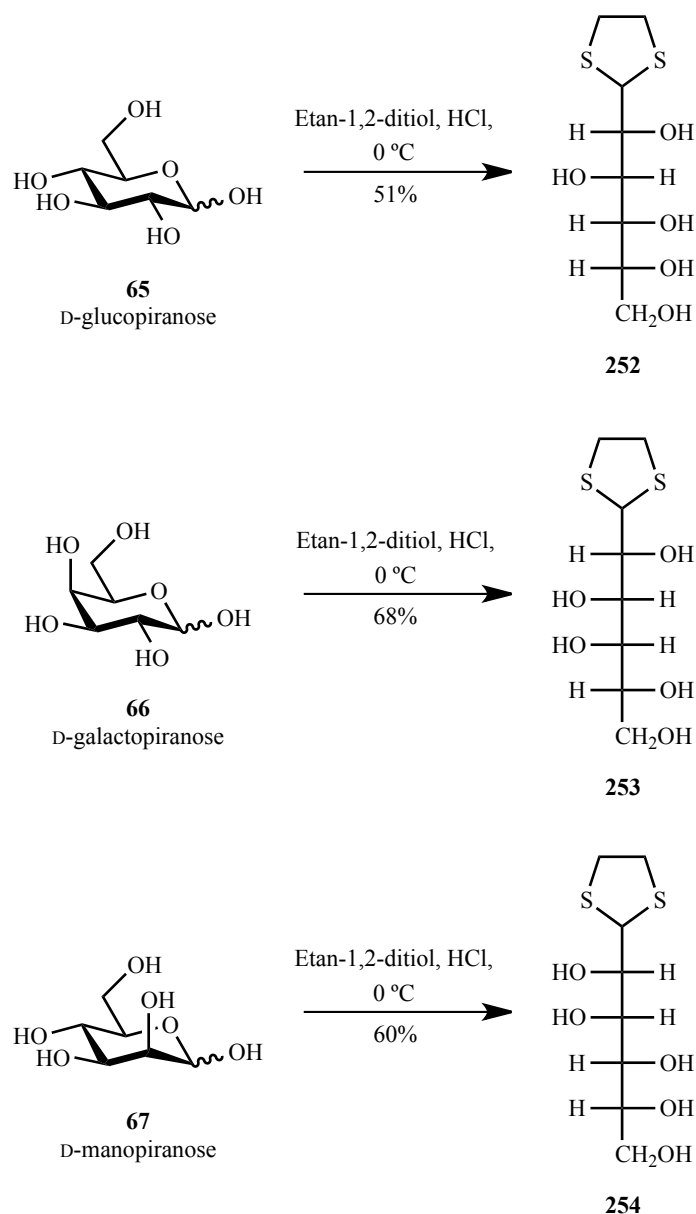


**Esquema II.29 – Análise retrossintética de análogos de L-fucopiranosose a partir de D-galactopiranosose, 66.**

### II.5.1. Síntese de derivados ditioacetal de hexoses comuns

A protecção de aldeídos e cetonas sob a forma de ditioacetais é uma prática comum em síntese orgânica, alternativa à estratégia de protecção por acetais, dada a sua maior estabilidade em condições ácidas e básicas. A protecção de aldoses por ditioacetais recorre essencialmente ao uso de etanotiol, cuja elevada volatilidade e toxicidade aliada a um odor desagradável intenso obrigam a um controlo extremo do seu manuseamento e constituem o principal revés do método. Porém, a substituição de etanotiol por etan-1,2-ditio, cuja volatilidade é substancialmente inferior, torna o método mais atractivo e seguro e facilita o manuseamento de reagentes e produtos.

Este método ortogonal de protecção de aldoses foi aplicado a três hexoses comuns: D-glucopiranosose, D-galactopiranosose e D-manopiranosose, Esquema II.30. A reacção, conduzida em solução de ácido clorídrico 37% v/v, dá origem a etan-1,2-ditioacetais de hexoses comuns, com rendimentos entre 50 e 68%. Os rendimentos foram calculados após sucessivas recristalizações de metanol.



**Esquema II.30 – Síntese de derivados etan-1,2-ditioacetais, 252-254, de hexoses comuns, 65-67, por reacção com etan-1,2-ditiol em meio ácido.<sup>121</sup>**

Por análise do espectro de <sup>1</sup>H-RMN de **253**, Figura II.27, é possível identificar um multipletto relativo aos quatro prótons do anel ditioacetal, bem como um dupletto relativo ao próton H<sub>1</sub>. A atribuição dos sinais relativos ao ditioacetal foi possível por análise do espectro de HMQC, Figura II.28, uma vez que o carbono C<sub>1</sub> do anel de ditioacetal sofre efeito de blindagem por parte dos átomos de enxofre, provocando o desvio do sinal para campo mais alto no espectro de <sup>13</sup>C-RMN.

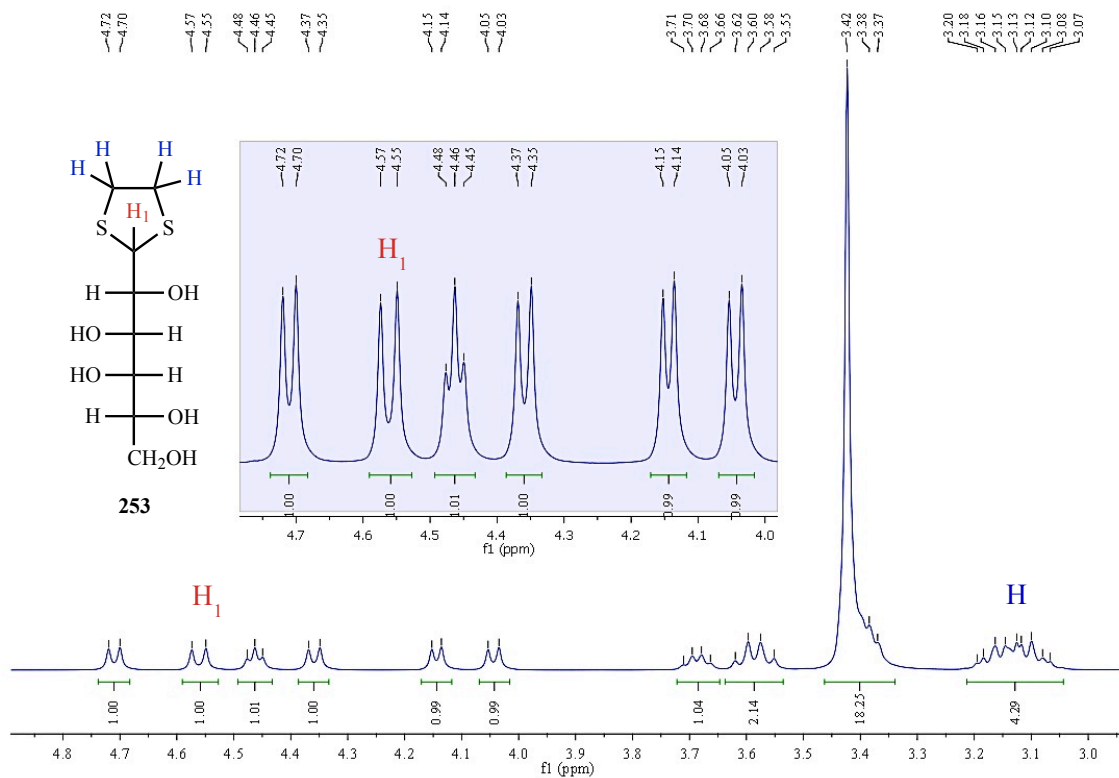


Figura II.27 - Espectro de <sup>1</sup>H-RMN de 253, com detalhe entre δ 4.00 e δ 4.80 ppm.

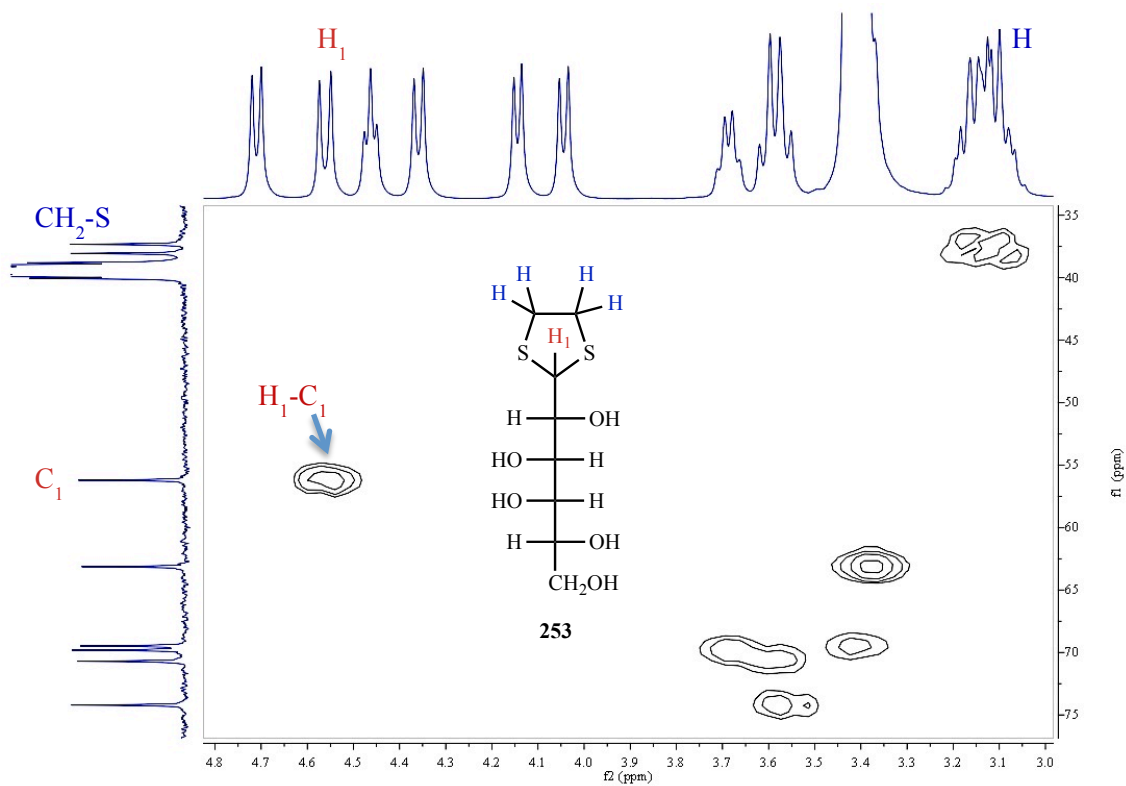
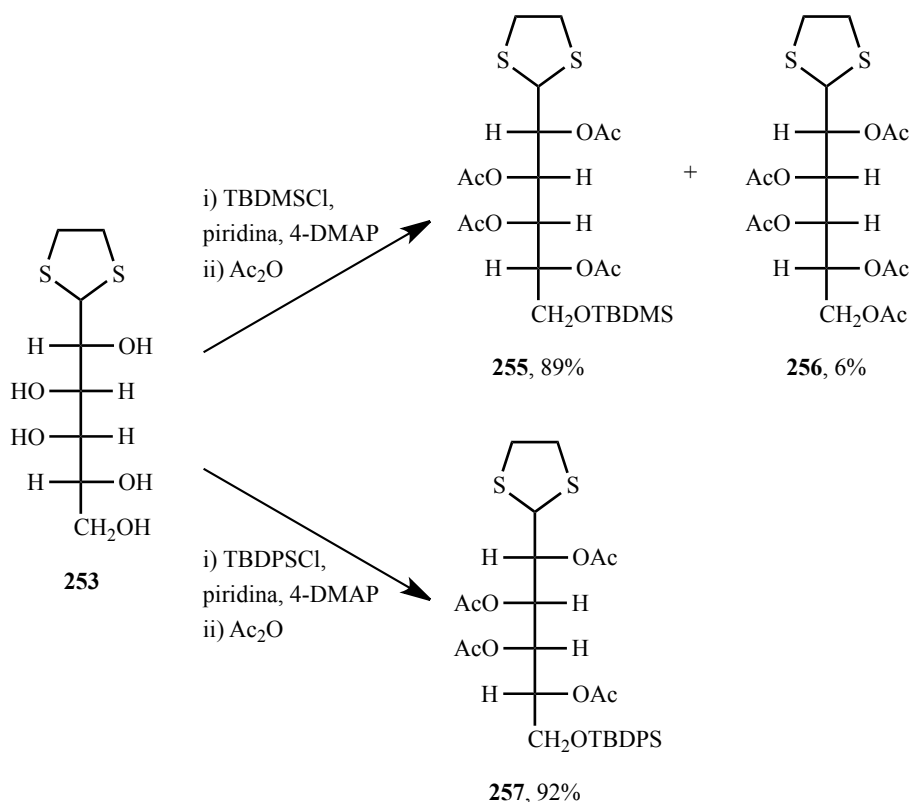


Figura II.28 - Detalhe do espectro de HMQC de 253 com expansão entre δ 3.00 e δ 4.80 ppm.

## II.5.2. Protecção selectiva de grupos hidroxilo

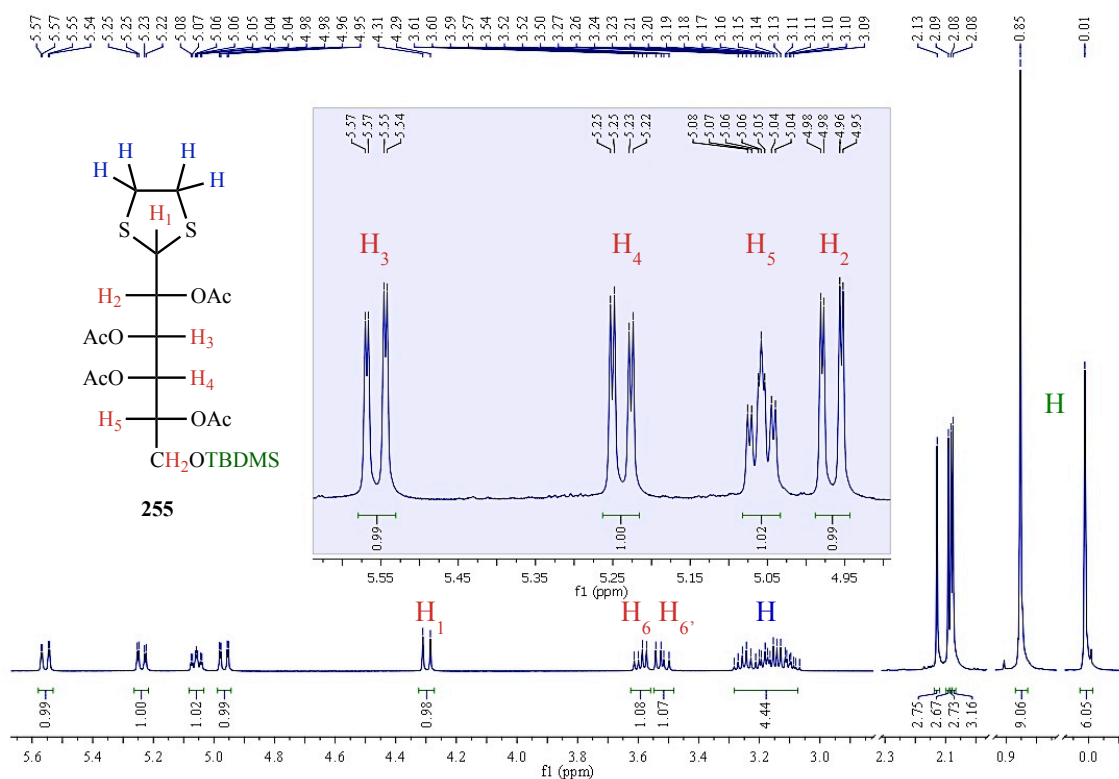
A elevada funcionalidade da molécula de D-galactose obriga a uma estratégia de protecção/desprotecção regioselectiva dos diversos grupos hidroxilo. Após a transformação do grupo aldeído de D-galactose no derivado ditioacetal **253**, procedeu-se à protecção selectiva do álcool primário com grupos sililo, TBDMS e TBDPS, seguida de acetilação dos restantes álcoois secundários, Esquema II.31.



**Esquema II.31 – Derivatização regioselectiva do álcool primário de 253 com grupos sililo TBDMS e TBDPS, seguida de acetilação de grupos hidroxilos secundários.**

A síntese dos derivados sililados **255** e **257**, Esquema II.31, visou a desprotecção selectiva do álcool primário. Os grupos protectores sililos utilizados apresentam diferente labilidade em condições de desprotecção, bem como métodos de desprotecção selectiva. Pretendeu-se, com a utilização de diferentes grupos sililo, otimizar o rendimento de desprotecção selectiva. A síntese dos compostos sililados foi efectuada com rendimento elevado (89 e 92%), tendo a síntese do derivado de TBDMS **255** sido acompanhada pelo isolamento do produto peracetilado (**256**), enquanto produto secundário de reacção. A análise por espectroscopia de <sup>1</sup>H-RMN permitiu a caracterização dos produtos pretendidos. A atribuição dos sinais relativos aos protões da estrutura foi efectuada, em cada caso, por identificação do sinal relativo ao protão H<sub>1</sub> e pelas constantes de

acoplamento vicinais. Assim, a determinação da estrutura de **255** foi possível a partir da identificação do sinal referente ao próton H<sub>1</sub>, δ 4.30 ppm, e por determinação das constantes de acoplamento entre os prótons da cadeia da hexose, Figura II.29.



**Figura II.29 – Espectro de <sup>1</sup>H-RMN de 255. Detalhe de expansão entre δ 4.90 e δ 5.65 ppm.**

O próton H<sub>1</sub> apresenta um sinal duplete com constante de acoplamento  $J_{1,2} = 9.9$  Hz, relativo ao acoplamento com o próton H<sub>2</sub>. O sinal do próton H<sub>2</sub> apresenta, por sua vez, multiplicidade de duplo duplete com duas constantes de acoplamento:  $J_{1,2} = 9.9$  Hz e  $J_{2,3} = 1.6$  Hz. O sinal de H<sub>3</sub> apresenta, igualmente, desdobramento na forma de duplo duplete, devido às constantes de acoplamento com H<sub>2</sub>,  $J_{2,3} = 1.6$  Hz, e H<sub>4</sub>,  $J_{3,4} = 9.7$  Hz. Da mesma forma, o sinal relativo ao próton H<sub>4</sub> apresenta constantes de acoplamento  $J_{3,4} = 9.7$  Hz e  $J_{4,5} = 2.1$  Hz. O próton H<sub>5</sub>, acopla vicinalmente ao próton H<sub>4</sub>,  $J_{4,5} = 2.1$  Hz, e aos prótons H<sub>6</sub>,  $J_{5,6} = 5.6$  Hz, e H<sub>6</sub>',  $J_{5,6'} = 7.4$  Hz, pelo que o seu sinal apresenta multiplicidade de duplete de duplete de duplete. Finalmente, os sinais relativos aos prótons H<sub>6</sub> e H<sub>6</sub>' apresentam multiplicidade de duplo duplete, devido à constante geminal entre os dois prótons,  $J_{6,6'} = 10.7$  Hz, e às constantes vicinais de cada um dos prótons ao próton H<sub>5</sub>,  $J_{5,6} = 5.5$  Hz e  $J_{5,6'} = 6.9$  Hz. Por análise do espectro de <sup>1</sup>H-RMN pode ainda atribuir-se o sinal relativo aos prótons do grupo funcional ditioacetal, que apresenta a forma de multiplete entre δ 3.27 e 3.09 ppm; os prótons relativos aos grupos acetilo que se apresentam na forma de singletos a δ 2.13, 2.09, 2.08 e 2.08 ppm, cada um com integração relativa a três prótons e, ainda,

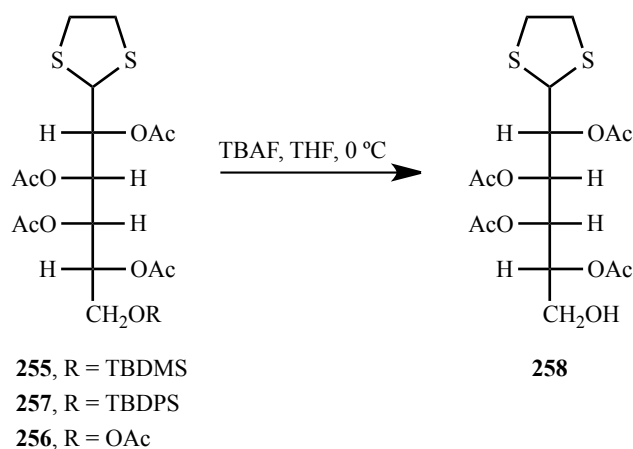
os sinais relativos aos prótons do grupo sililo, que apresentam dois singletos a  $\delta$  0.85 e 0.01 ppm com integração correspondente a 9 (grupo *terc*-butilo) e 6 (grupos metilo) prótons, respectivamente.

### II.5.3. Desprotecção selectiva de grupos sililo por TBAF

A desprotecção selectiva de grupos sililo está descrita, na literatura, por recurso a diversas metodologias, sendo o uso de fluoretos de tetra-alquilamónio a mais frequente.<sup>122</sup>

Procedeu-se à tentativa de desprotecção dos derivados sililados **255** e **257** através de um método de dessililação comum, utilizando fluoreto de tetrabutílamónio (TBAF) em THF, Tabela II.19. Submeteu-se ainda às mesmas condições reaccionais o substrato peracetilado **256** (entrada 6, Tabela II.19), por forma a verificar a estabilidade do grupo ditioacetal nas condições de desprotecção. A desprotecção de **255** foi testada usando 1 ou 2 equivalentes de TBAF (entrada 1 e 2, Tabela II.19, respectivamente).

**Tabela II.19 – Desprotecção regioselectiva de grupos sililo por TBAF em THF.**



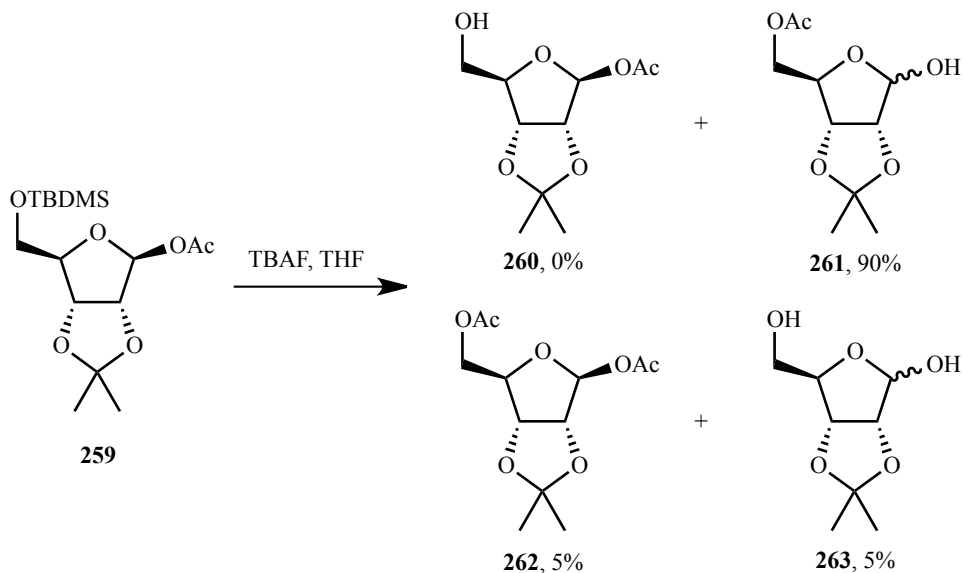
Entrada	Substrato	TBAF	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	<b>255</b>	1 equiv.	1	55
2		2 equiv.		34
3	<b>257</b>	1 equiv.	1	46
4			3	27
5			4.5	19
6	<b>256</b>	1 equiv.	48	- <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Recuperou-se quantitativamente o glúcido inicial.

Observou-se que o aumento de números de equivalente de TBAF resultou num rendimento mais baixo do produto desprotegido. Assim, os restantes substratos, **256** e **257**, foram tratados com 1 equivalente de TBAF. Verificou-se que a reacção de desprotecção de **255** e **257** ocorreu com rendimentos baixos, inferiores a 55%.

A desprotecção do grupo TBDPS na presença de um equivalente de TBAF durante uma hora (entrada 3, Tabela II.19) ocorreu com 46% de rendimento. O aumento do tempo de reacção, nas mesmas condições, levou a uma diminuição drástica dos rendimentos de reacção de 46% após uma hora a apenas 19% após quatro horas e meia (entrada 5, Tabela II.19). Assim, verifica-se que o aumento do número de equivalentes de TBAF e o aumento do tempo de reacção promovem a diminuição do rendimento de desprotecção. Por outro lado, não foi recuperado glúcido inicial, pelo que se admite que os baixos rendimentos obtidos dever-se-ão à formação de produtos secundários. O substrato peracetilado **256**, quando sujeito às mesmas condições reaccionais, não reagiu tendo sido recuperado o glúcido inicial (entrada 6, Tabela II.19). Deste modo, o baixo rendimento obtido poderá ser atribuído à migração de grupos acetilo, na presença de iões fluoreto e em solvente polar. Com efeito, uma breve consulta da literatura permite constatar que o uso de fontes orgânicas de ião fluoreto promove a migração de grupos éster nas posições secundárias de glúcidos.<sup>123</sup>

A migração de grupos acetilo na presença de TBAF, na desprotecção do grupo TBDMS da furanose **259**, Esquema II.32, foi estudada por Migaud *et al.* que determinou, por <sup>1</sup>H-RMN, a formação de um produto maioritário, **261**, resultante da migração do grupo acetilo.<sup>123a</sup>



**Esquema II.32 – Estudo de desprotecção de grupo TBDMS do derivado de furanose **259** por TBAF em THF, por Migaud *et al.*<sup>123a</sup>**

A migração de grupos acetilo poderá estar na origem dos baixos rendimentos de desprotecção obtidos. Nesse sentido, o aumento do número de equivalentes de ião fluoreto, bem

como o aumento do tempo de reacção poderá conduzir ao aumento significativo da migração de grupos acetilo, conduzindo à diminuição do rendimento de desprotecção.

O produto de desprotecção obtido, **258**, foi caracterizado por  $^1\text{H}$ -RMN, Figura II.30, onde se podem observar os sinais característicos dos prótons relativos à cadeia do glúcido, bem como os prótons relativos ao grupo ditioacetal e os prótons dos quatro grupos acetilo.

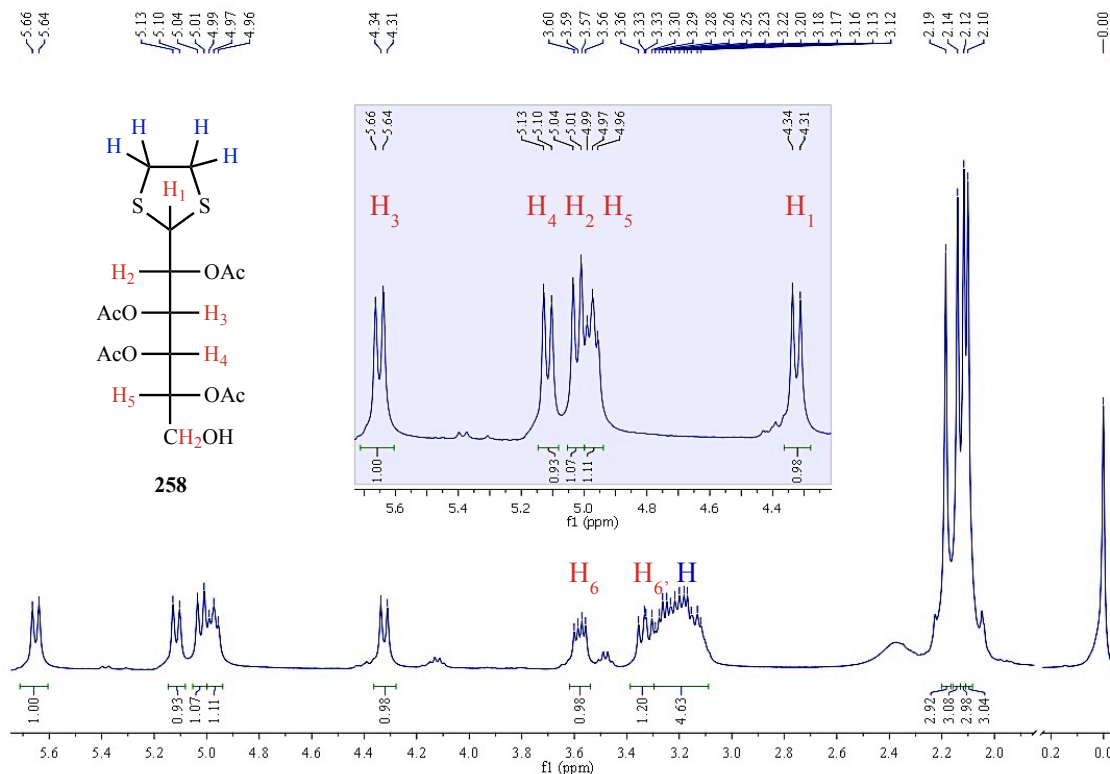
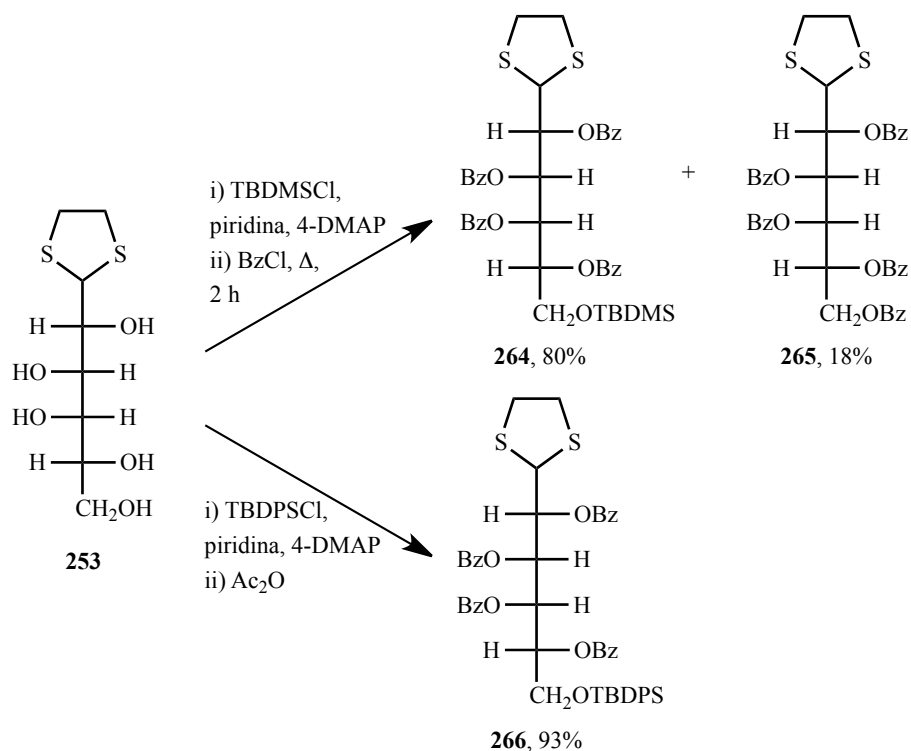


Figura II.30 – Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de **258**. Detalhe de expansão entre  $\delta$  4.20 e  $\delta$  5.70 ppm.

Na tentativa de minimizar a ocorrência da migração de grupos acetilo nas condições de desprotecção de grupos sililo, procedeu-se à protecção selectiva dos grupos hidroxilo secundários do composto **253** por grupos benzoílo, Esquema II.33, e grupos benzilo, Esquema II.34.

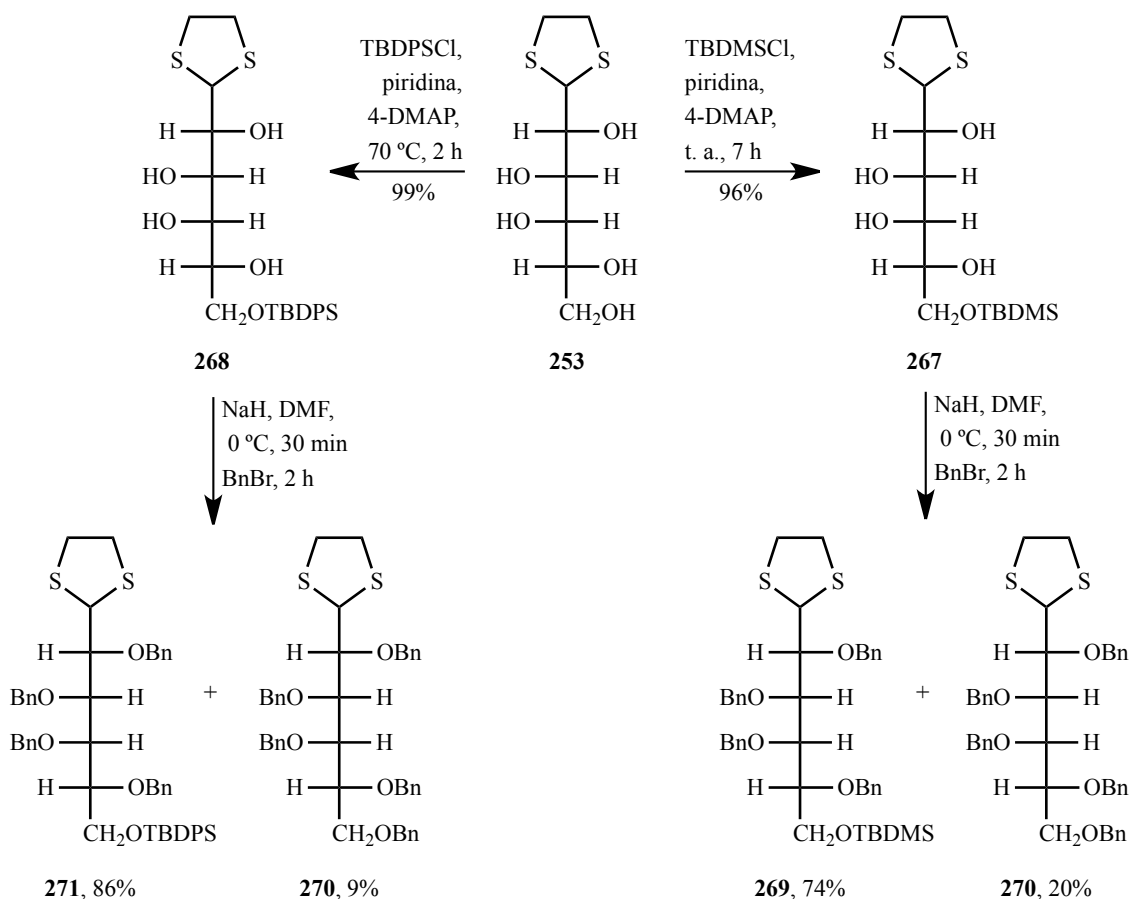
A protecção do hidroxilo primário com TBDMS seguida de benzoilação dá origem ao análogo **264** com 80% de rendimento e ao produto perbenzoilado **265** (18%), como produto secundário de reacção.



**Esquema II.33 – Derivatização regioselectiva do álcool primário de 253 com grupos sililo TBDMS e TBDPS, seguida de benzoilação de grupos hidroxilo secundários.**

Ao contrário da síntese de derivados acetilados e benzoilados de éteres silílicos de **253**, os derivados benzilados foram sintetizados em duas etapas. Primeiro foram sintetizados os derivados de TBDMS (**267**) e TBDPS (**268**) em piridina com catálise de 4-DMAP, isolados com rendimentos de 96% e 99%, respectivamente. De seguida, os derivados sililados foram tratados com hidreto de sódio, em DMF, seguido da adição de brometo de benzilo, Esquema II.34. As reacções de benzilação dos dois derivados sililados (**267** e **268**) ocorre com a formação do produto secundário de reacção **270** (composto perbenzilado). Este resultado experimental poderá ocorrer devido à elevada basicidade do meio reaccional que, na presença de ião brometo, deverá promover a desprotecção do grupo sililo, levando à formação do derivado perbenzilado. Esta hipótese, foi corroborada pelo resultado obtido por aquecimento da reacção de benzilação: o derivado de TBDPS **268** foi tratado com hidreto de sódio, em DMF, em banho de gelo, e após adição de BnBr a mistura reaccional foi aquecida a 80 °C. Após quatro horas de reacção obteve-se o derivado benzilado de TBDPS **271** com 22% de rendimento e o derivado perbenzilado (**270**) como produto maioritário da reacção (57%).

Os derivados sintetizados foram submetidos ao método de desprotecção com TBAF em THF, aplicado anteriormente aos derivados **255–257**. Os derivados benzoilados **264–266** e benzilados **269–271** foram tratados com 1 equivalente de TBAF, a 0 °C, Tabela II.20.

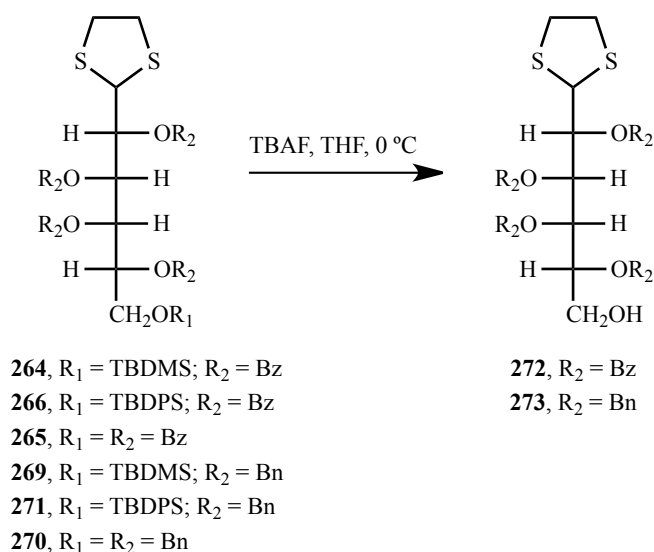


**Esquema II.34 – Derivatização regioselectiva do álcool primário de 253 com grupos sililo, TBDMS e TBDPS, seguida de benzilação de grupos hidroxilos secundários.**

Os resultados obtidos por desprotecção de grupos sililo dos derivados benzoilados foram semelhantes aos resultados de desprotecção de derivados acetilados, Tabela II.20. Os derivados **264** e **266** deram origem ao álcool **272**, com rendimentos de desprotecção de 48% e 38%, respectivamente (entradas 1 e 2, Tabela II.20). Estes resultados sugerem que os grupos benzoílo sofrem migração por catálise básica de iões fluoreto, de forma análoga aos grupos acetilo.

Apesar dos baixos rendimentos obtidos na desprotecção de grupos sililo de derivados acetilados e benzoilados, este método de dessililação permitiu converter os derivados benzilados (**269** e **271**) no respectivo álcool (**273**) com rendimentos elevados (entradas 4 a 5, Tabela II.20). Este método de desprotecção de grupos sililo é eficaz quando os grupos hidroxilo secundários do glúcido estão protegidos por grupos benzilo.

**Tabela II.20 – Desprotecção regioselectiva de grupos sililo, por TBAF em THF.**



Entrada	Substrato	TBAF	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	<b>264</b>	1 equiv.	1	48
2	<b>266</b>		2	38
3	<b>265</b>		72	- <sup>a</sup>
4	<b>269</b>		1	73
5	<b>271</b>		5	99
6	<b>270</b>		24	- <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Recuperou-se quantitativamente o glúcido inicial.

As estruturas dos álcoois **272** e **273** foram determinadas por <sup>1</sup>H-RMN, Figura II.31 e Figura II.32, respectivamente. No espectro de <sup>1</sup>H-RMN de **273** o sinal relativo ao próton H<sub>1</sub> apresenta desvio químico para campo mais baixo, quando comparado com os sinais dos restantes prótons da cadeia do glúcido. Quando os grupos hidroxilos secundários são protegidos na forma de éter, os sinais relativos aos átomos de hidrogénio da cadeia do glúcido sofrem maior efeito de blindagem, por comparação aos átomos adjacentes a grupos éster (derivados acetilados ou benzoilados), provocando um desvio químico para campo mais alto. Porém, o sinal relativo ao próton H<sub>1</sub> apresenta desvio químico semelhante em ambos os derivados, δ 4.62 ppm no espectro de **272**, Figura II.31, e δ 4.88 ppm no espectro de **273**, Figura II.32. Por outro lado, a título de exemplo, o sinal relativo a H<sub>3</sub> apresenta desvio químico de δ 6.22 ppm no espectro de **272** e δ 4.08 ppm no espectro de **273**. A atribuição dos sinais de H<sub>1</sub> foi efectuada a partir dos espectros de HMQC, Figura II.33 e Figura II.34, por correlação entre H<sub>1</sub> e C<sub>1</sub>, que apresenta desvio químico de δ 53.2 ppm e δ 54.8 ppm nos espectros de <sup>13</sup>C-RMN de **272**, Figura II.33, e de **273**, Figura II.34.

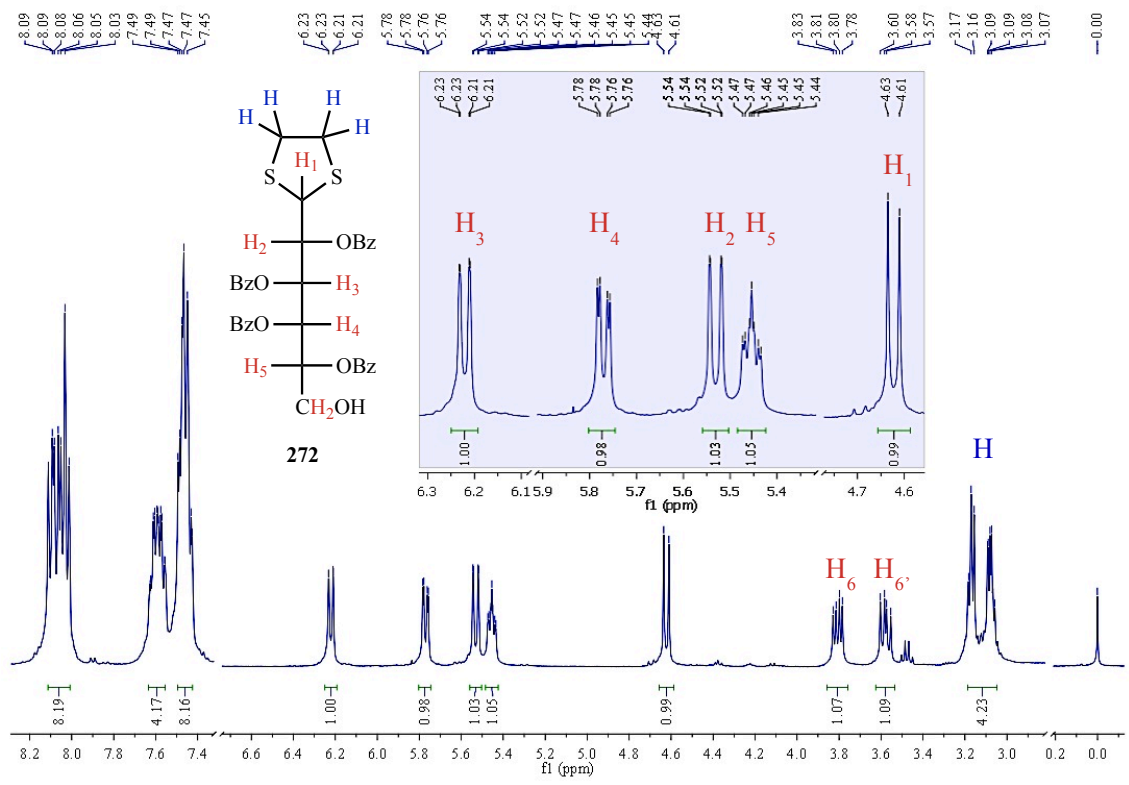


Figura II.31 – Espectro de <sup>1</sup>H-RMN de 272. Detalhe de expansão entre  $\delta$  4.55 e  $\delta$  6.30 ppm.

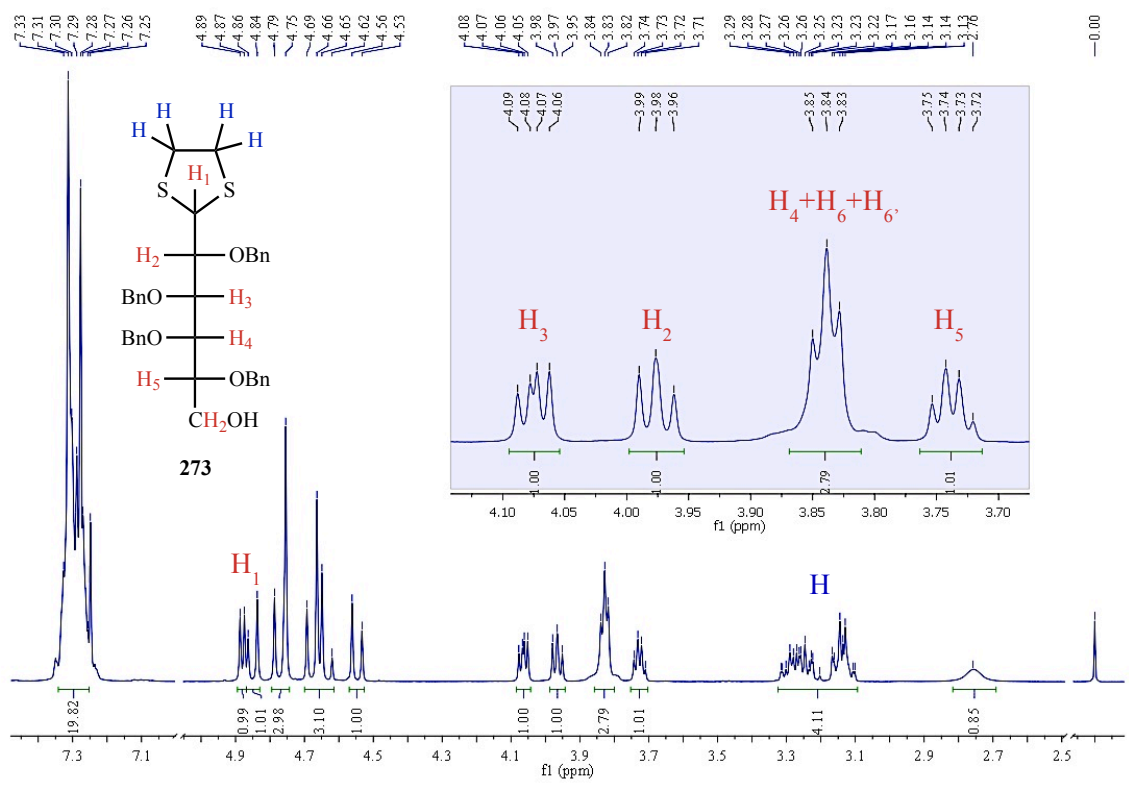


Figura II.32 – Espectro de <sup>1</sup>H-RMN de 273. Detalhe de expansão entre  $\delta$  3.68 e  $\delta$  4.15 ppm.

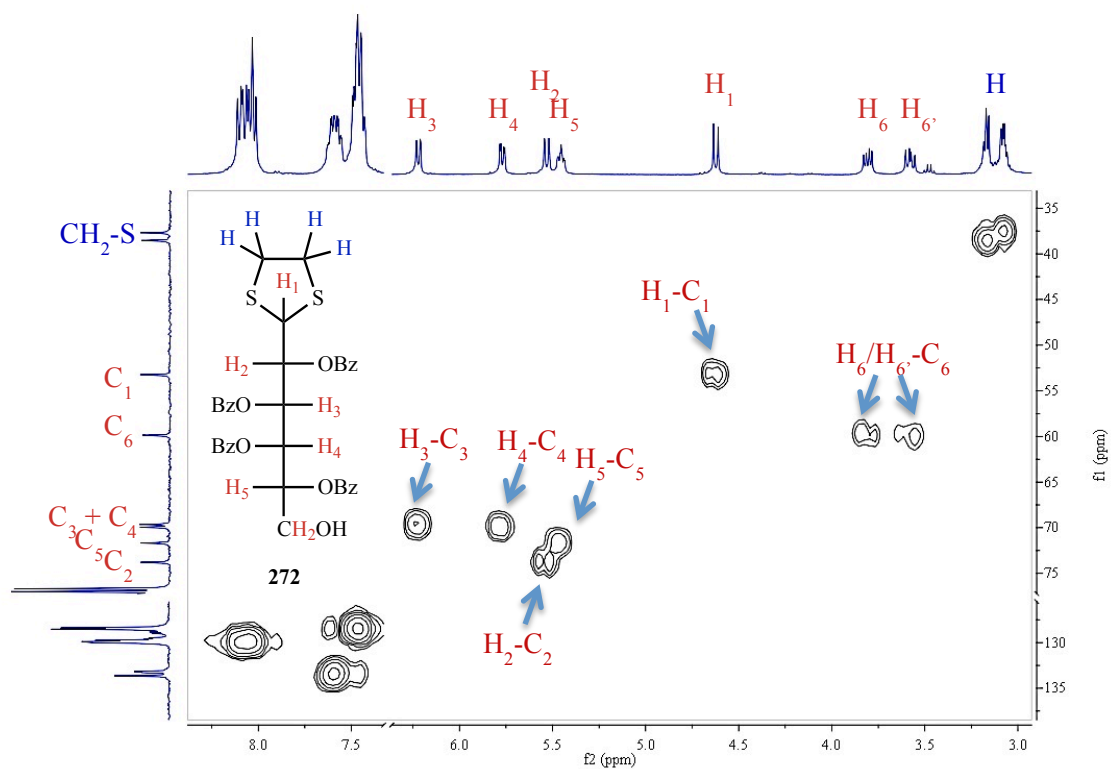


Figura II.33 – Espectro de HMQC de 272.

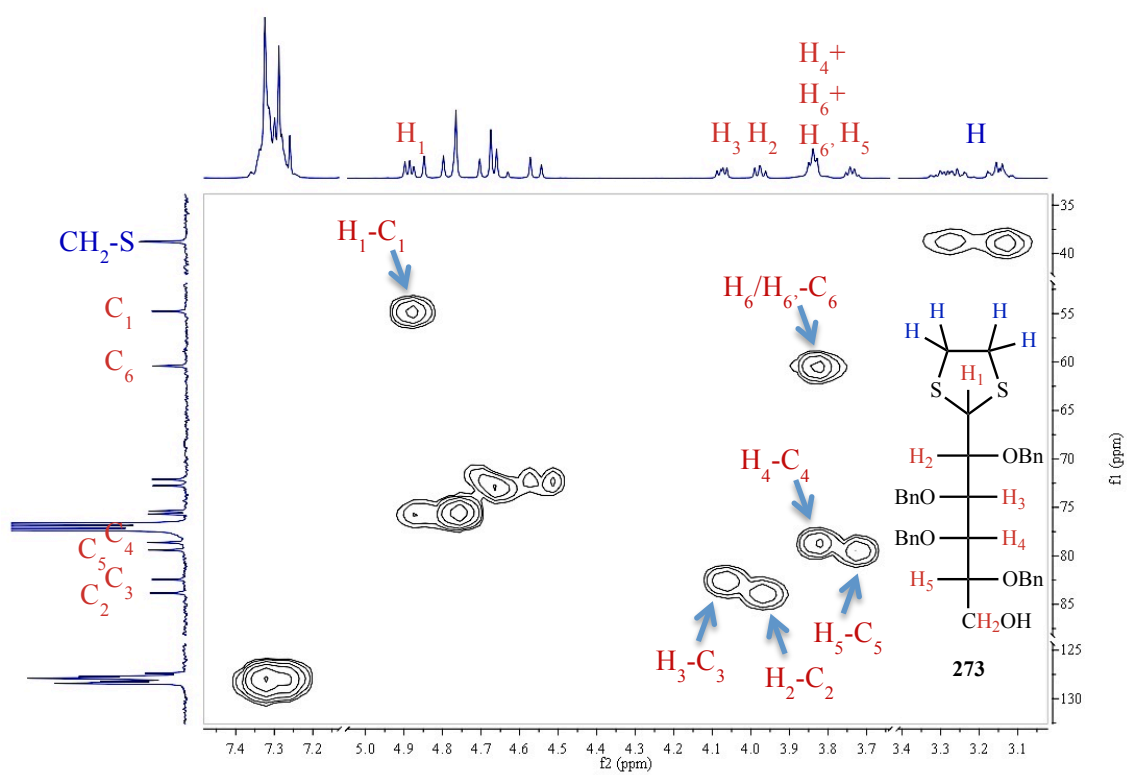
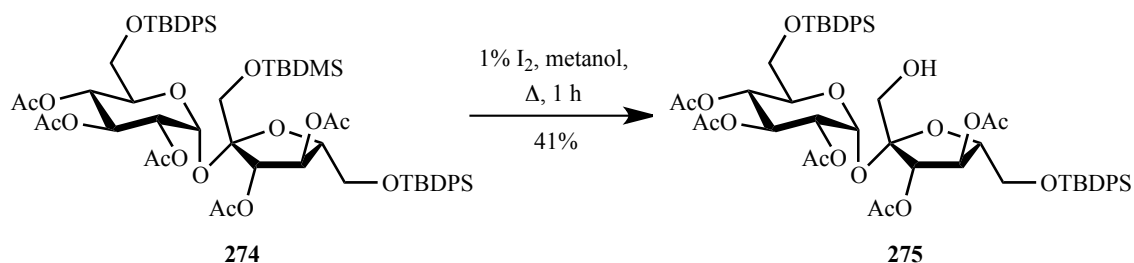


Figura II.34 – Espectro de HMQC de 273.

#### II.5.4. Desprotecção selectiva de grupos sililo por iodo em metanol

Os resultados obtidos na desprotecção de grupos sililo com TBAF levaram-nos a procurar diferentes condições de dessililação, por forma a melhorar os rendimentos de desprotecção dos derivados acetilados e benzoilados, através de métodos mais selectivos e condições reaccionais mais suaves. Neste sentido, optou-se por estudar um segundo método de dessililação, usando iodo em metanol.

O método de clivagem de éteres silílicos por catálise de iodo molecular em metanol, à temperatura ambiente, encontra-se descrito na literatura como um método rápido e reprodutível na desprotecção de TBDMS.<sup>123e, 124</sup> O nosso grupo de investigação descreveu, anteriormente, a selectividade deste método na desprotecção de TBDMS, na presença de TBDPS, Esquema II.35.<sup>125</sup> A desprotecção de TBDPS foi descrita na presença de bromo em refluxo de metanol.<sup>126</sup>

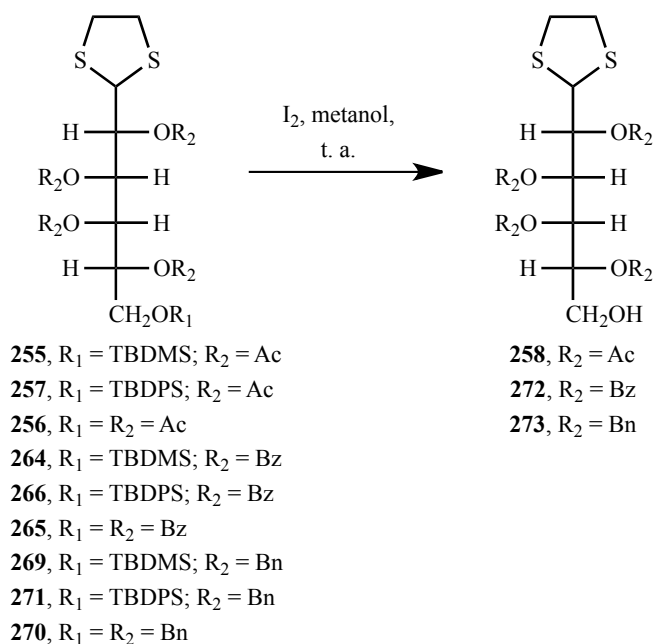


Esquema II.35 – Desprotecção selectiva de TBDMS por catálise de iodo em refluxo de metanol, descrita por Barros *et al.*<sup>125</sup>

O iodo molecular tem sido aplicado com sucesso na desprotecção de TBDMS.<sup>124a</sup> Porém, a quantidade de iodo utilizado varia nos métodos descritos na literatura.<sup>123e, 124</sup> Neste sentido, optimizou-se a reacção de desprotecção de **255**, à temperatura ambiente, variando-se o número de equivalentes de iodo, entradas 1 a 5, Tabela II.21. Verificou-se que a utilização de 5 equivalentes de iodo (entrada 4, Tabela II.21) dá origem aos melhores rendimentos de desprotecção.

O método optimizado foi aplicado aos restantes substratos para proporcionar bons rendimentos de desprotecção de TBDMS com tempos de reacção de 1 hora (entrada 12, Tabela II.21) até 26 horas (entrada 9). O derivado benzilado **269** reage prontamente, sendo convertido no álcool **273** com 60% de rendimento em apenas 2 horas (entrada 13), enquanto o derivado benzoilado **264** é convertido na mesma extensão apenas ao fim de 20 horas (entrada 8). Embora tenha sido descrita a desprotecção selectiva de TBDMS na presença de TBDPS, os derivados benzoilado e benzilado de TBDPS, **266** e **271**, sofreram desprotecção por reacção com iodo, ainda que com baixo rendimento e ao fim de longos períodos reaccionais. O derivado sililado **266** foi convertido no álcool **272** (25%) ao fim de 96 horas (entrada 10) e o derivado sililado **271** originou o álcool **273** após 24 horas de reacção com 50% de rendimento (entrada 14).

**Tabela II.21 – Desprotecção regioselectiva de grupos sililo, por iodo em metanol.**



Entrada	Substrato	I <sub>2</sub>	Tempo (h)	Rendimento (%)
1		1 equiv.	24	73
2	<b>255</b>	2.5 equiv.	8	81
3			15	88
4			4.5	100
5			4.5	88
6			<b>257</b>	5 equiv.
7	<b>256</b>	5 equiv.	48	- <sup>a</sup>
8	<b>264</b>	5 equiv.	20	61 (+38% <b>264</b> )
9			26	86 (+12% <b>264</b> )
10	<b>266</b>	5 equiv.	96	25 (+72% <b>266</b> )
11	<b>265</b>	5 equiv.	48	- <sup>a</sup>
12	<b>269</b>	5 equiv.	1	51 (+ 28% <b>269</b> )
13			2	60 (+ 17% <b>269</b> )
14	<b>271</b>	5 equiv.	24	50 (+ 30% <b>271</b> )
15	<b>270</b>	5 equiv.	24	- <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Recuperou-se quantitativamente o glúcido inicial.

Esta observação é corroborada pelo estudo de Lipshutz *et al.* que propôs que a desprotecção de grupos sililo, TBDMS e TBDPS, por catálise de iodo à temperatura ambiente é controlada

cineticamente, promovendo a desprotecção mais rápida de TBDMS comparativamente à observada com TBDPS.<sup>127</sup>

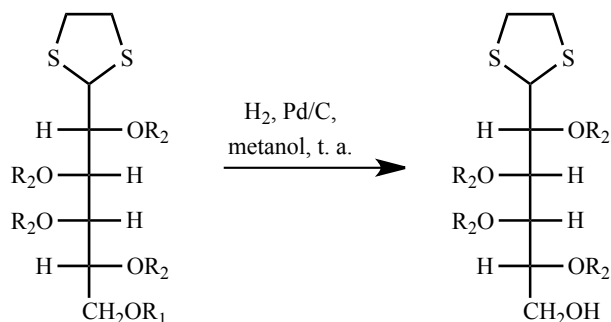
Os derivados benzilados de TBDMS (**269**) e TBDPS (**271**) reagiram mais rápido do que os derivados análogos de TBDMS e TBDPS acetilados e benzoíladados, sugerindo que este método de desprotecção será mais adequado para a desprotecção rápida de éteres silílicos em substratos benzilados. Por outro lado, o método estudado mostra-se conveniente para a desprotecção selectiva de éteres TBDMS em substratos acetilados e benzoíladados.

### II.5.5. Desprotecção selectiva de grupos sililo por hidrogenólise

Finalmente, procedeu-se ao estudo da desprotecção de grupos sililo por hidrogenólise com catálise de paládio. Este método está descrito na literatura como sendo suave e selectivo.<sup>128</sup> No início da década passada, Sajiki e Hirota descreveram a clivagem simultânea de éteres silílicos e éteres benzílicos por hidrogenólise com catálise de paládio.<sup>129</sup> Mais tarde, os mesmos autores propuseram o método de hidrogenação como um método suave para a desprotecção de éteres silílicos e mostraram que a selectividade do método pode ser determinada em função do solvente utilizado.<sup>130</sup> Usando metanol como solvente, os autores propuseram a desprotecção selectiva de grupos TBDMS e TES relativamente aos grupos TPDPS e TIPS.<sup>130</sup>

Os substratos em estudo foram submetidos a condições de hidrogenação com catálise de 0.1 equivalentes de paládio 10% (m/m) em carvão activo. Apesar de esperarmos, de acordo com a literatura, selectividade de desprotecção de grupos TBDMS, este resultado só foi observado na desprotecção do derivado acetilado **255** (entradas 1 e 2, Tabela II.22). Nas mesmas condições reaccionais, os derivados benzoíladado e benzilado de TBDMS, **264** e **269**, não reagiram, tendo sido recuperados quantitativamente após 72 horas e 24 horas de reacção, respectivamente (entradas 5 e 8, Tabela II.22). Deste modo, o método de hidrogenação mostrou não só elevada selectividade relativamente ao grupo TBDMS, como descrito por Sajiki e Hirota *et al.*,<sup>130a</sup> como também aos grupos acetato, enquanto grupo protector dos hidroxilos secundários. Esta observação experimental sugere que a reacção de hidrogenólise é controlada pelo efeito estereoquímico. Neste sentido, a elevada selectividade da reacção poderia ser justificada pelo impedimento estereoquímico provocado pelos grupos volumosos benzoílo e benzilo. Rokach *et al.*, descreveu resultados similares na reacção de desprotecção de um síntão equivalente de prostaglandinas bicíclicas, Esquema II.36.<sup>128</sup>

**Tabela II.22 – Desprotecção regioselectiva de grupos sililo, por hidrogenólise com catálise de paládio (0.1 equiv.) em carvão activo.**



**255**, R<sub>1</sub> = TBDMS; R<sub>2</sub> = Ac

**257**, R<sub>1</sub> = TBDPS; R<sub>2</sub> = Ac

**256**, R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = Ac

**264**, R<sub>1</sub> = TBDMS; R<sub>2</sub> = Bz

**266**, R<sub>1</sub> = TBDPS; R<sub>2</sub> = Bz

**265**, R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = Bz

**269**, R<sub>1</sub> = TBDMS; R<sub>2</sub> = Bn

**271**, R<sub>1</sub> = TBDPS; R<sub>2</sub> = Bn

**270**, R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = Bn

**258**, R<sub>2</sub> = Ac

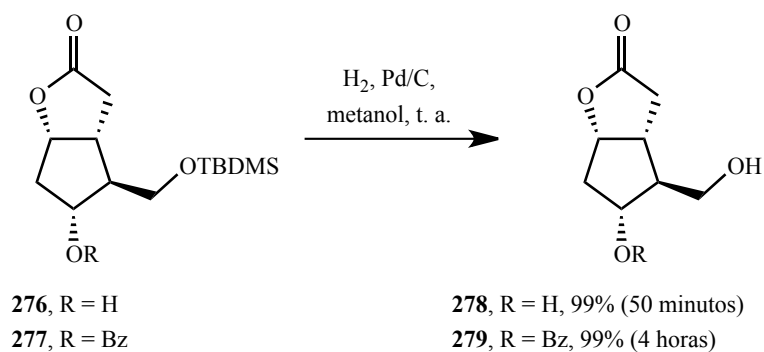
**272**, R<sub>2</sub> = Bz

**273**, R<sub>2</sub> = Bn

Entrada	Substrato	Tempo (h)	Rendimento (%)
1		24	82
2	<b>255</b>	17	78 (+ 19% <b>255</b> )
3	<b>257</b>	72	- <sup>a</sup>
4	<b>256</b>	96	- <sup>a</sup>
5	<b>264</b>	72	- <sup>a</sup>
6	<b>266</b>	72	- <sup>a</sup>
7	<b>265</b>	96	- <sup>a</sup>
8	<b>269</b>	24	- <sup>a</sup>
9	<b>271</b>	24	- <sup>a</sup>
10	<b>270</b>	48	- <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Recuperou-se quantitativamente o glúcido inicial.

Os resultados obtidos pelos três métodos de desprotecção regioselectiva de grupos sililo estão sistematizados na Tabela II.23, por forma a proporcionar uma leitura global da eficácia dos métodos aplicados relativamente aos substratos estudados.



**Esquema II.36 – Efeito estereoquímico na velocidade de desprotecção regioselectiva de grupo TBDMS por hidrogenólise com catálise de paládio em carvão activo.<sup>128</sup>**

Uma leitura global da Tabela II.23 permite relacionar a eficácia dos métodos de desprotecção aplicados, em função dos grupos protectores dos hidroxilos secundários dos substratos estudados.

A desprotecção de grupos sililo quando os hidroxilos secundários são protegidos por grupos acetato é mais eficaz com 5 equiv. de iodo em metanol, sendo também possível por hidrogenólise com tempos de reacção mais longos. Porém, a desprotecção do grupo TBDPS do derivado acetilado **257** só foi possível pelo uso de 1 equiv. de TBAF, com rendimento de 46%.

Os substratos benzoíladados reagiram em condições de desprotecção com catálise de TBAF e de iodo, mas não por hidrogenólise. O derivado benzoíladado protegido por grupo TBDPS, **266**, deu origem ao álcool pretendido com rendimentos reduzidos usando ambos os métodos (38% e 25%, respectivamente). Por outro lado, o derivado TBDMS, **264**, foi desprotegido com 86% de rendimento por catálise de iodo em metanol, enquanto que com TBAF o rendimento foi inferior (48%).

Regra geral, a desprotecção de grupos sililo por catálise de TBAF em THF na presença de grupos éster conduziu à migração de grupos éster, promovendo baixos rendimentos de desprotecção. Por outro lado, este método de desprotecção mostrou-se altamente eficaz na desprotecção de grupos sililo em substratos benzilados, com conversão de 99% do derivado de TBDPS **271** ao fim de 5 horas de reacção e 73% no derivado de TBDMS **269** ao fim de 1 hora.

Deste modo, a utilização de grupos TBDMS apresenta-se como mais conveniente em estratégias de protecção/desprotecção quando se utilizam grupos éster (acetilo ou benzoílo) na protecção selectiva dos hidroxilos secundários. Por outro lado, o grupo TBDPS é mais conveniente quando os grupos hidroxilos secundários são protegidos sob a forma de éter benzílico, que não sofrem migração na presença de iões fluoreto.

A desprotecção selectiva de TBDMS por hidrogenólise poderá constituir um método interessante em estratégias de síntese de oligossacáridos, na medida em que, poderá ocorrer selectivamente em glicósidos protegidos por grupos acetilo.

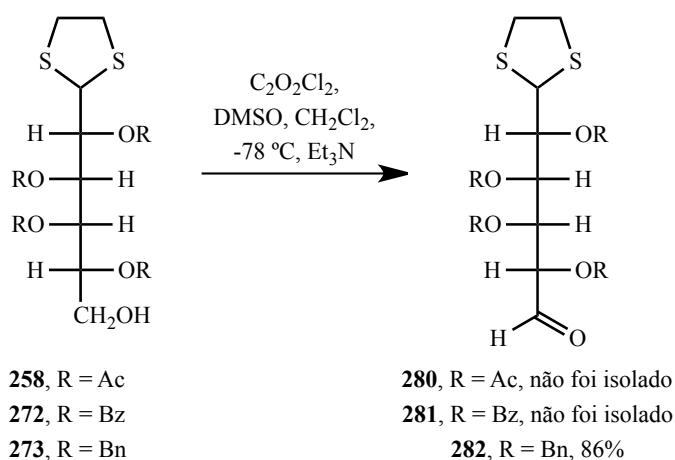
Tabela II.23 – Síntese de resultados obtidos por desprotecção de grupos sililo.

Substrato	Método de desprotecção									
	TBAF	Tempo (h)	Rendimento (%)	I <sub>2</sub>	Tempo (h)	Rendimento (%)	Pd/C	Tempo (h)	Rendimento (%)	
<b>255</b>	1 equiv.	1	55	1 equiv.	24	73				
	2 equiv.		34	2.5 equiv.	8	81		24	82	
				5 equiv.	15	88	0.1 equiv.	17	78 (+ 19% <b>255</b> )	
				10 equiv.	4.5	100				
				4.5	88					
<b>257</b>	1 equiv.	3	27	5 equiv.	48	- <sup>a</sup>	0.1 equiv.	72	- <sup>a</sup>	
<b>256</b>	1 equiv.	72	- <sup>a</sup>	5 equiv.	48	- <sup>a</sup>	0.1 equiv.	96	- <sup>a</sup>	
<b>264</b>	1 equiv.	1	48	5 equiv.	20	61 (+38% <b>264</b> )	0.1 equiv.	72	- <sup>a</sup>	
<b>266</b>	1 equiv.	2	38	5 equiv.	26	86 (+12% <b>264</b> )	0.1 equiv.	72	- <sup>a</sup>	
<b>265</b>	1 equiv.	72	- <sup>a</sup>	5 equiv.	48	- <sup>a</sup>	0.1 equiv.	96	- <sup>a</sup>	
<b>269</b>	1 equiv.	1	73	5 equiv.	1	51 (+ 28% <b>269</b> )	0.1 equiv.	24	- <sup>a</sup>	
<b>271</b>	1 equiv.	5	99	5 equiv.	2	60 (+ 17% <b>269</b> )	0.1 equiv.	24	- <sup>a</sup>	
<b>270</b>	1 equiv.	24	- <sup>a</sup>	5 equiv.	24	50 (+ 30% <b>271</b> )	0.1 equiv.	48	- <sup>a</sup>	

<sup>a</sup> Recuperou-se quantitativamente o glúcido inicial.

## II.5.6. Oxidação de álcool primário a aldeído

Após a desprotecção selectiva do hidroxilo primário procedeu-se à sua oxidação a aldeído, Esquema II.37, pelo método de Swern. Apesar do método ter promovido, em todos os casos testados, o consumo total do álcool (monitorizado por CCF), apenas o aldeído benzilado **282** foi isolado com sucesso, após purificação por cromatografia em coluna *flash*. Os aldeídos **280** e **281** mostraram-se instáveis à temperatura ambiente (a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  visualizou-se, por CCF, a conversão total do álcool inicial num produto de  $R_f$  superior, mas à medida que a temperatura da reacção evoluiu até à temperatura ambiente, verificou-se a formação de vários produtos com  $R_f$  inferior, promovendo arrastamento na sílica). A tentativa de purificação destes produtos não foi bem sucedida, não tendo sido possível isolar os aldeídos **280** e **281**.



### Esquema II.37 – Oxidação de Swern de álcoois primários a aldeídos.

O aldeído benzilado **282** mostrou-se estável à temperatura ambiente e durante o processo de purificação, tendo sido isolado com rendimento elevado (86%) na forma de um óleo incolor. A sua estrutura foi confirmada por  $^1\text{H}$ -RMN, Figura II.35, e  $^{13}\text{C}$ -RMN, Figura II.36. No espectro de  $^1\text{H}$ -RMN é bem evidente o sinal relativo ao protão do grupo funcional aldeído, um singuleto com desvio químico a  $\delta 9.72$  ppm. Da mesma forma, o sinal relativo ao carbono do aldeído é facilmente detectado no espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN, a  $\delta 201.5$  ppm. Devido à sobreposição dos sinais relativos aos prótons  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_4$  e  $\text{H}_5$ , a sua atribuição foi efectuada a partir da análise do espectro de COSY, Figura II.37, e de HMQC, Figura II.38.

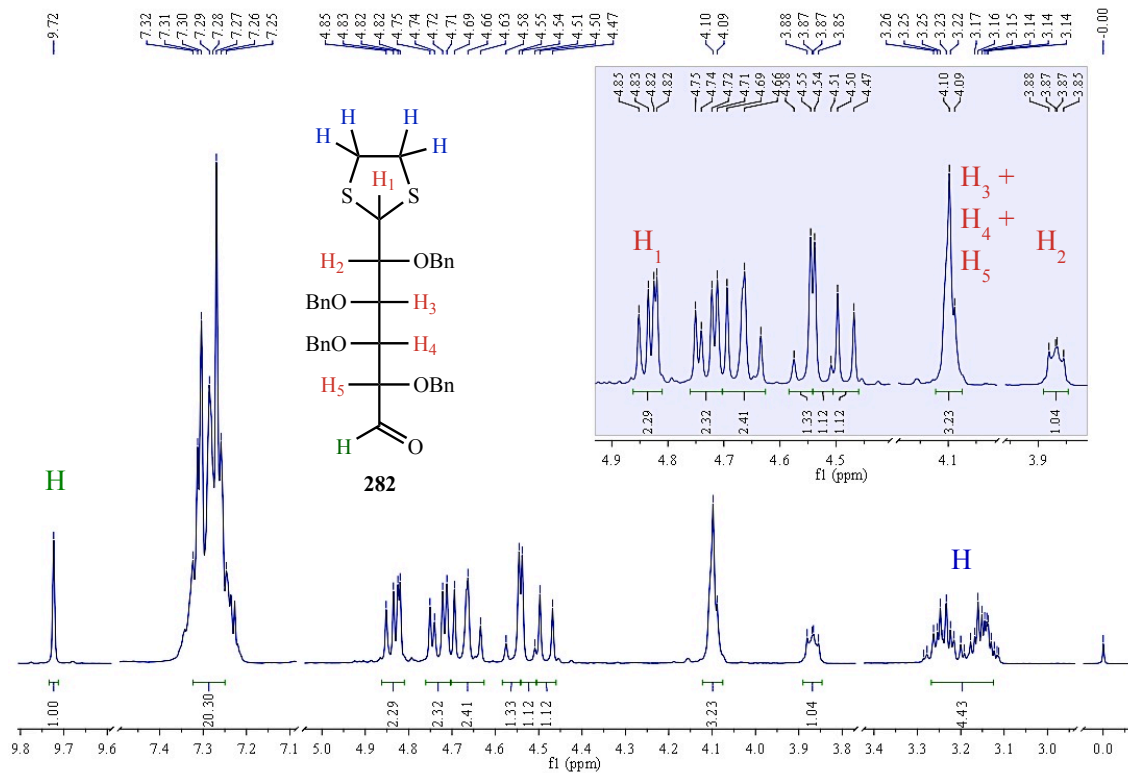


Figura II.35 – Espectro de  $^1\text{H-RMN}$  de **282**. Detalhe de expansão entre  $\delta$  3.80 e  $\delta$  4.90 ppm.

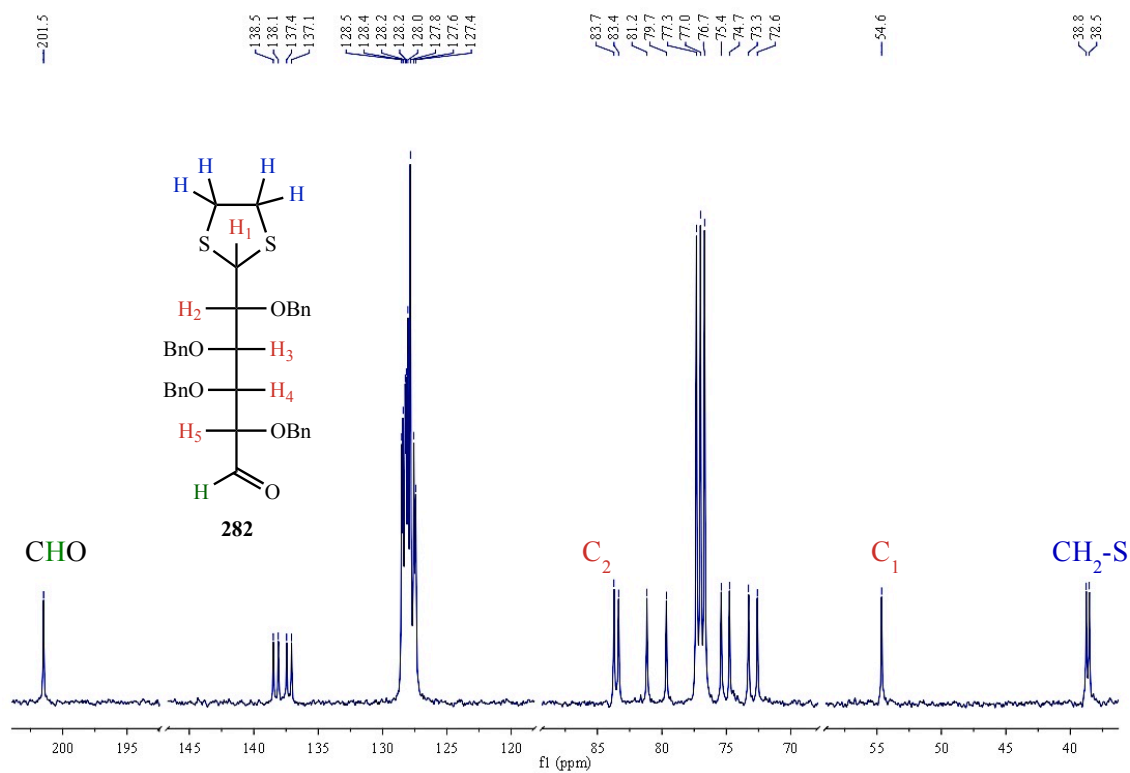


Figura II.36 – Espectro de  $^{13}\text{C-RMN}$  de **282**.

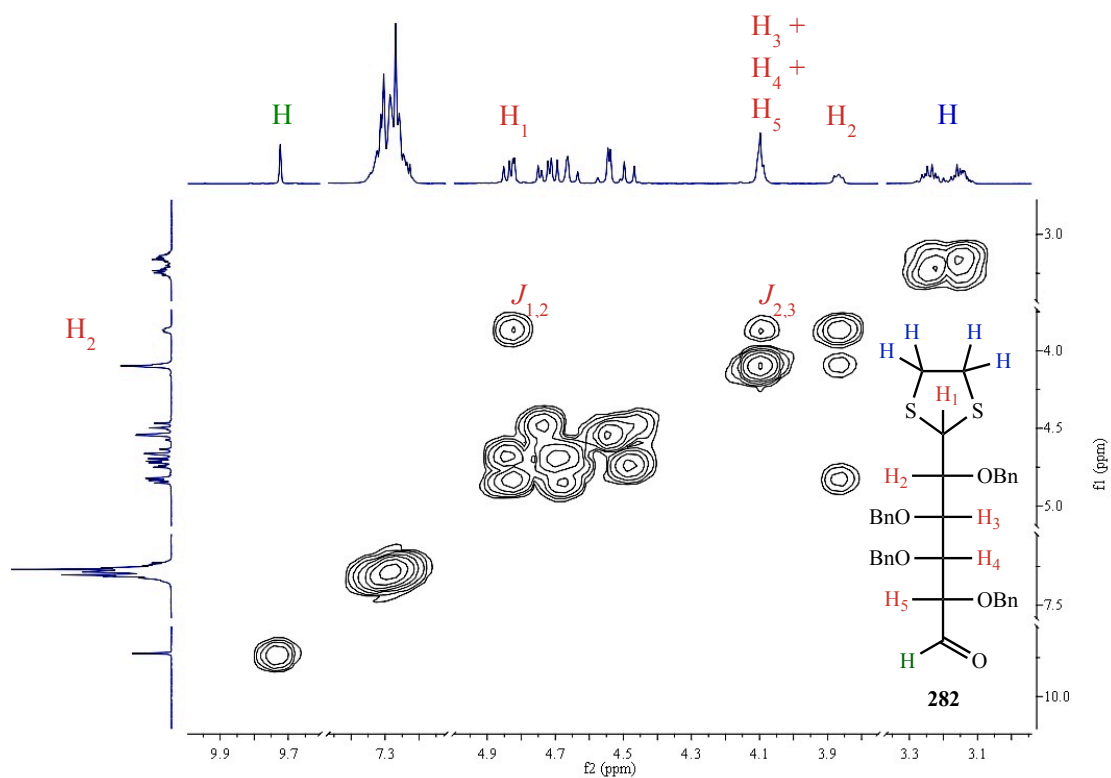


Figura II.37 – Espectro de COSY de 282.

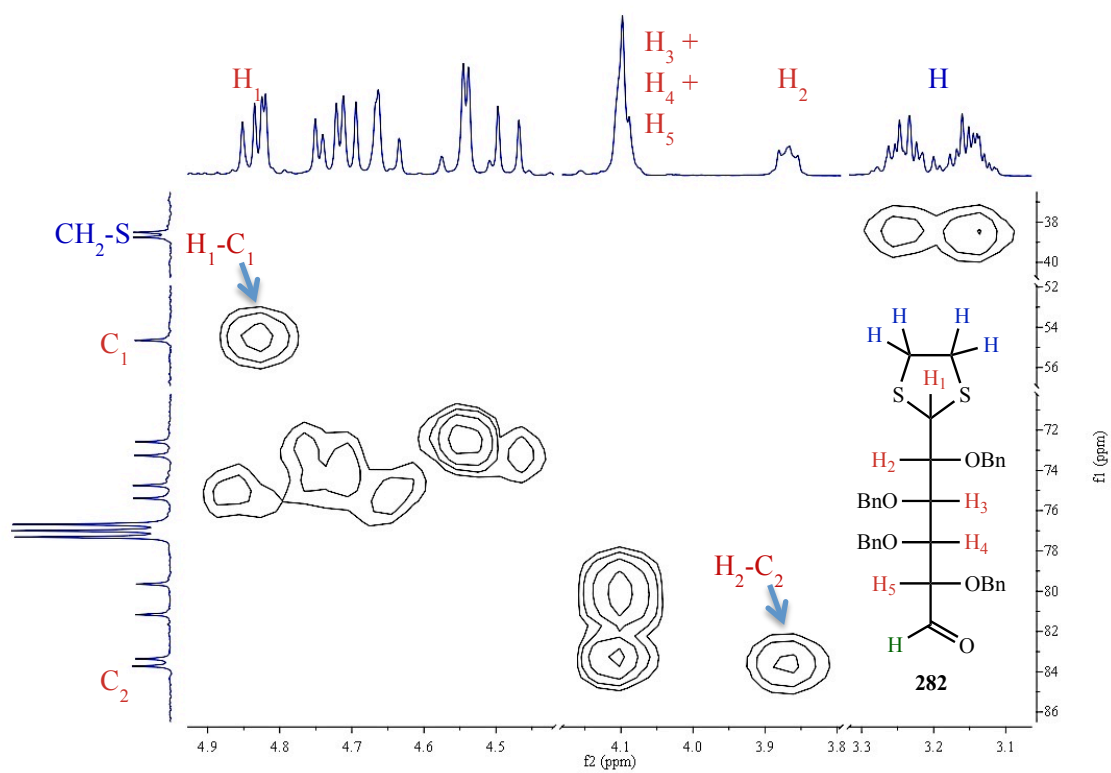


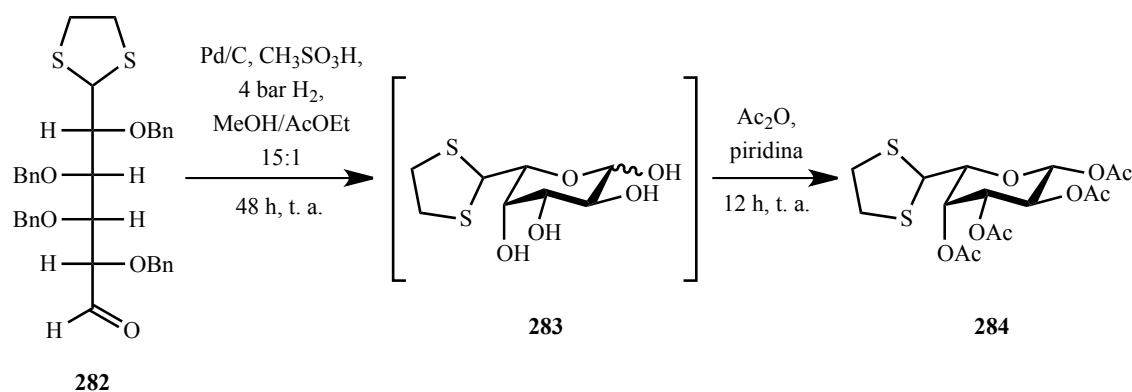
Figura II.38 – Detalhe do espectro de HMQC de 282.

A partir do espectro de HMQC é possível atribuir o sinal relativo ao próton  $H_1$  e ao carbono  $C_1$ , uma vez que o carbono  $C_1$  apresenta desvio químico para campo mais alto ( $\delta$  54.6 ppm). O próton  $H_1$  apresenta correlação, no espectro de COSY, com  $H_2$  que, por sua vez, correlaciona com  $H_3$ . Por atribuição do sinal relativo ao próton  $H_2$ , torna-se possível atribuir o sinal do carbono  $C_2$ , através do espectro de HMQC. Os sinais relativos aos restantes prótons  $H_3$ ,  $H_4$  e  $H_5$  estão sobrepostos num multiplete a  $\delta$  4.10–4.09 ppm que apresenta correlação com os sinais a  $\delta$  83.4,  $\delta$  81.2 e  $\delta$  79.7 ppm, do espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN.

### II.5.7. Ciclização de L-fucopiranosose

Finalmente, procedeu-se à desprotecção dos éteres benzílicos do aldeído **282**, por forma a permitir a ciclização da estrutura de L-fucose na forma de L-fucopiranosose.

A desprotecção dos grupos benzilo de **282** foi realizada por meio de hidrogenação catalítica com paládio sobre carvão activo. A reacção foi testada, sem sucesso, em vários sistemas de solvente: etanol, etanol:AcOEt 10:1, metanol, AcOEt:THF 10:1, AcOEt:THF:H<sub>2</sub>O 10:1:1. Por forma a promover a catálise ácida do processo de hidrogenólise dos éteres benzílicos, utilizou-se ácido metanossulfónico tendo-se assim obtido, após 48 horas de reacção, o produto **283**. Este derivado foi acetilado, sem purificação prévia, para originar o análogo de L-fucose acetilado **284** (82%), Esquema II.38, como produto maioritário de reacção, na forma de anómero  $\beta$ , não tendo sido isolados e caracterizados os produtos minoritários de reacção.



**Esquema II.38 – Desprotecção selectiva de éteres benzílicos por hidrogenação catalítica com catálise de ácido metanossulfónico, seguida de acetilação, na síntese do derivado de L-fucopiranosose 284.**

A estrutura do análogo de L-fucopiranosose **284** foi determinada a partir dos espectros de  $^1\text{H}$ -RMN, Figura II.39, e  $^{13}\text{C}$ -RMN, Figura II.40. A atribuição dos sinais relativos aos prótons da piranosose foi efectuada a partir da identificação do próton anomérico,  $H_1$ . O sinal do próton

anomérico apresenta um desvio químico para campo mais baixo ( $\delta$  5.69 ppm) com constante de acoplamento com o próton  $H_2$  da hexose de  $J_{1,2} = 8.4$  Hz. Uma vez que o próton de  $H_2$  está em posição axial na hexose, a constante de acoplamento  $J_{1,2}$  sugere uma relação *trans* entre os dois prótons, pelo que a piranose deverá corresponder ao anômero  $\beta$ . Por sua vez, o sinal relativo ao próton  $H_2$  ( $\delta$  5.31 ppm) apresenta uma multiplicidade de duplo duplete com duas constantes de acoplamento elevadas, relativas à relação *trans* com o próton  $H_1$ ,  $J_{1,2} = 8.4$  Hz, e com o próton  $H_3$ ,  $J_{2,3} = 10.4$  Hz. O sinal do próton  $H_3$  ( $\delta$  5.09 ppm) apresenta multiplicidade de duplo duplete, resultante das constantes de acoplamento vicinais com o próton  $H_2$ ,  $J_{2,3} = 10.4$  Hz, e  $H_4$ ,  $J_{3,4} = 3.4$  Hz. A constante de acoplamento entre os prótons  $H_3$  e  $H_4$ ,  $J_{3,4} = 3.4$  Hz, é concordante com a relação *cis* entre os dois prótons na estrutura da piranose. O próton  $H_4$  ( $\delta$  5.67 ppm) apresenta multiplicidade de duplete com constante de acoplamento  $J_{3,4} = 3.4$  Hz. O acentuado desvio químico é concordante com a posição equatorial do próton, devido ao efeito anisotrópico. Não foi determinada, por  $^1\text{H-RMN}$ , a constante de acoplamento vicinal entre os prótons  $H_4$  e  $H_5$ , o que poderá dever-se à conformação da hexose, provocada pelo grupo ditioacetal. No entanto, este acoplamento é visível no espectro COSY, Figura II.41.

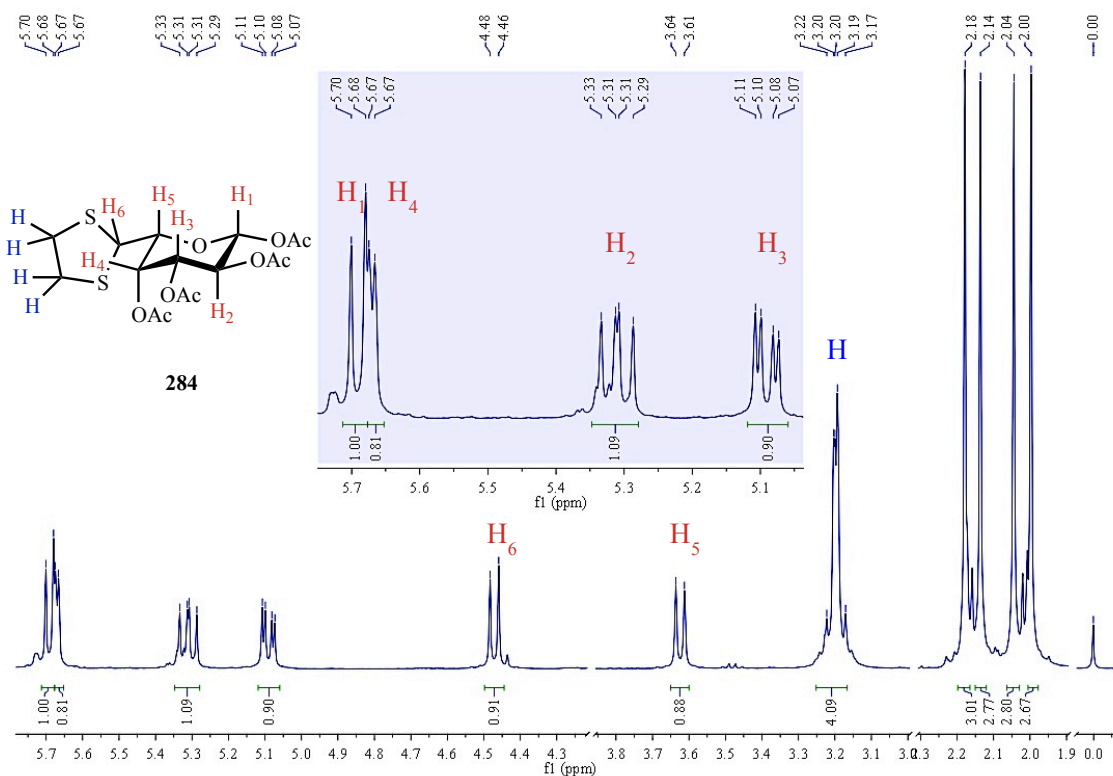


Figura II.39 – Espectro de  $^1\text{H-RMN}$  de 284. Detalhe de expansão entre  $\delta$  5.05 e  $\delta$  5.75 ppm.

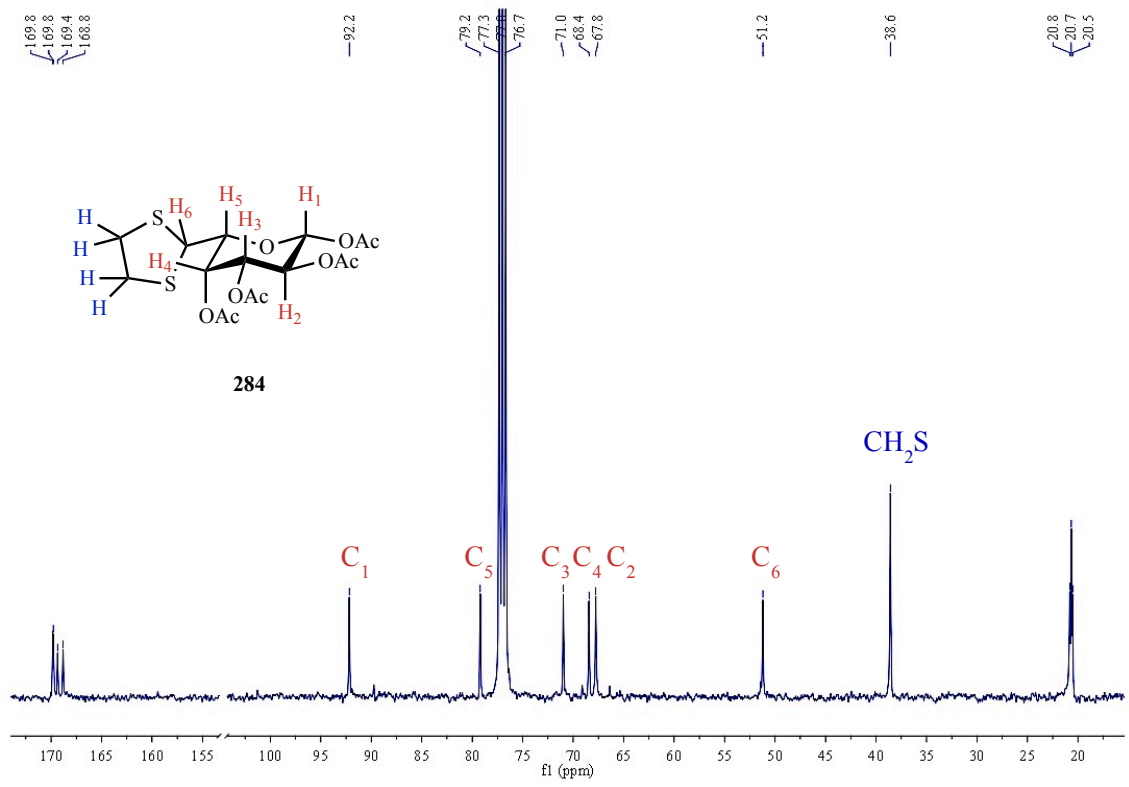


Figura II.40 – Espectro de <sup>13</sup>C-RMN de 284.

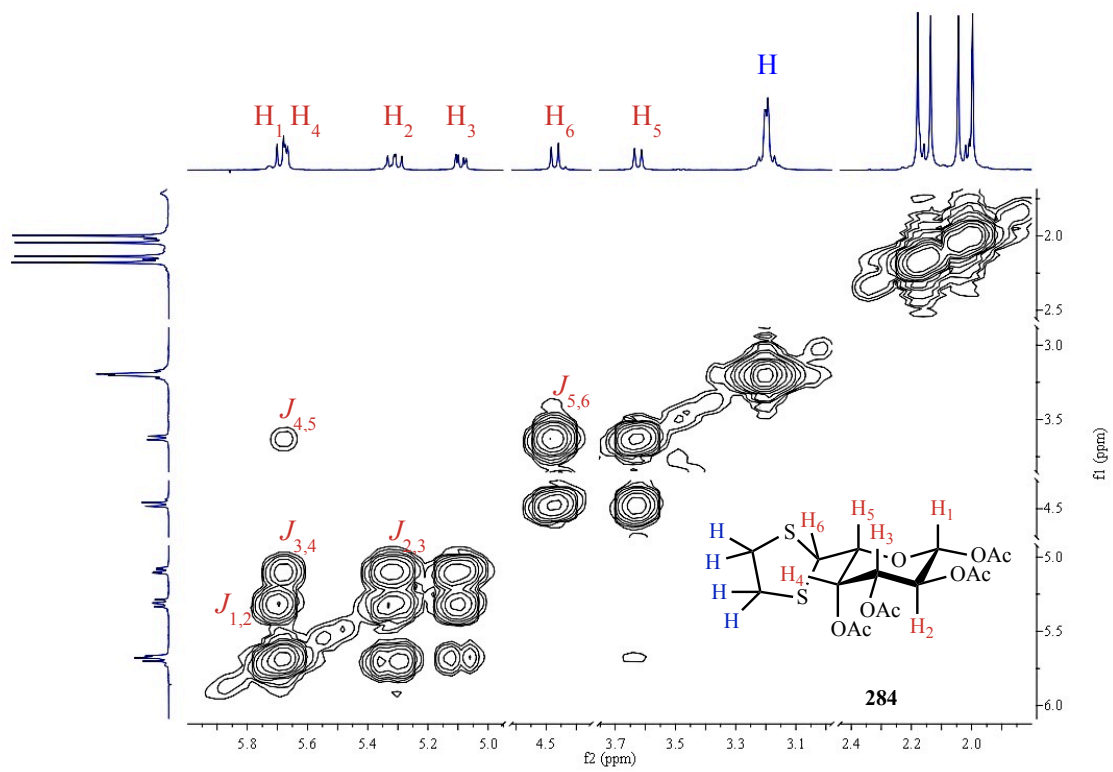


Figura II.41 – Espectro de COSY de 284.

A atribuição dos sinais relativos aos prótons  $H_5$  e  $H_6$  pode ser efectuada por análise do espectro de HMQC, Figura II.42. O carbono  $C_6$  apresenta desvio químico para campo alto ( $\delta$  51.2 ppm) devido ao efeito de blindagem dos átomos de enxofre. Por análise do espectro de HMQC verifica-se que  $C_6$  apresenta correlação com um sinal duplete a desvio químico  $\delta$  4.47 ppm. A multiplicidade do sinal resulta da constante de acoplamento com o próton  $H_5$ ,  $J_{5,6} = 9.5$  Hz, que surge a  $\delta$  3.62 ppm. Os quatro prótons relativos ao anel ditioacetal apresentam um sinal com multiplicidade de multipletto a  $\delta$  3.20 ppm. Por último, o espectro de  $^1H$ -RMN apresenta ainda quatro singletos ( $\delta$  2.18,  $\delta$  2.14,  $\delta$  2.04 e  $\delta$  2.00 ppm), com integração relativa a 3 prótons, relativos aos prótons dos quatro grupos acetilo.

As constantes de acoplamento vicinais foram determinadas a partir da análise do espectro de COSY, Figura II.41, onde se podem detectar os acoplamentos vicinais entre os prótons da hexose. A atribuição dos prótons da estrutura de **284**, permite, por análise do espectro de HMQC, confirmar a atribuição dos sinais do espectro de  $^{13}C$ -RMN. Assim, é possível atribuir os sinais de  $^{13}C$ -RMN aos carbonos da piranose:  $\delta$  92.2 ( $C_1$ ),  $\delta$  79.2 ( $C_5$ ),  $\delta$  71.0 ( $C_3$ ),  $\delta$  68.4 ( $C_4$ ),  $\delta$  67.8 ( $C_2$ ) e  $\delta$  51.2 ( $C_6$ ) ppm.

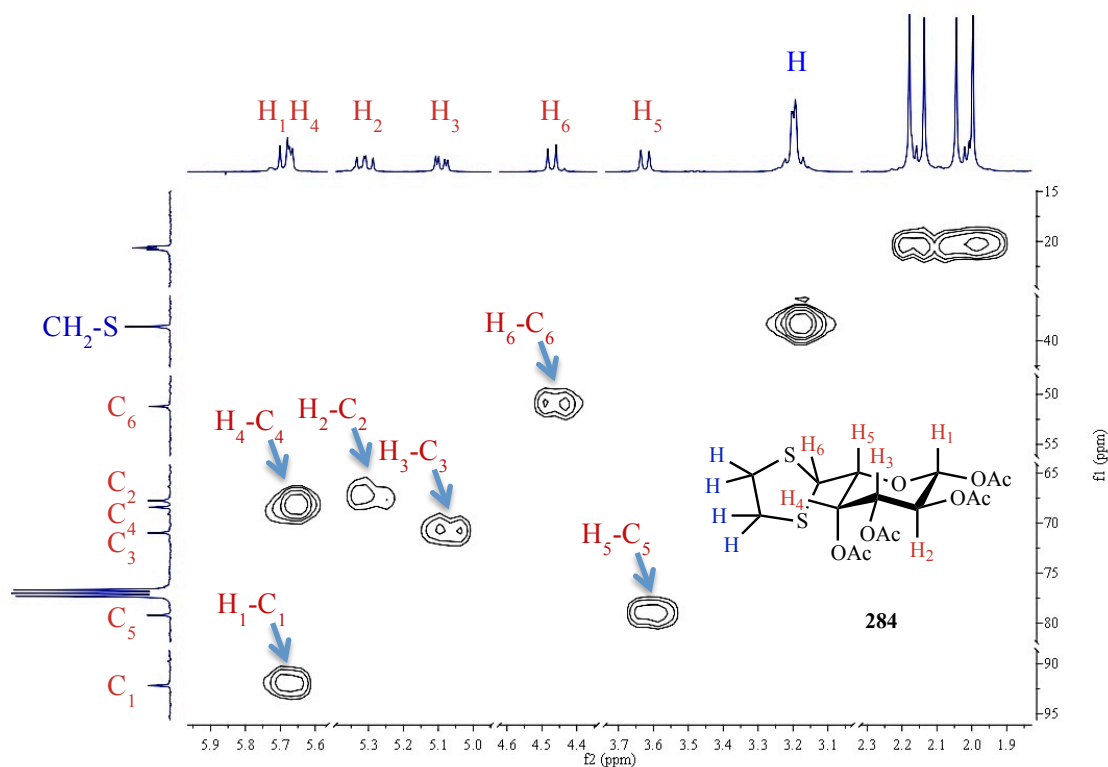
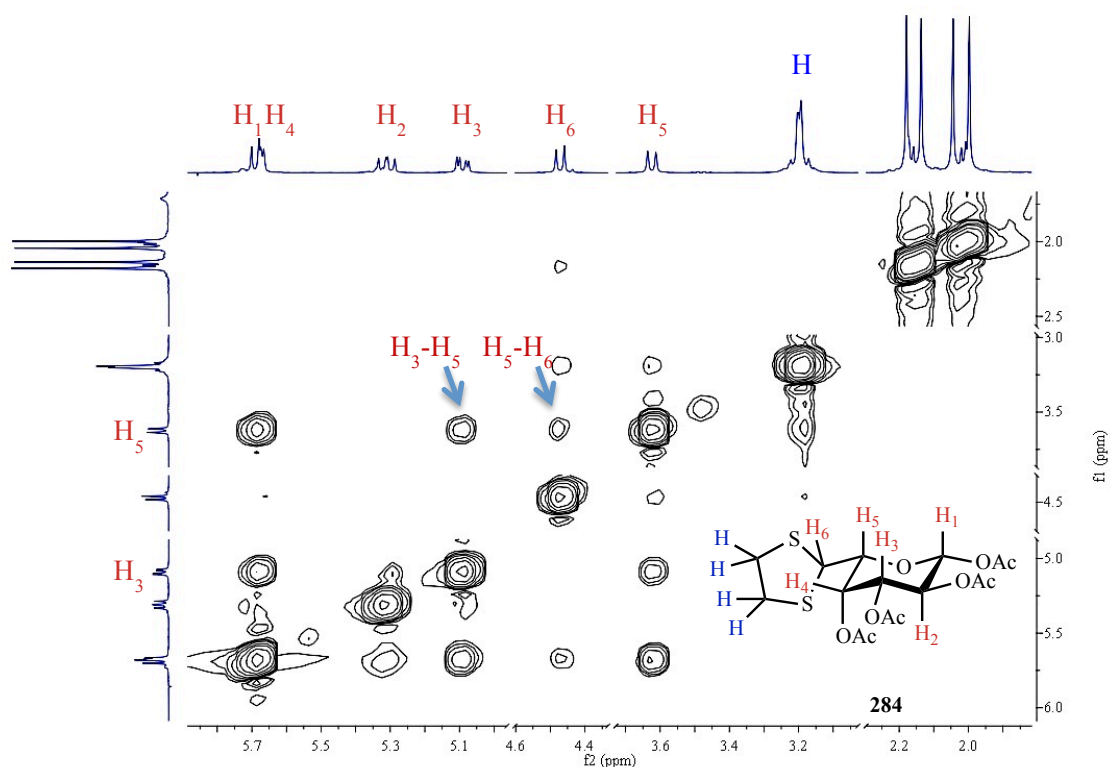


Figura II.42 – Espectro de HMQC de **284**.

A análise do espectro de NOESY de **284**, Figura II.43, permite corroborar a estrutura determinada pelas experiências anteriores, uma vez que são detectadas relações espaciais entre os prótons H<sub>3</sub> e H<sub>5</sub>, apontando para que estes prótons se encontrem posicionados na mesma face do anel heterocíclico da hexose. Por outro lado, não se observam correlações espaciais entre o próton H<sub>2</sub> e os prótons H<sub>1</sub> e H<sub>3</sub>, sugerindo que o próton H<sub>2</sub> está posicionado na face do anel heterocíclico oposta à dos prótons H<sub>1</sub> e H<sub>3</sub> (e, conseqüentemente, de H<sub>5</sub>). Devido ao facto de o próton H<sub>1</sub> e H<sub>4</sub> se encontrarem sobrepostos no espectro de <sup>1</sup>H-RMN, não é possível concluir quanto a correlações espaciais destes prótons, Figura II.43.

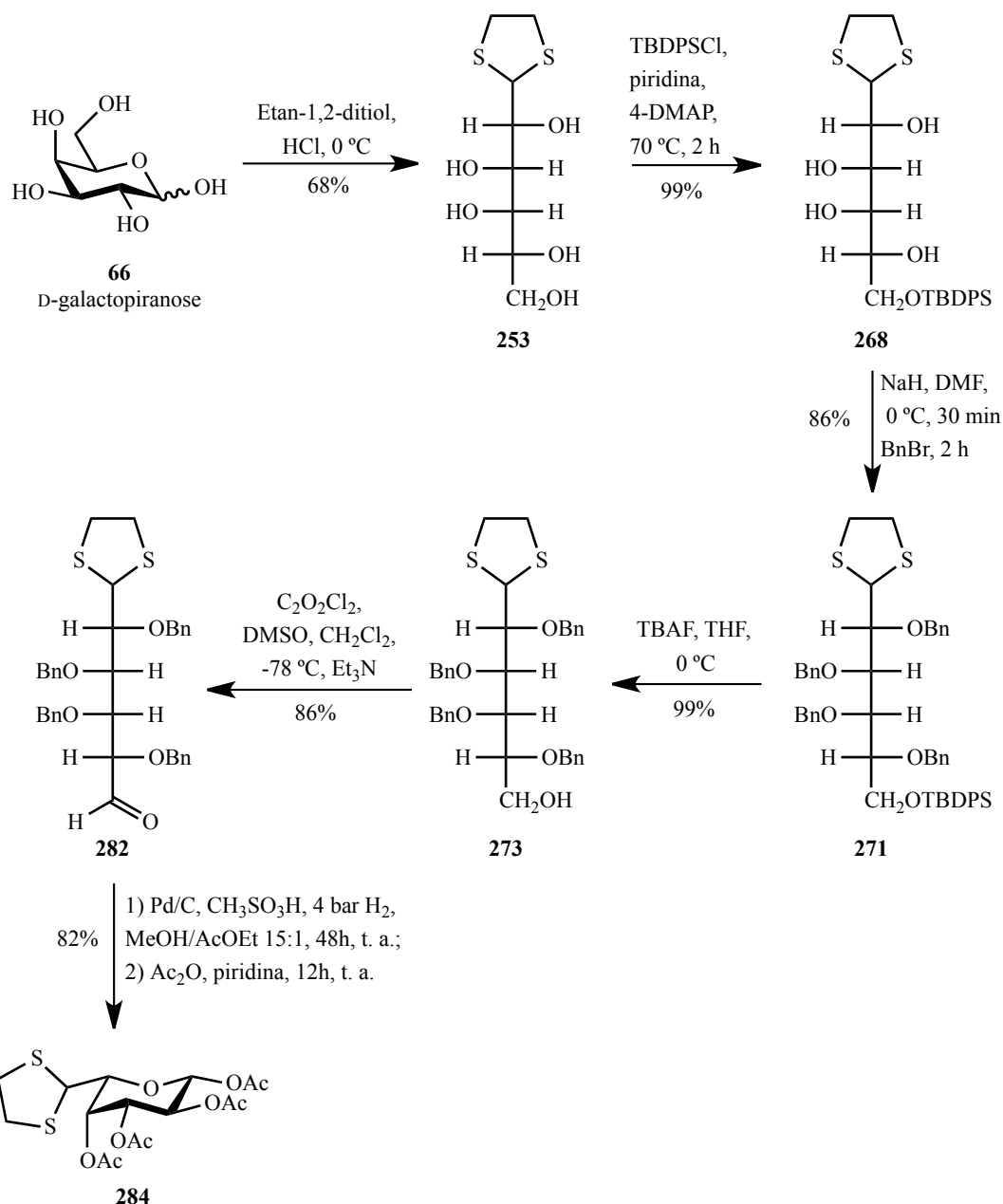


**Figura II.43 – Espectro de NOESY de 284.**

A síntese do análogo de L-fucopiranosose **284** foi efectuada a partir de D-(+)-galactose em seis passos reaccionais, de acordo com o Esquema II.39, com um rendimento global de 40%. Este procedimento apresenta várias vantagens relativamente aos métodos descritos na literatura: é utilizada uma estratégia de protecção/desprotecção ortogonal que recorre a grupos protectores comuns na química de glúcidos; todos os passos sintéticos aplicados recorrem a reacções quimiosselectivas, evitando a formação de produtos secundários e contribuindo, deste modo, para um rendimento global elevado; apesar de o passo limitante do rendimento global de reacção consistir na protecção da aldose por etan-1,2-ditioacetal, o procedimento descrito apresenta vantagens relativamente ao método comum de protecção com etanotiol, devido à elevada

toxicidade e volatilidade deste reagente; a estratégia descrita utiliza intermediários estáveis à temperatura ambiente e à purificação em sílica gel.

Por outro lado, os passos de purificação por cromatografia dos intermediários **268** e **273** podem ser evitados. Com efeito, o composto **268** pode ser obtido por cristalização em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /hexano. O composto **273** é obtido por reacção de desprotecção de TBDPS com um rendimento de 99% e um grau de pureza elevado, após tratamento, e pode ser usado na reacção seguinte (oxidação de Swern) sem necessidade de proceder à sua purificação.



**Esquema II.39** – Esquema global de síntese de análogo de L-fucopirranose **284**, a partir de D-galactopirranose (**66**), com rendimento global de 40%.

O produto final **284** possui um grupo aldeído protegido sob a forma de ditioacetal, constituindo um sintão equivalente de análogos de L-fucopiranosose derivatizados no carbono C<sub>6</sub> da hexose. Os grupos ditioacetal são intermediários versáteis na síntese e interconversão do grupo carbonilo. Estes grupos funcionais são frequentemente utilizados na redução de grupo carbonilo a grupo metilo, e na alteração da reactividade de aldeídos electrofilicos em intermediários ditioacetais com carácter nucleofílico, úteis na formação de ligações C-C.<sup>131</sup> A remoção de grupos ditioacetal pode ser efectuada por recurso a inúmeros sais de metais pesados e reagentes oxidantes, especialmente *N*-halosuccinimidas.<sup>131-132</sup> Porém, têm sido descritos recentemente métodos mais suaves para a desprotecção de grupos ditioacetal, reduzindo a estequiometria de agentes oxidantes tóxicos para quantidades catalíticas, e utilizando sistemas de catálise heterogénea em meio aquoso ou na ausência de solvente.<sup>132-133</sup>

Esta estratégia de síntese permitirá, em futuros estudos, a síntese de derivados sintéticos de L-fucopiranosose com potencial aplicação enquanto sondas ou na síntese de novos fármacos com potencial aplicação em células cancerígenas.

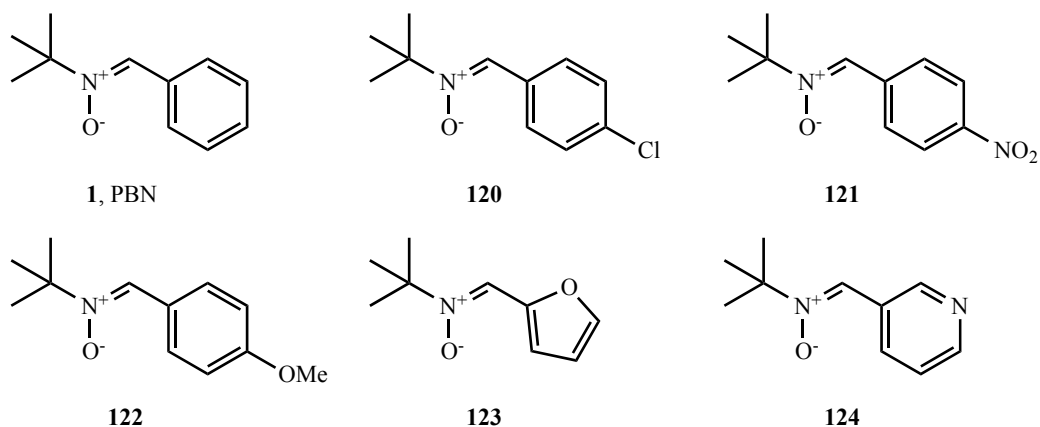
### **III. Conclusões**



Durante as duas últimas décadas foi empregue um grande esforço no desenvolvimento de metodologias mais eficientes e sustentáveis, com vista à redução do impacto ambiental e económico da síntese orgânica. Neste contexto, o químico orgânico no Século XXI é desafiado a utilizar matérias primas renováveis, fontes de energia mais eficientes, a racionalizar o consumo de reagentes e solventes e a procurar métodos que permitam rendimentos químicos e estereoquímicos elevados.

O presente trabalho visou o desenvolvimento de metodologias sustentáveis e selectivas na síntese de moléculas com potencial actividade biológica e/ou com potencial utilidade à sociedade, fazendo uso de glúcidos enquanto matéria prima. Utilizando a irradiação de microondas como fonte de aquecimento e desenvolvendo metodologias de síntese na ausência de solvente, pretendeu-se cumprir os princípios da química verde, na procura de reacções químicas mais seguras e eficientes.

Foi desenvolvido um protocolo de irradiação de microondas na ausência de solvente para a síntese de *N*-metil e *N*-*terc*-butilnitronas, constituindo uma alternativa rápida, sustentável e conveniente às metodologias descritas na literatura. Este método permite a redução substantiva dos tempos de reacção (2 a 5 minutos de irradiação) e é mais económico que os descritos na literatura, pois não requer a utilização de excesso de *N*-alquil-hidroxilaminas. Esta metodologia permitiu a síntese rápida e eficiente de *N*-*terc*-butilnitronas, Figura III.1, moléculas com elevado interesse na indústria farmacêutica, devido às suas propriedades neuroprotectoras.

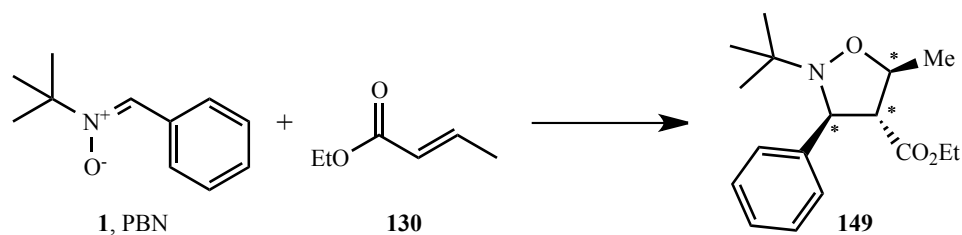


**Figura III.1 – *N*-*terc*-butilnitronas sintetizadas por irradiação de microondas e na ausência de solvente.**

Após a síntese de nitronas, prosseguiu-se com a cicloadição 1,3-dipolar a *trans*-crotonato de etilo (**130**), por irradiação de microondas e na ausência de solvente. As nitronas conjugadas são dipolos particularmente pouco reactivos requerendo, regra geral, condições drásticas de temperatura e pressão na síntese de isoxazolidinas. O método desenvolvido permitiu reduzir o

tempo de reacção de 42 horas em refluxo de tolueno (entrada 1, Tabela III.1) para apenas 30 minutos de reacção com rendimentos de conversão superiores (entrada 2, Tabela III.1).

**Tabela III.1 – Comparação entre método de cicloadição 1,3-dipolar de *C*-fenil-*N*-*tert*-butilnitrona (1, PBN) e *trans*-crotonato de etilo (130) por refluxo de tolueno e por irradiação de microondas na ausência de solvente.**



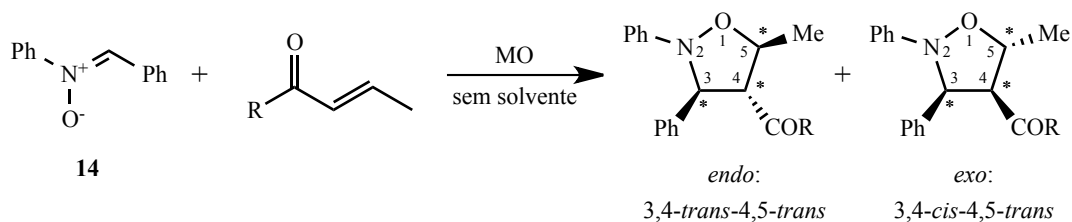
Entrada	Método	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	Tolueno (refluxo)	42	66
2	MO (300W), sem solvente	0.5	75

A cicloadição 1,3-dipolar de nitronas a **130** foi regioselectiva, tendo-se observado endosselectividade pronunciada na cicloadição de *C,N*-diarilnitronas. A cicloadição de *C,N*-difetilnitrona (**14**) a **130** conduziu à síntese de quatro estereoisómeros (dois estereoisómeros maioritários *endo* e dois estereoisómeros minoritários *exo*), numa proporção *endo/exo* de 89:11 (entrada 1, Tabela III.2).

No sentido de se promover estereosselectividade nos produtos de cicloadição, foram aplicados derivados de xilopiranosose, **173α** e **173β**, enquanto auxiliares quirais na cicloadição de **14** a derivados de crotonilo. Os auxiliares quirais estudados reagiram com a nitrona **14** com rendimentos elevados (85 e 90%) em apenas 30 minutos de irradiação. Verificou-se que a orientação do grupo crotonilo na posição anomérica do glúcido é determinante para o efeito de indução assimétrica na estereoquímica dos produtos de cicloadição. Enquanto o anómero **173β** não promoveu estereosselectividade por comparação à cicloadição com **130** (entrada 2, Tabela III.2), o anómero **173α** promoveu elevada estereosselectividade nos cicloadductos (entrada 3, Tabela III.2).

Numa perspectiva futura, a estereosselectividade facial obtida na cicloadição de *C,N*-difetilnitrona a *trans*-crotonato de  $\alpha$ -xilopiranosilo (**173α**), poderá ser melhorada pela síntese de derivados de  $\alpha$ -xilopiranosilo com grupos substituintes mais volumosos nos hidroxilos secundários, tais como o grupo *tert*-butil-difenilsililo ou o grupo tritilo.

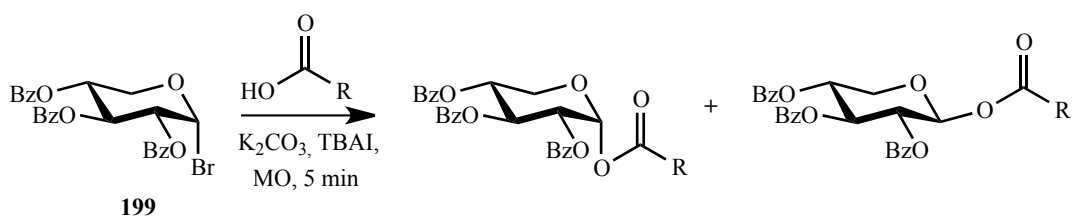
**Tabela III.2 – Aplicação de auxiliares quirais na cicloadição 1,3-dipolar de *C,N*-difenilnitrona (14) a *trans*-crotonato de xilopiranosilos.**



Entrada	Dipolarófilo (R)	Tempo (min)	Rendimento (%)	<i>endo:exo</i>
1	OEt <b>130</b>	10	91	89:11
2	 <b>173β</b>	30	85	91:9
3	 <b>173α</b>	30	90	100:0 (selectividade facial, 82:18)

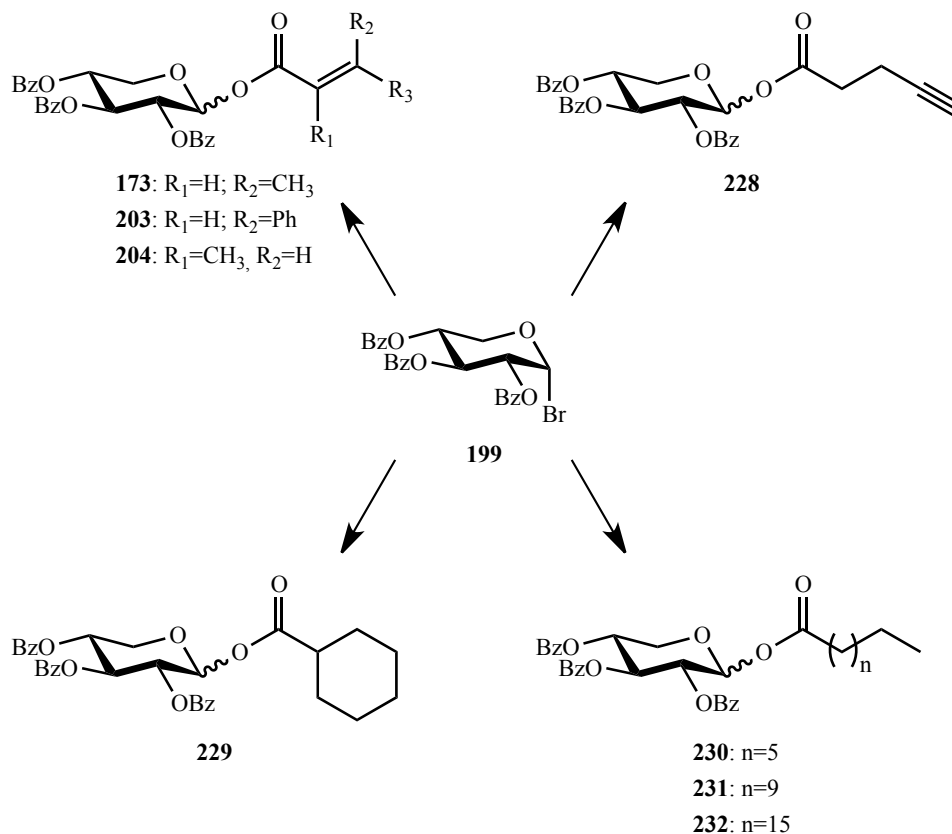
No sentido de valorizar os glúcidos enquanto fonte de matéria prima renovável em síntese orgânica e tendo presentes os princípios da Química Verde, investiu-se na derivatização de D-(+)-xilose e D-(+)-galactose (glúcidos comuns de baixo custo) com vista à síntese selectiva de moléculas com potencial interesse biológico.

Optimizou-se um protocolo de glicosilação de ácidos carboxílicos a partir da esterificação de ácidos  $\alpha,\beta$ -insaturados com brometo de 2,3,4-tri-*O*-benzoil-D-xilopiranosilo (**199**), Esquema III.1.



**Esquema III.1 – Método de glicosilação de ácidos carboxílicos com brometo de 2,3,4-tri-*O*-benzoil-D-xilopiranosilo (199) por irradiação de microondas.**

O método desenvolvido permitiu a glicosilação de ácidos carboxílicos insaturados e ácidos gordos com rendimento elevado. Estas moléculas têm potencial interesse em inúmeras aplicações, enquanto monómeros na síntese de polímeros, surfactantes biocompatíveis ou sondas químicas em estudos bioquímicos, Esquema III.2.

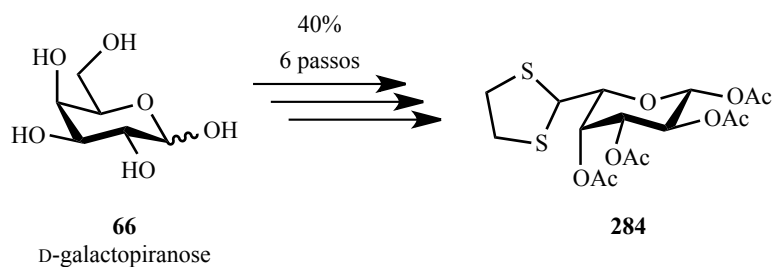


**Esquema III.2 – Glicoconjugados sintetizados por glicosilação de ácidos carboxílicos com 2,3,4-tri-*O*-benzoil-D-xilopiranosilo (199) por irradiação de microondas.**

Descreveu-se uma estratégia de síntese para a conversão de D-(+)-galactose num sintão equivalente de análogos de L-fucose (**284**). Este sintão é um intermediário conveniente para a síntese de análogos de L-fucose derivatizados no carbono C-6 da hexose, incluindo grupos funcionais bio-ortogonais tais como os grupos azida, nitrona ou alcino.

Esta estratégia sintética utiliza intermediários estáveis e de fácil manuseamento, com uma conversão global de 40 % a partir de D-(+)-galactopiranosose (**66**), Esquema III.3, constituindo uma alternativa económica e eficiente por comparação às estratégias sintéticas actualmente descritas na literatura. Foi efectuado um estudo de desprotecção selectiva de éteres silílicos TBDMS e TBDPS por três métodos distintos de desprotecção: hidrogenólise catalisada por paládio, iodo molecular em metanol e TBAF/THF. Obteve-se uma elevada selectividade na clivagem de derivados de TBDMS por hidrogenólise em substratos acetilados. Por outro lado, a clivagem de éteres silílicos por iodo provou ser um método eficaz e selectivo para a desprotecção de derivados TBDMS em substratos

benzoilados, como alternativa aos protocolos com catálise de ião fluoreto, que promovem a migração de grupos acetilo e benzoílo. A desprotecção de grupos TBDMS e TBDPS por TBAF mostrou-se altamente eficaz na desprotecção de substratos benzoilados.



**Esquema III.3 – O síntão equivalente de análogos de L-fucose 284 é sintetizado a partir de D-galactopiranoose (66), em seis passos reaccionais, com rendimento global de 40%.**



## **IV. Procedimento experimental**



## **IV.1. Procedimentos gerais**

### **IV.1.1. Solventes**

Todos os solventes utilizados em processos de separação foram purificados por destilação simples. Todos os solventes utilizados para reacções foram destilados e secos de acordo com métodos descritos na bibliografia.<sup>134</sup>

### **IV.1.2. Técnicas de separação**

#### **IV.1.2.1. Cromatografia em camada fina**

Utilizaram-se placas de alumínio de sílica gel Merck 60 F<sub>254</sub> com 0.5 mm de espessura. Os compostos foram detectados por radiação ultravioleta ( $\lambda = 254$  nm) e/ou por revelação química. As nitronas e isoxazolidinas foram reveladas com solução de ácido fosfomolibdico em etanol (5% m/v) e aquecimento. Os glúcidos foram revelados com solução de ácido sulfúrico em etanol (10% v/v) e aquecimento.<sup>135</sup>

#### **IV.1.2.2. Cromatografia em camada fina preparativa**

Para a cromatografia preparativa foram utilizadas placas de vidro revestidas com 1 mm de sílica gel Mackerey-Nagel, Kieselgel DGF<sub>254</sub>.

#### **IV.1.2.3. Cromatografia em coluna *flash***

Na purificação por cromatografia em coluna utilizou-se sílica-gel Macherey-Nagel Kieselgel 60M.

### **IV.1.3. Técnicas de caracterização**

#### **IV.1.3.1. Ponto de fusão**

Os pontos de fusão foram determinados num aparelho de capilares Electrothermal Mod. IA6304 e não são corrigidos.

#### **IV.1.3.2. Espectroscopia de Infravermelho**

Os espectros de IV foram obtidos num espectrofotómetro Perkin Elmer Spectrum FTIR 1000 em janelas de NaCl ou pastilhas de KBr.

#### **IV.1.3.3. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear**

As experiências unidimensionais de  $^1\text{H}$ -RMN e  $^{13}\text{C}$ -RMN, bem como as experiências bidimensionais de correlação homonuclear (COSY, NOESY), e de correlação heteronuclear (HMQC) foram realizadas em dois aparelhos: Bruker ARX400 e Bruker Avance III 400 a 400 MHz ( $^1\text{H}$ ) ou 100 MHz ( $^{13}\text{C}$ ). Utilizou-se tetrametilsilano (TMS) como padrão interno nas experiências de  $^1\text{H}$ -RMN em solução de  $\text{CDCl}_3$ . Os desvios padrão ( $\delta$ ) são apresentados em partes por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento ( $J$ ) são expressas em Hz.

#### **IV.1.3.4. Rotação óptica específica**

A rotação específica foi determinada num polarímetro automático AA-1000 (célula de 0.5 dm) na risca D de sódio (589 nm).

#### **IV.1.3.5. Análise Química Elementar**

As análises químicas elementares foram realizadas num analisador Thermo Finnigan-CE Flash EA 1112 CHNS.

### **IV.1.4. Instrumentação**

#### **IV.1.4.1. Microondas**

Foi utilizado um equipamento Milestone, MicroSYNTH equipado com um reactor QV-50S que permite leitura de temperatura e pressão. Utilizou-se um sensor de fibra óptica ATCFO para a medição de temperatura via sonda interna.

#### **IV.1.4.2. Hidrogenação**

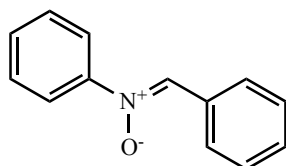
As reacções de hidrogenação com pressão foram efectuadas num hidrogenador Parr, modelo 3911EF com motor standard e agitação mecânica.

## IV.2. Síntese de *C,N*-diaril e *C*-aril-*N*-alquilnitronas

### IV.2.1. Procedimento geral para a síntese de *C,N*-diarilnitronas

Dissolveu-se 1.00 g de nitrobenzeno ou 1.00 g de *p*-nitrotolueno em 5 mL de etanol 96% v/v e, sob agitação vigorosa, adicionou-se 1.2 equiv. de cloreto de amónio (solução aquosa 2.4 M). Arrefeceu-se a mistura reaccional a  $\approx 0$  °C (banho de gelo) e adicionou-se lentamente 2.4 equiv. de zinco em pó. Após uma hora e meia de agitação vigorosa à temperatura ambiente adicionou-se, à suspensão branca formada, 0.7 equiv. de aldeído e 5 mL de ácido acético glacial. Manteve-se a reacção sob agitação à temperatura ambiente durante 30 minutos. Transferiu-se a mistura reaccional para uma ampola de decantação contendo 20 mL de tolueno. Lavou-se a fase orgânica duas vezes com 20 mL de água, uma vez com 20 mL de solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> e uma vez com 20 mL de solução saturada de NaCl. Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se e concentrou-se sob pressão reduzida. Fez-se precipitar a nitrona pretendida por adição de hexano. Filtraram-se os cristais precipitados sob vácuo e recrystalizaram-se de etanol, salvo as excepções indicadas, para obter a nitrona pretendida sob a forma de cristais em forma de agulha.

#### IV.2.1.1. Síntese de *C,N*-difetilnitrona (**14**)



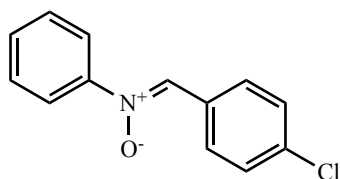
Obteve-se por redução de nitrobenzeno e condensação com benzaldeído para originar 1.30 g (81%) de **14** sob a forma de agulhas incolores.

**Ponto de fusão:** 110 °C (lit. 110-111 °C de etanol)<sup>136</sup>;

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.42 – 8.39 (m, 2H, Ph-H), 7.93 (s, 1H, CH), 7.79 (dd,  $J = 1.7$ ,  $J = 7.7$  Hz, 2H, Ph-H), 7.52 – 7.48 (m, 6H, Ph-H);

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  149.2 (Ph-C), 134.6 (CH), 131.0, 130.7, 130.0, 129.2, 129.1, 128.7, 121.8 (Ph-C).

#### IV.2.1.2. Síntese de *C-p*-clorofenil-*N*-fenilnitrona (**104**)



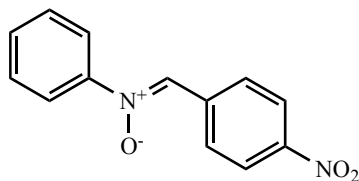
Obteve-se por redução de nitrobenzeno e condensação com *p*-clorobenzaldeído para originar 1.52 g (81%) de **104** sob a forma de agulhas incolores.

**Ponto de fusão:** 152-153 °C (lit. 154-155 °C de etanol)<sup>136</sup>;

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, *CDCl*<sub>3</sub>): δ 8.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Ph-*H*), 7.91 (s, 1H, *CH*), 7.78 – 7.75 (m, 2H, Ph-*H*), 7.52 – 7.44 (m, 5H, Ph-*H*);

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, *CDCl*<sub>3</sub>): δ 148.6, 136.1 (Ph-*C*), 133.2 (*CH*), 130.0, 129.9, 129.0, 128.7, 121.4 (Ph-*C*).

#### IV.2.1.3. Síntese de *C-p*-nitrofenil-*N*-fenilnitrona (**105**)



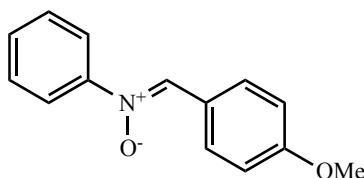
Obteve-se por redução de nitrobenzeno e condensação com *p*-nitrobenzaldeído para originar 1.75 g (89%) de **105** sob a forma de agulhas amarelas.

**Ponto de fusão:** 183-184 °C (lit. 187 °C de etanol)<sup>137</sup>;

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, *CDCl*<sub>3</sub>): δ 8.56 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, Ph-*H*), 8.32 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, Ph-*H*), 8.01 (s, 1H, *CH*), 7.80 – 7.78 (m, 2H, Ph-*H*), 7.54 – 7.52 (m, 3H, Ph-*H*);

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, *CDCl*<sub>3</sub>): δ 148.9, 148.0, 136.2 (Ph-*C*), 132.3 (*CH*), 130.7, 129.4, 129.2, 123.9, 121.7 (Ph-*C*).

#### IV.2.1.4. Síntese de *C-p*-metoxifenil-*N*-fenilnitrona (**106**)



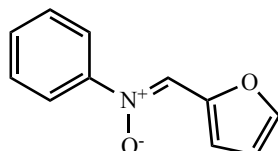
Obteve-se por redução de nitrobenzeno e condensação com *p*-metoxibenzaldeído para originar 1.07 g (58%) de **106** sob a forma de agulhas incolores.

**Ponto de fusão:** 115-116 °C (lit. 117-118 °C de etanol)<sup>78</sup>;

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.41 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, Ph-*H*), 7.86 (s, 1H, CH), 7.78 (dd,  $J = 8.1$ ,  $J = 1.5$  Hz, 2H, Ph-*H*), 7.50 – 7.44 (m, 3H, Ph-*H*), 7.00 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H, Ph-*H*), 3.88 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ );

$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  161.5, 148.9 (Ph-C), 134.2 (CH), 131.2, 129.6, 129.1, 123.8, 121.7, 114.0 (Ph-C), 55.4 ( $\text{OCH}_3$ ).

#### IV.2.1.5. Síntese de C-2-furil-N-fenilnitrona (107)



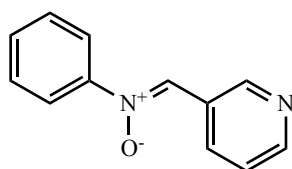
Obteve-se por redução de nitrobenzeno e condensação com furfural para originar 1.27 g (84%) de **107** sob a forma de agulhas incolores.

**Ponto de fusão:** 86-87 °C (lit. 81-82 °C)<sup>78</sup>;

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.20 (s, 1H, CH), 8.02 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H, Fur-*H*), 7.84 – 7.75 (m, 2H, Ph-*H*), 7.59 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H, Fur-*H*), 7.52 – 7.43 (m, 3H, Ph-*H*), 6.65 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H, Fur-*H*);

$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  147.3, 144.5 (Fur-C), 129.8, 129.0 (Ph-C), 124.1 (CH), 120.9 (Ph-C), 116.3, 112.5 (Fur-C).

#### IV.2.1.6. Síntese de C-3-piridil-N-fenilnitrona (108)



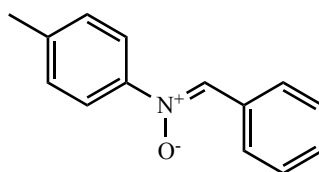
Obteve-se por redução de nitrobenzeno e condensação com piridin-3-carbaldeído para originar 0.98 g (61%) de **108** sob a forma de agulhas incolores.

**Ponto de fusão:** 114-115 °C (lit. 88-89 °C de benzeno:hexano)<sup>89a</sup>;

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.22 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, Pir-*H*), 9.12 (s, 1H, Pir-*H*), 8.65 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H, Pir-*H*), 8.01 (s, 1H, CH), 7.79 (dd,  $J = 6.7$ ,  $J = 2.7$  Hz, 2H, Ph-*H*), 7.54 – 7.48 (m, 3H, Ph-*H*), 7.45 (dd,  $J = 8.0$ ,  $J = 4.9$  Hz, 1H, Pir-*H*);

$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  150.8, 150.2 (Pir-C), 148.7 (Ph-C), 134.9 (Pir-C), 131.4 (CH), 130.4, 129.3 (Ph-C), 127.3, 123.7 (Pir-C), 121.6 (Ph-C).

#### IV.2.1.7. Síntese de *C*-fenil-*N*-toluilnitrona (109)



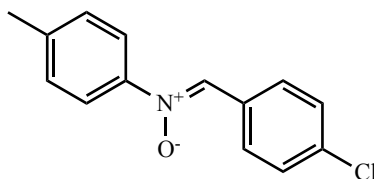
Obteve-se por redução de nitrotolueno e condensação com benzaldeído para originar 0.75 g (49%) de **109** sob a forma de agulhas incolores.

**Ponto de fusão:** 125-127 °C (lit. 123-124 °C de etanol)<sup>78</sup>;

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, *CDCl*<sub>3</sub>): δ 8.39 (dd, *J* = 7.1, *J* = 2.3 Hz, 2H, Ph-*H*), 7.90 (s, 1H, *CH*), 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Ph-*H*), 7.47 – 7.45 (m, 3H, Ph-*H*), 7.26 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, Ph-*H*), 2.41 (s, 3H, *CH*<sub>3</sub>);

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, *CDCl*<sub>3</sub>): δ 146.6, 140.0 (Ph-*C*), 133.9 (*CH*), 130.6, 129.4, 128.8, 128.4, 121.3 (Ph-*C*), 20.9 (*CH*<sub>3</sub>).

#### IV.2.1.8. Síntese de *C*-*p*-clorofenil-*N*-toluilnitrona (110)



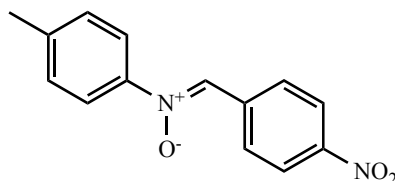
Obteve-se por redução de nitrotolueno e condensação com *p*-clorobenzaldeído para originar 0.86 g (48%) de **110** sob a forma de agulhas incolores.

**Ponto de fusão:** 163-164 °C (lit. 167 °C)<sup>78</sup>;

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, *CDCl*<sub>3</sub>): δ 8.35 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, Ph-*H*), 7.88 (s, 1H, *CH*), 7.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Ph-*H*), 7.43 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, Ph-*H*), 7.26 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, Ph-*H*), 2.41 (s, 3H, *CH*<sub>3</sub>);

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, *CDCl*<sub>3</sub>): δ 146.6, 140.4, 136.2 (Ph-*C*), 132.9 (*CH*), 130.1, 129.7, 129.3, 128.9, 121.4 (Ph-*C*), 21.2 (*CH*<sub>3</sub>).

#### IV.2.1.9. Síntese de *C*-*p*-nitrofenil-*N*-toluilnitrona (111)



Obteve-se por redução de nitrotolueno e condensação com *p*-nitrobenzaldeído para originar 1.72 g (92%) de **111** sob a forma de agulhas amarelas.

**Ponto de fusão:** 119-121 °C;

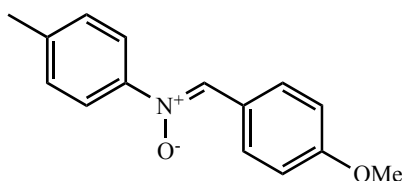
**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, *CDCl*<sub>3</sub>): δ 8.55 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, Ph-*H*), 8.31 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, Ph-*H*), 8.05 (s, 1H, *CH*), 7.68 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Ph-*H*), 7.31 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Ph-*H*), 2.44 (s, 3H, *CH*<sub>3</sub>);

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, *CDCl*<sub>3</sub>): δ 147.5, 146.2, 140.8, 136.0 (Ph-*C*), 131.4 (*CH*), 130.1, 129.5, 128.8, 123.5, 121.1 (Ph-*C*), 20.8 (*CH*<sub>3</sub>);

**IV** (cm<sup>-1</sup>, KBr): 1596, 1514, 1332, 1078;

**Análise elementar:** calculado para C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> C, 65.62; H, 4.72; N, 10.93; obtido: C, 65.73; H, 4.57; N, 11.07.

#### IV.2.1.10. Síntese de *C-p*-metoxifenil-*N*-toluilnitrona (**112**)



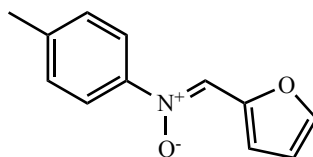
Obteve-se por redução de nitrotolueno e condensação com *p*-metoxibenzaldeído para originar 1.02 g (58%) de **112** sob a forma de agulhas incolores.

**Ponto de fusão:** 118-120 °C (lit. 129-130 °C)<sup>78</sup>;

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, *CDCl*<sub>3</sub>): δ 8.39 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, Ph-*H*), 7.83 (s, 1H, *CH*), 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Ph-*H*), 7.25 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, Ph-*H*), 6.98 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, Ph-*H*), 3.87 (s, 3H, *OCH*<sub>3</sub>), 2.40 (s, 3H, *CH*<sub>3</sub>);

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, *CDCl*<sub>3</sub>): δ 161.5, 146.6, 139.8 (Ph-*C*), 133.9 (*CH*), 131.2, 129.6, 123.8, 121.4, 114.0 (Ph-*C*), 55.4 (*OCH*<sub>3</sub>), 21.1 (*CH*<sub>3</sub>).

#### IV.2.1.11. Síntese de *C-2*-fúril-*N*-toluilnitrona (**113**)



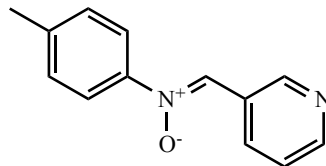
Obteve-se por redução de nitrotolueno e condensação com furfural para originar 1.25 g (85%) de **113** sob a forma de agulhas incolores.

**Ponto de fusão:** 132 °C (lit. 130-132 °C)<sup>138</sup>;

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, *CDCl*<sub>3</sub>): δ 8.14 (s, 1H, *CH*), 8.00 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, Fur-*H*), 7.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Ph-*H*), 7.58 (bs, 1H, Fur-*H*), 7.27 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, Ph-*H*), 6.64 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, Fur-*H*), 2.41 (s, 3H, *CH*<sub>3</sub>);

$^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  147.5, 144.9 (Fur-C), 144.4, 140.2, 129.6 (Ph-C), 123.8 (CH), 120.7 (Ph-C), 116.2, 112.6 (Fur-C), 21.1 ( $\text{CH}_3$ ).

#### IV.2.1.12. Síntese de C-3-piridil-N-toluilnitrona (114)



Obteve-se por redução de nitrotolueno e condensação com piridin-3-carbaldeído para originar 1.04 g (67%) de **114** sob a forma de agulhas incolores.

**Ponto de fusão:** 131-133 °C;

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.22 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, Pir-H), 9.12 (s, 1H, Pir-H), 8.64 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H, Pir-H), 7.99 (s, 1H, CH), 7.68 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H, Ph-H), 7.45 (dd,  $J = 8.0, 4.9$  Hz, 1H, Pir-H), 7.29 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H, Ph-H), 2.43 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ );

$^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  150.4, 149.9 (Pir-C), 146.2, 140.5 (Ph-C), 134.6 (Pir-C), 130.7 (CH), 129.5 (Ph-C), 127.2, 123.4 (Pir-C), 121.1 (Ph-C), 21.0 ( $\text{CH}_3$ );

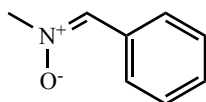
**IV** ( $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 1555, 1506, 1412, 1394, 1211, 1177, 1077, 1023;

**Análise elementar:** calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$  C, 73.56; H, 5.70; N, 13.20; obtido: C, 73.49; H, 5.83; N, 13.59.

#### IV.2.2. Procedimento geral para a síntese de C-aril-N-alkilnitronas

Num frasco de vidro adicionou-se 0.500 g de hidrocloreto de *N*-metil-hidroxilamina ou hidrocloreto de *N*-*tert*-butil-hidroxilamina e 1.2 equiv. de NaOAc. Com uma espátula misturaram-se os dois sólidos e adicionou-se 1.2 equiv. de aldeído (sólido ou líquido). O tubo contendo a mistura homogênea ou heterogênea foi colocado no centro do forno de microondas sobre uma superfície de Weflon e irradiado (tempo e potência de irradiação indicados para cada nitrona), com agitação magnética, com monitorização do consumo de reagente inicial por CCF. Após a reação estar completa adicionou-se  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  à mistura reaccional e eliminou-se o sal em solução por filtração sob vácuo. A nitrona pretendida cristalizou de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ou foi purificada por cromatografia em coluna *flash* e posteriormente cristalizada de hexano na forma de agulhas.

#### IV.2.2.1. Síntese de *C*-fenil-*N*-metilnitrona (**8**)



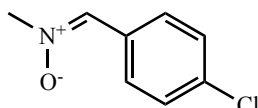
Obteve-se a partir da condensação de hidrocloreto de *N*-metil-hidroxilamina e benzaldeído por irradiação da mistura reacional a 200 W durante 2 min ( $T_{\text{final}} = 161\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Purificou-se a mistura reacional por cromatografia em coluna *flash* (AcOEt) para originar 0.728 g (90%) de **8** sob a forma de agulhas incolores.

**Ponto de fusão:** 83-84  $^{\circ}\text{C}$  (hexano) (lit. 82-83  $^{\circ}\text{C}$ )<sup>139</sup>;

**$^1\text{H}$ -RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.22 (dd,  $J = 3.0, J = 6.6$  Hz, 2H, Ph-*H*), 7.45 – 7.42 (m, 3H, Ph-*H*), 7.37 (s, 1H, CH), 3.88 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ );

**$^{13}\text{C}$ -RMN** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  135.2 (CH), 130.4, 128.5, 128.4 (Ph-C), 54.4 ( $\text{NCH}_3$ ).

#### IV.2.2.2. Síntese de *C*-*p*-clorofenil-*N*-metilnitrona (**115**)



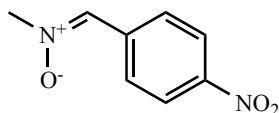
Obteve-se a partir da condensação de hidrocloreto de *N*-metil-hidroxilamina e *p*-clorobenzaldeído por irradiação da mistura reacional a 80 W durante 6 min ( $T_{\text{final}} = 123\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Purificou-se a mistura reacional por cromatografia em coluna *flash* (AcOEt) para originar 0.934 g (92%) de **115** sob a forma de agulhas incolores.

**Ponto de fusão:** 126-127  $^{\circ}\text{C}$  (hexano) (lit. 125-127  $^{\circ}\text{C}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /hexano)<sup>140</sup>;

**$^1\text{H}$ -RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.38 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, Ph-*H*), 8.27 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, Ph-*H*), 7.36 (s, 1H, CH), 3.88 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ );

**$^{13}\text{C}$ -RMN** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  135.8 (Ph-C), 134.0 (CH), 129.5, 128.9, 128.7 (Ph-C), 54.4 ( $\text{NCH}_3$ ).

#### IV.2.2.3. Síntese de *C*-*p*-nitrofenil-*N*-metilnitrona (**116**)



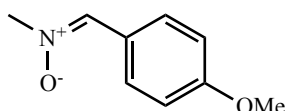
Obteve-se a partir da condensação de hidrocloreto de *N*-metil-hidroxilamina e *p*-nitrobenzaldeído por irradiação da mistura reacional a 100 W durante 2 min ( $T_{\text{final}} = 69\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). A nitrona **116** cristalizou de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  para originar 0.928 g (86%) de cristais sob a forma de agulhas amarelas.

**Ponto de fusão:** 210-212  $^{\circ}\text{C}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) (lit. 205  $^{\circ}\text{C}$ )<sup>139</sup>;

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.18 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, Ph-*H*), 7.53 (s, 1H, CH), 7.39 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, Ph-*H*), 3.96 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ );

$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  147.8, 136.0 (Ph-C), 133.1 (CH), 128.7, 123.8 (Ph-C), 55.2 ( $\text{NCH}_3$ ).

#### IV.2.2.4. Síntese de *C-p*-metoxifenil-*N*-metilnitrona (**117**)



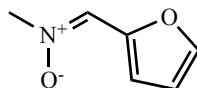
Obteve-se a partir da condensação de hidrocloreto de *N*-metil-hidroxilamina e *p*-metoxibenzaldeído por irradiação da mistura reacional a 100 W durante 3.5 min ( $T_{\text{final}} = 159$  °C). Purificou-se a mistura reacional por cromatografia em coluna *flash* (AcOEt:MeOH 19:1) para originar 0.712 g (72%) de **117** sob a forma de agulhas incolores.

**Ponto de fusão:** 72-73 °C (hexano) (lit. 75 °C)<sup>139</sup>;

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.21 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, Ph-*H*), 7.29 (s, 1H, CH), 6.94 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, Ph-*H*), 3.85 (s, 6H,  $\text{NCH}_3$ ,  $\text{OCH}_3$ );

$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  161.0 (Ph-C), 134.8 (CH), 130.3, 123.5, 113.8 (Ph-C), 55.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 53.9 ( $\text{NCH}_3$ ).

#### IV.2.2.5. Síntese de *C-2*-fúril-*N*-metilnitrona (**118**)



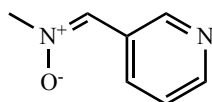
Obteve-se a partir da condensação de hidrocloreto de *N*-metil-hidroxilamina e furfural por irradiação da mistura reacional a 100 W durante 2.5 min ( $T_{\text{final}} = 128$  °C). Purificou-se a mistura reacional por cromatografia em coluna *flash* (AcOEt:MeOH 19:1) para originar 0.644 g (86%) de **118** sob a forma de agulhas incolores.

**Ponto de fusão:** 90 °C (hexano) (lit. 91-92 °C)<sup>83</sup>;

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.76 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H, Fur-*H*), 7.55 (s, 1H, CH), 7.48 (sl, 1H, Fur-*H*), 6.56 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H, Fur-*H*), 3.84 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ );

$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  146.5, 143.5 (Fur-C), 126.1 (CH), 115.1, 112.1 (Fur-C), 52.6 ( $\text{NCH}_3$ ).

#### IV.2.2.6. Síntese de C-3-piridil-N-metilnitrona (119)



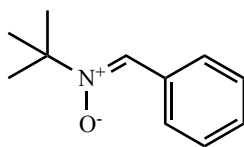
Obteve-se a partir da condensação de hidrocloreto de *N*-metil-hidroxilamina e piridin-3-carbaldeído por irradiação da mistura reacional a 100 W durante 4 min ( $T_{\text{final}} = 130\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Purificou-se a mistura reacional por cromatografia em coluna *flash* (AcOEt:MeOH 19:1) para originar 0.676 g (83%) de **119** sob a forma de agulhas incolores.

**Ponto de fusão:** 75-77 °C (hexano) (lit. 74-76 °C)<sup>83</sup>;

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.01 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, Pir-*H*), 8.97 (s, 1H, Pir-*H*), 8.60 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H, Pir-*H*), 7.46 (s, 1H, CH), 7.38 (dd,  $J = 7.9$ ,  $J = 4.9$  Hz, 1H, Pir-*H*), 3.93 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ );

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  150.3, 149.5, 134.6 (Pir-*C*), 132.3 (CH), 127.0, 123.6 (Pir-*C*), 54.6 ( $\text{NCH}_3$ ).

#### IV.2.2.7. Síntese de C-fenil-N-terc-butilnitrona (1)



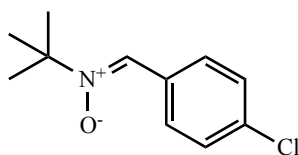
Obteve-se a partir da condensação de hidrocloreto de *N*-terc-butil-hidroxilamina e benzaldeído por irradiação da mistura reacional a 150 W durante 2 min ( $T_{\text{final}} = 137\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Purificou-se a mistura reacional por cromatografia em coluna *flash* ( $\text{Et}_2\text{O}$ :hexano 2:1) para originar 0.607 g (86%) de **1** sob a forma de agulhas incolores.

**Ponto de fusão:** 72-73 °C (etanol) (lit. 74-75 °C)<sup>74c</sup>;

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.29 (dd,  $J = 7.6$ ,  $J = 2.1$  Hz, 2H, Ph-*H*), 7.55 (s, 1H, CH), 7.47 – 7.35 (m, 3H, Ph-*H*), 1.62 (s, 9H, *t*Bu-*H*);

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  131.0, 130.1 (Ph-*C*), 129.9 (CH), 128.8, 128.4 (Ph-*C*), 70.8 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.3 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

#### IV.2.2.8. Síntese de C-*p*-clorofenil-N-terc-butilnitrona (120)



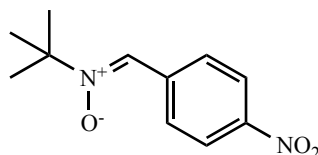
Obteve-se a partir da condensação de hidrocloreto de *N-terc*-butil-hidroxilamina e *p*-clorobenzaldeído por irradiação da mistura reacional a 200 W durante 2 min ( $T_{\text{final}} = 143 \text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Purificou-se a mistura reacional por cromatografia em coluna *flash* ( $\text{Et}_2\text{O}$ :hexano 1:1) para originar 0.716 g (85%) de **120** sob a forma de agulhas incolores.

**Ponto de fusão:** 69-71  $^{\circ}\text{C}$  (hexano) (lit. 70-72  $^{\circ}\text{C}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )<sup>74c</sup>;

**$^1\text{H}$ -RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.25 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, Ph-*H*), 7.53 (s, 1H, *CH*), 7.38 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, Ph-*H*), 1.61 (s, 9H, *tBu-H*);

**$^{13}\text{C}$ -RMN** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  135.4 (*CH*), 129.9, 129.5, 128.7, 128.6 (Ph-*C*), 71.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.3 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

#### IV.2.2.9. Síntese de *C-p*-nitrofenil-*N-terc*-butilnitrona (**121**)



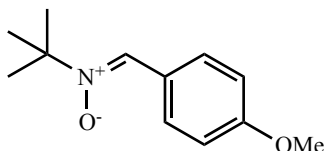
Obteve-se a partir da condensação de hidrocloreto de *N-terc*-butil-hidroxilamina e *p*-nitrobenzaldeído por irradiação da mistura reacional a 150 W durante 5 min ( $T_{\text{final}} = 121 \text{ }^{\circ}\text{C}$ ). A nitrona **121** cristalizou de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  para originar 0.814 g (92%) de cristais sob a forma de agulhas amarelas.

**Ponto de fusão:** 146-147  $^{\circ}\text{C}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) (lit. 147-148  $^{\circ}\text{C}$   $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /éter de petróleo)<sup>74c</sup>;

**$^1\text{H}$ -RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.45 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H, Ph-*H*), 8.25 (d,  $J = 9.1$  Hz, 2H, Ph-*H*), 7.71 (s, 1H, *CH*), 1.64 (s, 9H, *tBu-H*);

**$^{13}\text{C}$ -RMN** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  147.6, 136.7, 128.9 (Ph-*C*), 127.9 (*CH*), 123.7 (Ph-*C*), 72.4 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.3 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

#### IV.2.2.10. Síntese de *C-p*-metoxifenil-*N-terc*-butilnitrona (**122**)



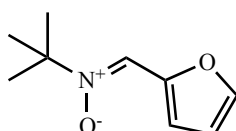
Obteve-se a partir da condensação de hidrocloreto de *N-terc*-butil-hidroxilamina e *p*-metoxibenzaldeído por irradiação da mistura reacional a 100 W durante 3 min ( $T_{\text{final}} = 137 \text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Purificou-se a mistura reacional por cromatografia em coluna *flash* ( $\text{Et}_2\text{O}$ :hexano 1:1) para originar 0.751 g (91%) de **122** sob a forma de agulhas incolores.

**Ponto de fusão:** 94-95  $^{\circ}\text{C}$  (hexano) (lit. 97-98  $^{\circ}\text{C}$ , hexano)<sup>74c</sup>;

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, *CDCl*<sub>3</sub>): δ 8.29 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, Ph-*H*), 7.48 (s, 1H, CH), 7.01 – 6.85 (m, 2H, Ph-*H*), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.61 (s, 9H, *t*Bu-*H*);

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, *CDCl*<sub>3</sub>): δ 160.8, 130.8 (Ph-*C*), 129.6 (CH), 124.0, 113.7 (Ph-*C*), 70.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 55.3 (OCH<sub>3</sub>), 28.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

#### IV.2.2.11. Síntese de C-2-furil-*N*-*terc*-butilnitrona (123)



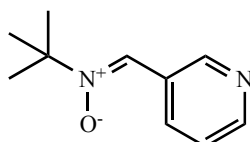
Obteve-se a partir da condensação de hidrocloreto de *N*-*terc*-butil-hidroxilamina e furfural por irradiação da mistura reacional a 100 W durante 1.5 min (*T*<sub>final</sub> = 115 °C). Purificou-se a mistura reacional por cromatografia em coluna *flash* (Et<sub>2</sub>O:hexano 1:1) para originar 0.639 g (96%) de **123** sob a forma de agulhas incolores.

**Ponto de fusão:** 68-69 °C (etanol) (lit. 67-68 °C, etanol/EtOAc)<sup>86</sup>;

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, *CDCl*<sub>3</sub>): δ 7.79 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, Fur-*H*), 7.73 (s, 1H, CH), 7.49 (s, 1H, Fur-*H*), 6.56 (dl, *J* = 1.1 Hz, 1H, Fur-*H*), 1.59 (s, 9H, *t*Bu-*H*);

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, *CDCl*<sub>3</sub>): δ 147.6, 143.5 (Fur-*C*), 121.4 (CH), 114.8, 112.2 (Fur-*C*), 69.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

#### IV.2.2.12. Síntese de C-3-piridil-*N*-*terc*-butilnitrona (124)



Obteve-se a partir da condensação de hidrocloreto de *N*-*terc*-butil-hidroxilamina e piridin-3-carbaldeído por irradiação da mistura reacional a 100 W durante 4 min (*T*<sub>final</sub> = 140 °C). Purificou-se a mistura reacional por cromatografia em coluna *flash* (AcOEt) para originar 0.688 g (97%) de **124** sob a forma de agulhas incolores.

**Ponto de fusão:** 88-90 °C (etanol) (lit. 84-86 °C)<sup>83</sup>;

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, *CDCl*<sub>3</sub>): δ 9.26 – 9.02 (m, 1H, Pir-*H*), 8.99 (s, 1H, Pir-*H*), 8.58 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, Pir-*H*), 7.62 (s, 1H, CH), 7.36 (dd, *J* = 7.6, *J* = 4.9 Hz, 1H, Pir-*H*), 1.63 (s, 9H, *t*Bu-*H*);

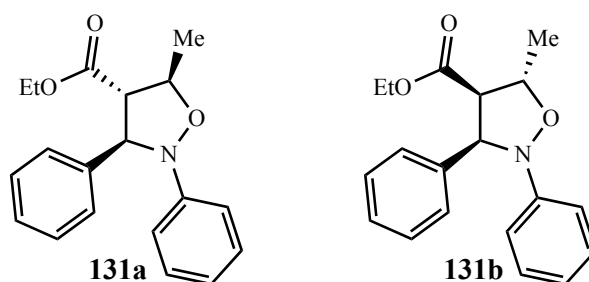
**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, *CDCl*<sub>3</sub>): δ 149.9, 149.8, 134.5, 127.4 (Pir-*C*), 126.7 (CH), 123.2 (Pir-*C*), 71.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

### IV.3. 1,3-CD de C,N-diaril e C-aril-N-alkilnitronas a *trans*-crotonato de etilo

#### IV.3.1. Procedimento geral de síntese de isoxazolidinas

Adicionou-se 0.100 g de nitrona e 0.2 mL de *trans*-crotonato de etilo (**130**) num tubo de quartzo com uma barra de agitação magnética. O tubo foi inserido num reactor equipado com sonda de temperatura e de pressão e o reactor foi introduzido no centro do forno de microondas. Irradiou-se a mistura reaccional, sob agitação magnética, a potência constante durante os tempos indicados. A reacção foi monitorizada pelo consumo de reagentes iniciais por CCF. Após a reacção estar completa, purificou-se a mistura reaccional por CCF preparativa.

#### IV.3.1.1. Síntese de **3RS-(3R\*,4S\*,5R\*)-2,3-difenil-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina (131a)** e **3RS-(3R\*,4R\*,5S\*)-2,3-difenil-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina (131b)**



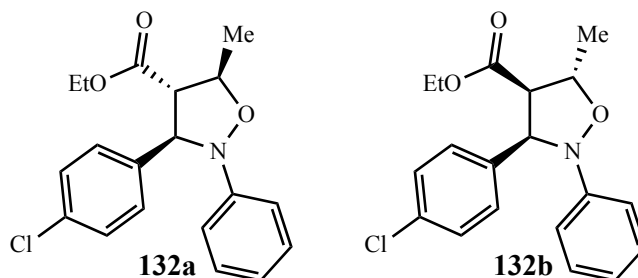
Obteve-se por irradiação da mistura de **14** e *trans*-crotonato de etilo a 300 W durante 10 min ( $T_{\text{final}} = 142\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Purificou-se a mistura reaccional por CCF preparativa ( $\text{Et}_2\text{O}:\text{hexano } 4:1$ ) para originar 0.144 g (91%) de **131a-b** sob a forma de óleo incolor, com um rácio **a:b** de 89:11 determinado por  $^1\text{H-RMN}$ .

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), **131a**:  $\delta$  7.53 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H, Ph-*H*), 7.41 – 7.15 (m, 5H, Ph-*H*), 7.02 – 6.87 (m, 3H, Ph-*H*), 5.15 (d,  $J_{3,4} = 7.0$  Hz, 1H, *H*-3), 4.42 (qd,  $J_{4,5} = 9.2$ ,  $J_{5,\text{Me}} = 6.0$  Hz, 1H, *H*-5), 4.14 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.16 (dd,  $J_{4,5} = 8.9$ ,  $J_{3,4} = 7.1$  Hz, 1H, *H*-4), 1.50 (d,  $J_{5,\text{Me}} = 6.0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.21 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); **131b**:  $\delta$  4.86 – 4.77 (m, 2H, *H*-3, *H*-5), 3.33 (t,  $J_{3,4} = J_{4,5} = 9.8$  Hz, 1H, *H*-4), 1.45 (d,  $J_{5,\text{Me}} = 6.0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ );

$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170.3 (CO), 151.7, 141.8, 128.9, 128.8, 127.6, 126.3, 121.4, 113.9 (Ph-C), 77.6 (*C*-5), 73.6 (*C*-3), 65.6 (*C*-4), 61.3 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 17.4 ( $\text{CH}_3$ ), 14.1 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );

IV ( $\text{cm}^{-1}$ , NaCl): 3063, 3031, 2980, 2935, 2904, 1730, 1598, 1480, 1453, 1376, 1188, 1030.

IV.3.1.2. Síntese de **3RS-(3R\*,4S\*,5R\*)-2-fenil-3-(p-clorofenil)-4-carboetoxi-5-metiloxazolidina (132a)** e **3RS-(3R\*,4R\*,5S\*)-2-fenil-3-(p-clorofenil)-4-carboetoxi-5-metiloxazolidina (132b)**



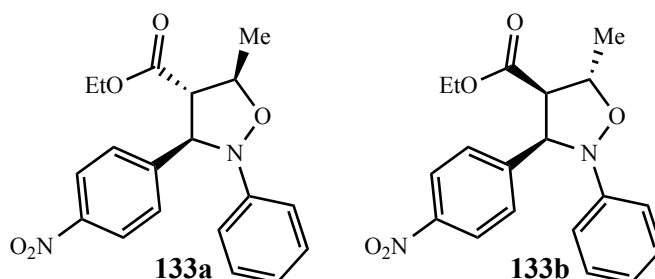
Obteve-se por irradiação da mistura de **104** e *trans*-crotonato de etilo a 300 W durante 10 min ( $T_{\text{final}} = 156\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Purificou-se a mistura reaccional por CCF preparativa ( $\text{Et}_2\text{O}$ :hexano 4:1) para originar 0.139 g (93%) de **132a-b** sob a forma de óleo incolor, com um rácio **a:b** de 91:9 determinado por  $^1\text{H}$ -RMN.

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), **132a**:  $\delta$  7.48 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H, Ph-*H*), 7.34 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H, Ph-*H*), 7.24 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2H, Ph-*H*), 6.98 – 6.92 (m, 3H, Ph-*H*), 5.12 (d,  $J_{3,4} = 6.9$  Hz, 1H, *H*-3), 4.41 (dq,  $J_{4,5} = 9.1$ ,  $J_{5,\text{Me}} = 6.0$  Hz, 1H, *H*-5), 4.15 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.10 (dd,  $J_{4,5} = 8.9$ ,  $J_{3,4} = 7.1$  Hz, 1H, *H*-4), 1.50 (d,  $J_{5,\text{Me}} = 6.0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.22 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); **132b**:  $\delta$  4.82 – 4.73 (m, 2H, *H*-3, *H*-5), 3.32 (t,  $J_{3,4} = J_{4,5} = 9.8$  Hz, 1H, *H*-4), 1.45 (d,  $J_{5,\text{Me}} = 6.0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ );

$^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170.1 (CO), 151.4, 140.4, 133.4, 129.0, 127.7, 121.6, 113.9 (Ph-C), 77.6 (C-5), 72.8 (C-3), 65.5 (C-4), 61.5 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 17.4 ( $\text{CH}_3$ ), 14.1 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );

IV ( $\text{cm}^{-1}$ , NaCl): 3065, 3034, 2981, 2905, 1731, 1598, 1498, 1454, 1375, 1343, 1188, 1091, 1032.

**IV.3.1.3. Síntese de 3*RS*-(3*R*\*,4*S*\*,5*R*\*)-2-fenil-3-(*p*-nitrofenil)-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina (133a) e 3*RS*-(3*R*\*,4*R*\*,5*S*\*)-2-fenil-3-(*p*-nitrofenil)-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina (133b)**



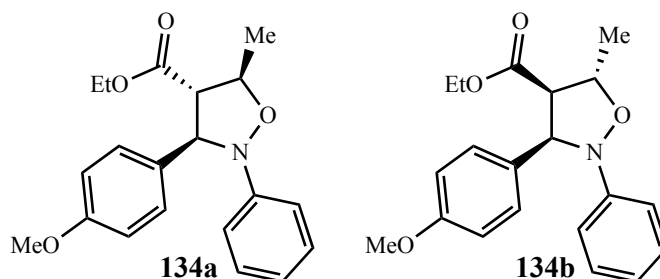
Obteve-se por irradiação da mistura de **105** e *trans*-crotonato de etilo a 300 W durante 10 min ( $T_{\text{final}} = 157\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Purificou-se a mistura reaccional por CCF preparativa ( $\text{Et}_2\text{O}$ :hexano 4:1) para originar 0.121 g (82%) de **133a-b** sob a forma de óleo incolor, com um rácio **a:b** de 94:6 determinado por  $^1\text{H-RMN}$ .

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), **133a**:  $\delta$  8.24 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, Ph-*H*), 7.74 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, Ph-*H*), 7.26 (dd,  $J = 9.5$ ,  $J = 6.3$  Hz, 2H, Ph-*H*), 7.01 – 6.92 (m, 3H, Ph-*H*), 5.29 (d,  $J_{3,4} = 6.6$  Hz, 1H, *H*-3), 4.44 (dq,  $J_{4,5} = 9.0$ ,  $J_{5,\text{Me}} = 5.9$  Hz, 1H, *H*-5), 4.18 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.11 (dd,  $J_{4,5} = 9.0$ ,  $J_{3,4} = 6.7$  Hz, 1H, *H*-4), 1.52 (d,  $J_{5,\text{Me}} = 6.0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.24 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); **133b**:  $\delta$  4.94 (d,  $J_{3,4} = 10.0$  Hz, 1H, *H*-3), 4.79 (dq,  $J_{4,5} = 9.8$ ,  $J_{5,\text{Me}} = 6.0$  Hz, 1H, *H*-5), 3.41 (t,  $J_{3,4} = J_{4,5} = 9.8$  Hz, 1H, *H*-4), 1.48 (d,  $J_{5,\text{Me}} = 6.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ );

$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  169.8 (CO), 151.0, 149.4, 147.5, 129.2, 127.3, 124.2, 122.0, 113.9 (Ph-C), 77.8 (C-5), 72.6 (C-3), 65.3 (C-4), 61.8 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 17.4 ( $\text{CH}_3$ ), 14.1 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );

$\text{IV}$  ( $\text{cm}^{-1}$ , NaCl): 3072, 2982, 2936, 2905, 1732, 1598, 1522, 1489, 1348, 1190, 1031.

**IV.3.1.4. Síntese de 3*RS*-(3*R*\*,4*S*\*,5*R*\*)-2-fenil-3-(*p*-metoxifenil)-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina (134a) e 3*RS*-(3*R*\*,4*R*\*,5*S*\*)-2-fenil-3-(*p*-metoxifenil)-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina (134b)**



Obteve-se por irradiação da mistura de **106** e *trans*-crotonato de etilo a 300 W durante 10 min ( $T_{\text{final}} = 146\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Purificou-se a mistura reaccional por CCF preparativa ( $\text{Et}_2\text{O}$ :hexano 4:1)

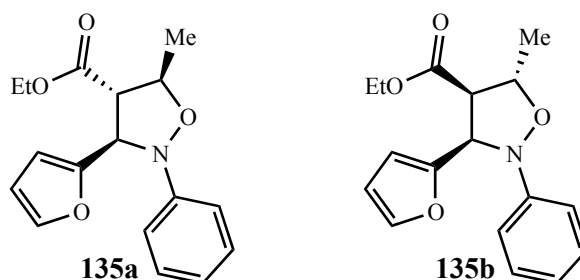
para originar 0.129 g (86%) de **134a-b** sob a forma de óleo incolor, com um rácio **a:b** de 84:16 determinado por  $^1\text{H-RMN}$ .

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), **134a**:  $\delta$  7.44 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, Ph-*H*), 7.26 – 7.20 (m, 2H, Ph-*H*), 6.96 – 6.92 (m, 5H, Ph-*H*), 5.07 (d,  $J_{3,4} = 7.2$  Hz, 1H, *H*-3), 4.41 (dq,  $J_{4,5} = 9.1$ ,  $J_{5,\text{Me}} = 6.0$  Hz, 1H, *H*-5), 4.14 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.81 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.13 (dd,  $J_{4,5} = 9.0$ ,  $J_{3,4} = 7.3$  Hz, 1H, *H*-4), 1.50 (d,  $J_{5,\text{Me}} = 6.0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.22 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); **134b**:  $\delta$  4.86 – 4.74 (m, 2H, *H*-3, *H*-5), 3.79 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.29 (t,  $J_{3,4} = J_{4,5} = 9.9$  Hz, 1H, *H*-4), 1.45 (d,  $J_{5,\text{Me}} = 6.0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ );

$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170.3 (CO), 159.1, 151.8, 133.8, 129.4, 128.9, 127.5, 114.2 (Ph-C), 77.6 (C-5), 73.3 (C-3), 65.7 (C-4), 61.3 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 55.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 17.5 ( $\text{CH}_3$ ), 14.1 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );

IV ( $\text{cm}^{-1}$ , NaCl): 2979, 2934, 2836, 1732, 1612, 1512, 1249, 1182, 1033.

#### IV.3.1.5. Síntese de **3RS-(3R\*,4S\*,5R\*)-2-fenil-3-(2-furil)-4-carboetoxi-5-metiloxazolidina (135a)** e **3RS-(3R\*,4R\*,5S\*)-2-fenil-3-(2-furil)-4-carboetoxi-5-metiloxazolidina (135b)**



Obteve-se por irradiação da mistura de **107** e *trans*-crotonato de etilo a 300 W durante 10 min ( $T_{\text{final}} = 134$  °C). Purificou-se a mistura reaccional por CCF preparativa ( $\text{Et}_2\text{O}$ :hexano 1:2) para originar 0.128 g (79%) de **135a-b** sob a forma de óleo incolor, com um rácio **a:b** de 78:22 determinado por  $^1\text{H-RMN}$ .

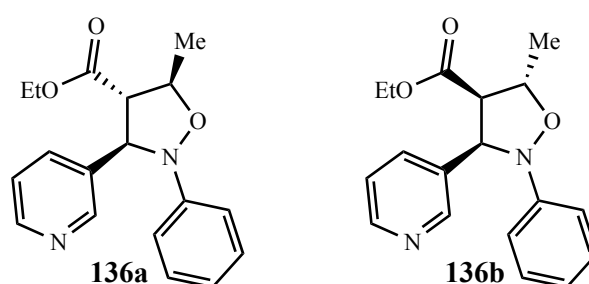
$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), **135a**:  $\delta$  7.42 (s, 1H, Fur-*H*), 7.33 – 7.18 (m, 2H, Ph-*H*), 7.08 (dl,  $J = 8.0$  Hz, 2H, Ph-*H*), 6.94 (tl,  $J = 7.0$  Hz, 1H, Ph-*H*), 6.46 – 6.27 (m, 2H, Fur-*H*), 5.25 (d,  $J_{3,4} = 6.0$  Hz, 1H, *H*-3), 4.46 – 4.32 (m, 1H, *H*-5), 4.12 (dd,  $J = 14.1$ ,  $J = 7.0$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.40 (dd,  $J_{4,5} = 8.4$ ,  $J_{3,4} = 6.3$  Hz, 1H, *H*-4), 1.54 (d,  $J_{5,\text{Me}} = 5.9$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.19 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); **135b**:  $\delta$  4.98 (d,  $J_{3,4} = 9.2$  Hz, 1H, *H*-3), 4.83 (dt,  $J_{4,5} = 9.4$ ,  $J_{5,\text{Me}} = 6.1$  Hz, 1H, *H*-5), 3.26 (t,  $J_{3,4} = J_{4,5} = 9.4$  Hz, 1H, *H*-4), 1.48 (d,  $J_{5,\text{Me}} = 6.0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ );

$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170.1 (CO), 151.0, 142.7 (Fur-C), 128.9, 128.6, 121.9, 114.5 (Ph-C), 110.4, 107.1 (Fur-C), 77.6 (C-5), 67.5 (C-3), 61.4 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 61.1 (C-4), 17.6 ( $\text{CH}_3$ ), 14.1 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );

**IV** ( $\text{cm}^{-1}$ , NaCl): 3063, 2981, 2935, 2904, 1735, 1598, 1488, 1191, 1031;

**Análise elementar**: calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_4$  C, 67.76; H, 6.36; N, 4.65; obtido: C, 67.70; H, 6.53; N, 4.64.

#### IV.3.1.6. Síntese de **3RS-(3R\*,4S\*,5R\*)-2-fenil-3-(3-piridil)-4-carboetoxi-5-metiloxazolidina (136a)** e **3RS-(3R\*,4R\*,5S\*)-2-fenil-3-(3-piridil)-4-carboetoxi-5-metiloxazolidina (136b)**



Obeve-se por irradiação da mistura de **108** e *trans*-crotonato de etilo a 300 W durante 10 min ( $T_{\text{final}} = 145\text{ }^\circ\text{C}$ ). Purificou-se a mistura reaccional por CCF preparativa ( $\text{Et}_2\text{O}$ :hexano 4:1) para originar 0.154 g (98%) de **136a-b** sob a forma de óleo incolor, com um rácio **a:b** de 87:13 determinado por  $^1\text{H-RMN}$ .

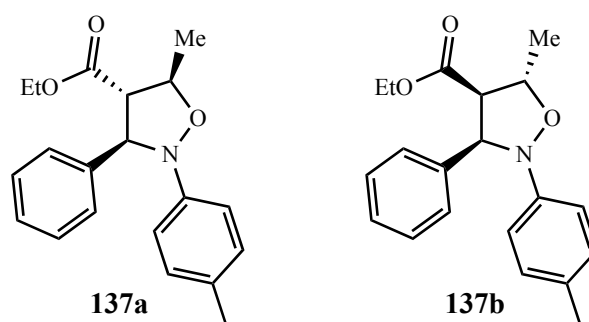
$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), **136a**:  $\delta$  8.75 (sl, 1H, Pir-H), 8.55 – 8.53 (m, 1H, Pir-H), 7.91 (dl,  $J = 7.8$  Hz, 1H, Pir-H), 7.31 – 7.16 (m, 3H, Ph-H, Pir-H), 6.98 – 6.94 (m, 3H, Ph-H), 5.21 (d,  $J_{3,4} = 6.7$  Hz, 1H, H-3), 4.45 (qd,  $J_{4,5} = 9.1$ ,  $J_{5,\text{Me}} = 6.0$  Hz, 1H, H-5), 4.16 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.13 (dd,  $J_{4,5} = 8.9$ ,  $J_{3,4} = 6.8$  Hz, 1H, H-4), 1.52 (d,  $J_{5,\text{Me}} = 6.0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.23 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); **136b**:  $\delta$  4.89 (d,  $J_{3,4} = 10.0$  Hz, 1H, H-3), 4.80 (qd,  $J_{4,5} = 9.7$ ,  $J_{5,\text{Me}} = 6.0$  Hz, 1H, H-5), 3.38 (t,  $J_{3,4} = J_{4,5} = 9.7$  Hz, 1H, H-4), 1.48 (d,  $J_{5,\text{Me}} = 6.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ );

$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  169.9 (CO), 151.2, 149.2, 148.3 (Pir-C), 134.2, 130.9, 129.1 (Ph-C), 123.8 (Pir-C), 121.9, 114.0 (Ph-C), 77.7 (C-5), 71.3 (C-3), 65.3 (C-4), 61.6 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 17.5 ( $\text{CH}_3$ ), 14.1 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );

**IV** ( $\text{cm}^{-1}$ , NaCl): 3059, 3034, 2981, 2935, 2904, 1730, 1597, 1488, 1191, 1029;

**Análise elementar**: calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$  C, 69.21; H, 6.45; N, 8.97; obtido: C, 69.44; H, 6.65; N, 9.02.

**IV.3.1.7. Síntese de 3*RS*-(3*R*\*,4*S*\*,5*R*\*)-2-toluil-3-fenil-4-carboetoxi-5-metilisoaxazolidina (137a) e 3*RS*-(3*R*\*,4*R*\*,5*S*\*)-2-toluil-3-fenil-4-carboetoxi-5-metilisoaxazolidina (137b)**



Obteve-se por irradiação da mistura de **109** e *trans*-crotonato de etilo a 300 W durante 10 min ( $T_{\text{final}} = 151\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Purificou-se a mistura reaccional por CCF preparativa ( $\text{Et}_2\text{O}:\text{hexano } 1:2$ ) para originar 0.147 g (95%) de **137a-b** sob a forma de óleo incolor, com um rácio **a:b** de 87:13 determinado por  $^1\text{H-RMN}$ .

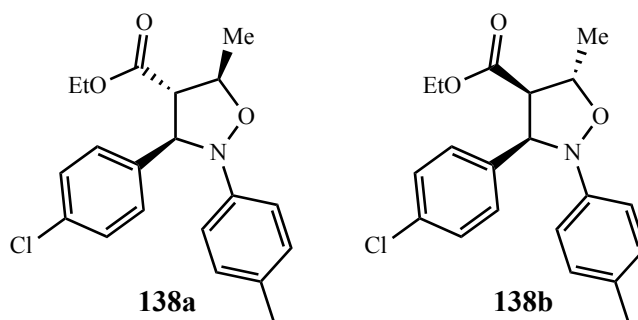
$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), **137a**:  $\delta$  7.52 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H, Ph-*H*), 7.37 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H, Ph-*H*), 7.33 – 7.26 (m, 1H, Ph-*H*), 7.04 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H, Ph-*H*), 6.89 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, Ph-*H*), 5.10 (d,  $J_{3,4} = 7.0$  Hz, 1H, *H*-3), 4.43 (qd,  $J_{4,5} = 9.0$ ,  $J_{5,\text{Me}} = 6.0$  Hz, 1H, *H*-5), 4.14 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.15 (dd,  $J_{4,5} = 8.9$ ,  $J_{3,4} = 7.1$  Hz, 1H, *H*-4), 2.26 (s, 3H,  $\text{PhCH}_3$ ), 1.50 (d,  $J_{5,\text{Me}} = 6.0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.22 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); **137b**:  $\delta$  4.81 (qd,  $J_{4,5} = 9.6$ ,  $J_{5,\text{Me}} = 6.1$  Hz, 1H, *H*-5), 4.75 (d,  $J_{3,4} = 10.2$  Hz, 1H, *H*-3), 3.31 (t,  $J_{3,4} = J_{4,5} = 9.8$  Hz, 1H, *H*-4), 1.45 (d,  $J_{5,\text{Me}} = 6.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ );

$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  169.9 (CO), 148.9, 141.4, 130.4, 128.9, 128.3, 127.1, 126.0, 113.8 (Ph-C), 77.0 (C-5), 73.2 (C-3), 65.1 (C-4), 60.8 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 20.1 ( $\text{PhCH}_3$ ), 17.1 ( $\text{CH}_3$ ), 13.6 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );

**IV** ( $\text{cm}^{-1}$ , NaCl): 3029, 2980, 2934, 1733, 1612, 1507, 1187;

**Análise elementar**: calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_3$  C, 73.82; H, 7.12; N, 4.30; obtido: C, 77.65; H, 7.31; N, 4.34.

**IV.3.1.8. Síntese de 3RS-(3R\*,4S\*,5R\*)-2-toluil-3-(p-clorofenil)-4-carboetoxi-5-metilisoaxazolidina (138a) e 3RS-(3R\*,4R\*,5S\*)-2-toluil-3-(p-clorofenil)-4-carboetoxi-5-metilisoaxazolidina (138b)**



Obteve-se por irradiação da mistura de **110** e *trans*-crotonato de etilo a 300 W durante 10 min ( $T_{\text{final}} = 150\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Purificou-se a mistura reaccional por CCF preparativa ( $\text{Et}_2\text{O}:\text{hexano } 1:2$ ) para originar 0.131 g (89%) de **138a-b** sob a forma de óleo incolor, com um rácio **a:b** de 91:9 determinado por  $^1\text{H-RMN}$ .

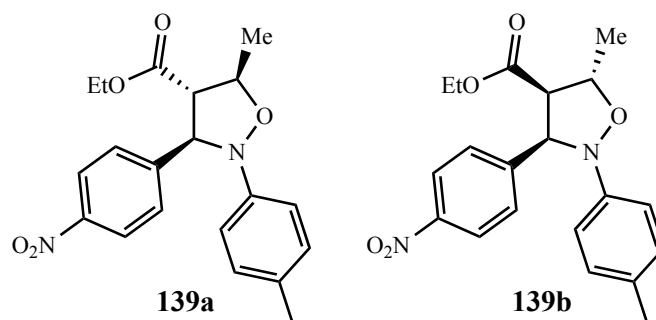
$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), **138a**:  $\delta$  7.47 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H, Ph-*H*), 7.33 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, Ph-*H*), 7.04 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H, Ph-*H*), 6.86 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, Ph-*H*), 5.07 (d,  $J_{3,4} = 7.0$  Hz, 1H, *H*-3), 4.42 (qd,  $J_{4,5} = 9.0$ ,  $J_{5,\text{Me}} = 6.0$  Hz, 1H, *H*-5), 4.15 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.09 (dd,  $J_{4,5} = 8.9$ ,  $J_{3,4} = 7.0$  Hz, 1H, *H*-4), 2.26 (s, 3H, Ph $\text{CH}_3$ ), 1.49 (d,  $J_{5,\text{Me}} = 6.0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.22 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); **138b**:  $\delta$  4.76 – 4.74 (m, 1H, *H*-5), 4.73 (d,  $J_{3,4} = 10.1$  Hz, 1H, *H*-3), 3.31 (t,  $J_{3,4} = J_{4,5} = 9.8$  Hz, 1H, *H*-4), 1.44 (d,  $J_{5,\text{Me}} = 6.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ );

$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  169.9 (CO), 148.4, 139.8, 132.7, 130.6, 128.9, 128.3, 127.2, 113.6 (Ph-C), 76.8 (*C*-5), 72.4 (*C*-3), 64.9 (*C*-4), 60.8 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 19.9 (Ph $\text{CH}_3$ ), 17.0 ( $\text{CH}_3$ ), 13.5 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );

**IV** ( $\text{cm}^{-1}$ , NaCl): 3027, 2980, 2934, 2872, 1731, 1611, 1507, 1188, 1090;

**Análise elementar**: calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClNO}_3$  C, 66.75; H, 6.16; N, 3.89; obtido: C, 66.31; H, 6.27; N, 3.88.

**IV.3.1.9. Síntese de 3RS-(3R\*,4S\*,5R\*)-2-toluil-3-(p-nitrofenil)-4-carboetoxi-5-metiloxazolidina (139a) e 3RS-(3R\*,4R\*,5S\*)-2-toluil-3-(p-nitrofenil)-4-carboetoxi-5-metiloxazolidina (139b)**



Obteve-se por irradiação da mistura de **111** e *trans*-crotonato de etilo a 300 W durante 10 min ( $T_{\text{final}} = 146\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Purificou-se a mistura reaccional por CCF preparativa ( $\text{Et}_2\text{O}:\text{hexano } 1:2$ ) para originar 0.113 g (81%) de **139a-b** sob a forma de óleo amarelo, com um rácio **a:b** de 94:6 determinado por  $^1\text{H-RMN}$ .

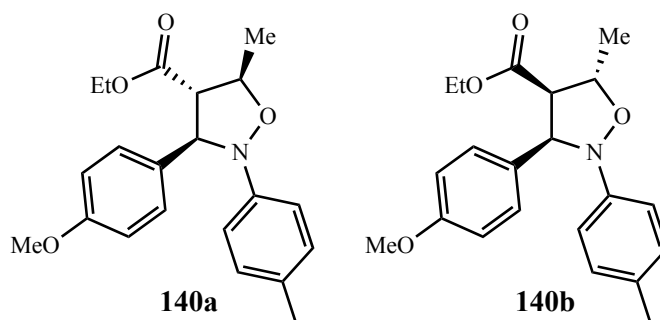
$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), **139a**:  $\delta$  8.23 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, Ph-*H*), 7.73 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, Ph-*H*), 7.07 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H, Ph-*H*), 6.86 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, Ph-*H*), 5.24 (d,  $J_{3,4} = 6.7$  Hz, 1H, *H*-3), 4.45 (qd,  $J_{4,5} = 8.9$ ,  $J_{5,\text{Me}} = 6.0$  Hz, 1H, *H*-5), 4.18 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.09 (dd,  $J_{4,5} = 8.9$ ,  $J_{3,4} = 6.7$  Hz, 1H, *H*-4), 2.28 (s, 3H,  $\text{PhCH}_3$ ), 1.51 (d,  $J_{5,\text{Me}} = 6.0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.24 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); **139b**:  $\delta$  4.87 (d,  $J_{3,4} = 10.1$  Hz, 1H, *H*-3), 4.77 (qd,  $J_{4,5} = 9.8$ ,  $J_{5,\text{Me}} = 6.0$  Hz, 1H, *H*-5), 3.39 (t,  $J_{3,4} = J_{4,5} = 9.7$  Hz, 1H, *H*-4), 1.47 (d,  $J_{5,\text{Me}} = 6.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ );

$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  169.8 (CO), 149.3, 148.4, 147.4, 131.4, 129.5, 127.2, 124.0, 114.0 (Ph-C), 77.5 (C-5), 72.5 (C-3), 65.2 (C-4), 61.6 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 20.4 ( $\text{PhCH}_3$ ), 17.5 ( $\text{CH}_3$ ), 14.0 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );

$\text{IV}$  ( $\text{cm}^{-1}$ , NaCl): 2981, 2935, 1732, 1605, 1521, 1347, 1189;

**Análise elementar**: calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$  C, 64.85; H, 5.99; N, 7.56; obtido: C, 64.83; H, 6.19; N, 7.56.

**IV.3.1.10. Síntese de 3*RS*-(3*R\**,4*S\**,5*R\**)-2-toluil-3-(*p*-metoxifenil)-4-carboetoxi-5-metiloxazolidina (140a) e 3*RS*-(3*R\**,4*R\**,5*S\**)-2-toluil-3-(*p*-metoxifenil)-4-carboetoxi-5-metiloxazolidina (140b)**



Obteve-se por irradiação da mistura de **112** e *trans*-crotonato de etilo a 300 W durante 10 min ( $T_{\text{final}} = 144\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Purificou-se a mistura reaccional por CCF preparativa ( $\text{Et}_2\text{O}:\text{hexano } 1:2$ ) para originar 0.126 g (86%) de **140a-b** sob a forma de óleo incolor, com um rácio **a:b** de 83:17 determinado por  $^1\text{H-RMN}$ .

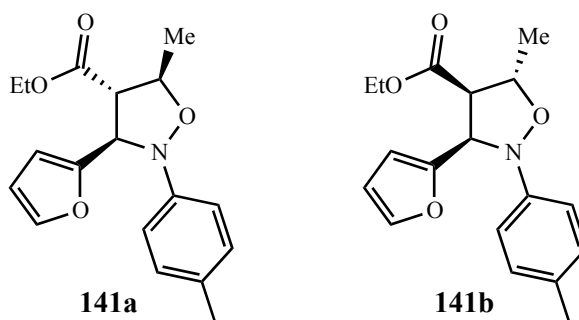
$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), **140a**:  $\delta$  7.43 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, Ph-*H*), 7.03 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H, Ph-*H*), 6.93 – 6.82 (m, 4H, Ph-*H*), 5.02 (d,  $J_{3,4} = 7.2$  Hz, 1H, *H*-3), 4.42 (qd,  $J_{4,5} = 9.0$ ,  $J_{5,\text{Me}} = 6.0$  Hz, 1H, *H*-5), 4.14 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.81 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.12 (dd,  $J_{4,5} = 8.9$ ,  $J_{3,4} = 7.3$  Hz, 1H, *H*-4), 2.26 (s, 3H,  $\text{PhCH}_3$ ), 1.49 (d,  $J_{5,\text{Me}} = 6.0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.21 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); **140b**:  $\delta$  4.80 (qd,  $J_{4,5} = 9.5$ ,  $J_{5,\text{Me}} = 6.0$  Hz, 1H, *H*-5), 4.71 (d,  $J_{3,4} = 10.2$  Hz, 1H, *H*-3), 3.28 (t,  $J_{3,4} = J_{4,5} = 9.8$  Hz, 1H, *H*-4), 1.44 (d,  $J_{5,\text{Me}} = 6.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ );

$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170.3 (CO), 158.9, 149.3, 133.7, 130.8, 129.3, 127.6, 114.4, 114.1 (Ph-C), 77.3 (C-5), 73.4 (C-3), 65.6 (C-4), 61.1 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 55.2 ( $\text{OCH}_3$ ), 20.5 ( $\text{PhCH}_3$ ), 17.6 ( $\text{CH}_3$ ), 14.0 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );

**IV** ( $\text{cm}^{-1}$ , NaCl): 2979, 2934, 2837, 1731, 1612, 1513, 1249, 1035;

**Análise elementar**: calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_4$  C, 70.96; H, 7.09; N, 3.94; obtido: C, 70.75; H, 7.31; N, 3.93.

**IV.3.1.11. Síntese de 3RS-(3R\*,4S\*,5R\*)-2-toluil-3-(2-furil)-4-carboetoxi-5-metiloxazolidina (141a) e 3RS-(3R\*,4R\*,5S\*)-2-toluil-3-(2-furil)-4-carboetoxi-5-metiloxazolidina (141b)**



Obteve-se por irradiação da mistura de **113** e *trans*-crotonato de etilo a 300 W durante 10 min ( $T_{\text{final}} = 136\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Purificou-se a mistura reaccional por CCF preparativa ( $\text{Et}_2\text{O}:\text{hexano } 1:2$ ) para originar 0.134 g (86%) de **141a-b** sob a forma de óleo incolor, com um rácio **a:b** de 76:24 determinado por  $^1\text{H-RMN}$ .

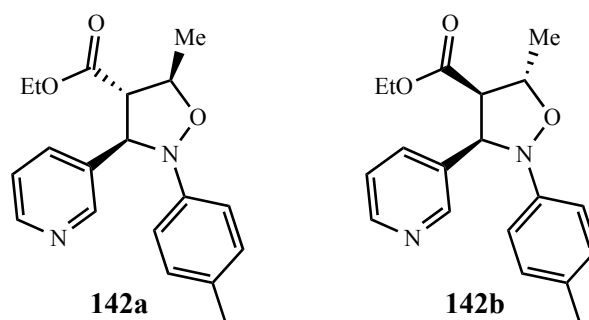
$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), **141a**:  $\delta$  7.41 (s, 1H, Fur-*H*), 7.07 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H, Ph-*H*), 6.98 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H, Ph-*H*), 6.35 (td,  $J = 4.7$ ,  $J = 3.4$  Hz, 2H, Fur-*H*), 5.21 (d,  $J_{3,4} = 6.2$  Hz, 1H, *H*-3), 4.40 (qd,  $J_{4,5} = 8.5$ ,  $J_{5,\text{Me}} = 6.0$  Hz, 1H, *H*-5), 4.12 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.39 (dd,  $J_{4,5} = 8.5$ ,  $J_{3,4} = 6.3$  Hz, 1H, *H*-4), 2.27 (s, 3H,  $\text{PhCH}_3$ ), 1.54 (d,  $J_{5,\text{Me}} = 6.0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.20 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); **141b**:  $\delta$  4.92 (d,  $J_{3,4} = 9.3$  Hz, 1H, *H*-3), 4.81 (qd,  $J_{4,5} = 9.3$ ,  $J_{5,\text{Me}} = 6.0$  Hz, 1H, *H*-5), 3.25 (t,  $J_{3,4} = J_{4,5} = 9.3$  Hz, 1H, *H*-4), 1.48 (d,  $J_{5,\text{Me}} = 6.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ );

$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170.2 (CO), 148.6, 142.6 (Fur-C), 129.4, 116.3, 114.8, 110.4 (Ph-C), 107.1 (Fur-C), 77.4 (C-5), 67.6 (C-3), 61.4 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 60.9 (C-4), 20.6 ( $\text{PhCH}_3$ ), 17.7 ( $\text{CH}_3$ ), 14.1 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );

$\text{IV}$  ( $\text{cm}^{-1}$ , NaCl): 2981, 2934, 1735, 1612, 1507, 1191;

**Análise elementar**: calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_4$  C, 68.55; H, 6.71; N, 4.44; obtido: C, 68.43; H, 6.75; N, 4.42.

**IV.3.1.12. Síntese de 3RS-(3R\*,4S\*,5R\*)-2-toluil-3-(3-piridil)-4-carboetoxi-5-metilsoxazolidina (142a) e 3RS-(3R\*,4R\*,5S\*)-2-toluil-3-(3-piridil)-4-carboetoxi-5-metilsoxazolidina (142b)**



Obteve-se por irradiação da mistura de **114** e *trans*-crotonato de etilo a 300 W durante 10 min ( $T_{\text{final}} = 145\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Purificou-se a mistura reaccional por CCF preparativa ( $\text{Et}_2\text{O}:\text{hexano } 4:1$ ) para originar 0.168 g (81%) de **142a-b** sob a forma de óleo incolor, com um rácio **a:b** de 90:10 determinado por  $^1\text{H-RMN}$ .

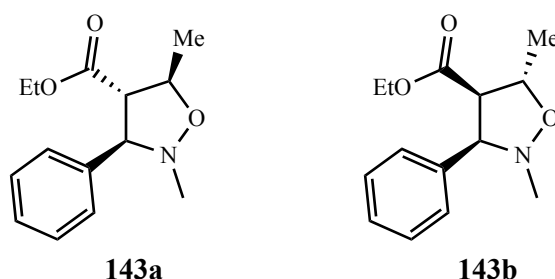
$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), **142a**:  $\delta$  8.74 (s, 1H, Pir-*H*), 8.56 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H, Pir-*H*), 7.92 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, Pir-*H*), 7.32 (dd,  $J = 7.7, J = 4.9$  Hz, 1H, Pir-*H*), 7.06 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H, Ph-*H*), 6.88 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H, Ph-*H*), 5.17 (d,  $J_{3,4} = 6.7$  Hz, 1H, *H*-3), 4.46 (qd,  $J_{4,5} = 8.8, J_{5,\text{Me}} = 6.0$  Hz, 1H, *H*-5), 4.16 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.12 (dd,  $J_{4,5} = 8.8, J_{3,4} = 6.8$  Hz, 1H, *H*-4), 2.27 (s, 3H,  $\text{PhCH}_3$ ), 1.51 (d,  $J_{5,\text{Me}} = 6.0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.23 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); **142b**:  $\delta$  4.82 (d,  $J_{3,4} = 10.1$  Hz, 1H, *H*-3), 4.81 – 4.73 (m, 1H, *H*-5), 3.37 (t,  $J_{3,4} = J_{4,5} = 9.7$  Hz, 1H, *H*-4), 1.47 (d,  $J_{5,\text{Me}} = 6.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ );

$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  169.4 (CO), 148.4, 148.2, 147.6, 137.1, 133.8 (Pir-C), 130.9, 129.0 (Ph-C), 123.2 (Pir-C), 113.8 (Ph-C) 77.0 (C-5), 70.8 (C-3), 64.7 (C-4), 61.0 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 20.0 ( $\text{PhCH}_3$ ), 17.1 ( $\text{CH}_3$ ), 13.5 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );

**IV** ( $\text{cm}^{-1}$ , NaCl): 3029, 2980, 2934, 1731, 1612, 1508, 1193, 1026;

**Análise elementar**: calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$  C, 69.92; H, 6.79; N, 8.58; obtido: C, 69.71; H, 6.77; N, 8.57.

**IV.3.1.13. Síntese de 3RS-(3R\*,4S\*,5R\*)-2-metil-3-fenil-4-carboetoxi-5-metiloxazolidina (143a) e 3RS-(3R\*,4R\*,5S\*)-2-metil-3-fenil-4-carboetoxi-5-metiloxazolidina (143b)**



Obteve-se por irradiação da mistura de **8** e *trans*-crotonato de etilo a 300 W durante 10 min ( $T_{\text{final}} = 132\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Purificou-se a mistura reaccional por CCF preparativa ( $\text{Et}_2\text{O}$ :hexano 1:2) para originar 0.163 g (89%) de **143a-b** sob a forma de óleo incolor, com um rácio **a:b** de 56:44 determinado por  $^1\text{H}$ -RMN.

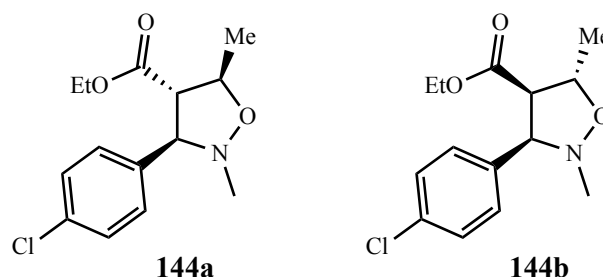
$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), **143a**:  $\delta$  7.32 – 7.27 (m, 5H, Ph-H), 4.49 (p,  $J_{4,5} = 8.4$ ,  $J_{5,\text{Me}} = 6.2$  Hz, 1H, H-5), 4.13 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.95 (bd,  $J_{3,4} = 5.8$  Hz, 1H, H-3), 3.05 (dd,  $J_{4,5} = 8.4$ ,  $J_{3,4} = 6.5$  Hz, 1H, H-4), 2.62 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 1.47 (d,  $J_{5,\text{Me}} = 6.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.20 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); **143b**:  $\delta$  7.32 – 7.27 (m, 5H, Ph-H), 4.69 (qd,  $J_{4,5} = 7.9$ ,  $J_{5,\text{Me}} = 6.2$  Hz, 1H, H-5), 3.86 (d,  $J_{3,4} = 10.3$  Hz, 1H, H-3), 3.75 – 3.49 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.16 (dd,  $J_{3,4} = 10.3$ ,  $J_{4,5} = 7.9$  Hz, 1H, H-4), 2.64 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 1.35 (d,  $J_{5,\text{Me}} = 6.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.74 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );

$^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), **143a**:  $\delta$  171.4 (CO), 138.5, 128.7, 128.2, 128.0 (Ph-C), 76.3 (C-3), 76.1 (C-5), 64.6 (C-4), 61.0 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 43.3 ( $\text{NCH}_3$ ), 21.0 ( $\text{CH}_3$ ), 14.1 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); **143b**:  $\delta$  170.4 (CO), 136.4, 128.4, 128.1, 127.6 (Ph-C), 76.1 (C-3), 75.5 (C-5), 61.1 (C-4), 60.4 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 43.4 ( $\text{NCH}_3$ ), 18.4 ( $\text{CH}_3$ ), 13.5 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );

IV ( $\text{cm}^{-1}$ , NaCl): 3063, 3032, 2980, 2932, 2872, 1734, 1455, 1377, 1279, 1184, 1044;

Análise elementar: calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3$  C, 67.45; H, 7.68; N, 5.62; obtido: C, 67.71; H, 7.73; N, 5.57.

**IV.3.1.14. Síntese de 3RS-(3R\*,4S\*,5R\*)-2-metil-3-(p-clorofenil)-4-carboetoxi-5-metilsoxazolidina (144a) e 3RS-(3R\*,4R\*,5S\*)-2-metil-3-(p-clorofenil)-4-carboetoxi-5-metilsoxazolidina (144b)**



Obteve-se por irradiação da mistura de **115** e *trans*-crotonato de etilo a 300 W durante 10 min ( $T_{\text{final}} = 137\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Purificou-se a mistura reaccional por CCF preparativa ( $\text{Et}_2\text{O}$ :hexano 1:2) para originar 0.149 g (89%) de **144a-b** sob a forma de óleo incolor, com um rácio **a:b** de 60:40 determinado por  $^1\text{H}$ -RMN.

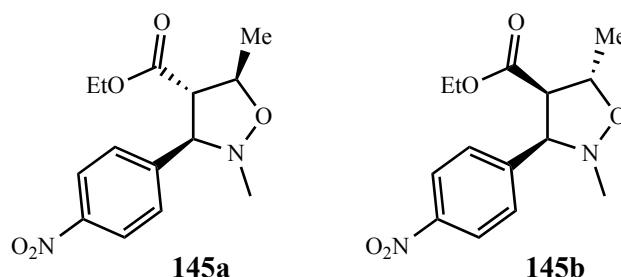
$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), **144a**:  $\delta$  7.37 – 7.27 (m, 4H, Ph-H), 4.50 (p,  $J_{4,5} = 8.1$ ,  $J_{5,\text{Me}} = 6.1$  Hz, 1H, H-5), 4.16 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.96 (d,  $J_{3,4} = 6.6$  Hz, 1H, H-3), 2.99 (dd,  $J_{4,5} = 8.1$ ,  $J_{3,4} = 6.6$  Hz, 1H, H-4), 2.63 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 1.47 (d,  $J_{5,\text{Me}} = 6.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.23 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); **144b**:  $\delta$  7.37 – 7.27 (m, 4H, Ph-H), 4.67 (qd,  $J_{4,5} = 8.5$ ,  $J_{5,\text{Me}} = 6.1$  Hz, 1H, H-5), 3.85 (d,  $J_{3,4} = 10.3$  Hz, 1H, H-3), 3.79 – 3.55 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.18 (t,  $J_{3,4} = J_{4,5} = 8.5$  Hz, 1H, H-4), 2.60 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 1.36 (d,  $J_{5,\text{Me}} = 6.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.82 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );

$^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), **144a**:  $\delta$  170.9 (CO), 136.8, 133.5, 128.9, 128.4 (Ph-C), 76.1 (C-5), 75.4 (C-3), 64.5 (C-4), 61.2 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 43.4 ( $\text{NCH}_3$ ), 20.9 ( $\text{CH}_3$ ), 14.2 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); **144b**:  $\delta$  170.1 (CO), 135.1, 133.9, 129.8, 128.9 (Ph-C), 75.6 (C-5), 75.2 (C-3), 60.9 (C-4), 60.6 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 43.3 ( $\text{NCH}_3$ ), 18.4 ( $\text{CH}_3$ ), 13.6 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );

IV ( $\text{cm}^{-1}$ , NaCl): 2980, 2932, 2873, 1733, 1492, 1376, 1184, 1091, 1044;

**Análise elementar**: calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ClNO}_3$  C, 59.26; H, 6.34; N, 4.94; obtido: C, 59.29; H, 6.37; N, 5.01.

**IV.3.1.15. Síntese de 3RS-(3R\*,4S\*,5R\*)-2-metil-3-(p-nitrofenil)-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina (145a) e 3RS-(3R\*,4R\*,5S\*)-2-metil-3-(p-nitrofenil)-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina (145b)**



Obteve-se por irradiação da mistura de **116** e *trans*-crotonato de etilo a 300 W durante 10 min ( $T_{\text{final}} = 151\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Purificou-se a mistura reaccional por CCF preparativa ( $\text{Et}_2\text{O}$ :hexano 1:2) para originar 0.147 g (90%) de **145a-b** sob a forma de óleo incolor, com um rácio **a:b** de 76:34 determinado por  $^1\text{H}$ -RMN.

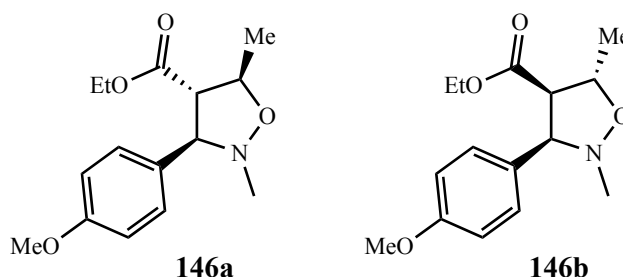
$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), **145a**:  $\delta$  8.21 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H, Ph-*H*), 7.62 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, Ph-*H*), 4.61 – 4.53 (m, 1H, *H*-5), 4.22 – 4.18 (m, 3H, *H*-3,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.99 (dd,  $J_{4,5} = 7.6$ ,  $J_{3,4} = 6.8$  Hz, 1H, *H*-4), 2.70 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 1.48 (d,  $J_{5,\text{Me}} = 6.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.27 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); **145b**:  $\delta$  8.18 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H, Ph-*H*), 7.57 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, Ph-*H*), 4.68 – 4.66 (m, 1H, *H*-5), 4.01 (d,  $J_{3,4} = 10.5$  Hz, 1H, *H*-3), 3.78 – 3.55 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.27 (dd,  $J_{3,4} = 10.4$ ,  $J_{4,5} = 8.2$  Hz, 1H, *H*-4), 2.64 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 1.39 (d,  $J_{5,\text{Me}} = 6.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.82 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );

$^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), **145a**:  $\delta$  170.9 (CO), 147.6, 147.1, 128.3, 123.9 (Ph-C), 76.1 (*C*-5), 74.8 (*C*-3), 64.7 (*C*-4), 61.5 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 43.8 ( $\text{NCH}_3$ ), 20.5 ( $\text{CH}_3$ ), 14.2 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); **145b**:  $\delta$  169.7 (CO), 147.7, 144.3, 129.5, 123.3 (Ph-C), 75.9 (*C*-5), 74.8 (*C*-3), 60.9 (*C*-4), 60.8 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 43.5 ( $\text{NCH}_3$ ), 18.3 ( $\text{CH}_3$ ), 13.7 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );

IV ( $\text{cm}^{-1}$ , NaCl): 2981, 2934, 2874, 1732, 1524, 1349, 1187;

**Análise elementar**: calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$  C, 57.13; H, 6.16; N, 9.52; obtido: C, 56.99; H, 6.17; N, 9.49.

**IV.3.1.16. Síntese de 3*RS*-(3*R*\*,4*S*\*,5*R*\*)-2-metil-3-(*p*-metoxifenil)-4-carboetoxi-5-metiloxazolidina (146a) e 3*RS*-(3*R*\*,4*R*\*,5*S*\*)-2-metil-3-(*p*-metoxifenil)-4-carboetoxi-5-metiloxazolidina (146b)**



Obteve-se por irradiação da mistura de **117** e *trans*-crotonato de etilo a 300 W durante 10 min ( $T_{\text{final}} = 139\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Purificou-se a mistura reaccional por CCF preparativa ( $\text{Et}_2\text{O}$ :hexano 1:2) para originar 0.153 g (91%) de **146a-b** sob a forma de óleo incolor, com um rácio **a:b** de 55:45 determinado por  $^1\text{H}$ -RMN.

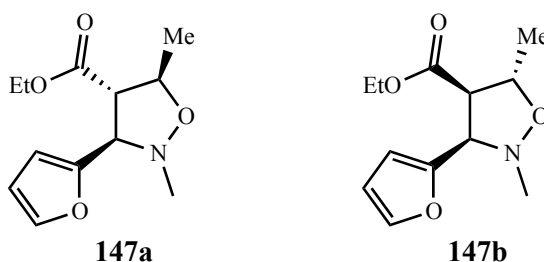
$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), **146a**:  $\delta$  7.31 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, Ph-*H*), 6.88 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, Ph-*H*), 4.48 (p,  $J_{4,5} = 8.6$ ,  $J_{5,\text{Me}} = 6.1$  Hz, 1H, *H*-5), 4.14 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.93 – 3.78 (m, 1H, *H*-3), 3.80 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.04 (dd,  $J_{4,5} = 8.6$ ,  $J_{3,4} = 6.5$  Hz, 1H, *H*-4), 2.60 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 1.48 (d,  $J_{5,\text{Me}} = 6.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.21 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); **146b**:  $\delta$  7.26 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, Ph-*H*), 6.84 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, Ph-*H*), 4.68 (qd,  $J_{4,5} = 8.1$ ,  $J_{5,\text{Me}} = 6.1$  Hz, 1H, *H*-5), 3.93 – 3.78 (m, 1H, *H*-3), 3.78 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.76 – 3.57 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.14 (dd,  $J_{3,4} = 10.1$ ,  $J_{4,5} = 8.1$  Hz, 1H, *H*-4), 2.60 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 1.36 (d,  $J_{5,\text{Me}} = 6.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.81 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );

$^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), **146a**:  $\delta$  171.4 (CO), 159.4, 132.0, 129.6, 114.1 (Ph-C), 76.0 (*C*-5), 75.5 (*C*-3), 64.4 (*C*-4), 61.0 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 55.2 ( $\text{OCH}_3$ ), 43.3 ( $\text{NCH}_3$ ), 21.1 ( $\text{CH}_3$ ), 14.2 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); **146b**:  $\delta$  170.5 (CO), 159.4, 130.0, 128.8, 113.6 (Ph-C), 75.5 (*C*-3, *C*-5), 61.0 (*C*-4), 60.4 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 55.2 ( $\text{OCH}_3$ ), 43.3 ( $\text{NCH}_3$ ), 18.4 ( $\text{CH}_3$ ), 13.7 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );

IV ( $\text{cm}^{-1}$ , NaCl): 2978, 2934, 2839, 1732, 1612, 1514, 1377, 1250, 1182, 1036;

**Análise elementar**: calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_4$  C, 64.50; H, 7.58; N, 5.01; obtido: C, 64.71; H, 7.57; N, 4.97.

**IV.3.1.17. Síntese de 3RS-(3R\*,4S\*,5R\*)-2-metil-3-(2-furil)-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina (147a) e 3RS-(3R\*,4R\*,5S\*)-2-metil-3-(2-furil)-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina (147b)**



Obteve-se por irradiação da mistura de **118** e *trans*-crotonato de etilo a 300 W durante 10 min ( $T_{\text{final}} = 142\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Purificou-se a mistura reaccional por CCF preparativa ( $\text{Et}_2\text{O}$ :hexano 1:2) para originar 0.142 g (75%) de **147a-b** sob a forma de óleo incolor, com um rácio **a:b** de 40:60 determinado por  $^1\text{H}$ -RMN.

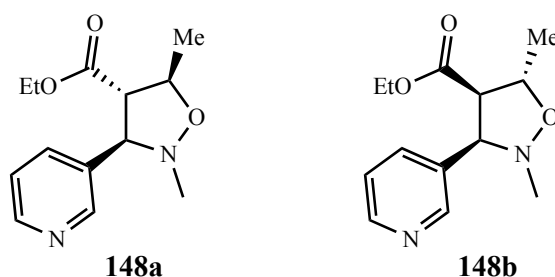
$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), **147a**:  $\delta$  7.42 (s, 1H, Fur-*H*), 6.34 – 6.31 (m, 2H, Fur-*H*), 4.49 (sl, 1H, *H*-5), 4.19 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.97 – 3.88 (m, 1H, *H*-3), 3.33 (sl, 1H, *H*-4), 2.66 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 1.50 (d,  $J_{5,\text{Me}} = 6.0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.26 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); **147b**:  $\delta$  7.37 (s, 1H, Fur-*H*), 6.34 – 6.31 (m, 2H, Fur-*H*), 4.70 – 4.67 (m, 1H, *H*-5), 4.03 (sl, 1H, *H*-3), 3.97 – 3.88 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.17 (sl, 1H, *H*-4), 2.66 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 1.37 (d,  $J_{5,\text{Me}} = 6.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.02 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), **147a**:  $\delta$  171.3 (CO), 149.9, 142.8, 110.3, 108.5 (Fur-*C*), 76.2 (*C*-5), 69.3 (*C*-3), 61.3 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 60.2 (*C*-4), 43.7 ( $\text{NCH}_3$ ), 20.5 ( $\text{CH}_3$ ), 14.2 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); **147b**:  $\delta$  170.02 (CO), 149.9, 142.4, 110.5, 108.9 (Fur-*C*), 75.5 (*C*-5), 69.3 (*C*-3), 60.8 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 58.9 (*C*-4), 43.7 ( $\text{NCH}_3$ ), 18.4 ( $\text{CH}_3$ ), 13.9 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );

**IV** ( $\text{cm}^{-1}$ , NaCl): 2979, 2933, 2874, 1736, 1376, 1187, 1044;

**Análise elementar**: calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_4$  C, 60.24; H, 7.16; N, 5.85; obtido: C, 60.24; H, 7.22; N, 5.92.

**IV.3.1.18. Síntese de 3*RS*-(3*R\**,4*S\**,5*R\**)-2-metil-3-(3-piridil)-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina (148a) e 3*RS*-(3*R\**,4*R\**,5*S\**)-2-metil-3-(3-piridil)-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina (148b)**



Obteve-se por irradiação da mistura de **119** e *trans*-crotonato de etilo a 300 W durante 10 min ( $T_{\text{final}} = 134\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Purificou-se a mistura reaccional por CCF preparativa ( $\text{Et}_2\text{O}$ :hexano 4:1) para originar 0.178 g (97%) de **148a-b** sob a forma de óleo incolor, com um rácio **a:b** de 66:34 determinado por  $^1\text{H}$ -RMN.

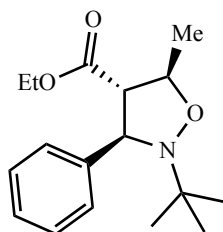
$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), **148a**:  $\delta$  8.62 (s, 1H, Pir-*H*), 8.55 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H, Pir-*H*), 7.78 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, Pir-*H*), 7.30 (dd,  $J = 7.8$ ,  $J = 4.9$  Hz, 1H, Pir-*H*), 4.61 – 4.48 (m, 1H, *H*-5), 4.17 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.04 (d,  $J_{3,4} = 7.2$  Hz, 1H, *H*-3), 3.08 – 2.98 (m, 1H, *H*-4), 2.66 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 1.49 (d,  $J_{5,\text{Me}} = 6.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.24 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); **148b**:  $\delta$  8.62 (s, 1H, Pir-*H*), 8.53 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H, Pir-*H*), 7.74 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, Pir-*H*), 7.26 (dd,  $J = 9.0$ ,  $J = 6.1$  Hz, 1H, Pir-*H*), 4.68 (qd,  $J_{4,5} = 8.4$ ,  $J_{5,\text{Me}} = 6.1$ , 1H, *H*-5), 3.93 (d,  $J_{3,4} = 10.4$  Hz, 1H, *H*-3), 3.78 – 3.57 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.24 (dd,  $J_{3,4} = 10.1$ ,  $J_{4,5} = 8.4$  Hz, 1H, *H*-4), 2.63 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ) 1.38 (d,  $J_{5,\text{Me}} = 6.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.79 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );

$^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), **148a**:  $\delta$  170.3 (CO), 149.4, 148.8, 135.2, 134.3, 123.0 (Pir-C), 75.3 (*C*-5), 72.9 (*C*-3), 63.8 (*C*-4), 60.7 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 42.9 ( $\text{NCH}_3$ ), 20.1 ( $\text{CH}_3$ ), 13.5 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); **148b**:  $\delta$  169.3 (CO), 148.9, 148.7, 134.0, 131.8, 122.6 (Pir-C), 75.1 (*C*-5), 72.6 (*C*-3), 60.2 (*C*-4), 60.0 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 42.7 ( $\text{NCH}_3$ ), 17.6 ( $\text{CH}_3$ ), 13.0 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );

**IV** ( $\text{cm}^{-1}$ , NaCl): 2980, 2933, 2874, 1731, 1577, 1429, 1188, 1038;

**Análise elementar**: calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$  C, 62.38; H, 7.25; N, 11.19; obtido: C, 62.26; H, 7.44; N, 11.12.

**IV.3.1.19. Síntese de 3RS-(3R\*,4S\*,5R\*)-2-terc-butil-3-fenil-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina (149)**



Obteve-se por irradiação da mistura de **1** e *trans*-crotonato de etilo a 250 W durante 60 min ( $T_{\text{final}} = 148\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Purificou-se a mistura reaccional por CCF preparativa ( $\text{Et}_2\text{O}$ :hexano 1:2) para originar 0.136 g (78%) de **149** sob a forma de óleo incolor.

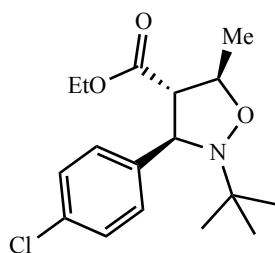
**$^1\text{H}$ -RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.46 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H, Ph-*H*), 7.28 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H, Ph-*H*), 7.21 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H, Ph-*H*), 4.67 (d,  $J_{3,4} = 9.5$  Hz, 1H, *H*-3), 4.34 (qd,  $J_{4,5} = 9.5$ ,  $J_{5,\text{Me}} = 5.9$  Hz, 1H, *H*-5), 4.19 – 4.06 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.96 (t,  $J_{3,4} = J_{4,5} = 9.5$  Hz, 1H, *H*-4), 1.35 (d,  $J_{5,\text{Me}} = 5.9$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.19 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.08 (s, 9H, *t*Bu-*H*);

**$^{13}\text{C}$ -RMN** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170.3 (CO), 142.5, 128.4, 127.2, 127.0 (Ph-C), 77.6 (C-5), 67.0 (C-3), 66.1 (C-4), 61.0 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 60.5 ( $\text{NC}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.2 ( $\text{NC}(\text{CH}_3)_3$ ), 18.1 ( $\text{CH}_3$ ), 14.2 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );

**IV** ( $\text{cm}^{-1}$ , NaCl): 3064, 3030, 2977, 2935, 2907, 2874, 1731, 1601, 1454, 1364, 1215, 1183, 1030;

**Análise elementar**: calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_3$  C, 70.07; H, 8.65; N, 4.81; obtido: C, 70.00; H, 8.78; N, 4.74.

**IV.3.1.20. Síntese de 3RS-(3R\*,4S\*,5R\*)-2-terc-butil-3-(*p*-clorofenil)-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina (150)**



Obteve-se por irradiação da mistura de **120** e *trans*-crotonato de etilo a 300 W durante 60 min ( $T_{\text{final}} = 160\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Purificou-se a mistura reaccional por CCF preparativa ( $\text{Et}_2\text{O}$ :hexano 1:2) para originar 0.141 g (92%) de **150** sob a forma de cristais incolores.

**Ponto de fusão**: 51-53  $^{\circ}\text{C}$  (cristalizado de  $\text{Et}_2\text{O}$ /hexano);

**$^1\text{H}$ -RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.41 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H, Ph-*H*), 7.26 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H, Ph-*H*), 4.65 (d,  $J_{3,4} = 9.5$  Hz, 1H, *H*-3), 4.32 (qd,  $J_{4,5} = 9.5$ ,  $J_{5,\text{Me}} = 5.9$  Hz, 1H, *H*-5), 4.19 – 4.09

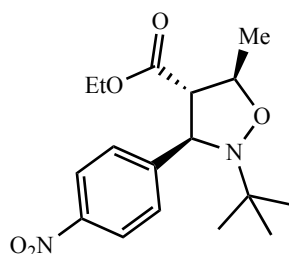
(m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.90 (t,  $J_{3,4} = J_{4,5} = 9.5$  Hz, 1H, *H*-4), 1.34 (d,  $J_{5,Me} = 5.9$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.21 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.06 (s, 9H, *t*Bu-*H*);

<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 169.6 (CO), 140.7, 132.5, 128.2, 127.9 (Ph-*C*), 77.2 (*C*-5), 65.8 (*C*-3), 65.5 (*C*-4), 60.7 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 60.2 (NC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.7 (NC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 17.6 (CH<sub>3</sub>), 13.8 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>);

IV (cm<sup>-1</sup>, KBr): 2977, 2936, 2907, 2873, 1732, 1490, 1363, 1184, 1090;

**Análise elementar:** calculado para C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>ClNO<sub>3</sub> C, 62.67; H, 7.42; N, 4.30; obtido: C, 62.76; H, 7.70; N, 4.29.

#### IV.3.1.21. Síntese de 3*RS*-(3*R*\*,4*S*\*,5*R*\*)-2-*terc*-butil-3-(*p*-nitrofenil)-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina (151)



Obteve-se por irradiação da mistura de **121** e *trans*-crotonato de etilo a 200 W durante 60 min ( $T_{\text{final}} = 123$  °C). Purificou-se a mistura reaccional por CCF preparativa (Et<sub>2</sub>O:hexano 1:2) para originar 0.132 g (87%) de **151** sob a forma de cristais amarelos.

**Ponto de fusão:** 60-62 °C (cristalizado de Et<sub>2</sub>O/hexano);

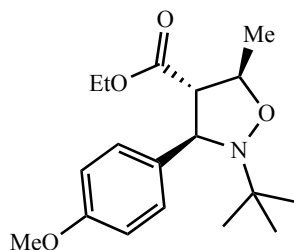
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.16 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, Ph-*H*), 7.66 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, Ph-*H*), 4.78 (d,  $J_{3,4} = 9.4$  Hz, 1H, *H*-3), 4.35 (qd,  $J_{4,5} = 9.4$ ,  $J_{5,Me} = 5.8$  Hz, 1H, *H*-5), 4.24 – 4.06 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.90 (t,  $J_{3,4} = J_{4,5} = 9.4$  Hz, 1H, *H*-4), 1.35 (d,  $J_{5,Me} = 5.8$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.22 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.06 (s, 9H, *t*Bu-*H*);

<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 169.1 (CO), 149.9, 146.7, 127.2, 123.2 (Ph-*C*), 77.3 (*C*-5), 65.4 (*C*-3), 65.1 (*C*-4), 60.8 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 60.1 (NC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.5 (NC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 17.4 (CH<sub>3</sub>), 13.6 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>);

IV (cm<sup>-1</sup>, KBr): 2977, 2937, 2908, 2874, 1732, 1599, 1523, 1348, 1186;

**Análise elementar:** calculado para C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> C, 60.70; H, 7.19; N, 8.33; obtido: C, 60.53; H, 7.23; N, 8.36.

**IV.3.1.22. Síntese de 3RS-(3R\*,4S\*,5R\*)-2-terc-butil-3-(p-metoxifenil)-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina (152)**



Obteve-se por irradiação da mistura de **122** e *trans*-crotonato de etilo a 300 W durante 60 min ( $T_{\text{final}} = 151\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Purificou-se a mistura reaccional por CCF preparativa ( $\text{Et}_2\text{O}$ :hexano 1:2) para originar 0.121 g (78%) de **152** sob a forma de óleo incolor.

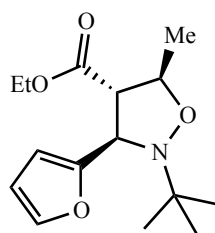
$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.37 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, Ph-*H*), 6.82 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, Ph-*H*), 4.62 (d,  $J_{3,4} = 9.6$  Hz, 1H, *H*-3), 4.32 (qd,  $J_{4,5} = 9.5$ ,  $J_{5,\text{Me}} = 5.9$  Hz, 1H, *H*-5), 4.18 – 4.07 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.78 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.93 (t,  $J_{3,4} = J_{4,5} = 9.5$  Hz, 1H, *H*-4), 1.34 (d,  $J_{5,\text{Me}} = 5.9$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.20 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.07 (s, 9H, *t*Bu-*H*);

$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  169.9 (CO), 158.4, 134.0, 127.6, 113.3 (Ph-C), 76.9 (C-5), 66.2 (C-3), 65.6 (C-4), 60.5 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 60.1 ( $\text{NC}(\text{CH}_3)_3$ ), 54.8 ( $\text{OCH}_3$ ), 25.8 ( $\text{NC}(\text{CH}_3)_3$ ), 17.6 ( $\text{CH}_3$ ), 13.8 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );

$\text{IV}$  ( $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 2979, 2934, 1732, 1612, 1511, 1248, 1182, 1034;

**Análise elementar**: calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_4$  C, 67.26; H, 8.47; N, 4.36; obtido: C, 67.15; H, 8.51; N, 4.37.

**IV.3.1.23. Síntese de 3RS-(3R\*,4S\*,5R\*)-2-terc-butil-3-(2-furil)-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina (153)**



Obteve-se por irradiação da mistura de **123** e *trans*-crotonato de etilo a 300 W durante 60 min ( $T_{\text{final}} = 148\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Purificou-se a mistura reaccional por CCF preparativa ( $\text{Et}_2\text{O}$ :hexano 1:2) para originar 0.128 g (76%) de **153** sob a forma de óleo incolor.

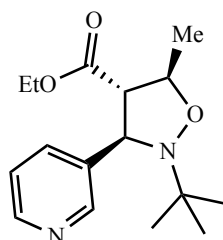
$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.35 (sl, 1H, Fur-*H*), 6.28 – 6.26 (m, 2H, Fur-*H*), 4.74 (d,  $J_{3,4} = 8.9$  Hz, 1H, *H*-3), 4.32 (qd,  $J_{4,5} = 9.0$ ,  $J_{5,\text{Me}} = 5.9$  Hz, 1H, *H*-5), 4.18 – 4.16 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.22 (t,  $J_{3,4} = J_{4,5} = 9.0$  Hz, 1H, *H*-4), 1.37 (d,  $J_{5,\text{Me}} = 5.9$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.24 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.11 (s, 9H, *t*Bu-*H*);

$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170.3 (CO), 153.9, 141.9, 110.2, 107.0 (Fur-C), 77.5 (C-5), 62.1 (C-3), 61.1 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 60.7 (C-4), 60.2 ( $\text{NC}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.0 ( $\text{NC}(\text{CH}_3)_3$ ), 18.4 ( $\text{CH}_3$ ), 14.2 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );

**IV** ( $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 2978, 2934, 2874, 1735, 1364, 1184, 1030;

**Análise elementar**: calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_4$  C, 64.03; H, 8.24; N, 4.98; obtido: C, 64.13; H, 8.23; N, 5.03.

#### IV.3.1.24. Síntese de 3*RS*-(3*R*\*,4*S*\*,5*R*\*)-2-*terc*-butil-3-(3-piridil)-4-carboetoxi-5-metilisoxazolidina (154)



Obeve-se por irradiação da mistura de **124** e *trans*-crotonato de etilo a 300 W durante 60 min ( $T_{\text{final}} = 151$  °C). Purificou-se a mistura reaccional por CCF preparativa ( $\text{Et}_2\text{O}$ :hexano 4:1) para originar 0.121 g (74%) de **154** sob a forma de óleo incolor.

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.62 (sl, 1H, Pir-*H*), 8.52 – 8.46 (m, 1H, Pir-*H*), 7.88 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, Pir-*H*), 7.25 (ddl,  $J = 7.7$ ,  $J = 4.8$  Hz, 1H, Pir-*H*), 4.70 (d,  $J_{3,4} = 9.5$  Hz, 1H, *H*-3), 4.36 (qd,  $J_{4,5} = 9.5$ ,  $J_{5,\text{Me}} = 5.8$  Hz, 1H, *H*-5), 4.24 – 4.03 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.94 (t,  $J_{3,4} = J_{4,5} = 9.5$  Hz, 1H, *H*-4), 1.37 (d,  $J_{5,\text{Me}} = 5.9$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.22 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.08 (s, 9H, *t*Bu-*H*);

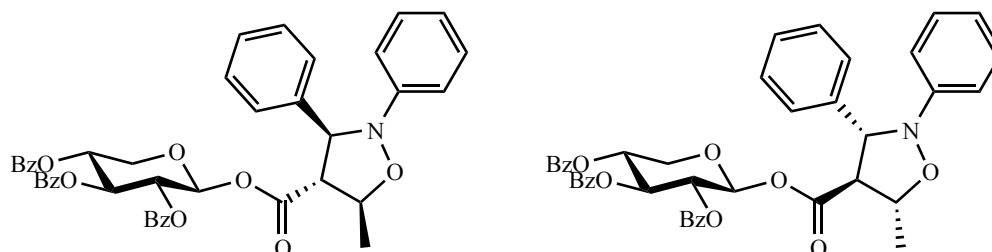
$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  169.8 (CO), 148.9, 148.8, 138.3, 134.7, 123.5 (Pir-C), 77.7 (C-5), 65.8 (C-3), 64.6 (C-4), 61.3 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 60.7 ( $\text{NC}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.2 ( $\text{NC}(\text{CH}_3)_3$ ), 18.0 ( $\text{CH}_3$ ), 14.2 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );

**IV** ( $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 2977, 2936, 2910, 2874, 1731, 1589, 1479, 1191, 1026;

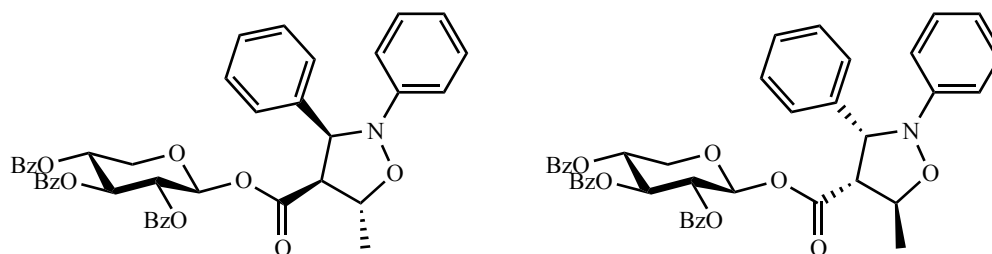
**Análise elementar**: calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$  C, 65.73; H, 8.27; N, 9.58; obtido: C, 65.65; H, 8.45; N, 9.47.

## IV.4. Cicloadição 1,3-dipolar de ésteres insaturados de xilopiranosose

### IV.4.1. Síntese de 1-*O*-[3'*RS*-(3'*R*\*,4'*S*\*,5'*R*\*)-2',3'-difeníl-5'-metil-isoxazolidin-4'-il]-2,3,4-tri-*O*-benzoíil-β-*D*-xilopiranosose (**182a**) e 1-*O*-[3'*RS*-(3'*R*\*,4'*R*\*,5'*S*\*)-2',3'-difeníl-5'-metil-isoxazolidin-4'-il]-2,3,4-tri-*O*-benzoíil-β-*D*-xilopiranosose (**182b**)



**182a: 3,4-trans-4,5-trans**



**182b: 3,4-cis-4,5-trans**

Misturou-se num frasco de vidro 0.100 g de 2,3,4-tri-*O*-benzoíil-1-*O*-[(*E*)-crotonil]-β-*D*-xilopiranosose (**173β**) e 0.074 g de *C,N*-difenílnitrona (**14**) (2 equiv.). Colocou-se o frasco de vidro no centro do forno de microondas sobre um suporte de Weflon e, com agitação magnética, irradiou-se a mistura reaccional durante 30 minutos com 300W de potência. Purificou-se a mistura reaccional por CCF preparativa (Et<sub>2</sub>O:hexano 1:1) para originar 0.117 g (85%) de produto pretendido sob a forma de óleo incolor.

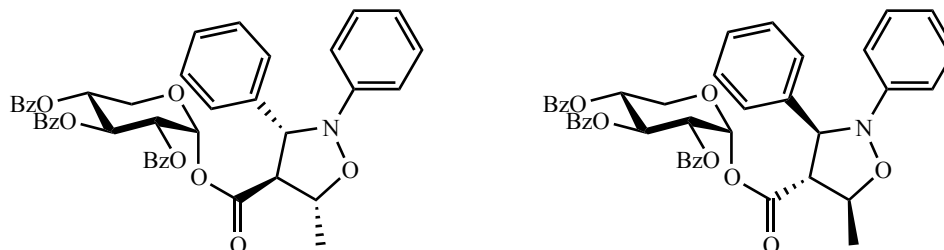
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), **182a**: δ 7.95 (2d, *J* = 7.0, 7.4 Hz, 12H, OBz-*H*), 7.54 – 7.49 (m, 6H, BzO-*H*), 7.42 – 7.36 (m, 16H, Ph-*H*, BzO-*H*), 7.24 – 7.20 (m, 10H, NPh-*H*, Ph-*H*), 6.89 (t, *J* = 8.4 Hz, 6H, NPh-*H*), 6.07 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H, *H*-1), 5.80 – 5.78 (m, 2H, *H*-3), 5.47 – 5.44 (m, 2H, *H*-2), 5.33 – 5.29 (m, 2H, *H*-4), 5.09 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H, *H*-3'), 4.50 – 4.47 (m, 1H, *H*-5'), 4.36 – 4.32 (m, 2H, *H*-5') 3.80 (dd, *J* = 11.7, 7.2 Hz, 1H, *H*-5), 3.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, *H*-4'), 1.45 (d, *J* = 5.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); **182b**: 5.16 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H, *H*-5), 4.36 – 4.32 (m, 2H, *H*-5), 1.31 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>);

<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), **182a**: δ 169.1, 169.0, 165.5, 165.2, 164.9 (CO), 151.1, 141.3, 133.6, 130.0, 129.8, 129.0, 128.8, 128.7, 128.5, 127.8, 127.7, 126.3, 126.1, 121.7, 114.1,

113.9 (Ph-C), 97.7 (C-1), 77.5 (C-5'), 70.1 (C-3), 69.2 (C-2), 68.6 (C-4), 62.2 (C-4'), 61.6 (C-5), 17.5, 17.3 (COCH<sub>3</sub>); **182b**: 77.7 (C-5'), 69.9 (C-3), 69.1 (C-2), 65.5 (C-4');

**Análise elementar**: calculado para C<sub>43</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>10</sub> C, 70.97; H, 5.12; N, 1.92; obtido: C, 70.99; H, 5.44; N, 1.81.

#### IV.4.2. Síntese de 1-*O*-[3'*RS*-(3'*R*\*,4'*S*\*,5'*R*\*)-2',3'-difeníl-5'-metil-isoxazolidin-4'-il]-2,3,4-tri-*O*-benzoíl- $\alpha$ -D-xilopiranosose (**183**)



**183: 3,4-trans-4,5-trans**

Misturou-se num frasco de vidro 0.100 g de 2,3,4-tri-*O*-benzoíl-1-*O*-[(*E*)-crotonil]- $\alpha$ -D-xilopiranosose (**173 $\alpha$** ) e 0.074 g de *C,N*-difenílnitrona (**14**) (2 equiv.). Colocou-se o frasco de vidro no centro do forno de microondas sobre um suporte de Weflon e, com agitação magnética, irradiou-se a mistura reaccional durante 30 minutos com 300W de potência. Purificou-se a mistura reaccional por CCF preparativa (Et<sub>2</sub>O:hexano 1:2) para originar 0.124 g (90%) de produto pretendido sob a forma de óleo incolor.

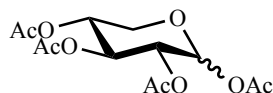
**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.96 – 7.88 (m, 12H, BzO-*H*), 7.66 – 7.11 (m, 32H, NPh-*H*, Ph-*H*, BzO-*H*), 7.03 – 6.78 (m, 6H, NPh-*H*), 6.59 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, *H*-1mai), 6.58 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, *H*-1min), 6.06 (t, *J* = 9.9 Hz, 1H, *H*-3mai), 6.00 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H, *H*-3min), 5.45 – 5.41 (m, 4H, *H*-2, *H*-4), 5.24 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, *H*-3'min), 5.07 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H, *H*-3'mai), 4.54 (qd, *J* = 8.8, 6.0 Hz, 1H, *H*-5'mai), 4.38 (qd, *J* = 9.4, 6.0 Hz, 1H, *H*-5'min), 4.15 – 4.11 (m, 2H *H*-5), 3.57 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H, *H*-5mai), 3.48 – 3.46 (m, 1H, *H*-5min), 3.35 – 3.31 (m, 2H, *H*-4'), 1.57 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, CH<sub>3</sub>min), 1.53 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>mai).

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  168.6, 165.3, 165.0 (CO), 133.2, 133.0, 129.4, 129.3, 128.7, 128.2, 128.1, 128.0, 126.0, 121.3, 113.4 (Ph-C), 89.9 (C-1), 73.4 (C-5'), 69.9 (C-3), 69.0 (C-2), 68.7 (C-4), 65.5 (C-4'), 60.9 (C-5), 17.2 (COCH<sub>3</sub>).

**Análise elementar**: calculado para C<sub>43</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>10</sub> C, 70.97; H, 5.12; N, 1.92; obtido: C, 70.78; H, 5.34; N, 1.93.

## IV.5. Síntese de ésteres de xilopiranosose

### IV.5.1. Síntese de 1,2,3,4-tetra-*O*-acetil- $\alpha$ -D-xilopiranosose e 1,2,3,4-tetra-*O*-acetil- $\beta$ -D-xilopiranosose (211)



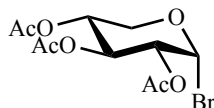
Dissolveu-se 5.0 g de D-(+)-xilose (33.3 mmol) em 100 mL de piridina. Arrefeceu-se a solução a  $\approx 0$  °C (banho de gelo) e adicionou-se, através de uma ampola de carga, 15 mL de anidrido acético (159 mmol, 1.2 equiv./OH) gota a gota. Manteve-se a reacção à temperatura ambiente. Após 14 horas transferiu-se a mistura reaccional para uma ampola de decantação, diluiu-se com 100 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e lavou-se a fase orgânica 3 vezes com 70 mL de solução 1N de HCl, seguida de 3 lavagens com 50 mL de solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  e uma lavagem com 50 mL de solução saturada de NaCl. Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente à secura sob pressão reduzida para obter 10.6 g, rendimento quantitativo, de **211** na forma de óleo incolor. Caracterização por  $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}$ -RMN e IV de acordo com a literatura.<sup>141</sup>

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.26 (d,  $J_{1\alpha,2\alpha} = 3.6$  Hz, 1H,  $H-1_\alpha$ ), 5.72 (d,  $J_{1\beta,2\beta} = 6.9$  Hz, 1H,  $H-1_\beta$ ), 5.47 (t,  $J_{2\alpha,3\alpha} = 9.8$  Hz, 3H,  $H-3_\alpha$ ), 5.21 (t,  $J_{2\beta,3\beta} = 8.3$  Hz, 1H,  $H-3_\beta$ ), 5.06 – 4.95 (m, 8H,  $H-2_\alpha$ ,  $H-2_\beta$ ,  $H-4_\alpha$ ,  $H-4_\beta$ ), 4.18 – 4.15 (m, 1H,  $H-5_{\text{eq}\beta}$ ), 3.94 (dd,  $J_{5\alpha\alpha,5\text{eq}\alpha} = 11.2$ ,  $J_{4\alpha,5\text{eq}\alpha} = 5.9$  Hz,  $H-5_{\text{eq}\alpha}$ ), 3.72 (t,  $J_{5\alpha\alpha,5\text{eq}\alpha} = 10.9$  Hz, 1H,  $H-5_{\alpha\alpha}$ ), 3.53 (dd,  $J_{5\alpha\beta,5\text{eq}\beta} = 12.0$ ,  $J_{4\beta,5\alpha\beta} = 8.5$  Hz, 1H,  $H-5_{\alpha\beta}$ ), 2.18 (s, 3H,  $\text{COCH}_3_\alpha$ ), 2.11 (s, 3H,  $\text{COCH}_3_\beta$ ), 2.08 – 2.04 (m, 15H,  $\text{COCH}_3_\alpha$ ,  $\text{COCH}_3_\beta$ ), 2.03 (s, 3H,  $\text{COCH}_3_\alpha$ );

$^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170.1, 169.8, 169.8, 169.7, 169.0 (CO), 92.1 ( $C-1_\beta$ ), 89.3 ( $C-1_\alpha$ ), 71.0 ( $C-3_\beta$ ), 69.5 ( $C-2_\beta$ ), 69.4 ( $C-2_\alpha$ ,  $C-3_\alpha$ ), 68.7 ( $C-4_\alpha$ ), 68.4 ( $C-4_\beta$ ), 62.8 ( $C-5_\alpha$ ), 60.7 ( $C-5_\beta$ ), 20.9 ( $\text{COCH}_3$ ), 20.7 ( $\text{COCH}_3$ ), 20.7 ( $\text{COCH}_3$ ), 20.5 ( $\text{COCH}_3$ ).

IV ( $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 1743, 1371, 1258, 1217, 1081, 1047, 955, 852.

### IV.5.2. Síntese de brometo de 2,3,4-tri-*O*-acetil- $\alpha$ -D-xilopiranosilo (212)



Dissolveu-se 10.0 g de **211** (31.4 mmol) em 100 mL de DCE. Arrefeceu-se a solução a  $\approx 0$  °C (banho de gelo) e adicionou-se 56 mL de ácido bromídrico 33% em ácido acético (314 mmol, 10 equiv.). Manteve-se a reacção à temperatura ambiente sob atmosfera de argón. Ao fim de uma

hora, verteu-se a mistura reaccional para um copo de precipitação com gelo e transferiu-se posteriormente para uma ampola de decantação. Lavou-se a fase orgânica 3 vezes com 50 mL de solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> e uma vez com 50 mL de solução saturada de NaCl. Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio anidro e concentrou-se sob pressão reduzida. Filtrou-se a mistura reaccional num funil de Hirsch (4 centímetros de diâmetro) com dois centímetros de sílica *flash*, com 300 mL de eluente (Et<sub>2</sub>O:hexano 1:1). Evaporou-se o Et<sub>2</sub>O lentamente sob pressão reduzida para promover a precipitação do produto pretendido no hexano. Filtrou-se o precipitado obtido para obter 8.0 g (75%) de **212** na forma de cristais incolores. O produto foi armazenado a -22 °C. Caracterização por <sup>1</sup>H-RMN, <sup>13</sup>C-RMN e IV de acordo com a literatura.<sup>141</sup>

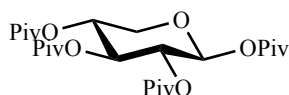
**Ponto de fusão:** 96-97 °C (hexano) (lit. 97-99 °C de EtOAc/hexano)<sup>141</sup>;

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.58 (d,  $J_{1,2} = 3.8$  Hz, 1H, *H*-1), 5.57 (t,  $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.7$  Hz, 1H, *H*-3), 5.04 (td,  $J_{3,4} = J_{4,5ax} = 10.2$ ,  $J_{4,5eq} = 6.1$  Hz, 1H, *H*-4), 4.78 (dd,  $J_{2,3} = 9.9$ ,  $J_{1,2} = 3.8$  Hz, 1H, *H*-2), 4.06 (dd,  $J_{5ax,5eq} = 11.3$ ,  $J_{4,5eq} = 5.9$  Hz, 1H, *H*-5<sub>eq</sub>), 3.88 (t,  $J_{5ax,5eq} = 11.1$  Hz, 1H, *H*-5<sub>ax</sub>), 2.10 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2.06 (s, 6H, COCH<sub>3</sub>);

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 169.9 (CO), 169.8 (CO), 87.6 (C-1), 70.9 (C-3), 69.5 (C-2), 68.1 (C-4), 62.5 (C-5), 20.7 (COCH<sub>3</sub>);

**IV** (cm<sup>-1</sup>, KBr): 1745, 1384, 1247, 1229, 1108, 1041.

#### IV.5.3. Síntese de 2,3,4,5-tetra-*O*-pivaloíl-β-D-xilopiranosose (**213**)



Dissolveu-se 2.5 g de D-(+)-xilose (16.65 mmol) em 100 mL de piridina e adicionou-se quantidade catalítica de 4-DMAP. Arrefeceu-se a solução a ≈ 0 °C (banho de gelo) e adicionou-se, através de uma ampola de carga, 9.8 mL de cloreto de pivaloílo (80 mmol, 1.2 equiv./OH) gota a gota. Manteve-se a reacção à temperatura ambiente. Após 24 horas transferiu-se a mistura reaccional para uma ampola de decantação, diluiu-se com 100 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e lavou-se a fase orgânica 3 vezes com 70 mL de solução 1N HCl, seguida de 3 lavagens com 50 mL de solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> e uma lavagem com 50 mL de solução saturada de NaCl. Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio anidro e concentrou-se a solução sob pressão reduzida. Purificou-se a mistura por cromatografia em coluna *flash* (hexano:AcOEt 9:1) para obter 6.3 g (78%) de **213** na forma de um óleo incolor. Caracterização por <sup>1</sup>H-RMN e <sup>13</sup>C-RMN de acordo com a literatura.<sup>142</sup>

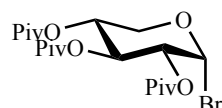
**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.67 (d,  $J_{1,2} = 7.9$  Hz, 1H, *H*-1), 5.37 (t,  $J_{2,3} = 9.2$  Hz, 1H, *H*-3), 5.18 (dd,  $J_{2,3} = 9.1$ ,  $J_{1,2} = 8.1$  Hz, 1H, *H*-2), 5.02 (td,  $J_{4,5ax} = 9.5$ ,  $J_{4,5eq} = 5.6$  Hz, 1H, *H*-4),

4.11 (dd,  $J_{5ax,5eq} = 11.6$ ,  $J_{4,5eq} = 5.6$  Hz, 1H,  $H-5_{eq}$ ), 3.45 (dd,  $J_{5ax,5eq} = 11.3$ ,  $J_{4,5ax} = 10.2$  Hz, 1H,  $H-5_{ax}$ ), 1.19 (s, 9H,  $H-OPiv$ ), 1.15 (s, 9H,  $H-OPiv$ ), 1.14 (s, 9H,  $H-OPiv$ ), 1.13 (s, 9H,  $H-OPiv$ );

$^{13}C$ -RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  177.3 (CO), 177.0 (CO), 176.6 (CO), 176.4 (CO), 92.6 (C-1), 71.5 (C-3), 69.9 (C-2), 68.7 (C-4), 63.2 (C-5), 38.8 (COC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 38.7 (COC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.1 (COC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.1 (COC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.9 (COC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>);

IV ( $cm^{-1}$ , KBr): 2976, 2939, 2876, 1746, 1483, 1462, 1280, 1182, 1142, 1110, 1086.

#### IV.5.4. Síntese de brometo de 2,3,4-tri-*O*-pivaloíl- $\alpha$ -D-xilopiranosilo (**214**)



Dissolveu-se 5.0 g de **213** (10.3 mmol) em 100 mL de dicloroetano. Arrefeceu-se a solução a  $\approx 0$  °C (banho de gelo) e adicionou-se 20 mL de ácido bromídrico 33% em ácido acético (123.6 mmol, 12 equiv.). Manteve-se a reacção à temperatura ambiente sob atmosfera de argón. Ao fim de uma hora, verteu-se a mistura reaccional para um copo de precipitação com gelo e transferiu-se posteriormente para uma ampola de decantação. Lavou-se a fase orgânica 3 vezes com 50 mL solução saturada de  $NaHCO_3$  e uma vez com 50 mL de solução saturada de  $NaCl$ . Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio anidro e concentrou-se sob pressão reduzida. Purificou-se a mistura por cromatografia em coluna *flash* (hexano:AcOEt 8:1) e cristalizou-se de hexano para obter 4.7 g (99%) de **214** na forma de cristais incolores. O produto foi armazenado a  $-22$  °C. Caracterização por  $^1H$ -RMN e  $^{13}C$ -RMN de acordo com a literatura.<sup>142</sup>

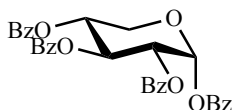
**Ponto de fusão:** 100-101 °C (hexano) (lit. 97-99 °C de éter de petróleo)<sup>143</sup>

$^1H$ -RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  6.59 (d,  $J_{1,2} = 3.9$  Hz, 1H,  $H-1$ ), 5.65 (t,  $J_{2,3} = 9.8$  Hz, 1H,  $H-3$ ), 5.06 (td,  $J_{4,5ax} = 10.3$ ,  $J_{4,5eq} = 6.0$  Hz, 1H,  $H-4$ ), 4.78 (dd,  $J_{2,3} = 9.9$ ,  $J_{1,2} = 4.0$  Hz, 1H,  $H-2$ ), 4.03 (dd,  $J_{5ax,5eq} = 11.2$ ,  $J_{4,5eq} = 5.9$  Hz, 1H,  $H-5_{eq}$ ), 3.85 (t,  $J_{5ax,5eq} = 11.1$  Hz, 1H,  $H-5_{ax}$ ), 1.19 (s, 9H,  $H-OPiv$ ), 1.17 (s, 9H,  $H-OPiv$ ), 1.15 (s, 9H,  $H-OPiv$ );

$^{13}C$ -RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  177.3 (CO), 176.7 (CO), 87.9 (C-1), 70.8 (C-3), 69.0 (C-2), 67.8 (C-4), 62.5 (C-5), 38.8 (COC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 38.8 (COC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 38.7 (COC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.2 (COC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.1 (COC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.0 (COC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

IV ( $cm^{-1}$ , KBr): 2974, 2936, 2910, 2875, 1738, 1483, 1464, 1400, 1281, 1170, 1146, 1114, 1038, 1011, 942, 898, 766.

#### IV.5.5. Síntese de 2,3,4,5-tetra-*O*-benzoil- $\alpha$ -D-xilopiranosose (207 $\alpha$ )



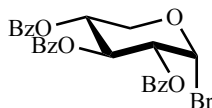
Dissolveu-se 5.0 g de D-(+)-xilose (33.3 mmol) em 100 mL de piridina. Arrefeceu-se a solução a  $\approx 0\text{ }^{\circ}\text{C}$  (banho de gelo) e adicionou-se, através de uma ampola de carga, 18.5 mL de cloreto de benzoilo (160 mmol, 1.2 equiv./OH) gota a gota. Manteve-se a reacção à temperatura ambiente. Após 20 horas transferiu-se a mistura reaccional para uma ampola de decantação, diluiu-se com 100 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e lavou-se a fase orgânica 3 vezes com 70 mL de solução 1N HCl, seguida de 3 lavagens com 50 mL de solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  e uma lavagem com 50 mL de solução saturada de NaCl. Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio anidro e concentrou-se a solução sob pressão reduzida. Purificou-se a mistura por cromatografia em coluna *flash* (hexano:Et<sub>2</sub>O 2:1) para obter 18.3 g (97%) de **207 $\alpha$**  na forma de um óleo incolor que originou uma espuma incolor quando seco sob vácuo.<sup>144</sup>

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.16 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H, *H*-Ar), 8.00 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H, *H*-Ar), 7.95 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H, *H*-Ar), 7.90 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H, *H*-Ar), 7.65 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H, *H*-Ar), 7.55 – 7.45 (m, 5H, *H*-Ar), 7.40 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H, *H*-Ar), 7.34 – 7.29 (m, 4H, *H*-Ar), 6.77 (d,  $J_{1,2} = 3.5$  Hz, 1H, *H*-1), 6.29 (t,  $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.8$  Hz, 1H, *H*-3), 5.64 (dd,  $J_{2,3} = 10.0$ ,  $J_{1,2} = 3.6$  Hz, 1H, *H*-2), 5.55 (td,  $J_{3,4} = 10.1$ ,  $J_{4,5\text{eq}} = 5.7$  Hz, 1H, *H*-4), 4.31 (dd,  $J_{5\text{ax},5\text{eq}} = 11.2$ ,  $J_{4,5\text{eq}} = 5.7$  Hz, 1H, *H*-5<sub>eq</sub>), 4.05 (t,  $J_{5\text{ax},5\text{eq}} = 10.9$  Hz, 1H, *H*-5<sub>ax</sub>);

<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  165.9 (CO), 165.5 (CO), 165.4 (CO), 164.6 (CO), 133.9, 133.5, 133.5, 133.4, 130.0, 129.9, 129.8, 129.8, 129.0, 129.0, 128.9, 128.8, 128.6, 128.5, 128.4 (*C*-Ar), 90.3 (*C*-1), 70.3 (*C*-3), 70.0 (*C*-2), 69.5 (*C*-4), 61.2 (*C*-5);

IV ( $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 1730, 1602, 1452, 1316, 1260, 1178, 1108, 1094, 1068, 1021, 707.

#### IV.5.6. Síntese de brometo de 2,3,4-tri-*O*-benzoil- $\alpha$ -D-xilopiranosilo (199)



Dissolveu-se 5.0 g de **207** (8.8 mmol) em 100 mL de dicloroetano. Arrefeceu-se a solução a  $\approx 0\text{ }^{\circ}\text{C}$  (banho de gelo) e adicionou-se 15.7 mL de ácido bromídrico 33% em ácido acético (88.4 mmol, 10 equiv.). Manteve-se a reacção à temperatura ambiente sob atmosfera de argon. Ao fim de duas horas verteu-se a mistura reaccional para um copo de precipitação com gelo e transferiu-se posteriormente para uma ampola de decantação. Lavou-se a fase orgânica 3 vezes com 50 mL solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  e uma vez com 50 mL de solução saturada de NaCl.

Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio anidro e concentrou-se sob pressão reduzida. Cristalizou-se o produto de hexano para obter 3.7 g (81%) de **199** na forma de cristais incolores. O produto foi armazenado a  $-22\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

**Ponto de fusão:** 133-135  $^{\circ}\text{C}$  (hexano) (lit. 136-137  $^{\circ}\text{C}$  de hexano)<sup>144</sup>

**$^1\text{H}$ -RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.00 (t,  $J = 7.0$  Hz, 4H,  $H$ -Ar), 7.93 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H,  $H$ -Ar), 7.54 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H,  $H$ -Ar), 7.47 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H,  $H$ -Ar), 7.41 (t,  $J = 7.1$  Hz, 4H,  $H$ -Ar), 7.33 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H,  $H$ -Ar), 6.82 (d,  $J_{1,2} = 3.8$  Hz, 1H,  $H$ -1), 6.24 (t,  $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.8$  Hz, 1H,  $H$ -3), 5.50 (td,  $J_{3,4} = 10.3$ ,  $J_{4,5\text{eq}} = 5.9$  Hz, 1H,  $H$ -4), 5.29 (dd,  $J_{2,3} = 9.9$ ,  $J_{1,2} = 3.9$  Hz, 1H,  $H$ -2), 4.36 (dd,  $J_{5\text{ax},5\text{eq}} = 11.3$ ,  $J_{4,5\text{eq}} = 5.9$  Hz, 1H,  $H$ -5<sub>eq</sub>), 4.14 (t,  $J_{5\text{ax},5\text{eq}} = 11.1$  Hz, 1H,  $H$ -5<sub>ax</sub>);

**$^{13}\text{C}$ -RMN** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  165.6 (CO), 165.5 (CO), 165.3 (CO), 133.8, 133.6, 133.4, 130.1, 129.9, 129.8, 129.0, 128.7, 128.5, 128.4 (C-Ar), 87.9 (C-1), 71.4 (C-3), 70.0 (C-2), 68.8 (C-4), 62.9 (C-5);

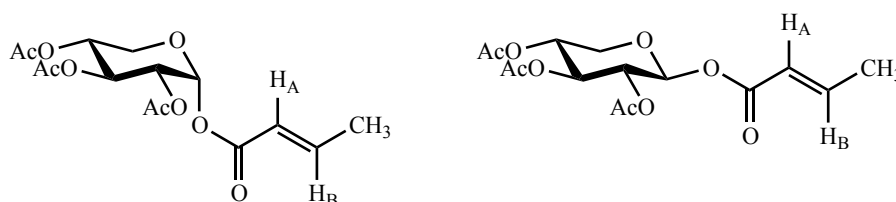
**IV** ( $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 1724, 1600, 1452, 1317, 1274, 1252, 1178, 1100, 1070, 1030, 937, 707.

#### IV.5.7. Procedimento geral de esterificação

##### IV.5.7.1. Método A: aquecimento por irradiação de microondas em solvente orgânico

Adicionou-se num tubo de quartzo, com uma barra de agitação magnética, 0.250 g de brometo de glúcido, 2 equiv. de ácido carboxílico, 2 equiv. de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  e 0.2 equiv. de TBAI e 5 mL de xileno. O tubo foi inserido num reactor equipado com sonda de temperatura e de pressão. Introduziu-se o reactor no centro do forno de microondas e irradiou-se a mistura reaccional, sob agitação magnética, a potência constante de 600 W durante 5 minutos. Transferiu-se a mistura reaccional para uma ampola de decantação e diluiu-se com 10 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Lavou-se a fase orgânica duas vezes com 10 mL de água. Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio anidro, concentrou-se sob pressão reduzida e purificou-se a mistura reaccional por CCF.

##### IV.5.7.2. Síntese de 2,3,4-tri-*O*-acetil-1-*O*-[(*E*)-crotonil]- $\alpha$ -D-xilopiranosose (**215 $\alpha$** ) e 2,3,4-tri-*O*-acetil-1-*O*-[(*E*)-crotonil]- $\beta$ -D-xilopiranosose (**215 $\beta$** )



$T_{\text{final}} = 163\text{ }^{\circ}\text{C}$ .  $P_{\text{final}} = 3.9\text{ bar}$ . A mistura reaccional foi purificada por CCF preparativa (hexano:AcOEt 2:1) para obter 0.064 g (25%) de **215 $\alpha$**  e 0.123 g (50%) de **215 $\beta$** . Ambos os produtos precipitaram de hexano na forma de cristais incolores.

**215 $\alpha$ :**

**Ponto de fusão:** 65-66  $^{\circ}\text{C}$  (hexano);

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +90.7$  ( $c$  0.5,  $\text{CHCl}_3$ );

**$^1\text{H-RMN}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.12 (td,  $J_{\text{A,B}} = 13.8$ ,  $J_{\text{B,CH}_3} = 6.9$  Hz, 1H,  $H\text{-B}$ ), 6.32 (d,  $J_{1,2} = 3.4$  Hz, 1H,  $H\text{-1}$ ), 5.93 (d,  $J_{\text{A,B}} = 14.0$  Hz, 1H,  $H\text{-A}$ ), 5.52 – 5.47 (m, 1H,  $H\text{-3}$ ), 5.07 – 5.01 (m, 2H,  $H\text{-2}$ ,  $H\text{-4}$ ), 3.94 (dd,  $J_{5_{\text{ax}},5_{\text{eq}}} = 11.1$ ,  $J_{4,5_{\text{eq}}} = 5.9$  Hz, 1H,  $H\text{-5}_{\text{eq}}$ ), 3.75 – 3.70 (m, 1H,  $H\text{-5}_{\text{ax}}$ ), 2.06 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 2.05 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 2.01 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 1.95 (d,  $J_{\text{B,CH}_3} = 6.7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ );

**$^{13}\text{C-RMN}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170.1 (CO), 169.7 (CO), 164.2 (CO), 147.3 (C-B), 121.6 (C-A), 89.1 (C-1), 69.5 (C-2, C-3), 68.8 (C-4), 60.6 (C-5), 20.7 ( $\text{COCH}_3$ ), 20.7 ( $\text{COCH}_3$ ), 20.5 ( $\text{COCH}_3$ ), 18.2 ( $\text{CH}_3$ );

**IV** ( $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 1758, 1736, 1659, 1371, 1296, 1225, 1176, 1132, 1045, 986;

**Análise elementar:** calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_9$  C, 52.32; H, 5.85; obtido: C, 52.71; H, 5.90.

**215 $\beta$ :**

**Ponto de fusão:** 121-122  $^{\circ}\text{C}$  (hexano);

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -37.7$  ( $c$  0.9,  $\text{CHCl}_3$ );

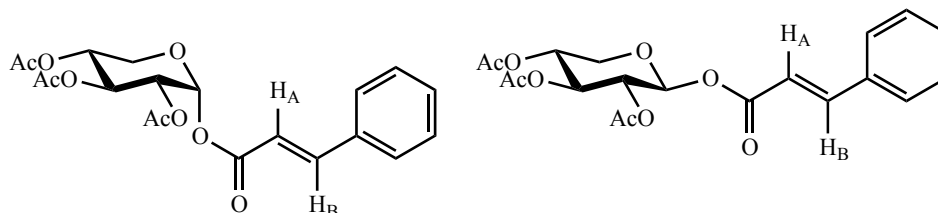
**$^1\text{H-RMN}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.08 (dq,  $J_{\text{A,B}} = 13.9$ ,  $J_{\text{B,CH}_3} = 6.9$  Hz, 1H,  $H\text{-B}$ ), 5.84 (d,  $J_{\text{A,B}} = 13.9$ , 1H,  $H\text{-A}$ ), 5.77 (d,  $J_{1,2} = 6.9$  Hz, 1H,  $H\text{-1}$ ), 5.23 (t,  $J_{2,3} = J_{3,4} = 8.3$  Hz, 1H,  $H\text{-3}$ ), 5.0, 9 (dd,  $J_{2,3} = 8.2$ ,  $J_{1,2} = 7.1$  Hz, 1H,  $H\text{-2}$ ), 4.99 (td,  $J_{3,4} = J_{4,5_{\text{ax}}} = 8.3$ ,  $J_{4,5_{\text{eq}}} = 5.1$  Hz, 1H,  $H\text{-4}$ ), 4.16 (dd,  $J_{5_{\text{ax}},5_{\text{eq}}} = 12.0$ ,  $J_{4,5_{\text{eq}}} = 5.0$  Hz, 1H,  $H\text{-5}_{\text{eq}}$ ), 3.55 (dd,  $J_{5_{\text{ax}},5_{\text{eq}}} = 12.0$ ,  $J_{4,5_{\text{ax}}} = 8.6$  Hz, 1H,  $H\text{-5}_{\text{ax}}$ ), 2.07 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 2.06 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 2.04 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 1.91 (d,  $J_{\text{B,CH}_3} = 6.9$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ );

**$^{13}\text{C-RMN}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  169.8 (CO), 169.8 (CO), 169.4 (CO), 164.1 (CO), 147.8 (C-B), 121.4 (C-A), 92.0 (C-1), 71.0 (C-3), 69.6 (C-2), 68.4 (C-4), 62.8 (C-5), 20.7 ( $\text{COCH}_3$ ), 20.7 ( $\text{COCH}_3$ ), 20.6 ( $\text{COCH}_3$ ), 18.3 ( $\text{CH}_3$ );

**IV** ( $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 1749, 1737, 1655, 1441, 1377, 1323, 1254, 1231, 1181, 1088, 1068, 1039;

**Análise elementar:** calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_9$  C, 52.32; H, 5.85; obtido: C, 53.14; H, 5.73.

IV.5.7.3. Síntese de 2,3,4-tri-*O*-acetil-1-*O*-[(*E*)-cinamoil]- $\alpha$ -D-xilopiranosose (**216 $\alpha$** ) e 2,3,4-tri-*O*-acetil-1-*O*-[(*E*)-cinamoil]- $\beta$ -D-xilopiranosose (**216 $\beta$** )



$T_{\text{final}} = 144 \text{ }^{\circ}\text{C}$ .  $P_{\text{final}} = 3.2 \text{ bar}$ . A mistura reaccional foi purificada por CCF preparativa ( $\text{Et}_2\text{O}$ :hexano 1:1) para obter 0.085 g (28%) de **216 $\alpha$**  na forma de óleo incolor e 0.110 g (37%) de **216 $\beta$**  que precipitou de hexano na forma de cristais incolores.

**216 $\alpha$ :**

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +138.5 \text{ (} c \text{ 0.8, CHCl}_3\text{)};$$

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.79 (d,  $J_{\text{A,B}} = 16.0 \text{ Hz}$ , 1H, *H*-B), 7.59 – 7.58 (m, 2H, *H*-Ar), 7.43 (s, 3H, *H*-Ar), 6.53 (d,  $J_{\text{A,B}} = 16.0 \text{ Hz}$ , 1H, *H*-A), 6.40 (d,  $J_{1,2} = 3.1 \text{ Hz}$ , 1H, *H*-1), 5.59 – 5.54 (m, 1H, *H*-3), 5.12 – 5.04 (m, 2H, *H*-2, *H*-4), 3.97 (dd,  $J_{5_{\text{ax}},5_{\text{eq}}} = 10.9$ ,  $J_{4,5_{\text{eq}}} = 5.8 \text{ Hz}$ , 1H, *H*-5<sub>eq</sub>), 3.79 (t,  $J_{5_{\text{ax}},5_{\text{eq}}} = 10.9 \text{ Hz}$ , 1H, *H*-5<sub>ax</sub>), 2.07 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 2.07 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 2.03 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ );

$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170.2 (CO), 169.8 (CO), 164.9 (CO), 147.0 (C-B), 134.0, 130.9, 129.0, 128.4 (Ar-C), 116.6 (C-A), 89.4 (C-1), 69.5 (C-2, C-3), 68.8 (C-4), 60.7 (C-5), 20.8 ( $\text{COCH}_3$ ), 20.7 ( $\text{COCH}_3$ ), 20.5 ( $\text{COCH}_3$ );

**IV** ( $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 1756, 1732, 1725, 1634, 1371, 1224, 1132, 1044;

**Análise elementar:** calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_9$  C, 59.11; H, 5.46; obtido: C, 59.10; H, 5.18.

**216 $\beta$ :**

**Ponto de fusão:** 163-164  $^{\circ}\text{C}$  (hexano);

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -56.8 \text{ (} c \text{ 0.3, CHCl}_3\text{)};$$

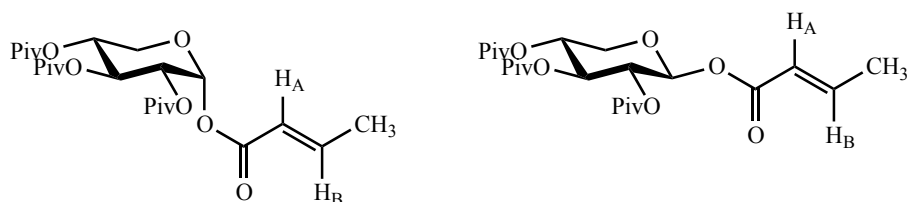
$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.76 (d,  $J_{\text{A,B}} = 16.0 \text{ Hz}$ , 1H, *H*-B), 7.55 – 7.53 (m, 2H, *H*-Ar), 7.41 (s, 3H, *H*-Ar), 6.42 (d,  $J_{\text{A,B}} = 16.0 \text{ Hz}$ , 1H, *H*-A), 5.85 (d,  $J_{1,2} = 6.8 \text{ Hz}$ , 1H, *H*-1), 5.29 – 5.25 (m, 1H, *H*-3), 5.17 – 5.14 (m, 1H, *H*-2), 5.03 (dt,  $J_{4,5_{\text{ax}}} = 8.1$ ,  $J_{4,5_{\text{eq}}} = 5.3 \text{ Hz}$ , 1H, *H*-4), 4.20 (dd,  $J_{5_{\text{ax}},5_{\text{eq}}} = 11.9$ ,  $J_{4,5_{\text{eq}}} = 4.8 \text{ Hz}$ , 1H, *H*-5<sub>eq</sub>), 3.58 (dd,  $J_{5_{\text{ax}},5_{\text{eq}}} = 11.8$ ,  $J_{4,5_{\text{ax}}} = 8.7 \text{ Hz}$ , 1H, *H*-5<sub>ax</sub>), 2.08 (s, 6H,  $\text{COCH}_3$ ), 2.05 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ );

$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  169.8 (CO), 169.4 (CO), 164.8 (CO), 147.2 (C-B), 133.9, 130.9, 129.0, 128.4 (Ar-C), 116.4 (C-A), 92.3 (C-1), 71.1 (C-3), 69.6 (C-2), 68.4 (C-4), 62.9 (C-5), 20.7 ( $\text{COCH}_3$ ), 20.6 ( $\text{COCH}_3$ );

**IV** ( $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 1751, 1739, 1638, 1379, 1249, 1226, 1087, 1037, 772;

**Análise elementar:** calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_9$  C, 59.11; H, 5.46; obtido: C, 58.98; H, 5.29.

**IV.5.7.4. Síntese de 1-*O*-[(*E*)-crotonil]-2,3,4-tri-*O*-pivaloil- $\alpha$ -D-xilopiranosse (217 $\alpha$ ) e 1-*O*-[(*E*)-crotonil]-2,3,4-tri-*O*-pivaloil- $\beta$ -D-xilopiranosse (217 $\beta$ )**



$T_{\text{final}} = 120$  °C.  $P_{\text{final}} = 2.0$  bar. A mistura reaccional foi purificada por CCF preparativa (Et<sub>2</sub>O:hexano 1:4) para obter 0.089 g (35%) de **217 $\alpha$**  e 0.133 g (53%) de **217 $\beta$** . Ambos os produtos precipitaram de hexano na forma de cristais incolores.

**217 $\alpha$ :**

**Ponto de fusão:** 97 °C (hexano);

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +78.4$  (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>);

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.12 (dq,  $J_{\text{A,B}} = 13.8$ ,  $J_{\text{B,CH}_3} = 6.9$  Hz, 1H, *H*-B), 6.36 (d,  $J_{1,2} = 3.8$  Hz, 1H, *H*-1), 5.96 (dd,  $J_{\text{A,B}} = 15.5$ ,  $J_{\text{A,CH}_3} = 1.7$  Hz, 1H, *H*-A), 5.59 (t,  $J_{2,3} = 9.9$  Hz, 1H, *H*-3), 5.10 – 5.03 (m, 2H, *H*-2, *H*-4), 3.91 (dd,  $J_{5_{\text{ax}},5_{\text{eq}}} = 11.1$ ,  $J_{4,5_{\text{eq}}} = 5.9$  Hz, 1H, *H*-5<sub>eq</sub>), 3.68 (t,  $J_{5_{\text{ax}},5_{\text{eq}}} = 11.0$  Hz, 1H, *H*-5<sub>ax</sub>), 1.95 (dd,  $J_{\text{B,CH}_3} = 6.9$ ,  $J_{\text{A,CH}_3} = 1.6$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.17 (s, 9H, *H*-OPiv), 1.15 (s, 9H, *H*-OPiv), 1.10 (s, 9H, *H*-OPiv);

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  177.3 (CO), 177.2 (CO), 177.1 (CO), 164.2 (CO), 147.3 (C-B), 121.6 (C-A), 88.8 (C-1), 69.6 (C-3), 69.0 (C-2), 68.5 (C-4), 60.5 (C-5), 38.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 38.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 38.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.2 (CH<sub>3</sub>);

**IV** (cm<sup>-1</sup>, KBr): 2977, 1746, 1481, 1280, 1155, 1130, 1038;

**Análise elementar:** calculado para C<sub>24</sub>H<sub>38</sub>O<sub>9</sub> C, 61.26; H, 8.14; obtido: C, 61.27; H, 8.10.

**217 $\beta$ :**

**Ponto de fusão:** 152-153 °C (hexano);

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -17.8$  (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>);

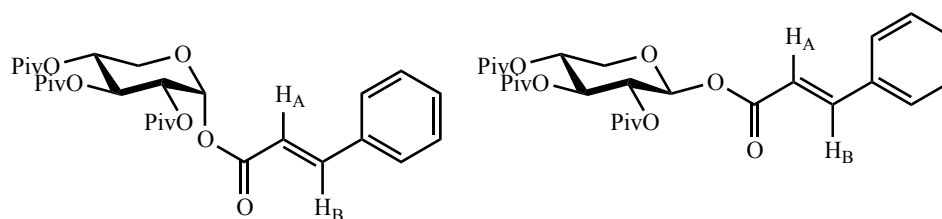
**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.06 (dq,  $J_{\text{A,B}} = 13.8$ ,  $J_{\text{B,CH}_3} = 6.9$  Hz, 1H, *H*-B), 5.82 (dd,  $J_{\text{A,B}} = 15.6$ ,  $J_{\text{A,CH}_3} = 1.7$  Hz, 1H, *H*-A), 5.75 (d,  $J_{1,2} = 7.9$  Hz, 1H, *H*-1), 5.37 (t,  $J_{2,3} = 9.2$  Hz, 1H, *H*-3), 5.16 (dd,  $J_{2,3} = 9.4$ ,  $J_{1,2} = 7.9$  Hz, 1H, *H*-2), 5.03 (td,  $J_{4,5_{\text{ax}}} = 9.6$ ,  $J_{4,5_{\text{eq}}} = 5.6$  Hz, 1H, *H*-4), 4.13 (dd,  $J_{5_{\text{ax}},5_{\text{eq}}} = 11.7$ ,  $J_{4,5_{\text{eq}}} = 5.6$  Hz, 1H, *H*-5<sub>eq</sub>), 3.49 (dd,  $J_{5_{\text{ax}},5_{\text{eq}}} = 11.7$ ,  $J_{4,5_{\text{ax}}} = 9.9$  Hz, 1H, *H*-5<sub>ax</sub>), 1.89 (dd,  $J_{\text{B,CH}_3} = 6.9$ ,  $J_{\text{A,CH}_3} = 1.7$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.16 (s, 9H, *H*-OPiv), 1.14 (s, 9H, *H*-OPiv), 1.11 (s, 9H, *H*-OPiv);

$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  177.3 (CO), 177.0 (CO), 176.7 (CO), 164.1 (CO), 147.9 (C-B), 121.2 (C-A), 92.5 (C-1), 71.2 (C-3), 69.8 (C-2), 68.6 (C-4), 63.4 (C-5), 38.8 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 38.8 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 38.7 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 27.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 27.0 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 27.0 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 18.2 ( $\text{CH}_3$ );

**IV** ( $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 2975, 2877, 1741, 1733, 1655, 1482, 1294, 1281, 1184, 1145, 1105, 1084, 1036, 1003, 892;

**Análise elementar:** calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_9$  C, 61.26; H, 8.14; obtido: C, 61.29; H, 8.36.

#### IV.5.7.5. Síntese de 1-*O*-[(*E*)-cinamoil]-2,3,4-tri-*O*-pivaloil- $\alpha$ -D-xilopiranosose (**218 $\alpha$** ) e 1-*O*-[(*E*)-cinamoil]-2,3,4-tri-*O*-pivaloil- $\beta$ -D-xilopiranosose (**218 $\beta$** )



$T_{\text{final}} = 129\text{ }^\circ\text{C}$ .  $P_{\text{final}} = 2.0\text{ bar}$ . A mistura reaccional foi purificada por CCF preparativa ( $\text{Et}_2\text{O}$ :hexano 1:1) para obter 0.094 g (33%) de **218 $\alpha$**  que precipitou de hexano na forma de cristais incolores e 0.141 g (49%) de **218 $\beta$**  na forma de óleo incolor.

##### **218 $\alpha$ :**

**Ponto de fusão:** 118-120  $^\circ\text{C}$  (hexano);

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +96.4$  ( $c$  0.5,  $\text{CHCl}_3$ );

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.80 (d,  $J_{\text{A,B}} = 16.0\text{ Hz}$ , 1H, *H*-B), 7.62 – 7.59 (m, 2H, *H*-Ar), 7.44 – 7.43 (m, 3H, *H*-Ar), 6.56 (d,  $J_{\text{A,B}} = 16.0\text{ Hz}$ , 1H, *H*-A), 6.44 (d,  $J_{1,2} = 3.8\text{ Hz}$ , 1H, *H*-1), 5.66 (t,  $J_{2,3} = 9.9\text{ Hz}$ , 1H, *H*-3), 5.13 – 5.06 (m, 2H, *H*-2, *H*-4), 3.94 (dd,  $J_{5_{\text{ax}},5_{\text{eq}}} = 11.1$ ,  $J_{4,5_{\text{eq}}} = 6.0\text{ Hz}$ , 1H, *H*-5<sub>eq</sub>), 3.74 (t,  $J_{5_{\text{ax}},5_{\text{eq}}} = 11.0\text{ Hz}$ , 1H, *H*-5<sub>ax</sub>), 1.18 (s, 9H, *H*-OPiv), 1.16 (s, 9H, *H*-OPiv), 1.11 (s, 9H, *H*-OPiv);

$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  177.3 (CO), 177.2 (CO), 177.1 (CO), 164.9 (CO), 147.0 (C-B), 134.0, 130.9, 129.0, 128.4 (C-Ar), 116.6 (C-A), 89.2 (C-1), 69.6 (C-3), 69.0 (C-2), 68.5 (C-4), 60.6 (C-5), 38.8 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 38.8 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 38.8 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 27.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 27.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 27.0 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ );

**IV** ( $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 2979, 2936, 2874, 1742, 1639, 1481, 1309, 1281, 1204, 1150, 1132, 1036, 767;

**Análise elementar:** calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{O}_9$  C, 65.40; H, 7.57; obtido: C, 65.53; H, 7.49.

##### **218 $\beta$ :**

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -29.9$  ( $c$  0.5,  $\text{CHCl}_3$ );

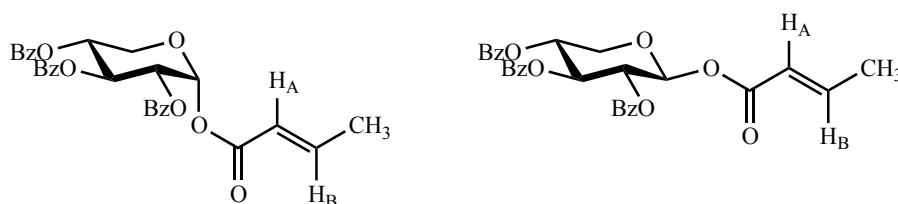
**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, *CDCl*<sub>3</sub>): δ 7.74 (d, *J*<sub>A,B</sub> = 16.0 Hz, 1H, *H*-B), 7.54 – 7.52 (m, 2H, *H*-Ar), 7.41 – 7.40 (m, 3H, *H*-Ar), 6.40 (d, *J*<sub>A,B</sub> = 16.0 Hz, 1H, *H*-A), 5.83 (d, *J*<sub>1,2</sub> = 7.9 Hz, 1H, *H*-1), 5.41 (t, *J*<sub>2,3</sub> = 9.2 Hz, 1H, *H*-3), 5.23 (dd, *J*<sub>2,3</sub> = 9.3, *J*<sub>1,2</sub> = 7.9 Hz, 1H, *H*-2), 5.07 (td, *J*<sub>4,5ax</sub> = 9.5, *J*<sub>4,5eq</sub> = 5.6 Hz, 1H, *H*-4), 4.17 (dd, *J*<sub>5ax,5eq</sub> = 11.7, *J*<sub>4,5eq</sub> = 5.6 Hz, 1H, *H*-5<sub>eq</sub>), 3.53 (dd, *J*<sub>5ax,5eq</sub> = 11.6, *J*<sub>4,5ax</sub> = 9.9 Hz, 1H, *H*-5<sub>ax</sub>), 1.17 (s, 9H, *H*-OPiv), 1.16 (s, 9H, *H*-OPiv), 1.11 (s, 9H, *H*-OPiv);

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, *CDCl*<sub>3</sub>): δ 177.3 (CO), 177.0 (CO), 176.8 (CO), 164.8 (CO), 147.4 (*C*-B), 133.9, 130.9, 129.0, 128.4 (*C*-Ar), 116.2 (*C*-A), 92.8 (*C*-1), 71.2 (*C*-3), 69.9 (*C*-2), 68.6 (*C*-4), 63.5 (*C*-5), 38.8 (*C*(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 38.8 (*C*(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 38.8 (*C*(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.1 (*C*(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.0 (*C*(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.0 (*C*(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>);

**IV** (cm<sup>-1</sup>, KBr): 2974, 2934, 2873, 1737, 1635, 1481, 1309, 1284, 1206, 1153, 1130, 1117, 1075, 1027, 769;

**Análise elementar:** calculado para C<sub>29</sub>H<sub>40</sub>O<sub>9</sub> C, 65.40; H, 7.57; obtido: C, 65.35; H, 7.50.

#### IV.5.7.6. Síntese de 2,3,4-tri-*O*-benzoil-1-*O*-[(*E*)-crotonil]-α-*D*-xilopiranosose (173α) e 2,3,4-tri-*O*-benzoil-1-*O*-[(*E*)-crotonil]-β-*D*-xilopiranosose (173β)



*T*<sub>final</sub> = 131 °C. *P*<sub>final</sub> = 2.0 bar. A mistura reaccional foi purificada por CCF preparativa (Et<sub>2</sub>O:hexano 1:4) para obter 0.088 g (35%) de **173α** e 0.141 g (56%) de **173β**. Ambos os produtos precipitaram de hexano na forma de cristais incolores. Caracterização por <sup>1</sup>H-RMN e <sup>13</sup>C-RMN de acordo com a literatura.<sup>64</sup>

**173α:**

**Ponto de fusão:** 136-137 °C (hexano);

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +98.4 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>);

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, *CDCl*<sub>3</sub>): δ 7.98 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, *H*-Ar), 7.92 (t, *J* = 7.6 Hz, 4H, *H*-Ar), 7.55 – 7.45 (m, 3H, *H*-Ar), 7.42 – 7.32 (m, 6H, *H*-Ar), 7.14 (dq, *J*<sub>A,B</sub> = 13.8, *J*<sub>B,CH<sub>3</sub></sub> = 6.8 Hz, 1H, *H*-B), 6.58 (d, *J*<sub>1,2</sub> = 3.5 Hz, 1H, *H*-1), 6.16 (t, *J*<sub>2,3</sub> = 9.8 Hz, 1H, *H*-3), 6.00 (d, *J*<sub>A,B</sub> = 15.5 Hz, 1H, *H*-A), 5.58 – 5.42 (m, 2H, *H*-2, *H*-4), 4.24 (dd, *J*<sub>5ax,5eq</sub> = 11.1, *J*<sub>4,5eq</sub> = 5.7 Hz, 1H, *H*-5<sub>eq</sub>), 3.95 (t, *J*<sub>5ax,5eq</sub> = 10.9 Hz, 1H, *H*-5<sub>ax</sub>), 1.95 (d, *J*<sub>B,CH<sub>3</sub></sub> = 6.8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>);

$^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  165.9 (CO), 165.5 (CO), 165.4 (CO), 164.2 (CO), 147.5 (C-B), 133.5, 133.5, 133.4, 129.9, 129.8, 129.0, 128.9, 128.8, 128.5, 128.4, 121.6 (C-A), 89.4 (C-1), 70.2 (C-3), 69.9 (C-2), 69.6 (C-4), 61.0 (C-5), 18.3 ( $\text{CH}_3$ );

IV ( $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 1725, 1652, 1451, 1317, 1276, 1255, 1179, 1155, 1109, 1097, 1071, 1034, 706.

**173 $\beta$** :

**Ponto de fusão:** 154-155 °C (hexano);

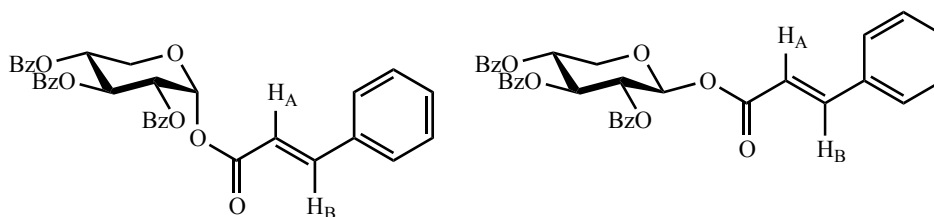
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -11.1$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ );

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.01 (d,  $J = 7.8$  Hz, 4H,  $H$ -Ar), 7.97 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H,  $H$ -Ar), 7.54 (q,  $J = 6.5$  Hz, 3H,  $H$ -Ar), 7.42 – 7.32 (m, 6H,  $H$ -Ar), 7.05 (dq,  $J_{\text{A,B}} = 13.8$ ,  $J_{\text{B,CH}_3} = 6.8$  Hz, 1H,  $H$ -B), 6.16 (d,  $J_{1,2} = 5.1$  Hz, 1H,  $H$ -1), 5.86 – 5.78 (m, 2H,  $H$ -A,  $H$ -3), 5.51 (t,  $J_{1,2} = 5.8$  Hz, 1H,  $H$ -2), 5.36 (td,  $J_{4,5\text{eq}} = 3.5$ ,  $J_{4,5\text{ax}} = 6.2$  Hz, 1H,  $H$ -4), 4.49 (dd,  $J_{5\text{ax},5\text{eq}} = 12.4$ ,  $J_{4,5\text{eq}} = 3.8$  Hz, 1H,  $H$ -5 $_{\text{eq}}$ ), 3.91 (dd,  $J_{5\text{ax},5\text{eq}} = 12.4$ ,  $J_{4,5\text{ax}} = 6.3$  Hz, 1H,  $H$ -5 $_{\text{ax}}$ ), 1.84 (d,  $J_{\text{B,CH}_3} = 6.8$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ );

$^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  165.4 (CO), 165.0 (CO), 164.9 (CO), 164.0 (CO), 147.5 (C-B), 133.4, 129.8, 129.8, 129.0, 128.9, 128.8, 128.3 (C-Ar), 121.4 (C-4), 91.6 (C-1), 69.5 (C-3), 68.7 (C-2), 68.3 (C-4), 62.0 (C-5), 18.1 ( $\text{CH}_3$ );

IV ( $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 1744, 1721, 1600, 1453, 1312, 1265, 1230, 1168, 1110, 1070, 1027, 980, 941, 710.

#### IV.5.7.7. Síntese de 2,3,4-tri-*O*-benzoil-1-*O*-[(*E*)-cinamoil]- $\alpha$ -D-xilopiranosose (203 $\alpha$ ) e 2,3,4-tri-*O*-benzoil-1-*O*-[(*E*)-cinamoil]- $\beta$ -D-xilopiranosose (203 $\beta$ )



$T_{\text{final}} = 150$  °C.  $P_{\text{final}} = 2.3$  bar. A mistura reaccional foi purificada por CCF preparativa ( $\text{Et}_2\text{O}$ :hexano 1:2) para obter 0.104 g (37%) de **203 $\alpha$** , que precipitou de hexano na forma de cristais incolores, e 0.155 g (55%) de **203 $\beta$**  na forma de um óleo incolor que originou uma espuma incolor quando seco sob vácuo. Caracterização por  $^1\text{H}$ -RMN e  $^{13}\text{C}$ -RMN de acordo com a literatura.<sup>64</sup>

**203 $\alpha$** :

**Ponto de fusão:** 122-124 °C (hexano);

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +178.8$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ );

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, *CDCl*<sub>3</sub>): δ 8.00 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, *H*-Ar), 7.94 (t, *J* = 7.3 Hz, 4H, *H*-Ar), 7.80 (d, *J*<sub>A,B</sub> = 16.0 Hz, 1H, *H*-B), 7.61 – 7.59 (m, 2H, *H*-Ar), 7.56 – 7.32 (m, 12H, *H*-Ar), 6.66 (d, *J*<sub>1,2</sub> = 3.5 Hz, 1H, *H*-1), 6.61 (d, *J*<sub>A,B</sub> = 16.0 Hz, 1H, *H*-A), 6.23 (t, *J*<sub>2,3</sub> = *J*<sub>3,4</sub> = 9.8 Hz, 1H, *H*-3), 5.57 (dd, *J*<sub>2,3</sub> = 10.1, *J*<sub>1,2</sub> = 3.5 Hz, 1H, *H*-2), 5.51 (td, *J*<sub>3,4</sub> = 10.1, *J*<sub>4,5eq</sub> = 5.8 Hz, 1H, *H*-4), 4.28 (dd, *J*<sub>5ax,5eq</sub> = 11.2, *J*<sub>4,5eq</sub> = 5.7 Hz, 1H, *H*-5<sub>eq</sub>), 4.02 (t, *J*<sub>5ax,5eq</sub> = 10.9 Hz, 1H, *H*-5<sub>ax</sub>);

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, *CDCl*<sub>3</sub>): δ 165.9 (CO), 165.5 (CO), 165.4 (CO), 164.9 (CO), 147.1 (C-B), 134.0, 133.5, 133.4, 130.9, 129.8, 129.8, 129.0, 128.9, 128.7, 128.4 (C-Ar), 116.6 (C-A), 89.7 (C-1), 70.2 (C-3), 69.9 (C-2), 69.6 (C-4), 61.1 (C-5);

**IV** (cm<sup>-1</sup>, KBr): 1723, 1644, 1451, 1318, 1276, 1255, 1097, 1070, 1036, 707.

**203β**:

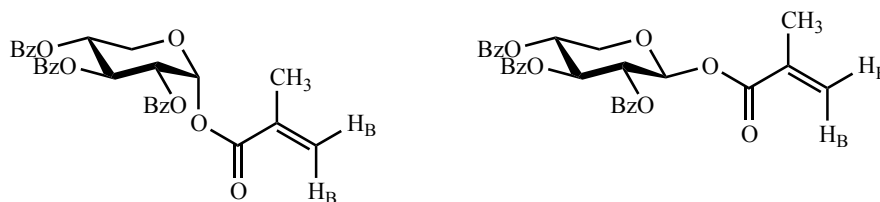
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -64.0 (*c* 1.0, *CHCl*<sub>3</sub>);

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, *CDCl*<sub>3</sub>): δ 8.03 (t, *J* = 7.3 Hz, 4H, *H*-Ar), 7.98 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, *H*-Ar), 7.74 (d, *J*<sub>A,B</sub> = 16.0 Hz, 1H, *H*-B), 7.54 (dt, *J* = 13.6, 7.0 Hz, 3H, *H*-Ar), 7.44 – 7.31 (m, 11H, *H*-Ar), 6.41 (d, *J*<sub>A,B</sub> = 16.0 Hz, 1H, *H*-A), 6.25 (d, *J*<sub>1,2</sub> = 4.9 Hz, 1H, *H*-1), 5.83 (t, *J*<sub>2,3</sub> = 6.4 Hz, 1H, *H*-3), 5.58 – 5.56 (m, 1H, *H*-2), 5.40 – 5.38 (m, 1H, *H*-4), 4.54 (dd, *J*<sub>5ax,5eq</sub> = 12.4, *J*<sub>4,5eq</sub> = 3.7 Hz, 1H, *H*-5<sub>eq</sub>), 3.96 (dd, *J*<sub>5ax,5eq</sub> = 12.4, *J*<sub>4,5ax</sub> = 6.1 Hz, 1H, *H*-5<sub>ax</sub>);

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, *CDCl*<sub>3</sub>): δ 165.6 (CO), 165.1 (CO), 164.7 (CO), 147.0 (C-B), 133.9, 133.5, 130.8, 130.0, 129.9, 129.1, 128.9, 128.5, 128.4, 128.3 (C-Ar), 116.6 (C-A), 91.9 (C-1), 69.5 (C-3), 68.8 (C-2), 68.4 (C-4), 62.1 (C-5);

**IV** (cm<sup>-1</sup>, KBr): 1726, 1635, 1452, 1316, 1261, 1178, 1145, 1108, 1096, 1070, 1027, 978, 709.

#### IV.5.7.8. Síntese de 2,3,4-tri-*O*-benzoil-1-*O*-metacriloil-α-D-xilopiranosose (204α) e 2,3,4-tri-*O*-benzoil-1-*O*-metacriloil-β-D-xilopiranosose (204β)



*T*<sub>final</sub> = 137 °C. *P*<sub>final</sub> = 2.4 bar. A mistura reaccional foi purificada por CCF preparativa (Et<sub>2</sub>O:hexano 1:2) para obter 0.083 g (33%) de **204α** e 0.147 g (58%) de **204β** na forma de óleos incolores. Caracterização por <sup>1</sup>H-RMN e <sup>13</sup>C-RMN de acordo com a literatura.<sup>64</sup>

**204α**:

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +83.2 (*c* 1.0, *CHCl*<sub>3</sub>);

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, *CDCl*<sub>3</sub>): δ 7.98 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, *H*-Ar), 7.92 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H, *H*-Ar), 7.55 – 7.45 (m, 3H, *H*-Ar), 7.41 – 7.32 (m, 6H, *H*-Ar), 6.57 (d, *J*<sub>1,2</sub> = 3.5 Hz, 1H, *H*-1), 6.34 (s, 1H, *H*-B), 6.18 – 6.13 (m, 1H, *H*-3), 5.75 (s, 1H, *H*-B), 5.55 (dd, *J*<sub>2,3</sub> = 10.0, *J*<sub>1,2</sub> = 3.6 Hz, 1H, *H*-2), 5.49 (td, *J*<sub>3,4</sub> = 10.2, *J*<sub>4,5eq</sub> = 5.9 Hz, 1H, *H*-4), 4.27 (dd, *J*<sub>5ax,5eq</sub> = 11.2, *J*<sub>4,5eq</sub> = 5.7 Hz, 1H, *H*-5<sub>eq</sub>), 3.96 (t, *J*<sub>5ax,5eq</sub> = 10.9 Hz, 1H, *H*-5<sub>ax</sub>), 2.01 (s, 3H, *CH*<sub>3</sub>);

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, *CDCl*<sub>3</sub>): δ 165.8, (CO) 165.5 (CO), 165.3 (CO), 165.2 (CO), 135.4 (*C*-A), 133.5, 133.4, 129.9, 129.8, 129.7, 129.0, 128.9, 128.7, 128.4 (*C*-Ar), 127.5 (*C*-B), 90.0 (*C*-1), 70.2 (*C*-3), 69.8 (*C*-2), 69.4 (*C*-4), 61.2 (*C*-5), 18.2 (*CH*<sub>3</sub>);

**IV** (cm<sup>-1</sup>, KBr): 1732, 1602, 1452, 1317, 1278, 1261, 1178, 1108, 1095, 1070, 1028, 708.

**204β**:

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +0.9 (*c* 1.0, *CHCl*<sub>3</sub>);

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, *CDCl*<sub>3</sub>): δ 8.05 – 7.98 (m, 6H, *H*-Ar), 7.56 (t, *J* = 7.9 Hz, 3H, *H*-Ar), 7.42 – 7.35 (m, 6H, *H*-Ar), 6.20 (s, 1H, *H*-B), 6.16 (d, *J*<sub>1,2</sub> = 5.3 Hz, 1H, *H*-1), 5.84 (t, *J*<sub>3,4</sub> = 6.8 Hz, 1H, *H*-3), 5.64 (s, 1H, *H*-B), 5.58 (t, *J*<sub>1,2</sub> = 6.0 Hz, 1H, *H*-2), 5.40 (td, *J*<sub>3,4</sub> = *J*<sub>4,5ax</sub> = 6.5, *J*<sub>4,5eq</sub> = 3.7 Hz, 1H, *H*-4), 4.51 (dd, *J*<sub>5ax,5eq</sub> = 12.3, *J*<sub>4,5eq</sub> = 3.9 Hz, 1H, *H*-5<sub>eq</sub>), 3.94 (dd, *J*<sub>5ax,5eq</sub> = 12.3, *J*<sub>4,5ax</sub> = 6.6 Hz, 1H, *H*-5<sub>ax</sub>), 1.93 (s, 3H, *CH*<sub>3</sub>);

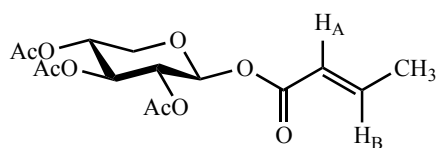
**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, *CDCl*<sub>3</sub>): δ 165.5 (CO), 165.3 (CO), 165.2 (CO), 165.0 (CO), 135.2 (*C*-A), 133.5, 129.9, 129.9, 129.0, 128.9, 128.4 (*C*-Ar), 127.7 (*C*-B), 92.3 (*C*-1), 69.8 (*C*-3), 69.0 (*C*-2), 68.5 (*C*-4), 62.2 (*C*-5), 18.1 (*CH*<sub>3</sub>);

**IV** (cm<sup>-1</sup>, KBr): 1728, 1602, 1452, 1316, 1261, 1178, 1095, 1070, 1026, 709.

#### **IV.5.7.9. Método B: aquecimento por irradiação de microondas em meio aquoso**

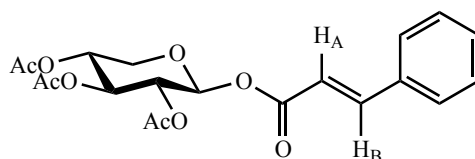
Adicionou-se num tubo de quartzo, com uma barra de agitação magnética, 0.250 g de brometo de glúcido, 2 equiv. de ácido carboxílico, e 0.2 equiv. de TBAI. Solubilizou-se a mistura de reagentes em 2 mL de acetona e adicionou-se, sob agitação vigorosa, 2 mL de solução saturada de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. O tubo foi inserido num reactor equipado com sonda de temperatura e de pressão. Introduziu-se o reactor no centro do forno de microondas e irradiou-se a mistura reaccional, sob agitação magnética, a potência constante de 100 W durante 5 minutos. Transferiu-se a mistura reaccional para uma ampola de decantação e diluiu-se com 10 mL de água. Extraíu-se a fase aquosa três vezes com 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Juntaram-se as fases orgânicas e secou-se sobre sulfato de sódio anidro. Concentrou-se sob pressão reduzida e purificou-se a mistura reaccional por CCF preparativa.

#### IV.5.7.10. Síntese de 2,3,4-tri-*O*-acetil-1-*O*-[(*E*)-crotonil]- $\beta$ -D-xilopiranosose (215 $\beta$ )



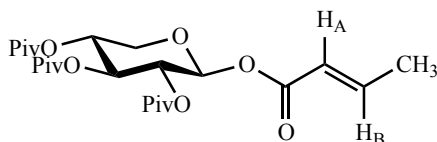
$T_{\text{final}} = 136 \text{ }^{\circ}\text{C}$ .  $P_{\text{final}} = 9.5 \text{ bar}$ . A mistura reaccional foi purificada por CCF preparativa (hexano:AcOEt 2:1) para obter 0.057 g (23%) de **215 $\beta$**  na forma de cristais incolores. A caracterização de **215 $\beta$**  está descrita no capítulo IV.5.7.2.

#### IV.5.7.11. Síntese de 2,3,4-tri-*O*-acetil-1-*O*-[(*E*)-cinamoil]- $\beta$ -D-xilopiranosose (216 $\beta$ )



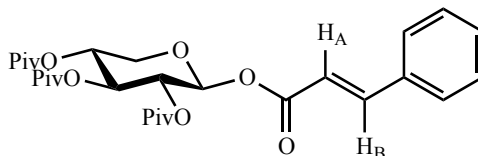
$T_{\text{final}} = 130 \text{ }^{\circ}\text{C}$ .  $P_{\text{final}} = 8.9 \text{ bar}$ . A mistura reaccional foi purificada por CCF preparativa (Et<sub>2</sub>O:hexano 1:1) para obter 0.051 g (17%) de **216 $\beta$**  na forma de cristais incolores. A caracterização de **216 $\beta$**  está descrita no capítulo IV.5.7.3.

#### IV.5.7.12. Síntese de 2,3,4-tri-*O*-pivaloil-1-*O*-[(*E*)-crotonil]- $\beta$ -D-xilopiranosose (217 $\beta$ )



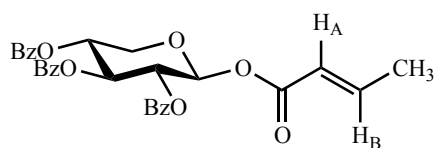
$T_{\text{final}} = 118 \text{ }^{\circ}\text{C}$ .  $P_{\text{final}} = 6.3 \text{ bar}$ . A mistura reaccional foi purificada por CCF preparativa (Et<sub>2</sub>O:hexano 1:4) para obter 0.088 g (35%) de **217 $\beta$**  na forma de cristais incolores. A caracterização de **217 $\beta$**  está descrita no capítulo IV.5.7.4.

#### IV.5.7.13. Síntese de 2,3,4-tri-*O*-pivaloil-1-*O*-[(*E*)-cinamoil]- $\beta$ -D-xilopiranosose (218 $\beta$ )



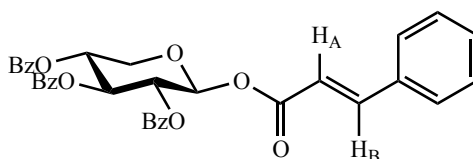
$T_{\text{final}} = 136 \text{ }^{\circ}\text{C}$ .  $P_{\text{final}} = 9.2 \text{ bar}$ . A mistura reaccional foi purificada por CCF preparativa (Et<sub>2</sub>O:hexano 1:1) para obter 0.038 g (13%) de **218 $\beta$**  na forma de cristais incolores. A caracterização de **218 $\beta$**  está descrita no capítulo IV.5.7.5.

#### IV.5.7.14. Síntese de 2,3,4-tri-*O*-benzoil-1-*O*-[(*E*)-crotonil]- $\beta$ -D-xilopiranosose (**173 $\beta$** )



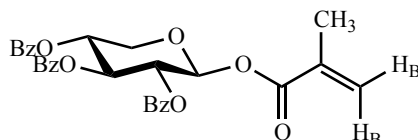
$T_{\text{final}} = 105 \text{ }^{\circ}\text{C}$ .  $P_{\text{final}} = 4.5 \text{ bar}$ . A mistura reaccional foi purificada por CCF preparativa ( $\text{Et}_2\text{O}$ :hexano 1:4) para obter 0.082 g (33%) de **173 $\beta$**  na forma de cristais incolores. A caracterização de **173 $\beta$**  está descrita no capítulo IV.5.7.6.

#### IV.5.7.15. Síntese de 2,3,4-tri-*O*-benzoil-1-*O*-[(*E*)-cinamoil]- $\beta$ -D-xilopiranosose (**203 $\beta$** )



$T_{\text{final}} = 120 \text{ }^{\circ}\text{C}$ .  $P_{\text{final}} = 6.5 \text{ bar}$ . A mistura reaccional foi purificada por CCF preparativa ( $\text{Et}_2\text{O}$ :hexano 1:2) para obter 0.036 g (13%) de **203 $\beta$**  na forma de cristais incolores. A caracterização de **203 $\beta$**  está descrita no capítulo IV.5.7.7.

#### IV.5.7.16. Síntese de 2,3,4-tri-*O*-benzoil-1-*O*-metacriloil- $\beta$ -D-xilopiranosose (**204 $\beta$** )



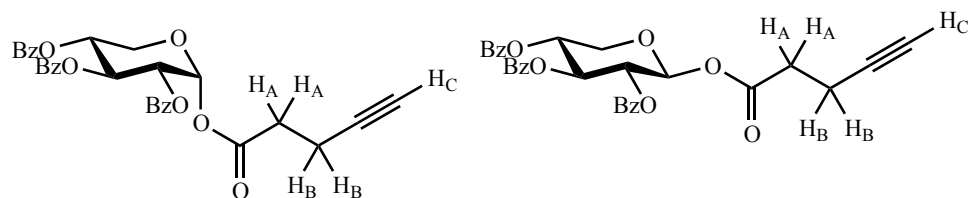
$T_{\text{final}} = 132 \text{ }^{\circ}\text{C}$ .  $P_{\text{final}} = 8.2 \text{ bar}$ . A mistura reaccional foi purificada por CCF preparativa ( $\text{Et}_2\text{O}$ :hexano 1:2) para obter 0.038 g (15%) de **204 $\beta$**  na forma de cristais incolores. A caracterização de **204 $\beta$**  está descrita no capítulo IV.5.7.8.

#### IV.5.7.17. Método C: aquecimento por irradiação de microondas, em solvente orgânico, em tubo fechado.

Adicionou-se num tubo de quartzo, com uma barra de agitação magnética, 0.250 g de 2,3,4-tri-*O*-benzoil- $\alpha$ -D-xilopiranosilo (**199**), 2 equiv. de ácido carboxílico, 2 equiv. de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  e 0.2 equiv. de TBAI e 5 mL de xileno. Selou-se o tubo e colocou-se no centro do forno de microondas. Irradiou-se a mistura reaccional, sob agitação magnética, a potência constante de 600 W durante 5 minutos. Transferiu-se a mistura reaccional para uma ampola de decantação, diluiu-se com 10 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , e lavou-se a fase orgânica duas vezes com 10 mL de água.

Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio anidro, concentrou-se sob pressão reduzida e purificou-se a mistura reaccional por CCF.

**IV.5.7.18. Síntese de 2,3,4-tri-*O*-benzoil-1-*O*-(4-pentinoil)- $\alpha$ -D-xilopiranosose (228 $\alpha$ ) e 2,3,4-tri-*O*-benzoil-1-*O*-(4-pentinoil)- $\beta$ -D-xilopiranosose (228 $\beta$ )**



$T_{\text{final}} = 131\text{ }^{\circ}\text{C}$ . A mistura reaccional foi purificada por CCF preparativa (Et<sub>2</sub>O:hexano 1:4) para obter 0.047 g (18%) de **228 $\alpha$**  e 0.178 g (69%) de **228 $\beta$** , na forma de óleos incolores.

**228 $\alpha$ :**

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +21.6 \text{ (} c \text{ 0.2, CHCl}_3\text{)};$$

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.99 – 7.92 (m, 6H, *H*-Ar), 7.56 – 7.45 (m, 3H, *H*-Ar), 7.42 – 7.32 (m, 6H, *H*-Ar), 6.58 (d,  $J_{1,2} = 3.6$  Hz, 1H, *H*-1), 6.16 (t,  $J = 9.8$  Hz, 1H, *H*-3), 5.52 – 5.44 (m, 2H, *H*-2, *H*-4), 4.25 (dd,  $J_{5_{\text{ax}},5_{\text{eq}}} = 11.2$ ,  $J_{4,5_{\text{eq}}} = 5.8$  Hz, 1H, *H*-5<sub>eq</sub>), 3.97 (t,  $J_{5_{\text{ax}},5_{\text{eq}}} = 10.9$  Hz, 1H, *H*-5<sub>ax</sub>), 2.75 – 2.70 (m, 2H, *H*-A), 2.54 (td,  $J_{\text{A,B}} = 7.0$ ,  $J_{\text{B,C}} = 2.5$  Hz, 2H, *H*-B), 1.94 (t,  $J_{\text{B,C}} = 2.6$  Hz, 1H, *H*-C);

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  169.8 (CO), 165.8 (CO), 165.5 (CO), 165.4 (CO), 133.5, 133.4, 129.9, 129.9, 129.8, 129.0, 128.9, 128.7, 128.5, 128.5, 128.4 (C-Ar), 89.8 (C-1), 81.9 (C $\equiv$ CH), 70.2 (C-3), 69.7 (C-2), 69.6 (C $\equiv$ CH), 69.4 (C-4), 61.2 (C-5), 33.4 (C-A), 14.4 (C-B);

**IV** (cm<sup>-1</sup>, KBr): 1731, 1602, 1452, 1261, 1108, 1096, 1070, 1028, 709;

**Análise elementar:** calculado para C<sub>31</sub>H<sub>26</sub>O<sub>9</sub> C, 68.43; H, 4.83; obtido: C, 68.34; H, 4.61.

**228 $\beta$ :**

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -8.6 \text{ (} c \text{ 1.0, CHCl}_3\text{)};$$

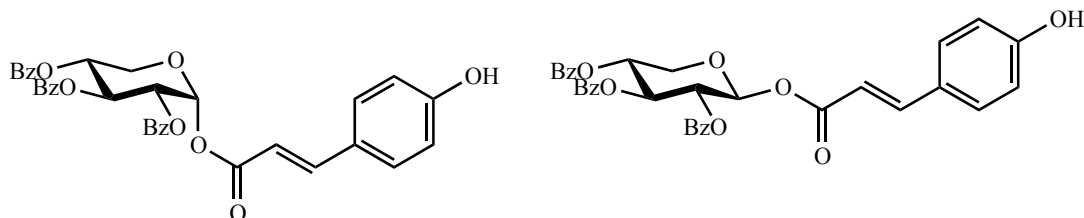
**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.02 – 7.92 (m, 6H, *H*-Ar), 7.55 – 7.52 (m, 3H, *H*-Ar), 7.43 – 7.33 (m, 6H, *H*-Ar), 6.15 (d,  $J_{1,2} = 5.2$  Hz, 1H, *H*-1), 5.80 (t,  $J_{2,3} = 6.7$  Hz, 1H, *H*-3), 5.47 (dd,  $J_{2,3} = 6.7$ ,  $J_{1,2} = 5.3$  Hz, 1H, *H*-2), 5.35 (td,  $J_{4,5_{\text{ax}}} = 6.5$ ,  $J_{4,5_{\text{eq}}} = 4.1$  Hz, 1H, *H*-4), 4.49 (dd,  $J_{5_{\text{ax}},5_{\text{eq}}} = 12.4$ ,  $J_{4,5_{\text{eq}}} = 4.0$  Hz, 1H, *H*-5<sub>eq</sub>), 3.90 (dd,  $J_{5_{\text{ax}},5_{\text{eq}}} = 12.4$ ,  $J_{4,5_{\text{ax}}} = 6.3$  Hz, 1H, *H*-5<sub>ax</sub>), 2.64 – 2.59 (m, 2H, *H*-A), 2.50 – 2.46 (m, 2H, *H*-B), 1.84 (t,  $J_{\text{B,C}} = 2.6$  Hz, 1H, *H*-C);

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  169.9 (CO), 165.5 (CO), 165.1 (CO), 165.0 (CO), 133.6, 133.5, 130.0, 129.9, 129.9, 129.8, 128.5, 128.5, 128.4 (C-Ar), 92.0 (C-1), 81.7 (C $\equiv$ CH), 69.5 (C-3), 69.4 (C $\equiv$ CH), 68.9 (C-2), 68.4 (C-4), 62.2 (C-5), 33.3 (C-A), 14.1 (C-B);

**IV** (cm<sup>-1</sup>, KBr): 1728, 1602, 1452, 1261, 1108, 1070, 709;

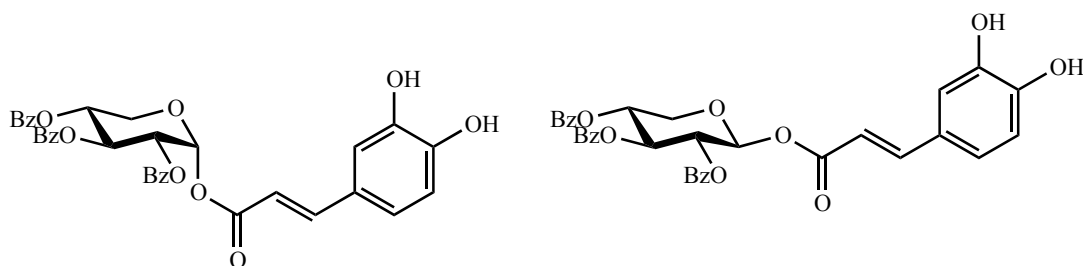
**Análise elementar:** calculado para C<sub>31</sub>H<sub>26</sub>O<sub>9</sub> C, 68.43; H, 4.83; obtido: C, 68.36; H, 4.62.

**IV.5.7.19. Tentativa de síntese de 2,3,4-tri-*O*-benzoil-1-*O*-[(*E*)-*p*-coumaroil]- $\alpha$ -D-xilopiranosose e 2,3,4-tri-*O*-benzoil-1-*O*-[(*E*)-*p*-coumaroil]- $\beta$ -D-xilopiranosose**



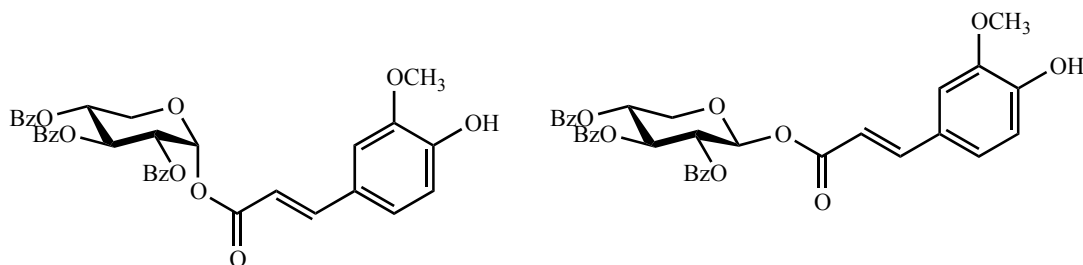
$T_{\text{final}} = 112$  °C. A mistura reaccional foi purificada por CCF preparativa (Et<sub>2</sub>O:hexano 1:4) para recuperar 0.232 g (92%) de reagente inicial, **199**.

**IV.5.7.20. Tentativa de síntese de 2,3,4-tri-*O*-benzoil-1-*O*-[(*E*)-cafeicoil]- $\alpha$ -D-xilopiranosose e 2,3,4-tri-*O*-benzoil-1-*O*-[(*E*)-cafeicoil]- $\beta$ -D-xilopiranosose**



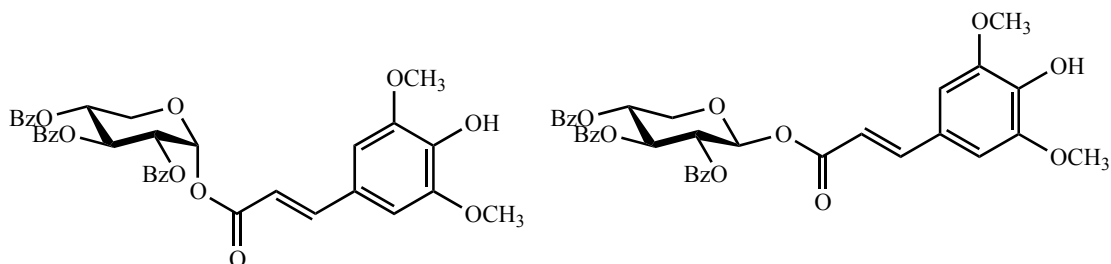
$T_{\text{final}} = 119$  °C. A mistura reaccional foi purificada por CCF preparativa (Et<sub>2</sub>O:hexano 1:4) para recuperar 0.210 g (84%) de reagente inicial, **199**.

**IV.5.7.21. Tentativa de síntese de 2,3,4-tri-*O*-benzoil-1-*O*-[(*E*)-feruloil]- $\alpha$ -D-xilopiranosose e 2,3,4-tri-*O*-benzoil-1-*O*-[(*E*)-feruloil]- $\beta$ -D-xilopiranosose**



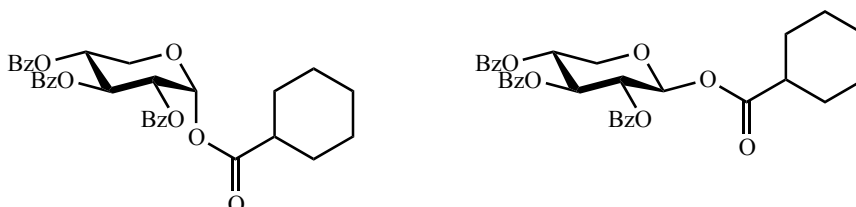
$T_{\text{final}} = 128$  °C. A mistura reaccional foi purificada por CCF preparativa (Et<sub>2</sub>O:hexano 1:4) para recuperar 0.240 g (96%) de reagente inicial, **199**.

**IV.5.7.22. Tentativa de síntese de 2,3,4-tri-*O*-benzoil-1-*O*-[(*E*)-sinapicoil]- $\alpha$ -D-xilopiranosose e 2,3,4-tri-*O*-benzoil-1-*O*-[(*E*)-sinapicoil]- $\beta$ -D-xilopiranosose**



$T_{\text{final}} = 115 \text{ }^{\circ}\text{C}$ . A mistura reaccional foi purificada por CCF preparativa ( $\text{Et}_2\text{O}$ :hexano 1:4) para recuperar 0.22 g (88%) de reagente inicial, **199**.

**IV.5.7.23. Síntese de 2,3,4-tri-*O*-benzoil-1-*O*-ciclohexanoil- $\alpha$ -D-xilopiranosose (**229 $\alpha$** ) e 2,3,4-tri-*O*-benzoil-1-*O*-ciclohexanoil- $\beta$ -D-xilopiranosose (**229 $\beta$** )**



$T_{\text{final}} = 88 \text{ }^{\circ}\text{C}$ . A mistura reaccional foi purificada por CCF preparativa ( $\text{Et}_2\text{O}$ :hexano 1:4) para obter 0.062 g (23%) de **229 $\alpha$**  e 0.161 g (59%) de **229 $\beta$** . Ambos os produtos precipitaram de hexano na forma de cristais incolores.

**229 $\alpha$ :**

**Ponto de fusão:** 114-115  $^{\circ}\text{C}$  (hexano);

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +68.4$  ( $c$  0.5,  $\text{CHCl}_3$ );

**$^1\text{H-RMN}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.99 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H,  $H\text{-Ar}$ ), 7.93 (d,  $J = 5.2$  Hz, 4H,  $H\text{-Ar}$ ), 7.54 – 7.45 (m, 3H,  $H\text{-Ar}$ ), 7.42 – 7.32 (m, 6H,  $H\text{-Ar}$ ), 6.54 (d,  $J_{1,2} = 3.3$  Hz, 1H,  $H\text{-1}$ ), 6.14 (t,  $J_{2,3} = 9.8$  Hz, 1H,  $H\text{-3}$ ), 5.52 – 5.44 (m, 2H,  $H\text{-2}$ ,  $H\text{-4}$ ), 4.24 (dd,  $J_{5_{\text{ax}},5_{\text{eq}}} = 11.0$ ,  $J_{4,5_{\text{eq}}} = 5.6$  Hz, 1H,  $H\text{-5}_{\text{eq}}$ ), 3.93 (t,  $J_{5_{\text{ax}},5_{\text{eq}}} = 10.8$  Hz, 1H,  $H\text{-5}_{\text{ax}}$ ), 2.48 (t,  $J = 10.9$  Hz, 1H,  $H\text{-Al}$ ), 1.96 (t,  $J = 12.4$  Hz, 2H,  $H\text{-Al}$ ), 1.77 – 1.74 (m, 2H,  $H\text{-Al}$ ), 1.67 – 1.64 (m, 1H,  $H\text{-Al}$ ), 1.55 – 1.42 (m, 2H,  $H\text{-Al}$ ), 1.34 – 1.21 (m, 3H,  $H\text{-Al}$ );

**$^{13}\text{C-RMN}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173.8 (CO), 165.8 (CO), 165.5 (CO), 165.2 (CO), 133.5, 133.3, 129.8, 129.7, 129.0, 128.9, 128.7, 128.4 (C-Ar), 89.1 (C-1), 70.3 (C-3), 69.8 (C-2), 69.5 (C-4), 61.0 (C-5), 43.0, 29.0, 28.7, 25.6, 25.3, 25.2 (C-Al);

**IV** ( $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 2937, 2857, 1731, 1602, 1452, 1316, 1274, 1260, 1108, 1096, 1070, 1027, 709;

**Análise elementar:** calculado para C<sub>33</sub>H<sub>32</sub>O<sub>9</sub> C, 69.22; H, 5.63; obtido: C, 69.35; H, 5.65.

**229β:**

**Ponto de fusão:** 169-170 °C (hexano);

$[\alpha]_D^{20} = -11.1$  (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>);

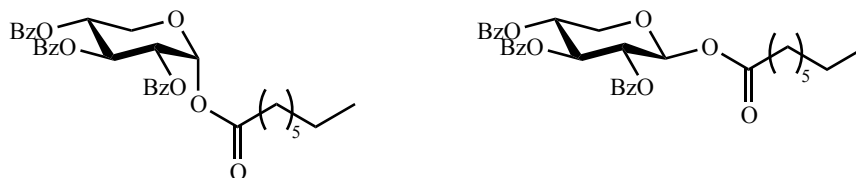
**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.01 (d, *J* = 7.0 Hz, 4H, *H*-Ar), 7.97 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, *H*-Ar), 7.54 – 7.54 (m, 3H, *H*-Ar), 7.42 – 7.33 (m, 6H, *H*-Ar), 6.11 (d, *J*<sub>1,2</sub> = 4.9 Hz, 1H, *H*-1), 5.78 (t, *J*<sub>2,3</sub> = 6.4 Hz, 1H, *H*-3), 5.48 – 5.45 (m, 1H, *H*-2), 5.35 – 5.34 (m, 1H, *H*-4), 4.47 (dd, *J*<sub>5ax,5eq</sub> = 12.2, *J*<sub>4,5eq</sub> = 3.5 Hz, 1H, *H*-5<sub>eq</sub>), 3.89 (dd, *J*<sub>5ax,5eq</sub> = 12.2, *J*<sub>4,5ax</sub> = 6.3 Hz, 1H, *H*-5<sub>ax</sub>), 2.36 – 2.31 (m, 1H, *H*-Al), 1.91 – 1.89 (m, 1H, *H*-Al), 1.81 – 1.78 (m, 1H, *H*-Al), 1.72 – 1.69 (m, 1H, *H*-Al), 1.63 – 1.61 (m, 2H, *H*-Al), 1.47 – 1.14 (m, 5H, *H*-Al);

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 173.9 (CO), 165.5 (CO), 165.1 (CO), 165.0 (CO), 133.5, 129.9, 129.8, 129.0, 129.0, 128.9, 128.4 (*C*-Ar), 91.4 (*C*-1), 69.6 (*C*-3), 68.9 (*C*-2), 68.4 (*C*-4), 62.0 (*C*-5), 43.0, 28.6, 25.6, 25.2 (*C*-Al);

**IV** (cm<sup>-1</sup>, KBr): 2934, 2858, 1723, 1602, 1452, 1316, 1263, 1248, 1178, 1109, 1070, 1027, 971, 709;

**Análise elementar:** calculado para C<sub>33</sub>H<sub>32</sub>O<sub>9</sub> C, 69.22; H, 5.63; obtido: C, 69.19; H, 5.60.

#### IV.5.7.24. Síntese de 2,3,4-tri-*O*-benzoil-1-*O*-octanoil-α-D-xilopiranosose (230α) e 2,3,4-tri-*O*-benzoil-1-*O*-octanoil-β-D-xilopiranosose (230β)



T<sub>final</sub> = 118 °C. A mistura reaccional foi purificada por CCF preparativa (Et<sub>2</sub>O:hexano 1:4) para obter 0.046 g (16%) de **230α** e 0.216 g (77%) de **230β**, na forma de óleos incolores.

**230α:**

$[\alpha]_D^{20} = +42.0$  (*c* 0.6, CHCl<sub>3</sub>);

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.99 – 7.97 (m, 2H, *H*-Ar), 7.94 – 7.91 (m, 4H, *H*-Ar), 7.56 – 7.45 (m, 3H, *H*-Ar), 7.42 – 7.32 (m, 6H, *H*-Ar), 6.56 (d, *J*<sub>1,2</sub> = 3.7 Hz, 1H, *H*-1), 6.14 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H, *H*-3), 5.53 – 5.42 (m, 2H, *H*-2, *H*-4), 4.24 (dd, *J*<sub>5ax,5eq</sub> = 11.2, *J*<sub>4,5eq</sub> = 5.8 Hz, 1H, *H*-5<sub>eq</sub>), 3.93 (t, *J*<sub>5ax,5eq</sub> = 10.9 Hz, 1H, *H*-5<sub>ax</sub>), 2.46 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, *H*-Al), 1.68 – 1.61 (m, 2H, *H*-Al), 1.32 – 1.18 (m, 8H, *H*-Al), 0.86 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, *H*-Al);

$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171.8 (CO), 165.8 (CO), 165.5 (CO), 165.3 (CO), 133.5, 133.5, 133.4, 129.9, 129.8, 129.7, 129.0, 128.9, 128.7, 128.5, 128.4, 128.4 (C-Ar), 89.2 (C-1), 70.2 (C-3), 69.8 (C-2), 69.5 (C-4), 61.0 (C-5), 34.2, 31.6, 29.0, 28.9, 25.0, 22.6, 14.1 (C-Al);

$\text{IV}$  ( $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 2953, 2930, 2858, 1753, 1729, 1722, 1453, 1318, 1277, 1254, 1098, 1030, 707;

**Análise elementar:** calculado para  $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{O}_9$  C, 69.37; H, 6.16; obtido: C, 69.41; H, 6.08.

**230 $\beta$ :**

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -4.1$  ( $c$  0.9,  $\text{CHCl}_3$ );

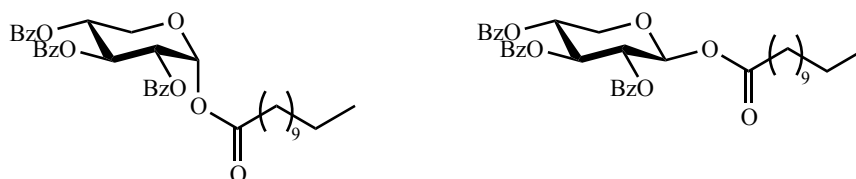
$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.01 – 7.96 (m, 6H, *H*-Ar), 7.56 – 7.51 (m, 3H, *H*-Ar), 7.41 – 7.33 (m, 6H, *H*-Ar), 6.11 (d,  $J_{1,2} = 5.5$  Hz, 1H, *H*-1), 5.80 (t,  $J_{2,3} = J_{3,4} = 7.0$  Hz, 1H, *H*-3), 5.47 (dd,  $J_{2,3} = 7.0$ ,  $J_{1,2} = 5.6$  Hz, 1H, *H*-2), 5.35 (td,  $J_{3,4} = J_{4,5_{\text{ax}}} = 6.8$ ,  $J_{4,5_{\text{eq}}} = 4.2$  Hz, 1H, *H*-4), 4.47 (dd,  $J_{5_{\text{ax}},5_{\text{eq}}} = 12.3$ ,  $J_{4,5_{\text{eq}}} = 4.2$  Hz, 1H, *H*-5<sub>eq</sub>), 3.88 (dd,  $J_{5_{\text{ax}},5_{\text{eq}}} = 12.3$ ,  $J_{4,5_{\text{ax}}} = 6.8$  Hz, 1H, *H*-5<sub>ax</sub>), 2.41 – 2.28 (m, 2H, *H*-Al), 1.60 – 1.53 (m, 2H, *H*-Al), 1.25 – 1.16 (m, 8H, *H*-Al), 0.84 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, *H*-Al);

$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171.7 (CO), 165.5 (CO), 165.1 (CO), 165.0 (CO), 133.5, 133.5, 129.9, 129.8, 129.0, 129.0, 128.8, 128.5, 128.4, 128.4 (C-Ar), 91.6 (C-1), 69.8 (C-3), 69.0 (C-2), 68.6 (C-4), 62.3 (C-5), 34.2, 31.5, 31.5, 28.9, 28.8, 24.7, 22.6, 14.0, 14.0, 14.0 (C-Al);

$\text{IV}$  ( $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 2934, 2859, 1732, 1721, 1600, 1453, 1316, 1263, 1176, 1147, 1109, 1095, 1069, 1027, 712;

**Análise elementar:** calculado para  $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{O}_9$  C, 69.37; H, 6.16; obtido: C, 69.15; H, 6.34.

**IV.5.7.25. Síntese de 2,3,4-tri-*O*-benzoil-1-*O*-lauroil- $\alpha$ -D-xilopirranose (231 $\alpha$ ) e 2,3,4-tri-*O*-benzoil-1-*O*-lauroil- $\beta$ -D-xilopirranose (231 $\beta$ )**



$T_{\text{final}} = 114$  °C. A mistura reaccional foi purificada por CCF preparativa ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) para obter 0.068 g (22%) de **231 $\alpha$**  e 0.205 g (67%) de **231 $\beta$** , na forma de óleos incolores.

**231 $\alpha$ :**

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +50.5$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ );

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.98 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H, *H*-Ar), 7.93 (d,  $J = 6.7$  Hz, 4H, *H*-Ar), 7.55 – 7.45 (m, 3H, *H*-Ar), 7.42 – 7.31 (m, 6H, *H*-Ar), 6.55 (d,  $J_{1,2} = 3.2$  Hz, 1H, *H*-1), 6.14 (t,  $J_{2,3} = 9.8$  Hz, 1H, *H*-3), 5.50 – 5.44 (m, 2H, *H*-2, *H*-4), 4.23 (dd,  $J_{5_{\text{ax}},5_{\text{eq}}} = 10.9$ ,  $J_{4,5_{\text{eq}}} = 5.6$

Hz, 1H, *H*-5<sub>eq</sub>), 3.93 (t,  $J_{5ax,5eq} = 10.8$  Hz, 1H, *H*-5<sub>ax</sub>), 2.46 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H, *H*-Al), 1.63 (dd,  $J = 14.0$ ,  $J = 6.6$  Hz, 2H, *H*-Al), 1.24 (s, 16H, *H*-Al), 0.88 (t,  $J = 6.3$  Hz, 3H, *H*-Al);

<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  171.8 (CO), 165.8 (CO), 165.4 (CO), 165.3 (CO), 133.5, 133.3, 129.8, 129.7, 129.0, 128.9, 128.7, 128.4 (*C*-Ar), 89.2 (*C*-1), 70.2 (*C*-3), 69.8 (*C*-2), 69.5 (*C*-4), 61.0 (*C*-5), 34.2, 31.9, 29.6, 29.4, 29.3, 29.2, 29.0, 24.9, 22.7, 14.1 (*C*-Al);

IV (cm<sup>-1</sup>, KBr): 2924, 2853, 1753, 1721, 1452, 1317, 1276, 1254, 1098, 1072, 1030, 714;

Análise elementar: calculado para C<sub>38</sub>H<sub>44</sub>O<sub>9</sub> C, 70.79; H, 6.88; obtido: C, 70.63; H, 6.90.

#### 231 $\beta$ :

$[\alpha]_D^{20} = -8.7$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>);

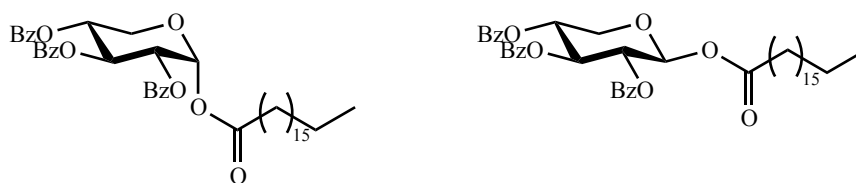
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.98 (t,  $J = 9.1$  Hz, 6H, *H*-Ar), 7.54 – 7.51 (m, 3H, *H*-Ar), 7.41 – 7.33 (m, 6H, *H*-Ar), 6.11 (d,  $J_{1,2} = 5.2$  Hz, 1H, *H*-1), 5.80 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1H, *H*-3), 5.47 (t,  $J_{1,2} = 6.0$  Hz, 1H, *H*-2), 5.35 – 5.34 (m, 1H, *H*-4), 4.47 (dd,  $J_{5ax,5eq} = 12.2$ ,  $J_{4,5eq} = 3.7$  Hz, 1H, *H*-5<sub>eq</sub>), 3.87 (dd,  $J_{5ax,5eq} = 12.1$ ,  $J_{4,5ax} = 6.7$  Hz, 1H, *H*-5<sub>ax</sub>), 2.35 – 2.34 (m, 2H, *H*-Al), 1.56 – 1.55 (m, 2H, *H*-Al), 1.24 – 1.17 (m, 16H, *H*-Al), 0.88 (t,  $J = 6.3$  Hz, 3H, *H*-Al);

<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  171.8 (CO), 165.5 (CO), 165.1 (CO), 165.0 (CO), 133.5, 129.9, 129.8, 129.0, 129.0, 128.8, 128.4 (*C*-Ar), 91.6 (*C*-1), 69.8 (*C*-3), 69.1 (*C*-2), 68.6 (*C*-4), 62.3 (*C*-5), 34.2, 31.9, 29.6, 29.3, 29.1, 29.0, 24.7, 22.7, 14.1 (*C*-Al);

IV (cm<sup>-1</sup>, KBr): 2953, 2922, 2853, 1759, 1726, 1452, 1251, 1112, 1088, 1070, 1028, 714;

Análise elementar: calculado para C<sub>38</sub>H<sub>44</sub>O<sub>9</sub> C, 70.71; H, 6.88; obtido: C, 70.63; H, 6.72.

#### IV.5.7.26. Síntese de 2,3,4-tri-*O*-benzoil-1-*O*-estearil- $\alpha$ -D-xilopiranosose (232 $\alpha$ ) e 2,3,4-tri-*O*-benzoil-1-*O*-estearil- $\beta$ -D-xilopiranosose (232 $\beta$ )



T<sub>final</sub> = 157 °C. A mistura reaccional foi purificada por CCF preparativa (Et<sub>2</sub>O:hexano 1:1) para obter 0.045 g (14%) de 232 $\alpha$  e 0.218 g (65%) de 232 $\beta$ , na forma de óleos incolores.

#### 232 $\alpha$ :

$[\alpha]_D^{20} = +46.2$  (c 0.3, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.98 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H, *H*-Ar), 7.93 (d,  $J = 6.2$  Hz, 4H, *H*-Ar), 7.55 – 7.45 (m, 3H, *H*-Ar), 7.41 – 7.31 (m, 6H, *H*-Ar), 6.55 (d,  $J_{1,2} = 3.2$  Hz, 1H, *H*-1), 6.14 (t,  $J_{2,3} = 9.8$  Hz, 1H, *H*-3), 5.50 – 5.44 (m, 2H, *H*-2, *H*-4), 4.23 (dd,  $J_{5ax,5eq} = 10.9$ ,  $J_{4,5eq} = 5.6$

Hz, 1H, *H*-5<sub>eq</sub>), 3.93 (t,  $J_{5ax,5eq} = 10.8$  Hz, 1H, *H*-5<sub>ax</sub>), 2.46 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H, *H*-Al), 1.64 – 1.61 (m, 2H, *H*-Al), 1.25 (s, 28H, *H*-Al), 0.88 – 0.86 (m, 3H, *H*-Al);

<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 171.8 (CO), 165.8 (CO), 165.4 (CO), 165.3 (CO), 133.5, 133.3, 129.8, 129.7, 129.0, 128.9, 128.7, 128.4 (*C*-Ar), 89.2 (*C*-1), 70.2 (*C*-3), 69.8 (*C*-2), 69.5 (*C*-4), 61.0 (*C*-5), 34.2, 31.9, 29.7, 29.4, 29.2, 29.1, 24.9, 22.7, 14.1 (*C*-Al);

IV (cm<sup>-1</sup>, KBr): 2922, 2851, 1752, 1721, 1317, 1276, 1254, 1098, 1071, 1031, 713;

**Análise elementar:** calculado para C<sub>44</sub>H<sub>56</sub>O<sub>9</sub> C, 72.50; H, 7.74; obtido: C, 72.44; H, 7.64.

**232β:**

$[\alpha]_D^{20} = -3.3$  (c 0.9, CHCl<sub>3</sub>);

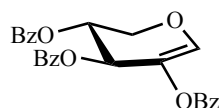
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.01 – 7.96 (m, 6H, *H*-Ar), 7.54 – 7.51 (m, 3H, *H*-Ar), 7.41 – 7.33 (m, 6H, *H*-Ar), 6.11 (d,  $J_{1,2} = 5.2$  Hz, 1H, *H*-1), 5.80 (t,  $J_{2,3} = 6.8$  Hz, 1H, *H*-3), 5.49 – 5.46 (m, 1H, *H*-2), 5.35 – 5.34 (m, 1H, *H*-4), 4.46 (dd,  $J_{5ax,5eq} = 12.2$ ,  $J_{4,5eq} = 3.6$  Hz, 1H, *H*-5<sub>eq</sub>), 3.87 (dd,  $J_{5ax,5eq} = 12.1$ ,  $J_{4,5ax} = 6.7$  Hz, 1H, *H*-5<sub>ax</sub>), 2.35 – 2.34 (m, 2H, *H*-Al), 1.60 – 1.56 (d, 2H, *H*-Al), 1.26 – 1.17 (m, 28H, *H*-Al), 0.87 (t,  $J = 6.7$  Hz, 3H, *H*-Al);

<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 171.8 (CO), 165.5 (CO), 165.1 (CO), 165.0 (CO), 133.5, 129.9, 129.8, 129.0, 129.0, 128.8, 128.4 (*C*-Ar), 91.6 (*C*-1), 69.8 (*C*-3), 69.1 (*C*-2), 68.6 (*C*-4), 62.3 (*C*-5), 34.2, 31.9, 29.7, 29.4, 29.1, 29.0, 24.7, 22.7, 14.1 (*C*-Al);

IV (cm<sup>-1</sup>, KBr): 2924, 2853, 1759, 1729, 1602, 1452, 1316, 1262, 1178, 1109, 1093, 1070, 1026, 708;

**Análise elementar:** calculado para C<sub>44</sub>H<sub>56</sub>O<sub>9</sub> C, 72.50; H, 7.74; obtido: C, 72.33; H, 7.58.

#### IV.5.8. Síntese de 1,5-anidro-2,3,4-tri-*O*-benzoil-1-*O*-D-*treo*-pent-1-enitol (**233**)



Adicionou-se num tubo de quartzo, com uma barra de agitação magnética, 0.250 g de **199**, 2 equiv. de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e 0.2 equiv. de TBAI, e 4.5 mL de xileno. Dissolveu-se 0.180 g (2 equiv.) de ácido ferúlico em 0.5 mL de DMF e adicionou-se à mistura reaccional. Selou-se o tubo e colocou-se no centro do forno de microondas. Irradiou-se a mistura reaccional, sob agitação magnética, a potência constante de 600 W durante 5 minutos. T<sub>final</sub> = 132 °C. Transferiu-se a mistura reaccional para uma ampola de decantação, diluiu-se com 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, e lavou-se a fase orgânica duas vezes com 10 mL de água. Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio anidro, concentrou-se sob pressão reduzida e purificou-se a mistura reaccional por CCF preparativa (Et<sub>2</sub>O:hexano 1:1) para obter 0.116 g (38%) de **233** na forma de cristais incolores.

**Ponto de fusão:** 124-125 °C (hexano) (lit. 126-128 °C de hexano)<sup>113</sup>;

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, *CDCl*<sub>3</sub>): δ 8.15 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, *H*-Ar), 8.05 (d, *J* = 7.3 Hz, 4H, *H*-Ar), 7.60 – 7.56 (m, 3H, *H*-Ar), 7.51 – 7.41 (m, 6H, *H*-Ar), 7.06 (s, 1H, *H*-1), 5.89 (sl, 1H, *H*-3), 5.43 (sl, 1H, *H*-4), 4.51 (d, *J*<sub>5ax,5eq</sub> = 12.3 Hz, 1H, *H*-5<sub>eq</sub>), 4.23 (d, *J*<sub>5ax,5eq</sub> = 12.3 Hz, 1H, *H*-5<sub>ax</sub>);

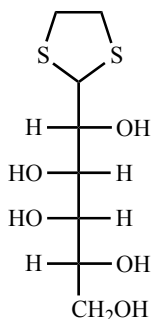
**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, *CDCl*<sub>3</sub>): δ 165.4 (CO), 165.3 (CO), 165.2 (CO), 141.9 (C-1), 133.4, 133.4, 130.1, 129.9, 129.4, 129.3, 129.2, 128.4 (C-Ar), 127.5 (C-2), 67.9 (C-4), 65.3 (C-3), 63.9 (C-5);

**IV** (cm<sup>-1</sup>, KBr): 1732, 1714, 1452, 1266, 1244, 1204, 1158, 1112, 1092, 1069, 957, 707;

**Análise elementar:** calculado para C<sub>26</sub>H<sub>20</sub>O<sub>7</sub> C, 70.26; H, 4.54; obtido: C, 70.22; H, 4.42.

## IV.6. Derivatização de D-Galactose: síntese de derivados de L-fucose.

### IV.6.1. Síntese de 1-(etan-1,2-ditio)-D-galactose (**253**)



Adicionou-se a 1.00 g de D-(+)-galactose (5.55 mmol), a  $\approx 0$  °C (banho de gelo), 2 mL de ácido clorídrico concentrado 37% v/v e 0.56 mL de etan-1,2-ditio (6.67 mmol, 1.2 equiv.). Após dez minutos de agitação vigorosa adicionou-se à mistura reaccional 10 mL de metanol frio, promovendo a precipitação de um sólido branco. O sólido foi filtrado sob vácuo e recristalizado múltiplas vezes de metanol para originar 0.97 g (68%) de **253** na forma de cristais inodoros e incolores.

O mesmo procedimento experimental foi adoptado utilizando 10.0 g de hexose (55.5 mmol), 20 mL de ácido clorídrico concentrado 37% v/v, 5.60 mL de etan-1,2-ditio (66.6 mmol, 1.2 equiv.) e 100 mL de metanol, dando origem a 9.1g (63%) de **253** na forma de cristais inodoros e incolores.

**Ponto de fusão:** 155-156 °C (metanol);

$[\alpha]_D^{20} = -6.4$  (*c* 1.0, H<sub>2</sub>O);

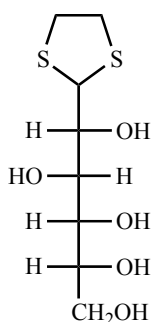
**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, DMSO):  $\delta$  4.69 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, OH-2), 4.54 (d, *J*<sub>1,2</sub> = 9.9 Hz, 1H, H-1), 4.44 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H, OH-6), 4.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, OH), 4.12 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, OH-5), 4.02 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, OH), 3.67 (dd, *J* = 12.7, 6.2 Hz, 1H, H-5), 3.59 – 3.54 (m, 2H, H-2 e H-3), 3.45 – 3.32 (m, 3H, H-4 e H-6), 3.13 – 3.08 (m, 4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S);

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, DMSO):  $\delta$  74.2 (C-2), 70.7 (C-3), 69.8 (C-5), 69.5 (C-4), 63.1 (C-6), 56.2 (C-1), 38.1, 37.3 (2 CH<sub>2</sub>-S);

**IV** (cm<sup>-1</sup>, KBr): 3416, 3238, 2957, 2906, 1438, 1384, 1253, 1222, 1206, 1091, 1048, 1030, 1018, 862, 721, 668;

**Análise elementar:** calculado para C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> C, 37.48; H, 6.29; S, 25.02; obtido: C, 37.50; H, 6.28; S, 24.83.

#### IV.6.2. Síntese de 1-(etan-1,2-dítio)-D-glucose (252)



Adicionou-se a 1.00 g de mono-hidrato de D-(+)-glucose (5.05 mmol), a  $\approx 0$  °C (banho de gelo), 2 mL de ácido clorídrico concentrado 37% v/v e 0.5 mL de etan-1,2-ditiol (6.06 mmol, 1.2 equiv.). Após trinta minutos de agitação vigorosa adicionou-se à mistura reaccional 10 mL de metanol frio, promovendo a precipitação de um sólido branco. O sólido foi filtrado sob vácuo e recristalizado múltiplas vezes de metanol para originar 0.66 g (51%) de **252** na forma de cristais inodoros e incolores.

**Ponto de fusão:** 142-144 °C (metanol);

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -15.4$  ( $c$  1.0, H<sub>2</sub>O);

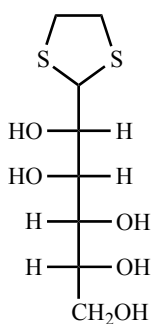
**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, DMSO):  $\delta$  5.15 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H, OH), 4.58 (d,  $J_{1,2} = 8.6$  Hz, 1H, H-1), 4.53 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2H, 2 OH), 4.34 – 4.32 (m, 2 H, 2 OH), 3.83 – 3.81 (m, 1 H, H-3), 3.58 – 3.53 (m, 1 H, H-6a), 3.47 – 3.37 (m, 4 H, H-2, H-4, H-5, H-6b), 3.16 – 3.05 (m, 4 H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S);

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, DMSO):  $\delta$  77.8, 73.5, 71.2 (C-2, C-4, C-5), 69.6 (C-3), 63.1 (C-6), 55.6 (C-1), 37.9, 37.4 (2 CH<sub>2</sub>-S);

**IV** (cm<sup>-1</sup>, KBr): 3497, 3404, 3281, 1403, 1295, 1271, 1231, 1204, 1120, 1085, 1053, 1024, 954, 852, 799, 779, 613;

**Análise elementar:** calculado para C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> C, 37.48; H, 6.29; S, 25.02; obtido: C, 37.69; H, 6.43; S, 24.94.

#### IV.6.3. Síntese de 1-(etan-1,2-dítio)-D-manose (254)



Adicionou-se, a 1.00 g de D-(+)-manose (5.55 mmol), a  $\approx 0$  °C (banho de gelo), 2 mL de ácido clorídrico concentrado 37% v/v e 0.56 mL de etan-1,2-ditioi (6.66 mmol, 1.2 equiv.). Após dez minutos de agitação vigorosa adicionou-se à mistura reaccional 10 mL de metanol frio, promovendo a precipitação de um sólido branco. O sólido foi filtrado sob vácuo e recristalizado múltiplas vezes de metanol para originar 0.85 g (60%) de **254** na forma de cristais inodoros e incolores.

**Ponto de fusão:** 154-155 °C (metanol);

$[\alpha]_D^{20} = +8.6$  (*c* 1.0, H<sub>2</sub>O);

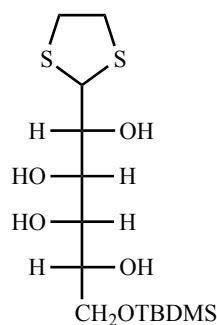
**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, DMSO):  $\delta$  4.86 (d,  $J_{1,2} = 2.4$  Hz, 1H, *H*-1), 4.76 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H, *OH*), 4.41 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1H, *OH*), 4.35 (t,  $J = 5.5$  Hz, 1H, *OH*), 4.28 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, *OH*), 4.17 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H, *OH*), 3.60 – 3.51 (m, 4 H, *H*-2, *H*-3, *H*-4, *H*-6a), 3.46 – 3.27 (m, 3 H, *H*-5, *H*-6b, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S), 3.22 – 3.17 (m, 1 H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S), 3.12 – 3.04 (m, 2 H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S);

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, DMSO):  $\delta$  74.6, 71.6 (*C*-2, *C*-4), 71.1 (*C*-5), 69.5 (*C*-3), 63.8 (*C*-6), 55.9 (*C*-1), 38.2, 37.8 (2 CH<sub>2</sub>-S);

**IV** (cm<sup>-1</sup>, KBr): 3386, 3281, 2918, 1417, 1312, 1204, 1088, 1021, 962, 884, 718, 604;

**Análise elementar:** calculado para C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> C, 37.48; H, 6.29; S, 25.02; obtido: C, 37.74; H, 6.48; S, 25.16.

#### IV.6.4. Síntese de 1-(etan-1,2-ditio)-6-*terc*-butildimetilsilil-D-galactose (**267**)



Dissolveu-se, sob atmosfera de árgon, 0.50 g de **253** (1.95 mmol) em 10 mL de piridina e arrefeceu-se a mistura reaccional em banho de gelo. Adicionou-se 0.33 g de TBDMSCl (2.19 mmol, 1.1 equiv.) e quantidade catalítica de 4-DMAP. Manteve-se a reacção sob agitação à temperatura ambiente e monitorizou-se, por CCF (CHCl<sub>3</sub>:MeOH 10:1), o consumo de reagente inicial. Após 7 horas de reacção evaporou-se o solvente à secura recorrendo a azeótropo de piridina e tolueno. Purificou-se a mistura reaccional por cromatografia em coluna *flash* (CHCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> (1% MeOH)) para obter 0.70 g (96%) de **267** na forma de óleo incolor que cristalizou de clorofórmio na forma de cristais incolores.

**Ponto de fusão:** 162-164 °C (CHCl<sub>3</sub>);

$[\alpha]_D^{20} = -17.3$  (*c* 1.0, DMSO);

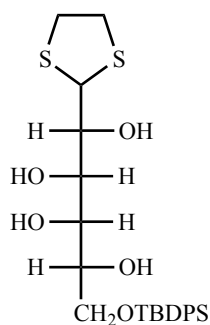
$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  4.71 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, OH-2), 4.57 (d,  $J_{1,2} = 9.8$  Hz, 1H, H-1), 4.36 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, OH), 4.20 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H, OH), 4.04 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, OH), 3.72 (dd,  $J = 12.7, 6.2$  Hz, 1H, H-5), 3.67 – 3.39 (m, 5H, H-2, H-3, H-4, H-6, H-6'), 3.14 (dt,  $J = 17.9, 7.8$  Hz, 4H,  $(\text{CH}_2)_2\text{S}$ ), 0.87 (s, 9H, Si*t*Bu-H), 0.04 (s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>);

$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz, DMSO):  $\delta$  74.2, 70.6, 69.6, 69.2 (C-2, C-3, C-4, C-5), 64.7 (C-6), 56.2 (C-1), 38.1 (CH<sub>2</sub>-S), 37.3 (CH<sub>2</sub>-S), 25.9 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 18.1 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), -5.1 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), -5.3 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si);

$\text{IV}$  (cm<sup>-1</sup>, KBr): 3354, 3261, 2923, 2883, 2850, 1466, 1404, 1330, 1300, 1256, 1200, 1124, 1039, 1024, 835, 781;

**Análise elementar:** calculado para C<sub>14</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>Si C, 45.37; H, 8.16; S, 17.30; obtido: C, 45.59; H, 8.06; S, 17.41.

#### IV.6.5. Síntese de 1-(etan-1,2-ditio)-6-*terc*-butildifenilsilil-D-galactose (268)



Dissolveu-se, sob atmosfera de árgon, 0.50 g de **253** (1.95 mmol) em 10 mL de piridina e arrefeceu-se a mistura reaccional em banho de gelo. Adicionou-se 0.76 mL de TBDPSCl (2.93 mmol, 1.5 equiv.) e quantidade catalítica de 4-DMAP e deixou-se a reacção evoluir à temperatura ambiente. Aqueceu-se a reacção a 70 °C, com banho de óleo, e monitorizou-se o consumo de reagente inicial por CCF (AcOEt:Acetona:H<sub>2</sub>O 10:10:1). Após 2 horas evaporou-se o solvente à secura recorrendo a azeótropo de piridina e tolueno.. Precipitou-se o produto de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexano sob agitação vigorosa, e secou-se sob vácuo. Após triturado obteve-se 0.95 g (99%) de **268** na forma de um sólido incolor.

**Ponto de fusão:** 124-125 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexano).

$[\alpha]_D^{20} = -6.5$  (*c* 1.0, DMSO);

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  7.66 (d,  $J = 7.0$  Hz, 4H, Ph-H), 7.55 – 7.34 (m, 6H, Ph-H), 4.77 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, OH), 4.60 (d,  $J_{1,2} = 9.9$  Hz, 1H, H-1), 4.44 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, OH), 4.32 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H, OH), 4.15 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, OH), 3.91 (dd,  $J = 13.1, 6.5$  Hz, 1H, H-5),

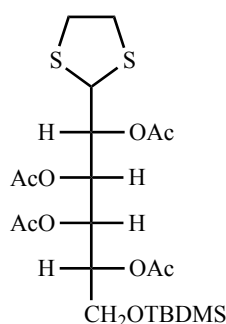
3.78 – 3.50 (m, 5H, *H*-2, *H*-3, *H*-4, *H*-6, *H*-6'), 3.26 – 3.01 (m, 4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S), 0.99 (s, 9H, *Si*tBu-*H*);

<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, DMSO): δ 135.1, 133.3, 129.7, 127.8 (Ph-C), 74.2, 70.6, 69.6, 69.4 (*C*-2, *C*-3, *C*-4, *C*-5), 65.4 (*C*-6), 56.2 (*C*-1), 38.0 (CH<sub>2</sub>-S), 37.3 (CH<sub>2</sub>-S), 26.7 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 18.8 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi);

IV (cm<sup>-1</sup>, KBr): 3403, 3308, 3069, 3044, 2928, 2856, 1426, 1112, 1060, 1026, 820, 702;

**Análise elementar:** calculado para C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>Si C, 58.26; H, 6.93; S, 12.96; obtido: C, 58.26; H, 6.95; S, 13.19.

#### IV.6.6. Síntese de 2,3,4,5-tetra-*O*-acetil-1-(etan-1,2-ditio)-6-*terc*-butildimetilsilil-D-galactose (**255**)



Dissolveu-se, sob atmosfera de argon, 2.480 g de **253** (9.67 mmol) em 40 mL de piridina e arrefeceu-se a mistura reaccional em banho de gelo. Adicionou-se 1.6 g de TBDMSCl (10.62 mmol, 1.1 equiv.) e quantidade catalítica de 4-DMAP e manteve-se a reacção sob agitação à temperatura ambiente. Ao fim de nove horas arrefeceu-se a mistura reaccional em banho de gelo e adicionou-se 5.5 mL de anidrido acético (58.18 mmol, 6 equiv., 1.5 equiv./OH). Monitorizou-se a reacção por CCF (Et<sub>2</sub>O:Hexano 4:1). Após 2 horas de reacção transferiu-se a mistura reaccional para uma ampola de decantação, diluiu-se em 40 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e lavou-se a fase orgânica 3 vezes com 40 mL de solução 1N HCl, seguida de 3 lavagens com 20 mL de solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> e uma lavagem com 20 mL de solução saturada de NaCl. Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio anidro e concentrou-se sob pressão reduzida. Purificou-se a mistura por cromatografia em coluna *flash* (hexano:Et<sub>2</sub>O 10:1, hexano:Et<sub>2</sub>O 2:1) e cristalizou-se de hexano para obter 4.622 g (89%) de **255** na forma de cristais incolores e 0.265 g (6%) de 2,3,4,5,6-penta-*O*-acetil-1-(etan-1,2-ditio)-D-galactose (**256**) como produto secundário.

**Ponto de fusão:** 104-105 °C (hexano);

$[\alpha]_D^{20} = +14.3$  (*c* 0.2, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.56 (dd, *J*<sub>3,4</sub> = 9.7, *J*<sub>2,3</sub> = 1.6 Hz, 1H, *H*-3), 5.24 (dd, *J*<sub>3,4</sub> = 9.7, *J*<sub>4,5</sub> = 2.1 Hz, 1H, *H*-4), 5.06 (ddd, *J*<sub>5,6'</sub> = 7.4, *J*<sub>5,6</sub> = 5.6, *J*<sub>4,5</sub> = 2.1 Hz, 1H, *H*-5), 4.97 (dd,

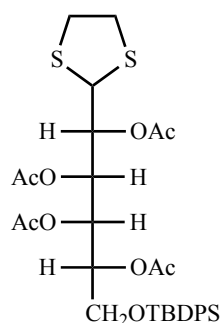
$J_{1,2} = 9.9$ ,  $J_{2,3} = 1.6$  Hz, 1H, *H*-2), 4.30 (d,  $J_{1,2} = 9.9$  Hz, 1H, *H*-1), 3.59 (dd,  $J_{6,6'} = 10.6$ ,  $J_{5,6} = 5.5$  Hz, 1H, *H*-6), 3.52 (dd,  $J_{6,6'} = 10.7$ ,  $J_{5,6'} = 6.9$  Hz, 1H, *H*-6'), 3.31 – 3.03 (m, 4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S), 2.13 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2.09 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2.08 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2.08 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 0.85 (s, 9H, *Si*tBu-*H*), 0.01 (s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>);

<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 170.3, 169.8, 169.7 (CO), 72.1 (C-2), 70.6 (C-5), 68.4 (C-3), 68.2 (C-4), 61.4 (C-6), 52.8 (C-1), 38.6 (CH<sub>2</sub>-S), 37.4 (CH<sub>2</sub>-S), 25.7 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 20.9, 20.8 (COCH<sub>3</sub>), 18.1 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), -5.6 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), -5.6 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si);

IV (cm<sup>-1</sup>, KBr): 2956, 2929, 2889, 2856, 1745, 1371, 1254, 1220, 1043, 1029, 837;

**Análise elementar:** calculado para C<sub>22</sub>H<sub>38</sub>O<sub>9</sub>S<sub>2</sub>Si C, 49.05; H, 7.11; S, 11.90; obtido: C, 49.11; H, 7.23; S, 12.11.

#### IV.6.7. Síntese de 2,3,4,5-tetra-*O*-acetil-1-(etan-1,2-ditio)-6-*terc*-butildifenilsilil-D-galactose (257)



Dissolveu-se, sob atmosfera de argon, 2.50 g de **253** (9.75 mmol) em 40 mL de piridina e arrefeceu-se a mistura reaccional em banho de gelo. Adicionou-se 3 mL de TBDPSCl (11.53 mmol, 1.2 equiv.) e quantidade catalítica de 4-DMAP e deixou-se a reacção evoluir até a temperatura ambiente. Aqueceu-se a reacção a 70 °C, com banho de óleo. Ao fim de duas horas arrefeceu-se a mistura reaccional em banho de gelo e adicionou-se 5.5 mL de anidrido acético (58.18 mmol, 6 equiv., 1.5 equiv./OH) e deixou-se a reacção durante a noite. Transferiu-se a mistura reaccional para uma ampola de decantação, diluiu-se em 40 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e lavou-se a fase orgânica 3 vezes com 40 mL de solução 1N HCl, seguida de 3 lavagens com 20 mL de solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> e uma lavagem com 20 mL de solução saturada de NaCl. Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio anidro e concentrou-se sob pressão reduzida. Purificou-se a mistura por cromatografia em coluna *flash* (hexano:AcOEt 2:1) para obter 5.94 g (92%) de **257** na forma de cristais incolores.

**Ponto de fusão:** 101-102 °C (hexano);

$[\alpha]_D^{20} = +1.7$  (c 0.2, CHCl<sub>3</sub>);

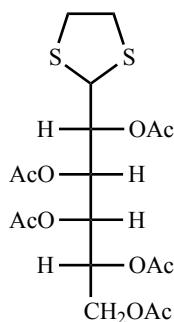
**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, *CDCl*<sub>3</sub>): δ 7.67 – 7.60 (m, 4H, Ph-*H*), 7.45 – 7.33 (m, 6H, Ph-*H*), 5.56 (dd, *J*<sub>3,4</sub> = 9.6, *J*<sub>2,3</sub> = 1.4 Hz, 1H, *H*-3), 5.28 (dd, *J*<sub>3,4</sub> = 9.6, *J*<sub>4,5</sub> = 2.1 Hz, 1H, *H*-4), 5.23 – 5.16 (m, 1H, *H*-5), 4.95 (dd, *J*<sub>1,2</sub> = 10.0, *J*<sub>2,3</sub> = 1.5 Hz, 1H, *H*-2), 4.30 (d, *J*<sub>1,2</sub> = 10.0 Hz, 1H, *H*-1), 3.65 – 3.52 (m, 2H, *H*-6, *H*-6'), 3.29 – 3.04 (m, 4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S), 2.13 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2.09 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2.04 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 1.96 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 1.03 (s, 9H, Si*t*Bu-*H*);

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, *CDCl*<sub>3</sub>): δ 170.3, 170.2, 169.8, 169.6 (CO), 135.6, 135.5, 133.0, 129.7, 127.7 (Ph-*C*), 72.1 (*C*-2), 70.4 (*C*-5), 68.4 (*C*-3), 68.0 (*C*-4), 62.0 (*C*-6), 52.8 (*C*-1), 38.6 (CH<sub>2</sub>-S), 37.4 (CH<sub>2</sub>-S), 26.6 (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 20.9, 20.6 (COCH<sub>3</sub>), 19.1 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi);

**IV** (cm<sup>-1</sup>, KBr): 3070, 3049, 2961, 2931, 2889, 2858, 1750, 1428, 1370, 1222, 1209, 1113, 1028, 704;

**Análise elementar:** calculado para C<sub>32</sub>H<sub>42</sub>O<sub>9</sub>S<sub>2</sub>Si C, 57.97; H, 3.39; S, 9.67; obtido: C, 58.07; H, 6.40; S, 9.64.

#### IV.6.8. Síntese de 2,3,4,5,6-penta-*O*-acetil-1-(etan-1,2-ditio)-*D*-galactose (256)



Dissolveu-se, sob atmosfera de argon, 0.100 g de **253** (0.39 mmol) em 5 mL de piridina e arrefeceu-se a mistura reaccional em banho de gelo. Adicionou-se 0.28 mL de anidrido acético (2.34 mmol, 6 equiv., 1.5 equiv./OH) e deixou-se a reacção à temperatura ambiente. Ao fim de uma hora, transferiu-se a mistura reaccional para uma ampola de decantação, diluiu-se em 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e lavou-se a fase orgânica 3 vezes com 10 mL de solução 1N HCl, seguida de 3 lavagens com 5 mL de solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> e uma lavagem com 5 mL de solução saturada de NaCl. Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio anidro e concentrou-se sob pressão reduzida. Purificou-se a mistura por cromatografia em coluna *flash* (hexano:AcOEt 2:1) para obter 0.180 g, rendimento quantitativo, de **256** na forma de óleo incolor. Precipitou-se o produto de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexano na forma de cristais incolores.

**Ponto de fusão:** 188-190 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexano);

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +33.0 (*c* 0.1, CHCl<sub>3</sub>);

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, *CDCl*<sub>3</sub>): δ 5.60 (dd, *J*<sub>3,4</sub> = 9.8, *J*<sub>2,3</sub> = 1.5 Hz, 1H, *H*-3), 5.26 (ddd, *J*<sub>5,6</sub> = 7.3, *J*<sub>5,6</sub> = 4.5, *J*<sub>4,5</sub> = 2.0 Hz, 1H, *H*-5), 5.21 (dd, *J*<sub>3,4</sub> = 9.8, *J*<sub>4,5</sub> = 2.1 Hz, 1H, *H*-4), 4.98 (dd, *J*<sub>1,2</sub>

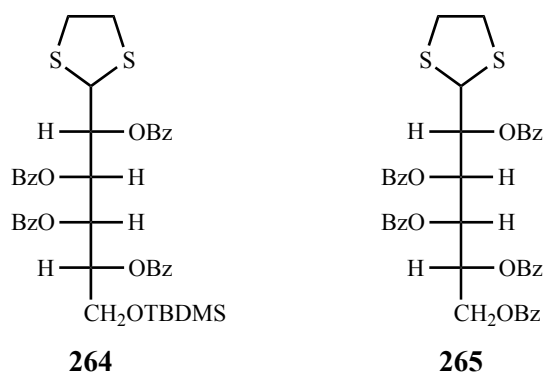
= 10.1,  $J_{2,3} = 1.5$  Hz, 1H, *H*-2), 4.31 (dd,  $J_{6,6'} = 11.7$ ,  $J_{5,6} = 4.6$  Hz, 1H, *H*-6), 4.29 (d,  $J_{1,2} = 10.0$ , 1H, *H*-1), 3.82 (dd,  $J_{6,6'} = 11.7$ ,  $J_{5,6'} = 7.5$  Hz, 1H, *H*-6'), 3.33 – 3.05 (m, 4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S), 2.13 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2.12 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2.11 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2.10 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2.02 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>);

<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 170.4, 170.3, 169.9, 169.7 (CO), 72.0 (*C*-2), 68.2, 68.1, 67.8 (*C*-3, *C*-4, *C*-5), 62.4 (*C*-6), 52.7 (*C*-1), 38.6 (CH<sub>2</sub>-S), 37.3 (CH<sub>2</sub>-S), 20.8, 20.7 (COCH<sub>3</sub>);

IV (cm<sup>-1</sup>, KBr): 2967, 2935, 1740, 1371, 1259, 1215, 1047, 955, 851;

**Análise elementar:** calculado para C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O<sub>10</sub>S<sub>2</sub> C, 46.34; H, 5.62; S, 13.75; obtido: C, 46.45; H, 5.56; S, 14.04.

#### IV.6.9. Síntese de 2,3,4,5-tetra-*O*-benzoil-1-(etan-1,2-ditio)-6-*terc*-butildimetilsilil-D-galactose (**264**) e 2,3,4,5,6-penta-*O*-benzoil-1-(etan-1,2-ditio)-D-galactose (**265**)



Dissolveu-se, sob atmosfera de árgon, 0.50 g de **253** (1.95 mmol) em 10 mL de piridina e arrefeceu-se a mistura reaccional em banho de gelo. Adicionou-se 0.33 g de TBDMSCI (2.19 mmol, 1.1 equiv.) e quantidade catalítica de 4-DMAP e manteve-se a reacção sob agitação à temperatura ambiente. Ao fim de oito horas arrefeceu-se a mistura reaccional em banho de gelo e adicionou-se 2 mL de cloreto de benzoílo (17.24 mmol, 8.8 equiv., 2.2 equiv./OH). Refluxou-se a reacção, em banho de óleo, e monitorizou-se a reacção por CCF (Et<sub>2</sub>O:hexano 1:1). Após 2 horas de reacção deixou-se arrefecer a mistura reaccional à temperatura ambiente. Transferiu-se a mistura reaccional para uma ampola de decantação, diluiu-se em 20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e lavou-se a fase orgânica 3 vezes com 10 mL de solução 1N HCl, seguida de 3 lavagens com 10 mL de solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> e uma lavagem com 10 mL de solução saturada de NaCl. Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio anidro e concentrou-se sob pressão reduzida. Purificou-se a mistura por cromatografia em coluna *flash* (hexano:Et<sub>2</sub>O 4:1) para obter 1.22 g (80%) de **264** e 0.26 g (18%) de produto penta-benzoilado, 2,3,4,5,6-penta-*O*-benzoil-1-(etan-1,2-ditio)-D-galactose (**265**). Cristalizou-se o produto pretendido de Et<sub>2</sub>O/hexano para obter cristais incolores.

**264:**

**Ponto de fusão:** 126-127 °C (Et<sub>2</sub>O/hexano);

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -7.3$  (c 0.1, CHCl<sub>3</sub>);

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.10 – 7.90 (m, 8H, OBz-H), 7.60 – 7.23 (m, 12H, OBz-H), 6.09 (dd,  $J_{3,4} = 5.5$ ,  $J_{2,3} = 1.0$  Hz, 1H, H-3), 5.95 (dd,  $J_{3,4} = 4.8$ ,  $J_{4,5} = 3.9$  Hz, 1H, H-4), 5.69 – 5.57 (m, 2H, H-2, H-5), 4.66 (d,  $J_{1,2} = 9.3$  Hz, 1H, H-1), 3.90 (dd,  $J_{6,6'} = 10.7$ ,  $J_{5,6} = 5.6$  Hz, 1H, H-6), 3.83 (dd,  $J_{6,6'} = 10.7$ ,  $J_{5,6'} = 5.8$  Hz, 1H, H-6'), 3.11 – 3.05 (m, 4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S), 0.77 (s, 9H, Si*t*Bu-H), -0.08 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), -0.09 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>);

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 165.4, 165.3, 165.2 (CO), 133.3, 132.9, 130.00, 129.8, 129.7, 129.5, 129.2, 128.4, 128.2(Ph-C), 73.7 (C-2), 72.6 (C-5), 71.2 (C-3), 70.4 (C-4), 61.2 (C-6), 53.5 (C-1), 38.6 (CH<sub>2</sub>-S), 37.5 (CH<sub>2</sub>-S), 25.6 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 18.0 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), -5.7 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si);

**IV** (cm<sup>-1</sup>, KBr): 2956, 2928, 2884, 2853, 1727, 1262, 1243, 1104, 1094, 1067, 708;

**Análise elementar:** calculado para C<sub>42</sub>H<sub>46</sub>O<sub>9</sub>S<sub>2</sub>Si C, 64.10; H, 5.89; S, 8.15; obtido: C, 64.25; H, 5.90; S, 8.14.

**265:**

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -13.3$  (c 0.1, CHCl<sub>3</sub>);

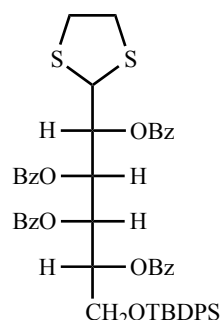
**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.14 – 7.95 (m, 8H, Ph-H), 7.85 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H, Ph-H), 7.67 – 7.20 (m, 15H, Ph-H), 6.17 (d,  $J_{3,4} = 5.9$  Hz, 1H, H-3), 6.05 – 5.89 (m, 2H, H-4, H-5), 5.58 (d,  $J_{1,2} = 9.6$  Hz, 1H, H-2), 4.76 – 4.56 (m, 2H, H-1, H-6), 4.49 (dd,  $J_{6,6'} = 11.6$ ,  $J_{5,6'} = 6.7$  Hz, 1H, H-6'), 3.10 (dd,  $J = 15.2$ , 4.3 Hz, 4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S);

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 165.9, 165.4, 165.3 (CO), 133.6, 133.3, 133.1, 132.9, 130.0, 129.9, 129.7, 129.4, 129.1, 129.0, 128.5, 128.4, 128.2 (Ph-C), 73.6 (C-2), 70.4, 70.3, 69.6 (C-3, C-4, C-5), 63.1 (C-6), 53.4 (C-1), 38.6 (CH<sub>2</sub>-S), 37.5 (CH<sub>2</sub>-S);

**IV** (cm<sup>-1</sup>, KBr): 3059, 2972, 1726, 1259, 1091, 1068, 707;

**Análise elementar:** calculado para C<sub>43</sub>H<sub>36</sub>O<sub>10</sub>S<sub>2</sub> C, 66.48; H, 4.67; S, 8.25; obtido: C, 66.52; H, 4.65; S, 8.16.

**IV.6.10. Síntese de 2,3,4,5-tetra-*O*-benzoil-1-(etan-1,2-ditio)-6-terc-butildifenilsilil-D-galactose (266)**



Dissolveu-se, sob atmosfera de argon, 0.50 g de **268** (1.01 mmol) em 10 mL de piridina e arrefeceu-se a mistura reaccional em banho de gelo. Adicionou-se 2.5 mL de cloreto de benzoílo (21.56 mmol, excesso) e quantidade catalítica de 4-DMAP. Manteve-se a reacção sob agitação à temperatura ambiente. Ao fim de doze horas transferiu-se a mistura reaccional para uma ampola de decantação, diluiu-se em 20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e lavou-se a fase orgânica 3 vezes com 10 mL de solução 1N HCl, seguida de 3 lavagens com 10 mL de solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> e uma lavagem com 10 mL de solução saturada de NaCl. Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio anidro e concentrou-se sob pressão reduzida. Purificou-se a mistura por cromatografia em coluna *flash* (hexano, hexano:AcOEt 5:1) para obter 0.86 g (93%) de **266** na forma de um óleo incolor que originou uma espuma incolor quando seco sob vácuo.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -3.3 \text{ (} c \text{ 0.1, CHCl}_3\text{)};$$

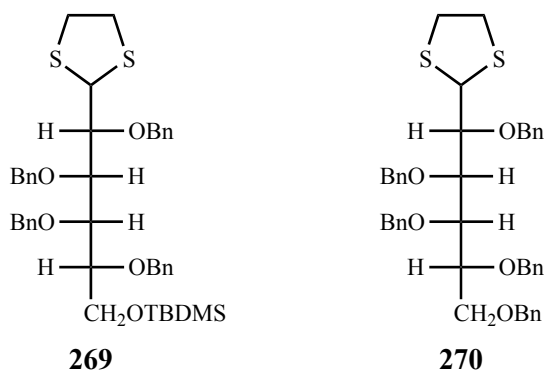
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.06 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, Ph-*H*), 7.98 (dd, *J* = 7.2, 4.1 Hz, 4H, Ph-*H*), 7.84 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, Ph-*H*), 7.63 – 7.30 (m, 16H, Ph-*H*), 7.24 (dt, *J* = 7.7, 4.3 Hz, 4H, Ph-*H*), 7.06 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, Ph-*H*), 6.14 (dd, *J*<sub>3,4</sub> = 5.2, *J*<sub>2,3</sub> = 0.7 Hz, 1H, *H*-3), 6.12 – 6.08 (m, 1H, *H*-4), 5.77 (dd, *J*<sub>4,5</sub> = 9.5, *J*<sub>5,6</sub> = *J*<sub>5,6'</sub> = 5.3 Hz, 1H, *H*-5), 5.60 (dd, *J*<sub>1,2</sub> = 9.7, *J*<sub>2,3</sub> = 0.8 Hz, 1H, *H*-2), 4.64 (d, *J*<sub>1,2</sub> = 9.6 Hz, 1H, *H*-1), 3.93 (dd, *J*<sub>6,6'</sub> = 10.9, *J*<sub>5,6</sub> = 5.6 Hz, 1H, *H*-6), 3.83 (dd, *J*<sub>6,6'</sub> = 10.9, *J*<sub>5,6'</sub> = 5.4 Hz, 1H, *H*-6'), 3.11 – 3.00 (m, 4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S), 0.93 (s, 9H, Si*t*Bu-*H*);

<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 165.3 (CO), 135.5, 135.5, 133.3, 132.9, 132.7, 132.6, 130.0, 129.9, 129.8, 129.6, 129.4, 129.2, 128.4, 128.2, 128.1, 127.6, 127.5 (Ph-*C*), 73.8 (*C*-2), 72.5 (*C*-5), 71.0, 70.5 (*C*-3, *C*-4), 61.8 (*C*-6), 53.6 (*C*-1), 38.5 (CH<sub>2</sub>-S), 37.5 (CH<sub>2</sub>-S), 26.6 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 19.0 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi);

$$\text{IV (cm}^{-1}\text{, KBr): 3068, 2956, 2929, 2856, 1728, 1258, 1109, 1091, 1067, 1025, 707};$$

**Análise elementar:** calculado para C<sub>52</sub>H<sub>50</sub>O<sub>9</sub>S<sub>2</sub>Si C, 68.54; H, 5.53; S, 7.04; obtido: C, 68.38; H, 5.52; S, 6.83.

IV.6.11. Síntese de 2,3,4,5-tetra-*O*-benzil-1-(etan-1,2-ditio)-6-*tert*-butildimetilsilil-D-galactose (**269**) e 2,3,4,5,6-*O*-penta-benzil-1-(etan-1,2-ditio)-D-galactose (**270**)



Dissolveu-se, sob atmosfera de árgon, 1.00 g de **267** (2.7 mmol) em 20 mL de DMF e arrefeceu-se a mistura reaccional em banho de gelo. Adicionou-se 0.65 g de hidreto de sódio (dispersão a 60% em óleo mineral, 16.25 mmol, 6 equiv., 1.5 equiv./OH) em pequenas porções ao longo de cinco minutos. Manteve-se a reacção em banho de gelo durante 30 minutos e adicionou-se 1.93 mL de brometo de benzilo (16.2 mmol, 6 equiv., 1.5 equiv./OH) gota a gota. Manteve-se a reacção em banho de gelo e monitorizou-se a reacção por CCF (hexano:AcOEt 10:1). Ao fim de duas horas de reacção, verteu-se a mistura reaccional para um copo de precipitação com gelo e transferiu-se a solução para uma ampola de decantação. Extraiu-se três vezes a solução aquosa com 30 mL de Et<sub>2</sub>O. Juntaram-se as fases orgânicas e secou-se sobre sulfato de sódio anidro. A solução foi concentrada sob pressão reduzida e a mistura resultante foi purificada por cromatografia em coluna *flash* (hexano, hexano/ 4% AcOEt) para obter 1.46 g (74%) de **269** na forma de um óleo incolor e 0.38 g (20%) de produto penta-benzilado, 2,3,4,5,6-*O*-penta-benzil-1-(etan-1,2-ditio)-D-galactose (**270**) na forma de óleo incolor.

**269:**

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -8.7 (c 0.8, \text{CHCl}_3);$$

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.44 – 7.25 (m, 20H, Ph-*H*), 4.97 (d, *J*<sub>1,2</sub> = 6.5 Hz, 1H, *H*-1), 4.90 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.85 – 4.75 (m, 5H, PhCH<sub>2</sub>), 4.72 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.65 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.17 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H, *H*-3), 4.04 – 3.98 (m, 1H, *H*-4), 3.94 – 3.84 (m, 4H, *H*-6, *H*-6', *H*-5, *H*-2), 3.33 – 3.13 (m, 4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S), 0.95 (s, 9H, Si*t*Bu-*H*), 0.09 (s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>);

<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 138.8, 138.6, 128.2, 128.2, 128.1, 127.9, 127.7, 127.5, 127.4, 127.4, 127.3 (Ph-*C*), 83.9 (*C*-2), 81.1 (*C*-3), 80.4 (*C*-5), 78.2 (*C*-4), 74.8, 74.1, 73.1 (CH<sub>2</sub>), 63.2 (*C*-6), 54.8 (*C*-1), 38.7 (CH<sub>2</sub>-S), 38.4 (CH<sub>2</sub>-S), 25.9 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 18.2 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), -5.4 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si);

$$\text{IV (cm}^{-1}\text{, NaCl): 3034, 2925, 2880, 1496, 1454, 1266, 1094, 1069, 1049, 1026;}$$

**Análise elementar:** calculado para C<sub>42</sub>H<sub>54</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>Si C, 69.00; H, 7.44; S, 8.77; obtido: C, 69.33; H, 7.63; S, 8.75.

**270:**

$[\alpha]_D^{20} = -5.1$  (*c* 0.7, CHCl<sub>3</sub>);

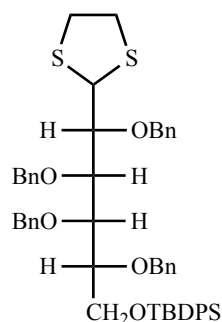
**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.31 – 7.26 (m, 25H, Ph-H), 4.90 (d,  $J_{1,2} = 6.6$  Hz, 1H, H-1), 4.82 – 4.57 (m, 8H, PhCH<sub>2</sub>), 4.49 – 4.42 (m, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 4.09 (t,  $J_{2,3} = 4.7$  Hz, 1H, H-3), 3.98 – 3.92 (m, 2H, H-4, H-5), 3.78 (dd,  $J_{1,2} = 6.1$ ,  $J_{2,3} = 5.0$  Hz, 1H, H-2), 3.74 – 3.73 (m, 2H, H-6, H-6'), 3.23 – 3.10 (m, 4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S);

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  138.8, 138.6, 138.2, 128.3, 128.2, 128.0, 127.7, 127.5, 127.4 (Ph-C), 84.00 (C-2), 81.2 (C-3), 78.8, 78.8 (C-4, C-5), 74.8, 74.3, 73.3, 73.0, 73.0 (CH<sub>2</sub>), 70.8 (C-6), 54.8 (C-1), 38.7 (CH<sub>2</sub>-S), 38.5 (CH<sub>2</sub>-S);

**IV** (cm<sup>-1</sup>, KBr): 3055, 2990, 1421, 1264, 895;

**Análise elementar:** calculado para C<sub>43</sub>H<sub>46</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> C, 73.05; H, 6.56; S, 9.07; obtido: C, 73.27; H, 6.42; S, 8.91.

#### IV.6.12. Síntese de 2,3,4,5-tetra-*O*-benzil-1-(etan-1,2-ditio)-6-*terc*-butildifenilsilil-D-galactose (271)



Dissolveu-se, sob atmosfera de árgon, 0.500 g de **268** (1.01 mmol) em 10 mL de DMF e arrefeceu-se a mistura reaccional em banho de gelo. Adicionou-se 0.25 g de hidreto de sódio (dispersão a 60% em óleo mineral, 6.25 mmol, 6.2 equiv., 1.55 equiv./OH) em pequenas porções ao longo de cinco minutos. Manteve-se a reacção em banho de gelo durante 30 minutos e adicionou-se 0.72 mL de brometo de benzilo (6.05 mmol, 6 equiv., 1.5 equiv./OH) gota a gota. Manteve-se a reacção em banho de gelo e monitorizou-se a reacção por CCF (hexano:AcOEt 10:1). Ao fim de duas horas de reacção, verteu-se a mistura reaccional para um copo de precipitação com gelo e transferiu-se a solução para uma ampola de decantação. Extrauiu-se três vezes a solução aquosa com 15 mL de Et<sub>2</sub>O. Juntaram-se as fases orgânicas e secou-se sobre sulfato de sódio anidro. A solução foi concentrada sob pressão reduzida e a mistura resultante foi

purificado por cromatografia em coluna *flash* (hexano, hexano/ 4% AcOEt) para obter 0.746 g (86%) de **271** na forma de um óleo incolor e 0.065 g (9%) de produto penta-benzilado, 2,3,4,5,6-*O*-penta-benzil-1-(etan-1,2-ditio)-D-galactose (**270**) na forma de óleo incolor.

$$[\alpha]_D^{20} = -11.2 (c 1.0, \text{CHCl}_3);$$

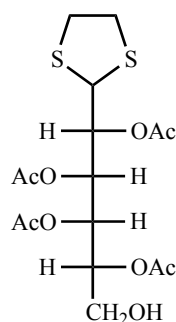
$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.62 (d,  $J = 7.8$  Hz, 4H, Ph-*H*), 7.39 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H, Ph-*H*), 7.33 – 7.17 (m, 24H, Ph-*H*), 4.90 (d,  $J_{1,2} = 7.0$  Hz, 1H, *H*-1), 4.80 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.73 – 4.60 (m, 5H, PhCH<sub>2</sub>), 4.53 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.43 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.10 – 4.06 (m, 1H, *H*-3), 4.04 (dd,  $J_{4,5} = 5.8$ ,  $J_{3,4} = 3.0$  Hz, 1H, *H*-4), 4.00 – 3.87 (m, 2H, *H*-6, *H*-6'), 3.85 (dd,  $J_{4,5} = 5.6$ ,  $J = 2.8$  Hz, 1H, *H*-5), 3.80 (dd,  $J_{1,2} = 6.9$ ,  $J_{2,3} = 4.2$  Hz, 1H, *H*-2), 3.25 – 3.05 (m, 4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S), 1.05 (s, 9H, SitBu-*H*);

$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  138.8, 138.6, 138.5, 135.6, 133.3, 129.6, 128.2, 128.2, 127.9, 127.7, 127.4, 127.3 (Ph-*C*), 83.7 (*C*-2), 80.7 (*C*-3), 80.1 (*C*-4), 78.0 (*C*-5), 74.4, 73.9, 73.2, 72.8 (CH<sub>2</sub>), 63.5 (*C*-6), 54.8 (*C*-1), 38.7 (CH<sub>2</sub>-S), 38.4 (CH<sub>2</sub>-S), 26.9 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 19.1 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi);

$\text{IV}$  (cm<sup>-1</sup>, NaCl): 3059, 2933, 2864, 1456, 1427, 1276, 1264, 1112, 1069, 897;

**Análise elementar:** calculado para C<sub>52</sub>H<sub>58</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>Si C, 73.03; H, 6.84; S, 7.50; obtido: C, 73.08; H, 6.59; S, 7.46.

#### IV.6.13. Síntese de 2,3,4,5-tetra-*O*-acetil-1-(etan-1,2-ditio)-D-galactose (**258**)



O álcool 2,3,4,5-tetra-*O*-acetil-1-(etan-1,2-ditio)-D-galactose (**258**) foi sintetizado por desprotecção selectiva dos compostos sililados 2,3,4,5-tetra-*O*-acetil-1-(etan-1,2-ditio)-6-*tert*-butildimetilsilil-D-galactose (**255**) e 2,3,4,5-tetra-*O*-acetil-1-(etan-1,2-ditio)-6-*tert*-butildifenilsilil-D-galactose (**257**) por três métodos distintos: i) hidrogenação catalítica; ii) desprotecção com TBAF; iii) desprotecção com iodo molecular. Os resultados obtidos estão sistematizados na

Tabela IV.1.

**Tabela IV.1 – Síntese de 2,3,4,5-tetra-*O*-acetil-1-(etan-1,2-ditio)-D-galactose (258) por desprotecção selectiva de grupos silano.**

Reagente	Método de desprotecção		
	TBAF/THF	I <sub>2</sub> /Metanol	H <sub>2</sub> /Pd
255		73% (1 equiv., 24h)	
	55% (1 equiv., 1h)	81% (2.5 equiv., 8h)	82% (24h)
	34% (2 equiv., 1h)	88% (2.5 equiv., 15h)	78% (17h) + 19
		100% (5 equiv., 4h30)	mg inicial
257		88% (10 equiv., 4h30)	
	46% (1 equiv., 1h)	Inicial recuperado	Inicial recuperado
	27% (1 equiv., 3h)	(5 equiv., 48h)	(72h)
	19% (1 equiv., 4h30)		

i) hidrogenação catalítica:

Dissolveu-se 0.1 g de glúcido sililado em 5 mL de metanol e colocou-se a mistura reaccional sob atmosfera de hidrogénio. Adicionou-se 0.1 equiv. de paládio em carvão activado e manteve-se a mistura reaccional com agitação vigorosa à temperatura ambiente e atmosfera de hidrogénio. Monitorizou-se o consumo de reagente por CCF (hexano:AcOEt 2:1). Após detectar o consumo total de reagente, filtrou-se a mistura reaccional sob celite e concentrou-se a pressão reduzida. Purificou-se a mistura reaccional por cromatografia em coluna *flash* (hexano:AcOEt 2:1, hexano:AcOEt 1:2) para obter o produto pretendido na forma de óleo incolor que originou uma espuma incolor quando seco sob vácuo.

ii) desprotecção com TBAF:

Dissolveu-se, em atmosfera de argón, 0.1 g de glúcido sililado em 5 mL de THF e arrefeceu-se a mistura reaccional em banho de gelo. Adicionou-se, gota a gota, TBAF em solução 1 M em THF e manteve-se a reacção em banho de gelo. Monitorizou-se o consumo de reagente por CCF (hexano:AcOEt 2:1). Após detectar o consumo total de reagente, evaporou-se o solvente à secura sob pressão reduzida e dissolveu-se a mistura reaccional em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Transferiu-se a solução para uma ampola de decantação e lavou-se três vezes com água. Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio anidro e concentrou-se sob pressão reduzida. Purificou-se a mistura reaccional por cromatografia em coluna *flash* (hexano:AcOEt 2:1) para obter o

produto pretendido na forma de óleo incolor que originou uma espuma incolor quando seco sob vácuo.

iii) desprotecção com iodo molecular:

Dissolveu-se 0.1g de glúcido sililado numa solução 20 mM de iodo molecular em metanol e manteve-se a mistura reaccional sob atmosfera de árgon à temperatura ambiente. Monitorizou-se o consumo de reagente por CCF (hexano:AcOEt 2:1). Após detectar o consumo total de reagente, diluiu-se a mistura reaccional em 20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e transferiu-se para uma ampola de decantação. Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, água e solução saturada de NaCl. Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio anidro e concentrou-se sob pressão reduzida. Purificou-se a mistura reaccional por cromatografia em coluna *flash* (hexano:AcOEt 2:1) para obter o produto pretendido na forma de óleo incolor que originou uma espuma incolor quando seco sob vácuo.

$$[\alpha]_D^{20} = +17.8 \text{ (c 0.1, CHCl}_3\text{)};$$

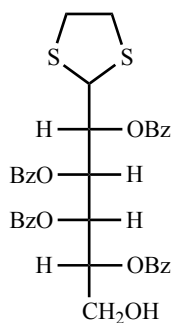
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.65 (d,  $J_{2,3} = J_{3,4} = 10.0$  Hz, 1H, *H*-3), 5.12 (d,  $J_{3,4} = 10.0$  Hz, 1H, *H*-4), 5.02 (d,  $J_{1,2} = J_{2,3} = 10.1$  Hz, 1H, *H*-2), 5.00 – 4.94 (m, 1H, *H*-5), 4.32 (d,  $J_{1,2} = 10.1$  Hz, 1H, *H*-1), 3.58 (dd,  $J_{6,6'} = 11.6$ ,  $J_{5,6} = 5.7$  Hz, 1H, *H*-6), 3.33 (dd,  $J_{6,6'} = 11.4$ ,  $J_{5,6'} = 8.9$  Hz, 1H, *H*-6'), 3.30 – 3.08 (m, 4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S), 2.19 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2.14 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2.12 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2.10 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>);

<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 172.2, 170.5, 170.4, 169.6 (CO), 72.6 (C-2), 70.0 (C-5), 68.4, 67.9 (C-3, C-4), 59.4 (C-6), 52.6 (C-1), 38.7 (CH<sub>2</sub>-S), 37.4 (CH<sub>2</sub>-S), 20.9, 20.8, 20.7 (COCH<sub>3</sub>);

IV (cm<sup>-1</sup>, KBr): 3506, 2976, 2934, 1744, 1372, 1210, 1026;

**Análise elementar:** calculado para C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>O<sub>9</sub>S<sub>2</sub> C, 45.27; H, 5.70; S, 15.11; obtido: C, 45.29; H, 5.51; S, 15.37.

#### IV.6.14. Síntese de 2,3,4,5-tetra-*O*-benzoil-1-(etan-1,2-ditio)-D-galactose (272)



O álcool 2,3,4,5-tetra-*O*-benzoíl-1-(etan-1,2-ditio)-*D*-galactose (**272**) foi sintetizado por desprotecção selectiva dos compostos sililados 2,3,4,5-tetra-*O*-benzoíl-1-(etan-1,2-ditio)-6-*terc*-butildimetilsilil-*D*-galactose (**264**) e 2,3,4,5-tetra-*O*-benzoíl-1-(etan-1,2-ditio)-6-*terc*-butildifenilsilil-*D*-galactose (**266**) por três métodos distintos: i) hidrogenação catalítica; ii) desprotecção com TBAF; iii) desprotecção com iodo molecular. Os resultados obtidos estão sistematizados na Tabela IV.2.

**Tabela IV.2 – Síntese de 2,3,4,5-tetra-*O*-benzoíl-1-(etan-1,2-ditio)-*D*-galactose (**272**) por desprotecção selectiva de grupos silano.**

Reagente	Método de desprotecção		
	TBAF/THF	I <sub>2</sub> /Metanol	H <sub>2</sub> /Pd
<b>264</b>	48% (1h)	61% (5 equiv. I <sub>2</sub> , 20h) + 38 mg inicial	Inicial recuperado
		86% (5 equiv. I <sub>2</sub> , 26h) + 12 mg inicial	(72h)
<b>266</b>	38% (2h)	25% (5 equiv. I <sub>2</sub> , 96h) + 77 mg inicial	Inicial recuperado
			(72h)

i) hidrogenação catalítica:

Aplicou-se o método descrito em IV.6.13(i). Purificou-se a mistura reaccional por cromatografia em coluna *flash* (hexano:AcOEt 3:2, hexano:AcOEt 1:2) para obter o produto pretendido na forma de óleo incolor que originou uma espuma incolor quando seco sob vácuo.

ii) desprotecção com TBAF:

Aplicou-se o método descrito em IV.6.13(ii), utilizando 1.2 equiv. de TBAF em solução 1 M em THF. Purificou-se a mistura reaccional por cromatografia em coluna *flash* (hexano:AcOEt 3:2) para obter o produto pretendido na forma de óleo incolor que originou uma espuma incolor quando seco sob vácuo.

iii) desprotecção com iodo molecular:

Aplicou-se o método descrito em IV.6.13(iii), utilizando uma solução 40 mM de iodo molecular em metanol. Purificou-se a mistura reaccional por cromatografia em coluna *flash*

(hexano:AcOEt 3:2) para obter o produto pretendido na forma de óleo incolor que originou uma espuma incolor quando seco sob vácuo.

$$[\alpha]_D^{20} = -21.6 (c 0.1, \text{CHCl}_3);$$

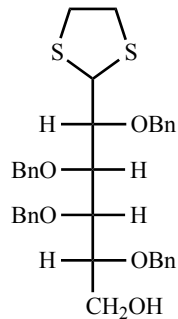
$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.18 – 8.01 (m, 8H, Ph-H), 7.70 – 7.57 (m, 4H, Ph-H), 7.55 – 7.43 (m, 8H, Ph-H), 6.25 (dd,  $J_{3,4} = 8.4$ ,  $J_{2,3} = 0.9$  Hz, 1H, H-3), 5.80 (dd,  $J_{3,4} = 8.4$ ,  $J_{4,5} = 2.2$  Hz, 1H, H-4), 5.56 (dd,  $J_{1,2} = 9.8$ ,  $J_{2,3} = 0.7$  Hz, 1H, H-2), 5.48 (ddd,  $J_{5,6'} = 7.8$ ,  $J_{5,6} = 5.8$ ,  $J_{4,5} = 2.1$  Hz, 1H, H-5), 4.65 (d,  $J_{1,2} = 9.9$  Hz, 1H, H-1), 3.83 (dd,  $J_{6,6'} = 12.0$ ,  $J_{5,6} = 5.7$  Hz, 1H, H-6), 3.61 (dd,  $J_{6,6'} = 12.0$ ,  $J_{5,6'} = 8.0$  Hz, 1H, H-6'), 3.26 – 3.05 (m, 4H,  $(\text{CH}_2)_2\text{S}$ );

$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  166.7, 165.5, 165.2 (CO), 133.7, 133.3, 133.2, 130.0, 130.0, 129.9, 129.8, 129.6, 129.5, 129.0, 128.8, 128.6, 128.4 (Ph-C), 73.8 (C-2), 71.7 (C-5), 69.9, 69.6 (C-3, C-4), 59.9 (C-6), 53.2 (C-1), 38.5 ( $\text{CH}_2\text{-S}$ ), 37.7 ( $\text{CH}_2\text{-S}$ );

IV ( $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 3529, 3062, 2972, 2929, 1725, 1601, 1451, 1316, 1262, 1106, 1092, 1068, 1026, 707;

**Análise elementar:** calculado para  $\text{C}_{36}\text{H}_{32}\text{O}_9\text{S}_2$  C, 64.27; H, 4.79; S, 9.53; obtido: C, 64.40; H, 4.89; S, 9.56.

#### IV.6.15. Síntese de 2,3,4,5-tetra-*O*-benzil-1-(etan-1,2-ditio)-D-galactose (273)



O álcool 2,3,4,5-tetra-*O*-benzil-1-(etan-1,2-ditio)-D-galactose (**273**) foi sintetizado por desprotecção selectiva dos compostos sililados 2,3,4,5-tetra-*O*-benzil-1-(etan-1,2-ditio)-6-*terc*-butildimetilsilil-D-galactose (**269**) e 2,3,4,5-tetra-*O*-benzil-1-(etan-1,2-ditio)-6-*terc*-butildifenilsilil-D-galactose (**271**) por três métodos distintos: i) hidrogenação catalítica; ii) desprotecção com TBAF; iii) desprotecção com iodo molecular. Os resultados obtidos estão sistematizados na Tabela IV.3.

**Tabela IV.3 – Síntese de 2,3,4,5-tetra-*O*-benzil-1-(etan-1,2-ditio)-D-galactose (273) por desprotecção selectiva de grupos silano.**

Reagente	Método de desprotecção		
	TBAF/THF	I <sub>2</sub> /Metanol	H <sub>2</sub> /Pd
269	73% (1h)	51% (5 equiv. I <sub>2</sub> , 1h) + 17 mg inicial,	Inicial recuperado (24h)
		60% (5 equiv. I <sub>2</sub> , 2h) + 28 mg inicial	
271	99% (5h)	50% (5 equiv. I <sub>2</sub> , 24h) + 30 mg inicial	Inicial recuperado (24h)

i) hidrogenação catalítica:

Aplicou-se o método descrito em IV.6.13(i). Purificou-se a mistura reaccional por CCF preparativa (hexano:AcOEt 4:1) para obter o produto pretendido na forma de óleo incolor.

ii) desprotecção com TBAF:

Aplicou-se o método descrito em IV.6.13(ii), utilizando 1.2 equiv. de TBAF em solução 1 M em THF. Purificou-se a mistura reaccional por CCF preparativa (hexano:AcOEt 4:1) para obter o produto pretendido na forma de óleo incolor.

iii) desprotecção com iodo molecular:

Aplicou-se o método descrito em IV.6.13(iii), utilizando uma solução 40 mM de iodo molecular em metanol. Purificou-se a mistura reaccional por CCF preparativa (hexano:AcOEt 4:1) para obter o produto pretendido na forma de óleo incolor.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -21.9 \text{ (} c \text{ 1.0, CHCl}_3 \text{)};$$

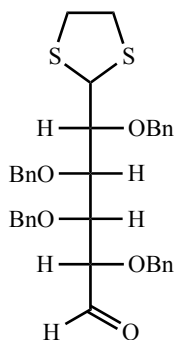
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.43 – 7.19 (m, 20H, Ph-*H*), 4.89 (d, *J*<sub>1,2</sub> = 5.0 Hz, 1H, *H*-1), 4.86 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.82 – 4.74 (m, 3H, PhCH<sub>2</sub>), 4.72 – 4.62 (m, 3H, PhCH<sub>2</sub>), 4.56 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.08 (dd, *J* = 6.2, *J* = 4.0 Hz, 1H, *H*-3), 4.01 – 3.94 (m, 1H, *H*-2), 3.85 – 3.83 (m, 3H, *H*-4, *H*-6, *H*-6'), 3.74 (dd, *J* = 8.7, *J* = 4.5 Hz, 1H, *H*-5), 3.35 – 3.09 (m, 4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S), 2.77 (s, 1H, O-*H*);

$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  138.7, 138.0, 128.4, 128.4, 128.2, 127.9, 127.7, 127.4 (Ph-C), 83.8 (C-2), 82.4 (C-3), 79.4 (C-5), 78.6 (C-4), 75.7, 75.4, 72.7, 72.1 ( $\text{CH}_2$ ), 60.4 (C-6), 54.8 (C-1), 38.8 ( $\text{CH}_2\text{-S}$ );

**IV** ( $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 3055, 2990, 2929, 1456, 1421, 1264, 1094, 1069, 895;

**Análise elementar**: calculado para  $\text{C}_{43}\text{H}_{46}\text{O}_5\text{S}_2$  C, 73.05; H, 6.56; S, 9.07; obtido: C, 73.27; H, 6.42; S, 8.91.

#### IV.6.16. Síntese de 2,3,4,5-tetra-*O*-benzil-5-(etan-1,2-ditio)-L-galactose (**282**)



Arrefeceu-se, sob atmosfera de árgon, a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , uma solução de 0.1 mL de DMSO (1.26 mmol, 4 equiv.) em 2 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Adicionou-se uma solução de 0.05 mL de cloreto oxalílico (0.59 mmol, 2 equiv.) em 0.5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gota a gota, mantendo controlo rigoroso de temperatura a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . Posteriormente, adicionou-se à mistura reaccional, uma solução de 0.200 g de **273** (0.32 mmol) em 1 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gota a gota. Manteve-se a reacção a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  durante 30 minutos, e adicionou-se 0.2 mL de trietilamina (1.44 mmol, 2.4 equiv.). Permitiu-se o evoluir da temperatura de reacção até à temperatura ambiente. Transferiu-se a mistura reaccional para uma ampola de decantação e lavou-se a fase orgânica 3 vezes com 3 mL de água, uma vez com solução 1N HCl, uma vez com solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  e uma vez com solução saturada de NaCl. Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio anidro e concentrou-se sob pressão reduzida. Purificou-se a mistura por cromatografia em coluna *flash* (hexano, hexano:AcOEt 10:1, hexano:AcOEt 4:1) para obter 0.171 g (86%) de **282** na forma de um óleo incolor.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -7.6$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ );

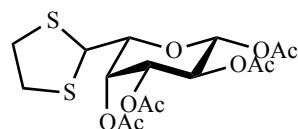
$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.72 (s, 1H, CHO), 7.34 – 7.22 (m, 20H, Ph-H), 4.86 – 4.81 (m, 2H, Bn-H, H-1), 4.76 – 4.70 (m, 2H, Bn-H), 4.66 (dd,  $J = 12.7, 11.3$  Hz, 2H, Bn-H), 4.56 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H, Bn-H), 4.52 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H, Bn-H), 4.48 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H, Bn-H), 4.12 – 4.08 (m, 3H, H-3, H-4, H-5), 3.87 (dd,  $J = 5.8, J = 4.7$  Hz, 1H, H-2), 3.29 – 3.11 (m, 4H, ( $\text{CH}_2$ )<sub>2</sub>S);

$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  201.5 (CHO), 138.5, 138.1, 137.4, 137.1, 128.5, 128.4, 128.2, 128.2, 128.0, 127.8, 127.6, 127.4 (Ph-C), 83.7 (C-2), 83.4, 81.2, 79.6 (C-3, C-4, C-5), 75.4, 74.8, 73.3, 72.6 ( $\text{CH}_2$ ), 54.6 (C-1), 38.8, 38.5 ( $\text{CH}_2\text{-S}$ );

$\text{IV}$  ( $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 3059, 2990, 2929, 2868, 1731, 1456, 1266, 1096, 1069;

**Análise elementar:** calculado para  $\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{S}_2$  C, 70.33; H, 6.23; S, 10.43; obtido: C, 70.46; H, 6.41; S, 10.59.

#### IV.6.17. Síntese de 1,2,3,4-tetra-*O*-acetil-6-(etan-1,2-ditio)-L- $\beta$ -galactopirranose (284)



Dissolveu-se, no vaso reaccional de hidrogenador, 0.2 g de **282** (0.32 mmol) em AcOEt (1 mL) e metanol (15 mL). Purgou-se o vaso reaccional com árgon e adicionou-se 0.069 g de paládio em carvão activo (10% Pd/C, 25% mol) e 0.084 mL de ácido metanossulfónico (4 equiv.). Colocou-se a mistura reaccional sob atmosfera de hidrogénio com 4 bar de pressão, no hidrogenador com agitação mecânica. Após 20 horas, a mistura foi filtrada sob celite. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi dissolvido em 10 mL de piridina. Arrefeceu-se a mistura reaccional em banho de gelo e adicionou-se 0.184 mL de anidrido acético (6 equiv.). Manteve-se a reacção com agitação magnética à temperatura ambiente. Ao fim de 12 horas de reacção, transferiu-se a mistura reaccional para uma ampola de decantação, diluiu-se com 20 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e lavou-se a fase orgânica 3 vezes com 10 mL de solução 1N HCl, seguida de 3 lavagens com 10 mL de solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  e uma lavagem com 10 mL de solução saturada de NaCl. Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio anidro e concentrou-se sob pressão reduzida. Purificou-se a mistura por cromatografia em coluna *flash* (hexano:AcOEt 4:1) para obter 0.11 g (82%) de **284**. Cristalizou-se o produto pretendido de  $\text{Et}_2\text{O}$ /hexano para obter cristais incolores.

**Ponto de fusão:** 136-138 °C ( $\text{Et}_2\text{O}$ /hexano);

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -57.4$  ( $c$  0.1,  $\text{CHCl}_3$ );

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.69 (d,  $J_{1,2} = 8.4$  Hz, 1H, *H*-1), 5.67 (d,  $J_{3,4} = 3.4$  Hz, 1H, *H*-4), 5.31 (dd,  $J_{2,3} = 10.4$ ,  $J_{1,2} = 8.4$  Hz, 1H, *H*-2), 5.09 (dd,  $J_{2,3} = 10.4$ ,  $J_{3,4} = 3.3$  Hz, 1H, *H*-3), 4.47 (d,  $J_{5,6} = 9.5$  Hz, 1H, *H*-6), 3.62 (d,  $J_{5,6} = 9.5$  Hz, 1H, *H*-5), 3.23 – 3.17 (m, 4H, ( $\text{CH}_2$ )<sub>2</sub>S), 2.18 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 2.14 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 2.04 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 2.00 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ );

$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  169.8, 169.8, 169.4, 168.8 (CO), 92.2 (C-1), 79.2 (C-5), 71.0 (C-3), 68.4 (C-4), 67.8 (C-2), 51.2 (C-6), 38.6 ( $\text{CH}_2\text{-S}$ ), 20.8, 20.6, 20.5 ( $\text{COCH}_3$ );

**IV** ( $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 3055, 2986, 1751, 1371, 1221, 1069;

**Análise elementar:** calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_9\text{S}_2$  C, 45.49; H, 5.25; S, 15.18; obtido: C, 45.66; H, 5.22; S, 15.49.



## **V. Referências bibliográficas**



1. (a) Poliakov, M.; Fitzpatrick, J. M.; Farren, T. R.; Anastas, P. T., Green chemistry: science and politics of change. *Science* **2002**, *297* (5582), 807-810;  
 (b) Warner, J. C.; Cannon, A. S.; Dye, K. M., Green chemistry. *Environ Impact Asses Rev* **2004**, *24* (7-8), 775-799;  
 (c) Anastas, P.; Eghbali, N., Green chemistry: principles and practice. *Chem Soc Rev* **2010**, *39* (1), 301-312.
2. Machado, A. A. S. C., Química e desenvolvimento sustentável - QV, QUIVES, QUISUS. *Bol. Soc. Port. Química* **2004**, *95*, 59-67.
3. Trost, B. M., The atom economy - a search for synthetic efficiency. *Science* **1991**, *254* (5037), 1471-1477.
4. Newhouse, T.; Baran, P. S.; Hoffmann, R. W., The economies of synthesis. *Chem Soc Rev* **2009**, *38* (11), 3010-3021.
5. (a) Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge, L.; Rousell, J., The use of microwave-ovens for rapid organic-synthesis. *Tetrahedron Lett* **1986**, *27* (3), 279-282;  
 (b) Loupy, A., Solvent-free microwave organic synthesis as an efficient procedure for green chemistry. *C R Chim* **2004**, *7* (2), 103-112;  
 (c) Giguere, R. J.; Bray, T. L.; Duncan, S. M.; Majetich, G., Application of commercial microwave-ovens to organic-synthesis. *Tetrahedron Lett* **1986**, *27* (41), 4945-4948.
6. Lidström, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J., Microwave assisted organic synthesis - a review. *Tetrahedron* **2001**, *57* (45), 9225-9283.
7. (a) Leadbeater, N. E., *Microwave heating as a tool for sustainable chemistry*. Taylor & Francis Group: Boca Raton, FL, 2011;  
 (b) Hayes, B. L., *Microwave synthesis: chemistry at the speed of light*. CEM Publishing: Matthews, NC, 2002;  
 (c) Kappe, C. O.; Dallinger, D.; Murphree, S. S., *Practical microwave synthesis for organic chemists: strategies, instruments, and protocols*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co: Weinheim, 2009;  
 (d) Loupy, A., *Microwaves in organic synthesis*. Wiley-VCH: Weinheim, 2002.
8. (a) Hamer, J.; Macaluso, A., Nitrones. *Chem Rev* **1964**, *64* (4), 473-495;  
 (b) Delpierr, G. R.; Lamchen, M., Nitrones. *Q Rev Chem Soc* **1965**, *19* (4), 329-348.
9. Jones, R. C. F.; Martin, J. N., Nitrones. In *Synthetic applications of 1,3 dipolar cycloaddition chemistry toward heterocycles and natural products*, Padwa, A.; Pearson, W. H., Eds. John Wiley & Sons, Inc.: New York, 2002; pp 1-81.

10. Grigor'ev, A. I., Nitrones: novel strategies in synthesis. In *Nitrile oxides, nitrones, and nitronates in organic synthesis: novel strategies in synthesis*, 2nd ed.; Feuer, H., Ed. John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, N.J., 2008; pp 129-434.
11. Floyd, R. A.; Kopke, R. D.; Choi, C. H.; Foster, S. B.; Doblaz, S.; Towner, R. A., Nitrones as therapeutics. *Free Radical Bio Med* **2008**, *45* (10), 1361-1374.
12. Floyd, R. A., Serendipitous findings while researching oxygen free radicals. *Free Radical Bio Med* **2009**, *46* (8), 1004-1013.
13. Klein, M.; Koedel, U.; Pfister, H. W., Oxidative stress in pneumococcal meningitis: a future target for adjunctive therapy? *Prog Neurobiol* **2006**, *80* (6), 269-280.
14. Hall, E. D.; Vaishnav, R. A.; Mustafa, A. G., Antioxidant therapies for traumatic brain injury. *Neurotherapeutics* **2010**, *7* (1), 51-61.
15. Kamat, C. D.; Gadal, S.; Mhatre, M.; Williamson, K. S.; Pye, Q. N.; Hensley, K., Antioxidants in central nervous system diseases: preclinical promise and translational challenges. *J Alzheimers Dis* **2008**, *15* (3), 473-493.
16. (a) Wang, C. X.; Shuaib, A., NXY-059: a neuroprotective agent in acute stroke. *Int J Clin Pract* **2004**, *58* (10), 964-969;  
(b) Green, A. R.; Ashwood, T.; Odergren, T.; Jackson, D. M., Nitrones as neuroprotective agents in cerebral ischemia, with particular reference to NXY-059. *Pharmacol Therapeut* **2003**, *100* (3), 195-214;  
(c) Jönsson, S.; Cheng, Y. F.; Edenius, C.; Lees, K. R.; Odergren, T.; Karlsson, M. O., Population pharmacokinetic modelling and estimation of dosing strategy for NXY-059, a nitrone being developed for stroke. *Clin Pharmacokinet* **2005**, *44* (8), 863-878.
17. (a) Rahman, I.; Kilty, I., Antioxidant therapeutic targets in COPD. *Curr Drug Targets* **2006**, *7* (6), 707-720;  
(b) Rahman, I., Antioxidant therapeutic advances in COPD. *Ther Adv Respir Dis* **2008**, *2* (6), 351-74;  
(c) Floyd, R. A., Nitrones as therapeutics in age-related diseases. *Aging Cell* **2006**, *5* (1), 51-57.
18. (a) Inoue, Y.; Asanuma, T.; Smith, N.; Saunders, D.; Oblander, J.; Kotake, Y.; Floyd, R. A.; Towner, R. A., Modulation of Fas-FasL related apoptosis by PBN in the early phases of choline deficient diet-mediated hepatocarcinogenesis in rats. *Free Radical Res* **2007**, *41* (9), 972-980;  
(b) Floyd, R. A.; Chandru, H.; Stewart, C.; Towner, R. A., Mechanistic studies on the anti-cancer activity of 2,4-disulfonyl-PBN (OKN-007). *Free Radical Bio Med* **2011**, *51*, S122;

- (c) Garteiser, P.; Doblas, S.; Watanabe, Y.; Saunders, D.; Hoyle, J.; Lerner, M.; He, T.; Floyd, R. A.; Towner, R. A., Multiparametric assessment of the anti-glioma properties of OKN007 by magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging* **2010**, *31* (4), 796-806;
- (d) Floyd, R. A.; Towner, R. A.; Wu, D.; Abbott, A.; Cranford, R.; Branch, D.; Guo, W. X.; Foster, S. B.; Jones, I.; Alam, R.; Moore, D.; Allen, T.; Huycke, M., Anti-cancer activity of nitrones in the Apc(Min/+) model of colorectal cancer. *Free Radical Res* **2010**, *44* (1), 108-117;
- (e) Chandru, H.; Stewart, C.; Towner, R.; Floyd, R., The nitronone 2,4-disulfonyl-PBN inhibits the enzymatic activity of the extracellular sulfatase endosulfatase2 (Sulf2) and has anti-cancer activity in a xenograph breast cancer model. *Free Radical Bio Med* **2010**, *49*, S60;
- (f) Doblas, S.; Saunders, D.; Kshirsagar, P.; Pye, Q.; Oblander, J.; Gordon, B.; Kosanke, S.; Floyd, R. A.; Towner, R. A., Phenyl-*tert*-butylnitronone induces tumor regression and decreases angiogenesis in a C6 rat glioma model. *Free Radical Bio Med* **2008**, *44* (1), 63-72;
- (g) Asanuma, T.; Doblas, S.; Tesiram, Y. A.; Saunders, D.; Cranford, R.; Yasui, H.; Inanami, O.; Smith, N.; Floyd, R. A.; Kotake, Y.; Towner, R. A., Visualization of the protective ability of a free radical trapping compound against rat C6 and F98 gliomas with diffusion tensor fiber tractography. *J Magn Reson Imaging* **2008**, *28* (3), 574-587.
19. Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A., Asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition reactions. *Chem Rev* **1998**, *98* (2), 863-909.
20. (a) Banerji, A.; Bandyopadhyay, D., Recent advances in the 1,3-dipolar cycloaddition reactions of nitrones. *J Indian Chem Soc* **2004**, *81* (10), 817-832;
- (b) Frederickson, M., Optically active isoxazolidines via asymmetric cycloaddition reactions of nitrones with alkenes: applications in organic synthesis. *Tetrahedron* **1997**, *53* (2), 403-425;
- (c) Revuelta, J.; Cicchi, S.; Goti, A.; Brandi, A., Enantiopure cyclic nitrones: a useful class of building blocks for asymmetric syntheses. *Synthesis-Stuttgart* **2007**, (4), 485-504;
- (d) Romeo, G.; Iannazzo, D.; Piperno, A.; Romeo, R.; Corsaro, A.; Rescifina, A.; Chiacchio, U., C-alkoxycarbonyl nitrones: building blocks for the synthesis of butenolides, lactams and modified nucleosides. *Mini-Rev Org Chem* **2005**, *2* (1), 59-77.
21. Huisgen, R., Recent contributions to the mechanism of concerted and non-concerted cyclo-additions. *Pure Appl Chem* **1981**, *53* (1), 171-187.
22. Firestone, R. A., Diradical mechanism for 1,3-dipolar cycloadditions and related thermal pericyclic reactions. *Tetrahedron* **1977**, *33* (23), 3009-3039.

23. (a) Braida, B.; Walter, C.; Engels, B.; Hiberty, P. C., A clear correlation between the diradical character of 1,3-dipoles and their reactivity toward ethylene or acetylene. *J Am Chem Soc* **2010**, *132* (22), 7631-7637;
- (b) Ess, D. H.; Houk, K. N., Distortion/interaction energy control of 1,3-dipolar cycloaddition reactivity. *J Am Chem Soc* **2007**, *129* (35), 10646-10647;
- (c) Ess, D. H.; Houk, K. N., Theory of 1,3-dipolar cycloadditions: distortion/interaction and frontier molecular orbital models. *J Am Chem Soc* **2008**, *130* (31), 10187-10198.
24. Kissane, M.; Maguire, A. R., Asymmetric 1,3-dipolar cycloadditions of acrylamides. *Chem Soc Rev* **2010**, *39* (2), 845-883.
25. Engels, B.; Christl, M., What controls the reactivity of 1,3-dipolar cycloadditions? *Angew Chem Int Edit* **2009**, *48* (43), 7968-7970.
26. Ess, D. H.; Jones, G. O.; Houk, K. N., Transition states of strain-promoted metal-free click chemistry: 1,3-dipolar cycloadditions of phenyl azide and cyclooctynes. *Org Lett* **2008**, *10* (8), 1633-1636.
27. (a) García, J. I.; Mayoral, J. A.; Salvatella, L., Do secondary orbital interactions really exist? *Accounts Chem Res* **2000**, *33* (10), 658-664;
- (b) García, J. I.; Mayoral, J. A.; Salvatella, L., The source of the *endo* rule in the Diels-Alder reaction: are secondary orbital interactions really necessary? *Eur J Org Chem* **2004**, (1), 85-90.
28. Wannere, C. S.; Paul, A.; Herges, R.; Houk, K. N.; Schaefer, H. F.; Schleyer, P. V., The existence of secondary orbital interactions. *J Comput Chem* **2007**, *28* (1), 344-361.
29. Baruah, B.; Prajapati, D.; Boruah, A.; Sandhu, J. S., Microwave induced 1,3-dipolar cycloaddition reactions of nitrones. *Synthetic Commun* **1997**, *27* (15), 2563-2567.
30. (a) Pellissier, H., Asymmetric 1,3-dipolar cycloadditions. *Tetrahedron* **2007**, *63* (16), 3235-3285;
- (b) Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A., Catalytic enantioselective 1,3-dipolar cycloaddition reactions of nitrones. *Chem Commun* **2000**, (16), 1449-1458;
- (c) Nguyen, T. B.; Martel, A.; Gaulon, C.; Dhal, R.; Dujardin, G., 1,3-dipolar cycloadditions of nitrones to heterosubstituted alkenes. Part 1: oxa and aza-substituted alkenes. *Org Prep Proced Int* **2010**, *42* (5), 387-431.
31. Gholami, M. R.; Yangjeh, A. H., Kinetics of 1,3-dipolar cycloaddition reaction between *C,N*-diphenylnitron and dimethyl fumarate in various solvents and aqueous solutions. *Int J Chem Kinet* **2000**, *32* (7), 431-434.
32. Pandey, P. S.; Pandey, I. K., Hydrophobic effect on 1,3-dipolar cycloaddition reactions. *Tetrahedron Lett* **1997**, *38* (41), 7237-7240.

33. (a) Chatterjee, A.; Maiti, D. K.; Bhattacharya, P. K., Water exclusion reaction in aqueous media: nitron formation and cycloaddition in a single pot. *Org Lett* **2003**, *5* (21), 3967-3969;
- (b) Chatterjee, A.; Bhattacharya, P. K., Stereoselective synthesis of chiral oxepanes and pyrans through intramolecular nitron cycloaddition in organized aqueous media. *J Org Chem* **2006**, *71* (1), 345-348;
- (c) Lorello, G. R.; Legault, M. C. B.; Rakić, B.; Bisgaard, K.; Pezacki, J. P., Synthesis and bioorthogonal coupling chemistry of a novel cyclopentenone-containing unnatural tyrosine analogue. *Bioorg Chem* **2008**, *36* (1-3), 105-111.
34. (a) Hornyák, M.; Kele, Z.; Kovács, L.; Forgó, P.; Howarth, N. M., Investigation of 1,3-dipolar cycloaddition reactions of unsaturated nitrones in ionic liquids. *Nucleos Nucleot Nucl* **2006**, *25* (8), 867-870;
- (b) Kolarovič, A.; Fišera, L.; Toma, Š.; Prónayová, N.; Koóš, M., 1,3-dipolar cycloaddition of nitrones with alkenes in ionic liquids. *Pol J Chem* **2007**, *81* (11), 1963-1970.
35. (a) Nguyen, T. B.; Vuong, T. M. H.; Martel, A.; Dhal, R.; Dujardin, G., Practical asymmetric access to carboxy-differentiated aspartate derivatives via 1,3-dipolar cycloaddition of a nitron with (*R*)-4-ethyl-*N*-vinyloxazolidin-2-one. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19* (17), 2084-2087;
- (b) Nguyen, T. B.; Martel, A.; Dhal, R.; Dujardin, G., 1,3-dipolar cycloaddition of *N*-substituted dipolarophiles and nitrones: highly efficient solvent-free reaction. *J Org Chem* **2008**, *73* (7), 2621-2632.
36. (a) Merino, P.; Pádár, P.; Delso, I.; Thirumalaikumar, M.; Tejero, T.; Kovács, L., Stereoselective synthesis of pyrrolidinyl glycines from nitrones: complementarity of nucleophilic addition and 1,3-dipolar cycloaddition. *Tetrahedron Lett* **2006**, *47* (29), 5013-5016;
- (b) Merino, P.; Tejero, T.; Unzurrunzaga, F. J.; Franco, S.; Chiacchio, U.; Saita, M. G.; Iannazzo, D.; Piperno, A.; Romeo, G., An efficient approach to enantiomeric isoxazolidinyl analogues of tiazofurin based on nitron cycloadditions. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16* (23), 3865-3876.
37. Raunak; Kumar, V.; Mukherjee, S.; Poonam; Prasad, A. K.; Olsen, C. E.; Schäffer, S. J. C.; Sharma, S. K.; Watterson, A. C.; Errington, W.; Parmar, V. S., Microwave mediated synthesis of spiro-(indoline-isoxazolidines): mechanistic study and biological activity evaluation. *Tetrahedron* **2005**, *61* (23), 5687-5697.
38. Rescifina, A.; Chiacchio, M. A.; Corsaro, A.; De Clercq, E.; Iannazzo, D.; Mastino, A.; Piperno, A.; Romeo, G.; Romeo, R.; Valveri, V., Synthesis and biological activity of

- isoxazolidinyl polycyclic aromatic hydrocarbons: potential DNA intercalators. *J Med Chem* **2006**, *49* (2), 709-715.
39. Chiacchio, M. A.; Borrello, L.; Di Pasquale, G.; Pollicino, A.; Bottino, F. A.; Rescifina, A., Synthesis of functionalized polyhedral oligomeric silsesquioxane (POSS) macromers by microwave assisted 1,3-dipolar cycloaddition. *Tetrahedron* **2005**, *61* (33), 7986-7993.
  40. Desai, B.; Danks, T. N.; Wagner, G., Cycloaddition of nitrones to free and coordinated (*E*)-cinnamitrile: effect of metal coordination and microwave irradiation on the selectivity of the reaction. *Dalton T* **2003**, (12), 2544-2549.
  41. Bernardi, L.; Bonini, B. F.; Comes-Franchini, M.; Fochi, M.; Folegatti, M.; Grilli, S.; Mazzanti, A.; Ricci, A., First 1,3-dipolar cycloaddition of *Z*- $\alpha$ -phenyl-*N*-methylnitronone with allylic fluorides: a stereoselective route to enantiopure fluorine-containing isoxazolidines and amino polyols. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15* (2), 245-250.
  42. (a) Bortolini, O.; D'Agostino, M.; De Nino, A.; Maiuolo, L.; Nardi, M.; Sindona, G., Solvent-free, microwave assisted 1,3-cycloaddition of nitrones with vinyl nucleobases for the synthesis of *N,O*-nucleosides. *Tetrahedron* **2008**, *64* (35), 8078-8081;  
(b) Bortolini, O.; De Nino, A.; Maiuolo, L.; Russo, B.; Sindona, G.; Tocci, A., 1,3-Cycloaddition of nitrones in ionic liquids catalyzed by Er(III): an easy access to isoxazolidines. *Tetrahedron Lett* **2007**, *48* (40), 7125-7128.
  43. Osborn, H. M. I.; Gemmell, N.; Harwood, L. M., 1,3-dipolar cycloaddition reactions of carbohydrate derived nitrones and oximes. *J Chem Soc Perkin Trans 1* **2002**, (22), 2419-2438.
  44. Chiacchio, U.; Corsaro, A.; Gumina, G.; Rescifina, A.; Iannazzo, D.; Piperno, A.; Romeo, G.; Romeo, R., Homochiral  $\alpha$ -D- and  $\beta$ -D-isoxazolidinylthymidines via 1,3-dipolar cycloaddition. *J Org Chem* **1999**, *64* (26), 9321-9327.
  45. Tejero, T.; Dondoni, A.; Rojo, I.; Merchán, F. L.; Merino, P., 1,3-dipolar cycloaddition of *C*-(2-thiazolyl)nitrones to chiral acrylates. Synthesis of enantiopure  $\alpha$ -amino-2-alkylthiazoles and 5-formylpyrrolidin-2-ones. *Tetrahedron* **1997**, *53* (9), 3301-3318.
  46. Reuter, G.; Gabius, H. J., Eukaryotic glycosylation: whim of nature or multipurpose tool? *Cell Mol Life Sci* **1999**, *55* (3), 368-422.
  47. Murrell, M. F.; Yarema, K. J.; Levchenko, A., The systems biology of glycosylation. *Chembiochem* **2004**, *5* (10), 1334-1347.
  48. Allen, H. J.; Kisailus, E. C., *Glycoconjugates: composition, structure, and function*. Marcel Dekker: New York, 1992.
  49. Solá, R. J.; Griebenow, K., Effects of glycosylation on the stability of protein pharmaceuticals. *J Pharm Sci* **2009**, *98* (4), 1223-1245.
  50. Wu, C. Y.; Wong, C. H., Chemistry and glycobiology. *Chem Commun* **2011**, *47* (22), 6201-6207.

51. Kleene, R.; Schachner, M., Glycans and neural cell interactions. *Nat Rev Neurosci* **2004**, *5* (3), 195-208.
52. (a) Goodger, J. Q. D.; Woodrow, I. E.,  $\alpha,\beta$ -unsaturated monoterpene acid glucose esters: structural diversity, bioactivities and functional roles. *Phytochemistry* **2011**, *72* (18), 2259-2266;  
(b) Matsuo, K.; Nishikawa, K.; Shindo, M., Stereoselective synthesis of  $\beta$ -glycosyl esters of *cis*-cinnamic acid and its derivatives using unprotected glycosyl donors. *Tetrahedron Lett* **2011**, *52* (43), 5688-5692.
53. (a) Dembitsky, V. M., Astonishing diversity of natural surfactants: 1. Glycosides of fatty acids and alcohols. *Lipids* **2004**, *39* (10), 933-953;  
(b) Dembitsky, V. M., Astonishing diversity of natural surfactants: 3. Carotenoid glycosides and isoprenoid glycolipids. *Lipids* **2005**, *40* (6), 535-557.
54. Zhu, Y. M.; Ralph, J., Stereoselective synthesis of 1-*O*- $\beta$ -feruloyl and 1-*O*- $\beta$ -sinapoyl glucopyranoses. *Tetrahedron Lett* **2011**, *52* (29), 3729-3731.
55. Yu, B.; Zhang, Y. C.; Tang, P. P., Carbohydrate chemistry in the total synthesis of saponins. *Eur J Org Chem* **2007**, (31), 5145-5161.
56. Esaki, S.; Tanaka, R.; Kamiya, S., Synthesis and taste of certain steviol glycosides. *Agric Biol Chem* **1984**, *48* (7), 1831-1834.
57. Uhle, F. C.; Elderfield, R. C., Synthetic glycosides of strophanthidin. *J Org Chem* **1943**, *8* (2), 162-167.
58. Fregapane, G.; Sarney, D. B.; Greenberg, S. G.; Knight, D. J.; Vulfson, E. N., Enzymatic-synthesis of monosaccharide fatty-acid esters and their comparison with conventional products. *J Am Chem Soc* **1994**, *71* (1), 87-91.
59. Nikolakakis, A.; Haidara, K.; Sauriol, F.; Mamer, O.; Zamir, L. O., Semi-synthesis of an *O*-glycosylated docetaxel analogue. *Bioorgan Med Chem* **2003**, *11* (7), 1551-1556.
60. Filice, M.; Palomo, J. M., Monosaccharide derivatives as central scaffolds in the synthesis of glycosylated drugs. *RSC Adv* **2012**, *2*, 1729-1742.
61. (a) Bastawde, K. B., Xylan structure, microbial xylanases, and their mode of action. *World J Microb Biot* **1992**, *8* (4), 353-368;  
(b) Jackson, S.; Nicolson, S. W., Xylose as a nectar sugar: from biochemistry to ecology. *Comp Biochem Phys B* **2002**, *131* (4), 613-620;  
(c) Jeffries, T. W., Engineering yeasts for xylose metabolism. *Curr Opin Biotech* **2006**, *17* (3), 320-326.
62. (a) Li, J. F.; Chen, S. J.; Zhao, Y.; Li, J. X., Glycoside modification of oleanolic acid derivatives as a novel class of anti-osteoclast formation agents. *Carbohydr Res* **2009**, *344* (5), 599-605;

- (b) Damez, C.; Bouquillon, S.; Harakat, D.; Henin, F.; Muzart, J.; Pezron, I.; Komunjer, L., Alkenyl and alkenoyl amphiphilic derivatives of D-xylose and their surfactant properties. *Carbohyd Res* **2007**, *342* (2), 154-162;
- (c) Chen, H.; Song, W.; Huang, S., Efficient synthesis of benzimidazolylphenoxyacetic acid *O*-acetylxylopyranosyl and *O*-acetylgalactopyranosyl esters and their antiviral activity. *Chem Heterocycl Compd* **2006**, *42* (6), 726-731;
- (d) Chen, H.; Huang, S. Q.; Xie, J. Y., A simple and efficient method for synthesis of fluorine-containing saccharide esters and antiviral activity. *J Fluorine Chem* **2006**, *127* (8), 1130-1136.
63. Shindo, K.; Mikami, K.; Tamesada, E.; Takaichi, S.; Adachi, K.; Misawa, N.; Maoka, T., Diapolycopenedioic acid xylosyl ester, a novel glyco-C<sub>30</sub>-carotenoic acid produced by a new marine bacterium *Rubritalea squalenifaciens*. *Tetrahedron Lett* **2007**, *48* (15), 2725-2727.
64. Barros, M. T.; Andrade, M. M.; Rodrigues, P., Selective synthesis under microwave irradiation of carbohydrate derivatives containing unsaturated systems. *Eur J Org Chem* **2007**, (22), 3655-3668.
65. Ma, B.; Simala-Grant, J. L.; Taylor, D. E., Fucosylation in prokaryotes and eukaryotes. *Glycobiology* **2006**, *16* (12), 158R-184R.
66. (a) Murrey, H. E.; Hsieh-Wilson, L. C., The chemical neurobiology of carbohydrates. *Chem Rev* **2008**, *108* (5), 1708-1731;
- (b) Becker, D. J.; Lowe, J. B., Fucose: biosynthesis and biological function in mammals. *Glycobiology* **2003**, *13* (7), 41R-53R;
- (c) Vanhooren, P. T.; Vandamme, E. J., L-fucose: occurrence, physiological role, chemical, enzymatic and microbial synthesis. *J Chem Technol Biot* **1999**, *74* (6), 479-497;
- (d) Staudacher, E.; Altmann, F.; Wilson, I. B. H.; März, L., Fucose in *N*-glycans: from plant to man. *Bba-Gen Subjects* **1999**, *1473* (1), 216-236.
67. Jewett, J. C.; Bertozzi, C. R., Cu-free click cycloaddition reactions in chemical biology. *Chem Soc Rev* **2010**, *39* (4), 1272-1279.
68. (a) Dehnert, K. W.; Beahm, B. J.; Huynh, T. T.; Baskin, J. M.; Laughlin, S. T.; Wang, W.; Wu, P.; Amacher, S. L.; Bertozzi, C. R., Metabolic labeling of fucosylated glycans in developing zebrafish. *Acs Chem Biol* **2011**, *6* (6), 547-552;
- (b) Agard, N. J.; Bertozzi, C. R., Chemical approaches to perturb, profile, and perceive glycans. *Accounts Chem Res* **2009**, *42* (6), 788-797;
- (c) Rabuka, D.; Hubbard, S. C.; Laughlin, S. T.; Argade, S. P.; Bertozzi, C. R., A chemical reporter strategy to probe glycoprotein fucosylation. *J Am Chem Soc* **2006**, *128* (37), 12078-12079.

69. (a) Fett, R.; Simionatto, E. L.; Yunes, R. A., General-acid, specific-base and intramolecular catalysis of the dehydration step in nitron formation from furfurals and phenylhydroxylamine. *J Phys Org Chem* **1990**, *3* (9), 620-626;  
(b) Brighente, I. M. C.; Budal, R.; Yunes, R. A., Reaction between various benzaldehydes and phenylhydroxylamine - special behavior compared with other amines. *J Chem Soc, Perkin Trans 2* **1991**, (11), 1861-1864.
70. (a) Kubáň, J.; Blanáriková, I.; Fišera, L.; Jarošková, L.; Fengler-Veith, M.; Jäger, V.; Kožíšek, J.; Humpa, O.; Prónayová, N.; Langer, V., Synthesis of D-erythrose and D-threose derived nitrones and cycloadditions to styrene. *Tetrahedron* **1999**, *55* (31), 9501-9514;  
(b) Cordero, F. M.; Barile, I.; De Sarlo, F.; Brandi, A., The powerful effect of *N*-aryl substitution in promoting the thermal rearrangement of 5-spirocyclopropaneisoxazolidines. *Tetrahedron Lett* **1999**, *40* (36), 6657-6660.
71. (a) West, P. R.; Davis, G. C., On the synthesis of diarylnitrones. *J Org Chem* **1989**, *54* (21), 5176-5180;  
(b) Bordwell, F. G.; Liu, W. Z., Equilibrium acidities and homolytic bond dissociation energies of N-H and/or O-H bonds in *N*-phenylhydroxylamine and its derivatives. *J Am Chem Soc* **1996**, *118* (37), 8777-8781.
72. Beaudoin, D.; Wuest, J. D., Synthesis of *N*-arylhydroxylamines by Pd-catalyzed coupling. *Tetrahedron Lett* **2011**, *52* (17), 2221-2223.
73. Gella, C.; Ferrer, E.; Alibes, R.; Busque, F.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J., A Metal-Free General Procedure for Oxidation of Secondary Amines to Nitrones. *J Org Chem* **2009**, *74* (16), 6365-6367.
74. (a) Murray, R. W.; Iyanar, K.; Chen, J. X.; Wearing, J. T., Synthesis of nitrones using the methyltrioxorhenium hydrogen peroxide system. *J Org Chem* **1996**, *61* (23), 8099-8102;  
(b) Marcantoni, E.; Petrini, M.; Polimanti, O., Oxidation of secondary-amines to nitrones using urea-hydrogen peroxide complex (Uhp) and metal-catalysts. *Tetrahedron Lett* **1995**, *36* (20), 3561-3562;  
(c) Murray, R. W.; Singh, M., Chemistry of dioxiranes.16. A facile one-step synthesis of *C*-arylnitrones using dimethyldioxirane. *J Org Chem* **1990**, *55* (9), 2954-2957.
75. Gautheron-Chapoulaud, V.; Pandya, S. U.; Cividino, P.; Masson, G.; Py, S.; Vallée, Y., One-pot synthesis of functionalized nitrones from nitro compounds. *Synlett* **2001**, (8), 1281-1283.
76. Tsukinoki, T.; Nagashima, S.; Mitoma, Y.; Tashiro, M., Organic reaction in water. Part 4. New synthesis of vicinal diamines using zinc powder-promoted carbon-carbon bond formation. *Green Chem* **2000**, *2* (3), 117-119.

77. Shankar, G.; Solow-Cordero, D.; Spencer, J. V.; Gluchowski, C.; Spencer, J. Modulation of endothelial gene differentiation receptors mediated biological activity useful for treating e.g. chronic lung disease involves the use of a modulator of the endothelial gene differentiation receptors. WO2003062392-A, 2003.
78. Jia, X. S.; Li, D. F.; Huang, Q.; Zhu, L.; Li, J., Synthesis of *C,N*-diaryl nitrones from the reduction of nitroarene with aromatic aldehydes promoted by metallic samarium. *J Chem Res* **2007**, (5), 308-309.
79. Davis, G.; Erben, C. G.; Jain, S.; Longley, K. L.; Sinha, M.; Davis, G. C.; Longley, K. New protonated nitron compounds useful in an article, which is a holographic recording medium e.g. optical media storage, biometric access cards and credit cards. US2010010262-A1, 2009.
80. Banerji, A.; Biswas, P. K.; Sengupta, P.; Dasgupta, S.; Gupta, M., 1,3-Dipolar cycloadditions. Part VIII: Microwave irradiation assisted synthesis of *N*-methyl-*C*-aryl nitrones. *Indian J Chem B* **2004**, 43 (4), 880-881.
81. Kim, S.; Vilela, G. V. M. D.; Bouajila, J.; Dias, A. G.; Cyrino, F. Z. G. A.; Bouskela, E.; Costa, P. R. R.; Nepveu, F.,  $\alpha$ -Phenyl-*N*-*tert*-butyl nitron (PBN) derivatives: synthesis and protective action against microvascular damages induced by ischemia/reperfusion. *Bioorgan Med Chem* **2007**, 15 (10), 3572-3578.
82. Acharjee, N.; Banerji, A.; Banerjee, M.; Das, T. K., 1,3-Dipolar cycloadditions. Part XVII: experimental and theoretical spectroscopic investigations of *C*-aryl-*N*-methyl nitrones. *Indian J Chem, Sec A* **2009**, 48 (12), 1627-1637.
83. Lamaty, F.; Colacino, E.; Nun, P.; Colacino, F. M.; Martinez, J., Solvent-free synthesis of nitrones in a ball-mill. *Tetrahedron* **2008**, 64 (23), 5569-5576.
84. Valizadeh, H.; Dinparast, L., Rapid, efficient, and room temperature synthesis of nitrones in excellent yields over MgO under solvent-free conditions. *Heteroatom Chem* **2009**, 20 (3), 177-181.
85. Andrade, M. M.; Barros, M. T.; Pinto, R. C., Exploiting microwave-assisted neat procedures: synthesis of *N*-aryl and *N*-alkylnitrones and their cycloaddition en route for isoxazolidines. *Tetrahedron* **2008**, 64 (46), 10521-10530.
86. Valizadeh, H., Efficient combination of task-specific ionic liquid and microwave dielectric heating applied to synthesis of a large variety of nitrones. *Heteroatom Chem* **2010**, 21 (2), 78-83.
87. Reyes, L.; Corona, S.; Arroyo, G.; Delgado, F.; Miranda, R., Eco-contribution for the production of *N*-arylnitrones: solvent-free and assisted by microwaves. *Int J Mol Sci* **2010**, 11 (6), 2576-2583.

88. Samadi, A.; Soriano, E.; Revuelta, J.; Valderas, C.; Chioua, M.; Garrido, I.; Bartolomé, B.; Tomassolli, I.; Ismaili, L.; González-Lafuente, L.; Villarroya, M.; García, A. G.; Oset-Gasque, M. J.; Marco-Contelles, J., Synthesis, structure, theoretical and experimental in vitro antioxidant/pharmacological properties of  $\alpha$ -aryl, *N*-alkyl nitrones, as potential agents for the treatment of cerebral ischemia. *Bioorgan Med Chem* **2011**, *19* (2), 951-960.
89. (a) Ishar, M. P. S.; Singh, G.; Girdhar, N. K.; Singh, L., Investigations on regio- and stereoselectivities in cycloadditions involving  $\alpha$ -(3-pyridyl)-*N*-phenylnitrone: development of an efficient route to novel nicotine analogs. *J Heterocyclic Chem* **2005**, *42* (6), 1047-1054;  
 (b) Ishar, M. P. S.; Singh, G.; Kumar, K.; Singh, R., Investigations on peri-, regio- and stereoselectivities in thermal cycloadditions involving *C*-(4-oxo-4*H*[1]benzopyran-3-yl)-*N*-phenylnitrones: role of steric factors and secondary interactions in 1,3-dipolar cycloadditions. *Tetrahedron* **2000**, *56* (39), 7817-7828.
90. Silverstein, R. M.; Webster, F. X.; Kiemle, D. J., *Spectrometric identification of organic compounds*. 7th ed.; John Wiley & Sons: Hoboken, 2005.
91. Acharjee, N.; Banerji, A., DFT interpretation of 1,3-dipolar cycloaddition reaction of *C,N*-diphenyl nitron to methyl crotonate in terms of reactivity indices, interaction energy and activation parameters. *Comp Theor Chem* **2011**, *967* (1), 50-58.
92. Magnuson, E. C.; Pranata, J., Theoretical study of 1,3-dipolar cycloadditions of nitron and fulminic acid with substituted ethylenes. *J Comput Chem* **1998**, *19* (16), 1795-1804.
93. (a) Bhella, S. S.; Pannu, A. P. S.; Elango, M.; Kapoor, A.; Hundal, M. S.; Ishar, M. P. S., Investigations on synthesis of indole based constrained mimetic scaffolds through 1,3-dipolar cycloadditions of the *C*-(3-indolyl)-*N*-phenylnitrone with a variety of olefinic and allenic dipolarophiles under microwave irradiation. *Tetrahedron* **2009**, *65* (31), 5928-5935;  
 (b) Singh, S.; Ishar, M. P. S.; Singh, G.; Singh, R., Efficient, microwave-assisted intramolecular 1,3-dipolar cycloadditions of oximes and *N*-methylnitrones derived from *o*-alkenylmethoxy-acetophenones. *Can J Chem* **2005**, *83* (3), 260-265.
94. Rück-Braun, K.; Freysoldt, T. H. E.; Wierschem, F., 1,3-dipolar cycloaddition on solid supports: nitron approach towards isoxazolidines and isoxazolines and subsequent transformations. *Chem Soc Rev* **2005**, *34* (6), 507-516.
95. (a) Bădoiu, A.; Kündig, E. P., Electronic effects in 1,3-dipolar cycloaddition reactions of *N*-alkyl and *N*-benzyl nitrones with dipolarophiles. *Org Biomol Chem* **2012**, *10* (1), 114-121;  
 (b) Agirbas, H.; Guner, S.; Budak, F.; Keceli, S.; Kandemirli, F.; Shvets, N.; Kovalishyn, V.; Dimoglo, A., Synthesis and structure-antibacterial activity relationship investigation of

- isomeric 2,3,5-substituted perhydropyrrolo[3,4-*d*]isoxazole-4,6-diones. *Bioorgan Med Chem* **2007**, *15* (6), 2322-2333.
96. Agirbas, H.; Guner, S., 1,3-dipolar cycloaddition reactions of *N*-methyl-*C*-substituted-phenylnitrones with *N*-methylmaleimide. *Heterocycl Commun* **2000**, *6* (6), 557-562.
  97. (a) Bortolini, O.; Mulani, I.; De Nino, A.; Maiuolo, L.; Nardi, M.; Russo, B.; Avnet, S., Efficient synthesis of isoxazolidine-substituted bisphosphonates by 1,3-dipolar cycloaddition reactions. *Tetrahedron* **2011**, *67* (31), 5635-5641;  
(b) Bortolini, O.; De Nino, A.; Eliseo, T.; Gavioli, R.; Maiuolo, L.; Russo, B.; Sforza, F., Synthesis and biological evaluation of diastereoisomerically pure *N,O*-nucleosides. *Bioorgan Med Chem* **2010**, *18* (19), 6970-6976.
  98. Chiacchio, U.; Corsaro, A.; Lannazzo, D.; Piperno, A.; Romeo, G.; Romeo, R.; Saita, M. G.; Rescifina, A., Synthesis of methyleneisoxazolidine nucleoside analogues by microwave assisted nitrone cycloaddition. *Eur J Org Chem* **2007**, (28), 4758-4764.
  99. Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Sreedhar, P.; Murthy, C. V. S. R.; Mahesh, G.; Kondaji, G.; Nagaiah, K., Three-component coupling reactions in ionic liquids: one-pot synthesis of isoxazolidines. *J Mol Catal A-Chem* **2007**, *270* (1-2), 160-163.
  100. (a) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Arceo, E.; García, J. M.; López, R.; González, A.; Linden, A., Lewis acid catalyzed asymmetric cycloadditions of nitrones:  $\alpha$ '-hydroxy enones as efficient reaction partners. *Angew Chem Int Edit* **2005**, *44* (38), 6187-6190;  
(b) Hein, J. E.; Hultin, P. G., Recyclable supports for stereoselective 1,3-dipolar cycloadditions: application of a fluororous oxazolidinone chiral auxiliary. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16* (13), 2341-2347;  
(c) Argyropoulos, N. G.; Sarli, V. C., Synthesis of a branched chain aza-*C*-disaccharide via the cycloaddition of a chiral nitrone to an alkene, both sugar derivatives. *Tetrahedron Lett* **2004**, *45* (22), 4237-4240;  
(d) Cicchi, S.; Marradi, M.; Corsi, M.; Faggi, C.; Goti, A., Preparation of *N*-glycosylhydroxylamines and their oxidation to nitrones for the enantioselective synthesis of isoxazolidines. *Eur J Org Chem* **2003**, (21), 4152-4160;  
(e) Chiacchio, U.; Corsaro, A.; Iannazzo, D.; Piperno, A.; Procopio, A.; Rescifina, A.; Romeo, G.; Romeo, R., A stereoselective approach to isoxazolidinyl nucleosides. *Eur J Org Chem* **2001**, (10), 1893-1898.
  101. Boons, G.-J., *Carbohydrate chemistry*. Blackie Academic & Professional: London, 1998.
  102. Andrade, M. M., *Novos derivados de açúcares úteis em reacções de indução assimétrica*. Universidade Nova de Lisboa: Lisboa, 2005.

103. Lubineau, A.; Queneau, Y., Stereochemical variations in aqueous cyclo-additions using glyco-organic substrates as a consequence of chemical manipulations on the sugar moiety. *Tetrahedron* **1989**, *45* (21), 6697-6712.
104. (a) Giuliano, R. M., *Cycloaddition reactions in carbohydrate chemistry*. American Chemical Society: Washington, D.C., 1992;  
(b) Levy, D. E.; Fügedi, P., *The organic chemistry of sugars*. Taylor & Francis Group: Boca Raton, FL, 2006.
105. Singleton, J.; Hoberg, J. O., Chiro-inositols in organic synthesis. *Mini-Rev Org Chem* **2009**, *6* (1), 1-8.
106. Bliard, C.; Massiot, G.; Nazabadioko, S., Glycosylation of acids under phase-transfer conditions - partial synthesis of saponins. *Tetrahedron Lett* **1994**, *35* (33), 6107-6108.
107. Yang, Y.; Li, Y.; Yu, B., Chemoselective glycosylation of carboxylic acid with glycosyl *ortho*-hexynylbenzoates as donors. *Tetrahedron Lett* **2010**, *51* (11), 1504-1507.
108. (a) Barros, M. T.; Petrova, K. T.; Correia-da-Silva, P.; Potewar, T. M., Library of mild and economic protocols for the selective derivatization of sucrose under microwave irradiation. *Green Chem* **2011**, *13* (7), 1897-1906;  
(b) Barros, M. T.; Petrova, K. T.; Singh, R. P., Synthesis of hydrophilic and amphiphilic acryl sucrose monomers and their copolymerisation with styrene, methylmethacrylate and  $\alpha$ - and  $\beta$ -pinenes. *Int J Mol Sci* **2010**, *11* (4), 1792-1807;  
(c) Barros, M. T.; Petrova, K. T.; Singh, R. P., Synthesis and biodegradation studies of new copolymers based on sucrose derivatives and styrene. *Eur Polym J* **2010**, *46* (5), 1151-1157.
109. Demchenko, A. V., *Handbook of chemical glycosylation: advances in stereoselectivity and therapeutic relevance*. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, 2008.
110. Toshima, K.; Tatsuta, K., Recent progress in *O*-glycosylation methods and Its application to natural-products synthesis. *Chem Rev* **1993**, *93* (4), 1503-1531.
111. Furniss, B. S.; Hannaford, A. J.; Smith, P. W. G.; Tatchell, A. R., *Vogel's textbook of practical organic chemistry*. 5th ed.; Longman Scientific and Technical: London, 1989.
112. Crich, D.; Dai, Z. M.; Gastaldi, S., On the role of neighboring group participation and ortho esters in  $\beta$ -xylosylation:  $^{13}\text{C}$  NMR observation of a bridging 2-phenyl-1,3-dioxalenium ion. *J Org Chem* **1999**, *64* (14), 5224-5229.
113. Major, R. T.; Cook, E. W., Preparation and properties of xyloseen-(1,2)-tribenzoate. *J Am Chem Soc* **1936**, *58*, 2333-2334.
114. Takahashi, M.; Kuroki, Y.; Ohtsubo, K.; Taniguchi, N., Core fucose and bisecting GlcNAc, the direct modifiers of the *N*-glycan core: their functions and target proteins. *Carbohydr Res* **2009**, *344* (12), 1387-1390.

115. Dieterich, D. C., Chemical reporters for the illumination of protein and cell dynamics. *Curr Opin Biotech* **2010**, *20* (5), 623-630.
116. (a) Sawa, M.; Hsu, T. L.; Itoh, T.; Sugiyama, M.; Hanson, S. R.; Vogt, P. K.; Wong, C. H., Glycoproteomic probes for fluorescent imaging of fucosylated glycans *in vivo*. *P Natl Acad Sci USA* **2006**, *103* (33), 12371-12376;  
(b) Vogel, C.; Bergemann, C.; Ott, A. J.; Lindhorst, T. K.; Thiem, J.; Dahlhoff, W. V.; Hällgren, C.; Palcic, M. M.; Hindsgaul, O., Synthesis of carbon-backbone-elongated GDP-L-fucose derivatives as substrates for fucosyltransferase-catalysed reactions. *Liebigs Ann-Recl* **1997**, (3), 601-612.
117. Dejter-Juszynski, M.; Flowers, H. M., Synthesis of L-fucose. *Carbohydr Res* **1973**, *28* (1), 144-146.
118. (a) Brackhagen, M.; Boye, H.; Vogel, C., Synthesis of (6-<sup>2</sup>H)- and 6-deoxy-6-fluoro-L-galactose derivatives. *J Carbohydr Chem* **2001**, *20* (1), 31-43;  
(b) Kristen, H.; Vogel, C.; Wrubel, F.; Mahrwald, R.; Schick, H., Introduction of a new selective oxidation procedure into carbohydrate-chemistry - an efficient conversion of D-galactose into L-fucose. *J Carbohydr Chem* **1988**, *7* (1), 277-281;  
(c) Ott, A. J.; Brackhagen, M.; Davtyan, A.; Nolting, B.; Boye, H.; Schoknecht, A.; Vogel, C., Synthesis and application of spacer-modified L-fucose analogues. *J Carbohydr Chem* **2001**, *20* (7-8), 611-636.
119. Sarbajna, S.; Das, S. K.; Roy, N., A novel synthesis of L-fucose from D-galactose. *Carbohydr Res* **1995**, *270* (1), 93-96.
120. Maeda, T.; Nishimura, S. I., FRET-based direct and continuous monitoring of human fucosyltransferases activity: an efficient synthesis of versatile GDP-L-fucose derivatives from abundant D-galactose. *Chem-Eur J* **2008**, *14* (2), 478-487.
121. Pinto, R. C.; Andrade, M. M.; Ouairy, C.; Barros, M. T., Ethylene dithioacetals of common hexoses. In *Carbohydrate Chemistry: Proven Synthetic Methods.*; Kováč, P., Ed. Taylor & Francis Group: 2011; Vol. 1, pp 349-354.
122. (a) Crouch, R. D., Selective monodeprotection of bis-silyl ethers. *Tetrahedron* **2004**, *60* (28), 5833-5871;  
(b) Greene, T. W.; Wuts, P. G. M., *Protective groups in organic synthesis*. Wiley-Interscience: New York, 1999.
123. (a) Chevallier, O. P.; Migaud, M. E., Investigation of acetyl migrations in furanosides. *Beilstein J Org Chem* **2006**, *2* (14), 1-6;  
(b) Graziani, A.; Passacantilli, P.; Piancatelli, G.; Tani, S., A mild and efficient approach for the regioselective silyl-mediated protection-deprotection of C-4 hydroxyl group on carbohydrates. *Tetrahedron Lett* **2001**, *42* (23), 3857-3860;

- (c) Motawia, M. S.; Olsen, C. E.; Denyer, K.; Smith, A. M.; Møller, B. L., Synthesis of 4'-*O*-acetyl-maltose and  $\alpha$ -D-galactopyranosyl-(1  $\rightarrow$  4)-D-glucopyranose for biochemical studies of amylose biosynthesis. *Carbohydr Res* **2001**, *330* (3), 309-318;
- (d) Roslund, M. U.; Aitio, O.; Wärnå, J.; Maaheimo, H.; Murzin, D. Y.; Leino, R., Acyl group migration and cleavage in selectively protected  $\beta$ -D-galactopyranosides as studied by NMR spectroscopy and kinetic calculations. *J Am Chem Soc* **2008**, *130* (27), 8769-8772;
- (e) Vaino, A. R.; Szarek, W. A., A mild and efficient method for the deprotection of *tert*-butyldimethylsilyl ethers using iodine in methanol. *Chem Commun* **1996**, (20), 2351-2352;
- (f) Yuan, X. J.; Ress, D. K.; Linhardt, R. J., Synthesis of Nor-*C*-linked neuraminic acid disaccharide: a versatile precursor of *C*-analogs of oligosialic acids and gangliosides. *J Org Chem* **2007**, *72* (8), 3085-3088.
124. (a) Das, S.; Borah, R.; Devi, R. R.; Thakur, A. J., Molecular iodine in protection and deprotection chemistry. *Synlett* **2008**, (18), 2741-2762;
- (b) Saxena, I.; Deka, N.; Sarma, J. C.; Tsuboi, S., A convenient method for protection and deprotection of alcohols and phenols as alkylsilyl ethers catalyzed by iodine under microwave irradiation. *Synthetic Commun* **2003**, *33* (23), 4005-4011.
125. Barros, M. T.; Maycock, C. D.; Siñeriz, F.; Thomassigny, C., Fast galloylation of a sugar moiety: preparation of three monogalloylsucroses as references for antioxidant activity. A method for the selective deprotection of *tert*-butyldiphenylsilyl ethers. *Tetrahedron* **2000**, *56* (35), 6511-6516.
126. Barros, M. T.; Maycock, C. D.; Thomassigny, C., Bromine in methanol: an efficient reagent for the deprotection of the *tert*-butyldiphenylsilyl group. *Synlett* **2001**, (7), 1146-1148.
127. Lipshutz, B. H.; Keith, J., Selective deprotection of alkyl vs. aryl silyl ethers. *Tetrahedron Lett* **1998**, *39* (17), 2495-2498.
128. Kim, S.; Jacobo, S. M.; Chang, C. T.; Bellone, S.; Powell, W. S.; Rokach, J., Silyl group deprotection by Pd/C/H<sub>2</sub>. A facile and selective method. *Tetrahedron Lett* **2004**, *45* (9), 1973-1976.
129. (a) Hattori, K.; Sajiki, H.; Hirota, K., The undesirable lability of *tert*-butyldimethylsilyl ethers under Pd/C-catalyzed hydrogenation conditions and solution of the problem by using a Pd/C(en) catalyst. *Tetrahedron Lett* **2000**, *41* (30), 5711-5714;

- (b) Hattori, K.; Sajiki, H.; Hirota, K., Undesirable deprotection of *O*-TBDMS groups by Pd/C-catalyzed hydrogenation and chemoselective hydrogenation using a Pd/C(en) catalyst. *Tetrahedron* **2001**, *57* (11), 2109-2114.
130. (a) Ikawa, T.; Hattori, K.; Sajiki, H.; Hirota, K., Solvent-modulated Pd/C-catalyzed deprotection of silyl ethers and chemoselective hydrogenation. *Tetrahedron* **2004**, *60* (32), 6901-6911;  
(b) Sajiki, H.; Ikawa, T.; Hattori, K.; Hirota, K., A remarkable solvent effect toward the Pd/C-catalyzed cleavage of silyl ethers. *Chem Commun* **2003**, (5), 654-655.
131. Corey, E. J.; Erickson, B. W., Oxidative hydrolysis of 1,3-dithiane derivatives to carbonyl compounds using *N*-halosuccinimide reagents. *J Org Chem* **1971**, *36* (23), 3553-3560.
132. (a) Oksdath-Mansilla, G.; Peñeñory, A. B., Simple and efficient deprotection of 1,3-dithianes and 1,3-dithiolanes by copper(II) salts under solvent-free conditions. *Tetrahedron Lett* **2007**, *48* (35), 6150-6154;  
(b) Wang, E. C.; Wu, C. H.; Chien, S. C.; Chiang, W. C.; Kuo, Y. H., An efficient and chemoselective deprotection of aryl- and styrenyldithioacetals (acetals). *Tetrahedron Lett* **2007**, *48* (43), 7706-7708.
133. (a) Ganguly, N. C.; Barik, S. K., A facile mild deprotection protocol for 1,3-dithianes and 1,3-dithiolanes with 30% hydrogen peroxide and iodine catalyst in aqueous micellar system. *Synthesis-Stuttgart* **2009**, (8), 1393-1399;  
(b) Kirihara, M.; Noguchi, T.; Okajima, N.; Naito, S.; Ishizuka, Y.; Harano, A.; Tsukiji, H.; Takizawa, R., Deprotection of dithioacetals with 30% hydrogen peroxide catalyzed by tantalum(V) chloride-sodium iodide or niobium(V) chloride-sodium iodide. *Tetrahedron* **2012**, *68* (5), 1515-1520;  
(c) Madabhushi, S.; Mallu, K. K. R.; Chinthala, N.; Beeram, C. R.; Vangipuram, V. S., Efficient and chemoselective acetalization and thioacetalization of carbonyls and subsequent deprotection using InF<sub>3</sub> as a reusable catalyst. *Tetrahedron Lett* **2012**, *53* (6), 697-701;  
(d) Miyake, H.; Yuichi, N.; Sasaki, M., Oxalic acid catalyzed reaction between dithioacetals and acetals. A simple and eco-friendly method for a conversion of a dithioacetal to a carbonyl compound. *Tetrahedron Lett* **2006**, *47* (35), 6247-6250.
134. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; Perrin, D. R., *Purification of laboratory chemicals*. 2nd ed.; Pergamon: Oxford, 1980.
135. Merck, E., *Dyeing Reagents for Thin Layer and Paper Chromatography*. E Merck: Darmstadt, 1976.
136. Mortier, J.; Liard, A.; Nguyen, T. H.; Smir, A. I. D.; Vaultier, M.; Derdour, A., Evidence for the intermediacy of arylbenzylnitrenium ions in the thermal rearrangement of

- isoxazolidines derived from *C,N*-diarylnitrones and 2-morpholin-4-yl-acrylonitrile. *Chem-Eur J* **2003**, *9* (4), 1000-1007.
137. Venkatachalapathy, C.; Thirumalaikumar, M.; Muthusubramanian, S.; Pitchumani, K.; Sivasubramanian, S., A clean clay catalysed synthesis of  $\alpha,N$ -diarylnitrones. *Synthetic Commun* **1997**, *27* (23), 4041-4047.
138. Kerr, M. A.; Ganton, M. D., Magnesium iodide promoted reactions of nitrones with cyclopropanes: a synthesis of tetrahydro-1,2-oxazines. *J Org Chem* **2004**, *69* (24), 8554-8557.
139. Colonna, S.; Pironti, V.; Carrea, G.; Pasta, P.; Zambianchi, F., Oxidation of secondary amines by molecular oxygen and cyclohexanone monooxygenase. *Tetrahedron* **2004**, *60* (3), 569-575.
140. Chan, K. S.; Yeung, M. L.; Chan, W. K.; Wang, R. J.; Mak, T. C. W., Chromium and tungsten pentacarbonyl groups as reactivity and selectivity auxiliaries in [3+2] cycloaddition of alkynyl Fischer carbene complexes with *N*-alkyl nitrones. *J Org Chem* **1995**, *60* (6), 1741-1747.
141. Flitsch, S. L.; Šardžik, R.; Noble, G. T.; Weissenborn, M. J.; Martin, A.; Webb, S. J., Preparation of aminoethyl glycosides for glycoconjugation. *Beilstein J Org Chem* **2010**, *6*, 699-703.
142. Hori, M.; Nakatsubo, F., Synthesis of D-xylopyranan by the ring-opening polymerization of 3-*O*-benzyl- $\alpha$ -D-xylopyranose 1,2,4-orthopivalate. Attempts to synthesize a stereoregular polymer. *Carbohydr Res* **2001**, *332* (4), 405-414.
143. Harreus, A.; Kunz, H., Stereoselective glycosylation of steroid alcohols using 2,3,4,6-tetra-*O*-pivaloyl- $\alpha$ -D-glucopyranosyl bromide (pivalobromoglucose) and 2,3,4,6-tetra-*O*-(*o*-toluoyl)- $\alpha$ -D-glucopyranosyl Bromide. *Liebigs Ann* **1986**, (4), 717-730.
144. Fletcher, H. G.; Hudson, C. S., 1,5-anhydro-xylytol. *J Am Chem Soc* **1947**, *69* (4), 921-924.





