



**Vanessa Alexandra Rosado Sabino**

Licenciatura em Química Aplicada

## **Síntese de um metabolito de origem marinha**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Química Bioorgânica

Orientador: Doutora Luísa Ferreira, Professora auxiliar, FCT/UNL

Co-orientador: Doutora Ana Lourenço, Professora auxiliar, FCT/UNL

Presidente: Prof. Doutor António Jorge Parola

Arguente: Prof. Doutora Krasimira Markova-Petrova

Vogal: Prof. Doutora Luísa Pinto Ferreira

**24 de Setembro de 2018**



**Vanessa Alexandra Rosado Sabino**

Licenciatura em Química Aplicada

## **Síntese de um metabolito de origem marinha**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Química Bioorgânica

Orientador: Doutora Luísa Ferreira, Professora auxiliar, FCT/UNL

Co-orientador: Doutora Ana Lourenço, Professora auxiliar, FCT/UNL

**24 de Setembro de 2018**



### **Síntese de um metabolito de origem marinha**

Copyright © Vanessa Alexandra Rosado Sabino, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade Nova de Lisboa

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 objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.



## **Agradecimentos**

Em primeiro lugar quero agradecer à professora Luísa Ferreira por ter aceite ser minha orientadora, pelos conhecimentos que me transmitiu, pelo apoio que me deu. Agradeço também à minha co-orientadora, a professora Ana Lourenço, por todos os seus conhecimentos e ajuda que me prestou durante a tese.

Queria agradecer também à professora Paula Branco pelo seu auxílio e conselhos prestados durante a realização deste trabalho.

Queria dar um especial agradecimento à Doutora Patrícia Máximo, por toda a ajuda e paciência prestada, e agradecer também todos os conhecimentos transmitidos.

Não podia deixar de agradecer a todos os colegas de laboratório do 202 e 205, por toda a motivação, ensinamento e boa disposição que cada um me transmitiu ao longo do ano.

Relativamente ao serviço de RMN gostaria de agradecer à Doutora Ana Teresa Lopes pelo seu trabalho e pela simpatia que sempre demonstrou. Os espetrómetros de RMN fazem parte da “The National RMN Facility” com o apoio da Fundação para a Ciência e a Tecnologia (RECI/BBBQB/0230/2012). Agradecer também à Técnica do Laboratório de Análises REQUIMTE, Luz Fernandes pelo serviço de GC-MS.

Agradeço também a todos os amigos que me acompanharam nesta jornada, em particular, à Adriana Cruz, Ana Sequeira, Flávia Freitas, Catarina Melgão, Mónica Lopes e Gabriela Malta.

Por último, mas não menos importantes, um agradecimento especial a toda a minha família, em particular, aos meus pais, à minha irmã, e ao meu namorado, pelo apoio que deram e pela paciência que demonstraram. Foram incansáveis, obrigada.



### Resumo

(*R,Z*)-5-((*E*)-5-(furan-3-il)-2-metilpent-1-en-1-il)-3-(3-(furan-3-il)propilideno) dihidrofurano-2(3*H*)-ona, também conhecido como furanoterpeno nitenina (**1**), é um metabolito secundário isolado de diferentes tipos de esponjas, *Spongia nitens*, *Spongia agaricina* e *Erylus discophorus*.

Neste trabalho foram desenvolvidas estratégias com vista à síntese da nitenina (**1**). Para tal, recorreu-se à síntese de três fragmentos: 3-(furan-3-il)propanal (**2**), (5-(iodometil)-2-oxotetrahydrofuran-3-il)fosfonato de dietilo (**3**) e 5-(furan-3-il)pentan-2-ona (**4**) para que o seu acoplamento levasse à estrutura pretendida. Para a síntese dos compostos **2** e **4**, recorreu-se a uma via sintética a partir de 3-furancarboxaldeído (**5**) (via sintética A). Através de uma reação de Wittig seguida da redução do éster  $\alpha,\beta$ -insaturado formado, origina-se o álcool (**7**) a partir do qual se produz, posteriormente, o 3-(furan-3-il)propanal (**2**), com rendimento global de 14% ou a 5-(furan-3-il)pentan-2-ona (**4**) com rendimento global de 3%, dependendo das condições reacionais utilizadas. Para a síntese do núcleo central da nitenina (**1**), a lactona **3**, ensaiaram-se três vias sintéticas, duas enantioespecíficas e uma outra racémica. Uma das vias enantioespecíficas, a via sintética C, foi descartada devido a não ter sido possível a obtenção da lactona desejada. A via racémica foi realizada com rendimento global de 23%. A terceira via enantioespecífica, a via sintética D, onde se partiu da L-Xilose, não foi completada tendo o conceito sido demonstrado. Na junção dos fragmentos, após reações de Wittig, verificou-se que o produto final esperado, a nitenina (**1**), não se formou. Numa última tentativa de junção dos fragmentos, no último passo, em vez da utilização da 5-(furan-3-il)pentan-2-ona (**4**), utiliza-se novamente o fragmento 3-(furan-3-il)propanal (**2**) para verificar se a reação de Wittig não ocorre devido ao grupo funcional cetona do composto **4**. Mais uma vez não se verifica a formação do composto esperado, análogo da nitenina (**1**).



### Abstract

The  $(R,Z)$ -5-(( $E$ )-5-(furan-3-yl)-2-methylpent-1-en-1-yl)-3-(3-(furan-3-yl)propylidene) dihydrofuran-2( $3H$ )-one, also known as nitenin furanterpene (**1**), is a secondary metabolite isolated from different types of sponges, *Spongia nitens*, *Spongia agaricina* and *Erylus discophorus*.

In this paper strategies were developed to achieve the nitenin (**1**) synthesis. For such, were synthesized three fragments: 3-(furan-3-yl)propanal (**2**), 3-(diethylphosphoryl)-5-(iodomethyl)dihydrofuran-2( $3H$ )-one (**3**) and 5-(furan-3-yl)pentan-2-one (**4**) so the final connection of each fragment lead to the intended structure. For the synthesis of compounds **2** and **4**, there was used a synthetic route from the compound 3-furancarboxaldehyde (**5**) (synthetic route A). Through a Wittig reaction follow by a reduction of an  $\alpha,\beta$  unsaturated ester that was formed, was created an alcohol (**7**) from which it was produced 3-(furan-3-yl)propanal (**2**) with a yield of 14%, or 5-(furan-3-yl)pentan-2-one (**4**) with a global yield of 3%, depending on the used reaction conditions. To the synthesis of nitenin (**1**) central nuclei, lactone **3**, there were used three types of synthesis routes, two enantiospecific and another one racemic. One of the enantiospecific synthesis was discarded due to the absence formation of the lactone wanted. The racemic synthesis was accomplished with a global yield of 23%. The third enantiospecific synthesis, synthetic route D, from the compound L-Xylose, was not completed but the concept was demonstrated. The junction of fragments after Wittig reactions showed that the final product expected, nitenin (**1**), was not formed. The last attempt to join the fragments, in the final step was used 3-(furan-3-yl)propanal (**2**), instead of 5-(furan-3-yl)pentan-2-one (**4**), to confirm that Wittig reaction does not occur due the functional group ketone of the compound **4**. But once again, the nitenin analogue (**32**), was not formed.

| Síntese de um metabolito de origem marinha

## Abreviaturas

	<b>Descrição</b>
$\delta$	Desvio químico
$\nu$	Número de onda (cm <sup>-1</sup> )
<sup>13</sup> C-RMN	Ressonância magnética nuclear de carbono
CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Na	Acetato de Sódio
<sup>1</sup> H-RMN	Ressonância magnética nuclear de próton
<i>d</i>	duplete
DCM	Diclorometano
DHP	Dihidropirano
DNP	2,4-Dinitrofenilhidrazina
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
<i>dd</i>	Dupleto de dupletos
DIBAL	Hidreto de di-isobutilalumínio
<i>eq</i>	Equivalente molar
GC	Cromatografia Gasosa
IE	Impacto Electrónico
IV	Infra-vermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento
LDA	di-isopropilamida de lítio
<i>m</i>	Multiplete
<i>m/z</i>	Razão massa/carga
RMN	Ressonância magnética nuclear
MS	Espectrometria de massa
PA	Pró-análise
PCC	clorocromato de piridínio
<i>ppm</i>	Partes por milhão
PPTS	p-toluenossulfonato de piridina
<i>q</i>	Quarteto
<i>qt</i>	Quintupleto
<i>s</i>	Singuleto
Sol. sat.	Solução saturada
TLC	Cromatografia de camada fina
<i>t</i>	Triplete
TBDPSCI	tert-butil(cloro)difenilsilano
TPAP	per-rutenato de tetrapropilamónio



## Índice

Resumo .....	vii
Abstract .....	ix
Abreviaturas.....	xi
Índice de figuras .....	xvii
Índice de tabelas .....	xxiii
1. Introdução .....	1
1.2 Esponjas marinhas e os seus metabolitos activos .....	2
1.3 Nitenina (1).....	4
1.3.1 Análise Retrossintética.....	4
1.4 Síntese Assimétrica .....	5
1.5.1 Reações de Wittig.....	6
1.5.1.1 Reação de Michaelis-Arbuzov.....	7
1.6 Interconversões de grupos funcionais .....	7
1.6.1 Oxidação .....	7
1.6.1.1 Clorocromato de piridínio (PCC) .....	9
1.7 Redução .....	10
1.7.1.1 LiAlH <sub>4</sub> .....	12
1.7.1.2 Hidrogenação Catalítica.....	12
1.8 Reação de Appel.....	13
1.9 Adição de organometálicos .....	13
2. Discussão de Resultados .....	15
2.1 Estratégia de síntese .....	15
2.2 Via Sintética A.....	19
2.2.1 Formação de ( <i>E</i> )-3-(furan-3-il)acrilato de metilo (6) a partir de 3-furancarboxaldeído (5) <sup>[27]</sup> .....	19
2.2.3 Formação do composto do 3-(3-iodopropil)furano a partir do 3-(furan-3-il)propan-1-ol <sup>[27]</sup> .....	23
2.2.4 Formação de 4-(furan-3-il)butanonitrilo a partir de 3-(3-iodopropil)furano <sup>[27]</sup> 24	24
2.2.5 Formação de 5-(furan-3-il)pentan-2-ona a partir de 4-(furan-3-il)butanonitrilo <sup>[27]</sup> .....	25
2.2.6 Formação de 3-(furan-3-il)propanal a partir de 3-(furan-3-il)propan-1-ol ....	27
2.3 Via Sintética B.....	29
2.3.1 Formação de 2-(dietoxifosforil)pent-4-enoato de etilo a partir de acetato 2-(dietoxifosforil) de etilo <sup>[30]</sup> .....	29
2.3.2 Hidrólise de 2-(dietoxifosforil)pent-4-enoato de etilo com formação do ácido 2-(diethoxifosforil)pent-4-enóico.....	30

2.3.3	Formação de (5-(iodometil)-2-oxotetrahidrofuran-3-il)fosfonato de dietilo por iodolactonização do ácido 2-(dietoxifosforil)pent-4-enóico .....	32
2.4	Via Sintética C.....	34
2.4.1	Formação (5R)-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona através de (2R)-(ácido carboxílico) 5-oxotetrahidrofurano <sup>[29]</sup> .....	34
2.4.2	Formação de (R)-5-((( <i>tert</i> -butildifenilsilil)oxi)metil)dihidrofuran-2(3H)-ona a partir de (R)-5-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona <sup>[43]</sup> .....	36
2.4.3	Inserção de um grupo de saída na posição $\alpha$ - carbonilo no composto (R)-5-((( <i>tert</i> -butildifenilsilil)oxi)metil)dihidrofuran-2(3H)-ona .....	38
2.5	Via Sintética D.....	39
2.5.1	Formação da (5S)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona a partir da (L)-(-)-xilose <sup>[31]</sup> .....	39
2.5.2	Formação de (2S)-2-(acetoximetil)-5-oxotetrahidrofuran-3,4-diil diacetato a partir da (5S)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona <sup>[31]</sup> .....	41
2.5.3	Hidrogenação do composto (2S)-2-(acetoximetil)-5-oxotetrahidrofuran-3,4-diil diacetato <sup>[31]</sup> .....	43
2.5.4	Hidrólise do ((2R)-4-acetoxi-5-oxotetrahidrofuran-2-il)metil acetato a (5R)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona .....	44
2.5.5	Formação do composto (5R)-5-(hidroximetil)-3-iododihidrofuran-2(3H)-ona a partir de (5R)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona <sup>[27]</sup> .....	45
2.5.6	Proteção do álcool (5R)-5-(hidroximetil)-3-iododihidrofuran-2(3H)-ona com 3,4- Dihidropirano <sup>[47]</sup> .....	46
2.6.1	Reação de Wittig com o composto (5-(iodometil)-2-oxotetrahidrofuran-3-il)fosfonato de dietilo e 4-(furan-3-il)butanal .....	48
2.6.2	Inserção do reagente de Wittig .....	49
2.6.2.1	Formação de (E/Z)-((4-(3-(furan-3-il) propilideno)-5-oxotetrahidrofuran-2-il)metil)fosfonato de dietilo <sup>[48]</sup> .....	49
2.6.3	Formação de nitenina através da 5-(furan-3-il)pentan-2-ona.....	53
2.6.3.1	Com o (E)-((4-(3-(furan-3-il) propilideno)-5-oxotetrahidrofuran-2-il)metil)fosfonato de dietileno .....	53
2.6.3.2	(E/Z) -((4-(3-(furan-3-il)propilideno)-5-oxotetrahidrofuran-2-il)metil)trifenilfosfónio .....	55
2.6.4.1	Através de 3-(furan-3-il)propanal e (E/Z) -((4-(3-(furan-3-il)propilideno)-5-oxotetrahidrofuran-2-il)metil)trifenilfosfónio <sup>[49]</sup> .....	55
2.7	Conclusões .....	57
3.	Parte Experimental .....	59
3.1	Preâmbulo .....	59
3.2	Via sintética A .....	60
3.2.1	Formação de (E)-3-(furan-3-il)acrilato de metilo a partir de 3-furan-carboxaldeído <sup>[27]</sup> .....	60
3.2.2	Formação de 3-(furan-3-il)propan-1-ol a partir de (E)-3-(furan-3-il)acrilato de metilo <sup>[27]</sup> .....	60

3.2.3	Formação do composto 3-(3-iodopropil)furano através do 3-(furan-3-il)propan-1-ol <sup>[27]</sup> .....	61
3.2.4	Formação de 4-(furan-3-il)butanonitrilo a partir 3-(3-iodopropil)furano <sup>[27]</sup> .....	61
3.2.5	Formação de 5-(furan-3-il)pentan-2-ona a partir de 4-(furan-3-il)butanonitrilo <sup>[27]</sup> .....	62
3.2.6	Formação de 3-(furan-3-il)propanal através de 3-(furan-3-il)propan-1-ol....	62
3.3	Via Sintética B.....	63
3.3.1	Formação de 2-(dietoxifosforil)pent-4-enoato de etilo a partir de acetato 2-(dietoxifosforil) de etilo <sup>[30]</sup> .....	63
3.3.2	Formação de 2-(dietoxifosforil)pent-4-enoato de etilo a partir de ácido 2-(diethoxifosforil)pent-4-enóico .....	64
3.3.3	Formação de (5-(iodometil)-2-oxotetrahidrofuran-3-il)fosfonato de dietilo a partir de ácido 2-(diethoxifosforil)pent-4-enoico .....	65
3.4	Via sintética C .....	65
3.4.1	Formação 5-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona a partir de 2-(ácido carboxílico) 5-oxotetrahidrofurano <sup>[29]</sup> .....	65
3.4.2	Formação de 5-((( <i>tert</i> -butildifenilsilil)oxi)metil)dihidrofuran-2(3H)-ona a partir de 5-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona <sup>[43]</sup> .....	66
3.4.3	Inserção de um grupo de saída na posição $\alpha$ - carbonilo no composto 5-((( <i>tert</i> -butildifenilsilil)oxi)metil)dihidrofuran-2(3H)-ona .....	66
3.5	Via enantiomérica D .....	68
3.5.1	Formação de (5S)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona a partir da (L)-(-)-xilose <sup>[31]</sup> .....	68
3.5.2	Formação de (2S)-2-(acetoximetil)-5-oxotetrahidrofuran-3,4-diil diacetato a partir de (5S)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona <sup>[31]</sup> .....	68
3.5.3	Hidrogenação do composto (2S)-2-(acetoximetil)-5-oxotetrahidrofuran-3,4-diil diacetato <sup>[31]</sup> .....	69
3.5.2	Formação do composto (5R)-5-(hidroximetil)-3-iododihidrofuran-2(3H)-ona através (5R)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona <sup>[27]</sup> .....	70
3.5.3	Proteção do álcool (5R)-5-(hidroximetil)-3-iododihidrofuran-2(3H)-ona com 3,4- Dihidropirano <sup>[47]</sup> .....	70
3.6	Preparação da via Sintética E .....	71
3.6.1	Reação Wittig com (5-(iodometil)-2-oxotetrahidrofuran-3-il)fosfonato dietilo e 4-(furan-3-il)butanal.....	71
3.6.2	Inserção do reagente de Wittig .....	72
3.6.2.1	Formação de (E/Z)-((4-(3-(furan-3-il) propilideno)-5-oxotetrahidrofuran-2-il)metil)fosfonato de dietilo <sup>[48]</sup> .....	72
3.6.2.2	Formação de (E/Z)-((4-(3-(furan-3-il)propilideno)-5-oxotetrahidrofuran-2-il)metil)trifenilfosfónio e (E/Z)-3-(3-(furan-3-il)propilideno)-5-((trifenil-I5-fosfanilideno)metil)dihidrofuran-2(3H)-ona .....	72
3.6.3	Síntese da Nitenina .....	73

3.6.3.1	Formação de nitenina a partir de 5-(furan-3-il)pentan-2-ona e (E/Z)-((4-(3-(furan-3-il)propilideno)-5-oxotetrahidrofuran-2-il)metil)fosfonato de dietilo ...	73
3.6.3.2	Formação de nitenina a partir de 5-(furan-3-il)pentan-2-ona e (E/Z)-((4-(3-(furan-3-il)propilideno)-5-oxotetrahidrofuran-2-il)metil)trifenilfosfónio .....	74
5.	Anexos .....	79
5.1	Via Sintética A.....	79
5.1.1	(E)-3-(furan-3-il)acrilato de metilo (6) .....	79
5.1.2	3-(furan-3-il)propan-1-ol (7) .....	81
5.1.3	3-(3-iodopropil)furano (8).....	84
5.1.4	4-(furan-3-il)butanonitrilo (9) .....	86
5.1.5	5-(furan-3-il)pentan-2-ona (4) .....	88
5.1.6	3-(furan-3-il)propanal (2).....	91
5.2	Via Sintética B.....	93
5.2.1	2-(dietoxifosforil)pent-4-enoato de etilo (17) .....	93
5.2.2	Ácido 2-(diethoxifosforil)pent-4-enóico (18).....	95
5.2.3	(5-(iodometil)-2-oxotetrahidrofuran-3-il)fosfonato de dietilo (3).....	98
5.3	Via Sintética C.....	99
5.3.2	(R)-5-(((tert-butildifenilsilil)oxi)metil)dihidrofuran-2(3H)-ona (12) .....	102
5.4	Via Sintética D.....	104
5.4.1	(5S)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona (20) .....	104
5.4.2	(2S)-2-(acetoximetil)-5-oxotetrahidrofuran-3,4-diil diacetato (21) .....	106
5.4.3	((2R)-4-acetoxi-5-oxotetrahidrofuran-2-il)metil acetato (22).....	109
5.4.4	(5R)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona (23) .....	111
5.4.5	(5R)-5-(hidroximetil)-3-iododihidrofuran-2(3H)-ona (24).....	113
5.4.6	(5R)-3-iodo-5-(((tetrahydro-2h-piran-2-il)oxi)metil)dihidrofuran-2(3H)-ona (25)	116
5.5	Via Sintética E.....	117
5.5.1	(E)-3-(3-(furan-3-il)propilideno)-5-(iodometil)dihidrofuran-2(3H)-ona (28). 117	
5.5.2	(E)-((4-(3-(furan-3-il)propilideno)-5-oxotetrahidrofuran-2-il)metil)fosfonato de dietilo (29) .....	120
5.5.3	(E/Z)-((4-(3-(furan-3-il)propilideno)-5-oxotetrahidrofuran-2-il)metil)trifenilfosfónio (30) .....	121
5.6	Via Sintética F .....	123
5.6.1	7-(furan-3-il)-2,4-bis(furan-3-ilmetil)-3,5-dihidroxiheptanal .....	123
5.7	Nitenina (1).....	124

## **Índice de Figuras**

<i>Figura 1.1 Estrutura Química da Salicina</i> .....	1
<i>Figura 1.2 Síntese da Aspirina</i> <sup>[3]</sup> .....	1
<i>Figura 1.3 Estruturas Dos Nucleosídeos, Espongotimidina (A) E Espongouridina (B), E Os Seus Derivados, Ara-A (C) E Ara-C (D)</i> .....	2
<i>Figura 1.4 Exemplos de metabolitos secundários biologicamente ativos provenientes de esponjas marinhas</i> .....	3
<i>Figura 1.5 Estrutura Química da Nitenina (1)</i> .....	4
<i>Figura 1.6 Retrossíntese a Nitenina (1) proposta</i> .....	5
<i>Figura 1.8 Reações de Wittig e o seu mecanismo</i> .....	6
<i>Figura 1.9 Reação de Michaelis-Arbuzov</i> .....	7
<i>Figura 1.10 Clorocromato de Piridínio (PCC) e o seu mecanismo de ação</i> .....	9
<i>Figura 1.11 Periodinano Dess Martin e o seu mecanismo</i> .....	10
<i>Figura 1.12 Mecanismo de ação do LiAlH<sub>4</sub></i> .....	12
<i>Figura 1.13 Mecanismo da Hidrogenação Catalítica</i> .....	12
<i>Figura 1.14 Reação de Appel e o seu Mecanismo</i> .....	13
<i>Figura 1.15 Mecanismo de ação do MeLi</i> .....	13
<i>Figura 1.16 Mecanismo de proteção com TBSPSCI</i> <sup>[20]</sup> .....	14
<i>Figura 1.17 Mecanismo de proteção do DHP</i> .....	14
<i>Figura 2.1 Nitenina (1) e os seus fragmentos</i> .....	15
<i>Figura 2.2 Via Sintética A para formação dos fragmentos 2 e 4.</i> .....	15
<i>Figura 2.3 Via Sintética C</i> .....	16
<i>Figura 2.4 Via Sintética B</i> .....	16
<i>Figura 2.5 Via Sintética D</i> .....	17
<i>Figura 2.6 Via Sintética E</i> .....	18
<i>Figura 2.7 Via Sintética F</i> .....	19
<i>Figura 2.8 Formação do composto (E)-3-(furan-3-il)acrilato de metilo (6)</i> .....	19
<i>Figura 2.9 Mecanismo de formação de (E)-3-(furan-3-il)acrilato de metilo (6)</i> .....	20
<i>Figura 2.10 Formação do composto 3-(furan-3-il)propan-1-ol (7)</i> .....	21
<i>Figura 2.11 Mecanismo de ação do LiAlH<sub>4</sub> na formação do 3-(furan-3-il)propan-1-ol (7)</i> .....	22
<i>Figura 2.12 Fragmentação do 3-(furan-3-il)propan-1-ol (6)</i> .....	22
<i>Figura 2.13 Formação do composto 3-(3-iodopropil)furano (8)</i> .....	23
<i>Figura 2.14 Mecanismo da formação do 3-(3-iodopropil)furano (8)</i> .....	24
<i>Figura 2.15 Formação 4-(furan-3-il)butanonitrilo (9)</i> .....	24
<i>Figura 2.16 Mecanismo de formação do 4-(furan-3-il)butanonitrilo (9)</i> .....	24
<i>Figura 2.17 Fragmentação do composto 9</i> .....	25
<i>Figura 2.18 Formação do fragmento 4, 5-(furan-3-il)pentan-2-ona</i> .....	25
<i>Figura 2.19 Mecanismo de formação 5-(furan-3-il)pentan-2-ona (4)</i> .....	26
<i>Figura 2.20 Fragmentação da 5-(furan-3-il)pentan-2-ona (4)</i> .....	27
<i>Figura 2.21 Formação de 3-(furan-3-il)propanal (2)</i> .....	27
<i>Figura 2.22 Fragmentação de 3-(furan-3-il)propanal (2)</i> .....	28
<i>Figura 2.23 Formação de 2-(dietoxifosforil)pent-4-enoato de etilo (17)</i> .....	29
<i>Figura 2.24 Mecanismo de formação 2-(dietoxifosforil)pent-4-enoato de etilo (17)</i> .....	29
<i>Figura 2.25 Fragmentação do composto 17</i> .....	30
<i>Figura 2.26 Formação do ácido 2-(diethoxifosforil)pent-4-enóico</i> .....	30
<i>Figura 2.27 Mecanismo geral da hidrólise 2-(dietoxifosforil)pent-4-enoato de etilo</i> .....	31
<i>Figura 2.28 Fragmentação do composto 2-(dietoxifosforil)pent-4-enoato de etilo (17)</i> .....	32
<i>Figura 2.29 Formação de (5-(iodometil)-2-oxotetrahydrofuran-3-il)fosfonato de dietilo</i> .....	32

Figura 2.30 Mecanismo de formação do composto 3.....	33
Figura 2.31 Diastereoisómeros do ácido 2-(dietoxifosforil)pent-4-enóico .....	33
Figura 2.32 Fragmentação do ácido 2-(dietoxifosforil)pent-4-enóico .....	34
Figura 2.33 Formação do (2R)-(ácido carboxílico) 5-oxotetrahidrofurano.....	34
Figura 2.34 Mecanismo de ação do BH <sub>3</sub> no composto 11.....	35
Figura 2.35 Fragmentação do composto 11 .....	36
Figura 2.36 Proteção do (R)-5-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona .....	36
Figura 2.37 Mecanismo de Proteção da (R)-5-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona .....	36
Figura 2.38 Fragmentação do composto 12 .....	37
Figura 2.39 Inserção de um grupo de saída na posição α- carbonilo no composto 13.....	38
Figura 2.40 Mecanismos de formação do composto 13a.....	38
Figura 2.41 Mecanismo de formação do composto 13b.....	39
Figura 2.42 Formação da (5S)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona .....	39
Figura 2.43 Mecanismo de formação da (5S)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona.....	40
Figura 2.44 Diastereoisómeros possíveis da (5S)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona .....	40
Figura 2.45 Formação de (2S)-2-(acetoximetil)-5-oxotetrahidrofuran-3,4-diil diacetato.....	41
Figura 2.46 Mecanismo de formação de (2S)-2-(acetoximetil)-5-oxotetrahidrofuran-3,4-diil diacetato .....	41
Figura 2.47 Fragmentação de (2S)-2-(acetoximetil)-5-oxotetrahidrofuran-3,4-diil diacetato.....	42
Figura 2.48 Hidrogenação do (2S)-2-(acetoximetil)-5-oxotetrahidrofuran-3,4-diil diacetato.....	43
Figura 2.49 Mecanismo da hidrogenação do composto (2S)-2-(acetoximetil)-5-oxotetrahidrofuran-3,4-diil diacetato.....	43
Figura 2.50 Mecanismo do composto 22 .....	44
Figura 2.51 Formação da (5R)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona .....	44
Figura 2.52 Diastereoisómeros do composto (5R)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona.....	45
Figura 2.53 Formação do composto (5R)-5-(hidroximetil)-3-iododihidrofuran-2(3H)-ona .....	45
Figura 2.54 Fragmentação do composto 24 .....	46
Figura 2.55 Proteção do composto 24 .....	46
Figura 2.56 Mecanismos de proteção do álcool com DHP .....	47
Figura 2.57 Fragmentação do composto 25 .....	47
Figura 2.58 Junção dos fragmentos 2 e 3.....	48
Figura 2.59 Fragmentação do composto 28 .....	49
Figura 2.60 Formação do composto 29 através do trietilfosfite .....	49
Figura 2.61 Mecanismo do composto 29.....	50
Figura 2.62 Fragmentação do composto 29 .....	51
Figura 2.63 Formação do composto 30 e 31 .....	51
Figura 2.64 Mecanismo de formação do composto 30 e 31 .....	52
Figura 2.65 Formação da Nitenina (1) .....	53
Figura 2.66 Mecanismo de formação da Nitenina (1) .....	53
Figura 2.67 Comparação de espectros de <sup>1</sup> H RMN dos Materiais de partida e da amostra reacional obtida .....	54
Figura 2.68 Formação da Nitenina (1) .....	55
Figura 2.69 Formação análogo da nitenina (32).....	55
Figura 2.70 Mecanismo da condensação aldólica <sup>[20]</sup> .....	56
Figura 2.71 Fragmentação do composto proposto de MM 356g/mol .....	57
Figura 2.72 Fragmentação do composto proposto de MM 372 g/mol .....	57
Figura 3.1 (E)-3-(furan-3-il)acrilato de metilo .....	60

Figura 3.2 3-(furan-3-il)propan-1-ol.....	60
Figura 3.3 3-(3-iodopropil)furano.....	61
Figura 3.4 4-(furan-3-il)butanonitrilo.....	61
Figura 3.5 5-(furan-3-il)pentan-2-ona.....	62
Figura 3.6 3-(furan-3-il)propanal.....	62
Figura 3.7 2-(dietoxifosforil)pent-4-enoato de etilo.....	63
Figura 3.8 2-(dietoxifosforil)pent-4-enoato de etilo.....	64
Figura 3.9 5-(iodometil)-2-oxotetrahidrofuran-3-il)fosfonato de dietilo.....	65
Figura 3.10 5-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona.....	65
Figura 3.11 5-(((tert-butildifenilsilil)oxi)metil)dihidrofuran-2(3H)-ona.....	66
Figura 3.12 Composto 13a e 13b.....	66
Figura 3.13 (5S)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona.....	68
Figura 3.14 (2S)-2-(acetoximetil)-5-oxotetrahidrofuran-3,4-diil diacetato.....	68
Figura 3.15 ((2R)-4-acetoxi-5-oxotetrahidrofuran-2-il)metil acetato.....	69
Figura 3.16 (5R)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona.....	69
Figura 3.17 (5R)-5-(hidroximetil)-3-iododihidrofuran-2(3H)-ona.....	70
Figura 3.18 (5R)-3-iodo-5-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)dihidrofuran-2(3H)-ona.....	70
Figura 3.19 (E)-3-(3-(furan-3-il)propilideno)-5-(iodometil)dihidrofuran-2(3H)-ona.....	71
Figura 3.20 (E/Z)-((4-(3-(furan-3-il) propilideno)-5-oxotetrahidrofuran-2-il)metil)fosfonato de dietilo.....	72
Figura 3.21 (E/Z) -((4-(3-(furan-3-il)propilideno)-5-oxotetrahidrofuran-2-il)metil)trifenilfosfónio (30) e (E/Z)-3-(3-(furan-3-il)propilideno)-5-((trifenil-15-fosfanilideno)metil)dihidrofuran-2(3H)-ona (31).....	72
Figura 3.22 Nitenina (1).....	73
Figura 3.23 Nitenina (1).....	74
Figura 3.24 (R,E/Z)-5-((E/Z)-4-(furan-3-il)but-1-en-1-il)-3-(3-(furan-3-il)propilideno)dihidrofuran-2(3H)-ona.....	74
Figura 5.1 Espectro Infravermelho do composto (E)-3-(furan-3-il)acrilato de metilo.....	79
Figura 5.2 Espectro de <sup>1</sup> H RMN do composto (E)-3-(furan-3-il)acrilato de metilo.....	79
Figura 5.3 Espectro de <sup>13</sup> C RMN do composto (E)-3-(furan-3-il)acrilato de metilo.....	80
Figura 5.4 DEPT do composto (E)-3-(furan-3-il)acrilato de metilo.....	80
Figura 5.5 Espectro de massa por IE do composto (E)-3-(furan-3-il)acrilato de metilo.....	81
Figura 5.6 Espectro Infravermelho do composto 3-(furan-3-il)propan-1-ol.....	81
Figura 5.7 Espectro de <sup>1</sup> H RMN do composto 3-(furan-3-il)propan-1-ol.....	82
Figura 5.8 Espectro de <sup>13</sup> C do composto 3-(furan-3-il)propan-1-ol.....	82
Figura 5.9 DEPT do composto 3-(furan-3-il)propan-1-ol.....	83
Figura 5.10 Espectro de massa por IE do composto 3-(furan-3-il)propan-1-ol.....	83
Figura 5.11 Espectro Infravermelho do composto 3-(3-iodopropil)furano.....	84
Figura 5.12 Espectro <sup>1</sup> H RMN do composto 3-(3-iodopropil)furano.....	84
Figura 5.13 Espectro <sup>13</sup> C RMN do composto 3-(3-iodopropil)furano.....	85
Figura 5.14 DEPT do composto 3-(3-iodopropil)furano.....	85
Figura 5.15 Espectro de Massa por IE do composto 3-(3-iodopropil)furano.....	86
Figura 5.16 Espectro Infravermelho do composto 4-(furan-3-il)butanonitrilo.....	86
Figura 5.17 Espectro de <sup>13</sup> H RMN do composto 4-(furan-3-il)butanonitrilo.....	87
Figura 5.18 Espectro de <sup>13</sup> C RMN do composto 4-(furan-3-il)butanonitrilo.....	87
Figura 5.19 DEPT do composto 4-(furan-3-il)butanonitrilo.....	88
Figura 5.20 Espectro Infravermelho do composto 5-(furan-3-il)pentan-2-ona.....	88
Figura 5.21 Espectro <sup>1</sup> H RMN do composto 5-(furan-3-il)pentan-2-ona.....	89
Figura 5.22 Espectro <sup>13</sup> C RMN do composto 5-(furan-3-il)pentan-2-ona.....	89
Figura 5.23 DEPT do composto 5-(furan-3-il)pentan-2-ona.....	90

Figura 5.24 Espectro de massa por IE do composto 5-(furan-3-il)pentan-2-ona .....	90
Figura 5.25 Espectro Infravermelho do composto 3-(furan-3-il)propanal .....	91
Figura 5.26 Espectro de <sup>1</sup> H RMN do composto 3-(furan-3-il)propanal .....	91
Figura 5.27 Espectro de <sup>13</sup> C RMN do composto 3-(furan-3-il)propanal .....	92
Figura 5.28 Espectro de massa por IE do composto 3-(furan-3-il)propanal .....	92
Figura 5.29 Espectro de Infravermelho do composto 2-(dietoxifosforil)pent-4-enoato de etilo ..	93
Figura 5.30 Espectro <sup>1</sup> H RMN do composto 2-(dietoxifosforil)pent-4-enoato de etilo .....	93
Figura 5.31 Espectro de <sup>13</sup> C do composto 2-(dietoxifosforil)pent-4-enoato de etilo .....	94
Figura 5.32 DEPT composto 2-(dietoxifosforil)pent-4-enoato de etilo .....	94
Figura 5.33 Espectro de massa por IE do composto 2-(dietoxifosforil)pent-4-enoato de etilo ...	95
Figura 5.34 Espectro de Infravermelho do composto ácido 2-(diethoxifosforil)pent-4-enóico ...	95
Figura 5.35 Espectro de <sup>1</sup> H RMN do composto ácido 2-(diethoxifosforil)pent-4-enóico .....	96
Figura 5.36 Espectro de <sup>13</sup> C RMN do composto ácido 2-(diethoxifosforil)pent-4-enóico .....	96
Figura 5.37 DEPT do composto ácido 2-(diethoxifosforil)pent-4-enóico .....	97
Figura 5.38 Espectro de massa por IE do composto ácido 2-(diethoxifosforil)pent-4-enóico ....	97
Figura 5.39 Espectro de Infravermelho do composto (5-(iodometil)-2-oxotetrahidrofuran-3-il)fosfonato de dietilo .....	98
Figura 5.40 Espectro de <sup>1</sup> H RMN do composto (5-(iodometil)-2-oxotetrahidrofuran-3-il)fosfonato de dietilo .....	98
Figura 5.41 Espectro de massa por IE do composto (5-(iodometil)-2-oxotetrahidrofuran-3-il)fosfonato de dietilo .....	99
Figura 5.42 Espectro de Infravermelho do composto (5R)-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona .....	99
Figura 5.43 Espectro de <sup>1</sup> H RMN do composto (5R)-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona .....	100
Figura 5.44 Espectro de <sup>13</sup> C RMN do composto (5R)-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona ....	100
Figura 5.45 DEPT do composto (5R)-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona .....	101
Figura 5.46 Espectro de massa por IE do composto (5R)-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona .....	101
Figura 5.47 Espectro de Infravermelho do composto (R)-5-(((tert-butildifenilsilil)oxi)metil)dihidrofuran-2(3H)-ona .....	102
Figura 5.48 Espectro de <sup>1</sup> H RMN do composto (R)-5-(((tert-butildifenilsilil)oxi)metil)dihidrofuran-2(3H)-ona .....	102
Figura 5.49 Espectro de <sup>13</sup> C RMN do composto (R)-5-(((tert-butildifenilsilil)oxi)metil)dihidrofuran-2(3H)-ona .....	103
Figura 5.50 DEPT do composto (R)-5-(((tert-butildifenilsilil)oxi)metil)dihidrofuran-2(3H)-ona ..	103
Figura 5.51 Espectro de massa por IE do composto (R)-5-(((tert-butildifenilsilil)oxi)metil)dihidrofuran-2(3H)-ona .....	104
Figura 5.52 Espectro de Infravermelho do composto (5S)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona .....	104
Figura 5.53 Espectro de <sup>1</sup> H RMN do composto (5S)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona .....	105
Figura 5.54 Espectro de <sup>13</sup> C RMN do composto (5S)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona .....	105
Figura 5.55 DEPT do composto (5S)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona .....	106
Figura 5.56 Espectro de Infravermelho do composto (2S)-2-(acetoximetil)-5-oxotetrahidrofuran-3,4-diil diacetato .....	106
Figura 5.57 Espectro de <sup>1</sup> H RMN do composto (2S)-2-(acetoximetil)-5-oxotetrahidrofuran-3,4-diil diacetato.....	107
Figura 5.58 Espectro de <sup>13</sup> C de RMN do composto (2S)-2-(acetoximetil)-5-oxotetrahidrofuran-3,4-diil diacetato .....	107

Figura 5.59 DEPT do composto (2S)-2-(acetoximetil)-5-oxotetrahidrofuran-3,4-diil diacetato.	108
Figura 5.60 Espectro de massa por IE do composto (2S)-2-(acetoximetil)-5-oxotetrahidrofuran-3,4-diil diacetato	108
Figura 5.61 Espectro de Infravermelho do composto ((2R)-4-acetoxi-5-oxotetrahidrofuran-2-il)metil acetato	109
Figura 5.62 Espectro de <sup>1</sup> H do RMN do composto ((2R)-4-acetoxi-5-oxotetrahidrofuran-2-il)metil acetato	109
Figura 5.63 Espectro de <sup>13</sup> C RMN do composto ((2R)-4-acetoxi-5-oxotetrahidrofuran-2-il)metil acetato	110
Figura 5.64 DEPT do composto ((2R)-4-acetoxi-5-oxotetrahidrofuran-2-il)metil acetato	110
Figura 5.65 Espectro de massa por IE do composto ((2R)-4-acetoxi-5-oxotetrahidrofuran-2-il)metil acetato	111
Figura 5.66 Espectro de Infravermelho do composto (5R)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona	111
Figura 5.67 Espectro de <sup>1</sup> H RMN do composto (5R)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona	112
Figura 5.68 Espectro de <sup>13</sup> C RMN do composto (5R)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona	112
Figura 5.69 DEPT do composto (5R)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona	113
Figura 5.70 Espectro de Infravermelho do composto (5R)-5-(hidroximetil)-3-iododihidrofuran-2(3H)-ona	113
Figura 5.71 Espectro de <sup>1</sup> H RMN do composto (5R)-5-(hidroximetil)-3-iododihidrofuran-2(3H)-ona	114
Figura 5.72 Espectro de <sup>13</sup> C RMN do composto (5R)-5-(hidroximetil)-3-iododihidrofuran-2(3H)-ona	114
Figura 5.73 DEPT do composto (5R)-5-(hidroximetil)-3-iododihidrofuran-2(3H)-ona	115
Figura 5.74 Espectro de massa por IE do composto (5R)-5-(hidroximetil)-3-iododihidrofuran-2(3H)-ona	115
Figura 5.75 Espectro de <sup>1</sup> H RMN do composto (5R)-3-iodo-5-(((tetrahydro-2h-piran-2-il)oxi)metil)dihidrofuran-2(3H)-ona	116
Figura 5.76 Espectro de <sup>13</sup> C RMN do composto (5R)-3-iodo-5-(((tetrahydro-2h-piran-2-il)oxi)metil)dihidrofuran-2(3H)-ona	116
Figura 5.77 Espectro de massa por IE do composto (5R)-3-iodo-5-(((tetrahydro-2h-piran-2-il)oxi)metil)dihidrofuran-2(3H)-ona	117
Figura 5.78 Espectro de Infravermelho do composto (E)-3-(3-(furan-3-il)propilideno)-5-(iodometil)dihidrofuran-2(3H)-ona	117
Figura 5.79 Espectro de <sup>1</sup> H RMN do composto (E)-3-(3-(furan-3-il)propilideno)-5-(iodometil)dihidrofuran-2(3H)-ona	118
Figura 5.80 Espectro de <sup>13</sup> C RMN do composto (E)-3-(3-(furan-3-il)propilideno)-5-(iodometil)dihidrofuran-2(3H)-ona	118
Figura 5.81 DEPT do composto (E)-3-(3-(furan-3-il)propilideno)-5-(iodometil)dihidrofuran-2(3H)-ona	119
Figura 5.82 Espectro de massa por IE do composto (E)-3-(3-(furan-3-il)propilideno)-5-(iodometil)dihidrofuran-2(3H)-ona	119
Figura 5.83 Espectro de Infravermelho do composto (E)-((4-(3-(furan-3-il) propilideno)-5-oxotetrahidrofuran-2-il)metil)fosfonato de dietilo	120
Figura 5.84 Espectro de <sup>1</sup> H RMN do composto (E)-((4-(3-(furan-3-il) propilideno)-5-oxotetrahidrofuran-2-il)metil)fosfonato de dietilo	120
Figura 5.85 Espectro de massa por IE do composto (E)-((4-(3-(furan-3-il) propilideno)-5-oxotetrahidrofuran-2-il)metil)fosfonato de dietilo	121

<i>Figura 5.86 Espectro de Infravermelho do composto (E/Z) -((4-(3-(furan-3-il)propilideno)-5-oxotetrahidrofuran-2-il)metil)trifenilfosfónio</i> .....	121
<i>Figura 5.87 Espectro de <sup>1</sup>H RMN do composto (E/Z) -((4-(3-(furan-3-il)propilideno)-5-oxotetrahidrofuran-2-il)metil)trifenilfosfónio</i> .....	122
<i>Figura 5.88 Espectro de massa por ESI do composto (E/Z) -((4-(3-(furan-3-il)propilideno)-5-oxotetrahidrofuran-2-il)metil)trifenilfosfónio</i> .....	122
<i>Figura 5.89 Espectro de massa por IE do composto 7-(furan-3-il)-2,4-bis(furan-3-ilmetil)-3,5-dihidroxiheptanal</i> .....	123
<i>Figura 5.90 Espectro de massa por IE do composto (E)-7-(furan-3-il)-2,4-bis(furan-3-ilmetil)hept-1-eno-1,5-diol</i> .....	123
<i>Figura 5.91 Espectro de <sup>1</sup>H RMN de Nitenina</i> .....	124
<i>Figura 5.92 Espectro de massa por IE de Nitenina</i> .....	124

## **Índice de tabelas**

<i>Tabela 1.1 Exemplos de metabolitos de diferentes espécies de esponjas marinhas e as suas propriedades.....</i>	<i>2</i>
<i>Tabela 1.2 Alguns exemplos de agentes oxidantes <sup>[22]</sup>.....</i>	<i>7</i>
<i>Tabela 1.3 Exemplos de agentes redutores <sup>[20]</sup> .....</i>	<i>10</i>
<i>Tabela 2.1 Diferentes métodos de formação de 3-(furan-3-il)propan-1-ol.....</i>	<i>21</i>
<i>Tabela 2.2 Diferentes métodos de formação de 3-(furan-3-il)propanal .....</i>	<i>27</i>
<i>Tabela 2.3 Diferentes métodos utilizados na Hidrólise do composto 17 .....</i>	<i>30</i>
<i>Tabela 2.4 Diferentes métodos utilizados na formação do composto 3 .....</i>	<i>32</i>
<i>Tabela 2.5 Diferentes métodos de formação do composto 13a .....</i>	<i>38</i>
<i>Tabela 2.6 Métodos utilizados na formação do composto 28.....</i>	<i>48</i>



## 1. Introdução

### 1.1 Produtos Naturais e o seu uso na área Farmacêutica

Os produtos naturais têm apresentado um papel de grande importância no Mundo da química, da biologia e da medicina. Estes produtos com diversas estruturas que são produzidos por microrganismos, plantas e animais, têm demonstrado que possuem uma grande variedade de propriedades que são úteis na descoberta de novos medicamentos. [1]

O uso de produtos naturais para tratamento de várias doenças tem uma longa história, em particular, produtos naturais derivados das plantas. Em 1826, foi introduzido para uso terapêutico o primeiro produto natural, a morfina, comercializado pela Merck e em 1899, a Bayer, introduziu no mercado a aspirina semi-sintética, baseada no produto natural, a Salicina. [2]

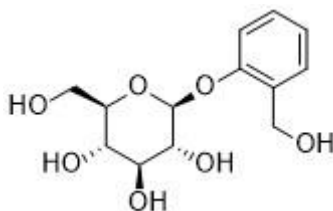


Figura 1.1 Estrutura Química da Salicina

Através da hidrólise da Salicina e posterior oxidação do álcool salicílico, obtém-se o precursor da aspirina, o ácido salicílico. A posterior tratamento com anidrido acético resulta então no ácido acetilsalicílico, mais conhecido como a aspirina. [3]

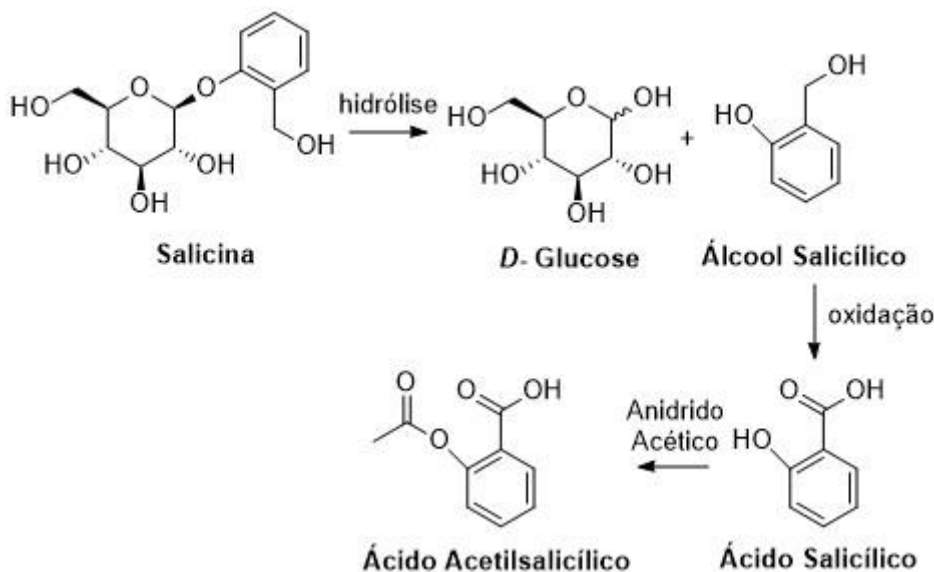


Figura 1.2 Síntese da Aspirina [3]

Entre 1981 e 2014, uma grande parte dos medicamentos tiveram origem em produtos naturais, desde compostos inalterados aos seus derivados, quimicamente modificados. [1]

## 1.2 Esponjas marinhas e os seus metabolitos activos

A esponjas marinhas são animais e uma fonte rica de produtos naturais. Estes animais são invertebrados multicelulares, sem tecidos ou órgãos organizados. Têm uma camada interna de células chamadas coanócitos que geram um fluxo de água constante nos canais de alimentação e canais excretores. [4] Para se protegerem dos outros organismos, as esponjas produzem metabolitos secundários para sua defesa, tratando-se de uma fonte rica de químicos. [5] O interesse farmacêutico nestes animais começou nos anos 50 com a descoberta de nucleosídeos, a espongotimidina e a espongouridina (Figura 1.3) na esponja *Cryptotethya crypta*. Estes compostos foram a base para a síntese de Ara-C, agente anticancerígeno derivado do meio marinho, tal como o fármaco antiviral, Ara-A. [6]

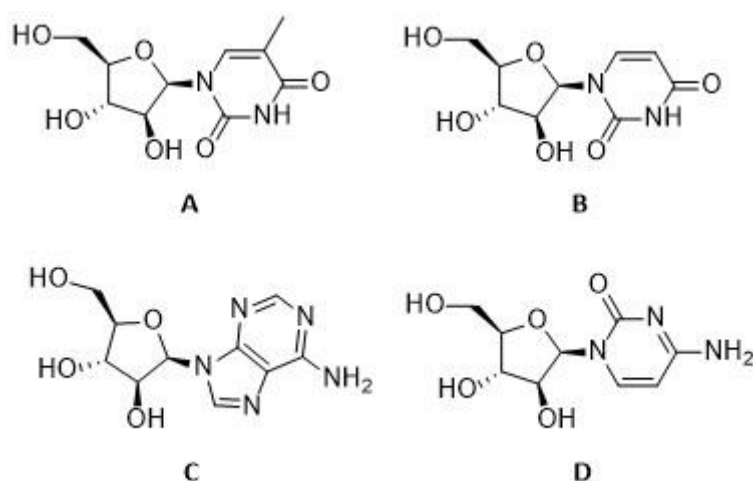


Figura 1.3 Estruturas Dos Nucleosídeos, Espongotimidina (A) E Espongouridina (B), E Os Seus Derivados, Ara-A (C) E Ara-C (D)

Em 1964, a atividade da Ara-A, ou vidarabina, foi descrita por Privat Garilhe e De Rudder e só mais tarde, em 1976, Whitley confirmou a utilidade do composto no tratamento de herpes. Foi o primeiro composto derivado de meio marinho que foi licenciado para tratamento de infeções virais de herpes. [7] Já a Ara-C, ou citarabina, foi o primeiro agente anticancerígeno marinho a ser aprovado pela FDA (Food and Drug Administration) dos EUA em 1980. [8]

Além destes compostos, por ano, são estudados mais de 5000 produtos provenientes de esponjas e microrganismos marinhos, e mais de 200 novos metabolitos são reportados. [9] Em muitos dos casos, é sugerido que metabolitos secundários procedentes de esponjas marinhas, são na verdade procedentes de microrganismos que vivem em simbiose com as esponjas. [10]

Existe uma grande diversidade destes metabolitos, de diferentes tipos de estruturas, que apresentam diferentes atividades como mostra a Tabela 1.1 alguns exemplos.

Tabela 1.1 Exemplos de metabolitos de diferentes espécies de esponjas marinhas e as suas propriedades

<b>Metabolitos secundários</b>	<b>Atividades</b>	<b>Esponja</b>	<b>Referência</b>
<i>Dragmacidina (E)</i>	Inibe células leucémicas, células cancerígenas da mama e do pulmão	<i>Dragmacidin sp.</i>	[9]

<i>Stelletina L (F) e M (G)</i>	Alta atividade citotóxica contra células cancerígenas do estômago.	<i>Stelletta Tenuis</i>	[11]
<i>Manoalida (H)</i>	Antibiótico contra <i>Streptomyces pyogenes</i> e <i>Staphylococcus</i> .	<i>Luffariella variabilis</i>	[12]
<i>Palauolol (I)</i>	Anti-inflamatório	<i>Fascaplysinopsis sp.</i>	[12]
<i>Eriolside F (J)</i>	Atividade como antagonista do receptor Trombina.	<i>E. Formosus</i>	[12]
<i>Girolina (K)</i>	Atividade antiprolifera. Resultados promissores no tratamento da malária.	<i>Cymbastela Cantharella</i>	[4]

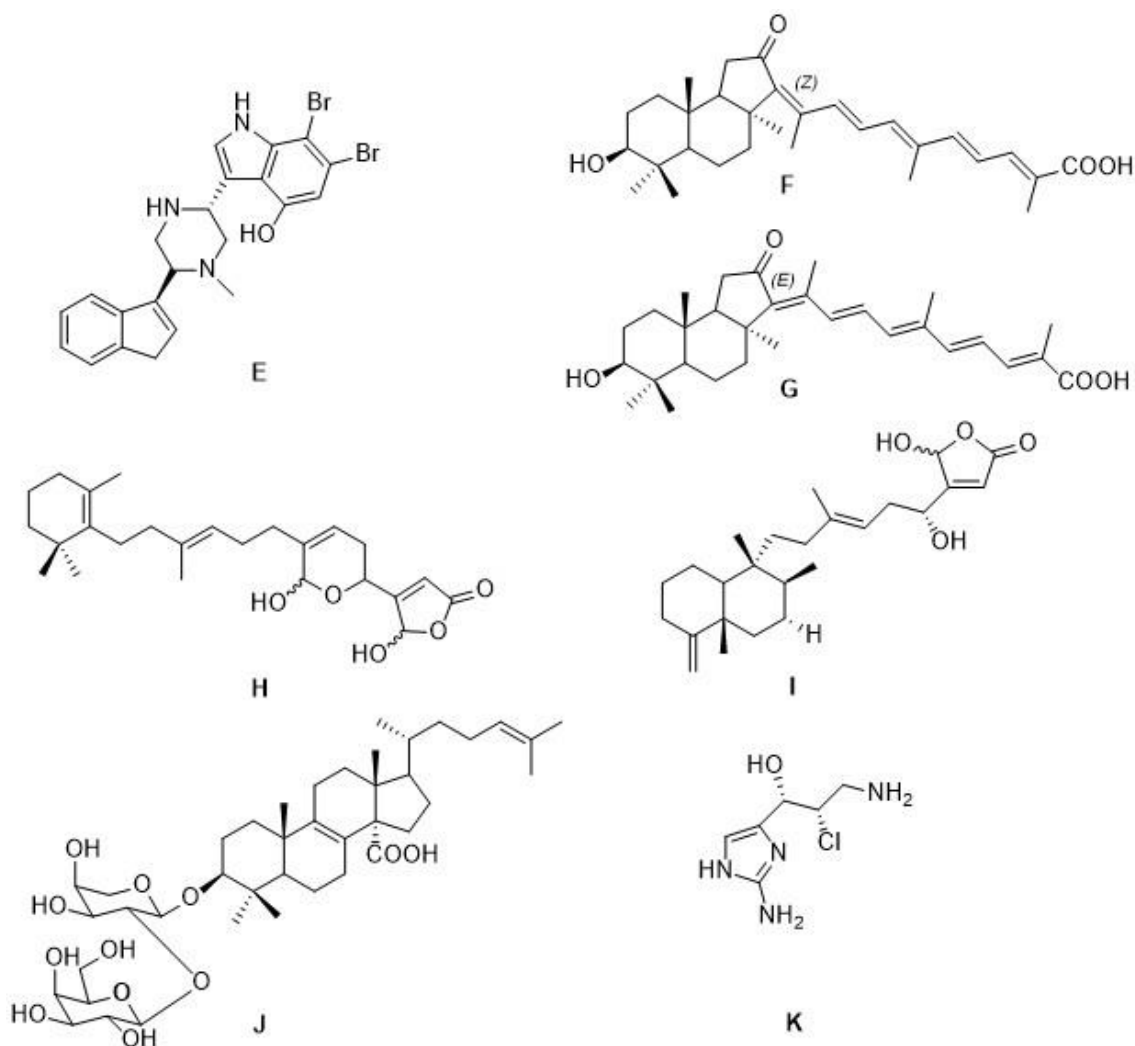


Figura 1.4 Exemplos de metabolitos secundários biologicamente ativos provenientes de esponjas marinhas

### 1.3 Nitenina (1)

Em 1971, na investigação de novos metabolitos, a nitenina, junto com a dihidronitenina, foi extraída de uma esponja marinha muito comum no mar mediterrâneo, a *Spongia nitens*. Trata-se de um furanoterpeno, com fórmula química  $C_{21}H_{24}O_4$  na conformação Z. [13]

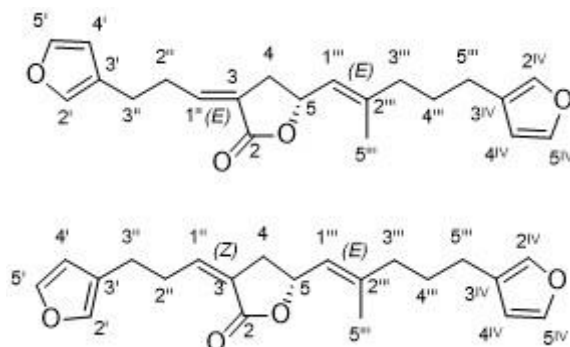


Figura 1.5 Estrutura Química da Nitenina (1)

Existe ainda pouca informação publicada sobre este metabolito, apenas que foi também extraído da esponja *Spongia agaricina* e posteriormente caracterizado estruturalmente. [14]

Recentemente, este composto foi extraído da esponja *Erylus discophorus* [15], e após o estudo da sua atividade, verificou-se que a nitenina interfere com canais iônicos de potássio, apresentando propriedades anti-inflamatórias.

Devido à pequena quantidade deste tipo de metabolitos nas esponjas marinhas e à dificuldade de os isolar, há uma grande necessidade da síntese parcial ou até total dos compostos. [9] O trabalho que aqui será descrito consistiu no desenvolvimento de uma metodologia de síntese para a nitenina (1).

#### 1.3.1 Análise Retrossintética

A retrossíntese proposta para a síntese da nitenina (1) corresponde à aplicação de duas desconexões das ligações C=C, originando três fragmentos: 3-(furan-3-il)propanal (2), dietil (5-(iodometil)-2-oxotetrahidrofuran-3-il)fosfonato (3) e 5-(furan-3-il)pentan-2-ona (4). Ambas as estruturas (2) e (3) são provenientes do 3-furancarboxaldeído (5) e a estrutura (3) originada através de acetato 2-(dietoxifosforil) de etilo (16) ou então da L-xilose (19).

Com base nesta análise retrossintética serão em seguida discutidos conceitos e métodos químicos necessários para pôr em prática.

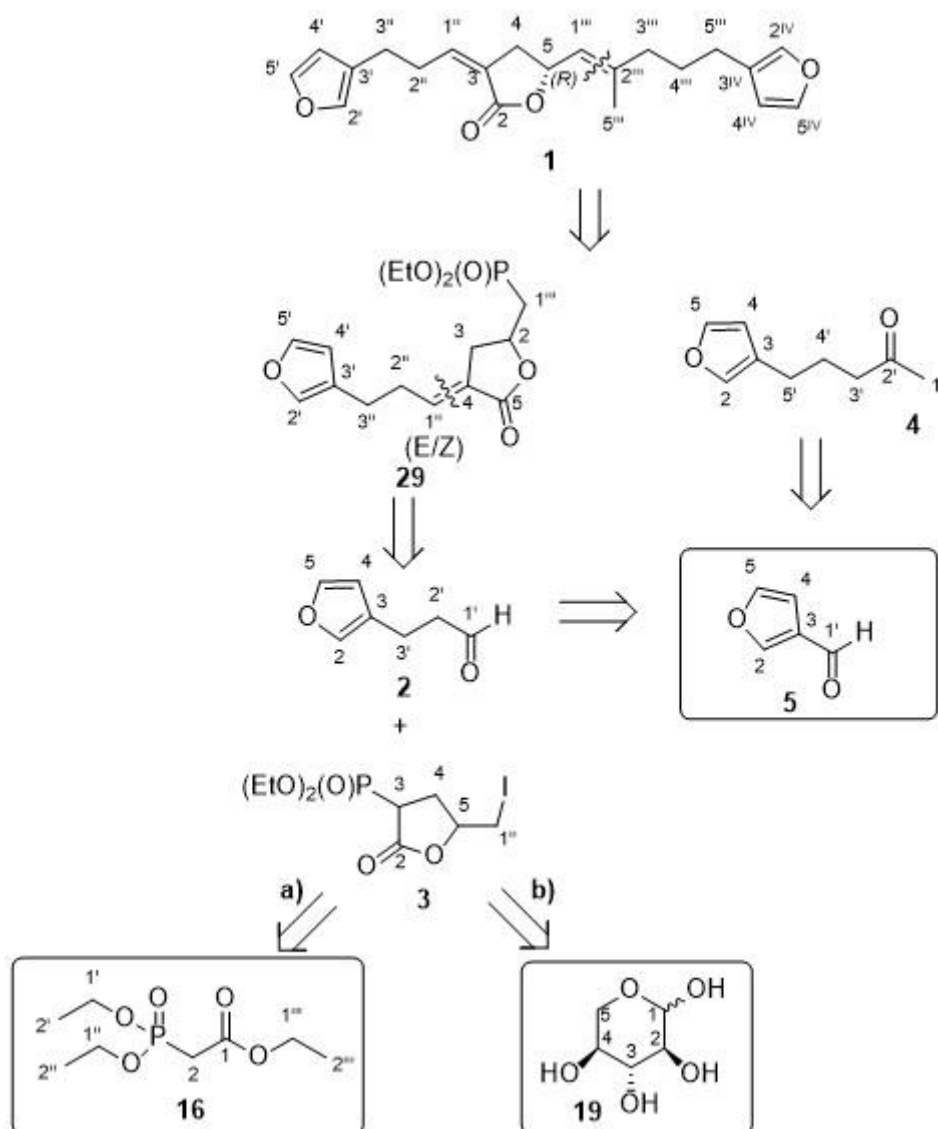


Figura 1.6 Retrossíntese a Nitenina (1) proposta

#### 1.4 Síntese Assimétrica

A maioria dos compostos orgânicos apresentam quiralidade. Variadas áreas requerem o uso de compostos quirais puros, como na cosmética, na alimentação e na farmacêutica. [16] As estruturas biológicas apresentam quiralidade e as interações com compostos orgânicos depende dessa quiralidade.

A habilidade de produzir compostos quirais puros aumenta a cada dia que passa, juntamente com o conhecimento das propriedades que estes podem exibir. Existem três formas diferentes de se obter estes produtos: síntese racêmica da molécula e posterior resolução, utilização de uma planta ou bactéria que o produza, começando com um produto natural, como um carboidrato ou terpeno, ou então recorrendo à síntese assimétrica. [16]

A síntese assimétrica consiste numa reação ou numa sequência de reações que cria uma determinada configuração absoluta de um ou mais centros assimétricos pela ação de um reagente quiral ou auxiliar quiral. [16]

As reações podem ser enantioselectivas ou diastereoselectivas. As reações enantioselectivas são reações em que se formam dois enantiómeros em quantidades diferentes, havendo uma preferência na formação de um deles. [17] Numa reação diastereoselectiva há preferência da formação de um diastereoisómeros sobre o outro. Quando um composto já contém um centro assimétrico, esta é capaz de dirigir a reação química para a criação de um novo centro quiral e produzir diastereoisómeros com proporções diferentes. [18]

A síntese da nitenina (1) recorreu a uma grande variedade de reações químicas. Desde reações de Wittig e interconversões de grupos funcionais a reações de adição com organometálicos e proteção de grupos funcionais. Os tipos de reações utilizadas vão ser descritas adiante, bem como os seus mecanismos.

### 1.5 Formação de ligações C-C

Dois dos passos chave da retrosíntese proposta dizem respeito à formação de ligações duplas carbono-carbonos. Para isso, recorreu-se às reações de Wittig.

#### 1.5.1 Reações de Wittig

Em 1953, foi descrita pela primeira vez por Wittig e Geissler, a reação entre um ileto de fosforo e um aldeído ou cetona, e este é provavelmente o método mais reconhecido para olefinação de grupos carbonilo. [19]

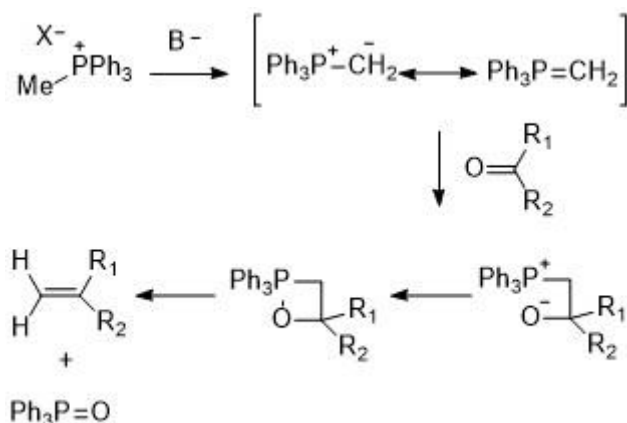


Figura 1.7 Reações de Wittig e o seu mecanismo

Nas reações Wittig, o ileto de fosfônio reage com o aldeído ou a cetona para gerar o alceno e o óxido de fosfina. [19] A ligação dupla formada entre o fósforo e o oxigénio é uma ligação bastante forte o que impulsiona esta reação. [20]

Este tipo de reação apresenta muitas vantagens sobre os outros métodos de olefinação, em particular a selectividade da reação, o alceno produzido substitui sempre um grupo carbonilo. Além disso, a estereoseletividade pretendida, E ou Z pode ser controlada através da seleção do reagente de fósforo e das condições da reação. Para isso, existem uma variedade de reagentes de fósforo que podem ser utilizados. [19] Os íletos de fósforo, são tipicamente preparados através de um sal de fosfônio com uma base. Íletos que sejam pouco estáveis requerem uma base forte, como por exemplo, BuLi sob condições inertes, enquanto que íletos mais estáveis requerem uma base fraca, como soluções aquosas de hidróxidos de metais alcalinos. [19]

### 1.5.1.1 Reação de Michaelis-Arbuzov

Neste tipo de reações, o fosfito de trialquilo reage com um halogeneto orgânico, originando o fosfonato pronto a ser utilizado na reacção de Wittig. Este fosfonato pode ser também produzido por uma alquilação ou acilação do carbanião fosfonato, como se mostra na Figura 1.8. [19]

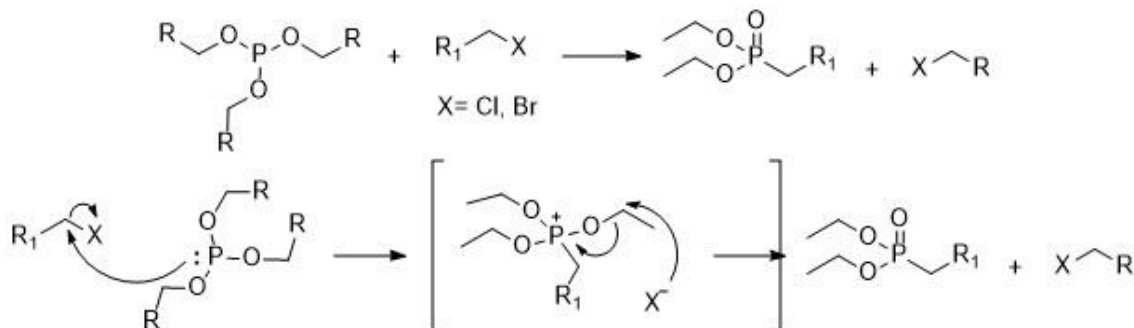


Figura 1.8 Reação de Michaelis-Arbuzov

## 1.6 Interconversões de grupos funcionais







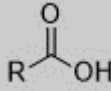
A síntese proposta neste trabalho tem a necessidade em alterar grupos funcionais das moléculas para que facilite o processo de formação da nitenina (**1**). Para este tipo de alterações, recorre-se bastante a reações de oxidação e redução.

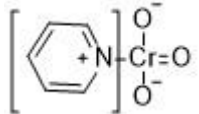


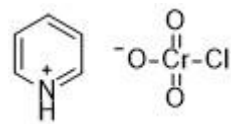
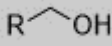

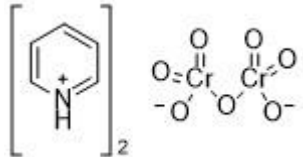


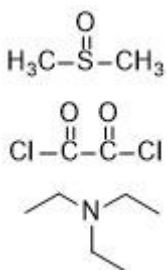


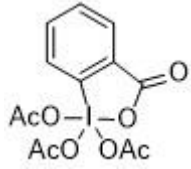


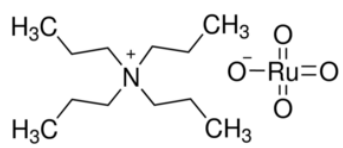


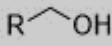

Existem várias definições para as reações de Oxidação e Redução, desde a perda de electrões ou átomos de hidrogénio, no caso da oxidação, e do ganho de electrões ou de átomos de hidrogénio no caso da redução. Ou ainda, o ganho, na oxidação, ou a perda, na redução, de átomos de oxigénio que ocorre em muitos casos. [21]

### 1.6.1 Oxidação

Existe uma larga variedade de agentes oxidantes que podem ser utilizados nas reações de oxidação dependendo do material de partida. [22] Destes serão abordados aqueles que mostram potencial para levar a cabo as transformações exigidas pelo plano sintético previsto.

Tabela 1.2 Alguns exemplos de agentes oxidantes [22]

Agentes oxidantes	Compostos iniciais	Compostos finais
Reagente de Jones  H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> Cetona	Alcoois 	Acetona 
	Alcoois 	Aldeídos 
	Aldeídos 	Ácidos Carboxílicos 

<p><i>Reagente de Collins</i></p> 	<p>Álcoois</p> 	<p>Acetona</p> 
<p><i>Clorocromato de piridínio (PCC)</i></p> 	<p>Álcoois</p> 	<p>Aldeídos</p> 
<p><i>Dicromato de piridínio (PDC)</i></p> 	<p>Álcoois</p> 	<p>Acetona</p> 
<p><i>Oxidação de Swern</i></p> 	<p>Álcoois</p> 	<p>Acetona</p> 
<p><i>Periodinano de Dess Martin</i></p> 	<p>Álcoois</p> 	<p>Aldeídos</p> 
<p><i>TPAP</i></p> 	<p>Álcoois</p> 	<p>Acetona</p> 
	<p>Álcoois</p> 	<p>Aldeídos</p> 

### 1.6.1.1 Clorocromato de piridínio (PCC)

Um dos passos importantes na síntese de um dos fragmentos para a formação da nitenina (**1**) requer a conversão de um álcool a aldeído, para isso, um dos reagentes utilizados foi o PCC. [23]

Este reagente é produzido através da adição da piridina a uma solução de trióxido de crómio em 6 M de HCl, seguido de uma filtração, obtendo-se um sólido alaranjado mais conhecido por PCC. [23] Quando usado sobre álcoois primários em DCM à temperatura ambiente, conduz geralmente aos aldeídos com rendimentos bastante elevados. [24]

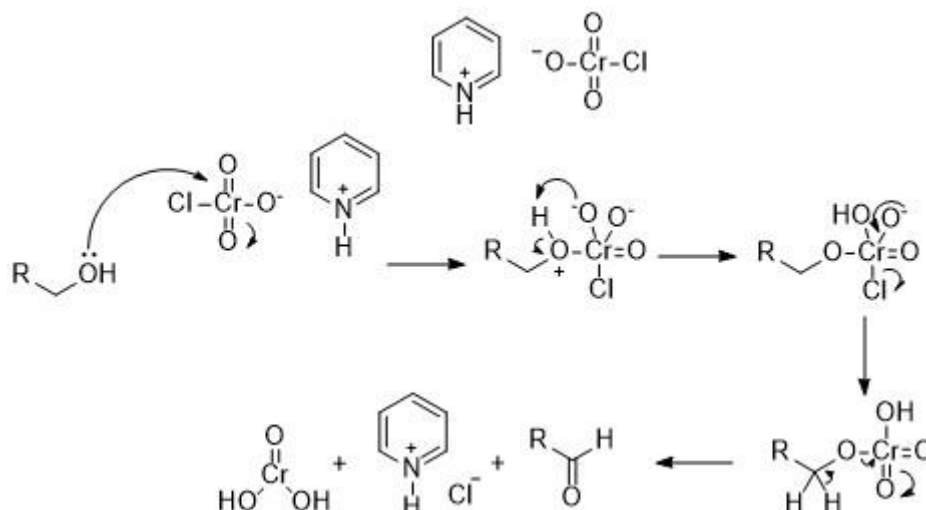


Figura 1.9 Clorocromato de Piridínio (PCC) e o seu mecanismo de ação

O átomo de oxigénio ataca o crómio, posteriormente um dos oxigénios ligados ao crómio com carga negativa, retira o hidrogénio proveniente do oxónio. O átomo de Cloro desliga-se do crómio após a deslocalização da carga negativa de um dos oxigénios adjacentes a este. A formação do aldeído provoca a libertação do crómio (IV).

Este reagente funciona muito bem na formação de aldeídos, ao contrário do reagente de Jones, que nesta síntese não foi utilizado devido ao baixo sucesso na oxidação de álcoois primários. Apresenta uma grande tendência de fazer sobre oxidação e como produto final em vez de se obter aldeídos, obtém-se ácidos carboxílicos. [24]

### 1.6.1.2 Periodinano de Dess Martin

Outro dos reagentes escolhidos para oxidar álcoois a aldeídos foi o periodinano de Dess Martin.

Em 1983 a preparação do reagente periodinano Dess Martin foi publicada pela primeira vez, consistindo no tratamento do ácido iodobenzóico com anidrido acético e ácido acético. Este composto mostrou uma alta eficiência na oxidação de álcoois a aldeídos e cetonas em soluções de DCM e metanol à temperatura ambiente. Após a oxidação do álcool ao aldeído/cetona correspondente, o periodinano de Dess Martin é transformado num iodinano orgânico e ácido acético. [24]

No mecanismo de ação do periodinano Dess Martin, o oxigênio pertencente ao álcool ataca o átomo de iodo (V) com a posterior libertação de uma unidade de acetato. Há novamente a saída de uma unidade de acetato dando carga positiva ao átomo de iodo. Em seguida, forma-se a ligação dupla entre o carbono de oxigênio e iodinano orgânico (III).

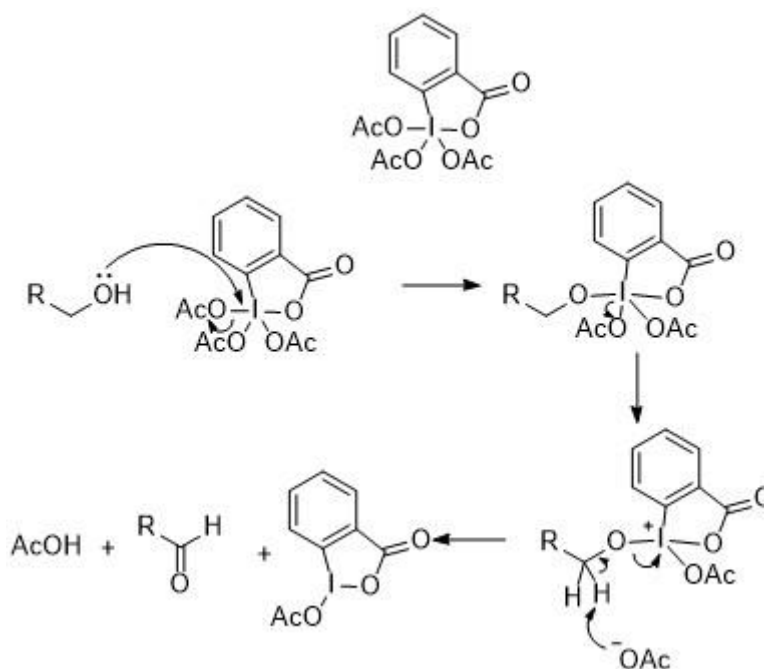


Figura 1.10 Periodinano Dess Martin e o seu mecanismo


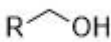


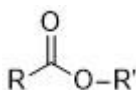


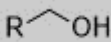


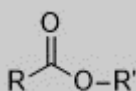
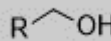
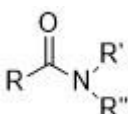
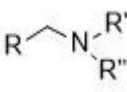
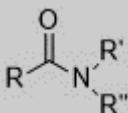

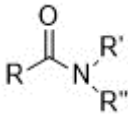
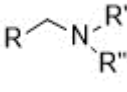
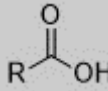
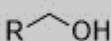
### 1.7 Redução

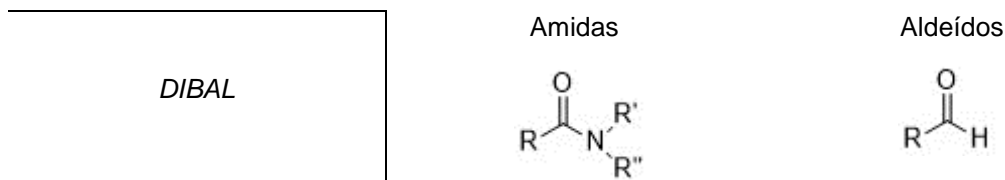
Tal como na oxidação, existem uma grande variedade de reagentes, tal como mostra na Tabela 3.

Tabela 1.3 Exemplos de agentes redutores <sup>[20]</sup>

Agentes Redutores	Composto Inicial	Composto Final
$\text{NaCNBH}_3$	Iminas $\begin{array}{c} \text{N-R}' \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C}-\text{H} \end{array}$	Aminas $\text{R}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{R}'$
	Aldeídos $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C}-\text{H} \end{array}$	Álcoois $\text{R}-\text{CH}_2-\text{OH}$
$\text{NaBH}_4$	Cetonas $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C}-\text{R}' \end{array}$	Álcoois $\begin{array}{c} \text{OH} \\   \\ \text{R}-\text{C}-\text{R}' \end{array}$

| Síntese de um metabolito de origem marinha

$LiBH_4$	Aldeídos	Álcoois
		
	Cetonas	Álcoois
		
Ésteres	Álcoois	
		
$LiAlH_4$	Aldeídos	Álcoois
		
	Cetonas	Álcoois
		
	Ésteres	Álcoois
		
Amidas	Aminas	
		
Amidas	Aldeídos	
		
$BH_3$	Amidas	Aminas
		
	Ácidos Carboxílicos	Álcoois
		



### 1.7.1.1 LiAlH<sub>4</sub>

Trata-se de um reagente bastante instável, que quando em contacto com a água se inflama. Apesar disso é um agente redutor muito utilizado por ser bastante eficiente para a redução de ácidos e esteres, grupos funcionais pouco reativos para serem reduzidos por reagentes menos potentes. [20]

Pelas razões acima evidenciadas, este reagente foi um dos agentes redutores utilizado na síntese proposta, nomeadamente na redução de um dos ésteres a álcool.

No caso dos ésteres, o Alumínio ataca o carbonilo e o oxigénio forma uma ligação simples com o lítio. Posteriormente, gera-se o carbonilo e dá-se a saída do éter e forma-se o aldeído. O alumínio reage de novo com o carbonilo e o oxigénio liga-se ao lítio para posteriormente atacar o alumínio e após a adição de água, forma-se o álcool. [20]

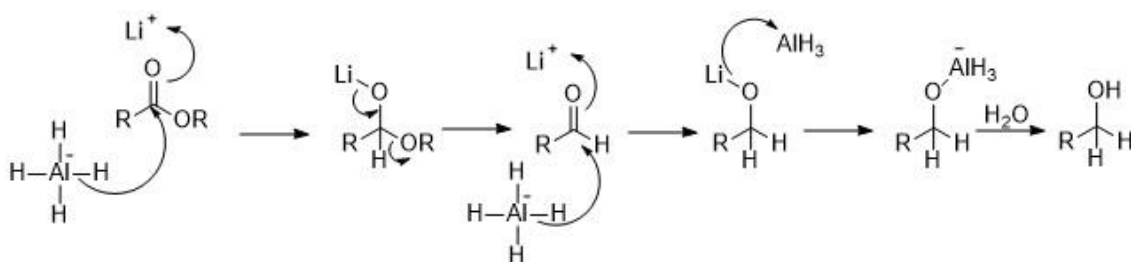


Figura 1.11 Mecanismo de ação do LiAlH<sub>4</sub>

### 1.7.1.2 Hidrogenação Catalítica

Este processo corresponde à adição de H<sub>2</sub> a moléculas orgânicas na presença de um catalizador metálico heterogéneo e é muito utilizado devido à sua quimioselectividade na redução de ligações múltiplas C-C e ligações benzílicas C-X frente a ligações C=O.

São utilizados metais para catalisar este processo, como o paládio, platina ou níquel metais mais recorrentes são o paládio e a platina, mas a escolha do metal depende do composto a ser reduzido. [20]

O mecanismo da hidrogenação de ligações duplas C=C começa com a coordenação da ligação dupla com a superfície do catalisador. Os dois átomos de hidrogénio são transferidos para o alceno, onde são adicionados no mesmo lado da molécula. [20]

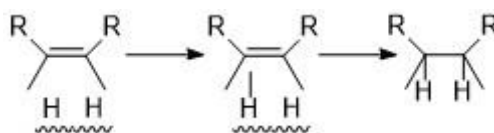


Figura 1.12 Mecanismo da Hidrogenação Catalítica

### 1.8 Reação de Appel

Outro tipo de reação utilizada neste trabalho é a reação de Appel, devido à necessidade em alterar grupos funcionais, particularmente, a conversão de hidroxilos a halogenetos.

Em 1966, foi descrita pela primeira vez este tipo de reação, onde um álcool primário ou secundário é transformado em cloreto com uma tendência de inversão da configuração. Devido a ser revista por Appel inúmeras vezes, é então conhecida por reação de Appel. [25]

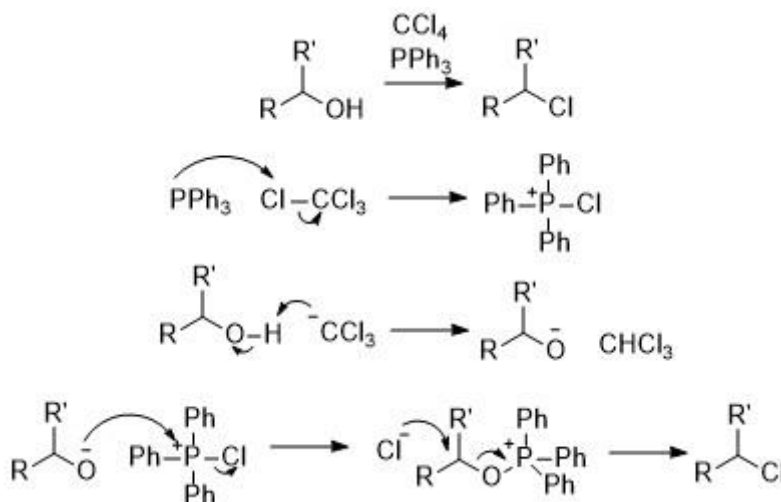


Figura 1.13 Reação de Appel e o seu Mecanismo

Neste mecanismo, o átomo de fósforo ataca o halogeneto, deixando carga negativa no carbono, formando-se, em seguida, um intermediário do fósforo. O carbanião formado desprotona o hidroxilo e este ataca o intermediário de fósforo causando a saída do átomo do halogeneto. Por último, o halogeneto faz o ataque ao carbono adjacente ao oxigênio, liberta-se óxido de trifenilfosfina e obtém-se o halogeneto de alquilo. [25]

### 1.9 Adição de organometálicos

Os compostos organometálicos de lítio ou magnésio, são bons nucleófilos pois estes tipos de metais são bastante eletropositivos, tornando o carbono adjacente altamente polarizado. Como por exemplo, têm a capacidade de atacar o grupo carbonilo e formar álcoois e uma nova ligação carbono-carbono. [20]

No exemplo da utilização do metil lítio, o metilo como um bom nucleófilo, ataca o carbonilo, ficando posteriormente o oxigênio com carga negativa. Após a adição de água, o oxigênio forma uma ligação simples com o hidrogênio formando-se o álcool com mais uma ligação simples carbono-carbono.

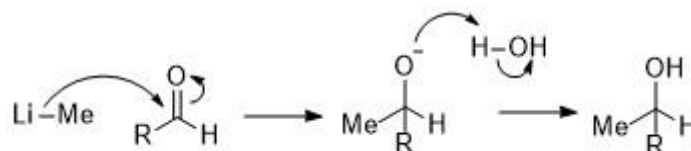


Figura 1.14 Mecanismo de ação do MeLi

### 1.10 Utilização de grupos protetores

Em síntese orgânica quando se pretende realizar uma reação química num determinado local reativo pertencente a um composto multifuncional, recorre-se ao uso de grupos protetores. Devido ao facto de os compostos multifuncionais possuírem diferentes locais reativos que podem reagir, existe a necessidade de bloquear os locais que não se pretende que reajam para que seja obtido o composto pretendido. [26]

É possível a proteção de vários grupos funcionais. Na síntese proposta da nitenina (1), recorre-se à utilização de grupos protetores para álcoois.

Os grupos hidroxilo estão presentes numa grande variedade de compostos, incluindo nucleosídeos, esteróides e poliésteres. Muitas das transformações químicas como oxidações e halogenação com fosforo, requerem uma proteção dos grupos hidroxilo. [26]

Existe uma larga gama de compostos que podem ser utilizados para a proteção de álcoois. Alguns exemplos são o acetal, éter metílico (OMe), éter benzílico, TBDPSCI e DHP.

Por exemplo, ésteres de silício são bons grupos protetores devido à sua versatilidade. São grupos que são removidos através de deslocamento nucleofílico com flúor ou oxigénio. A sua taxa de remoção depende principalmente do volume do grupo sililo. Na proteção seletiva de álcoois primários na presença de álcoois secundários, o TBDPS, é bastante útil devido ao seu volume. [20]

O seu mecanismo é bastante simples, o oxigénio pertencente ao hidroxilo ataca o átomo de silício quebrando-se a ligação com o átomo de cloro. O oxigénio de carga positiva é desprotonado pelo imidazole obtendo-se por fim o composto protegido.

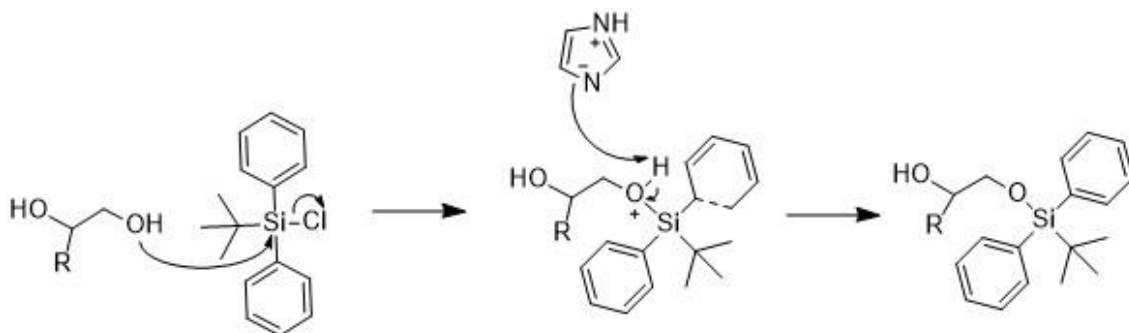


Figura 1.15 Mecanismo de proteção com TBDPSCI [20]

Outro composto bastante utilizado é o DHP. Trata-se de um éster bastante simples de produzir e estável em condições básicas e é removido por uma hidrólise ácida. [20]

O seu mecanismo de ação inicia-se com a captação de protão por deslocalização dos eletrões do átomo de oxigénio, obtendo-se o íon oxónio. Em seguida, o oxigénio do álcool ataca o carbono adjacente ao oxigénio de carga positiva, formando-se o composto protegido.

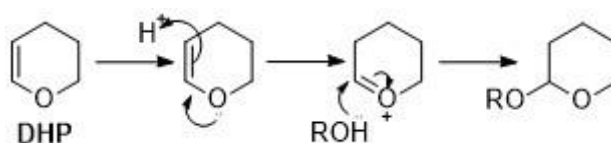


Figura 1.16 Mecanismo de proteção do DHP

## 2. Discussão de Resultados

### 2.1 Estratégia de síntese

Com base na retróssíntese apresentada, para sintetizar a nitenina (**1**) e o seu análogo, (5-((E)-4-(furan-3-il)but-1-en-1-il)-3-(3-(furan-3-il)propilideno)dihidrofuran-2(3H)-ona (**32**), foi necessário sintetizar os três fragmentos **2**, **3** e **4**.

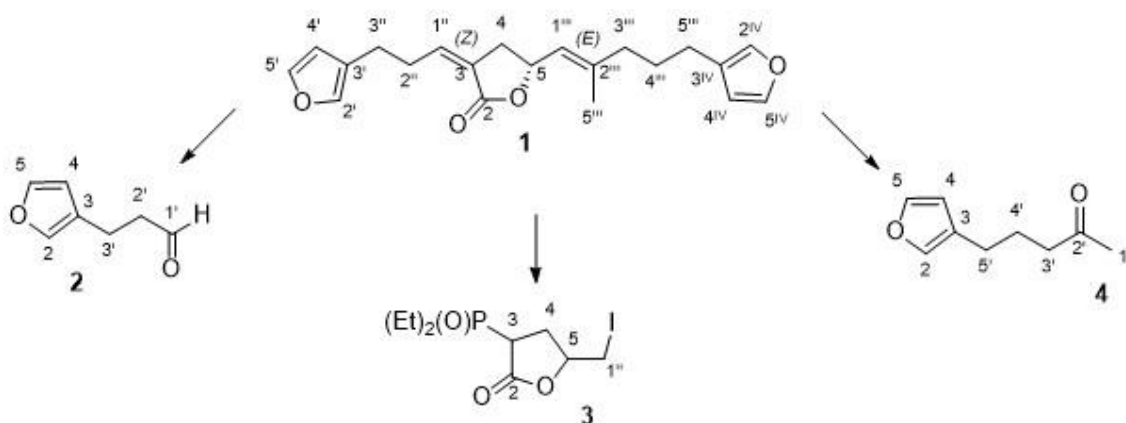


Figura 2.1 Nitenina (**1**) e os seus fragmentos

Para a obtenção dos fragmentos 5-(furan-3-il)pentan-2-ona (**4**) e o 3-(furan-3-il)propanal (**2**) a partir do composto comercial 3-furancarboxaldeído (**5**) foi usado como ponto de partida a síntese descrita na literatura [27] para o composto **4** e esta foi adaptada e melhorada para a síntese do aldeído (**2**). [28] Esta via sintética foi denominada via **A**.

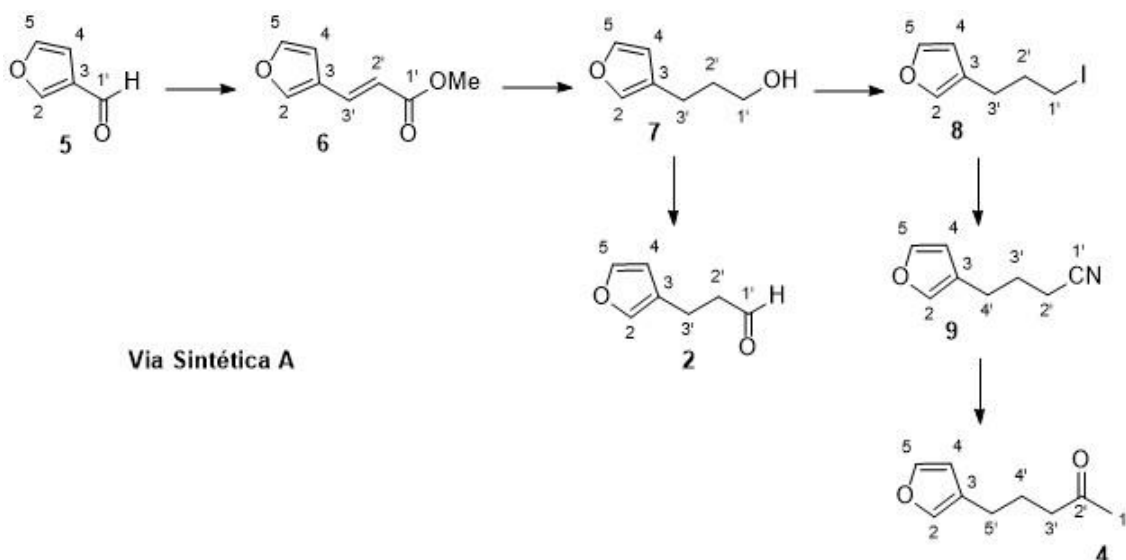


Figura 2.2 Via Sintética A para formação dos fragmentos **2** e **4**.

Para a síntese da lactona (**3**) foram desenvolvidas três vias sintéticas. Uma via racêmica, **B**, e duas enantioespecíficas, **C** e **D**. Começou por se ensaiar a via enantioespecífica **C**, de onde se partiu do ácido (*R*)-5-oxotetrahidrofuran-2-carboxílico (**10**). [29]

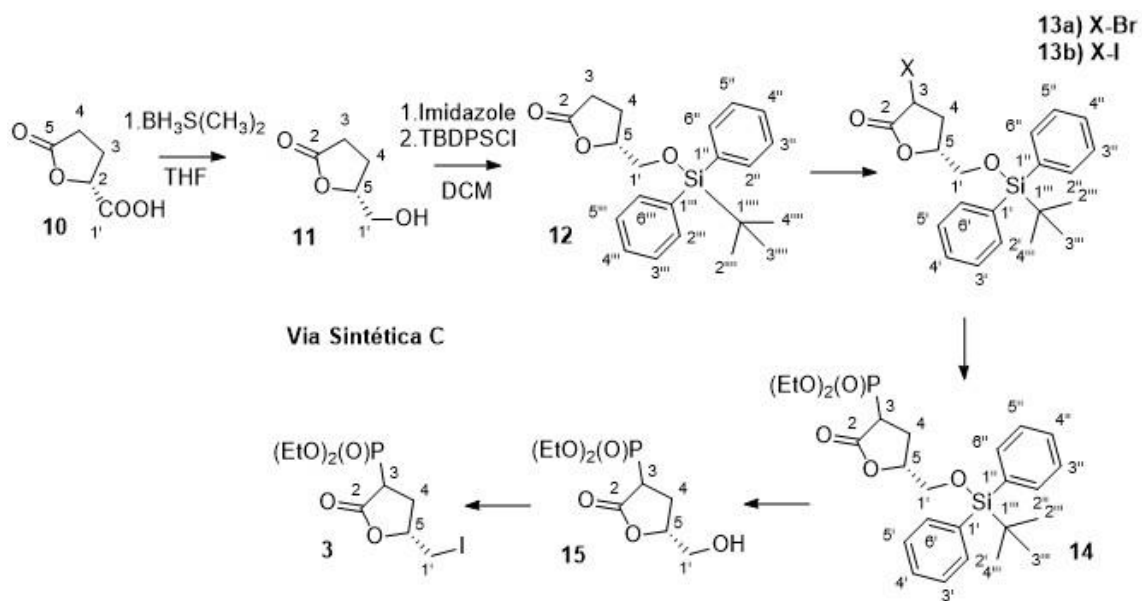


Figura 2.3 Via Sintética C

Já na via sintética B foi possível obter o fragmento lactona (**3**) a partir do composto comercial 2-(di-etoxifosforil)acetato de etilo (**16**)<sup>[30]</sup> e apenas com três passos, obtém-se por fim uma mistura racêmica do produto desejado.

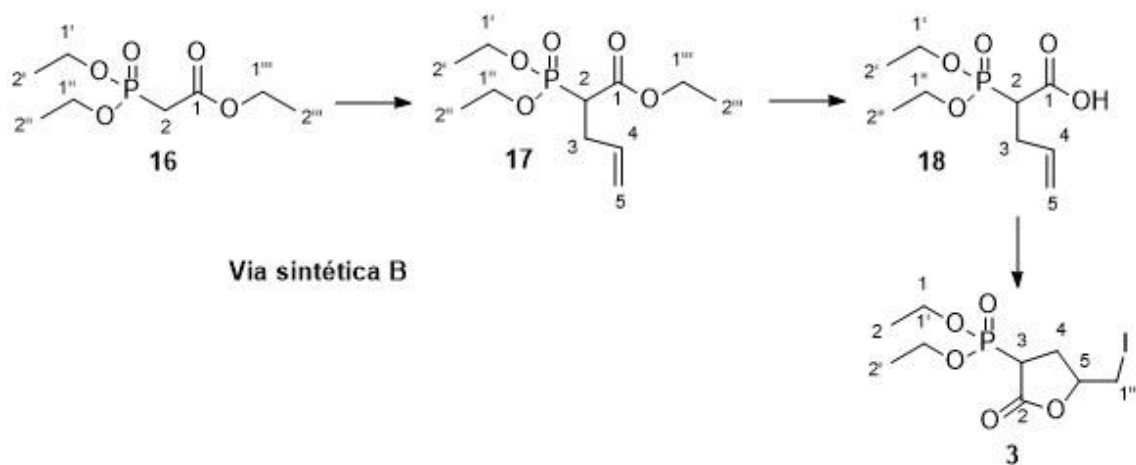


Figura 2.4 Via Sintética B

Uma outra aproximação ao enantiômero desejado da lactona central da nitenina (**1**), correspondeu à via sintética D. Partiu-se da (L)-xilose (**19**)<sup>[31]</sup> para obter a lactona **3**.

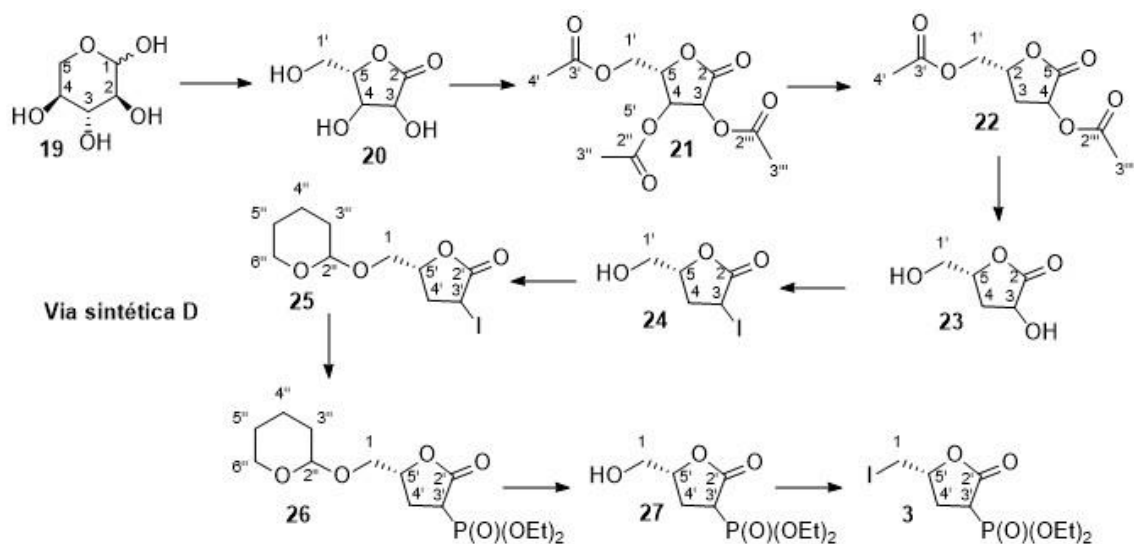


Figura 2.5 Via Sintética D

Em seguida, na junção dos fragmentos, via sintética **E**, foram feitas diferentes tentativas com diferentes reagentes de Wittig, nomeadamente, com o trietilfosfito e com a trifenilfosfina para originar os compostos **29**, **30** e **31**.

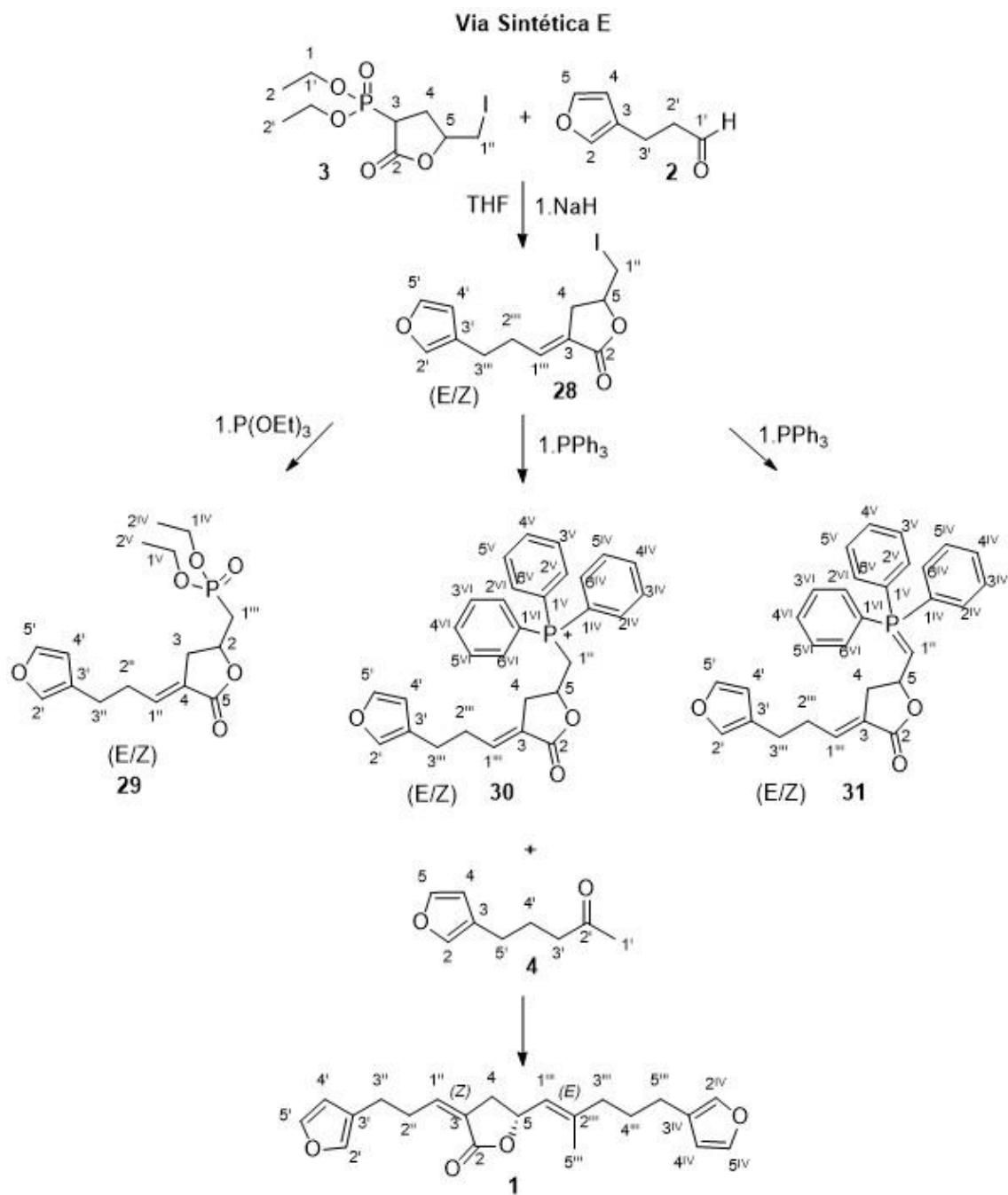


Figura 2.6 Via Sintética E

Foi ainda ensaiada uma via sintética F, onde para a formação de um análogo da Nitenina, (5-((E)-4-(furan-3-il)but-1-en-1-il)-3-(3-(furan-3-il)propilideno)dihidrofuran-2(3H)-ona (**32**) através da junção dos compostos **30** e **31** com o fragmento aldeído (**2**).

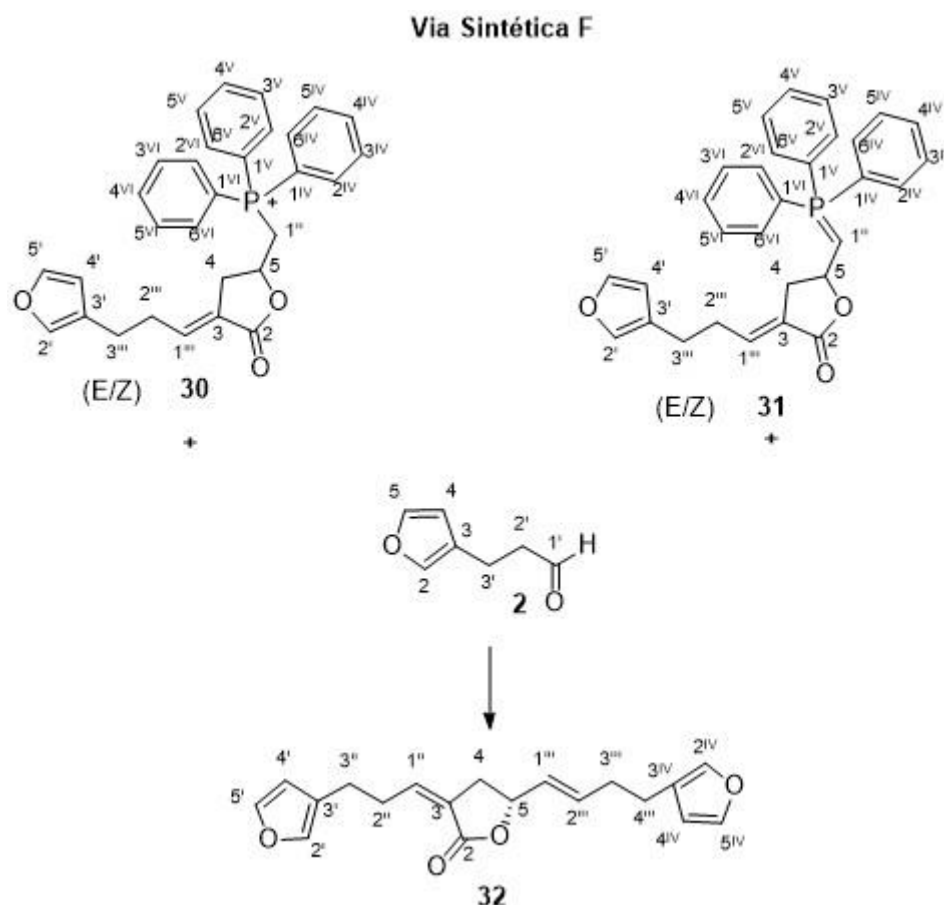


Figura 2.7 Via Sintética F

## 2.2 Via Sintética A

Esta via encontra-se descrita na literatura [27] e corresponde a uma série de passos que permitem o alongamento da cadeia lateral do anel de furano de partida **5** (reação de Wittig, substituição do átomo de iodo por um grupo nitrilo e conversão deste nitrilo numa metilcetona) e de interconversões de grupos funcionais que permitem converter os grupos usados para alongar a cadeia noutros mais reativos para novas passos de formação de ligações C-C.

### 2.2.1 Formação de (E)-3-(furan-3-il)acrilato de metilo (**6**) a partir de 3-furancarboxaldeído (**5**) [27]

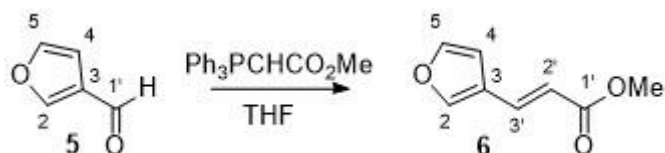


Figura 2.8 Formação do composto (E)-3-(furan-3-il)acrilato de metilo (**6**)

Na via sintética **A**, para alongar a cadeia lateral do compostos **5** este foi transformado num éster  $\alpha,\beta$ -insaturado (**6**), através da reação de Wittig com o reagente  $\text{Ph}_3\text{PCHCO}_2\text{Me}$ . A estrutura do composto **6** foi confirmada através de IV, RMN e GC-MS. (anexo 5.1.1) No espetro de IV, são observadas as bandas de estiramento características das ligações carbono-hidrogénio ( $2954\text{ cm}^{-1}$ ), do grupo carbonilo de um éster ( $1716\text{ cm}^{-1}$ ) e das ligações duplas carbono-carbono ( $1646\text{ cm}^{-1}$ ). É possível visualizar também a banda relativa à ligação simples carbono-oxigénio

(1319  $\text{cm}^{-1}$ ) correspondente também à estrutura. Verifica-se a 3424  $\text{cm}^{-1}$  uma banda larga que corresponde à presença grupos hidroxilo, que não fazem parte da estrutura do composto **6** mas que indicam a presença de água. [32]

A estrutura na configuração E é confirmada pelos espectros de RMN. No espectro de  $^1\text{H}$  RMN acampo baixo, o singuleto a  $\delta$  7,64 ppm corresponde ao protão H-5 e o duplete a  $\delta$  7,59 ppm com constante de acoplamento de 15,8 Hz que diz respeito ao protão da ligação dupla H-3'. Os sinais dos protões H-2 e H-4, apresentam-se como singuletos a  $\delta$  7,42 ppm e  $\delta$  6,59 ppm respetivamente. O duplete a  $\delta$  6,16 ppm também com uma constante de acoplamento de 15,8 Hz corresponde ao H-2'. Por fim o sinal a  $\delta$  3,78 ppm corresponde aos protões do grupo metilo da estrutura. São também observáveis sinais com desvios químicos ligeiramente deslocados para campo alto correspondentes ao isómero Z que não foi posteriormente separado, devido à pequena quantidade e por ser irrelevante a sua separação pois, segundo a síntese proposta, no passo seguinte reduz-se o éster  $\alpha,\beta$ -insaturado a um álcool primário. Através do espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN e com o auxílio do DEPT é também possível identificar a estrutura. O primeiro sinal é característico do grupo carbonilo a  $\delta$  167,40 ppm que corresponde ao carbono C-1'. Os sinais a  $\delta$  144,49 ppm e  $\delta$  144,39 ppm correspondem aos carbonos C-5 e C-2, respetivamente. Posteriormente, surge o carbono C-3' a  $\delta$  134,80 ppm e o carbono quaternário C-3 a  $\delta$  122,56 ppm. A  $\delta$  117,53 ppm encontra-se o sinal do carbono C-2' e a  $\delta$  107,40 ppm o carbono C-4. Por último, o sinal a  $\delta$  51,59 ppm correspondente ao átomo de carbono do grupo metilo. [33]

Recorrendo à espectrometria de massa o espectro do composto **6** apresenta o pico  $m/z$  152 (100) correspondente ao ião molecular. Também foi possível identificar os fragmentos  $[\text{M}^+ - \text{OMe}]$  e  $[\text{M}^+ - \text{OCOMe}]$  a  $m/z$  121 (98) e a  $m/z$  93.

No mecanismo desta reação o ileto proveniente do reagente de Wittig,  $\text{Ph}_3\text{PCHCO}_2\text{Me}$ , atua como nucleófilo, no ataque ao grupo carbonilo do que resulta um zwitterião. Rapidamente forma-se o anel de quatro membros e em seguida há quebra do heterociclo. Há formação do óxido de trifenilfosfina e do composto  $\alpha,\beta$ -insaturado. [34] A reação teve rendimento de 84%.

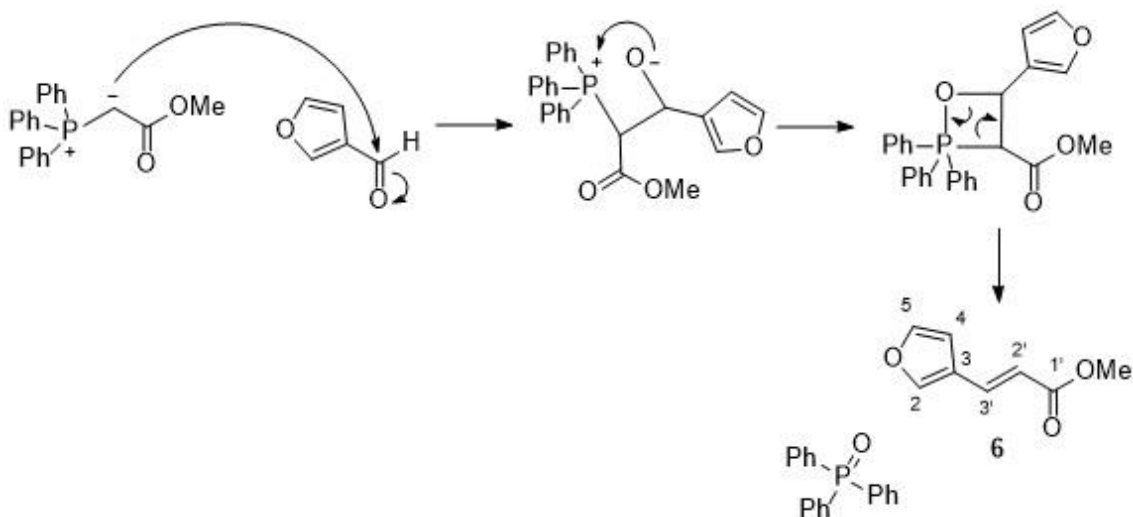


Figura 2.9 Mecanismo de formação de (E)-3-(furan-3-il)acrilato de metilo (**6**)

### 2.2.2 Formação de 3-(furan-3-il)propan-1-ol através de (E)-3-(furan-3-il)acrilato de metilo <sup>[27]</sup>

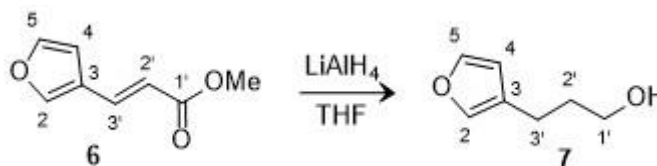


Figura 2.10 Formação do composto 3-(furan-3-il)propan-1-ol (7)

No passo seguinte, fez-se a redução do éster **6** ao álcool **7** saturado usando LiAlH<sub>4</sub>. Foram utilizados dois métodos diferentes no isolamento do composto permitindo a extração, um método A onde foram executadas extrações com DCM e outro, método B, onde apenas se lavou a mistura reacional com acetato de etilo. Verificou-se um ligeiro aumento do rendimento quando se utilizou o método B.

Tabela 2.1 Diferentes métodos de formação de 3-(furan-3-il)propan-1-ol

	Método A	Método B
Work up	Extrações com DCM	Extrações com AcOEt
Rendimento	67%	70%

A estrutura do composto **7** foi confirmada através de IV, RMN e GC-MS. (anexo 5.1.2) Através do espectro IV observa-se uma banda larga correspondente do grupo hidroxilo a 3391 cm<sup>-1</sup>. A 2923 cm<sup>-1</sup> encontra-se a banda de estiramento referente às ligações C<sub>sp3</sub>-H e por fim a 1159 cm<sup>-1</sup> o sinal correspondente às ligações C-O.

Relativamente ao espectro <sup>1</sup>H RMN, observam-se dois singuletos a δ 7,36, 7,24 e 6,28 ppm, com integração igual a 1 protão que correspondem aos protões H-5, H-2 e H-4 respetivamente. <sup>[33]</sup> O sinal do protão H-1' apresenta-se como um tripleto a δ 3,69 ppm com constante de acoplamento de 6,4 Hz, seguido de outro tripleto, a δ 2,52 ppm, com uma constante de 7,6 Hz que corresponde ao sinal do protão H-3'. Por último, a δ 1,89 – 1,79 ppm, um multiplete que diz respeito aos protões do CH<sub>2</sub> H-2'. <sup>[33]</sup>

É também possível a identificação do composto **7** através do espectro de <sup>13</sup>C e DEPT. São visíveis os sinais a δ 142,97 ppm e a δ 139,02 ppm que correspondem aos átomos de carbono C-5 e C-2, respetivamente. <sup>[33]</sup> Posteriormente, com o auxílio do DEPT, foi possível identificar o átomo de carbono quaternário C-3 a δ 124,53 ppm. Em seguida, encontra-se o sinal a δ 111,06 ppm que diz respeito ao outro átomo de carbono pertencente ao furano C-4. A δ 62,35, 32,93 e 21,14 ppm observam-se os sinais dos grupos CH<sub>2</sub>, C-3', C-1' e C-2', respetivamente. <sup>[33]</sup>

Recorrendo ao espectro de massa, é possível a observação do pico do ião molecular *m/z* 126. Consegue-se observar também os fragmentos [M<sup>+</sup> - CH<sub>2</sub>OH] e [M<sup>+</sup> - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH] a *m/z* 95 e *m/z* 81, respetivamente. Estão também presentes os picos a *m/z* 82 (100), 79 e 53.

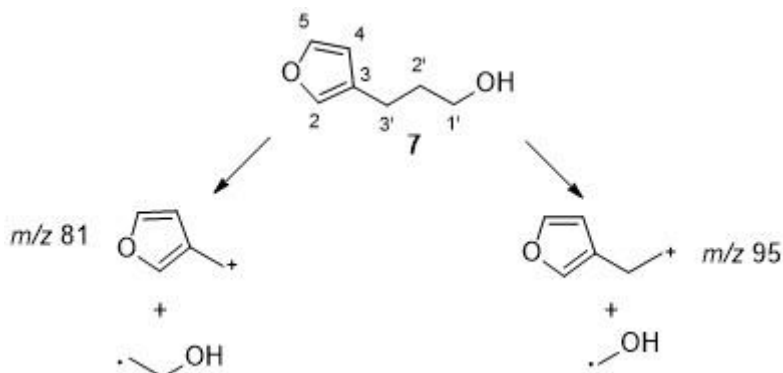


Figura 2.12 Fragmentação do 3-(furan-3-il)propan-1-ol (6)

Nesta reação, a redução do éster  $\alpha,\beta$  insaturado era possível que no final se obtivesse um álcool insaturado. Em vez disso, obteve-se o composto **7**. O alumínio de carga negativa liga-se primeiro ao oxigênio pertencente ao carbonilo e posteriormente à ligação dupla carbono-carbono formando-se um intermediário heterocíclico. Posteriormente, o oxigênio pertencente à molécula de água, atua como nucleófilo e rompe o intermediário dando origem ao composto **7**.  
[20]

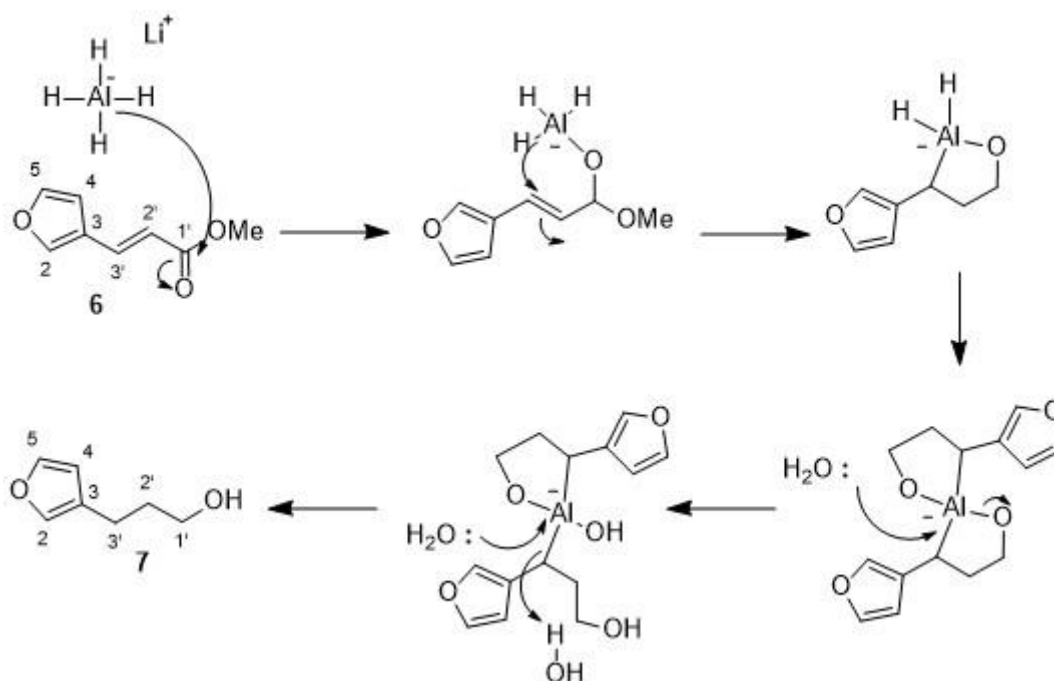


Figura 2.11 Mecanismo de ação do  $\text{LiAlH}_4$  na formação do 3-(furan-3-il)propan-1-ol (7)

### 2.2.3 Formação do composto do 3-(3-iodopropil)furano a partir do 3-(furan-3-il)propan-1-ol <sup>[27]</sup>

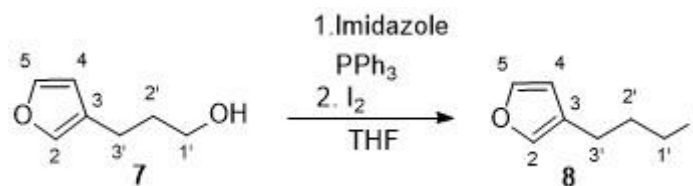


Figura 2.13 Formação do composto 3-(3-iodopropil)furano (8)

Nesta reação obteve-se 3-(3-iodopropil)furano com rendimento de 30%. Esta estrutura pode ser confirmada através de IV, RMN e GC-MS. (anexo 5.1.3)

No espectro de IV observa-se a  $3400\text{ cm}^{-1}$  uma banda larga que indica que há a presença de água ou a presença de material de partida. Observando o IV do material de partida, composto 7, onde a banda correspondente ao grupo hidroxilo se encontra a  $3391\text{ cm}^{-1}$ , pode afirmar-se que a banda a  $3400\text{ cm}^{-1}$  corresponde às ligações oxigénio-hidrogénio da água. A  $2923\text{ cm}^{-1}$  encontra-se a banda de estiramento correspondente a ligações  $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$  e a  $1501\text{ cm}^{-1}$  a banda correspondente às ligações  $\text{C}=\text{C}$ .

Relativamente ao espectro de  $^1\text{H}$  RMN, com a troca do grupo hidroxilo, que tem uma maior electronegatividade, pelo átomo de iodo que apresenta uma elevada densidade electrónica, observam-se algumas alterações no que diz respeito ao desvio químico dos sinais. A campo baixo os singletos a  $\delta$  7,36, 7,26 e 6,27 ppm, cada um com integração de um protão, correspondentes aos protões H-5, H-2 e H-4, respetivamente, os desvios químicos não apresentam grandes alterações devido à baixa interação com o átomo de iodo. Já o tripleto que diz respeito ao protão H-1', a  $\delta$  3,19 ppm, com constante de acoplamento de 6,8 Hz, é o sinal que apresenta um aumento da blindagem em comparação com o protão H-1' do material de partida, composto 7. <sup>[32]</sup> Já o tripleto a  $\delta$  2,55 ppm, com constante de acoplamento de 7,2 Hz correspondente ao H-3', e o quinteto a  $\delta$  2,05 ppm, correspondente aos protões do  $\text{CH}_2$  H-2', com constante de acoplamento de 6,9 Hz, apresentam desvios químicos bastante semelhantes com o composto 7 (3,69 ppm). Com o espectro de  $^{13}\text{C}$  a informação sobre a estrutura do composto é confirmada. Os primeiros sinais observados a campo baixo,  $\delta$  143,15 e  $\delta$  139,43 ppm, correspondem aos carbonos pertencentes ao furano, C-5 e C-2, respetivamente. O sinal do C-3, com o auxílio do espectro DEPT, foi identificado a  $\delta$  123,11 ppm seguido do sinal a  $\delta$  110,91 ppm do C-4. Posteriormente, observam-se os sinais correspondentes aos  $\text{CH}_2$  do composto, primeiro o C-2', a  $\delta$  33,50 ppm, seguido do sinal pertencente ao C-3' <sup>[27]</sup> e por último, o sinal a  $\delta$  6,33 ppm correspondente ao átomo de carbono adjacente ao iodo, C-1', que devido à densidade eletrónica do átomo de iodo, provoca uma alteração do desvio químico em comparação com o composto 7. <sup>[32]</sup>

No espectro de massa o pico de maior intensidade, a  $m/z$  125 corresponde à fragmentação entre o C-1' e o átomo de iodo. Observa-se a fragmentação  $[\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CH}_2]$  com um pico a  $m/z$  81.

Neste tipo de reação com o nome de *Appel Reaction*, a trifenílfosfina reage primeiro com o iodo, para catalisar a reação. O átomo de oxigénio pertencente ao hidroxilo faz um ataque nucleofílico na trifenílfosfina, agora ligada ao iodo. Em seguida, o imidazole desprotona o átomo

de oxigénio e a molécula de iodo reage novamente com o carbono adjacente ao oxigénio e expulsa óxido de trifenilfosfina com formação do composto esperado **8**. [25]

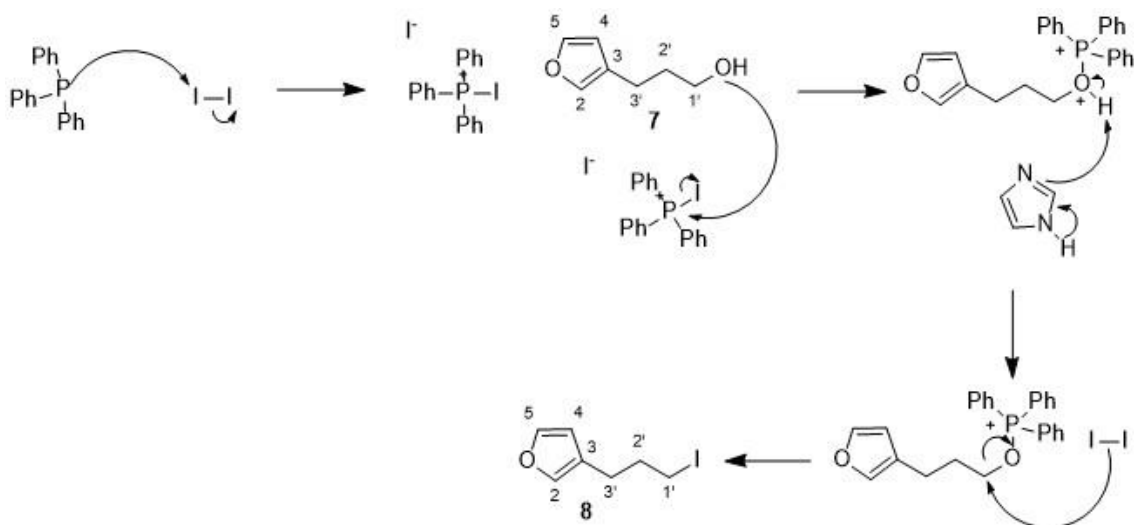


Figura 2.14 Mecanismo da formação do 3-(3-iodopropil)furano (**8**)

#### 2.2.4 Formação de 4-(furan-3-il)butanonitrilo a partir de 3-(3-iodopropil)furano [27]

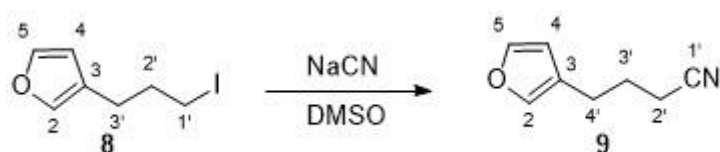


Figura 2.15 Formação 4-(furan-3-il)butanonitrilo (**9**)

Segue-se a formação do composto **9**, o 4-(furan-3-il)butanonitrilo através de uma reação de substituição  $S_N2$ . A reação foi levada a cabo num solvente adequado a reações  $S_N2$ , o DMSO durante 1 h à temperatura de 90 °C, formou-se o composto desejado com um rendimento de 84%. O anião nitrilo faz o ataque ao átomo de carbono adjacente ao átomo de iodo, como mostra o mecanismo da Fig.2.16.

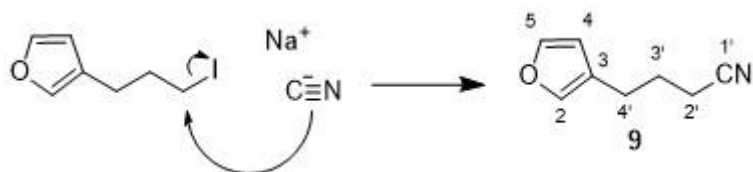


Figura 2.16 Mecanismo de formação do 4-(furan-3-il)butanonitrilo (**9**)

Tal como nos compostos anteriores, a estrutura desta molécula é também confirmada através de IV, RMN e GC-MS. (anexo 5.1.4)

Segundo o espectro de IV é possível observar-se a banda de estiramento correspondente às ligações  $C_{sp^3}-H$  a 2941  $cm^{-1}$  e a banda característica do grupo nitrilo a 2246  $cm^{-1}$ .

É possível identificar a estrutura a partir do espectro de  $^1\text{H}$  RMN. São visíveis os singletos dos prótons do furano H-5, H-2 e H-4, a  $\delta$  7,40, 7,29 e 6,29 ppm, respetivamente. <sup>[27]</sup> A  $\delta$  2,37 ppm observa-se o tripleto, com constante de acoplamento de 7,1 Hz, correspondente ao H-2'. Por último encontra-se o quinteto referente ao próton H-3' a  $\delta$  1,94 ppm, com constante de acoplamento de 7,2 Hz. Neste espectro de próton é observável o multipletto referente ao DMSO <sup>[32]</sup> que se deve ao solvente da reação não ter sido completamente removido. Tal como nos compostos anteriores, a informação da estrutura do composto é confirmada com o espectro de  $^{13}\text{C}$  e DEPT, sendo observável o sinal mais relevante e crucial na identificação da estrutura do composto desejado, a  $\delta$  119,39 ppm, que corresponde ao átomo de carbono quaternário adjacente ao átomo de azoto, C-1'. Além do sinal do C-1' a campo baixo, são também visíveis os sinais correspondentes aos átomos de carbono do furano e a campo alto os sinais dos grupos  $\text{CH}_2$  da molécula.

Observando o espectro de massa é visível o sinal a  $m/z$  134 que corresponde ao ião molecular com a perda de um hidrogénio  $\alpha$  e o pico de maior intensidade a  $m/z$  67 que corresponde ao fragmento  $[\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}]$ . São também visíveis os fragmentos a  $m/z$  54 e 41 referentes à molécula. <sup>[32]</sup>

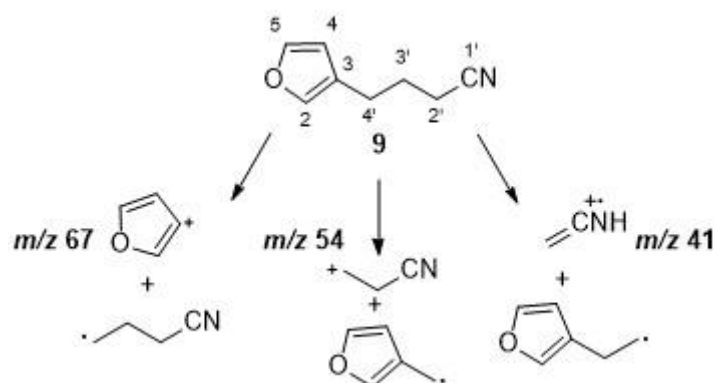


Figura 2.17 Fragmentação do composto 9

### 2.2.5 Formação de 5-(furan-3-il)pentan-2-ona a partir de 4-(furan-3-il)butanonitrilo <sup>[27]</sup>

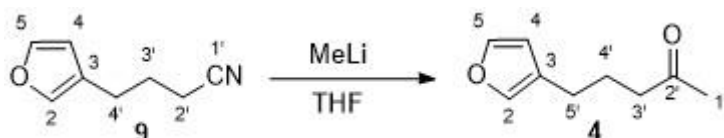


Figura 2.18 Formação do fragmento 4, 5-(furan-3-il)pentan-2-ona

Na última reação da via sintética **A** dá-se a formação do fragmento desejado, o composto **4**, 5-(furan-3-il)pentan-2-ona com rendimento apenas de 19%. O baixo rendimento desta reação pode ser devido à solução utilizada de MeLi não se encontrar no título considerado.

Nesta reação, em THF seco, o reagente MeLi, que se trata de um forte nucleófilo básico <sup>[35]</sup> ataca o átomo de carbono electrodéficiente e o *work up* com  $\text{H}_2\text{O}$ , leva saída de  $\text{NH}_3$  e à formação do grupo carbonilo como mostra o mecanismo na Fig.2.19. <sup>[20]</sup>

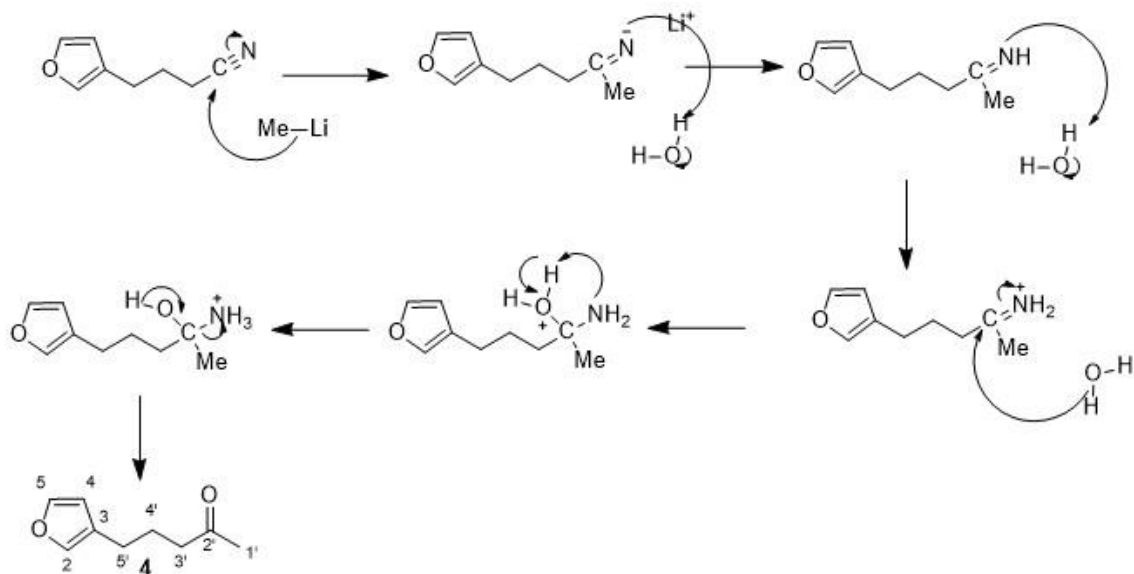


Figura 2.19 Mecanismo de formação 5-(furan-3-il)pentan-2-ona (4)

A estrutura da molécula é confirmada através dos espectros de IV, RMN e GC-MS. (anexo 5.1.5) Recorrendo ao IV observa-se a banda mais importante na identificação desta molécula a  $1715\text{ cm}^{-1}$  que corresponde ao grupo carbonilo da cetona. São também visíveis sinais a  $2933\text{ cm}^{-1}$  e  $1501\text{ cm}^{-1}$  referentes às ligações  $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$  e ligações duplas entre átomos de carbono, respetivamente, da molécula.

No espectro de  $^1\text{H}$  RMN, a campo alto encontram-se os singuletos referentes aos prótons do anel de furano. A  $\delta$  2,47 – 2,41 ppm observa-se um multiplete que integra para quatro prótons, referente aos prótons dos grupos  $\text{CH}_2$ , H-3' e H-5'. O singuleto com integração de três prótons corresponde ao metilo H-1' e por fim, a campo mais alto, o quinteto a  $\delta$  1,84 ppm referente aos prótons H-4'. Também no espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN, a campo baixo, encontra-se o sinal mais importante na identificação da molécula a  $\delta$  208,75 ppm que corresponde ao grupo carbonilo em C2'. Estão também presentes os sinais dos átomos de carbono pertencentes ao furano, C-5, C-2, C-3 e C-4, a  $\delta$  142,88, 139,00, 124,22 e 110,83 ppm, respetivamente. Um dos sinais cruciais na identificação está a  $\delta$  29,98 ppm referente ao grupo metilo em C-1'. Por fim, a campo alto encontram-se os restantes sinais dos átomos de carbono de  $\text{CH}_2$ , C-5' e C-4', a  $\delta$  24,00 e  $\delta$  23,85 ppm, respetivamente.

Para completar a informação observa-se no espectro de massa o pico do ião molecular a  $m/z$  152 e o pico  $m/z$  109 que corresponde ao fragmento  $[\text{M}^+ - \text{OCCH}_3]$ . Segue-se o pico mais intenso a  $m/z$  94 que é referente ao fragmento  $[\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{COCH}_3]$  e o pico a  $m/z$  81 correspondente ao fragmento  $[\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COCH}_3]$ . Por último o pico a  $m/z$  43 corresponde ao fragmento  $[\text{M}^+ - 109]$ .

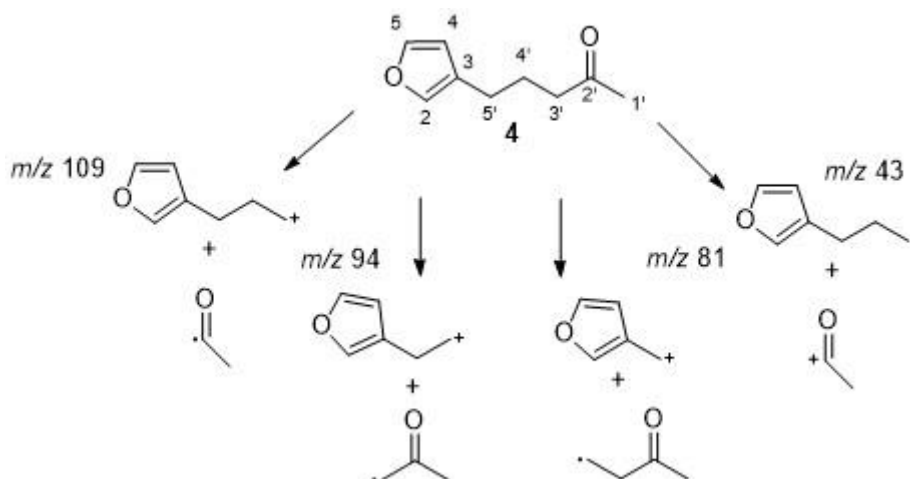


Figura 2.20 Fragmentação da 5-(furan-3-il)pentan-2-ona (4)

### 2.2.6 Formação de 3-(furan-3-il)propanal a partir de 3-(furan-3-il)propan-1-ol



Figura 2.21 Formação de 3-(furan-3-il)propanal (2)

Parte da via sintética **A** permite a preparação do fragmento **2**, 3-(furan-3-il)propanal. Para a formação deste composto foram utilizados três métodos diferentes, como se apresenta na tabela abaixo.

Tabela 2.2 Diferentes métodos de formação de 3-(furan-3-il)propanal

	Método A <sup>[36]</sup>	Método B <sup>[37]</sup>	Método C <sup>[37]</sup>
Solvente	DCM	DCM	DCM
Reagente(s)	CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Na, PCC	Reagente Dess Martin	Reagente Dess Martin
Tempo de reação	4 h	4 h	4 h 20 min
Temperatura (°C)	26°C	17°C	26°C
Work-Up	Lavagem com Et <sub>2</sub> O	Bissulfito de sódio, sol. sat. NaHCO <sub>3</sub> , extração DCM	Diluição com DCM, filtração sobre celite
Rendimento	Não reagiu	8%	24%

Era de esperar que a oxidação do álcool a aldeído funcionasse melhor com PCC, visto que é o reagente mais comum para este tipo de compostos. <sup>[20]</sup> Há a possibilidade de o composto se ter formado, pois na revelação das placas de cromatografia em camada fina com o spray DNP, verificou-se a presença de uma mancha de cor alaranjada que indica a presença de grupos carbonilo. <sup>[38]</sup> Mas após a adição do CDCl<sub>3</sub> para análise por <sup>1</sup>H RMN não se observa a sua presença do composto esperado **2**.

No caso das oxidações pelo periodano de Dess Martin foi possível a identificação do composto **2** através dos seus espectros de IV, RMN e GC-MS. (anexo 5.1.6)

No espectro de IV é visível a banda que distingue a estrutura do composto **2**, a  $1725\text{ cm}^{-1}$ , referente ao grupo carbonilo do aldeído. São também observadas as bandas de estiramento características das ligações  $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$  a  $2929\text{ cm}^{-1}$  e das ligações duplas entre átomos de carbono a  $1502\text{ cm}^{-1}$ .

Segundo o espectro de  $^1\text{H}$  RMN, a campo baixo, encontra-se um singuleto largo a  $\delta$  9,81 ppm referente ao próton H-1' do grupo aldeído. De seguida, encontram-se os singuletos com integração de um próton, correspondentes aos prótons do furano, H-5, H-2 e H-4. Entre  $\delta$  2,80 – 2,68 ppm observa-se um multiplete de integração para dois prótons que corresponde aos grupos  $\text{CH}_2$  do composto, H-3' e H-2'. No espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN confirma-se a presença do carbonilo, C-1', a  $\delta$  201,72 ppm, seguido dos sinais mais blindados  $\delta$  143,24, 139,22, 123,48 e  $\delta$  110,90 ppm referentes aos átomos de carbono do anel de furano, C-5, C-2, C-3 e C-4, respetivamente. Por último, a campo mais alto, encontram-se os sinais correspondentes aos átomos de carbono C-2' e C-3'. [33]

Para a completa caracterização da estrutura do 3-(furan-3-il)propanal (**2**), recorreu-se à espectrometria de massa, onde é visível o pico do ião molecular  $m/z$  124. Apresenta também picos com  $m/z$  de 95, 81 e 67. dos fragmentos  $[\text{M}^+ - \text{OCH}]$ ,  $[\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CHO}]$  e  $[\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}]$ , respetivamente.

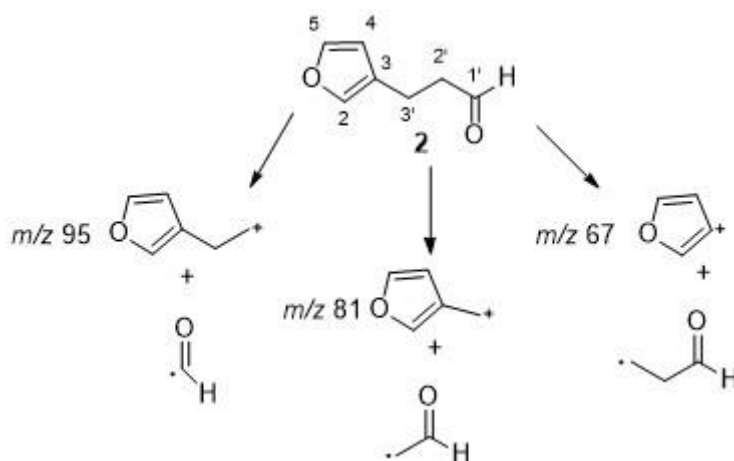


Figura 2.22 Fragmentação de 3-(furan-3-il)propanal (**2**)

Neste tipo de oxidação, o átomo de oxigénio pertencente ao álcool, ataca o átomo de Iodo (V) e dá-se a substituindo uma unidade acetato. Uma outra molécula de acetato perde a ligação com o átomo de Iodo ficando este com carga positiva. Em seguida, há a formação da ligação dupla entre o átomo de carbono e de oxigénio, havendo a saída da molécula do iodano, com o átomo de Iodo com um estado de oxidação (III). [22]

Tendo os dois fragmentos terminais da molécula de nitenina (**1**) preparados (compostos **2** e **4**) era necessário preparar a lactona quiral cujo esqueleto corresponde ao fragmento central da nitenina. Ao contrário dos compostos **2** e **4** a lactona pretendida não é um composto conhecido pelo que foram ensaiadas em paralelo várias abordagens umas racémicas e outras apostando na síntese enantiospecífica do fragmento.

Neste trabalho será descrita em primeiro lugar a síntese racémica, a via sintética **B**.

### 2.3 Via Sintética B

A via racémica consiste numa via de apenas três reações para a síntese de uma lactona que permita a síntese do fragmento central da nitenina: alilação, hidrólise, seguida da formação do anel da lactona. Como material de partida utiliza-se o composto **16**, acetato 2-(dietoxifosforil) de etilo.

#### 2.3.1 Formação de 2-(dietoxifosforil)pent-4-enoato de etilo a partir de acetato 2-(dietoxifosforil) de etilo <sup>[30]</sup>

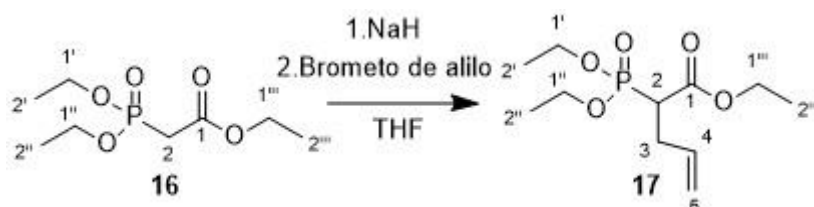


Figura 2.23 Formação de 2-(dietoxifosforil)pent-4-enoato de etilo (17)

O primeiro passo consiste na alilação do composto **16**, o 2-(dietoxifosforil) etilacetato. É utilizado como base o hidreto NaH para retirar o protão mais ácido. Em seguida, o anião formado ataca o carbono adjacente ao átomo de bromo, formando-se o 2-(dietoxifosforil)pent-4-enoato de etilo. Devido à formação do composto dissustituído, o composto **17** é separado por uma coluna cromatográfica, com um rendimento 37%.

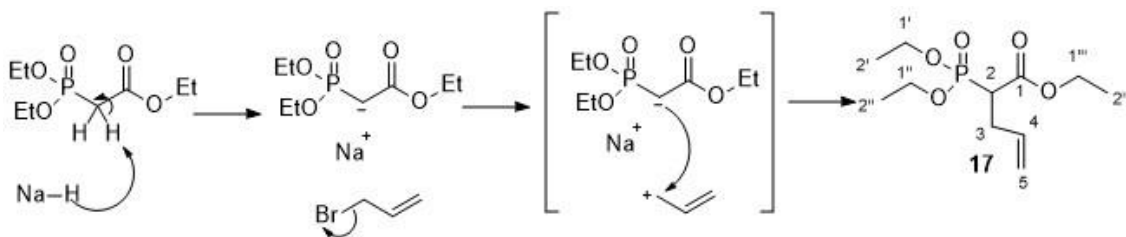


Figura 2.24 Mecanismo de formação 2-(dietoxifosforil)pent-4-enoato de etilo (17)

A estrutura do composto é confirmada através de IV, RMN e GC-MS. (anexo 5.2.1) No IV é observável a banda correspondente às ligações  $C_{sp^3}-H$  a  $2984\text{ cm}^{-1}$ , e a  $1733\text{ cm}^{-1}$  o sinal referente ao grupo carbonilo.

No espectro de  $^1\text{H}$  RMN são visíveis os sinais mais relevantes na determinação da estrutura do composto. A campo alto o multipletto entre  $\delta$  5,80 e 5,68 ppm referente ao protão da dupla H-4 e o multipletto entre  $\delta$  5,16-5,06 ppm correspondente aos protões do  $\text{CH}_2$  H-5. Observam-se os multipletos referentes aos protões dos grupos  $\text{CH}_2$  H-1', 1'' e 1''', a  $\delta$  4,24 – 4,10 ppm e ao protão H-2 a  $\delta$  3,10-3,02 ppm. A campo mais alto, encontram-se os multipletos correspondentes ao protão H-3 e aos grupos metilo H-2', 2'' e 2''' . No espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN, apresenta-se um duplete a  $\delta$  168,73 ppm referente ao carbonilo C-1. Este sinal, tal como os sinais de todos os carbonos da molécula, com excepção dos sinais C-5 e C-2'', a  $\delta$  117,26ppm e  $\delta$  14,29ppm, apresenta desdobramento devido ao átomo de fósforo que possui um núcleo com um número quântico de spin de 1/2. <sup>[33]</sup> Segue-se o sinal do átomo de carbono C-4 a  $\delta$  134,70 ppm e a  $\delta$  117,26 ppm o sinal correspondente ao grupo  $\text{CH}_2$  da ligação dupla, C-5. A  $\delta$  62,90 e 61,52 ppm encontram-se os sinais referentes aos grupos  $\text{CH}_2$ , C-1', 1'' e C-1''' , respetivamente. Observa-se também o sinal de C-2 mais blindado a  $\delta$  45,54 ppm e a  $\delta$  31,10ppm encontra-se o sinal correspondente ao metileno em C-3. Por fim, a campo alto, encontram-se os sinais correspondentes aos grupos metilo da estrutura do composto **17**, C-2', 2'' e C-2''' a  $\delta$  16,50 e  $\delta$  14,29 ppm.

Obteve-se igualmente o espectro de massa do composto **17** onde se observa o ião molecular a  $m/z$  264. Com a maior intensidade está o pico a  $m/z$  191 referente ao fragmento  $[M^+ - OCOEt]$ . Relativamente à molécula, encontra-se também o pico a  $m/z$  163 que corresponde ao fragmento  $[M^+ - COOEt - \text{etileno}]$ .

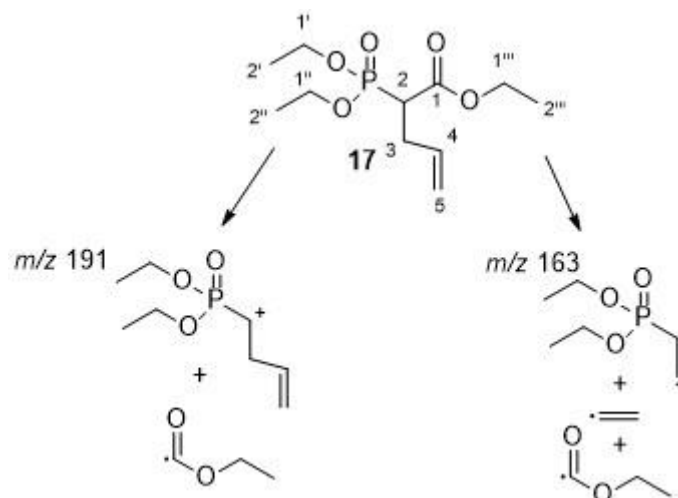


Figura 2.25 Fragmentação do composto 17

### 2.3.2 Hidrólise de 2-(dietoxifosforil)pent-4-enoato de etilo com formação do ácido 2-(diethoxifosforil)pent-4-enóico

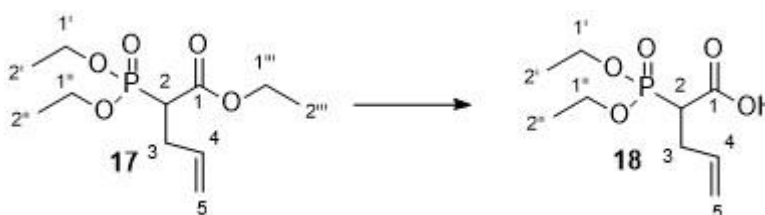


Figura 2.26 Formação do ácido 2-(diethoxifosforil)pent-4-enóico

Na hidrólise do composto alilado, **17**, foram abordados diferentes métodos que diferem na base utilizada.

Tabela 2.3 Diferentes métodos utilizados na Hidrólise do composto 17

	Método A <sup>[30]</sup>	Método B	Método C <sup>[39]</sup>
Solvente	EtOH:H <sub>2</sub> O (1:1)	EtOH:H <sub>2</sub> O (8:2)	EtOH
Reagente	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	LiOH	KOH (10M)
Tempo da reação	4h30min	18 h	1 h
Rendimento	19%	28%	64%

Em todos os métodos utilizados foi possível obter-se o ácido 2-(diethoxifosforil)pent-4-enoico (**18**). A base que difere mais no seu mecanismo de reação é o carbonato de potássio por que por não ser nucleofílica, interage primeiro com uma molécula de água, formando o OH<sup>-</sup> que efetua o ataque nucleofílico ao carbonilo, havendo a saída de um ião etóxido. No caso do LiOH e do KOH, o ataque nucleofílico do hidroxilo ao carbonilo é o primeiro passo. [20]

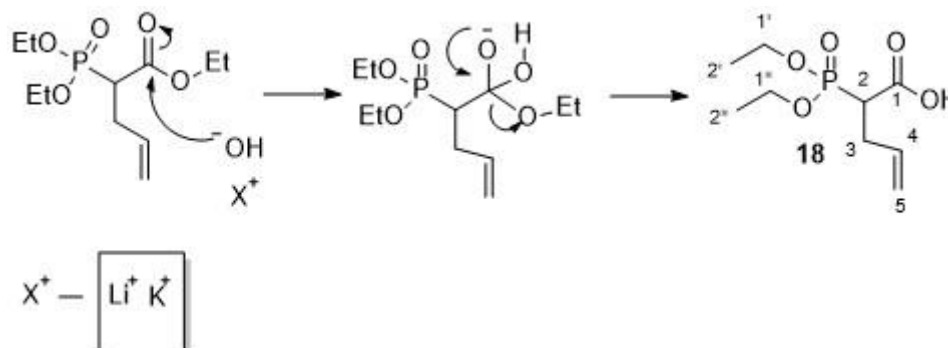


Figura 2.27 Mecanismo geral da hidrólise 2-(diethoxifosforil)pent-4-enoato de etilo

O rendimento dos métodos A e B foi mais baixo do que o C, pois ocorreu a hidrólise nos restantes grupos etóxido. Com KOH foi possível obter melhor rendimento em menos tempo de reação.

A estrutura da molécula foi confirmada através dos espectros de IV, RMN e GC-MS. (anexo 5.2.2) No IV é visível a banda de maior relevância na caracterização do composto, a 3459 cm<sup>-1</sup> que diz respeito ao grupo hidroxilo. Encontram-se também bandas a 2923 cm<sup>-1</sup> e a 1732 cm<sup>-1</sup> referentes às ligações entre C<sub>sp3</sub>-H e ao grupo carbonilo, respetivamente.

No espectro de <sup>1</sup>H RMN é possível verificar a presença dos sinais a campo baixo, que tal com no composto anterior, se referem aos prótons da ligação dupla, H-4 e H-5. A δ 4,25 – 4,09 ppm é observado um multipletto com integração de quatro prótons correspondente aos H-1' e H-1'', confirmando-se assim que houve a perda de um grupo etilo. A δ 3,05 ppm e δ 2,77 ppm encontram-se os sinais correspondentes aos prótons H-2 e H-3, respetivamente. A campo alto, o tripleto de dubletos com uma integração de seis refere-se aos prótons pertencentes aos grupos metilo, H-2' e H-2''. Segundo o espectro de <sup>13</sup>C RMN são visíveis os sinais correspondentes aos átomos de carbono pertencentes à molécula com desvios químicos e desdobramentos semelhantes ao composto anterior, visto que as estruturas diferem apenas na sua extremidade, com a perda de uma unidade de etilo. Com um grupo CH<sub>2</sub> a menos, verifica-se o desvio químico para campo baixo dos sinais correspondentes aos carbonos C-1' e C-1'', a δ 63,84 e δ 63,16 ppm, respetivamente. Verificam-se também alterações a campo alto, nomeadamente, o desaparecimento do sinal correspondente a um metilo do composto 17, observando-se apenas a δ 16,44 ppm um sinal dos átomos de carbono C-2',2''.

Recorrendo ao espectro de massa, não é visível o pico do ião molecular, mas está presente o pico a  $m/z$  191 que diz respeito ao fragmento  $[M^+ - \text{COOH}]$  e  $m/z$  163 do fragmento  $[M^+ - \text{CH}_2\text{COOH-etileno}]$ . Encontra-se ainda o pico  $m/z$  138 referente ao fragmento  $[M^+ - 98]$ .

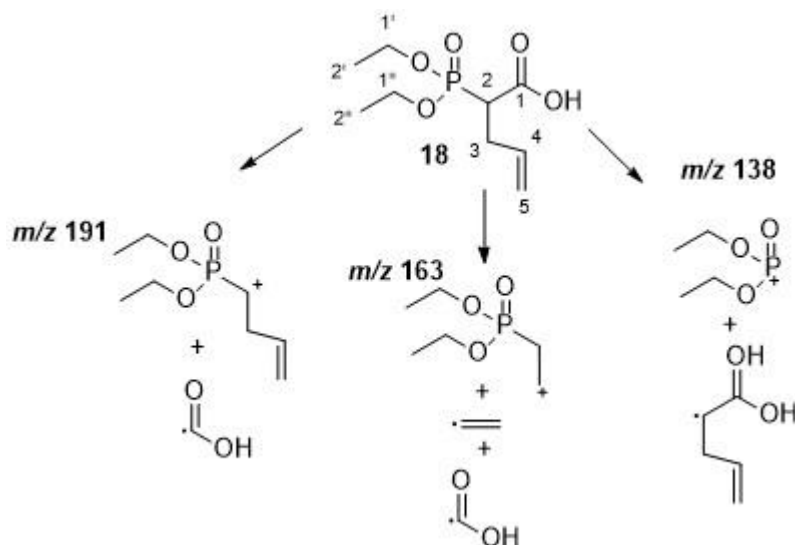


Figura 2.28 Fragmentação do composto 2-(dietoxifosforil)pent-4-enoato de etilo (17)

### 2.3.3 Formação de (5-(iodometil)-2-oxotetrahidrofuran-3-il)fosfonato de dietilo por iodolactonização do ácido 2-(dietoxifosforil)pent-4-ênico

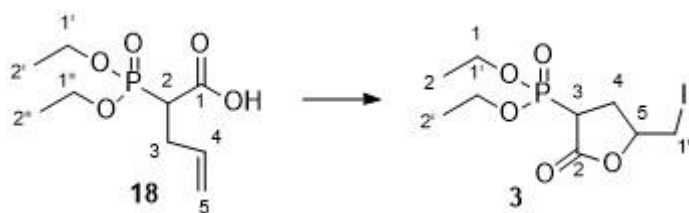


Figura 2.29 Formação de (5-(iodometil)-2-oxotetrahidrofuran-3-il)fosfonato de dietilo

Na iodolactonização <sup>[40]</sup> foram efetuados dois métodos diferentes, tratam-se de dois mecanismos semelhantes, onde se retira o protão do grupo OH do ácido, havendo deslocalização da carga. Posteriormente, o átomo de iodo interage com a ligação dupla, no método A, o átomo de iodo é fornecido pela espécie  $\text{I}_3^-$  através do KI, já no método B é fornecido pelo  $\text{I}_2$ . Segue-se a formação da lactona por ataque de um dos átomos de oxigénio do carboxilato ao ião iodónio formado.

Tabela 2.4 Diferentes métodos utilizados na formação do composto 3

	Método A <sup>[30]</sup>	Método B <sup>[41]</sup>
Solvente	$\text{NaHCO}_3$ (aq) 2 M	$\text{NaHCO}_3$ (aq) 1 M, THF
Reagente	KI, $\text{I}_2$	$\text{I}_2$
Tempo de reação	18 h	6 h
Temperatura da reação	18°C	0 °C
Rendimento	33 %	95 %

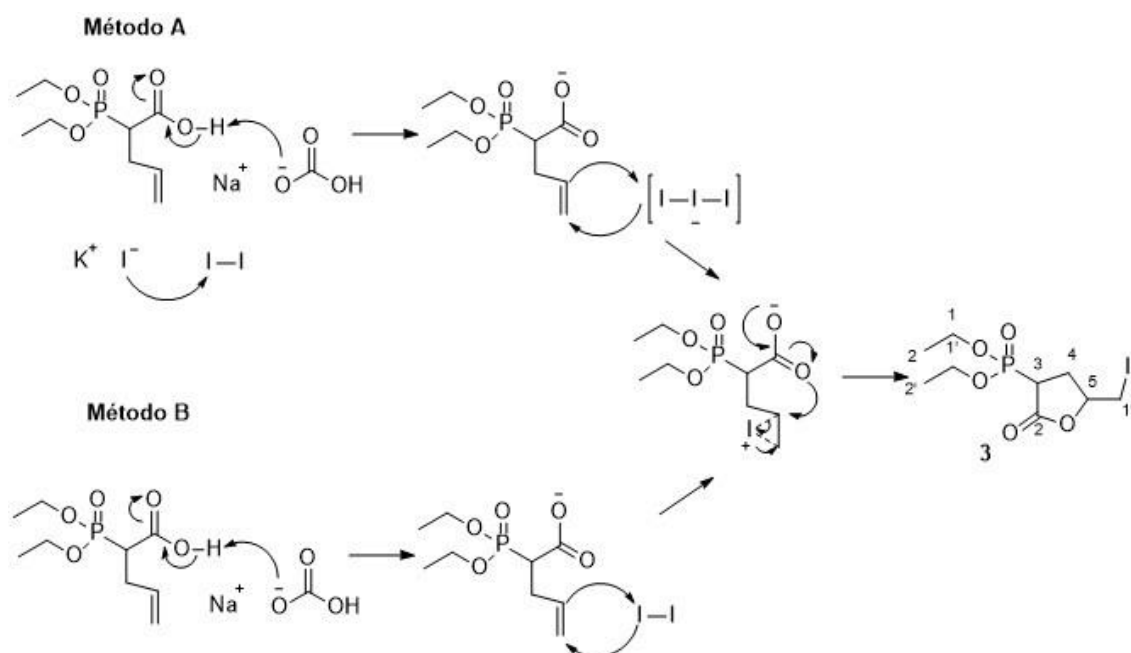


Figura 2.30 Mecanismo de formação do composto 3

A estrutura do composto **3** foi confirmada através dos espectros de IV,  $^1\text{H}$  RMN e GC-MS. (anexo 5.2.3) Segundo o espectro de IV, observam-se as bandas correspondentes às ligações  $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$  a  $2923\text{ cm}^{-1}$  e ao grupo carbonilo pertencente à lactona a  $1774\text{ cm}^{-1}$ , respetivamente. É também possível confirmar a identificação da estrutura através do espectro de  $^1\text{H}$  RMN sendo visível uma mistura de diastereoisómeros, devido aos multipletos a  $\delta$  4,69 - 4,62 e  $\delta$  4,62 - 4,54 ppm que correspondem ao próton H-5, seguido do multiplete referente aos prótons H-1, 1' a  $\delta$  4,34 - 4,16 ppm. A  $\delta$  3,51 - 3,12 ppm, o multiplete corresponde aos prótons do grupo  $\text{CH}_2$  H-1'' e ao próton H-3. Os sinais mais blindados,  $\delta$  2,87 - 2,69 ppm e  $\delta$  2,43 - 2,21 ppm dizem respeito aos prótons H-4a e H-4b que interagem com diferentes partes da molécula, nomeadamente um com a parte da molécula com o fósforo e o outro com a parte da molécula com iodo. Por fim, a campo alto encontra-se o sinal referente aos grupos metilo, que neste caso, por haver uma mistura de diastereoisómeros, a sua integração é de doze em vez de seis.

Observando o espectro de massa da amostra verifica-se a presença do pico de maior

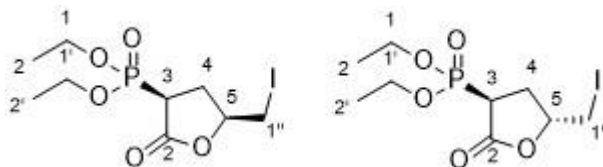


Figura 2.31 Diastereoisómeros do ácido 2-(dietoxifosforil)pent-4-enóico

intensidade a  $m/z$  235 que se refere ao fragmento  $[\text{M}^+-127]$ , ou seja, à perda do iodo. Encontra-se também o pico a  $m/z$  179 correspondente ao fragmento  $[\text{M}^+-183]$ .

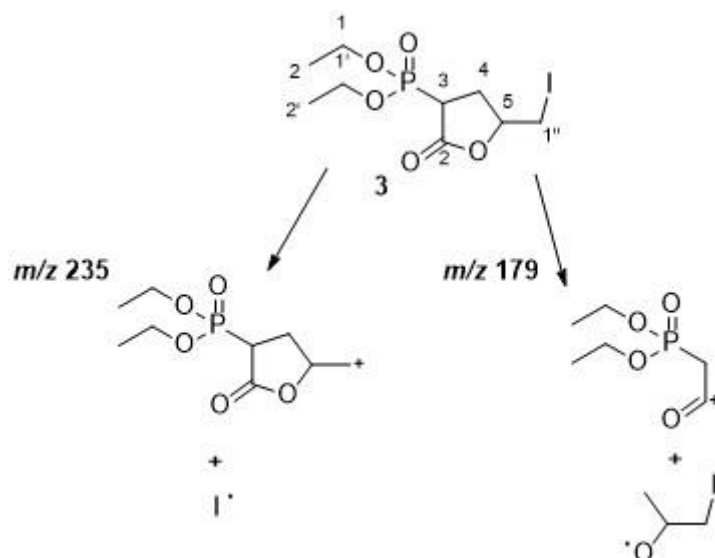


Figura 2.32 Fragmentação do ácido 2-(dietoxifosforil)pent-4-enóico

## 2.4 Via Sintética C

Nesta via sintética utiliza-se como material de partida um composto com a mesma configuração da nitenina (**1**). Pretendia-se obter a lactona adequada ao prosseguir da síntese de forma enantioespecífica, através de interconversões e proteção de grupos funcionais e reações de Wittig.

### 2.4.1 Formação (5R)-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona através de (2R)-(ácido carboxílico) 5-oxotetrahidrofurano <sup>[29]</sup>

Partiu-se da redução do ácido carboxílico, ácido (*R*)-5-oxotetrahidrofuran-2-carboxílico (**10**), com o borano que teve rendimento de 84%.

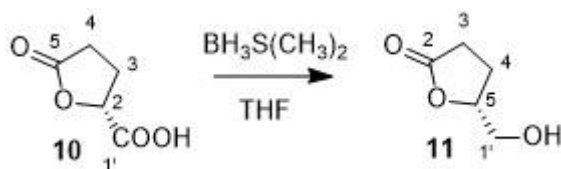


Figura 2.33 Formação do (2R)-(ácido carboxílico) 5-oxotetrahidrofurano

O borano é uma espécie que aceita muito facilmente um par de elétrons na sua orbital p vazia, sofrendo facilmente um ataque nucleófilo do carbonilo rico em elétrons. <sup>[20]</sup> Ambos os átomos de oxigênio pertencentes ao ácido atacam átomos de boro, onde após várias permutas de próton e ataques ao borano, é formado um intermediário heterocíclico. Após outra permuta de próton, as ligações pertencentes ao heterociclo são quebradas. O oxigênio de uma molécula de água, ataca o átomo de boro, formando-se o composto esperado, como mostra a Fig. 2.34. <sup>[42]</sup>

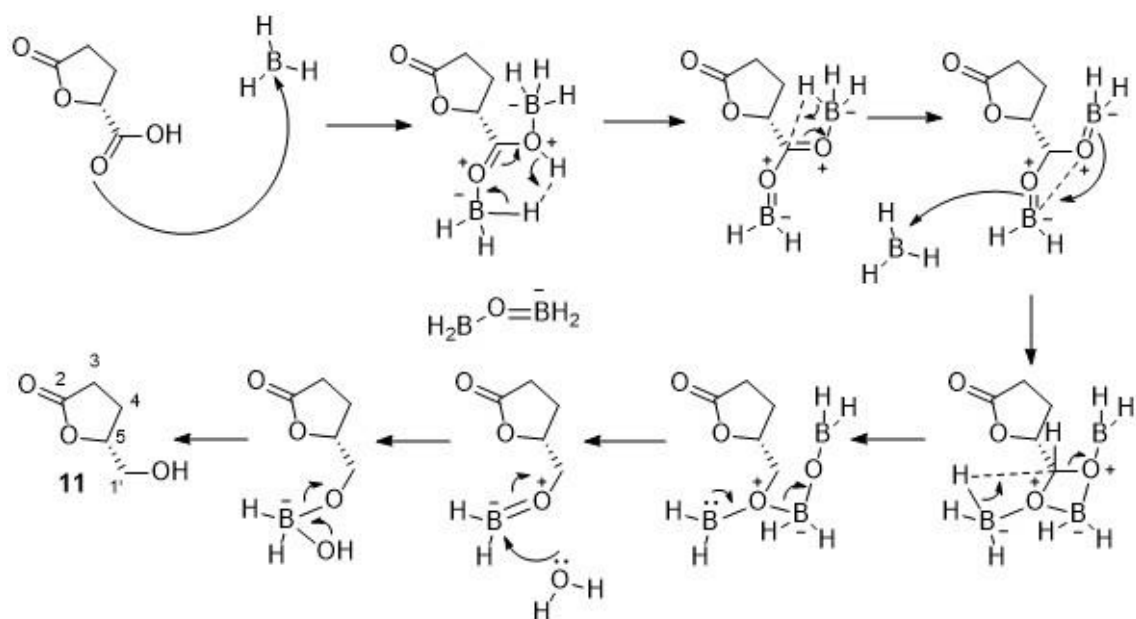


Figura 2.34 Mecanismo de ação do  $BH_3$  no composto 11

A estrutura do álcool **10** é confirmada pelos espectros de IV, RMN e GC-MS. (anexo 5.3.1) No IV observa-se uma das bandas mais relevantes na caracterização desta molécula a  $3419\text{ cm}^{-1}$ , que é característica de grupos hidroxilos, seguido da banda a  $2942\text{ cm}^{-1}$  referente a ligações de  $C_{sp^3}\text{-H}$ . A banda a  $1764\text{ cm}^{-1}$  correspondente à presença de grupos carbonilo e a  $1192\text{ cm}^{-1}$ , a banda refente a ligações simples C-O, ambas bandas características do grupo carbonilo e unidade C-O de lactonas. [33]

No espectro de  $^1\text{H}$  RMN observam-se sinais que confirmam a estrutura da molécula sintetizada. A campo baixo, apresenta-se um singuletos a  $\delta$  4,66 ppm, que corresponde ao prótão H-5, seguido do duplete, com constante de acoplamento de 12,4 Hz, a  $\delta$  3,93 e o multiplete a  $\delta$  3,72 – 3,63 ppm que correspondem aos prótões H-1'a e H-1'b, respetivamente. Seguem-se os multipletos a  $\delta$  2,61, 2,28 e 2,20 ppm que correspondem aos prótões H-3, -OH e ao H-4. Para completar a informação da caracterização recorreu-se também aos espectros de  $^{13}\text{C}$  RMN e DEPT. Verifica-se a presença de um dos sinais mais característicos da molécula a 177,68 ppm, que se refere ao átomo de carbono C-2, e dois sinais relativos a átomos de carbono ligados a átomos de oxigénio. Um deles, a 80,85 ppm é originado por um CH pelo que pertence ao carbono C-5, o outro a  $\delta$  64,29 é originado por um  $\text{CH}_2$  e pertence a C-1'. A campo alto, encontram-se os sinais referentes aos  $\text{CH}_2$ , C-3 e C-4 com desvios químicos de  $\delta$  28,80 e 23,28 ppm.

O espectro de massa não apresenta o ião molecular. Encontra-se um pico de maior intensidade a  $m/z$  85 que corresponde ao fragmento  $[\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OH}]$ .

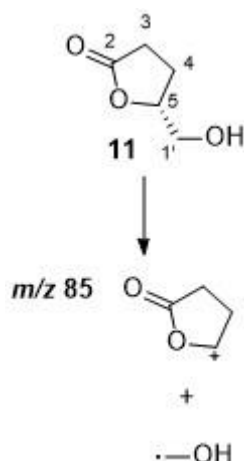


Figura 2.35 Fragmentação do composto 11

#### 2.4.2 Formação de *(R)*-5-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)dihidrofuran-2(3H)-ona a partir de *(R)*-5-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona <sup>[43]</sup>

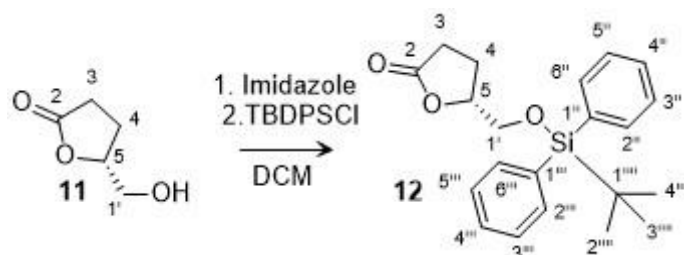


Figura 2.36 Proteção do *(R)*-5-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona

Segue-se a proteção do álcool com TBDPSCI, para no seguinte passo da via sintética, se adicionar um halogeneto na posição pretendida. Este reagente é um grupo protetor que se adequa a álcoois primários. O composto **12** foi obtido com um rendimento de 67%.

O átomo de oxigénio ataca o átomo de silício ocorrendo a saída do átomo de cloro, obtendo-se o álcool protegido.

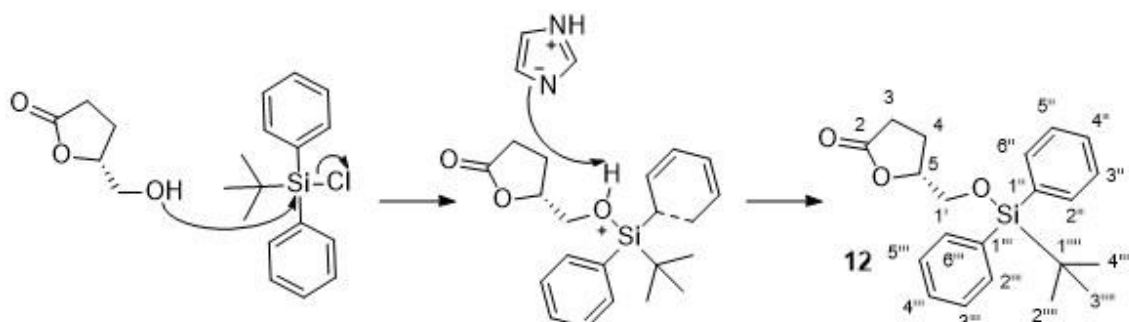


Figura 2.37 Mecanismo de Proteção da *(R)*-5-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona

A estrutura da molécula foi confirmada através dos espectros de IV, RMN e GC-MS. (anexo.5.3.2) Segundo o IV observa-se a banda referente a ligações C<sub>sp3</sub>-H a 2958 cm<sup>-1</sup>, seguida

das bandas a  $1772\text{ cm}^{-1}$  e  $1112\text{ cm}^{-1}$  que correspondem ao grupo carbonilo e ligações simples entre os átomos de carbono e oxigénio, respetivamente. [33]

No espectro de  $^1\text{H}$  RMN, a campo baixo, encontram-se o duplete e o multipeto mais relevantes para a caracterização da estrutura da molécula, a  $\delta$  7,66 ppm referente aos protões aromáticos na posição *orto* e a  $\delta$  7,47 – 7,36 ppm que correspondem aos protões das posições *meta* e *para*. A  $\delta$  4,60 ppm observa-se um singuleto largo referente ao protão H-5, seguido dos dupletos a  $\delta$  3,87 e 3,68 ppm, ambos com uma constante e acoplamento de 11,2 Hz que pertencem aos protões H-1'a e H-1'b. Posteriormente, observam-se os multipletos a  $\delta$  2,73 – 2,61, 2,57 – 2,45 e 2,35 – 2,15 ppm correspondentes aos protões H-3a, H-3b e H-4. Por último, a campo alto encontra-se o singuleto referente aos grupos metilo da molécula.

É também possível completar a informação sobre a caracterização da estrutura da molécula com os espectros de  $^{13}\text{C}$  RMN e DEPT. A campo baixo, encontra-se o sinal correspondente ao grupo carbonilo a lactona, C-2, a  $\delta$  117,45ppm, seguido do sinal dos carbonos aromáticos a  $\delta$  135,64 ppm correspondentes aos carbonos da posição *orto*. Posteriormente, a  $\delta$  135,53 ppm observa-se o sinal correspondente aos carbonos quaternários C-1'' e C-1''' e a  $\delta$  129,91 ppm o sinal referente aos carbonos aromáticos da posição *para*. A  $\delta$  127,84 ppm observa-se o sinal dos carbonos aromáticos da posição *meta*, seguido dos sinais mais blindados, a  $\delta$  79,97, 65,47 e 28,57 ppm que pertencem aos carbonos C-5, C-1' e C-3. Por fim, a campo alto, encontram-se os sinais dos grupos metilo, do carbono  $\text{CH}_2$  C-4, e o carbono quaternário C-1''', a  $\delta$  26,75, 23,66 e 19,20 ppm. [33]

No espectro de massa observa-se o pico de maior intensidade a  $m/z$  297 que corresponde ao fragmento  $[\text{M}^+ - \text{tert-But}]$ .

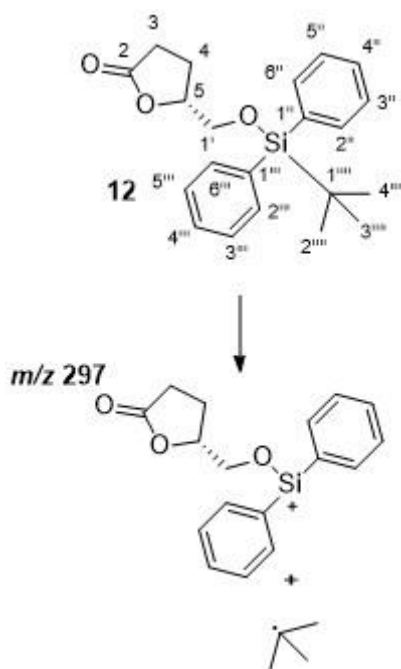


Figura 2.38 Fragmentação do composto 12

**2.4.3 Inserção de um grupo de saída na posição  $\alpha$ -carbonilo no composto (R)-5-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)dihidrofuran-2(3H)-ona**

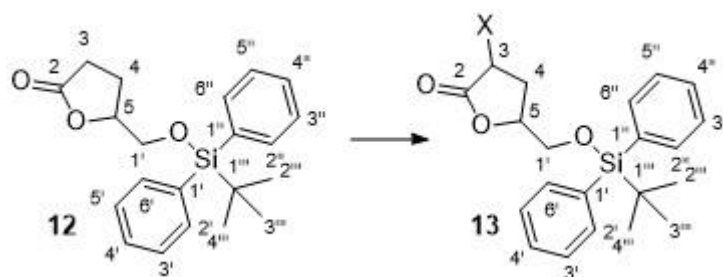


Figura 2.39 Inserção de um grupo de saída na posição  $\alpha$ -carbonilo no composto 13

No passo seguinte da via sintética C é necessária a inserção de um átomo de bromo no carbono  $\alpha$  ao carbonilo da lactona. O primeiro ataque do átomo de oxigénio do carbonilo da lactona dá-se no átomo de fósforo do brometo de fósforo (III) e ocorre a saída de um átomo de bromo deste composto. Cria-se a ligação dupla no anel e um anião de bromo que ataca o átomo de fósforo e dá-se a rutura da ligação P-O. Desta forma há regeneração do grupo carbonilo da lactona e a entrada de um átomo de bromo na posição  $\alpha$  devido ao ataque que ocorre da dupla ligação a uma molécula de bromo, tal como apresentado na figura 2.40. [20]

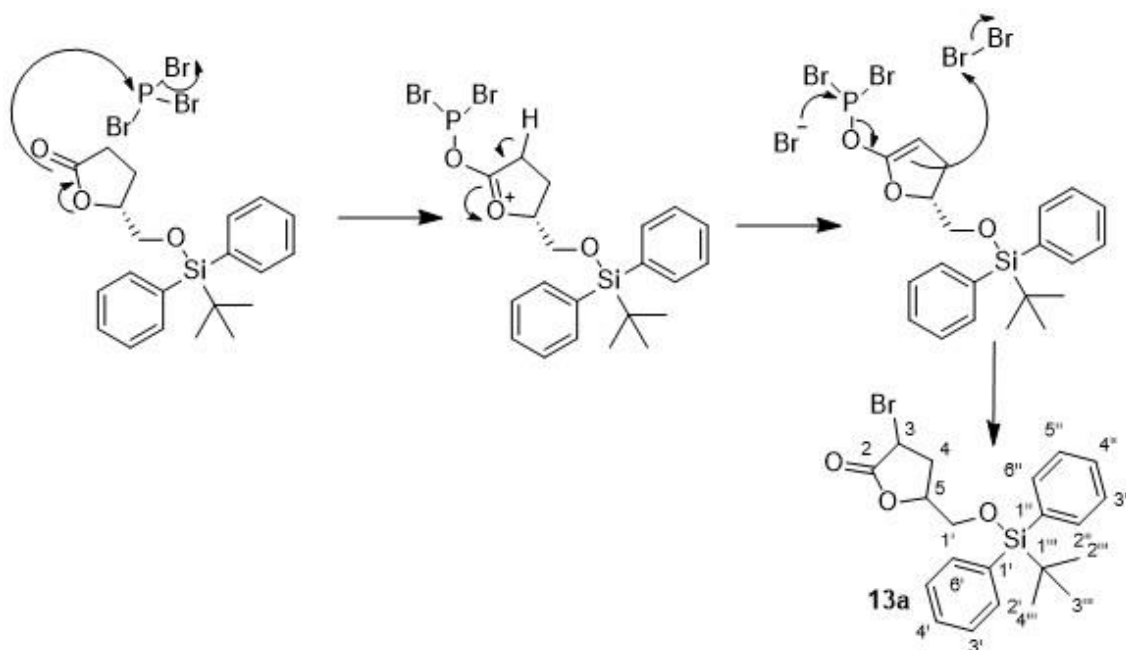


Figura 2.40 Mecanismos de formação do composto 13a

Nas diversas tentativas da síntese deste composto foram abordados quatro métodos diferentes. Variou-se o solvente e a temperatura da reação. Segundo os espectros de  $^1\text{H}$  RMN, o composto **13a** não foi obtido em nenhum dos métodos utilizados.

Tabela 2.5 Diferentes métodos de formação do composto 13a

	Método A	Método B	Método C	Método D
Solvente	Dioxano	Tolueno	DCM	DCM
Reagentes	$\text{Br}_2$ ; $\text{PBr}_3$	$\text{Br}_2$ ; $\text{PBr}_3$	$\text{Br}_2$ ; $\text{PBr}_3$	$\text{Br}_2$ ; $\text{PBr}_3$
Temperatura	100 °C	110 °C	25°C	40 °C
Rendimento	Não reagiu	Não reagiu	Não reagiu	Não reagiu

Recorrendo à cromatografia de camada fina era sempre visível, através da comparação de R<sub>f</sub> de amostras padrão, que o TBDPS estava presente na mistura reacional sem estar ligado ao álcool, pois este reagente de proteção é instável a temperaturas elevadas.

Numa última tentativa, em vez da utilização de bromo, utilizou-se o iodo e como base LDA. [44] Esta base é caracterizada como base forte volumosa que consegue desprotonar o átomo carbono adjacente ao grupo carbonilo, formando uma ligação dupla. Ao adicionar o iodo, dá-se a rutura da ligação Li-O dando-se a deslocalização de carga, provocando o ataque da dupla ao iodo. [20]

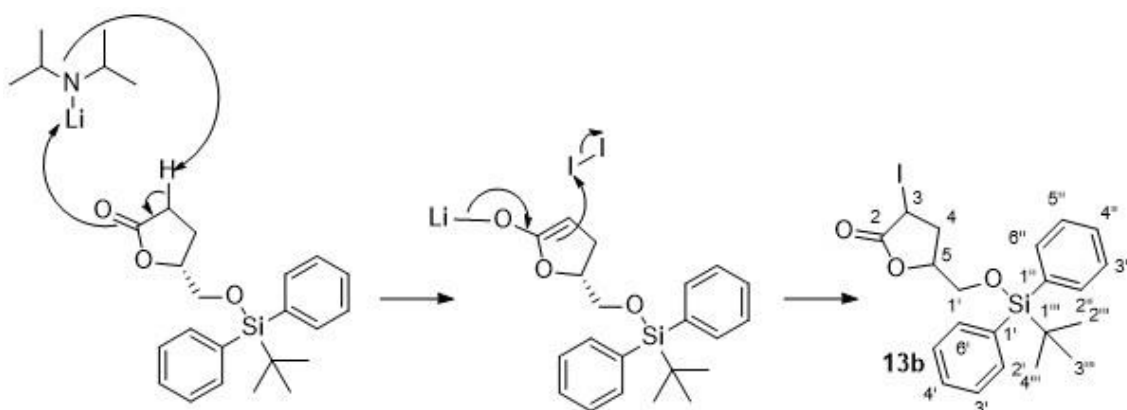


Figura 2.41 Mecanismo de formação do composto 13b

Segundo o espectro de <sup>1</sup>H RMN, o produto não foi sintetizado. Devido à falta de informação na literatura decidiu-se não concluir esta via sintética.

## 2.5 Via Sintética D

Além da via sintética B, recorreu-se a uma segunda via enantioespecífica, a via sintética D, onde se obtém a lactona pretendida a partir de um açúcar, a (L)-xilose. O uso deste tipo de compostos é cada vez mais frequente na síntese quiral devido à sua elevada pureza enantiomérica e ao número de centros quirais disponíveis. [45] Esta síntese recorre à interconversão e à proteção de grupos funcionais.

### 2.5.1 Formação da (5S)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona a partir da (L)-(-)-xilose [31]

O primeiro passo da via sintética consiste na formação (5S)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona (20) a partir da (L)-xilose (19).

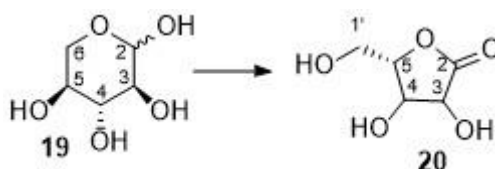


Figura 2.42 Formação da (5S)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona

O ataque do oxigénio a um átomo de bromo e a formação do oxónio, causa a abertura do anel de seis membros da (L)-Xilose. Após o anião de bromo desprotonar o grupo hidroxilo adjacente ao C-5 causa o ataque nucleófilo intramolecular ao carbonilo o que vai gerar um anel de cinco membros. A carga negativa do oxigénio desloca-se e forma-se a lactona.

Posteriormente, um átomo de bromo liga-se ao bromo ligado ao oxigênio, formando-se o composto esperado **20**. Devido à presença do grupo hidroxilo  $\alpha$  ao carbonilo da lactona ocorre a deslocalização da carga que isomeriza a estereoquímica S do centro quiral do carbono C-3.

A estrutura do composto **20**, foi confirmada através de espectros de IV e RMN. (anexo 5.4.1) Observando o IV confirma-se a presença da banda característica dos grupos hidroxilo a  $3401\text{ cm}^{-1}$ , seguida da banda a  $1733\text{ cm}^{-1}$  que corresponde ao grupo carbonilo pertencente à lactona.

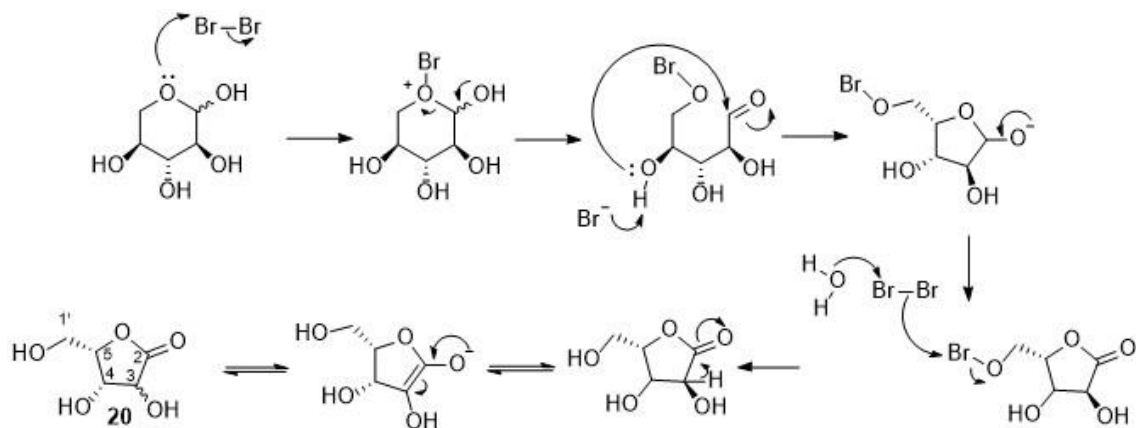


Figura 2.43 Mecanismo de formação da (5S)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona

No espectro de  $^1\text{H}$  RMN, é possível afirmar que a estrutura está presente, mas sem um RMN bidimensional a identificação dos prótons aos seus respectivos sinais é impossível, devido há possibilidade de estarem presentes diastereoisómeros resultantes da racemização do átomo de carbono 3. Segundo a integração dos sinais, existem onze prótons, e recorrendo ao espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN, verifica-se também a presença de dez carbonos diferentes, o que confirma a presença de uma mistura de diastereoisómeros. É possível identificar que os sinais a  $\delta$  177,56 e  $\delta$  174,90 ppm correspondem a carbonos quaternários, mais precisamente, dos grupos carbonilo. Identificam-se também os sinais entre  $\delta$  81,68 e  $\delta$  73,24 ppm que são referentes aos carbonos CH da estrutura. Por fim, com o auxílio do DEPT, pode também afirmar-se que a  $\delta$  63,91 e  $\delta$  60,47 ppm são sinais pertencentes a  $\text{CH}_2$ .<sup>[33]</sup>

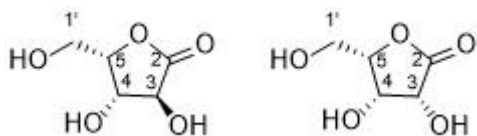


Figura 2.44 Diastereoisómeros possíveis da (5S)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona

**2.5.2 Formação de (2S)-2-(acetoximetil)-5-oxotetrahidrofuran-3,4-diil diacetato a partir da (5S)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona**

[31]

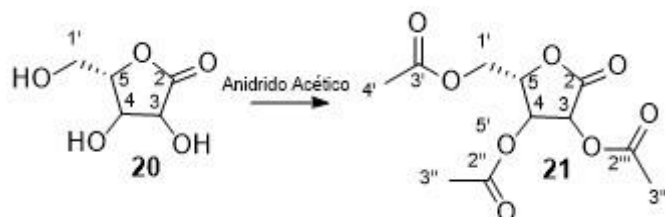


Figura 2.45 Formação de (2S)-2-(acetoximetil)-5-oxotetrahidrofuran-3,4-diil diacetato

No segundo passo desta síntese encontra-se a acetilação com anidrido acético. O átomo de oxigénio pertencente ao hidroxilo ataca um dos grupos carbonilo do anidrido acético. A formação da ligação dupla entre o carbono e o oxigénio, pertencentes à lactona, gera a libertação de uma molécula de acetato. Este mecanismo repete-se em todos os grupos hidroxilo presentes na molécula. [20]

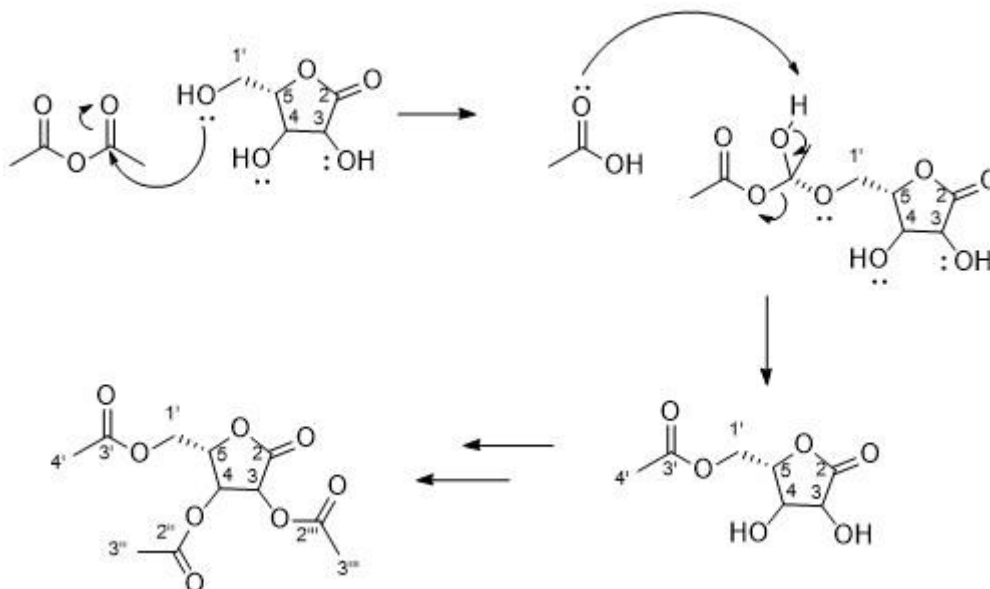


Figura 2.46 Mecanismo de formação de (2S)-2-(acetoximetil)-5-oxotetrahidrofuran-3,4-diil diacetato

O composto acetilado foi sintetizado com rendimento de 55% e confirmada a estrutura através dos espectros de IV, RMN e GC-MS. (anexo 5.4.2) No IV observa-se a banda referente às ligações  $C_{sp^3}-H$  a  $2967\text{ cm}^{-1}$ . De seguida, encontram-se a  $1806\text{ cm}^{-1}$  e  $1750\text{ cm}^{-1}$  as bandas correspondentes aos grupos carbonilo, sendo o primeiro correspondente ao carbonilo do acetato e o último referente ao carbonilo da lactona.

No espectro de  $^1H$  RMN, observa-se o duplete a  $\delta$  5,68 ppm com constante de acoplamento de 7,9Hz, seguido de um tripleto a  $\delta$  5,62 ppm com constante de 7,8 Hz, correspondentes aos prótons H-3 e H-4, respetivamente. A  $\delta$  5,00 ppm encontra-se um duplete de tripletos, referente ao próton H-5 com constantes de 7,8 Hz e 3,0 Hz. Em seguida a  $\delta$  4,38 ppm e  $\delta$  4,27 ppm, com constantes de acoplamento de 12,8 Hz e 3,0 Hz, observa-se os dupletos de dupletos, correspondente aos prótons H-1', do  $CH_2$ . Por último, os sinais mais blindados referentes aos prótons dos grupos metilo, o singlete a  $\delta$  2,19 ppm referente aos prótons H-4' e o

duplete com contante de acoplamento de 5,4 Hz, com integração de seis prótons a  $\delta$  2,13ppm que corresponde aos prótons H-3'' e H-3'''.

Segundo o espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN, a campo baixo, são visíveis os sinais dos átomos de carbono quaternários, mais precisamente os grupos carbonilo. A  $\delta$  170,16 ppm observa-se o sinal referente ao C-2. Os sinais  $\delta$  169,88 e  $\delta$  169,65ppm são sinais correspondentes aos grupos carbonilo dos acetatos em C-2'' e C-2''', não sendo possível dizer qual o seu sinal correspondente sem completar a informação com um espectro bidimensional. A  $\delta$  168,57ppm encontra-se então o sinal do carbonilo C-3'. Posteriormente a campo alto, observam-se os sinais a  $\delta$  75,17, 72,55 e 70,55 ppm referentes aos carbonos CH da lactona, C-5, C-3 e C-4, respetivamente. A  $\delta$  60,90 ppm observa-se o sinal do carbono  $\text{CH}_2$ , C-1', seguido do sinal correspondente ao metilo C-4', a  $\delta$  20,97ppm. Por fim, a  $\delta$  20,58 e 20,56 ppm, encontram-se os sinais pertencentes aos grupos metilo dos acetatos. [33]

Para completar a informação fez-se o espectro de massa onde não se observou o pico referente ao ião molecular, mas apenas o pico  $m/z$  43.

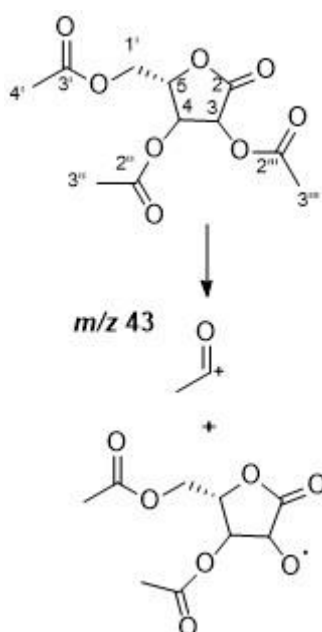


Figura 2.47 Fragmentação de (2S)-2-(acetoximetil)-5-oxotetrahidrofurano-3,4-diil diacetato

O ponto de fusão do composto medido não é comparável com o da literatura, pois apresenta um grande intervalo de fusão. [46]

Foi também medida e calculada a rotação óptica específica deste composto com o valor de  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$   $-30,96^\circ$  (0,02 M,  $\text{C}_6\text{H}_6$ ) e  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$   $-34,85^\circ$  (0,02 M,  $\text{CHCl}_3$ ) que segundo o valor apresentado na literatura ( $[\alpha]_{\text{D}}$   $-67,2^\circ$ ), [46] apresenta uma grande diferença de valores, sendo possível uma contaminação da amostra não observável nos espectros de RMN.

### 2.5.3 Hidrogenação do composto (2S)-2-(acetoximetil)-5-oxotetrahidrofuran-3,4-diil diacetato <sup>[31]</sup>

Segue-se a hidrogenação sobre paládio onde se obtém o composto com menos uma molécula de acetato na posição 3.

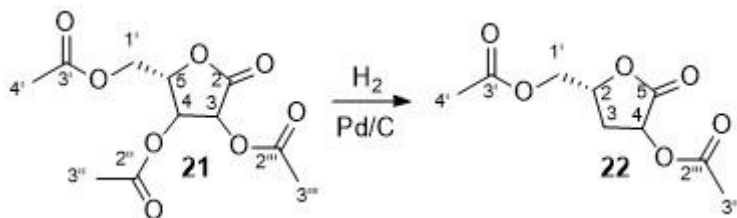


Figura 2.48 Hidrogenação do (2S)-2-(acetoximetil)-5-oxotetrahidrofuran-3,4-diil diacetato

O acetato na posição  $\alpha$ , deslocaliza a carga e causa a saída de um acetato e a formação de uma ligação dupla. Em seguida, ocorre a hidrogenação da ligação dupla obtendo-se o composto **22** com um rendimento de 75%. Nesta reação com a saída do acetato, inverte-se a configuração do composto, o centro quiral no carbono 2, que passa de S a R.

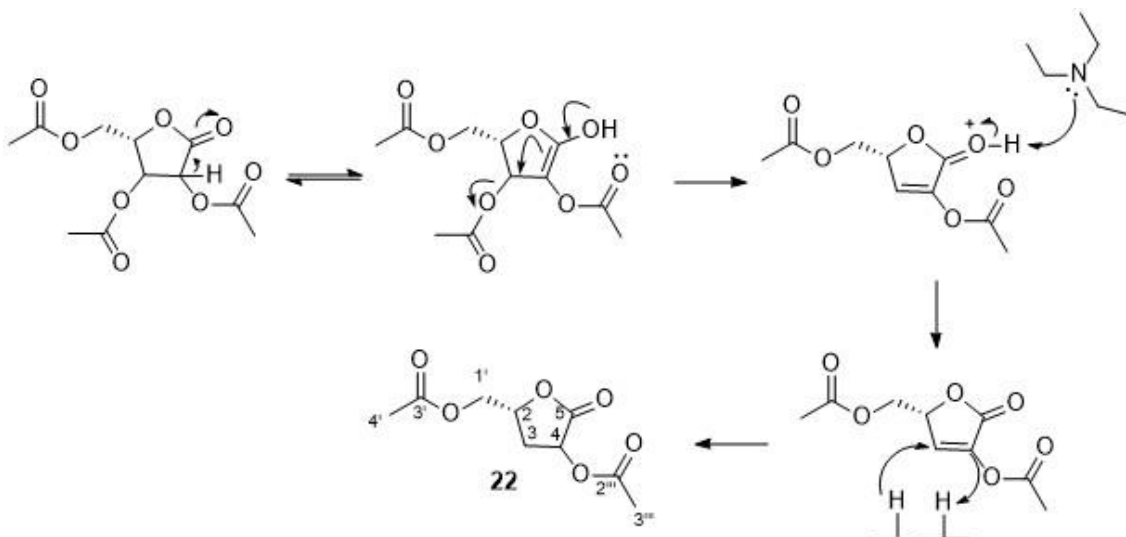


Figura 2.49 Mecanismo da hidrogenação do composto (2S)-2-(acetoximetil)-5-oxotetrahidrofuran-3,4-diil diacetato

A estrutura foi confirmada através dos espectros de IV, RMN e GC-MS. (anexo 5.4.3) No espectro IV observam-se novamente as bandas características do  $C_{sp^3}-H$  a  $2958\text{ cm}^{-1}$ , a  $1793\text{ cm}^{-1}$  banda referente ao grupo carbonilo de acetato e a  $1746\text{ cm}^{-1}$  a banda pertencente ao carbonilo da lactona.

No espectro de  $^1H$  RMN, a campo baixo observa-se um duplete de dupletos, a  $\delta$  5,51 ppm, com constantes de acoplamento de 10,3 e 8,8 Hz, referentes ao próton H-4. O multipletto a  $\delta$  4,71 – 4,63 ppm corresponde ao próton H-2. O duplete de dupletos a  $\delta$  4,38 ppm, com constantes de acoplamento de 12,5 e 3,1 Hz, refere-se a um dos prótons do  $CH_2$ , H-1'a, seguido do duplete de dupletos a  $\delta$  4,19 ppm com constante de acoplamento de 12,4 e 5,8 Hz, que corresponde ao outro próton do  $CH_2$ , H-1'b. Estes sinais são desdobrados devido aos átomos vizinhos. A  $\delta$  2,82 – 2,73 ppm observa-se o multipletto correspondente a um dos prótons do  $CH_2$ , H-3a, seguido dos singletos a  $\delta$  2,18 e  $\delta$  2,12 ppm que pertencem aos prótons dos grupos metilo

H-3'' e H-4', respetivamente. Por último, observa-se o multiplete a  $\delta$  2,09 – 2,01ppm que corresponde ao outro protão dos CH<sub>2</sub>, H-3b.

No espectro de <sup>13</sup>C RMN observam-se os sinais correspondentes aos grupos carbonilo, que sem o auxílio de espectros dimensionais, é impossível a sua atribuição inequívoca. A  $\delta$  74,15 ppm encontra-se o sinal pertencente ao CH da lactona C-4, seguido pelo sinal do CH C-2, a  $\delta$  68,14 ppm. Seguem-se os sinais dos CH<sub>2</sub>, C-1' e C-3, a  $\delta$  64,40 e  $\delta$  30,85 ppm, respetivamente. A campo alto, observam-se os sinais correspondentes dos átomos de carbono pertencentes aos grupos metilo C-3' e C-4'. [33]

No espectro de massa não é visível o pico referente ao ião molecular, mas é possível a identificação dos picos *m/z* 115 e 43 referentes aos fragmentos representados na Fig. 2.50.

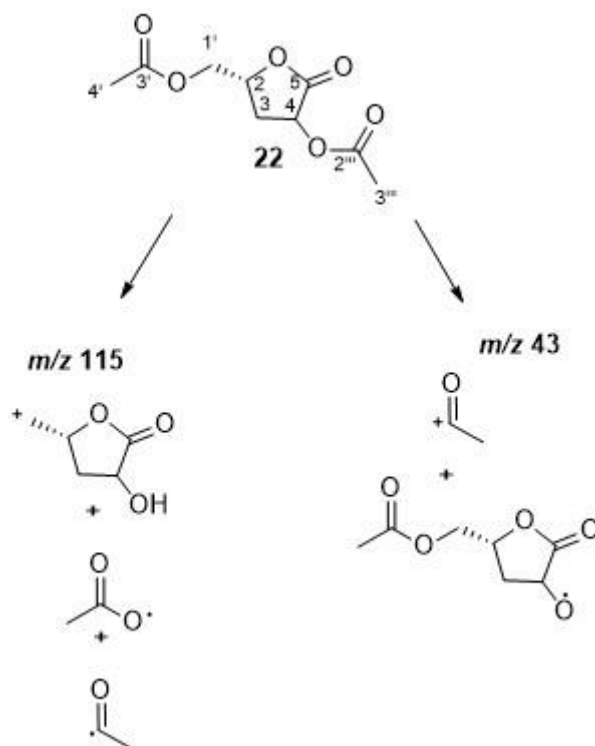


Figura 2.50 Mecanismo do composto 22

#### 2.5.4 Hidrólise do ((2R)-4-acetoxi-5-oxotetrahidrofuran-2-il)metil acetato a (5R)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona

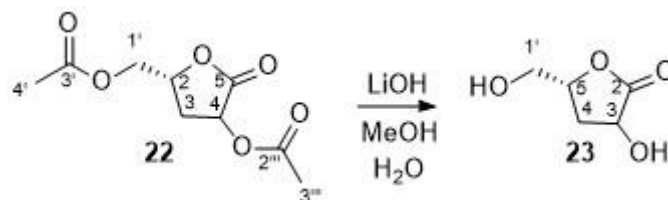


Figura 2.51 Formação da (5R)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona

Ao composto **22** adicionou-se hidróxido de lítio numa mistura de metanol e água para gerar o composto **23**, a (5R)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona, com um rendimento de 90%. O hidróxido pertencente ao LiOH ataca os grupos carbonilo dos acetatos, e a deslocalização da carga gera a saída dos grupos acetato referentes à molécula. [20]

A estrutura da molécula foi caracterizada através de espectros de IV e RMN. (5.4.4) No IV encontra-se a banda mais relevante na identificação da molécula a  $3370\text{ cm}^{-1}$  que corresponde aos grupos hidroxilo. Observa-se também a banda a  $2932\text{ cm}^{-1}$  referente a ligações de  $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$  seguida da banda característica do grupo carbonilo da lactona a  $1770\text{ cm}^{-1}$ .

Segundo o espectro de  $^1\text{H}$  RMN são observáveis um duplete de dupletos a  $\delta$  4,58 ppm com uma constante de acoplamento de 10,7 Hz e 8,5 Hz, seguido do multiplete a  $\delta$  4,52 – 4,56 ppm correspondentes aos prótons na posição H-3 e H-5, respetivamente. A  $\delta$  3,83 ppm encontra-se primeiro o duplete de dupletos com constantes de acoplamento de 12,6 Hz e 2,9 Hz, e em seguida outro duplete de dupletos a  $\delta$  3,62 ppm com constantes de 12,6 Hz e 5,0 Hz pertencentes aos prótons do  $\text{CH}_2$  H-1. O sinal destes prótons são desdobrados devido interações diferentes com o resto da molécula. Os multipletos mais blindados correspondem aos prótons do  $\text{CH}_2$  pertencentes à lactona na posição H-3.

Tal como já aconteceu anteriormente com o espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN e DEPT não é possível a atribuição dos átomos de carbono da molécula aos sinais observados, pois se encontram-se presentes dez sinais devido à presença de diastereoisómeros. É possível afirmar que os sinais a campo baixo, a  $\delta$  179,10 e  $\delta$  176,87 ppm correspondem a grupos carbonilo. Com o auxílio do DEPT é também possível afirmar que os sinais entre  $\delta$  78,60 e  $\delta$  68,79 ppm correspondem a átomos de carbonos CH do composto e que os sinais entre  $\delta$  67,56 e  $\delta$  33,56 ppm são referentes a átomos de carbono  $\text{CH}_2$ . [33]

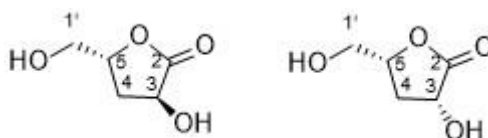


Figura 2.52 Diastereoisómeros do composto (5R)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona

### 2.5.5 Formação do composto (5R)-5-(hidroximetil)-3-iododihidrofuran-2(3H)-ona a partir de (5R)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona [27]

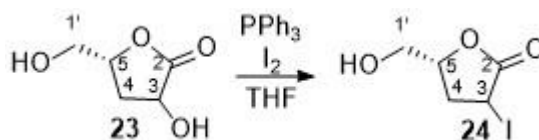


Figura 2.53 Formação do composto (5R)-5-(hidroximetil)-3-iododihidrofuran-2(3H)-ona

No passo seguinte recorreu-se a uma reação de Appel para a inserção de um melhor grupo de saída, o iodo, com o objetivo de mais tarde ocorrer a substituição por um reagente de fósforo. O composto **24** foi obtido com um rendimento de 25%. O rendimento baixo deve-se à formação de mais três compostos diferentes. O composto **24**, o diiodado e o composto iodado no carbono primário.

Tal como nas reações de Appel anteriores, a origem do composto pretendido envolve o ataque da fosfina à molécula de iodo e o átomo de oxigénio ataca o átomo de fósforo e dá-se a saída do átomo de iodo. Por fim, o átomo de iodo ataca o carbono C-3 e há a libertação de óxido de fosfina. [20]

A estrutura do composto foi confirmada pelos espectros de IV, RMN e GC-MS. (anexo 5.4.5) No espectro de IV, tal como no composto anterior, observa-se a banda característica de grupos hidroxilo a 3402  $\text{cm}^{-1}$ . A 2927  $\text{cm}^{-1}$  encontra-se a banda das ligações de  $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$  seguida da banda correspondente ao grupo carbonilo pertencente à lactona a 1773  $\text{cm}^{-1}$ .

No espectro de  $^1\text{H}$  RMN, a campo baixo observa-se o multipeto referente ao protão H-3 seguido do dupeto de dupletos a  $\delta$  4,63 ppm pertencente ao protão H-5. Os dupletos de dupletos a  $\delta$  4,06 e  $\delta$  3,70 ppm correspondem aos protões do  $\text{CH}_2$ , H-1', que por interagirem com diferentes partes da molécula se encontram a desvios químicos diferentes. Tal como acontece com os protões do  $\text{CH}_2$  na posição 4, onde em vez de se observar apenas um sinal observam-se dois, um multipeto a  $\delta$  2,75 – 2,66 ppm e um dupeto de dupletos de dupletos a  $\delta$  2,37 ppm. [33]

Segundo o espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN verifica-se o sinal do carbonilo C-2 da lactona a  $\delta$  174,88 ppm seguido do sinal do carbono C-5 mais blindado a  $\delta$  79,93 ppm. A  $\delta$  62,43 ppm encontra-se o sinal pertencente aos  $\text{CH}_2$  da posição 1' seguido do sinal a  $\delta$  36,28 ppm que corresponde ao carbono C-4. Por último, a campo alto, observa-se o sinal do CH C-3 a  $\delta$  11,11 ppm devido ao átomo de iodo que por ter um "átomo pesado" causa um deslocamento para campo alto.

No espectro de massa observa-se o pico do ião molecular a  $m/z$  242. Encontram-se também os picos correspondentes ao composto a  $m/z$  211, 115 e 84.

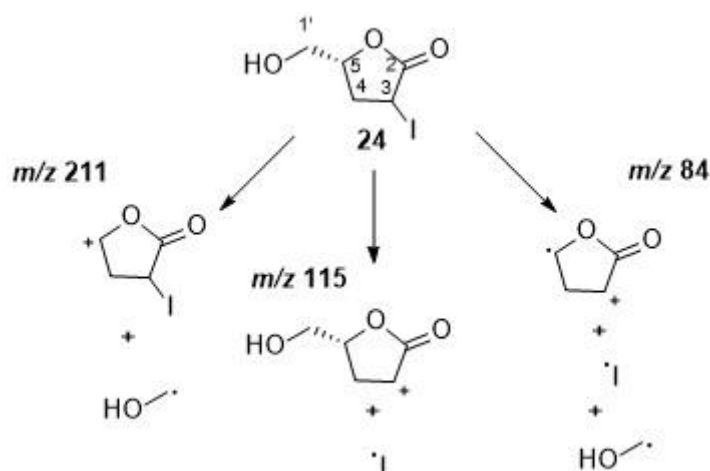


Figura 2.54 Fragmentação do composto 24

### 2.5.6 Proteção do álcool (5R)-5-(hidroximetil)-3-iododihidrofuran-2(3H)-ona com 3,4- Dihidropirano [47]

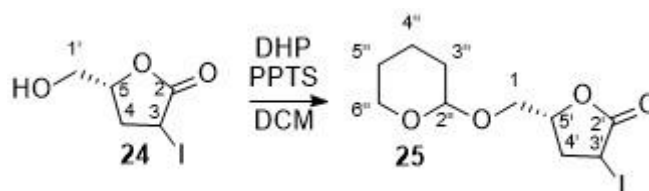


Figura 2.55 Proteção do composto 24

Segue-se a proteção do álcool primário com 3,4-DHP. Nesta via sintética, um dos objetivos é inserir primeiro o reagente de fósforo no carbono terciário, C-3', para posteriormente, inserir um melhor grupo de saída no carbono secundário C-1. Para que tal aconteça, há a necessidade de proteger o álcool para garantir que no passo seguinte, o reagente de fósforo

reaja no local pretendido. O mecanismo de reação consiste na interação do DHP com o catalisador PPTS para depois o álcool atacar a dupla e gerar o composto **25**, o que ocorreu com rendimento de 49%.

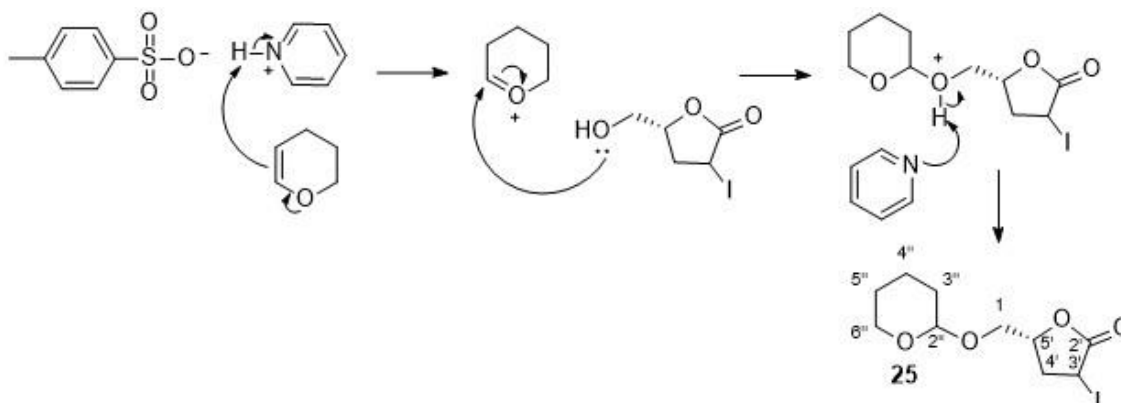


Figura 2.56 Mecanismos de proteção do álcool com DHP

No espectro de  $^1\text{H}$  RMN (anexo 5.4.6) não é possível atribuir aos sinais os prótons da estrutura devido a haver excesso de DHP na amostra. Segundo as integrações existem mais do que os quinze prótons existentes na estrutura. Com o auxílio do  $^{13}\text{C}$  RMN e do DEPT, pode apenas identificar-se quais os tipos de carbonos presentes na amostra. A campo baixo, a  $\delta$  174,75 ppm encontra-se o sinal de baixa intensidade que seria correspondente ao carbono quaternário do grupo carbonilo. Os quatro sinais entre  $\delta$  99,53 ppm e  $\delta$  94,55 ppm são carbonos CH, o que seria de esperar apenas dois nesta zona do espectro. De  $\delta$  63,09 ppm a  $\delta$  19,90 ppm encontram-se quatro sinais pertencentes a  $\text{CH}_2$ , estando em falta dois sinais para corresponder à molécula do composto. A campo alto a  $\delta$  10,77 ppm observa-se o sinal de CH que pode corresponder carbono da posição 3'. [33]

Segundo o espectro de massa não se observa o pico correspondente ao ião molecular,  $m/z$  326. Observa-se o pico  $m/z$  85 que poderá ser referente ao fragmento  $[\text{M}^+ - 241]$  ilustrado na Fig.2.57.

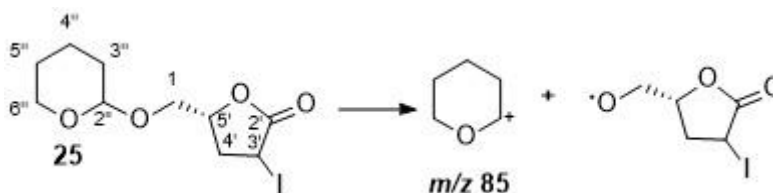


Figura 2.57 Fragmentação do composto 25

Para que fosse possível uma melhor caracterização era necessária uma purificação da amostra, o que não foi feito devido às quantidades de amostra serem demasiado pequenas.

Também por não existir massa suficiente, a via sintética D não foi concluída.

## 2.6 Via Sintética E

Após a síntese de todos os fragmentos, seguiu-se a sua junção. Primeiro juntaram-se os fragmentos **3** e **2** através de uma reação de Wittig. Posteriormente, substituiu-se o átomo de iodo por um reagente de fósforo, nomeadamente, o trietilfosfito e a trifetilfosfina, para que no passo seguinte, através da reação de Wittig, com a adição do fragmento **4**, se obtivesse a nitenina (**1**).

**2.6.1 Reação de Wittig com o composto (5-(iodometil)-2-oxotetrahidrofuran-3-il)fosfonato de dietilo e 4-(furan-3-il)butanal**

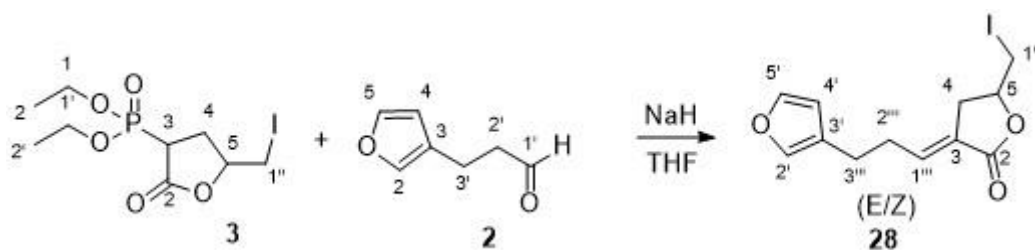


Figura 2.58 Junção dos fragmentos 2 e 3

Nesta via sintética começou-se por fazer uma reação de Wittig entre o composto **3** e o aldeído (**2**). Utilizou-se como base o NaH para criar o ileto. Depois dá-se o ataque no aldeído, mais precisamente, no carbonilo. O átomo de oxigénio liga-se ao átomo de fosforo formando um heterociclo de quatro membros que rapidamente quebra e liberta uma molécula de óxido de fosfina e o composto pretendido **28**.

Foram abordados dois métodos, com rendimentos diferentes como mostra a tabela 9.

Tabela 2.6 Métodos utilizados na formação do composto 28

	Método A	Método B
Solvente	THF	THF
Reagentes	NaH (1,5 eq) Aldeído (1 eq)	NaH (1 eq) Aldeído (1 eq)
Temperatura	0 °C	66 °C
Tempo de reação	4 h	2 h
Rendimento	6%	30%

Com um rendimento de 30% foi então obtido o composto **28**. A estrutura foi confirmada através de espectros IV, RMN e GC-MS. (anexo 5.5.1) No espectro de IV observa-se a banda característica de ligações C<sub>sp3</sub>-H a 2920 cm<sup>-1</sup>, seguido da banda a 1753 cm<sup>-1</sup> correspondente ao grupo carbonilo pertencente à lactona. Encontra-se também a 1672cm<sup>-1</sup> a banda referente a ligações duplas entre carbonos.

No espectro de <sup>1</sup>H RMN a campo baixo encontram-se os sinais referentes aos prótons CH pertencentes ao anel de furano, H-5', H-2' e H-4', a δ 7,35, 7,25 e 6,29 ppm, respetivamente. A δ 6,23 ppm observa-se um tripleto de tripletos referentes ao próton da dupla, H-1'''. A δ 4,55 – 4,48 ppm, verifica-se o multipletto do próton H-5, seguido de dois dupletos de dupletos, a δ 3,39 e δ 3,22 ppm, referentes aos prótons H-1''. O multipletto a δ 3,12 – 2,94 ppm com uma integração igual a três, corresponde aos prótons H-2''' e a um dos prótons do CH<sub>2</sub>, H-4. O outro próton H-4 observa-se em seguida na forma de multipletto a δ 2,71 – 2,64 ppm. Por fim, a campo alto, o tripleto, com constante de acoplamento de 7,3 Hz, correspondente ao próton H-3'''. [33]

Segundo o espectro de <sup>13</sup>C RMN o primeiro sinal que se observa a campo baixo a δ 168,61 ppm corresponde ao carbono quaternário C-2. Em seguida, encontram-se os sinais correspondentes aos carbonos C-5', C-1''' e C-2', a δ 143,80, 142,77 e 138,91 ppm, respetivamente. A δ 124,35 e δ 110,72ppm observam-se os sinais pertencentes aos carbonos quaternários C-3 e C-3'. A campo mais alto os sinais entre δ 35,22 ppm e δ 23,94 ppm, pertencem

a CH<sub>2</sub> da lactona C-4, e aos CH<sub>2</sub> da cadeia de carbonos nas posições 2''' e 3'''. A  $\delta$  7,77 ppm encontra-se então o carbono CH<sub>2</sub> C-1''.

No espectro de massa observa-se o pico correspondente ao ião molecular a  $m/z$  332 e com uma intensidade superior, a  $m/z$  205 o pico do fragmento [M<sup>+</sup>-127 Iodo]. Referente à estrutura, encontra-se também o pico  $m/z$  81 pertencente ao fragmento [M<sup>+</sup>- 251], como mostra a Fig.2.59.

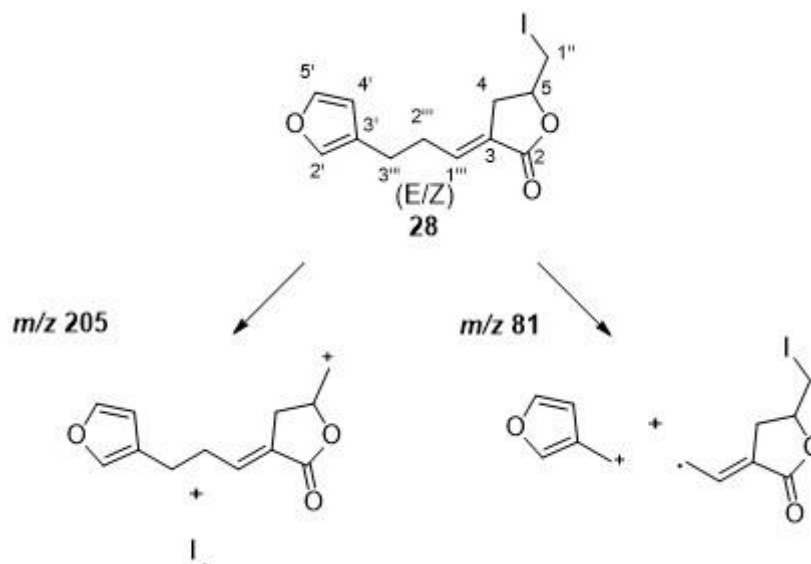


Figura 2.59 Fragmentação do composto 28

## 2.6.2 Inserção do reagente de Wittig

Este passo da via sintética E, é necessário adicionar o reagente de fósforo para posterior adição do fragmento 4. Para isso, foram utilizados dois tipos de reagentes o trietilfosfito e a trifetilfosfito.

### 2.6.2.1 Formação de (E/Z)-((4-(3-(furan-3-il) propilideno)-5-oxotetrahidrofuran-2-il)metil)fosfonato de dietilo <sup>[48]</sup>

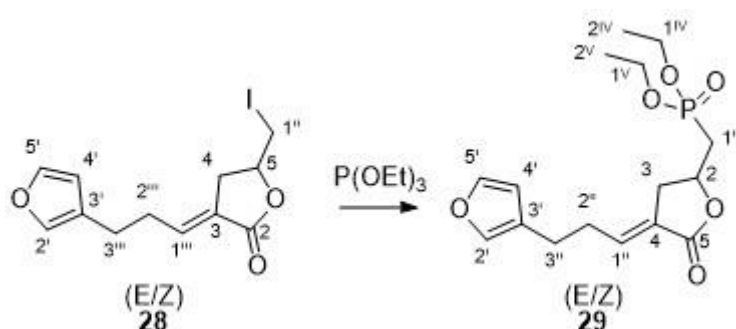


Figura 2.60 Formação do composto 29 através do trietilfosfito

Para se obter o dietil (E)-((4-(3-(furan-3-il) propilideno)-5-oxotetrahidrofuran-2-il)metil)fosfonato, adicionou-se ao composto **28** o trietilfosfito que fez o ataque ao carbono adjacente ao átomo de iodo provocando a sua saída. Posteriormente, ocorre o ataque do iodo num dos carbonos adjacentes ao oxigênio e obtém-se o composto pretendido **29**. Segundo a massa obtida, o produto encontra-se contaminado com excesso de trietilfosfito.

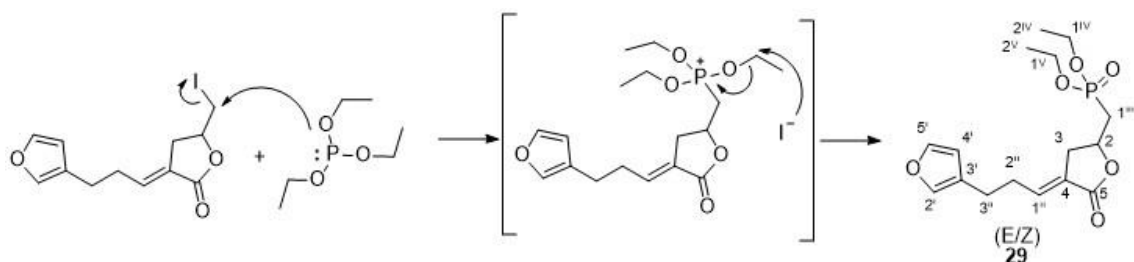


Figura 2.61 Mecanismo do composto 29

A estrutura do composto foi confirmada através dos espectros de IV,  $^1\text{H}$  RMN e GC-MS. (anexo 5.5.2) No IV observam-se as bandas características de ligação  $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$  a  $2931\text{cm}^{-1}$ , seguido das bandas a  $1757\text{cm}^{-1}$  e  $1679\text{cm}^{-1}$  pertencentes a grupos carbonilo e a ligações duplas entre átomos de carbono, respetivamente.

No espectro de  $^1\text{H}$  RMN observam-se sinais semelhantes aos do composto anterior, diferindo no singuleto a  $\delta$  4,13 ppm, com uma integração igual a seis e no tripleto de dupletos a  $\delta$  1,34 ppm com constantes de acoplamento 7,0 e 2,1 Hz, com uma integração igual a nove, que correspondem aos prótons dos  $\text{CH}_2$ ,  $\text{H-1}^{\text{IV,V}}$  e dos grupos metilo  $\text{H-2}^{\text{IV,V}}$ . Era de esperar que a integração do sinal pertencente aos prótons  $\text{H-1}^{\text{IV,V}}$  fosse quatro em vez de seis, tal como, a integração do sinal pertencente aos grupos metilo  $\text{H-2}^{\text{IV,V}}$  deveria ser igual a seis e não nove. <sup>[33]</sup> Estes valores conseguem ser justificáveis com o excesso de massa obtido, que demonstra que existe excesso de trietilfosfito na amostra, existindo assim uma mistura do composto **30**. Após estes dados deveria de ser feita uma purificação da amostra o que não foi feito por existir pouca massa.

No espectro de massa é visível o pico correspondente ao ião molecular a  $m/z$  342. Encontram-se também os picos  $m/z$  233 e 205 de intensidade superior,  $m/z$  81 correspondentes a fragmentações da molécula, como demonstra na Fig.2.62.

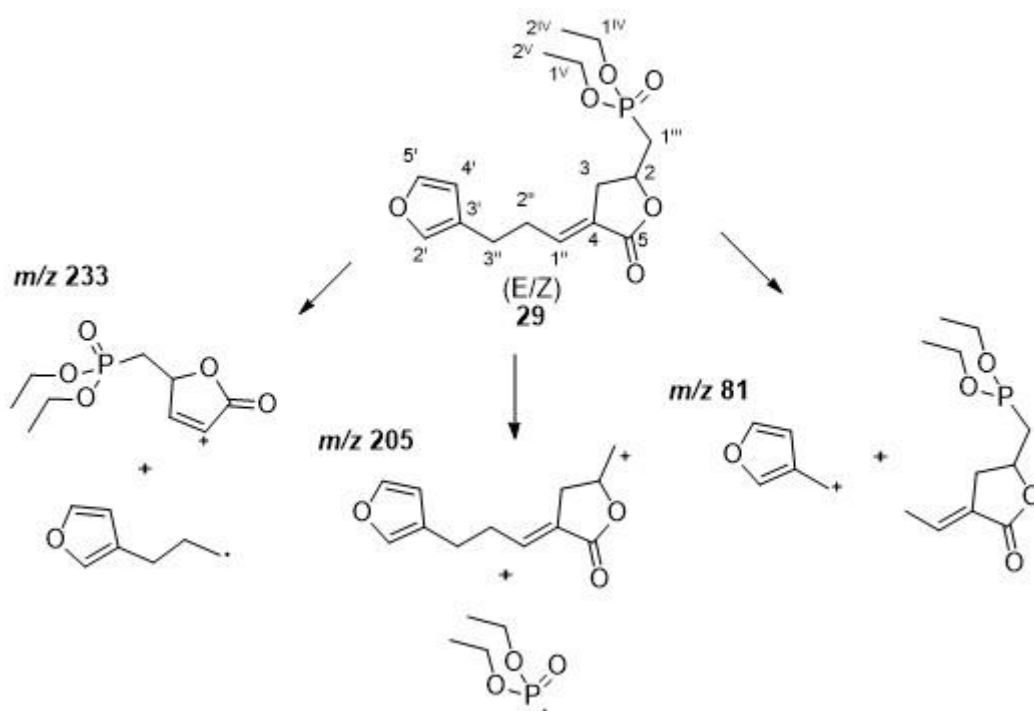


Figura 2.62 Fragmentação do composto 29

**2.6.2.2 Formação de (E/Z)-((4-(3-(furan-3-il)propilideno)-5-oxotetrahidrofuran-2-il)metil)trifenilfosfônio e (E)-3-(3-(furan-3-il)propilideno)-5-((trifenil-1 $\beta$ -fosfanilideno)methyl)dihidrofuran-2(3H)-ona**

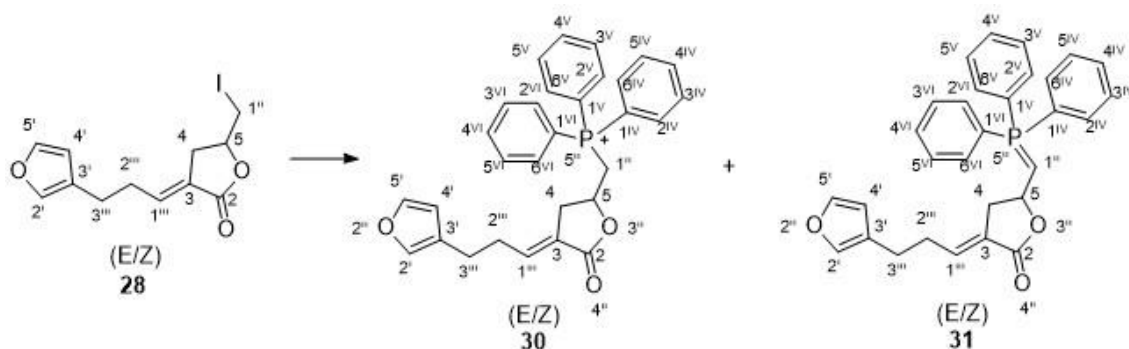


Figura 2.63 Formação do composto 30 e 31

Nesta reação, decidiu-se juntar como reagente de Wittig a trifenilfosfina, devido ao último passo da síntese da nitenina (**1**) não ocorrer com o composto 29, devido ao volume deste reagente, torna mais fácil a reação final na síntese da nitenina (**1**). No mecanismo desta reação o átomo de fósforo pertencente à  $PPh_3$  ataca o carbono adjacente ao iodo, obtendo-se o primeiro composto **30**. Posteriormente, há a formação do composto **31** com a formação de uma dupla.

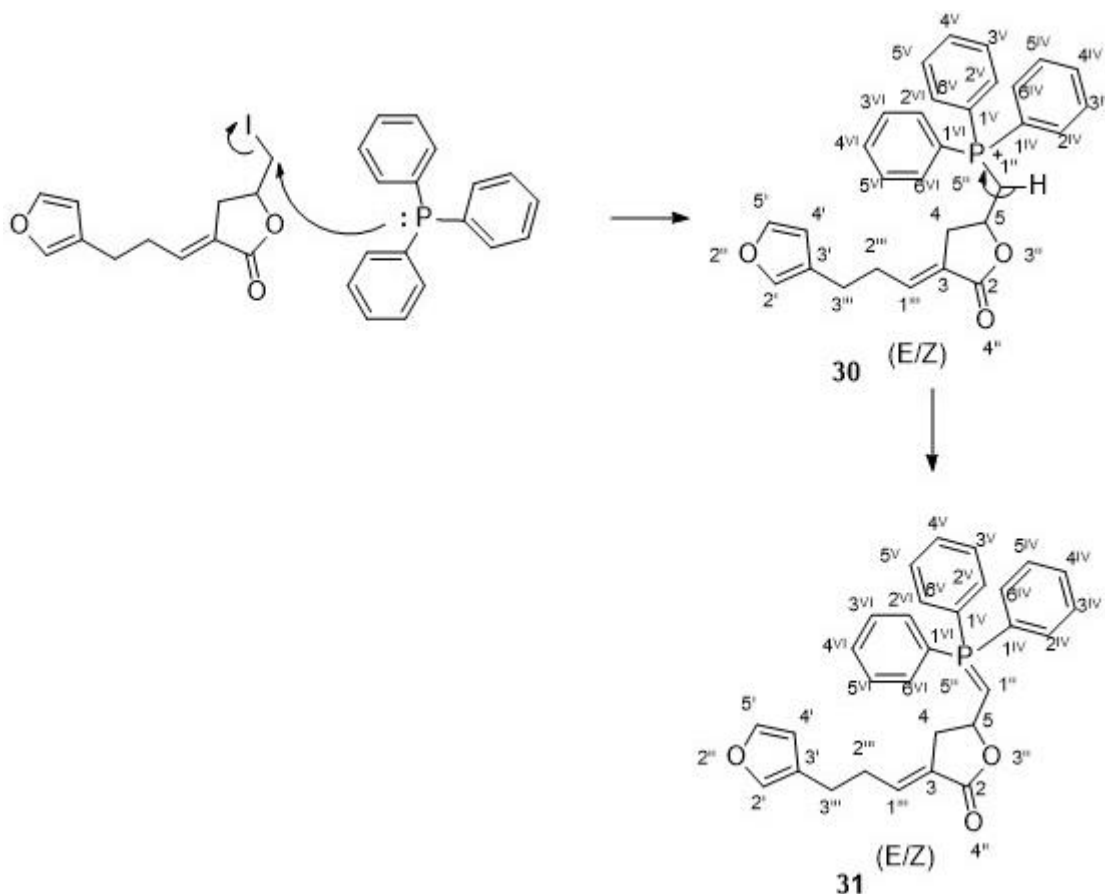


Figura 2.64 Mecanismo de formação do composto 30 e 31

A estrutura do composto **30** foi confirmada através dos espectros de IV,  $^1\text{H}$  RMN e ESI-MS. (anexo 5.5.3) No IV observa-se a banda correspondente a ligações  $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$  a  $2982\text{ cm}^{-1}$ , seguida das bandas a  $1757\text{ cm}^{-1}$  e  $1439\text{ cm}^{-1}$  pertencentes ao grupo carbonilo e a  $\text{CH}_2$ , respetivamente.

No espectro de  $^1\text{H}$  RMN a campo baixo Observam-se os prótons aromáticos, primeiro os da posição *orto*,  $\text{H-2}^{\text{IV,V,VI}}$  e  $\text{H-6}^{\text{IV,V,VI}}$ , a  $\delta$  7,94 ppm, e depois os prótons das posições *meta* e *para*,  $\text{H-3}^{\text{IV,V,VI}}$ ,  $\text{H-4}^{\text{IV,V,VI}}$  e  $\text{H-5}^{\text{IV,V,VI}}$ , a  $\delta$  7,87 – 7,76 ppm. Em seguida, observam-se os sinais correspondentes aos prótons do furano,  $\text{H-5}'$  e  $\text{H-2}'$  a  $\delta$  7,42 ppm e 7,32ppm, respetivamente. A  $\delta$  6,42 ppm encontra-se o tripleto pertencente ao próton da dupla,  $\text{H-1}^{\text{III}}$ , seguido do singuleto largo a  $\delta$  6,35 ppm referente ao próton  $\text{H-4}'$ . A  $\delta$  5,74 – 5,61ppm e a  $\delta$  4,08 – 3,85ppm encontram-se os multipletos de integração igual a um que correspondem ao próton  $\text{H-5}$  e a um dos prótons do  $\text{CH}_2$ ,  $\text{H-3}^{\text{III}}$ , respetivamente. Em seguida, observa-se o multipletos, a  $\delta$  4,08 – 3,85ppm que corresponde ao outro próton do  $\text{CH}_2$   $\text{H-3}^{\text{III}}$  e aos prótons  $\text{H-2}^{\text{III}}$ . Como sinais mais blindados encontram-se os prótons  $\text{H-4}$  e  $\text{H-1}^{\text{II}}$  a  $\delta$  3,24 e  $\delta$  2,99 – 2,91 ppm. [33]

O espectro de massa foi observado o ião moléculas do composto  $m/z$  467.

Uma das amostras obtidas por esta reação, na análise por  $^1\text{H}$  RMN, apenas se observaram sinais correspondentes ao furano, aos prótons aromáticos e a ligações duplas, não se observando sinais correspondentes à cadeia de  $\text{CH}_2$ . Propôs-se assim a estrutura do composto **31**. Mais tarde, na tentativa da síntese do análogo da nitenina (**32**), utilizou-se este composto **31** numa reação de Wittig com o fragmento 2, que por análise pelo espectro de  $^1\text{H}$  RMN, se concluiu que a reação não ocorreu.

### 2.6.3 Formação de nitenina através da 5-(furan-3-il)pentan-2-ona

#### 2.6.3.1 Com o (E)-((4-(3-(furan-3-il) propilideno)-5-oxotetrahidrofuran-2-il)metil)fosfonato de dietileno

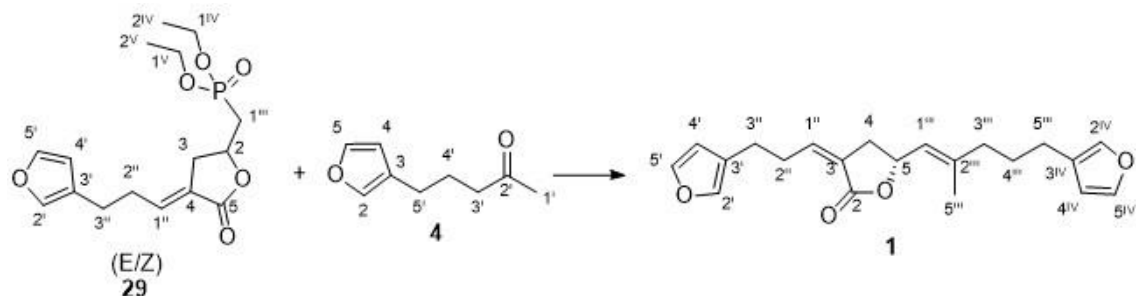


Figura 2.65 Formação da Nitenina (1)

Na última reação de Wittig juntou-se ao dietil (E)-((4-(3-(furan-3-il) propilideno)-5-oxotetrahidrofuran-2-il)metil)fosfonato a base NaH para se formar o ileto. Posteriormente, o ileto ataca o grupo carbonilcarbonilo, e a deslocalização da carga para o átomo de oxigênio gera a formação de um heterociclo. Este quebra-se, obtém-se a nitenina (1) e liberta-se óxido de fosfina. [34]

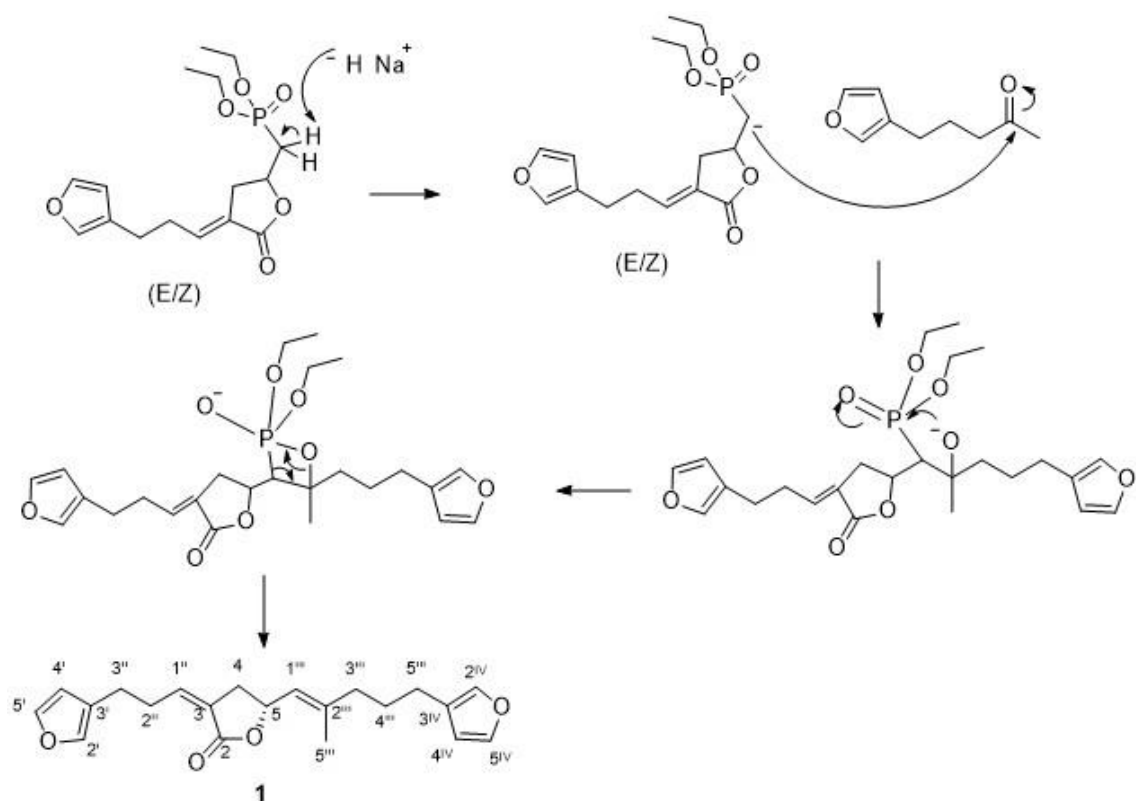


Figura 2.66 Mecanismo de formação da Nitenina (1)

Segundo o espectro de  $^1\text{H}$  RMN e GC-MS, esta reação não ocorreu.

No espectro de  $^1\text{H}$  RMN, era de esperar um espectro bastante semelhante ao do fosfato (**29**), mas era suposto surgir um sinal em forma de singlete pertencente ao metilo da nitenina (**1**) na posição 1<sup>v</sup>, que iria diferir dos espectros dos materiais de partida (anexo RMN nitenina). Observa-se um singlete a  $\delta$  2,12 ppm com uma integração igual a três que poderia ser correspondente a esses prótons, mas comparando o espectro da amostra com o espectro

pertencente à 5-(furan-3-il)pentan-2-ona (**4**), verifica-se que o sinal apresenta o mesmo desvio químico, o que não seria de esperar. Os multipletos a  $\delta$  4,21 – 4,10 ppm e  $\delta$  1,36 – 1,32 ppm, correspondem a prótons CH<sub>2</sub> e CH<sub>3</sub> com interação do átomo de fósforo, que para determinar se a reação ocorreu, são inconclusivos, pois sem uma purificação não é possível saber se os sinais pertencem ao material de partida que não reagiu, ou se fazem parte dos sinais do óxido formado. [33]

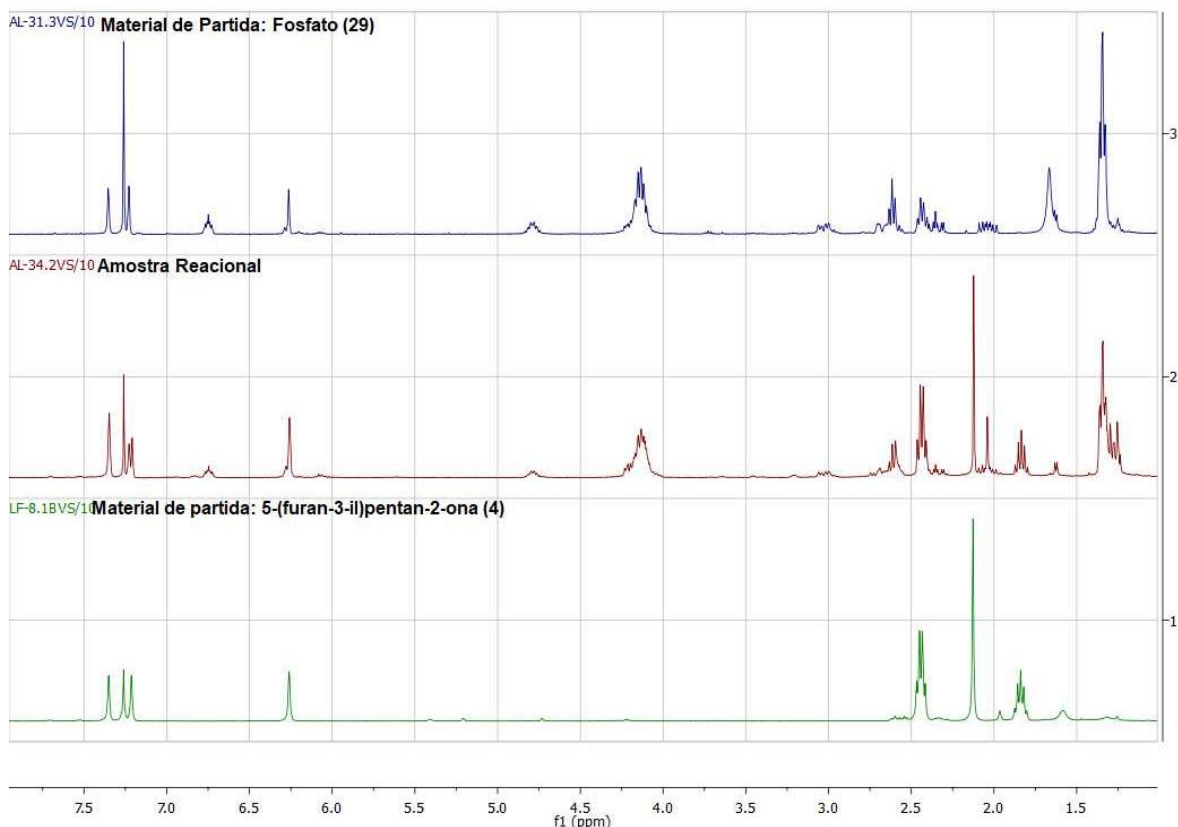


Figura 2.67 Comparação de espectros de <sup>1</sup>H RMN dos Materiais de partida e da amostra reacional obtida

Para completar a informação fez-se um espectro de GC-MS. Por este espectro concluiu-se que a nitenina (**1**) de massa  $m/z$  340 não se formou. (anexo 5.7) Com um tempo de retenção de 9,00 min verifica-se a presença do material de partida, 5-(furan-3-il)pentan-2-ona (**4**), com o pico do ião molecular a  $m/z$  152 e com os picos a  $m/z$  109, 94, 81 e 43 correspondentes à sua fragmentação. (anexo 5.1.5) Observam-se outros dois compostos não identificáveis com os tempos de retenção diferentes ao da nitenina, a 15,90 min e 17,73 min. Com um tempo de retenção de 23,41 min, encontra-se o espectro do material partida, o fosfato (**29**), com o pico do ião molecular a  $m/z$  342 e os picos  $m/z$  233, 205, 152, 125 e 81, pertencentes à sua fragmentação. (anexo 5.5.1)

### 2.6.3.2 (E/Z)-((4-(3-(furan-3-il)propilideno)-5-oxotetrahidrofuran-2-il)metil)trifenilfosfônio

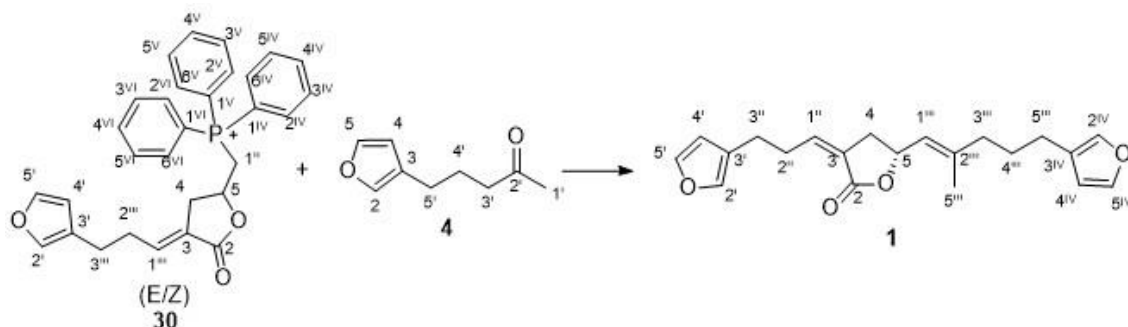


Figura 2.68 Formação da Nitenina (1)

Numa segunda tentativa, decidiu-se utilizar um reagente de Wittig diferente, com o (E/Z)-((4-(3-(furan-3-il)propilideno)-5-oxotetrahidrofuran-2-il)metil)trifenilfosfônio (**30**). Foi utilizada a mesma base, NaH, e o mecanismo desta reação dá-se da mesma forma como quando se utiliza o fosfato. E tal como aconteceu anteriormente, segundo os espectros de  $^1\text{H}$  RMN e GC-MS esta reação não ocorreu. No espectro de  $^1\text{H}$  RMN, os sinais mais intensos, dizem respeito a prótons aromáticos que neste caso, poderia ser do material de partida ou do óxido de trifenilfosfina que se obtém quando se forma a nitenina (**1**). Devido à fraca resolução do espectro não se conseguem distinguir os sinais quer dos materiais de partida quer dos produtos da reação. Para que fosse possível obter mais informação, através do espectro de massa por ESI, o que foi também inconclusivo.

## 2.6.4 Síntese do análogo da Nitenina (1)

### 2.6.4.1 Através de 3-(furan-3-il)propanal e (E/Z)-((4-(3-(furan-3-il)propilideno)-5-oxotetrahidrofuran-2-il)metil)trifenilfosfônio <sup>[49]</sup>

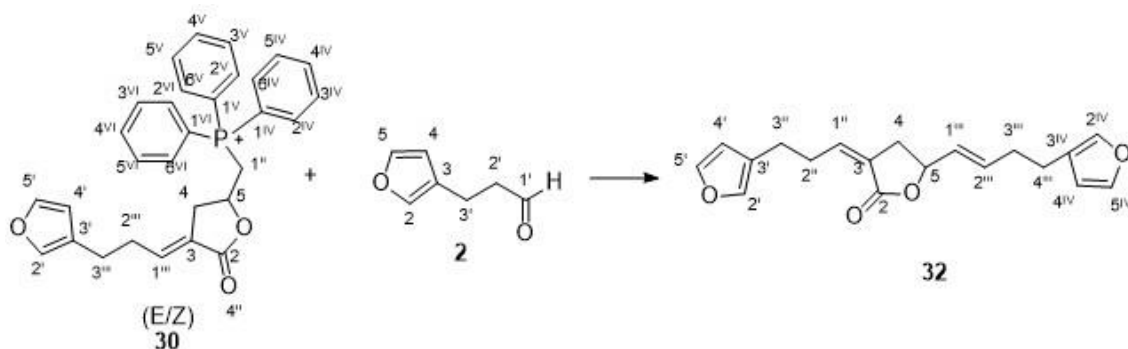


Figura 2.69 Formação análogo da nitenina (32)

Numa última tentativa, ao fosfônio (**30**) recuperado na reação anterior juntou-se uma base diferente, o BuLi que por ser bastante volumosa, se torna numa base forte para formar o íleto. O mecanismo da reação é idêntico aos anteriores, a formação do íleto, o ataque ao carbonilo do aldeído, a formação do heterociclo, e por sua vez a libertação do óxido da fosfina e a formação do análogo **32**. Mais uma vez, segundo GC-MS, o composto **32** não foi obtido. Encontra-se também a presença do óxido de trifenilfosfina a 23,38 min. Mais uma vez fez-se uma purificação e obtiveram-se duas frações, onde se verificou que ambas são produtos da condensação aldólica do aldeído.

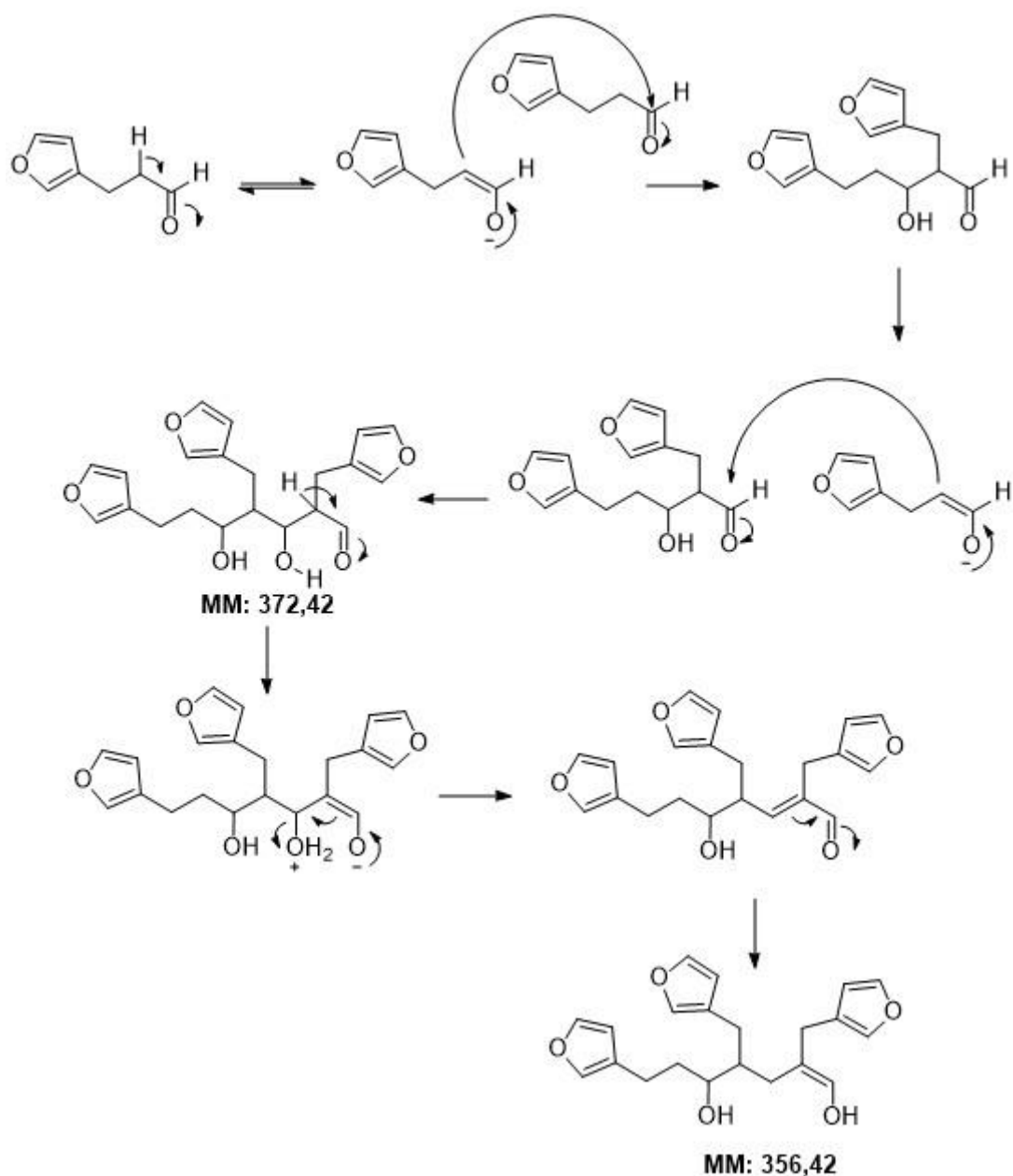


Figura 2.70 Mecanismo da condensação aldólica <sup>[20]</sup>

Da fração menos polar, obteve-se um composto cujo espectro de massa apresenta um pico de maior massa a  $m/z$  356., com a fórmula molecular de  $C_{21}H_{24}O_5$ , visto que os picos a  $m/z$  231 e 81 correspondem à fragmentação da molécula proposta. (anexo 5.6.1)

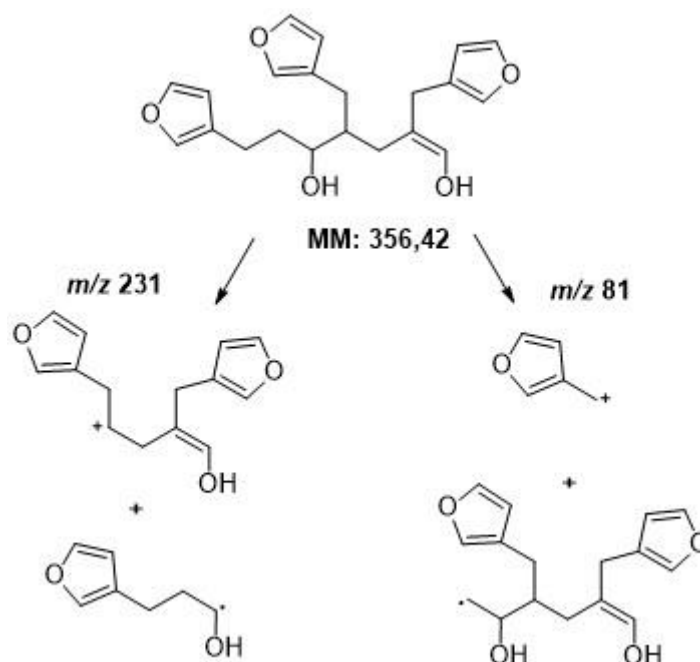


Figura 2.71 Fragmentação do composto proposto de MM 356g/mol

A fração mais polar, apresenta um pico de íon molecular de  $m/z$  372 que se propõe que seja outro produto da condensação aldólica com a fórmula molecular de  $C_{21}H_{24}O_6$ . Apresenta também os picos a  $m/z$  214, 108 e 81 sendo este último o único que foi atribuído a um fragmento da molécula proposta. (anexo 5.6.1)

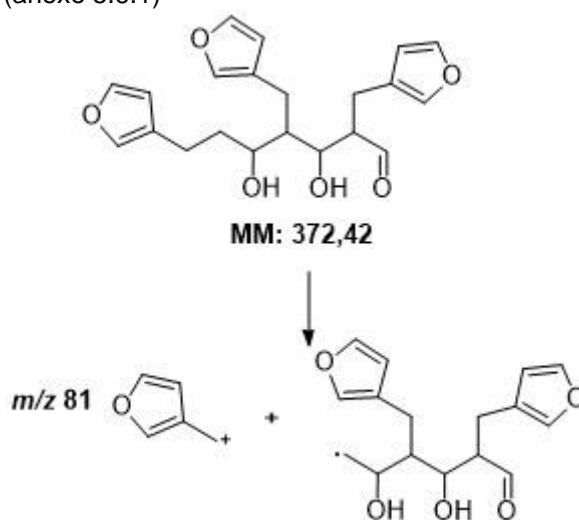


Figura 2.72 Fragmentação do composto proposto de MM 372 g/mol

## 2.7 Conclusões

Na síntese do furanoterpeno nitenina (1) recorreu-se à síntese de três fragmentos: 3-(furan-3-il)propanal (2), (5-(iodometil)-2-oxotetrahydrofuran-3-il)fosfonato de dietilo (3) e 5-(furan-3-il)pentan-2-ona (4). Para isso foram utilizadas cinco vias sintéticas diferentes. Os fragmento 3-(furan-3-il)propanal (2) e 5-(furan-3-il)pentan-2-ona (4) foram sintetizados através da via sintética A, com material de partida furan-3-carbaldeído (5). Já na síntese do fragmento (5-(iodometil)-2-oxotetrahydrofuran-3-il)fosfonato de dietilo (3) foram utilizadas três tipos de vias sintéticas, uma via racémica, a via sintética B, e duas vias enantioméricas, as vias sintéticas C e D.

Na primeira via, A, para a síntese da nitenina (**1**) foram obtidos os compostos esperados, nomeadamente, os fragmentos **2** e **4**, com rendimentos máximos de 80%, a partir de 3-furancarboxaldeído (**5**).

A síntese do fragmento com a unidade de lactona **3** foi desenvolvida através de três vias, B, C e D. Na via racémica B, obteve-se a lactona **3** esperada, (5-(iodometil)-2-oxotetrahydrofuran-3-il)fosfonato de dietilo, com rendimento de 95%, na última reação, mas com uma mistura de diastereoisómeros. Esta via mostrou ser bastante eficaz e rápida com apenas três passos, mas com a desvantagem de o produto final ser obtido como mistura de diastereoisómeros.

A primeira via enantiomérica a ser abordada foi a via sintética C sem sucesso para síntese do composto **3**. A redução do (2R)-(ácido carboxílico) 5-oxotetrahydrofurano (**10**) e a proteção do álcool 5-(hidroximetil)dihydrofuran-2(3H)-ona (**11**) com TBDPSCI mostraram ser reações eficazes com rendimentos de 84% e 67%, respetivamente, mas o passo seguinte desta via, a inserção de um grupo de saída, mostrou ser ineficaz segundo os espetros de <sup>1</sup>H RMN.

Por último, recorreu-se à via enantiomérica proveniente de um açúcar, a L-Xilose (**19**). Ao contrário da via racémica, esta via não foi concluída até à obtenção da lactona (**3**) pois possui muitos passos reacionais, o que tornou a optimização bastante morosa, provocando a falta de materiais de partida. Obteve-se apenas o composto (5R)-3-iodo-5-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)dihydrofuran-2(3H)-ona **25** com rendimento de 49% sem uma posterior purificação. Para que fosse possível a síntese do fragmento **3** através desta via, era necessário a continuação da optimização de cada um dos passos para que os rendimentos sejam superiores e se obtenha uma maior quantidade de cada composto.

Na junção dos fragmentos, a via sintética E mostrou ser ineficiente na síntese da nitenina (**1**). Na junção dos dois primeiros fragmentos **2** e **3**, a reação de Wittig e a adição do reagente de fósforo mostraram ser bastante eficazes confirmando-se a obtenção do produto desejado. Segundo os espetros de <sup>1</sup>H RMN e GC-MS, a junção subsequente do fragmento **4**, 5-(furan-3-il)pentan-2-ona, não ocorreu com nenhum dos diferentes reagentes de wittig utilizados, nomeadamente, o trietilfosfito e a trifenilfosfina.

Numa última tentativa, em vez da junção do fragmento **4**, adicionou-se o aldeído **2** para a síntese do análogo da nitenina (**32**). Nesta via sintética também não se verificou a formação do composto pretendido. Através da análise dos espetros de <sup>1</sup>H RMN e GC-MS verifica-se a formação de dois compostos, dos quais, através do espetro de massa, é possível propor duas estruturas distintas, uma de massa *m/z* 372. e outra de *m/z* 356, que resultam da condensação aldólica repetitiva do fragmento 3-(furan-3-il)propanal (**2**).

Na estratégia utilizada para a síntese da nitenina (**1**), nomeadamente, a síntese dos três fragmentos mostrou ser eficaz, visto que todos os fragmentos foram sintetizados com sucesso. Já o processo de junção dos fragmentos, mostrou ser ineficaz na obtenção do composto final. Apenas duas das três unidades de nitenina (**1**) foram obtidas.

Num trabalho futuro, há que otimizar as vias sintéticas, mais precisamente as vias enantioméricas C e D, para que os rendimentos sejam melhorados, bem como a última reação de condensação com o último fragmento. O sucesso desta síntese permitiria sintetizar análogos da nitenina (**1**) úteis para posteriores estudos biológicos.

### 3. Parte Experimental

#### 3.1 Preâmbulo

Os solventes utilizados foram comerciais e pró-análise (PA) em alguns casos onde será indicado.

Os espectros de infravermelho foram registados num espectrofotómetro de transformada de Fourier *Perkin Elmer Spectrum Two* em suporte de discos de NaCl ou de KBr. Os dados são indicados da seguinte forma: número de onda do máximo da banda de absorção -  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ); atribuição da vibração a uma ligação entre átomos da molécula.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  foram adquiridos num equipamento Bruker modelo ARX-400 (400 MHz). O solvente deuterado utilizado foi clorofórmio ( $\text{CDCl}_3$ ), água ( $\text{D}_2\text{O}$ ) ou metanol (usando como referência os sinais residuais de cada um deles (clorofórmio:  $\delta$  7,26 ppm e  $\delta$  77,0 ppm, água:  $\delta$  4,79 ppm, metanol:  $\delta$  4,87 ppm,  $\delta$  49,00 ppm para os espetros de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ , respetivamente).<sup>[32]</sup> Os dados recolhidos são apresentados pela seguinte ordem: solvente,  $\delta$  desvio químico (ppm), multiplicidade de spin (s- singuleto; sl- singuleto largo; d- duplete; dd- duplete de dupletos; t- tripleto; q- quarteto e m- multiplete), constante de acoplamento ( $J$  em Hz), intensidade relativa (número de prótons) e sempre que possível a identificação do próton.

Os espectros de GC-MS foram traçados num espectrómetro de massa acoplado a cromatografia gasosa num equipamento Agilent 6890N/Thermo DSQ por Impacto Eletrónico com uma coluna DB5. As condições cromatográficas utilizadas foram:

- Coluna: VF-5ms, 30 m, 0,25 mm ID, 0,25  $\mu\text{m}$  filme;
- Temperatura do injector: 250 °C;
- Programa de temperatura: 40 °C (0 min), 10 °C/min até 320 °C (38 min);
- Tempo Splitless: 1 min;
- Fluxo gás arraste (He): 1.0 mL/min;
- Quantidade injectada: 1  $\mu\text{L}$ ;
- Temperatura da linha de transferência: 325 °C;
- Temperatura da fonte EI: 200 °C;
- Tempo de *solvent delay*: 5 min.

Os espectros de ESI-MS foram traçados por ionização por eletrospray de baixa resolução foi utilizado um espectrómetro de massa de quadripolo o Hewlett-Packard modelo HP5988A.

A rotação ótica foi medida num polarímetro Perkin Elmer 241MC na risca D do sódio, à temperatura ambiente, usando como solvente o clorofórmio e benzeno.

#### Métodos Cromatográficos

As reações efetuadas foram acompanhadas através de cromatografia de camada fina onde se utilizaram placas de uma fase estacionária de sílica gel 60 *Merck* F<sub>254</sub> com espessura de 0,20 mm em suporte de alumínio.

As cromatografias em camada preparativa foram efetuadas em placas de sílica gel 60 *Merck* F<sub>254</sub> com espessura de 0,25 mm ou 0,5 mm.

Após eluição as placas foram visualizadas sob radiação UV a 254 e a 366 nm e reveladas com diferentes sprays: ácido fosfomoldídico, dinitrofenilhidrazina ou permanganato de potássio.<sup>[38]</sup>

Na cromatografia de coluna *flash* utilizou-se sílica gel 60 *Merck* de granulometria 230 – 400 *mesh* como fase estacionária.

Os eluentes utilizados em cada cromatografia está indicado em cada caso.

### 3.2 Via sintética A

#### 3.2.1 Formação de (E)-3-(furan-3-il)acrilato de metilo a partir de 3-furan-carboxaldeído <sup>[27]</sup>

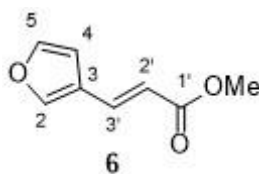


Figura 3.1 (E)-3-(furan-3-il)acrilato de metilo

Em agitação e sob atmosfera de azoto adicionou-se THF (10 mL) a  $\text{Ph}_3\text{PCHCO}_2\text{Me}$  (1,918 g, 5,712 mmol) e posteriormente juntou-se o 3-furan-carboxaldeído (450  $\mu\text{L}$ , 5,20 mmol). Colocou-se a reação em refluxo durante 4 h. Posteriormente evaporou-se o solvente e adicionou-se DCM e celite, evaporou-se e fez-se uma coluna cromatográfica *flash* com eluente 9:1 de *n*-Hex:EtOAc onde se obteve um óleo de massa 660,7 mg com um rendimento de 84%. **IV**  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3424 (OH), 2954 (C-H), 1716 (C=O), 1646 (C=C), 1319 (C-O), 1155 (C-O).  **$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta$  7,64 (s, 1H, H-5); 7,59 (d,  $J = 15,8$  Hz, 1H, H-3'); 7,43 (s, 1H, H-2); 6,58 (s, 1H, H-4); 6,16 (d,  $J = 15,8$  Hz, 1H, H-2'); 3,78 (s, 3H, H- $\text{CH}_3$ ).  **$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta$  167,40 (C-1'); 144,49 (C-5), 144,39 (C-2); 134,80 (C-3'); 122,56 (C-3); 117,53 (C-2'); 107,40 (C-4); 51,59 (- $\text{CH}_3$ ). **GC-EIMS  $m/z$  (int.rel.)**:  $[\text{M}]^+152$  (100), 121  $[\text{M}^+ - \text{OMe}]$  (98), 93  $[\text{M}^+ - \text{OCOMe}]$ , 65.

#### 3.2.2 Formação de 3-(furan-3-il)propan-1-ol a partir de (E)-3-(furan-3-il)acrilato de metilo <sup>[27]</sup>

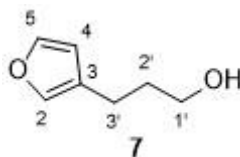


Figura 3.2 3-(furan-3-il)propan-1-ol

##### Método A

Adicionou-se  $\text{LiAlH}_4$  (460 mg, 12,12 mmol) ao composto (E)-3-(furan-3-il)acrilato de metilo (614,6 mg, 4,04 mmol) em THF (15 mL) num banho de gelo (0 °C) sob agitação e azoto. Posteriormente retirou-se o banho de gelo e deixou-se a reação atingir a temperatura de 25 °C. Só depois a reação foi colocada a refluxo durante 2 h 15 min. De seguida, em banho de gelo, fez-se o *work-up* de Fieser <sup>[50]</sup>, onde à reação se adicionou pela seguinte ordem 0,5 mL de  $\text{H}_2\text{O}$ , 0,5 mL de uma solução saturada de NaOH e por último mais 1,5 mL de  $\text{H}_2\text{O}$ . Posteriormente o banho de gelo foi retirado e esperou-se 30 min até que a reação atingisse a temperatura de 25 °C. Filtrou-se a solução sobre celite e lavou-se com DCM. Adicionaram-se 20 mL de  $\text{H}_2\text{O}$  e extraiu-se com DCM (3x15 mL). Extraiu-se novamente com 30 mL de DCM e por último 2x20 mL. Lavou-se a fase orgânica com solução de NaCl saturada e secou-se de seguida com sulfato de sódio e evaporou-se o solvente. Obteve-se um óleo com uma massa de 343,3 mg correspondente a rendimento de 67%.

##### Método B

Adicionou-se  $\text{LiAlH}_4$  (494,3 mg, 13,03 mmol) a (E)-3-(furan-3-il)acrilato de metilo (660,7 mg, 4,34 mmol) em THF (15 mL) em banho de gelo (0 °C) sob agitação e azoto. Posteriormente retirou-se o banho de gelo e deixou-se que a reação chegar à temperatura de 18 °C. Só depois a reação foi colocada a refluxo durante 2 h 25 min. De seguida, em banho de gelo, fez-se o *work-*

up de Fieser<sup>[50]</sup>, onde à reação se adicionou pela seguinte ordem 0,5 mL de H<sub>2</sub>O, 0,5 mL de uma solução saturada de NaOH e por último mais 1,5 mL de H<sub>2</sub>O. Posteriormente o banho de gelo é retirado e esperou-se 30 min até que o balão atingisse a temperatura de 18 °C. Adicionou-se sulfato de sódio, filtrou-se a solução sobre celite e lavou-se com AcOEt. Evaporou-se o AcOEt onde se obteve um óleo. A amostra dispersa em celite foi aplicada numa coluna *flash* com eluente 7:3 (*n*-Hex:AcOEt). Por fim, obteve-se um óleo com uma massa de 381,8 mg que corresponde a rendimento de 70%. **IV**  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3391 (OH), 2923 (C-H), 1159 (C-O). **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  7,36 (s, 1H, H-5); 7,24 (s, 1H, H-3); 6,28 (s, 1H, H-5); 3,69 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H, H-1'); 2,52 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H, H-3'); 1,88-1,79 (m, 2H, H-2'). **<sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  142,97 (C-5); 139,02 (C-2); 124,53 (C-3); 111,06 (C-4); 62,35 (C-1'); 32,93 (C-3'); 21,14 (C-2'). **GC-EIMS *m/z* (int.rel.)**: [M]<sup>+</sup>126, 95 [M<sup>+</sup>- CH<sub>2</sub>OH], 82 (100), 81 [M<sup>+</sup>- CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH] (90), 79, 53.

### 3.2.3 Formação do composto 3-(3-iodopropil)furano através do 3-(furan-3-il)propan-1-ol<sup>[27]</sup>

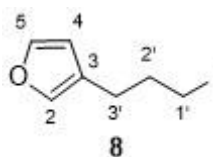


Figura 3.3 3-(3-iodopropil)furano

Sob azoto à temperatura de 25 °C, a 3-(furan-3-il)propan-1-ol (343, , 2,72mmol) adicionou-se imidazole (562,7 mg, 8,24 mmol), PPh<sub>3</sub> (851,9 mg, 3,24 mmol) e THF (15 mL) e deixou-se a agitar durante 10 min. De seguida, colocou-se a reação a -20 °C e esperou-se 5 min. Adicionou-se I<sub>2</sub> (883,66 mg, 3,48 mmol) e após 15 min deixou-se que a reação atingisse a temperatura ambiente e esperou-se 1h30 min. Posteriormente, em banho de gelo (0 °C), adicionou-se uma solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (15 mL) e esperou-se 10 min. Filtrou-se sobre celite e de seguida extraiu-se com Et<sub>2</sub>O (2x30 mL e 1x20 mL). Lavou-se a fase orgânica com uma solução de tiosulfato de sódio (30 mL) e posteriormente com uma solução concentrada de NaCl (30 mL). Secou-se com sulfato de sódio, filtrou-se e evaporou-se o solvente. Diluiu-se a amostra com DCM, adicionou-se celite e evaporou-se de novo. Fez-se uma coluna cromatográfica *flash* com eluente 1% de *n*-Hex:EtOAc. Obteve-se um óleo com massa de 208,6 mg o que correspondente ao rendimento de 32,5%. **IV**  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3400 (OH – H<sub>2</sub>O), 2923 (CH-), 1501 (C=C). **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  7,39 (s, 1H, H-5); 7,29 (s, 1H, H-2); 6,30 (s, 1H, H-4); 3,21 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H-1'); 2,58 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H-3'); 2,08 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H, H-2'). **<sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  143,15 (C-5); 139,43 (C-2); 123,11 (C-3); 110,91 (C-4); 33,50 (C-2'); 25,47 (C-3'); 6,33 (C-1'). **GC-EIMS *m/z* (int.rel.)**: 125 [M<sup>+</sup>- 111] (100), 97, 81 [M<sup>+</sup>- CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>], 79, 53, 41.

### 3.2.4 Formação de 4-(furan-3-il)butanonitrilo a partir 3-(3-iodopropil)furano<sup>[27]</sup>

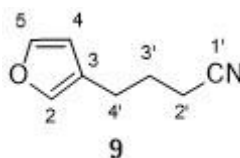


Figura 3.4 4-(furan-3-il)butanonitrilo

Adicionou-se ao material de partida (208,6 mg, 0,88mmol) DMSO (3 mL) sob azoto e agitação. Posteriormente adicionou-se NaCN (65 mg, 1,24 mmol), colocou-se um condensador com atmosfera inerte e aqueceu-se a reação até 90 °C. Retirou-se o aquecimento 1 h depois e deixou-se arrefecer a reação durante 10 min. De seguida adicionou-se H<sub>2</sub>O (20 mL) e sob agitação deixou-se reagir durante 5 min. Extraíu-se com éter etílico (1x30 mL, 3x20 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio, filtrou-se e evaporou-se o solvente. Obteve-se um óleo com uma massa de 99,7mg o que corresponde a rendimento de 84%. **IV**  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3429 (OH-H<sub>2</sub>O), 2941 (C-H), 2246 (CN), 1501 (C=C). **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  7,40 (s, 1H, H-5); 7,29 (s, 1H, H-2); 6,29 (s, 1H, H-4); 2,65 – 2,61 (m, 3H, H-4', DMSO); 2,37 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H, H-2'); 1,94 (qt,  $J = 7.2$  Hz, 2H, H-3'). **<sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  143,31 (C-5); 139,42 (C-2); 122,55 (C-3); 119,39 (C-1'); 110,51 (C-4); 25,66 (C-4'); 23,47 (C-3'); 16,37 (C-2'). **GC-EIMS  $m/z$  (int.rel.)**: [M]<sup>+</sup>134, 123, 122, 98, 93, 67 [M<sup>+</sup>- CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN] (100), 54 [M<sup>+</sup>- 81], 53, 41 [M<sup>+</sup>- 95].

### 3.2.5 Formação de 5-(furan-3-il)pentan-2-ona a partir de 4-(furan-3-il)butanonitrilo <sup>[27]</sup>

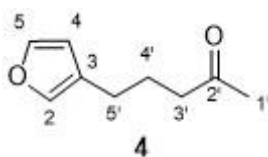


Figura 3.5 5-(furan-3-il)pentan-2-ona

Adicionou-se ao material de partida THF (5mL) e de seguida o MeLi (3,5mL, 5,54mmol) e deixou-se a reagir durante 19h sob atmosfera inerte e agitação. Adicionou-se uma solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl (30mL). Extraíu-se com EtOAc (3x20mL), lavou-se com uma solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (30mL), secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio e evaporou-se. Posteriormente fez-se uma coluna flash com um eluente 1:1 DCM/n-Hex. Obteve-se um óleo com uma massa de 32,6mg com um rendimento de 19%. **IV**  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3406 (OH), 2933 (C-H), 1715 (C=O), 1501 (C=C). **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  7,35 (s, 1H, H-5); 7,21 (s, 1H, H-2); 6,26 (s, 1H, H-4); 2,47 – 2,41 (m, 4H, H-3', 5'); 2,13 (s, 3H, H-1'); 1,84 (qt,  $J = 7,4$  Hz, 2H, H-4'). **<sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  208,75 (C-2'); 142,88 (C-5); 139,00 (C-2); 124,22 (C-3); 110,83 (C-4); 42,84 (C-3'); 29,98 (C-1'); 24,00 (C-5'); 23,85 (C-4'). **GC-EIMS  $m/z$  (int.rel.)**: [M]<sup>+</sup>152, 109 [M<sup>+</sup>- OCCH<sub>3</sub>], 94 [M<sup>+</sup>- CH<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub>] (100), 81 [M<sup>+</sup>- CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub>], 53, 43 [M<sup>+</sup>- 109].

### 3.2.6 Formação de 3-(furan-3-il)propanal através de 3-(furan-3-il)propan-1-ol

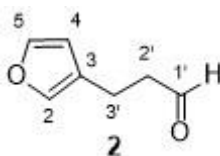


Figura 3.6 3-(furan-3-il)propanal

#### Método A <sup>[36]</sup>

Dissolveu-se Acetato de sódio (98,9mg, 1,19mmol) e clorocromato de piridina (256mg, 1,19mmol) em 10mL de diclorometano. Posteriormente adicionou-se 3-(furan-3-il)propan-1-ol (100mg, 0,79mmol) e deixou-se reagir durante 4h sob agitação e azoto. Adicionou-se Et<sub>2</sub>O (5mL) e evaporou-se a solução. Adicionou-se celite e diclorometano e evaporou-se. Fez-se uma coluna flash com um eluente 8:2 n-Hex/EtOAc.

Não foi possível identificar-se a molécula pretendida através dos espectros de protão.

### Método B <sup>[37]</sup>

À temperatura de 17 °C e sob atmosfera inerte, adicionou-se DCM (4 mL) ao 3-(furan-3-il)propan-1-ol (660 mg, 4,34 mmol) e de seguida, juntou-se o reagente Dess Martin (836,8 mg, 1,97 mmol) em pequenas porções sucessivamente. Deixou-se a reagir durante 4 h. Em seguida, adicionou-se metabissulfito de sódio (5 mL) e esperou-se 15 min. Juntou-se uma solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5 mL). Extraíu-se com DCM (7x10 mL) e por fim lavou-se a fase orgânica com brine e evaporou-se o solvente. A amostra foi adsorvida em celite e aplicada numa coluna cromatográfica de sílica *flash* e eluída com 8:2 (*n*-Hex:AcOEt). Obteve-se um óleo de massa 20,5 mg que corresponde ao rendimento de 8%.

### Método C <sup>[37]</sup>

Em atmosfera inerte juntou-se DCM (5 mL) ao 3-(furan-3-il)propan-1-ol (381,8 mg, 3,03 mmol) e posteriormente adicionou-se o reagente Dess Martin (1,41 g, 3,33mmol) em pequenas porções sucessivamente. Deixou-se a reagir à temperatura de 26 °C sob agitação durante 4 h 20 min. De seguida, adicionaram-se 10 mL de DCM e filtrou-se sobre celite e evaporou-se o solvente. A amostra foi aplicada numa coluna cromatográfica com sílica *flash* e foi eluída com 8/2 (*n*-Hex:AcOEt). Obteve-se um óleo com uma massa de 90,1mg o que corresponde ao rendimento de 24%. **IV**  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>): 2929 (C-H), 2728 (C-H), 1725 (C=O), 1502 (C=C). **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  9,81 (sl, 1H, H-1'); 7,35 (s, 1H, H-5); 7,23 (s, 1H, H-2); 6,27 (s, 1H, H-4); 2,80 – 2,68 (m, 4H, H-2', 3'). **<sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  201,72 (C-1'); 143,24 (C-5); 139,22 (C-2); 123,48 (C-3); 110,90 (C-4); 44,16 (C-2'); 17,65 (C-3'). **GC-EIMS *m/z* (int.rel.)**: [M<sup>+</sup>]124, 95 [M<sup>+</sup>-OCH], 81 [M<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>CHO] (100), 67 [M<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHO], 53.

## 3.3 Via Sintética B

### 3.3.1 Formação de 2-(dietoxifosforil)pent-4-enoato de etilo a partir de acetato 2-(dietoxifosforil) de etilo <sup>[30]</sup>

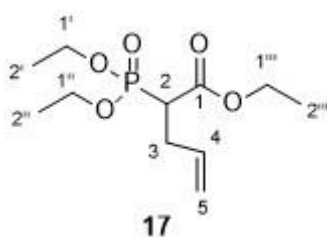


Figura 3.7 2-(dietoxifosforil)pent-4-enoato de etilo

Em THF (5 mL) adicionou-se o 2-(dietoxifosforil)acetato de etilo (1 g, 4,46 mmol) e NaH (196 mg, 4,91 mmol) sob azoto e em banho de gelo durante 30 min. Posteriormente, juntou-se o brometo de alilo (0,39 mL, 4,46 mmol), retirou-se o banho de gelo e deixou-se reagir durante 5 h. De seguida, adicionou-se uma solução de NH<sub>4</sub>Cl saturada (20 mL) e extraíu-se com AcOEt (3x10 mL). Lavou-se a fase orgânica com uma solução saturada de NaCl, secou-se com sulfato de sódio, filtrou-se e evaporou-se o solvente. A amostra em celite foi aplicada numa coluna *flash* com eluente de 1:1 (*n*-hexano:EtOAc). Obteve-se um óleo com uma massa de 418,8 mg o que corresponde a rendimento de 37%. **IV**  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>): 2984 (C-H), 1733 (C=O). **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  5,80 – 5,68(m, 1H, H-4); 5,16 – 5,06 (m, 2H, H-5); 4,24 – 4,10 (m, 6H, H-1', 1'', 1'''); 3,10 – 3,02 (m, 1H, H-2); 2,73 – 2,62 (m, 2H, H-3); 1,42 – 1,26 (m, 9H, 2', 2'', 2'''). **<sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  168,73 (d, *J* = 4,7 Hz, C-1); 134,70 (d, *J* = 16,4 Hz, C-4); 117,26 (C-5); 62,90 (dd,

$J = 13,3; 6,6$  Hz, C-1', 1''); 61,52 (C-1'''); 45,54 (d,  $J = 130,8$  Hz, C-2); 16,50 (dd,  $J = 6,0, 2,8$  Hz, C-2', 2''); 14,29 (C-2'''). **GC-EIMS  $m/z$  (int.rel.):** [M]<sup>+</sup>264, 191[M<sup>+</sup>- OCOEt] (100), 163 [M<sup>+</sup>-COOEt – etileno], 138, 135, 111, 81, 53

### 3.3.2 Formação de 2-(dietoxifosforil)pent-4-enoato de etilo a partir de ácido 2-(dietoxifosforil)pent-4-enóico

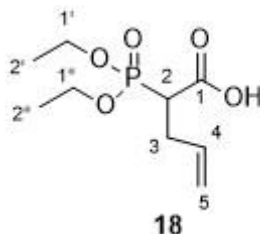


Figura 3.8 2-(dietoxifosforil)pent-4-enoato de etilo

#### Método A <sup>[30]</sup>

Ao material de partida (137,5 mg, 0,520 mmol) adicionou-se  $K_2CO_3$  (215,7 mg, 1,561 mmol) e uma mistura de EtOH:H<sub>2</sub>O (4 mL, 1:1) e manteve-se a refluxo durante 4h30min. Posteriormente, evaporou-se e adicionou-se H<sub>2</sub>O e EtOAc e extraiu-se a fase orgânica onde se retirou material de partida. De seguida, acidificou-se a fase aquosa com HCl 1 M e extraiu-se com DCM. Secou-se com sulfato de sódio, filtrou-se e evaporou-se o solvente. Obteve-se um óleo de massa 22,9 mg o que corresponde ao de rendimento 19%.

#### Método B

Ao acetato (100 mg, 0,38 mmol) adicionou-se, à temperatura de 18 °C uma mistura de EtOH:H<sub>2</sub>O (8:2) e posteriormente LiOH (18,7 mg, 0,44 mmol) e deixou-se reagir durante 18 h de onde posteriormente se evaporou o solvente. Em seguida, adicionou-se AcOEt (10 mL) e posteriormente H<sub>2</sub>O (15 mL) e extraiu-se a fase orgânica. De seguida, extraiu-se com AcOEt (2x 10mL) para se retirar o material de partida restante presente no crude reacional. Acidificou-se a fase aquosa (pH=1) com HCl 1 M e extraiu-se novamente com AcOEt (3x10 mL). Lavou-se a fase orgânica com uma solução saturada de NaCl e evaporou-se o solvente. Obteve-se um óleo de massa 16,6 mg o que corresponde ao rendimento de 28%.

#### Método C <sup>[39]</sup>

Adicionou-se ao acetato (321,2 mg, 1,22 mmol), à temperatura de 20 °C EtOH (3 mL) e em seguida uma solução 10 M de KOH (0,17 mL, 1,8 mmol) e deixou-se reagir durante 1 h. Evaporou-se a mistura reacional e para se retirar o resto do material de partida do crude reacional, adicionou-se H<sub>2</sub>O (15 mL) e extraiu-se com AcOEt (3x10 mL). Posteriormente, acidificou-se a fase aquosa (pH=1) com uma solução de HCl (1 M) e extraiu-se novamente com DCM (3x10 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução saturada de NaCl e evaporou-se o solvente. Obteve-se um óleo de 160,8 mg o que corresponde ao rendimento de 64%. **IV  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>):** 3459 (OH), 2923 (C-H), 1732 (C=O). **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  5,84 – 5,74 (m, 1H, H-4); 5,18 – 5,02 (m, 2H, H-5); 4,25 – 4,09 (m, 4H, H-1', 1''); 3,05 (ddd,  $J = 22,7; 10,8; 3,9$  Hz, 1H, H-2); 2,77 – 2,48 (m, 2H, H-3); 1,34 (td,  $J = 7,1; 2,5$  Hz, 6H, H-2', 2''). **<sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  170,59 (d,  $J = 4,0$  Hz, C-1); 134,55 (d,  $J = 15,7$  Hz, C-4); 117,39 (C-5); 63,84 (d,  $J = 6,5$  Hz, C-1'); 63,16 (d,  $J = 6,8$  Hz, C-1''); 45,43 (d,  $J = 129,9$  Hz, C-2); 31,12 (C-3); 16,44 (d,  $J = 6,1$  Hz, C-2', 2''). **GC-EIMS  $m/z$  (int.rel.):** 192, 191[M<sup>+</sup>- OCOH], 163 [M<sup>+</sup>- CH<sub>2</sub>COOH-etileno], 138 [M<sup>+</sup>-98], 135, 111 (100), 82, 65, 55, 53.

### 3.3.3 Formação de (5-(iodometil)-2-oxotetrahidrofuran-3-il)fosfonato de dietilo a partir de ácido 2-(diethoxifosforil)pent-4-enoico

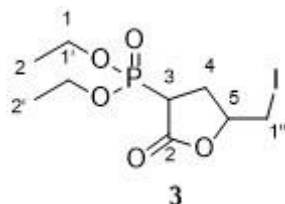


Figura 3.9 (5-(iodometil)-2-oxotetrahidrofuran-3-il)fosfonato de dietilo

#### Método A <sup>[30]</sup>

Ao ácido (32,6 mg, 0,139 mmol) adicionou-se uma solução aquosa de 0,2 M de NaHCO<sub>3</sub> (3 mL) e uma solução aquosa (1mL) de KI (46 mg, 0,277 mmol) e I<sub>2</sub> (38,70 mg, 0,152 mmol) e deixou-se reagir durante 18 h a uma temperatura de 18 °C. Posteriormente, adicionou-se uma solução concentrada de bissulfito de sódio (10 mL) e extraiu-se com DCM (5x15 mL). Secou-se com sulfato de sódio, filtrou-se e evaporou-se o solvente. Obteve-se um óleo com massa de 16,7 mg o que corresponde ao rendimento de 33%.

#### Método B <sup>[41]</sup>

Ao ácido (142,7 mg, 0,604 mmol) juntou-se THF (1 mL) e uma solução de NaHCO<sub>3</sub> 1 M (3mL) à temperatura 0 °C, posteriormente adicionou-se gota a gota uma solução de I<sub>2</sub> em THF (1,812 mmol) e deixou-se reagir durante 6 h. Posteriormente, adicionou-se uma solução saturada de metabissulfito de sódio (35 mL) e extraiu-se com AcOEt (3x15 mL). Lavou-se a fase orgânica com uma solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> e outra de NaCl. Obteve-se um óleo com uma massa de 208,3 mg o que corresponde ao rendimento de 95%. **IV máx (cm<sup>-1</sup>):** 3401 (OH – H<sub>2</sub>O), 2923 (C-H), 1774 (C=O). **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 4,69 - 4,62 (m, 1H, H-5); 4,62 – 4,54(m, 1H, H-5); 4,34 – 4,16 (m, 8H, H-1,1'); 3,51 – 3,12 (m, 8H, H-1'', 3); 2,87 – 2,69 (m, 2H, H-4a); 2,43 – 2,21 (m, 2H, H-4b); 1,39 – 1,34 (m, 12H, H-2, 2'). **GC-EIMS m/z (int.rel.):** 317, 289, 235 [M<sup>+</sup>-127 Iodo] (100), 189, 179 [M<sup>+</sup>-183], 161, 151, 111, 109, 91, 81, 65, 55.

### 3.4 Via sintética C

#### 3.4.1 Formação 5-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona a partir de 2-(ácido carboxílico) 5-oxotetrahidrofurano <sup>[29]</sup>

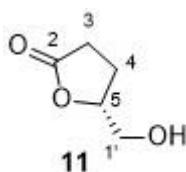


Figura 3.10 5-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona

Ao ácido (1 g, 7,67 mmol) adicionou-se THF (20 mL). Posteriormente à temperatura de 0 °C, sob azoto, juntou-se o BH<sub>3</sub>S(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0,9 mL, 9,22 mmol). Após 15 min retirou-se o banho de gelo e deixou-se reagir durante 4 h. De seguida, adicionou-se MeOH (20 mL) e evaporou-se. Aplicou-se a amostra diretamente numa coluna *flash* com eluente de 10% MeOH:DCM. Obteve-se um óleo de massa 755 mg com rendimento de 84%. **IV v<sub>máx</sub> (cm<sup>-1</sup>):** 3419 (OH), 2942 (C-H), 1764 (C=O), 1192 (C-O). **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 4,66 (s, 1H, H-5); 3,93 (d, J = 12,4 Hz, 1H, H-1'a); 3,72 – 3,63 (m, 1H, H-1'b); 2,61 (m, 2H, H-3); 2,28 (m, 1H, -OH); 2,20 (m, 2H, H-4).

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  177,68 (C-2); 80,85 (C-5), 64,29 (C-1'); 28,80 (C-3); 23,28 (C-4).  
GC-EIMS  $m/z$  (int.rel.): 85 [ $\text{M}^+$ -  $\text{CH}_2\text{OH}$ ] (100), 57 [ $\text{M}^+$ -  $\text{OCOCH}_2$ ].

### 3.4.2 Formação de 5-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)dihidrofuran-2(3*H*)-ona a partir de 5-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3*H*)-ona <sup>[43]</sup>

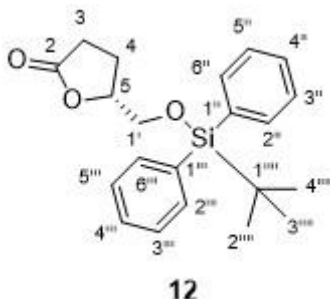


Figura 3.11 5-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)dihidrofuran-2(3*H*)-ona

Ao imidazole (996,9 mg, 14,64 mmol) em 5 mL de DCM sob agitação e atmosfera inerte, juntou-se o composto 5-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3*H*)-ona (755 mg, 6,51 mmol) dissolvido em 1 mL de DCM. Posteriormente adicionou-se TBDPSCI (2,5 mL, 9,76 mmol). Deixou-se em agitação durante 3 h 25 min. Dilui-se a solução com DCM (20 mL) e lavou-se a fase orgânica com  $\text{H}_2\text{O}$  (3x30 mL). De seguida, lavou-se a fase orgânica com brine (30 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio, filtrou-se e evaporou-se o solvente. Por último, o resíduo foi purificado por coluna cromatográfica *flash* com *n*-Hex:EtOAc (8:2) como eluente. Obteve-se um sólido branco com massa de 1,54 g o que corresponde ao rendimento de 67%. **IV  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 2958 (C-H), 2855 (C-H), 1772 (C=O), 1112 (C-O).  **$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7,66 (d,  $J = 4,8$  Hz, 4H, H-2'', 6'', 2''', 6'''); 7,47 – 7,36 (m, 6H, H-3'', 4'', 5'', 3''', 4''', 5'''); 4,60 (sl, 1H, H-5); 3,87 (d,  $J = 11,2$  Hz, 1H, H-1'a); 3,68 (d,  $J = 11,2$  Hz, 1H, H-1'b); 2,73 – 2,61 (m, 1H, H-3a); 2,57 – 2,45 (m, 1H, H-3b); 2,35 – 2,15 (m, 2H, H-4); 1,05 (s, 9H, 2''', 3''', 4''').  **$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  177,45 (C-2); 135,64 (C-2'', 6'', 2''', 6'''); 135,53 (C-1'', 1'''); 129,91 (C-4'', 4'''); 127,84 (C-3'', 5'', 3''', 5'''); 79,97 (C-5); 65,47 (C-1'); 28,57 (C-3); 26,75 (C-2''', 3''', 4'''); 23,66 (C-4); 19,20 (C-1'''). **GC-EIMS  $m/z$  (int.rel.):** 297 [ $\text{M}^+$ - *tert*-But], 253, 199.

### 3.4.3 Inserção de um grupo de saída na posição $\alpha$ -carbonilo no composto 5-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)dihidrofuran-2(3*H*)-ona



Figura 3.12 Composto 13a e 13b

#### Método A

Ao composto 5-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)dihidrofuran-2(3*H*)-ona (100 mg, 0,282 mmol) adicionou-se dioxano seco (4 mL) e  $\text{PBr}_3$  (5  $\mu\text{L}$ , 0,056 mmol) sob azoto e agitação. Posteriormente preparou-se uma solução de  $\text{Br}_2$  em  $\text{CHCl}_3$  e juntou-se à mistura reacional (500

$\mu\text{L}$ , 0,338 mmol) e manteve-se a refluxo durante 24 h. Posteriormente, retirou-se o balão do aquecimento e deixou-se arrefecer durante 10vmin. Evaporou-se o solvente, adicionou-se água (20vml) e deixou-se sob agitação. Adicionou-se DCM (15vml) e extraiu-se a fase orgânica. Em seguida, lavou-se com uma solução de bicarbonato de sódio saturada (30vml).

Segundo o espectro de  $^1\text{H}$  RMN esta reação não ocorreu.

#### Método B

Ao composto 5-(((tert-butildifenilsilil)oxi)metil)dihidrofuran-2(3H)-ona (100 mg, 0,282 mmol) adicionou-se tolueno seco (4 mL) e  $\text{PBr}_3$  (5  $\mu\text{L}$ , 0,056 mmol) sob azoto e agitação. Posteriormente adicionou-se  $\text{Br}_2$  (500  $\mu\text{L}$ , 0,338 mmol) à mistura reacional e deixou-se reagir a refluxo durante 48 h. De seguida, evaporou-se o solvente e adicionou-se um pouco de DCM e  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL) e deixou-se sob agitação durante 10 min. Extraiu-se com DCM (3x15 mL). Lavou-se a fase orgânica com solução concentrada de bicarbonato de potássio, secou-se com sulfato de sódio, filtrou-se e evaporou-se o solvente. Posteriormente fez-se uma coluna cromatográfica seca a vácuo com sílica *flash* com eluente de *n*-Hex:AcOEt (9/1).

Segundo o espectro de  $^1\text{H}$  RMN esta reação não se deu.

#### Método C

Ao composto 5-(((tert-butildifenilsilil)oxi)metil)dihidrofuran-2(3H)-ona (100mg, 0,282mmol) juntou-se DCM (4mL) e  $\text{PBr}_3$  (5 $\mu\text{L}$ , 0,056mmol) sob azoto e agitação. Posteriormente adicionou-se  $\text{Br}_2$  (500  $\mu\text{L}$ , 0,338 mmol) à mistura reacional à temperatura de 25° C e deixou-se reagir durante 8 dias. Posteriormente adicionou-se DCM (10mL) e bicarbonato de sódio (15mL), secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio, filtrou-se e evaporou-se.

Segundo os espectros de RMN de protão, a reação não aconteceu.

#### Método D

Ao composto 5-(((tert-butildifenilsilil)oxi)metil)dihidrofuran-2(3H)-ona (100 mg, 0,282 mmol) juntou-se DCM (4 mL) e  $\text{PBr}_3$  (5  $\mu\text{L}$ , 0,056 mmol) sob azoto e agitação. Posteriormente adicionou-se  $\text{Br}_2$  (500  $\mu\text{L}$ , 0,338 mmol) à mistura reacional e deixou-se reagir a refluxo e deixou-se reagir durante 3 dias. Posteriormente adicionou-se DCM (5 mL) e uma solução saturada de bicarbonato de sódio (15 mL), secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio, filtrou-se e evaporou-se o solvente.

Segundo os espectros de  $^1\text{H}$  RMN a reação não ocorreu.

#### Método E<sup>[44]</sup>

Sob atmosfera inerte e a -78 °C ao álcool protegido com TBDPS (100 mg, 0,2821 mmol) juntou-se THF (3 mL) e LDA (0,3 mL, 0,31 mmol) e deixou-se reagir 1 h. Em seguida, adicionou-se o  $\text{I}_2$  (78,8 mg, 0,31 mmol) e deixou-se reagir durante 4 h e 30 min, deixou-se subir à temperatura de 25 ° e deixou-se a reagir durante a noite. Fez-se um *work-up* com uma solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL) e extraiu-se com AcOEt (3x10 mL). Lavou-se com uma solução saturada de tiosulfato de sódio (25 mL) e brine (20 mL). Secou-se, filtrou-se e evaporou-se a fase orgânica. A amostra foi aplicada numa placa preparativa e obtiveram-se cinco amostras.

Não foi identificado o composto esperado.

### 3.5 Via enantiomérica D

#### 3.5.1 Formação de (5S)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona a partir da (L)-(-)-xilose <sup>[31]</sup>

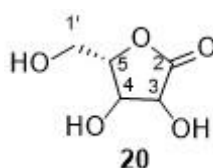


Figura 3.13 (5S)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona

Colocou-se o balão em gelo, juntou-se H<sub>2</sub>O (5 mL) à (L)-(-)-xilose (1 g, 0,007 mol). De seguida, adicionou-se em pequenas porções K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,06 g, 0,008 mol) e deixou-se 10 min sob agitação. Posteriormente, gota a gota, juntou-se o Br<sub>2</sub> (0,4 mL, 0,007 mol) e deixou-se reagir mais 30 min. Retirou-se o banho de gelo e deixou-se a reagir à temperatura de 25 °C durante a noite. Adicionou-se ácido fórmico (0,33 mL) gota a gota e deixou-se sob agitação durante 30 min. Evaporou-se o solvente e obteve um resíduo pastoso. Adicionou-se tolueno e evaporou-se para retirar o excesso de água. Repetiu-se este passo mais duas vezes. **IV**  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3401 (OH), 1733 (C=O). **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)**:  $\delta$  4,58 – 4,54 (m, 1H); 4,52 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H); 4,44 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H); 4,41 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H); 4,00 – 3,95 (m, 1H); 3,93 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H); 3,88 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H); 3,86 – 3,79 (m, 2H); 3,75 – 3,63 (m, 2H). **<sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD)**:  $\delta$  177,56; 174,90; 81,68; 75,28; 74,20; 73,83; 73,41; 73,24; 63,91; 60,47.

#### 3.5.2 Formação de (2S)-2-(acetoximetil)-5-oxotetrahidrofuran-3,4-diil diacetato a partir de (5S)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona <sup>[31]</sup>

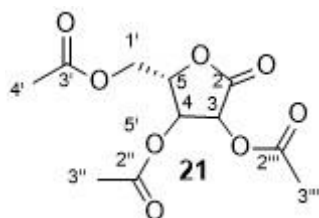


Figura 3.14 (2S)-2-(acetoximetil)-5-oxotetrahidrofuran-3,4-diil diacetato

Sob atmosfera inerte e à temperatura de 50 °C ao composto (5S)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona (0,007 mol) juntou-se CH<sub>3</sub>COOH (2 mL) e posteriormente, com a ajuda de uma ampola de carga e uma cabeça de Claisen, adicionou-se o anidrido acético (6 mL, 0,06 mol) durante 15 min. Deixou-se reagir durante a noite. Retirou-se o aquecimento, verificou-se o pH da mistura reacional (pH=2), filtrou-se sobre celite e lavou-se com CH<sub>3</sub>COOH morno (10 mL). Concentrou-se o CH<sub>3</sub>COOH até um volume de 5 a 8 mL. Para um copo de precipitação com DCM (10 mL) e H<sub>2</sub>O (10 mL) verteu-se a mistura reacional e, em seguida, carbonato de sódio (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) até não haver mais libertação de CO<sub>2</sub>. Colocou-se a mistura numa ampola e separaram-se as duas fases. Extraiu-se mais duas vezes com DCM. Lavou-se a fase orgânica com uma solução saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Secou-se, filtrou-se e evaporou-se a fase orgânica. Para que fosse retirada a água residual, adicionou-se tolueno e evaporou-se a solução de novo. Repetiu-se este passo três vezes. Dissolveu-se o resíduo em AcOEt e colocou-se balão em gelo. Adicionou-se pouco a pouco *n*-hexano (em gelo) até a mistura reacional ficar turva. Deixou-se a cristalizar durante 2 dias. Filtraram-se os cristais num funil de Buckner e lavaram-se posteriormente com *n*-hexano. Obtiveram-se 996,9 mg de cristais acastanhados que

correspondem ao rendimento de 55%. **p.f.** 71-95°C.  $[\alpha]^{25}_D = -30,96$  (0,02, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>)  $[\alpha]^{25}_D = -34,85$  (0,02, CHCl<sub>3</sub>); **IV**  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>): 2967 (C-H), 1806 (C=O), 1750 (C=O). **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  5,68 (d, J = 7,9 Hz, 1H, H-3); 5,62 (t, J = 7,8 Hz, 1H, H-4); 5,00 (dt, J = 7,8; 3,0 Hz, 1H, H-5); 4,3 (dd, J = 12,8; 3,0 Hz, 1H, H-1'a); 4,27 (dd, 12,8; 3,0 Hz, 1H, H-1'b); 2,19 (s, 3H, H-4'); 2,13 (d, J = 5,4 Hz, 6H, H-3'', 3'''). **<sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  170,16 (C-2); 169,88 (C-2'' ou 2'''); 169,65 (C-2'' ou 2'''); 168,57 (C-3'); 129,17; 128,36; 75,17 (C-5); 72,55 (C-3); 70,55 (C-4); 60,90 (C-1'); 20,97 (C-4'); 20,58 (CH<sub>3</sub>CO); 20,56 (CH<sub>3</sub>CO). **GC-EIMS m/z (int.rel.):** 170, 128, 115, 86, 68, 43 [M<sup>+</sup>-231].

### 3.5.3 Hidrogenação do composto (2S)-2-(acetoximetil)-5-oxotetrahidrofuran-3,4-diil diacetato <sup>[31]</sup>

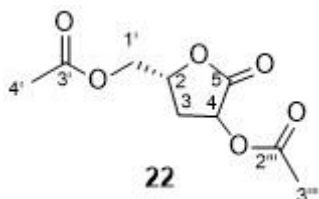


Figura 3.15 ((2R)-4-acetoxi-5-oxotetrahidrofuran-2-il)metil acetato

Ao composto (2S)-2-(acetoximetil)-5-oxotetrahidrofuran-3,4-diil diacetato (700 mg, 2,55 mmol) juntou-se AcOEt (7 mL), NEt<sub>3</sub> (0,7 mL, 5,11 mmol) e 10% de Pd/C (271 mg, 0,25526 mmol) e colocou-se a reagir no hidrogenador durante 24 h. A mistura reacional proveniente do hidrogenador foi filtrada sobre celite e lavou-se com DCM. Colocou-se numa ampola de decantação e lavou-se com uma solução de HCl 1 M. Extraíu-se novamente com DCM. Lavou-se a fase orgânica com brine, secou-se, filtrou-se e evaporou-se o solvente. Obteve-se um óleo de massa 413,6mg o que corresponde ao rendimento 75%.  $\alpha_{\text{obs}}(\text{CHCl}_3) = -22,22^\circ$  (0,02M, CHCl<sub>3</sub>). **IV**  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>): 2958 (C-H), 1793 (C=O), 1746 (C=O). **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  5,51 (dd, J = 10,3; 8,8 Hz, 1H, H-4); 4,71 – 4,63 (m, 1H H-2); 4,38 (dd, J = 12,5; 3,1 Hz, 1H, H-1'a); 4,19 (dd, J = 12,4; 5,8 Hz, 1H, H-1'b); 2,82 – 2,73 (m, 1H, H-3a); 2,18 (s, 3H, H-3''); 2,12 (s, 3H, H-4'); 2,09 – 2,01 (m, 1H, H-3b). **<sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  171,62 (C=O); 170,62 (C=O); 169,79 (C=O); 74,15 (C-4); 68,14 (C-2); 64,40 (C-1'); 30,85 (C-3); 20,78 (3'); 20,69 (4'). **GC-EIMS m/z (int.rel.):** 143, 115 [M<sup>+</sup>- OCCH<sub>3</sub> - CH<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub>], 103, 70, 69, 61, 55, 43 [M<sup>+</sup>- 173].

### 3.5.1 Formação de (5R)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona a partir de ((2R)-4-acetoxi-5-oxotetrahidrofuran-2-il)metil acetato

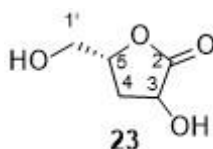


Figura 3.16 (5R)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona

Ao acetato de partida (339,8 mg, 1,57 mmol) adicionou-se MeOH (25 mL) e H<sub>2</sub>O (5 mL) e LiOH·H<sub>2</sub>O (186 mg, 3,15 mmol) e deixou-se reagir 1 h. Evaporou-se o excesso de MeOH e posteriormente passou-se por resina IR120 amberlite e lavou-se com H<sub>2</sub>O. Obteve-se um óleo com massa de 188,3mg o que corresponde ao rendimento de 90%. **IV**  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3370(OH), 2932 (C-H), 1770 (C=O). **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):**  $\delta$  4,58 (dd, J = 10,7; 8,5 Hz, 1H, H-3); 4,52 – 4,56 (m, 1H, H-5); 3,83 (dd, J = 12,6; 2,9 Hz, 1H, H-1'a); 3,62 (dd, J = 12,6; 5,0 Hz, 1H, H-

1'b); 2,57 (m, 1H, H-4a); 2,06 – 1,96 (m, 1H, H-4b).  $^{13}\text{C}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  179,10 (C=O); 176,87 (C=O); 78,60; 69,44; 69,28 ; 68,79; 67,56; 63,79; 38,91; 33,56.

### 3.5.2 Formação do composto (5R)-5-(hidroximetil)-3-iododihidrofuran-2(3H)-ona através (5R)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona <sup>[27]</sup>

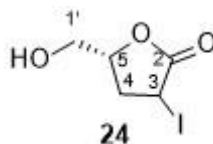


Figura 3.17 (5R)-5-(hidroximetil)-3-iododihidrofuran-2(3H)-ona

Sob atmosfera inerte colocou-se o balão em gelo e sal (-19 °C) e ao diol (111,9 mg, 0,85 mmol) juntou-se THF (3 mL),  $\text{PPh}_3$  (266,8 mg, 1,02 mmol) e imidazole (172,9 mg, 2,54 mmol). Deixou-se sob agitação durante 30 min. Posteriormente, adicionou-se o  $\text{I}_2$  (279 mg, 1,10 mmol) em porções. Após 10 min retirou-se o banho de gelo e sal e deixou-se a reagir durante a noite. Colocou-se o balão num banho de gelo e adicionou-se uma solução de  $\text{NaHCO}_3$  saturada (25mL). Filtrou-se sobre celite e lavou-se com  $\text{AcOEt}$ . Separaram-se as fases. Extraíu-se mais duas vezes com  $\text{AcOEt}$ . Lavou-se a fase orgânica com uma solução saturada de metabissulfito de sódio e, de seguida, com brine. Secou-se a fase orgânica, filtrou-se e evaporou-se o solvente. Posteriormente, diluiu-se a amostra com DCM e juntou-se celite, evaporou-se e colocou-se numa coluna *flash* com eluente 4:6 (*n*-Hex- $\text{AcOEt}$ ). Obteve-se um óleo com massa de 52 mg o que corresponde ao rendimento de 25%. **IV**  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3402(OH), 2927 (C-H), 1773 (C=O).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 4,80 – 4,74 (m, 1H, H-3); 4,63 (dd,  $J = 7,4; 1,9$  Hz, 1H, H-5); 4,06 (dd,  $J = 12,8; 2,5$  Hz, 1H, H-1'a); 3,70 (dd,  $J = 12,8; 3,7$  Hz, 1H, H-1'b); 2,75 – 2,66 (m, 1H, H-4a); 2,37 (ddd,  $J = 14,6; 5,8; 2,0$  Hz, 1H, H-4b).  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  174,88 (C-2); 79,93 (C-5); 62,43 (C-1'); 36,28 (C-4); 11,11 (C-3). **GC-EIMS**  $m/z$  (int.rel.):  $[\text{M}^+]$  242, 211  $[\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OH}]$ , 183, 155, 115  $[\text{M}^+ - \text{Iodo}]$  (100), 84  $[\text{M}^+ - \text{I} - \text{CH}_2\text{OH}]$ , 55.

### 3.5.3 Proteção do álcool (5R)-5-(hidroximetil)-3-iododihidrofuran-2(3H)-ona com 3,4-Dihidropirano <sup>[47]</sup>

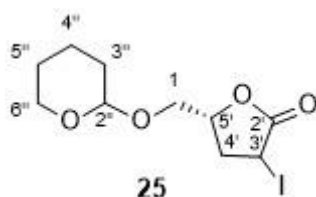


Figura 3.18 (5R)-3-iodo-5-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)dihidrofuran-2(3H)-ona

Em atmosfera inerte, ao álcool (32,10 mg, 0,13 mmol), juntou-se DCM (3 mL), PPTS (3,3 mg, 0,01 mmol) e DHP (30  $\mu\text{L}$ , 0,33mmol). Passados 4 dias juntou-se mais (18  $\mu\text{L}$ , 0,20 mmol) e deixou-se reagir por mais 3 dias. Posteriormente, diluiu-se a mistura reacional com DCM (5 mL). Lavou-se com  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL). Separaram-se as duas fases. Extraíu-se mais duas vezes com DCM. Secou-se, filtrou-se e evaporou-se o solvente. Obteve-se um óleo com massa de 21,1 mg o que corresponde ao rendimento de 49%.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,94 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H); 4,85 – 4,77 (m, 1H); 4,68 – 4,59 (m, 1H); 4,07 – 3,97 (m, 1H); 3,93 – 3,81 (m, 2H); 3,77 (m, 1H); 3,58 – 3,48 (m, 3H); 3,48 – 3,23 (m, 1H); 2,53 – 2,41 (m, 1H); 1,93 – 1,66 (m, 8H); 1,64 – 1,47 (m,

11H).  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  174,75; 99,53; 98,84; 94,80; 94,55; 63,09; 30,84; 25,59; 19,90, 10,77. GC-EIMS  $m/z$  (int.rel.): 225, 183, 85 [ $\text{M}^+ - 241$ ], 55.

### 3.6 Preparação da via Sintética E

#### 3.6.1 Reação Wittig com (5-(iodometil)-2-oxotetrahydrofuran-3-il)fosfonato dietilo e 4-(furan-3-il)butanal

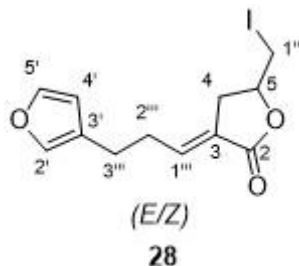


Figura 3.19 (E)-3-(3-(furan-3-il)propilideno)-5-(iodometil)dihidrofuran-2(3H)-ona

#### Método A

A um balão em atmosfera inerte e a 0 °C com THF (3 mL) e NaH (0,847 mmol) adicionou-se dietil (5-(iodometil)-2-oxotetrahydrofuran-3-il)fosfonato (0,565 mmol) e deixou-se reagir durante 30 min sob agitação. Posteriormente, juntou-se o 4-(furan-3-il)butanal (0,565 mmol) em THF (1 mL) e deixou-se reagir em banho de gelo durante 4 h. De seguida, adicionou-se  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL) e extraiu-se com AcOEt (3x10 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio e evaporou-se. A amostra foi aplicada numa coluna cromatográfica com sílica *flash* com um eluente 8/2 *n*-Hex:AcOEt. Obteve-se 10,7 mg de composto Z o que corresponde ao rendimento de 6% e 2,7 mg de composto E que corresponde ao rendimento de 1%.

#### Método B

Num A um balão, em atmosfera inerte e a 0 °C, com THF (3 mL) e NaH (0,511 mmol) adicionou-se a dietil (5-(iodometil)-2-oxotetrahydrofuran-3-il)fosfonato (0,511 mmol) e deixou-se reagir durante 30 min sob agitação. Posteriormente, juntou-se o 4-(furan-3-il)butanal (0,511 mmol) em THF (1 mL) e colocou-se a reação a refluxo durante 2 h. De seguida, adicionou-se  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL) e extraiu-se com AcOEt (3x10 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio e evaporou-se. A amostra foi aplicada numa coluna cromatográfica com sílica *flash* com eluente 8/2 *n*-Hex:AcOEt. Obteve-se um óleo com massa de 50,6 mg o que corresponde ao composto Z que corresponde ao rendimento de 30%. **IV**  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2920 (C-H), 2851 (C-H), 1753 (C=O), 1672 (C=C).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,35 (s, 1H, 5'); 7,25 (d,  $J = 10,4$  Hz, 1H, H-2'); 6,29 (s, 1H, 4'); 6,23 (tt,  $J = 7,5; 2,2$  Hz, 1H, H-1'''); 4,55 – 4,48 (m, 1H, H-5); 3,39 (dd,  $J = 10,3; 4,1$  Hz, 1H, 1''); 3,22 (dd,  $J = 10,2; 7,8$  Hz, 1H, 1''); 3,12 – 2,94 (m, 3H, 2''',4); 2,71 – 2,64 (m, 1H, 4); 2,58 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H, 3''').  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  168, 61 (C-2); 143,80 (C-5'); 142,77 (C-1'''); 138,91 (C-2'); 124,35 (C-3); 110,72 (C-3'); 35,22 (C-4); 27,48 (C-2'''); 23,94 (C-3'''); 7,77 (C-1''). GC-EIMS  $m/z$  (int.rel.): [ $\text{M}$ ] $^+ 332$ , 205 [ $\text{M}^+ - 127$  Iodo] (100), 81 [ $\text{M}^+ - 251$ ], 53.

### 3.6.2 Inserção do reagente de Wittig

#### 3.6.2.1 Formação de (E/Z)-((4-(3-(furan-3-il)propilideno)-5-oxotetrahidrofuran-2-il)metil)fosfonato de dietilo <sup>[48]</sup>

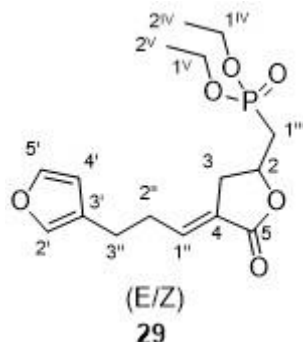


Figura 3.20 (E/Z)-((4-(3-(furan-3-il)propilideno)-5-oxotetrahidrofuran-2-il)metil)fosfonato de dietilo

Ao composto (E)-3-(3-(furan-3-il)propilideno)-5-(iodometil)dihidrofuran-2(3H)-ona adicionou-se trietilfosfito (1 mL) e colocou-se a refluxo a 140 °C e deixou-se a reagir durante a noite. De seguida, fez-se uma destilação entre a 140 °C a 150 °C no Kugel Rohr até ficar um resíduo no balão. Obteve-se um óleo de massa 38,8 mg o que corresponde ao rendimento anômalo de 130%. **IV**  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2983 (C-H), 2931 (C-H), 1757 (C=O), 1679 (C=C). **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  7,35 (s, 1H, H-5'); 7,23 (s, 1H, H-3'); 6,79 – 6,72 (m, H-1''); 6,26 (s, 1H, H-4'); 4,86 – 4,73 (m, 1H, H-2); 4,18 - 4,08 (m, 6H, H-1<sup>IV</sup>, 1<sup>V</sup>); 3,11 – 2,95 (m, 1H, H-2''a); 2,64 – 2,55 (m, 3H, 2''b, 3''a, 3''b); 2,47 – 2,39 (m, 2H, H-3); 2,37 – 2,29 (m, 1H, H-1'a); 2,10 – 1,97 (m, 1H); 1,34 (td, J = 7,0; 2,1 Hz, 9H, H-2<sup>IV</sup>, 2<sup>V</sup>). **GC-EIMS *m/z* (int.rel.)**: [M<sup>+</sup>] 342, 324, 296, 261, 233 [M<sup>+</sup>-109], 205 [M<sup>+</sup>-137], 152 [M<sup>+</sup>-190], 125 [M<sup>+</sup>-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> – 81], 123, 81 [M<sup>+</sup>-261] (100), 53.

#### 3.6.2.2 Formação de (E/Z)-((4-(3-(furan-3-il)propilideno)-5-oxotetrahidrofuran-2-il)metil)trifenilfosfônio e (E/Z)-3-(3-(furan-3-il)propilideno)-5-((trifenil-*l*-fosfanilideno)metil)dihidrofuran-2(3H)-ona

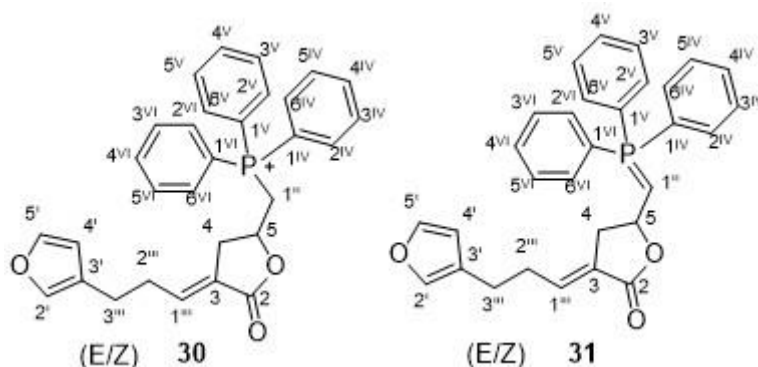


Figura 3.21 (E/Z)-((4-(3-(furan-3-il)propilideno)-5-oxotetrahidrofuran-2-il)metil)trifenilfosfônio (30) e (E/Z)-3-(3-(furan-3-il)propilideno)-5-((trifenil-*l*-fosfanilideno)metil)dihidrofuran-2(3H)-ona (31)

À temperatura de 25 °C e sob atmosfera inerte, juntou-se ao (E)-3-(3-(furan-3-il)propilideno)-5-(iodometil)dihidrofuran-2(3H)-ona (40,2 mg, 0,13 mmol) benzeno seco (1 mL) e a PPh<sub>3</sub> (31,9 mg, 0,12 mmol) e deixou-se reagir durante 9 dias. Posteriormente, colocou-se a reação a refluxo durante 3 dias. Retirou-se o balão da placa, e retirou-se o sobrenadante para um tubo selado. O sólido (**30**) que foi obtido foi seco e caracterizado. O solvente que foi

transferido para o tubo selado, colocou-se a 100 °C e deixou-se a reagir durante 4 dias. Retirou-se o aquecimento e evaporou-se o solvente e, de seguida, lavou-se com *n*-hexano. Obteve-se um óleo viscoso (**31**).

### Composto nº 30

**IV**  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>): 2982 (C-H), 2855 (C-H), 1757 (C=O), 1439 (CH<sub>2</sub>). **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):**  $\delta$  7,94 (t, J = 6,8 Hz, 6H, H-2<sup>IV</sup>, 2<sup>V</sup>, 2<sup>VI</sup>, 6<sup>IV</sup>, 6<sup>V</sup>, 6<sup>VI</sup>); 7,87 – 7,76 (m, 21H, 3<sup>IV</sup>, 3<sup>V</sup>, 3<sup>VI</sup>, 4<sup>IV</sup>, 4<sup>V</sup>, 4<sup>VI</sup>, 5<sup>IV</sup>, 5<sup>V</sup>, 5<sup>VI</sup>); 7,72 – 7,57 (m, 3H); 7,42 (s, 1H, H-5'); 7,32 (s, 1H, 2'); 6,42 (t, J = 7,4 Hz, 1H, H-1'''); 6,35 (sl, 1H, H-4'); 5,74 – 5,61 (m, 1H, H-5); 4,42 – 4,33 (m, 1H, 3a'''); 4,08 – 3,85 (m, 3H, H-3b''', 2'''); 3,24 (dd, J = 15,7; 8,5 Hz, 1H, H-4a); 2,99 – 2,91 (m, 3H, H-4b, 1''); 2,60 (dd, J = 15,2; 7,6 Hz, 4H). ESI-MS: 467 [M<sup>+</sup>]

### 3.6.3 Síntese da Nitenina

#### 3.6.3.1 Formação de nitenina a partir de 5-(furan-3-il)pentan-2-ona e (E/Z)-((4-(3-(furan-3-il) propilideno)-5-oxotetrahydrofuran-2-il)metil)fosfonato de dietilo

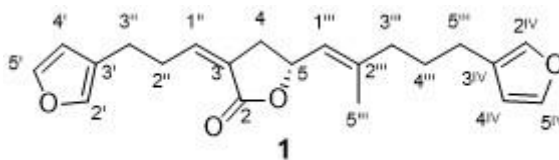


Figura 3.22 Nitenina (1)

#### Método A

Em banho de gelo, ao dietil (E/Z)-((4-(3-(furan-3-il) propilideno)-5-oxotetrahydrofuran-2-il)metil)fosfonato (30,2 mg, 0,09 mmol) adicionou-se THF seco (3 mL) e NaH (3,9 mg, 0,09 mmol) e deixou-se reagir durante 30 min. Posteriormente, adicionou-se a 5-(furan-3-il)pentan-2-ona (13,4 mg, 0,09 mmol) e colocou-se a reação a refluxo. Deixou-se reagir durante 1 h. Evaporou-se a reação, adicionou-se H<sub>2</sub>O (15 mL) e extraiu-se com AcOEt (3x10 mL). Lavou-se a fase orgânica com brine. Secou-se, filtrou-se e evaporou-se o solvente. Obteve-se um óleo com uma massa de 15,5 mg.

Segundo os espectros de protão e GC-MS a reação não ocorreu.

#### Método B

Em banho de gelo, ao dietil (E)-((4-(3-(furan-3-il) propilideno)-5-oxotetrahydrofuran-2-il)metil)fosfonato (29,4 mg, 0,09 mmol) adicionou-se THF seco (3 mL) e NaH (3,6mg, 0,09 mmol) e deixou-se reagir durante 30 min. Posteriormente, adicionou-se a 5-(furan-3-il)pentan-2-ona (13 mg, 0,09 mmol) e colocou-se a reação a refluxo. Deixou-se reagir durante 24 h. Em seguida, adicionou-se metiltetrahydrofuran e elevou-se a temperatura para 90 °C. Deixou-se a reagir durante 24 h. Evaporou-se o solvente, adicionou-se H<sub>2</sub>O (20 mL) e extraiu-se com AcOEt (5x10 mL). Lavou-se a fase orgânica com brine. Secou-se, filtrou-se e evaporou-se o solvente. Obteve-se um óleo com massa de 34 mg.

Segundo os espectros de protão e GC-MS a reação não ocorreu.

**3.6.3.2 Formação de nitenina a partir de 5-(furan-3-il)pentan-2-ona e (E/Z) - ((4-(3-(furan-3-il)propilideno)-5-oxotetrahidrofuran-2-il)metil)trifenilfosfônio**

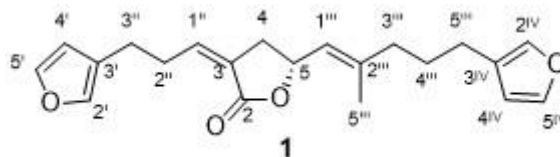


Figura 3.23 Nitenina (1)

Em banho de gelo e sob atmosfera inerte, ao (E/Z) -((4-(3-(furan-3-il)propilideno)-5-oxotetrahidrofuran-2-il)metil)trifenilfosfônio (13,9 mg, 0,03 mmol) juntou-se THF seco (1 mL), NaH (1,2mg, 0,03mmol) e deixou-se a reagir durante 30 min. Em seguida, adicionou-se a 5-(furan-3-il)pentan-2-ona (4,5 mg, 0,03 mmol) e retirou-se o banho de gelo. Colocou-se a reação em refluxo e deixou-se reagir durante 18 h. Adicionou-se mais NaH (1,2 mg, 0,03 mmol) e deixou-se reagir por mais 2 dias. O solvente da reação evaporou, posteriormente adicionou-se éter seco. Ficou a reagir durante 2 h. Posteriormente, retirou-se a placa de aquecimento e evaporou-se o solvente. Adicionou-se tolueno seco, e transferiu-se a mistura reacional para um tubo selado que se colocou a 100 °C. Deixou-se reagir por mais 18 h e, em seguida, retirou-se o aquecimento e evaporou-se a mistura reacional. Obteve-se um resíduo com massa de 10,2 mg.

Segundo os espectros de <sup>1</sup>H e GC-MS a reação não ocorreu.

**3.6.4 Síntese do análogo de nitenina a partir de 3-(furan-3-il)propanal e (E/Z) -((4-(3-(furan-3-il)propilideno)-5-oxotetrahidrofuran-2-il)metil)trifenilfosfônio** <sup>[49]</sup>

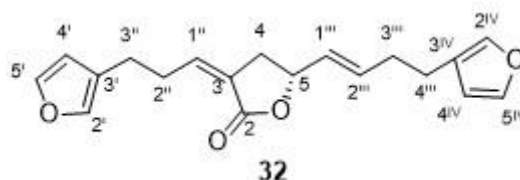


Figura 3.24 (R,E/Z)-5-((E/Z)-4-(furan-3-il)but-1-en-1-il)-3-(3-(furan-3-il)propilideno)dihidrofuran-2(3H)-ona

À temperatura ambiente e sob atmosfera inerte, ao ileto, (E/Z) -((4-(3-(furan-3-il)propilideno)-5-oxotetrahidrofuran-2-il)metil)trifenilfosfônio (0,008 mmol), adicionou-se THF seco (2 mL) e o BuLi (25 µL, 0,04 mmol) e deixou-se sob agitação durante 1 h. Posteriormente, adicionou-se o aldeído, 3-(furan-3-il)propanal (2 mg, 0,016 mmol) e esperou-se 3 h. Evaporou-se o solvente e lavou-se com éter etílico. Aplicou-se a amostra numa coluna de sílica gel e eluiu-se com 8:2 (n-Hex:AcOEt).

Segundo o espectro de GC-MS o produto esperado não foi obtido.

#### 4. **Bibliografia**

- [1] Li, G.; Lou, H.-X.; "Strategies to diversify natural products for drug discovery," Wiley, 2017, pp. 1255-1294.
- [2] Veeresham,C; "Natural products derived from plants as a source of drugs.," *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*, vol. 3, nº 4, pp. 200-201, Out-Dez 2012.
- [3] Mahdi,J.; "Medicinal potential of willow: A chemical perspective," *Journal of Saudi Chemical Society*, vol. 14, pp. 317-322, 2010.
- [4] Motuhi, S.-E.; Mehiri, M.; Payri, C; La Barre, S.; Bach, S; "Marine Natural Products from New Caledonia - A Review," *Marine Drugs*, vol. 14, nº 58, 2016.
- [5] Laport, M.; Santos, O.; Muricy,G.; "Marine Sponges: Potencial Sources of New Antimicrobial Drugs," *Current Pharmaceutical Biotechnology*, vol. 10, nº 1, pp. 86-105, 2009.
- [6] Gomes,N; Dasari, R.; Chandra, S.; Kiss, R.; Kornienko, A.; "Marine Invertebrate Metabolites with Anticancer Activities: Solutions to the "Supply Problem", *Marine Drugs*, vol. 14, nº 98, 2016.
- [7] Sagar, S.; Kaur, M.; Minneman, K.; "Antiviral Lead Compounds from Marine Sponges," *Marine Drugs*, vol. 8, pp. 2619-2638, 2010.
- [8] Yanyan, C; Zhenhua, T.; Yingwei, H.; Wenbao, L.; "Study on the Preparation and Antileukemic Activity of New Lipophilic 1- $\beta$ -D-arabinofuranosylcytosine Derivatives," *Journal Oceanic and Coastal Sea Research*, vol. 17, nº 8, pp. 385-391, 2018.
- [9] Mollica, A.; Locatelli, M.; Stefanucci, A.; Pinnen, F.; "Synthesis and Bioactivity of Secondary Metabolites from Marine Sponges Containing Dibrominated Indolic Systems," *Molecules*, vol. 17, pp. 6083-6099, 2012.
- [10] Kelecom, A.; "Secondary metabolites from marine microorganisms," *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, vol. 74, nº 1, pp. 151-170, 2002.
- [11] Li, Y.-X.; Himaya, S.; Kim, S.-K.; "Triterpenoids of Marine Origin as Anti-Cancer Agents," *Molecules*, vol. 18, pp. 7886-7909, 2013.
- [12] Ebada, S.; Lin, W.; Proksch, P.; "Bioactive Sesterterpenes and Triterpenes from Marine Sponges: Occurrence and Pharmacological Significance," *Marine Drugs*, vol. 8, pp. 313-346, 2010.
- [13] Fattorusso, E.; Minale, L.; Sodano, G.; Trivellone, E.; "Isolation and Structure of Nitenin and Dihydrnitenin, New Furanoterpenes From Spongia Nitens," *Tetrahedron*, vol. 27, pp. 3909-3917, 1971.
- [14] Fontana, A.; Albarella, L.; Scognamiglio, G.; Uriz, M.; Cimino, G.; "Structural and Stereochemical Studies of C-21 Terpenoids from Mediterranean," *Journal Natural Products*, vol. 59, nº 9, pp. 869-872, 1996.

- [15] Sabino, V.; "Estudo de metabolitos secundários presentes na esponja *Erylus Discophorus*," Projecto de Licenciatura, Universidade Nova de Lisboa - Faculdade de Ciências e Tecnologia, 2016.
- [16] Gawley, R.; Aubé, J.; *Principles of Asymmetric Synthesis*, Elsevier, 2012.
- [17] Smith, M. B.; March, J.; *March's Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms and Structure*, Wiley, 2007.
- [18] Andrushko, V.; Andrushko, N.; *Stereoselective Synthesis of Drugs and Natural Products*, Wiley, 2013.
- [19] Takeda, T.; *Modern Carbonyl Olefination: Methods and Applications*, Wiley, 2004.
- [20] Clayden, J.; Warren, S.; Greeves, N.; *Organic Chemistry*, Oxford, 2001.
- [21] Silverstein, T.: "Oxidation and Reduction: Too Many Definitions?," *Journal of Chemical Education*, vol. 88, nº 3, pp. 279-281, 2011.
- [22] Bruckner, R.; Harmata, M.; *Organic Mechanisms: Reactions, Stereochemistry and Synthesis*, Springer, 2010.
- [23] Corey, E.; Suggs, J.; "Pyridinium Chlorochromate. An Efficient Reagent For Oxidation Of Primary And Secondary Alcohols To Carbonyl Compounds," *Tetrahedron Letters*, nº 31, pp. 2647-2650, 1975.
- [24] Tojo, G.; Fernández, M.; *Oxidation of Alcohols to Aldehydes and Ketones*, Springer, 2006.
- [25] Wang, Z.; *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*, Wiley, 2010.
- [26] Wuts, P. G. M.; *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, 2014.
- [27] Pérez, M.; Pérez, D.; Martínez, A.; Castro, A.; Gómez, G.; Fall, Y.; "The First Enantioselective Synthesis of Palinurin," *The Royal Society of Chemistry*, nº Supplementary Material, pp. 3252-3254, 2009.
- [28] Shet, J.; Desai, V.; Tilve, S.; "Domino Primary Alcohol Oxidation-Wittig Reaction: Total Synthesis of ABT-418 and (E)-4-Oxonon-2-enoic Acid," *Synthesis*, nº 11, pp. 1859-1863, 2004.
- [29] Wrona, I.; Gozman, A.; Taldone, T.; Chiosis, G.; Panek, J.; "Synthesis of Reblastatin, Autolytimycin, and Non-Benzoquinone Analogues: Potent Inhibitors of Heat Shock Protein 90," *Journal Organic Chemistry*, vol. 75, pp. 2820-2835, 2010.
- [30] Minami, T.; Hirawaka, K.; Koyanaqi, S.; Nakamura, S.; "A New Synthesis of  $\alpha$ -Methylene Lactones," *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, nº 9, pp. 2385-2390, 1990.

- [31] Okabe, M.; Sun, R.-C.; Zenchoff, G.; "Synthesis of 1- (2,3-Dideoxy-2-fluoro- $\beta$ - D- threo-pentofuranosyl) cytosine (F-ddC). A Promising Agent for the Treatment of Acquired Immune Deficiency Syndrome," *Journal of Organic Chemistry*, vol. 56, nº 14, pp. 4392-4397, 1991.
- [32] Silverstein, R.; Webster, F.; Kiemle, D.; *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, Wiley, 2005.
- [33] Pretsch, E.; Buhlmann, P.; Badertscher, M.; *Structure Determination of Organic Compounds*, Springer, 2009.
- [34] Maercker, A.; "The Wittig Reaction," em *Organic Reaction*, Wiley, 2011, pp. 270-490.
- [35] Bhatt, V.; *Essentials Of Coordination Chemistry*, Elsevier, 2016.
- [36] Shet, J.; Desai, V.; Tilve, S.; "Domino Primary Alcohol Oxidation-Wittig Reaction: Total Synthesis of ABT-418 and (E)-4-Oxonon-2-enoic Acid," *Synthesis*, nº 11, pp. 1859-1863, 2004.
- [37] Mei, G.; Liu, X.; Qiao, C.; Chen, W.; Li, C.-C.; "Type II Intramolecular [5+2] Cycloaddition: Facile Synthesis of Highly Functionalized Bridged Ring Systems\*\*," *Angewandte Comunities* , vol. 54, pp. 1754-1758, 2015.
- [38] Stahl, E.; *Thin-Layer Chromatography*, New York and London: Springer and Academic Press, 1969.
- [39] Hanaya, T.; Itoh, C.; "An Efficient Synthesis Of Antibiotic SF-2312 (3-Dihydroxyphosphoryl-1,5-Dihydroxy-2-Pyrrolidone)," *Heterocycles*, vol. 82, nº 2, pp. 1675-1683, 2010.
- [40] Carey, F.; Sundberg, R.; *Advanced Organic Chemistry. Part B: Reactions and Synthesis*, Springer, 2007.
- [41] Guillerm, D.; Lavrador, K.; Guillerm, G.; "Enantioselective Synthesis of Epoxy Amino Acids," *Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry*, vol. 25, nº 6, pp. 877-882, 1995.
- [42] Rzepa, H.; "Mechanism of the reduction of a carboxylic acid byborane: revisited and revised," *The Winnower*, 2015.
- [43] Wang, P.; Bolon, P.; Newton, M.; Chua, C.; "Stereoselective Synthesis of  $\beta$ -L-2', 3'-Dideoxy- and L-2',3'-Didehydro-2',3'-Dideoxy Purine Nucleosides," *Journal Nucleosides and Nucleotides*, vol. 18, nº 11-12, pp. 2819-2835, 1999.
- [44] Appleton, D.; Duguid, A.; Lee, S.-K.; Ha, Y.; Ha, H.-J.; Leeper, F.; "Synthesis of analogues of 5-aminolaevulinic acid and inhibition of 5-aminolaevulinic acid dehydratase," *Journal of Chemical Society, Perkin Transactions 1*, vol. 1, pp. 90-101, 1998.
- [45] Levy, D.; Fugedi, P.; *The Organic Chemistry of Sugars*, Taylor & Francis Group, 2005.
- [46] Hasenfratz, S.; *Comptes Rendus Hebdomadaires des Seances de l'Academie des Sciences*, vol. 179, p. 1166, 1924.

- [47] Miyashita, N.; Yoshikoshi, A.; Grieco, P.; "Pyridinium p-Toluenesulfonate. A Mild and Efficient Catalyst for the Tetrahydropyranlation of Alcohols," *Journal of Organic Chemistry*, vol. 42, nº 23, pp. 3772-3774, 1977.
- [48] Gobec, S.; Plantan, I.; Mravljak, J.; Svajger, U.; Wilson, R.; Besra, G.; Soares, S.; Appelberg, R.; Kikelj, D.; "Design, synthesis, biochemical evaluation and antimycobacterial action of phosphonate inhibitors of antigen 85C, a crucial enzyme involved in biosynthesis of the mycobacterial cell wall," *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 42, pp. 54-63, 2007.
- [49] Brooks, D.; Conner, S.; Dominianni, S.; Godfrey, A.; Gossett, L.; Rito, C.; Tripp, A.; Warshawsky, A.; Winnerosky, L.; Zhu, G. "Oxazolyl-Aryloxyacetic Acid Derivates and Their Use as Ppar Agonists". Estados Unidos da América Patente US2004/0024034A1, Fevereiro 2004.
- [50] Fieser, L.; Fieser, M.; Reagents for organic synthesis, Wiley, 1967.

## 5. Anexos

### 5.1 Via Sintética A

#### 5.1.1 (E)-3-(furan-3-il)acrilato de metilo (6)

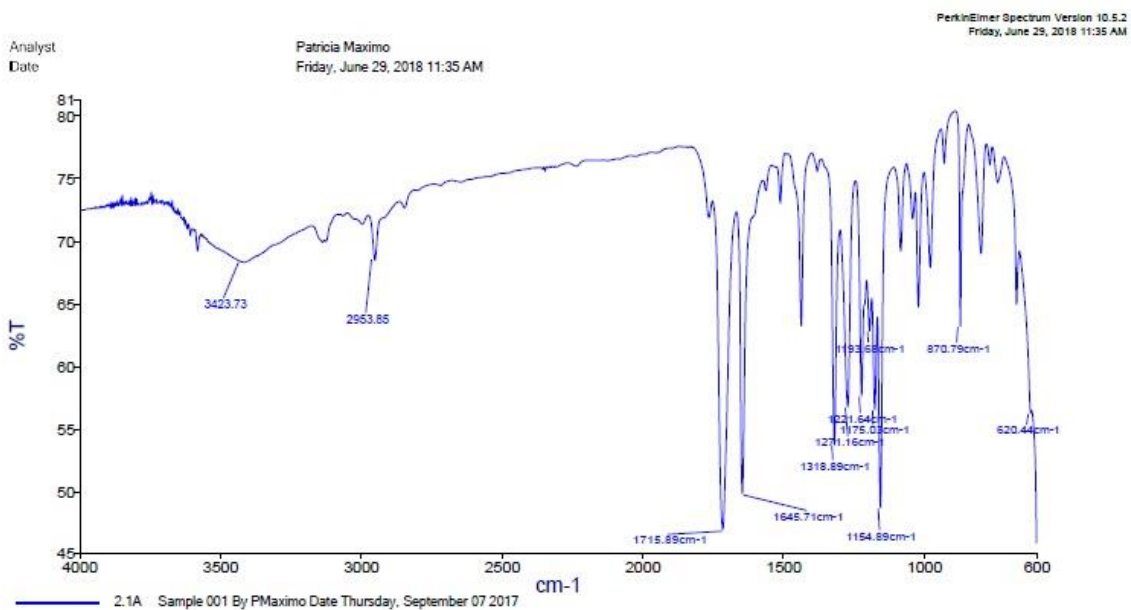


Figura 5.1 Espectro Infravermelho do composto (E)-3-(furan-3-il)acrilato de metilo

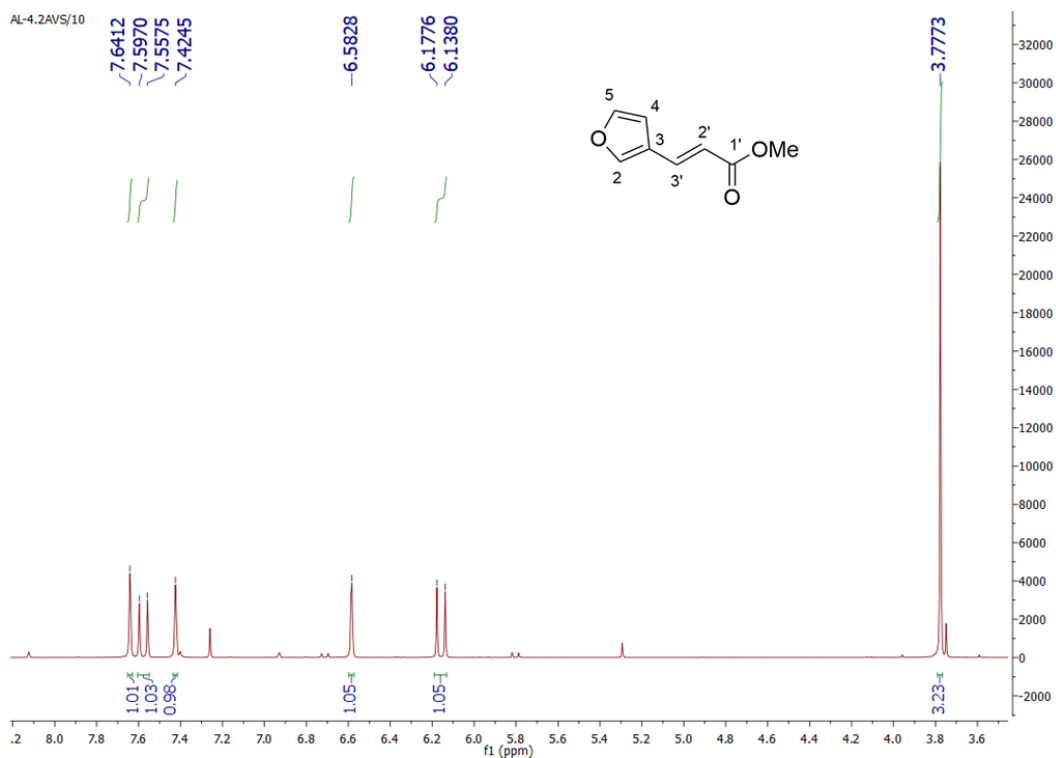


Figura 5.2 Espectro de<sup>1</sup>H RMN do composto (E)-3-(furan-3-il)acrilato de metilo

| Síntese de um metabolito de origem marinha

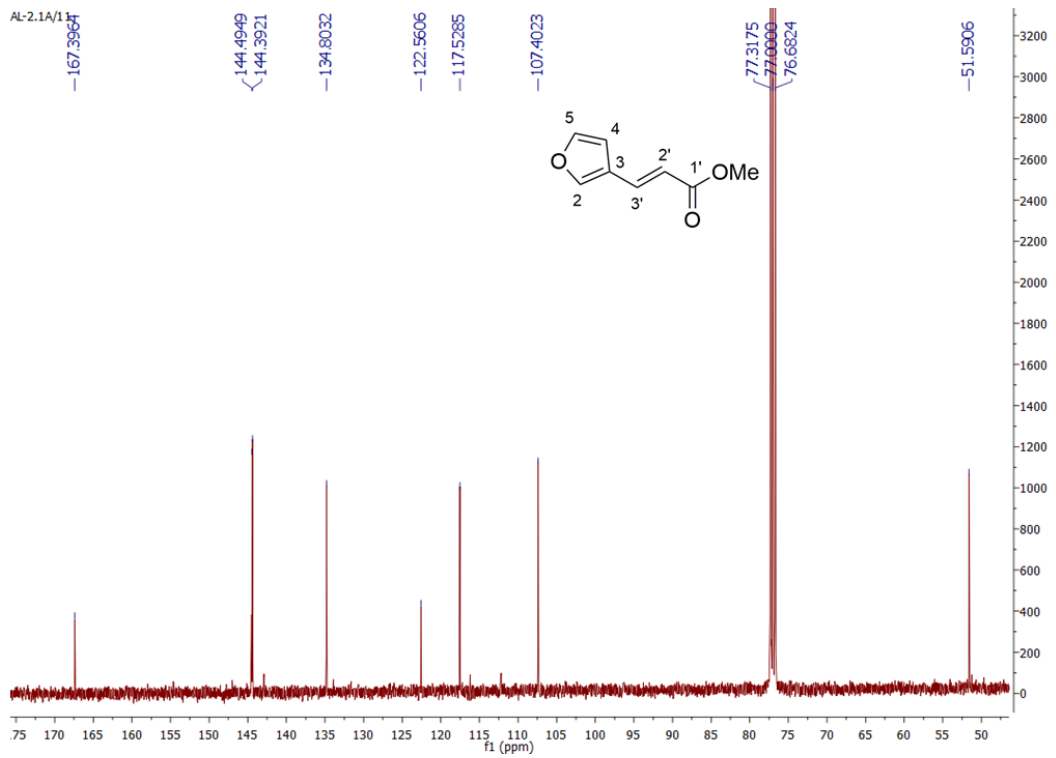


Figura 5.3 Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN do composto (E)-3-(furan-3-il)acrilato de metilo

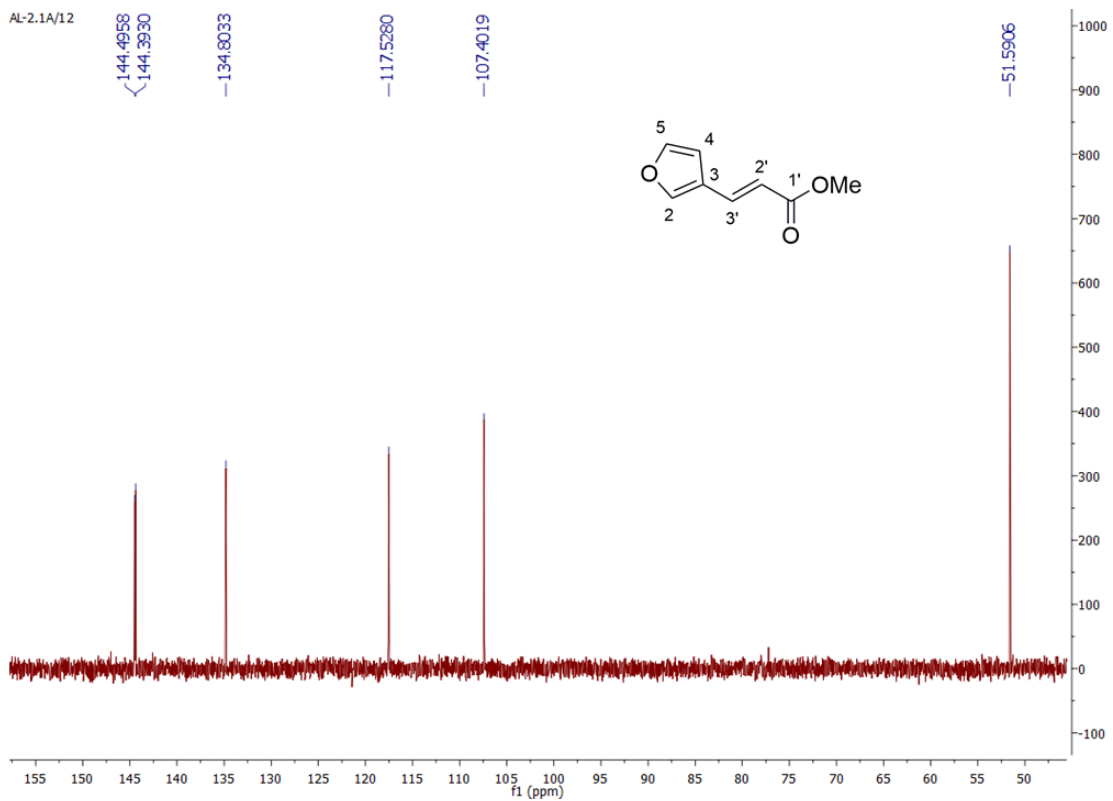


Figura 5.4 DEPT do composto (E)-3-(furan-3-il)acrilato de metilo

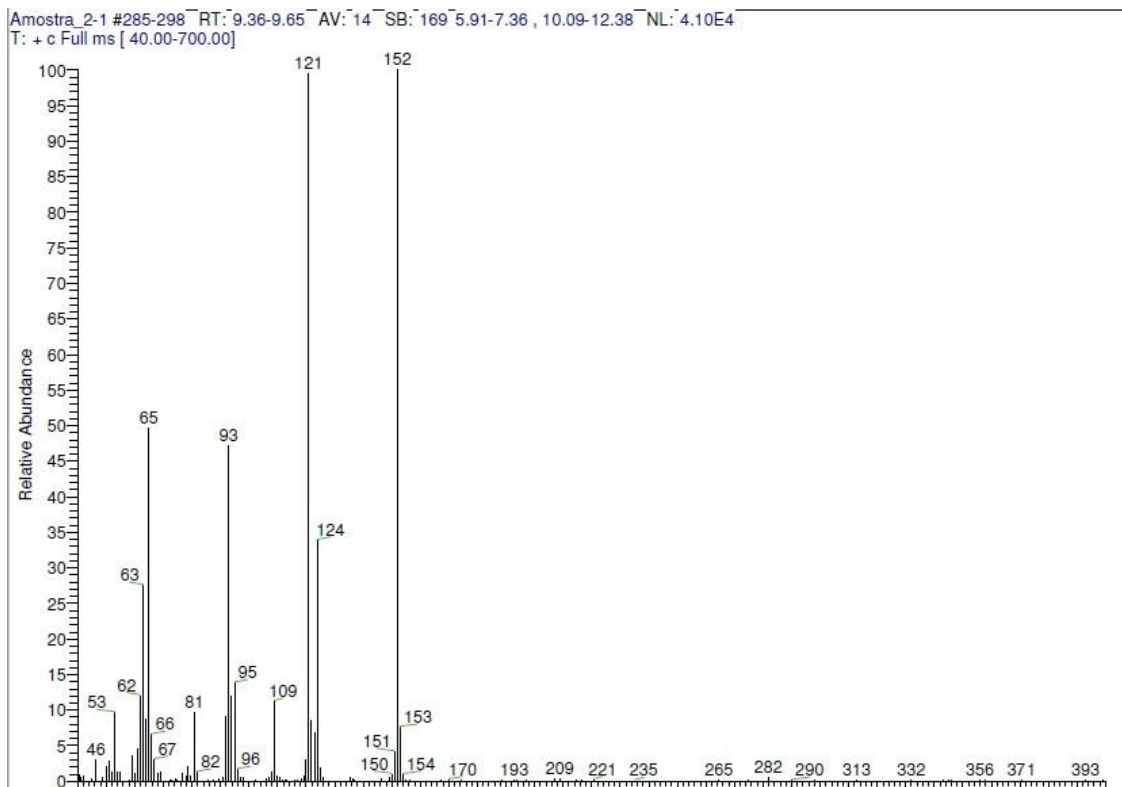


Figura 5.5 Espectro de massa por IE do composto (E)-3-(furan-3-il)acrilato de metilo

### 5.1.2 3-(furan-3-il)propan-1-ol (7)

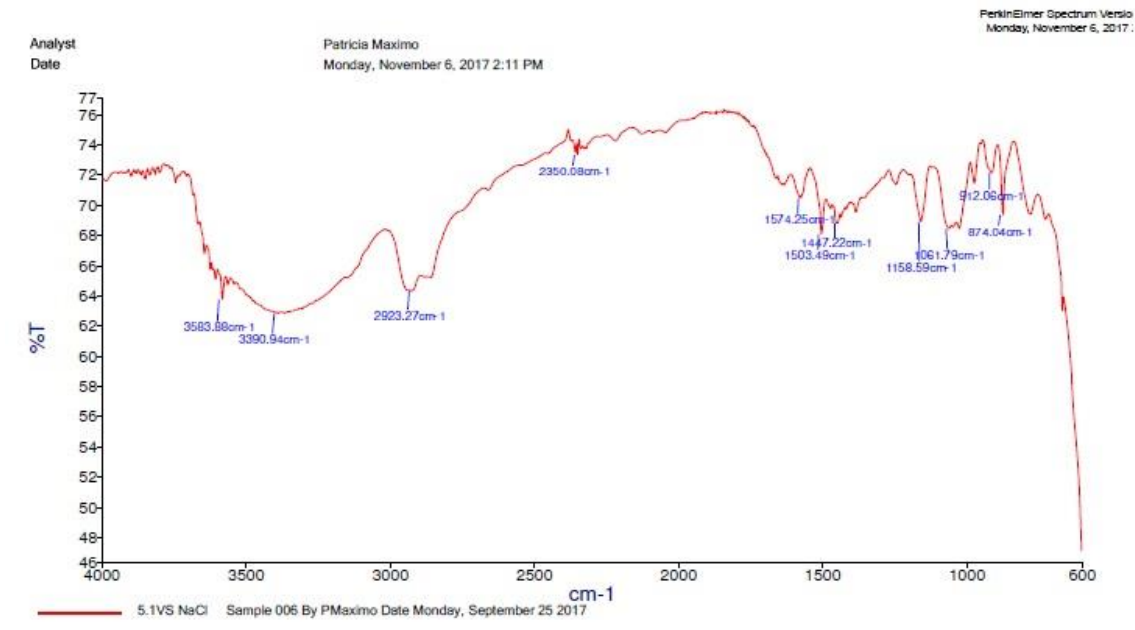


Figura 5.6 Espectro Infravermelho do composto 3-(furan-3-il)propan-1-ol

| Síntese de um metabolito de origem marinha

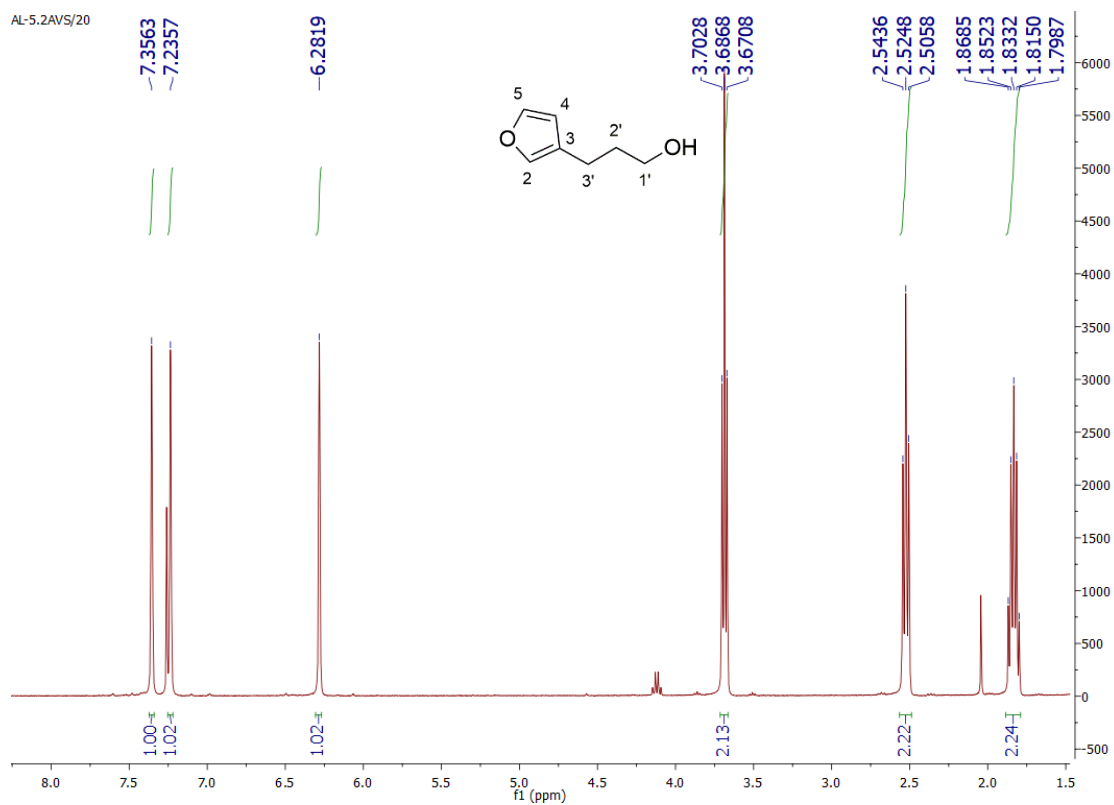


Figura 5.7 Espectro de  $^1\text{H}$  RMN do composto 3-(furan-3-il)propan-1-ol

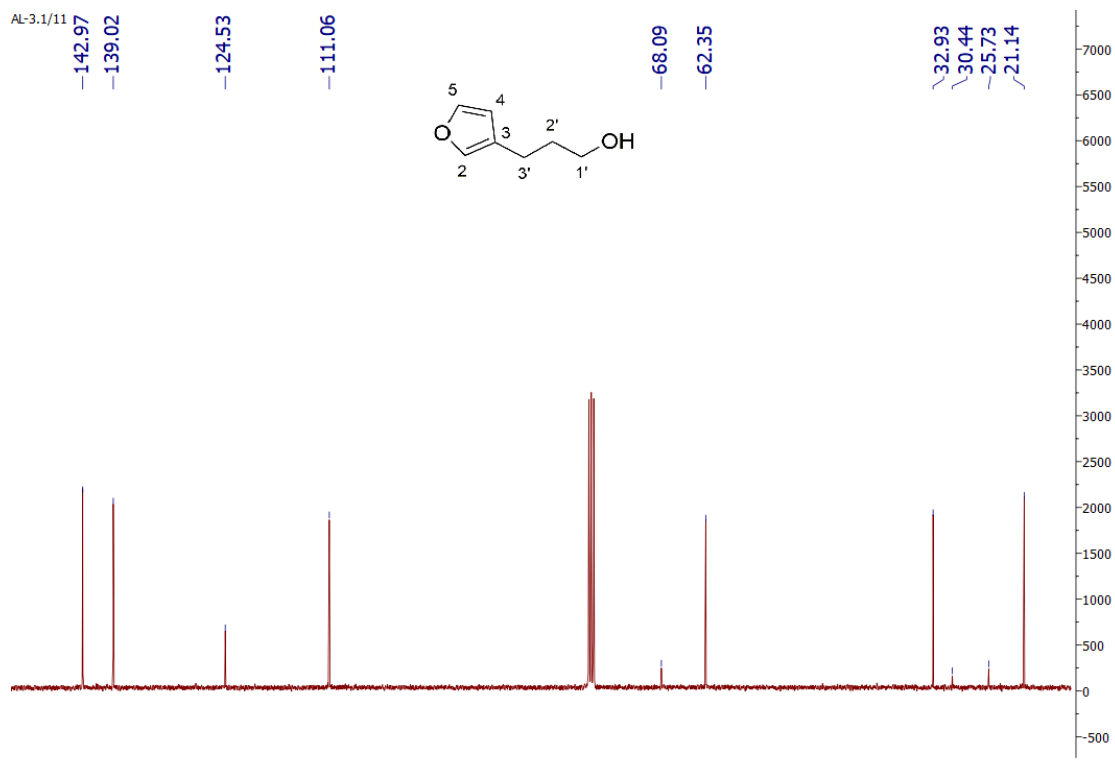


Figura 5.8 Espectro de  $^{13}\text{C}$  do composto 3-(furan-3-il)propan-1-ol

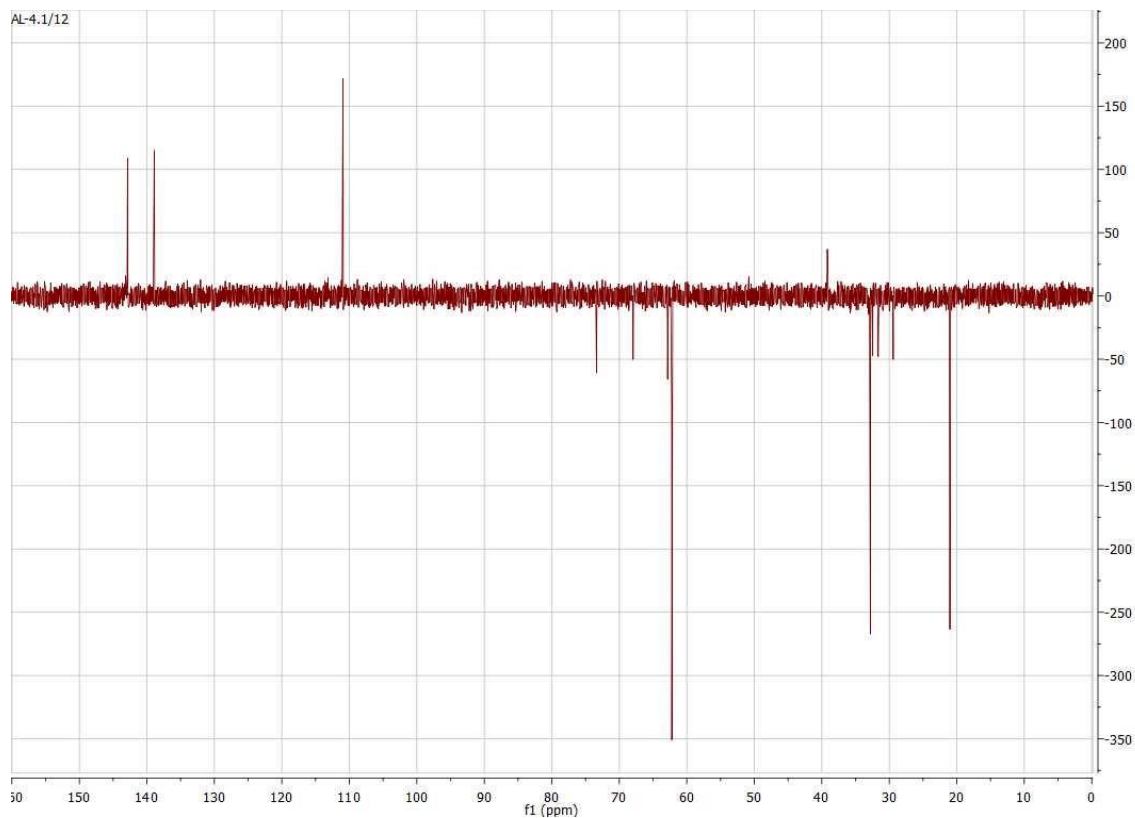


Figura 5.9 DEPT do composto 3-(furan-3-il)propan-1-ol

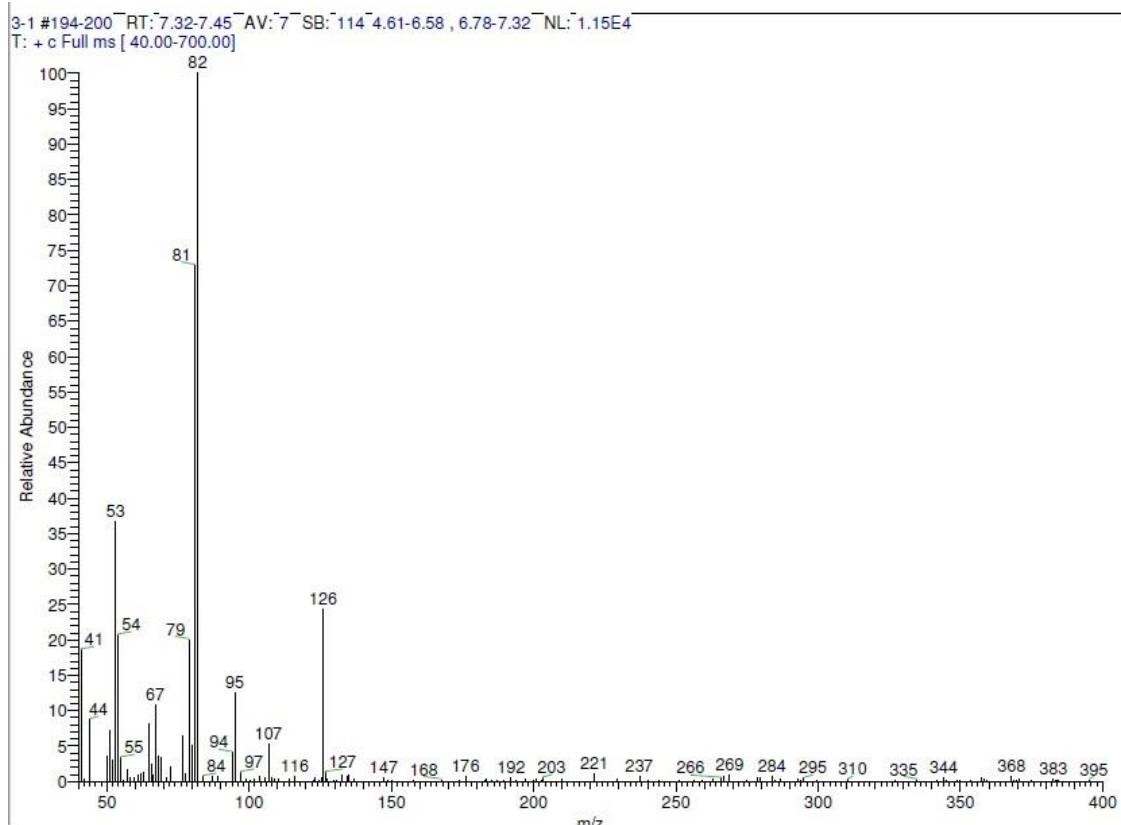


Figura 5.10 Espectro de massa por IE do composto 3-(furan-3-il)propan-1-ol

**5.1.3 3-(3-iodopropil)furano (8)**

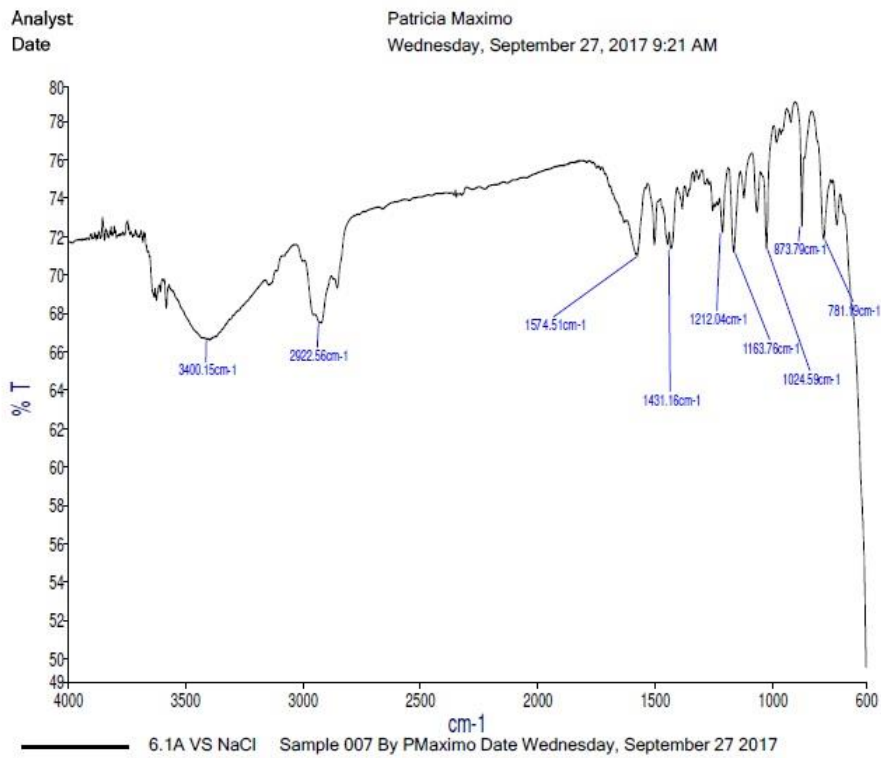
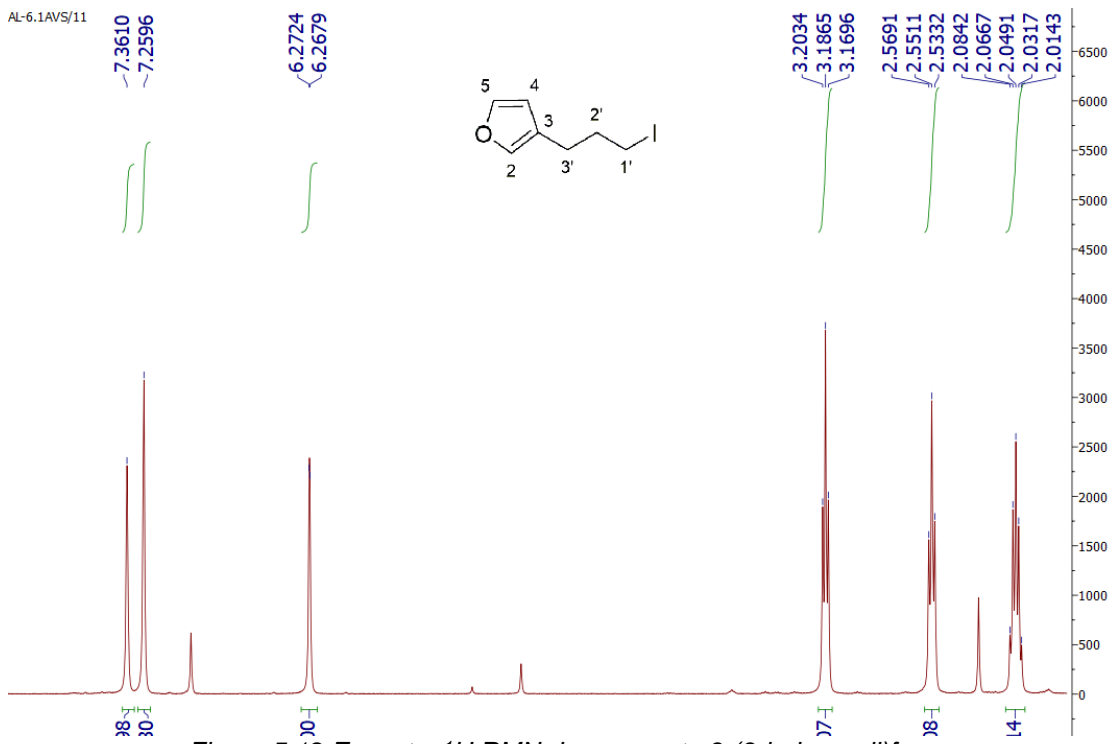


Figura 5.11 Espectro Infravermelho do composto 3-(3-iodopropil)furano



| Síntese de um metabolito de origem marinha

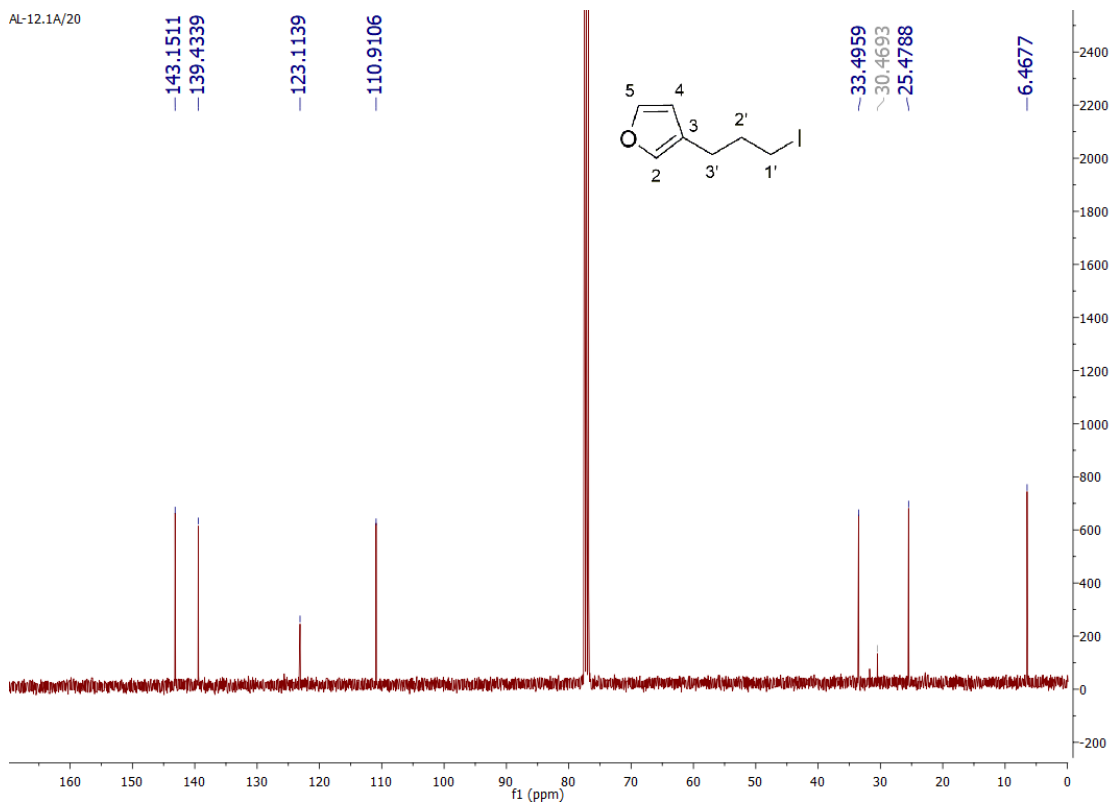


Figura 5.13 Espectro  $^{13}\text{C}$  RMN do composto 3-(3-iodopropil)furano

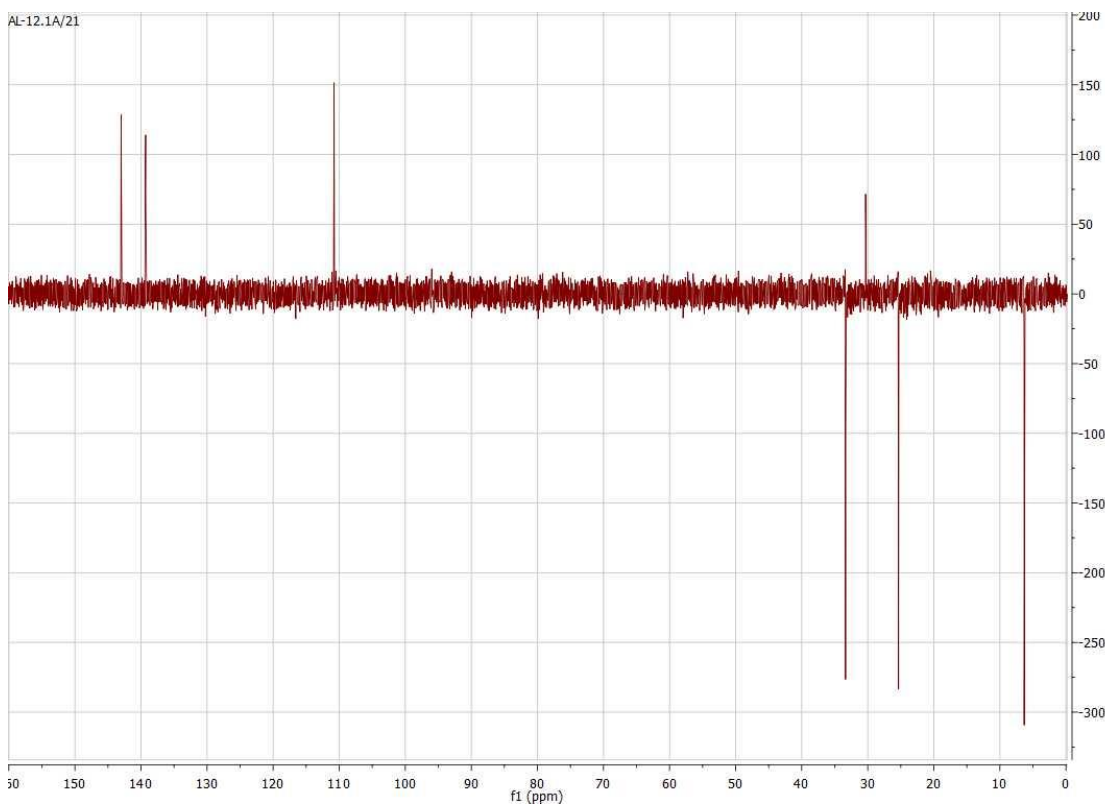


Figura 5.14 DEPT do composto 3-(3-iodopropil)furano

12-1 #527-529 RT: 14.77-14.82 AV: 3 SB: 147 13.67-14.77 , 14.95-17.10 NL: 1.39E5  
T: + c Full ms [ 40.00-700.00]

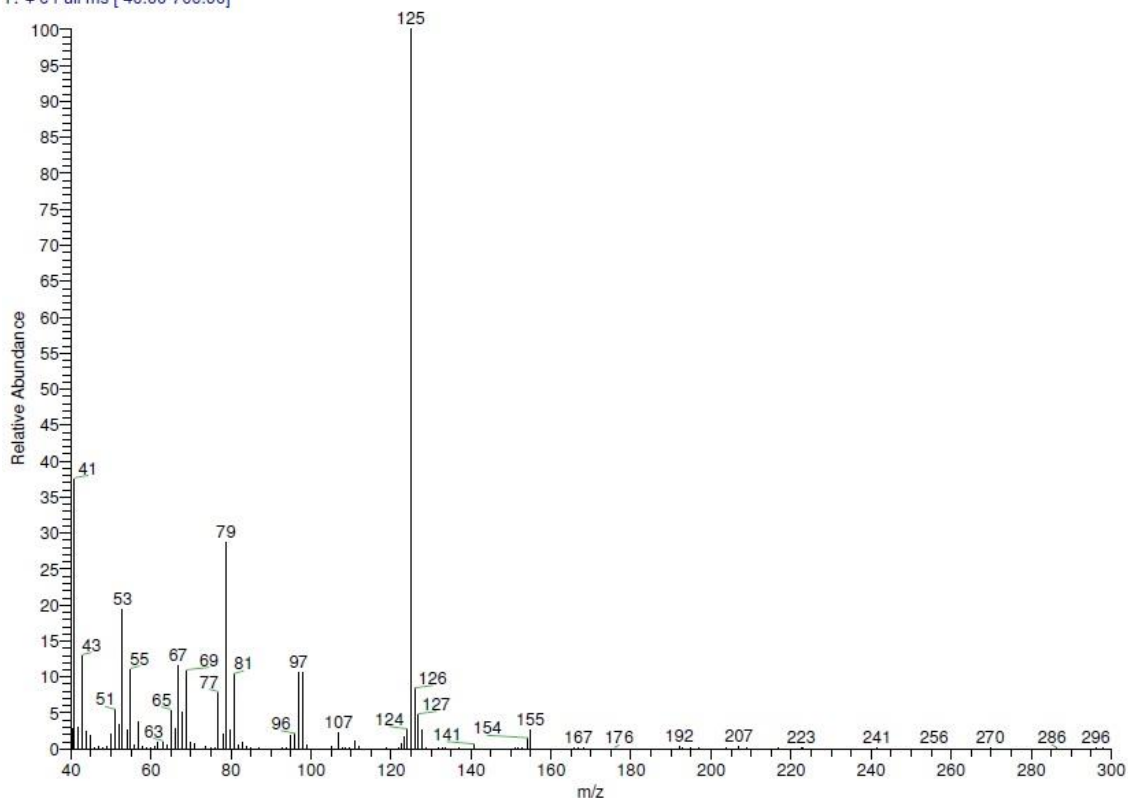


Figura 5.15 Espectro de Massa por IE do composto 3-(3-iodopropil)furano

#### 5.1.4 4-(furan-3-il)butanonitrilo (9)

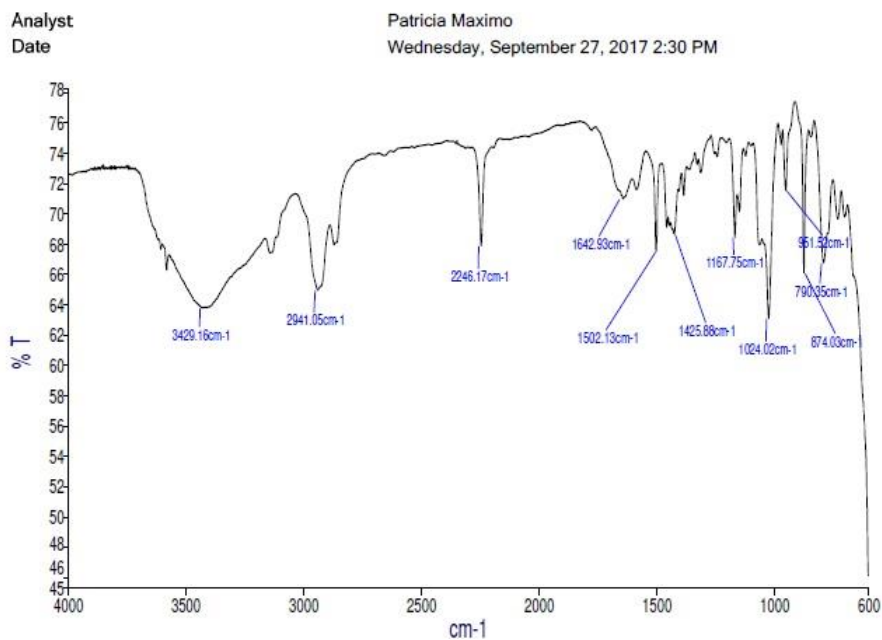


Figura 5.16 Espectro Infravermelho do composto 4-(furan-3-il)butanonitrilo

| Síntese de um metabolito de origem marinha

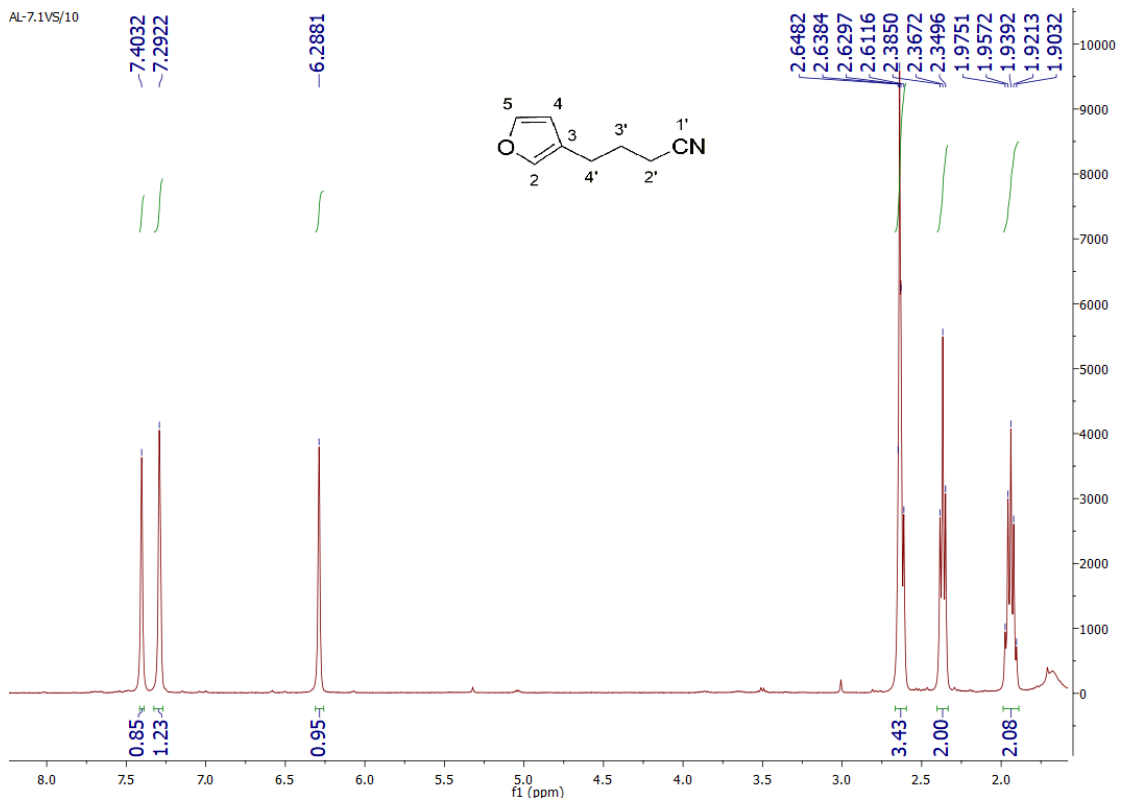


Figura 5.17 Espectro de  $^{13}\text{H}$  RMN do composto 4-(furan-3-il)butanonitrilo

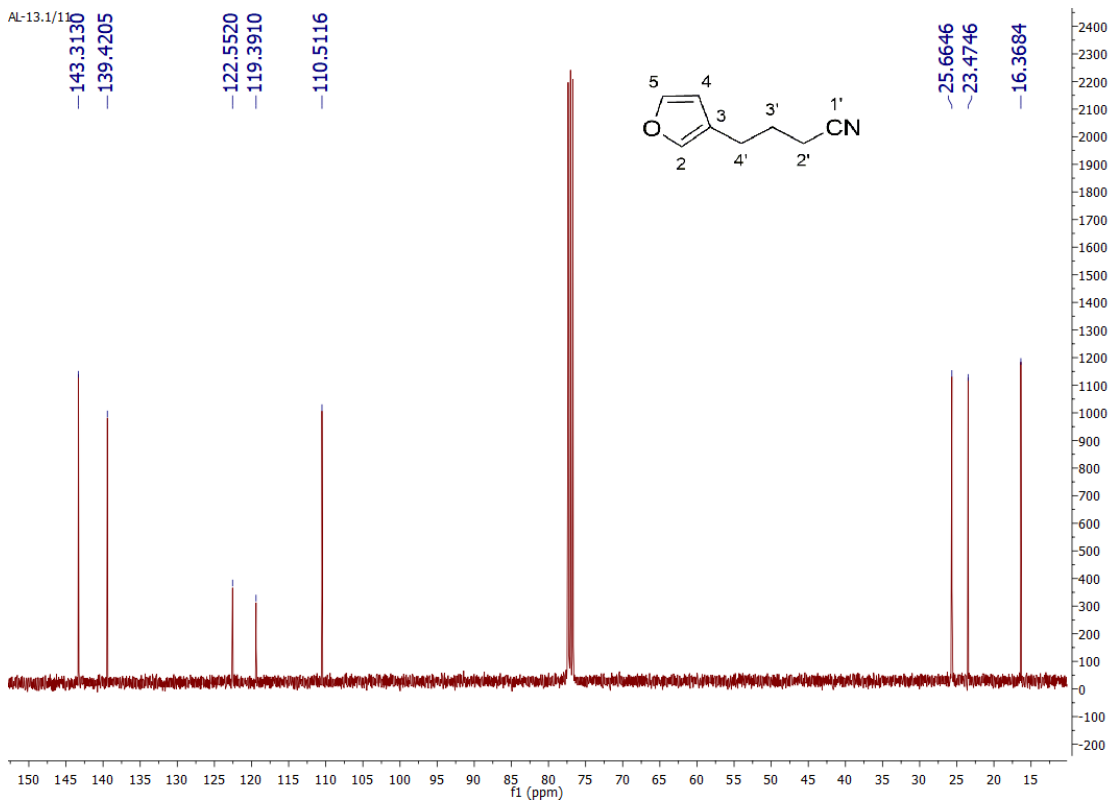


Figura 5.18 Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN do composto 4-(furan-3-il)butanonitrilo

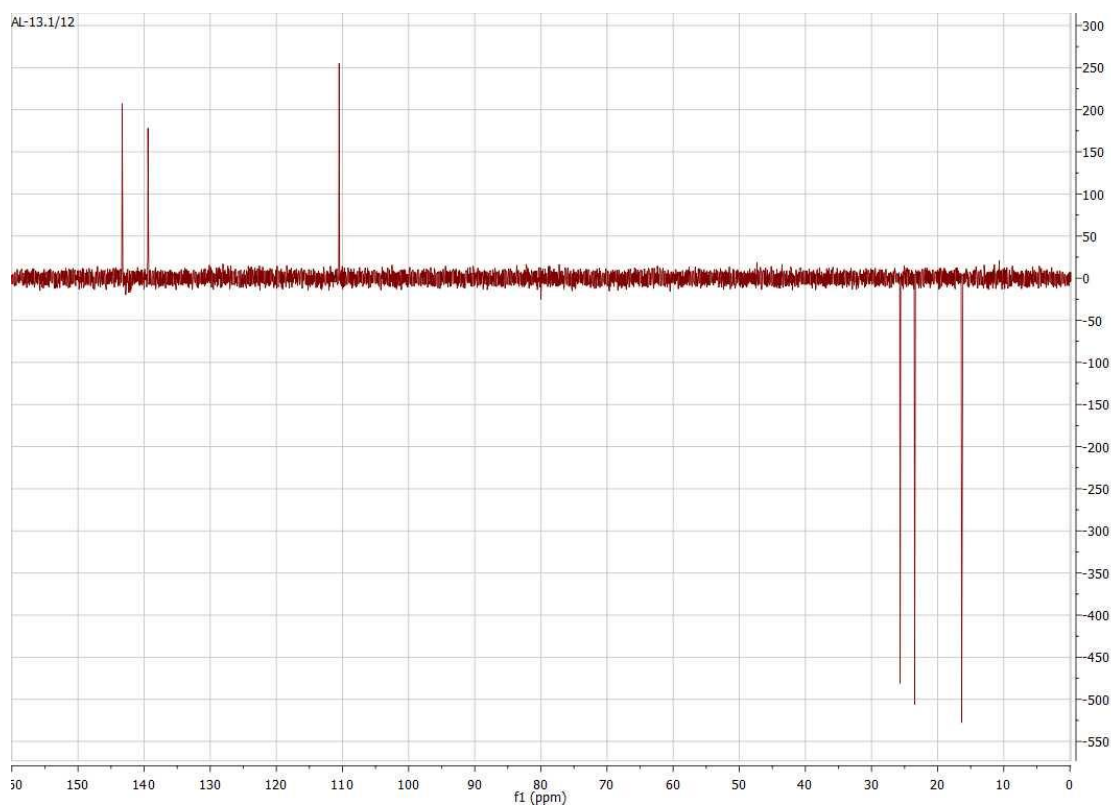


Figura 5.19 DEPT do composto 4-(furan-3-il)butanonitrilo

### 5.1.5 5-(furan-3-il)pentan-2-ona (4)

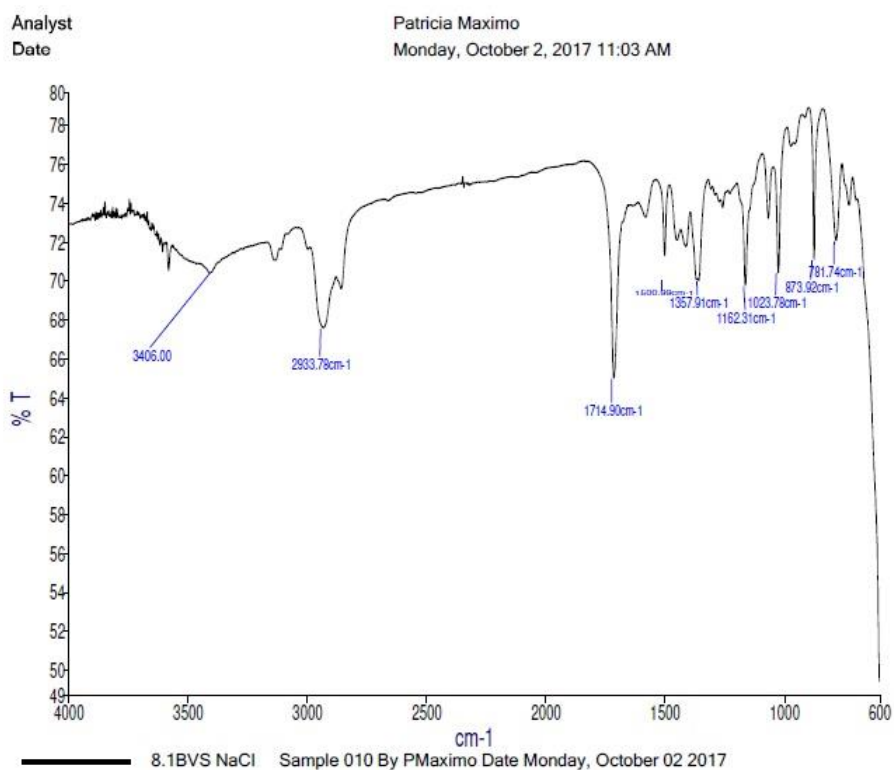


Figura 5.20 Espectro Infravermelho do composto 5-(furan-3-il)pentan-2-ona

| Síntese de um metabolito de origem marinha

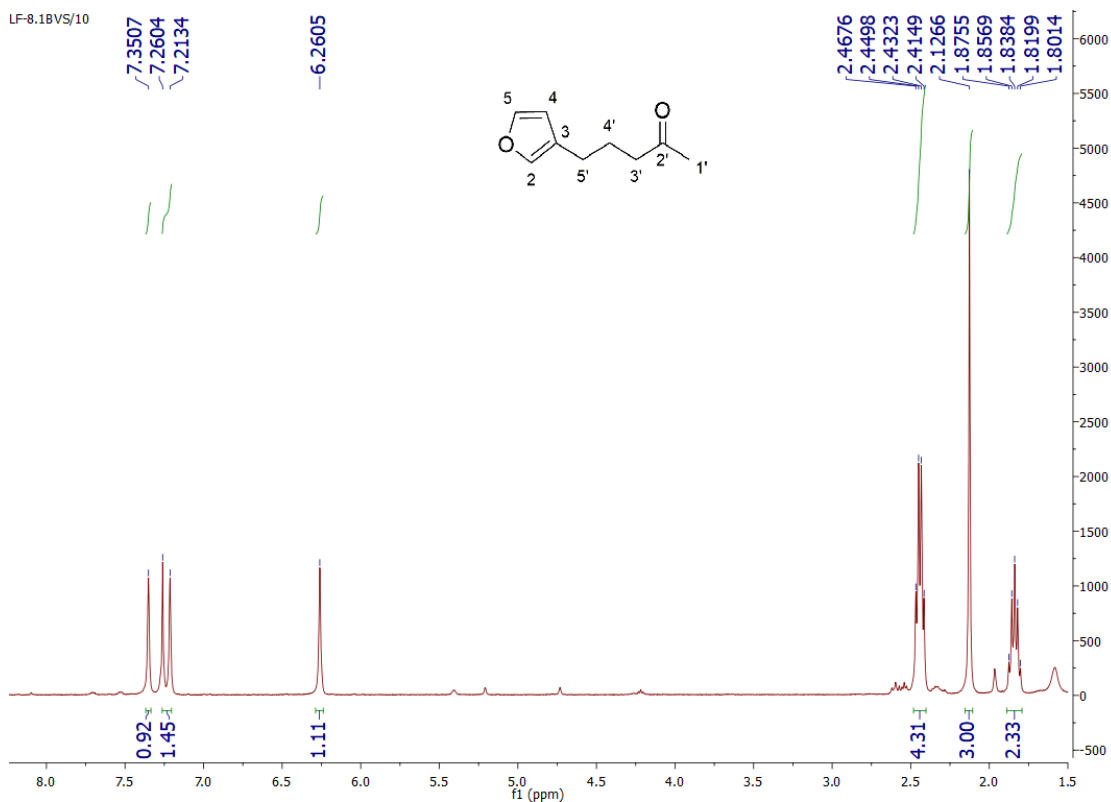


Figura 5.21 Espectro  $^1\text{H}$  RMN do composto 5-(furan-3-il)pentan-2-ona

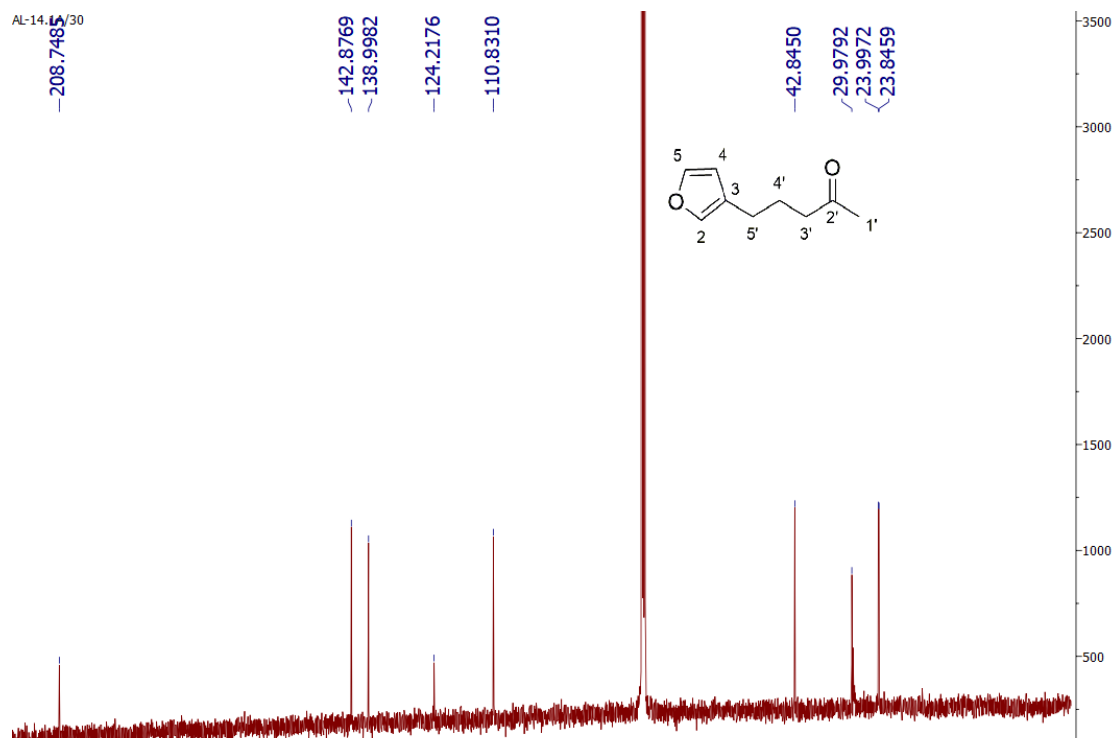


Figura 5.22 Espectro  $^{13}\text{C}$  RMN do composto 5-(furan-3-il)pentan-2-ona

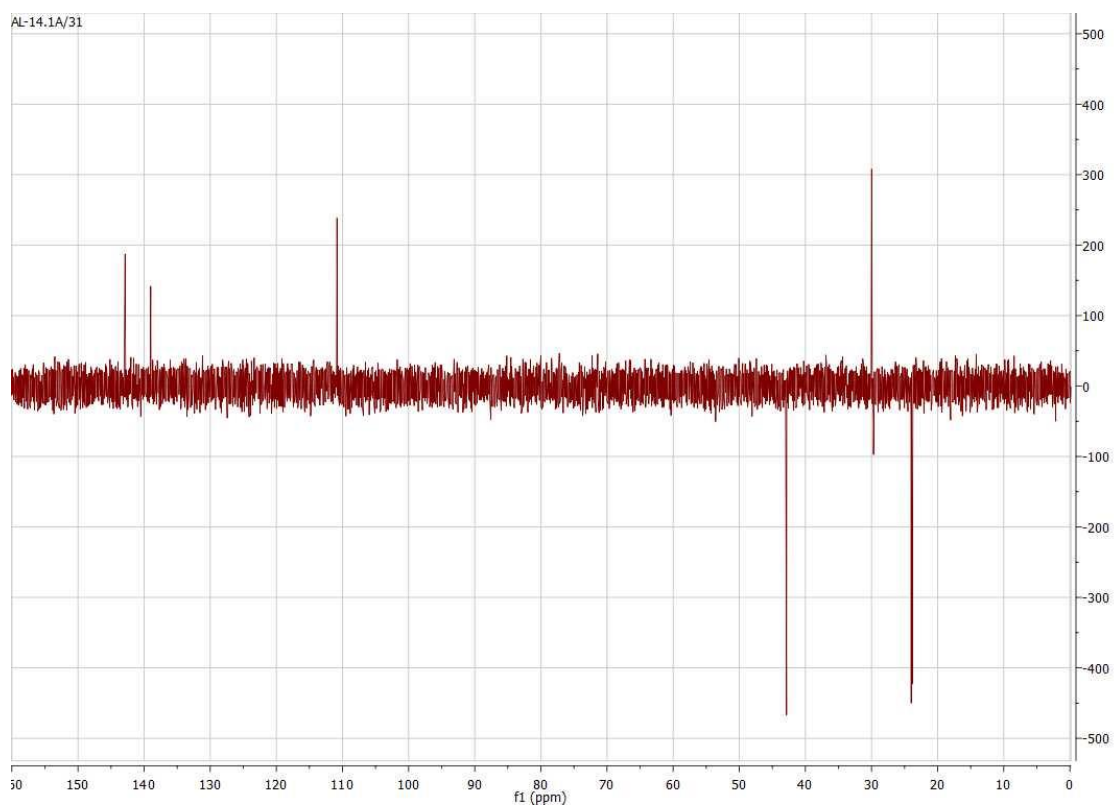


Figura 5.23 DEPT do composto 5-(furan-3-il)pentan-2-ona

DV14-2A #266-274 RT: 8.93-9.11 AV: 9 SB: 76 7.59-8.35, 9.60-10.50 NL: 2.53E6  
T: + c Full ms [40.00-700.00]

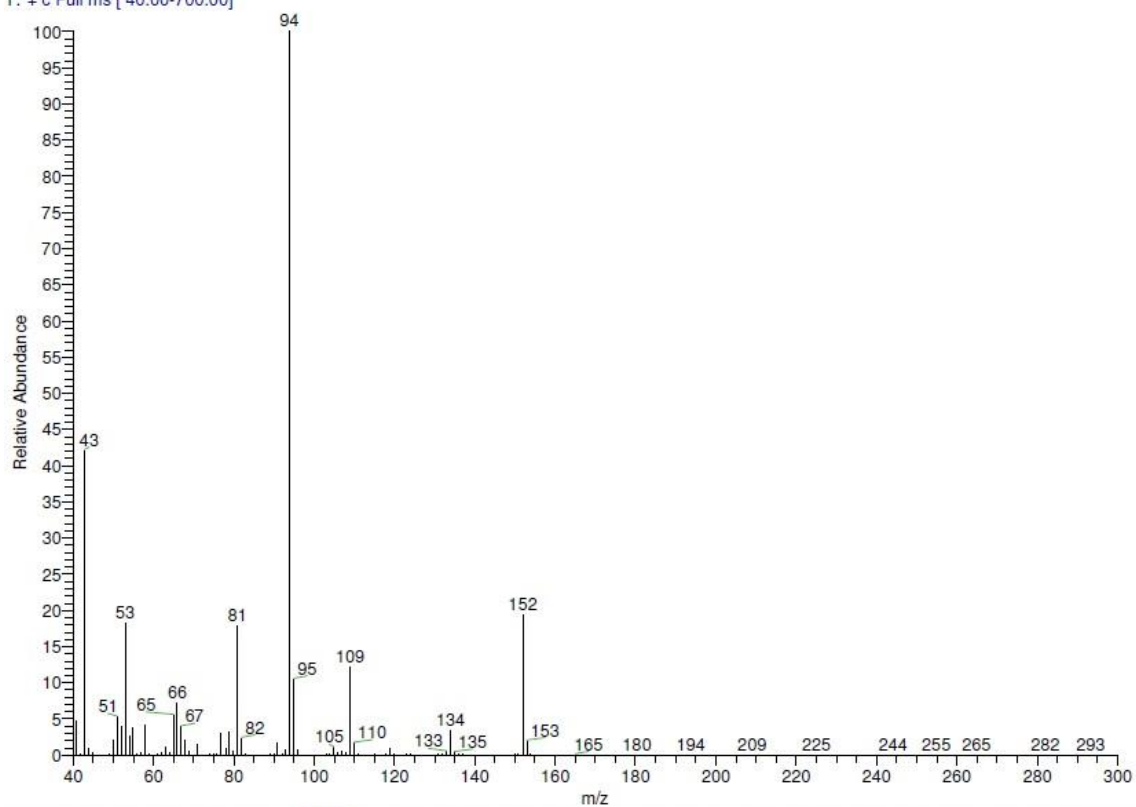


Figura 5.24 Espectro de massa por IE do composto 5-(furan-3-il)pentan-2-ona

### 5.1.6 3-(furan-3-il)propanal (2)

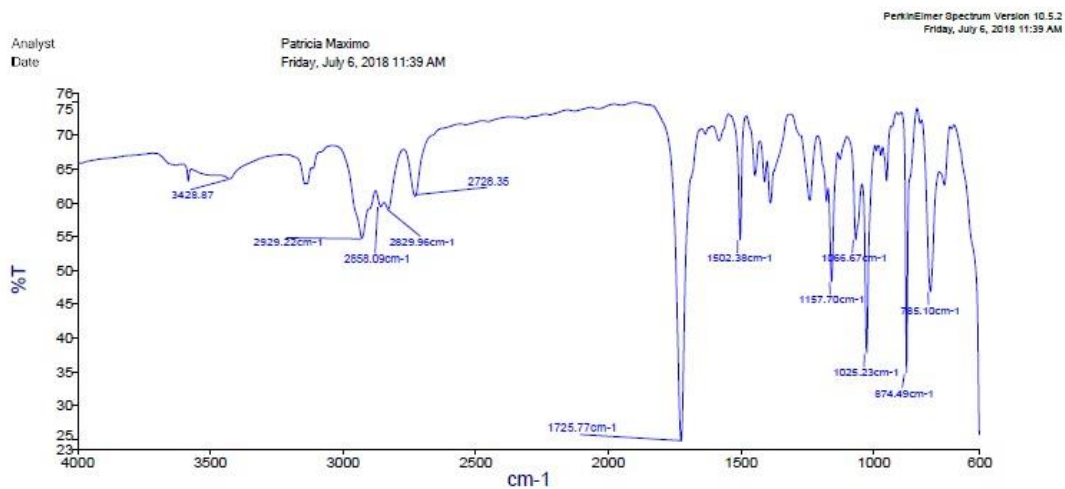


Figura 5.25 Espectro Infravermelho do composto 3-(furan-3-il)propanal

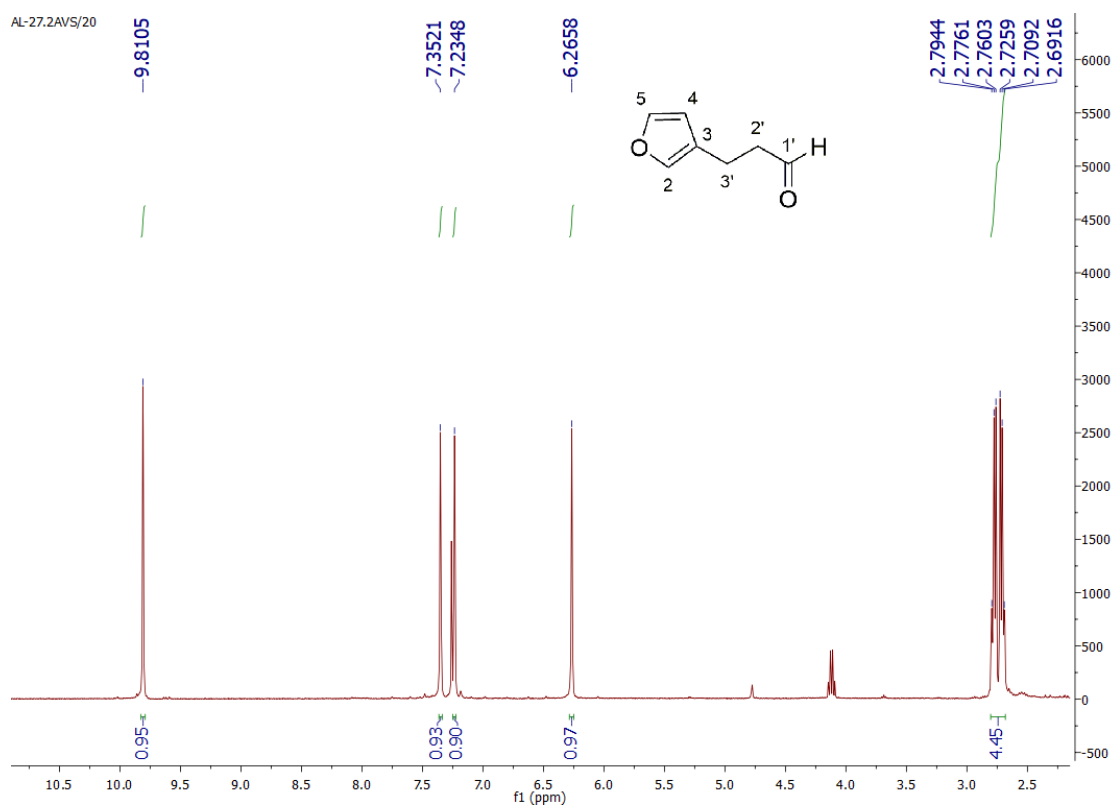


Figura 5.26 Espectro de <sup>1</sup>H RMN do composto 3-(furan-3-il)propanal

| Síntese de um metabolito de origem marinha

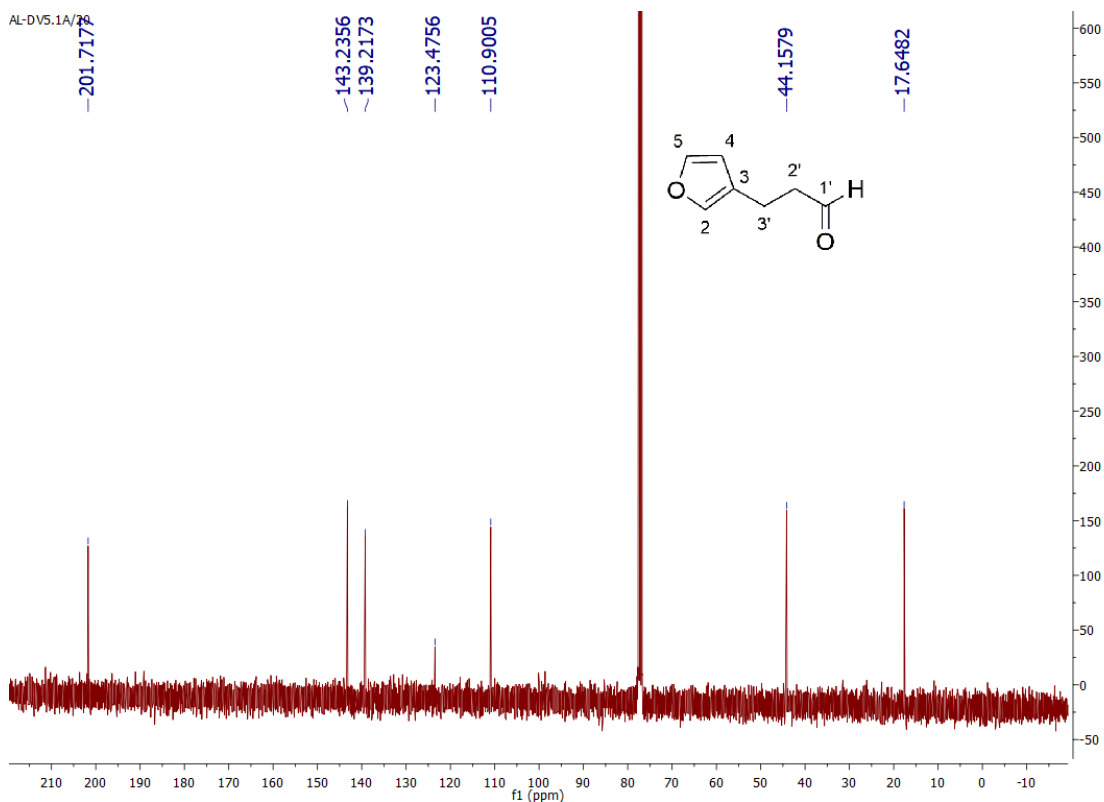


Figura 5.27 Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN do composto 3-(furan-3-il)propanal

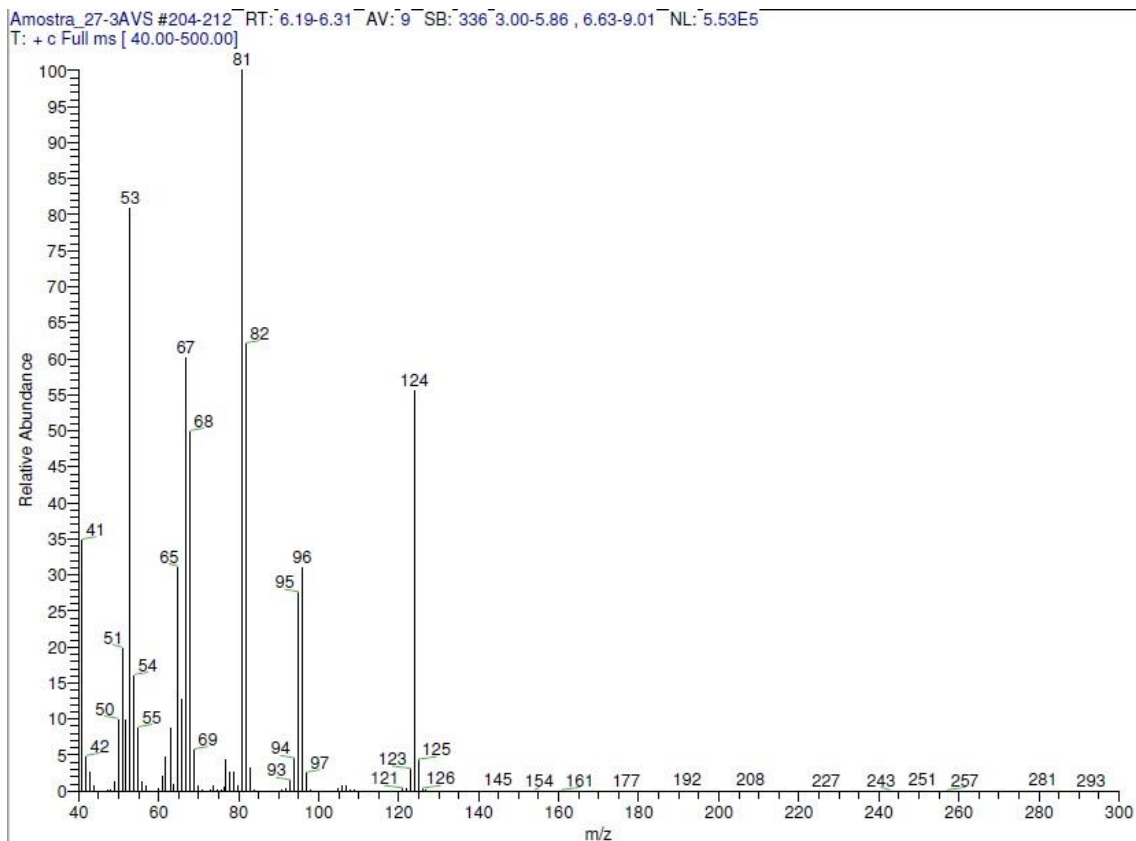


Figura 5.28 Espectro de massa por IE do composto 3-(furan-3-il)propanal

## 5.2 Via Sintética B

### 5.2.1 2-(dietoxifosforil)pent-4-enoato de etilo (17)

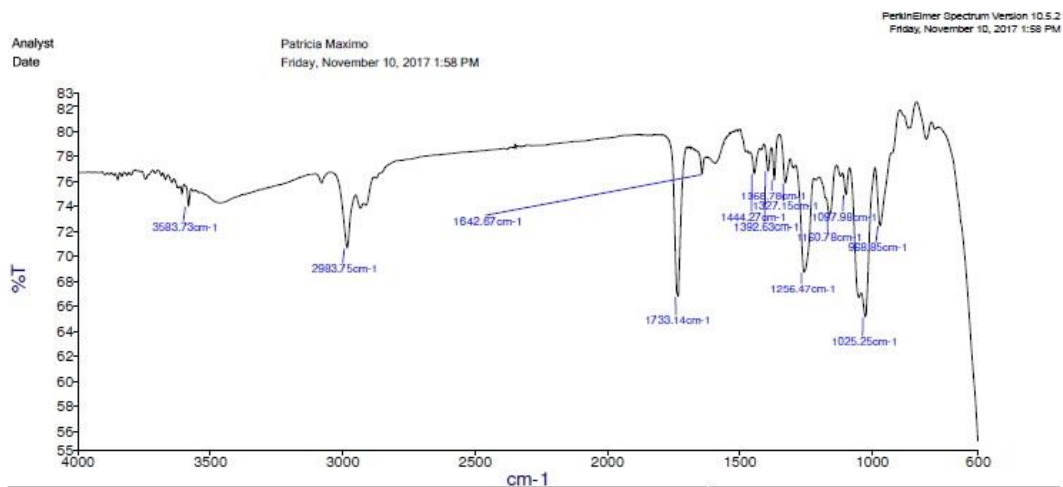


Figura 5.29 Espectro de Infravermelho do composto 2-(dietoxifosforil)pent-4-enoato de etilo

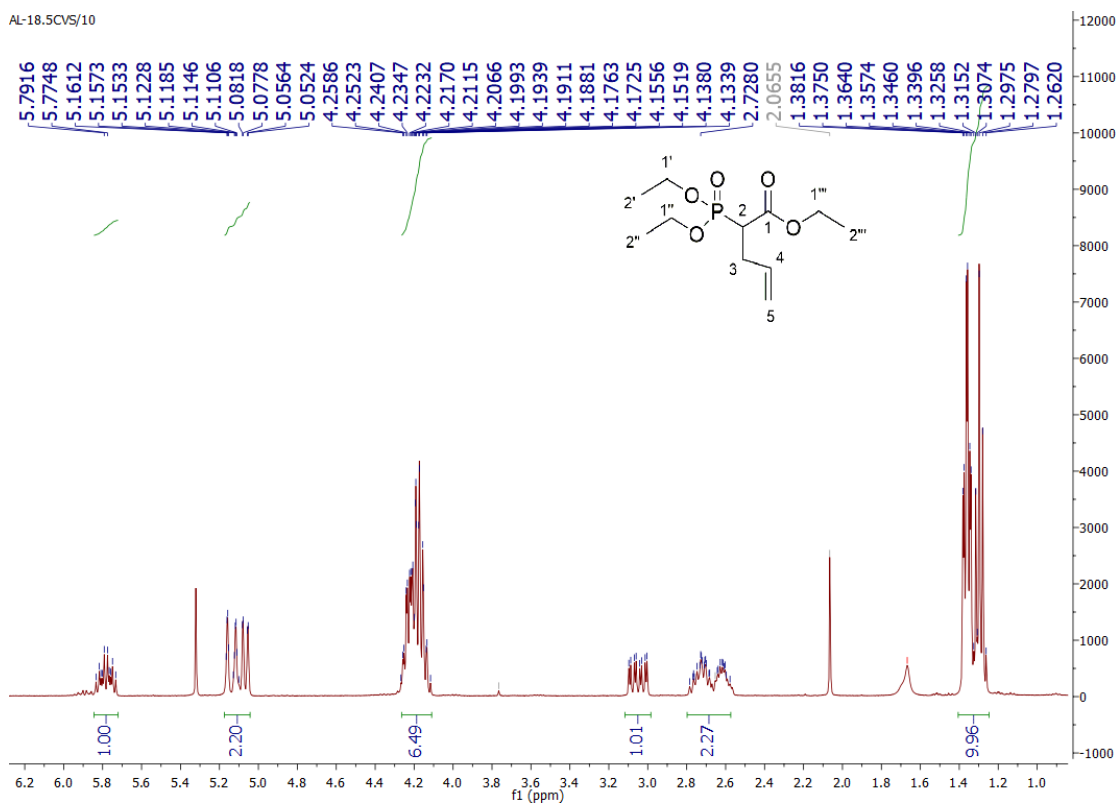


Figura 5.30 Espectro  $^1\text{H}$  RMN do composto 2-(dietoxifosforil)pent-4-enoato de etilo

| Síntese de um metabolito de origem marinha

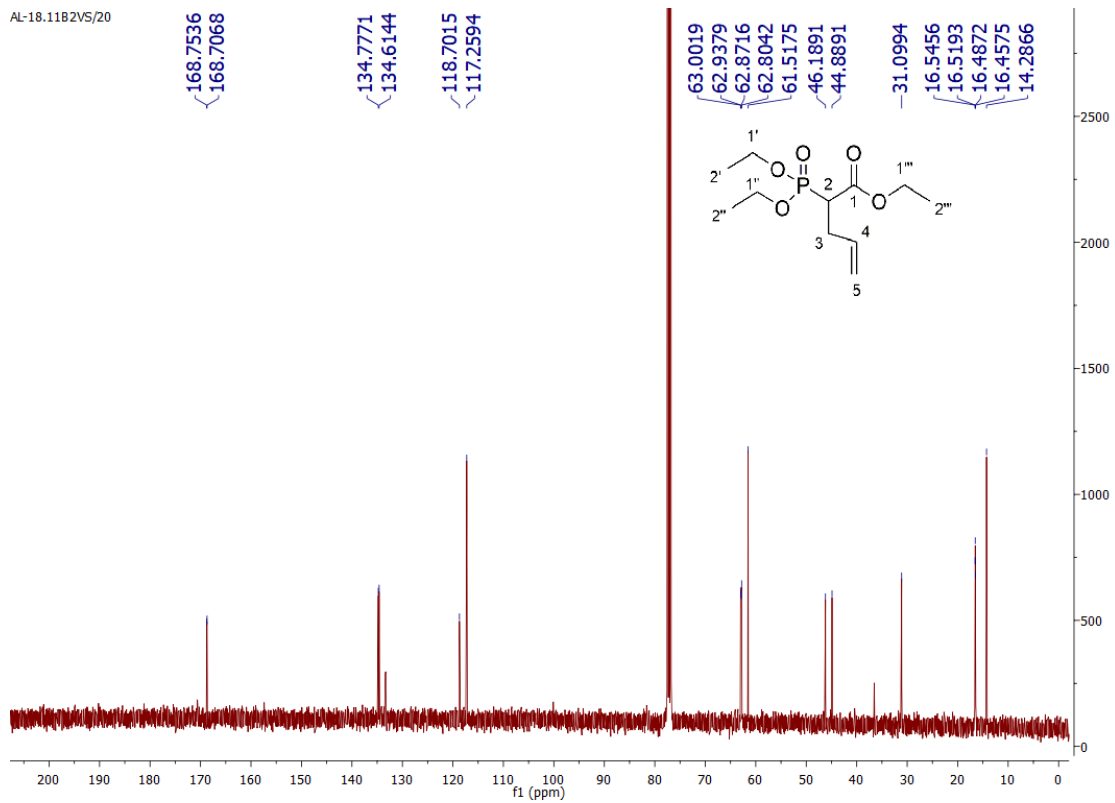


Figura 5.31 Espectro de  $^{13}\text{C}$  do composto 2-(dietoxifosforil)pent-4-enoato de etilo

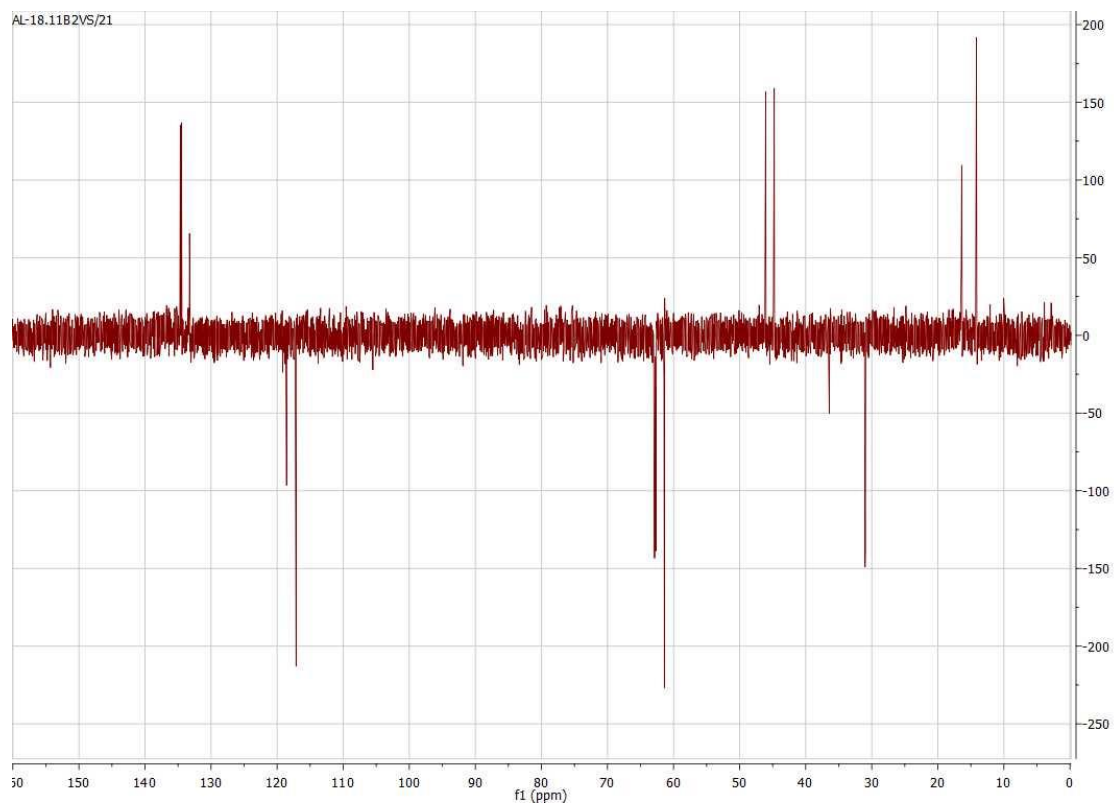


Figura 5.32 DEPT composto 2-(dietoxifosforil)pent-4-enoato de etilo

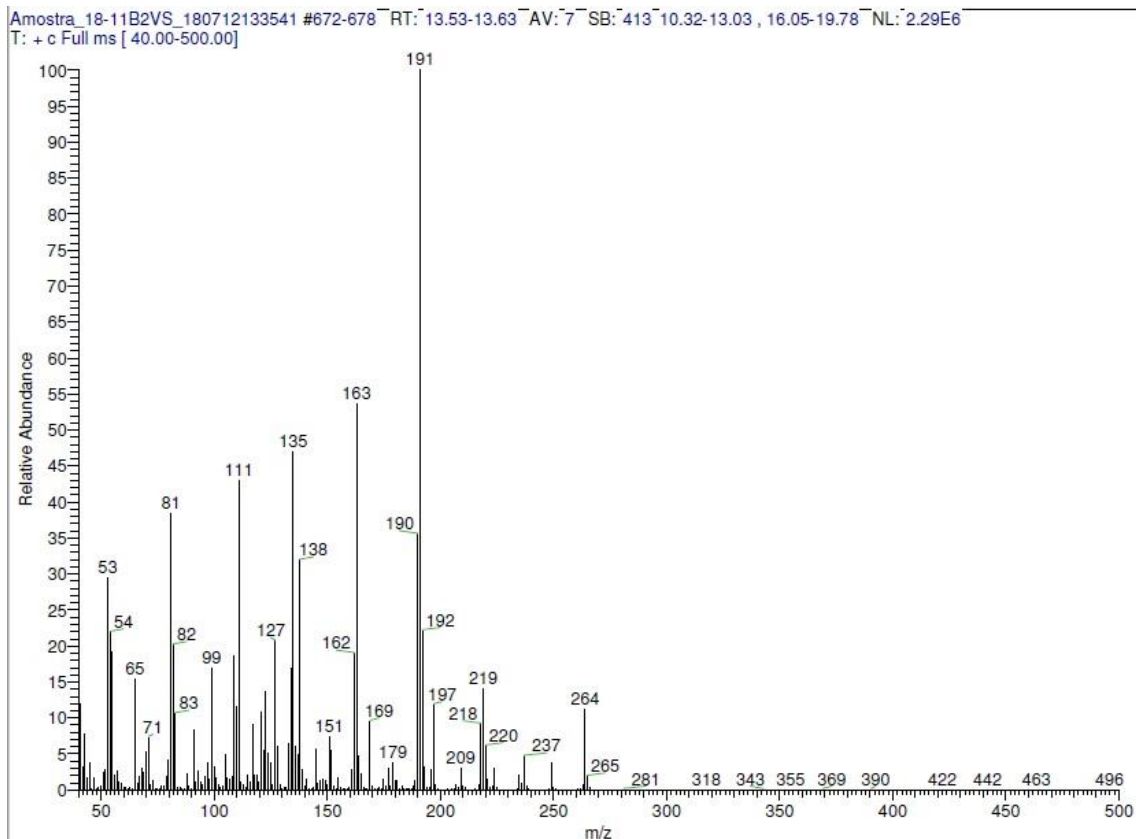


Figura 5.33 Espectro de massa por IE do composto 2-(diethoxyphosphoryl)pent-4-enoate of ethyl

## 5.2.2 Ácido 2-(diethoxyphosphoryl)pent-4-enoico (18)

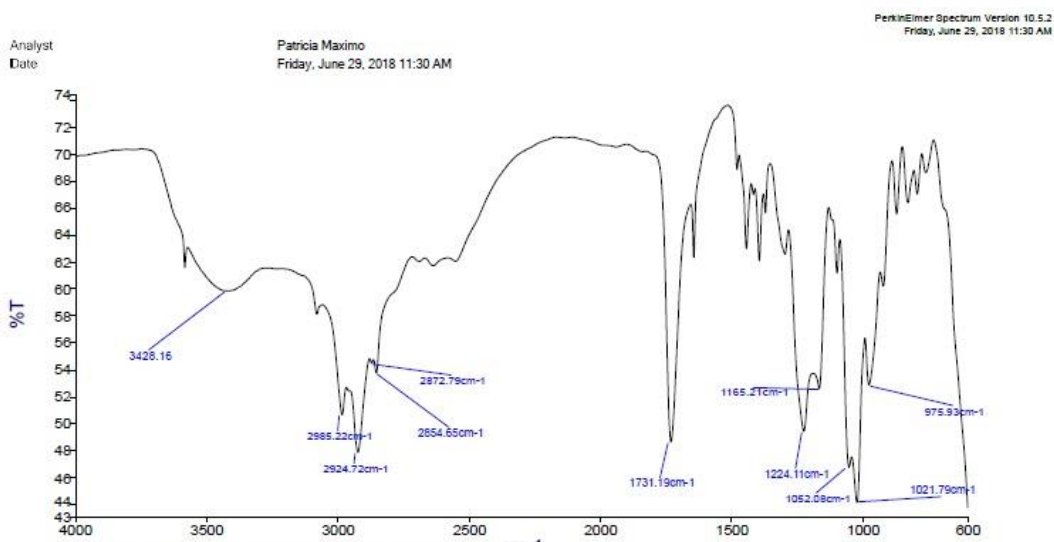


Figura 5.34 Espectro de Infravermelho do composto ácido 2-(diethoxyphosphoryl)pent-4-enoico

| Síntese de um metabolito de origem marinha

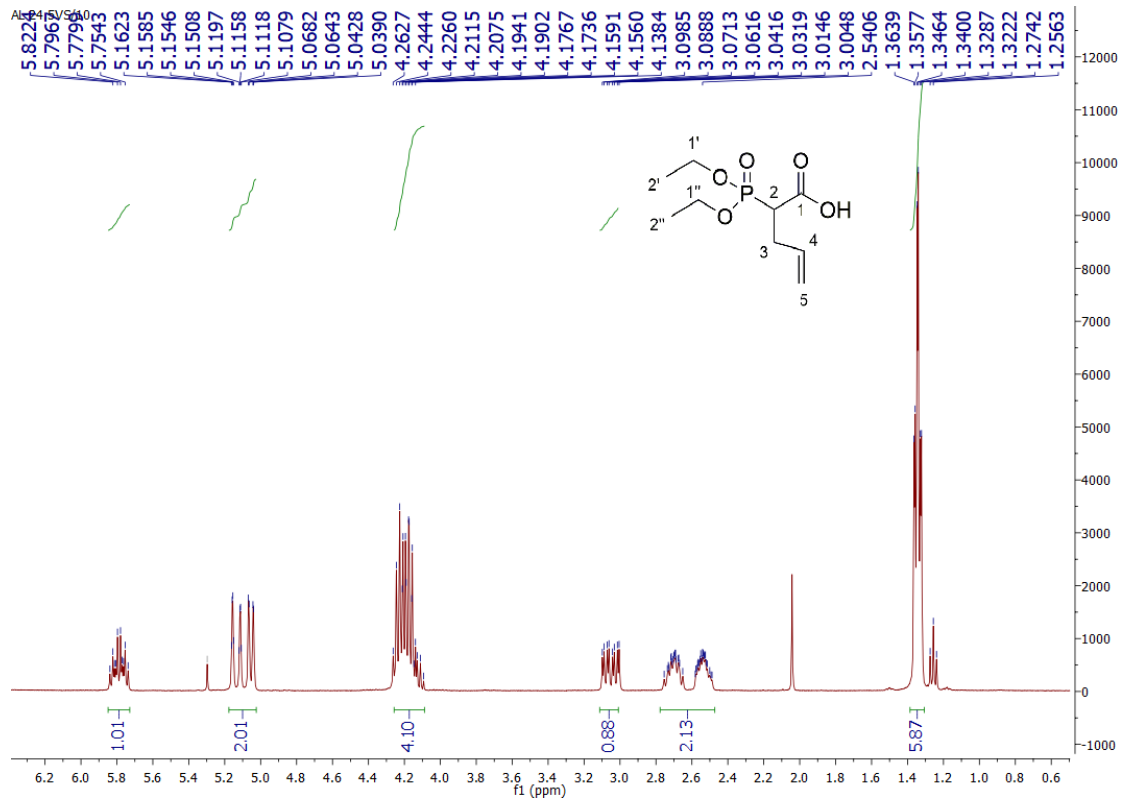


Figura 5.35 Espectro de  $^1\text{H}$  RMN do composto ácido 2-(diethoxifosforil)pent-4-enóico

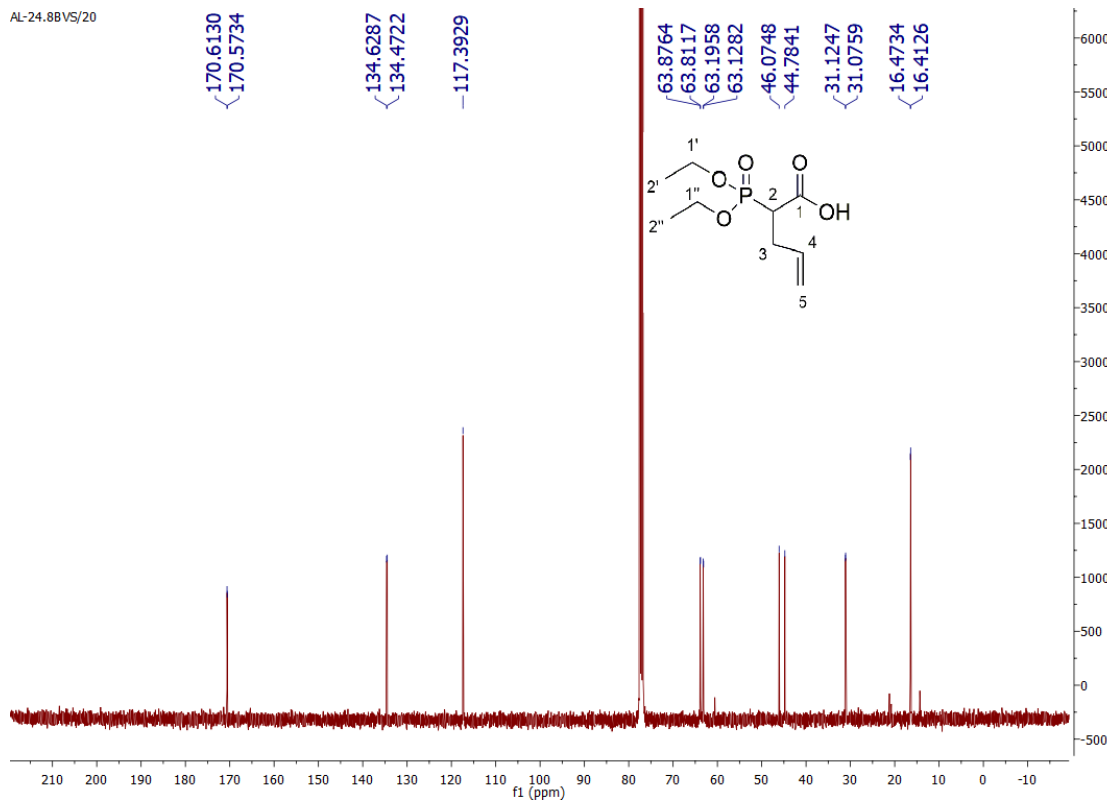


Figura 5.36 Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN do composto ácido 2-(diethoxifosforil)pent-4-enóico

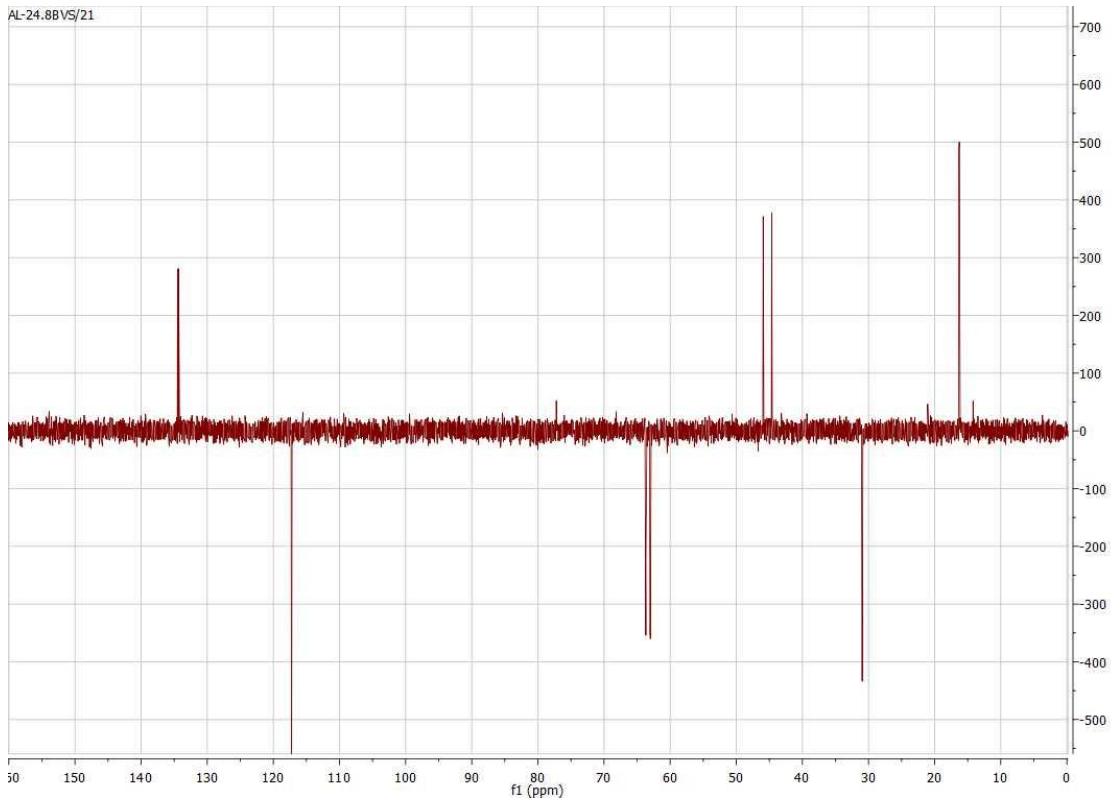


Figura 5.37 DEPT do composto ácido 2-(diethoxifosforil)pent-4-enóico

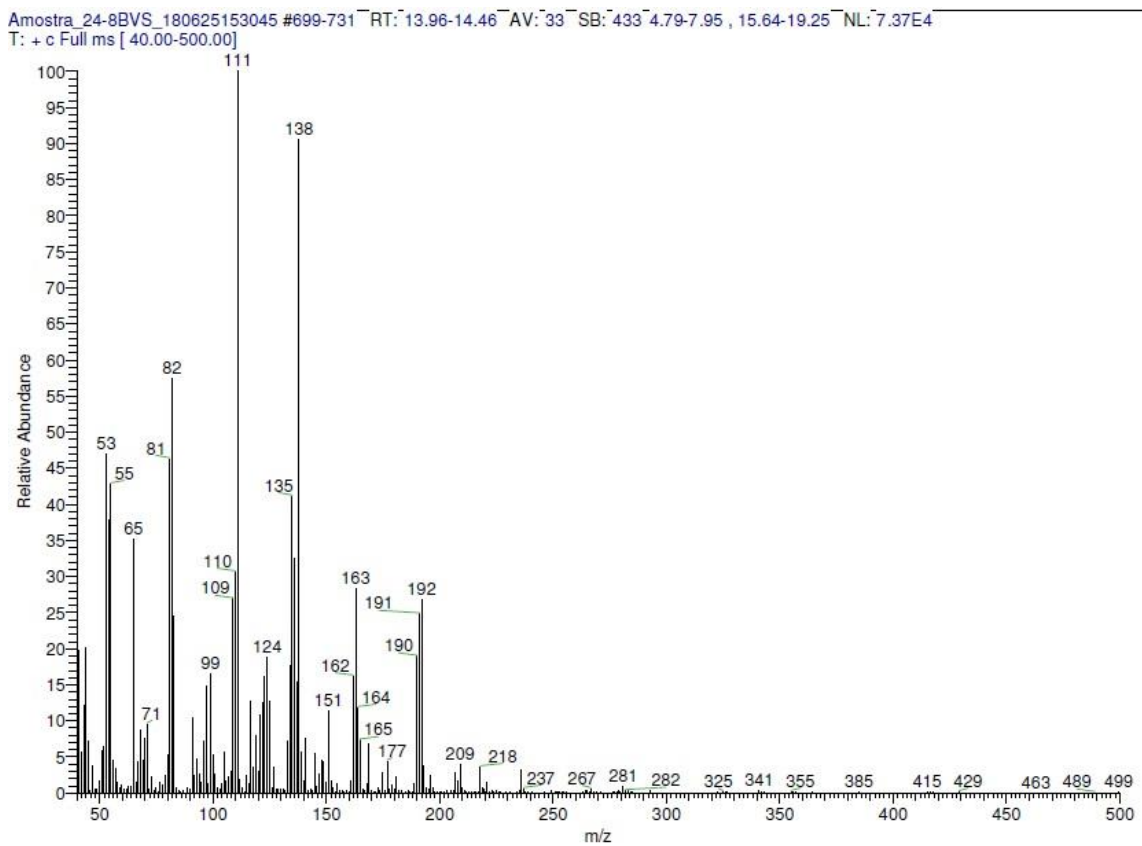


Figura 5.38 Espectro de massa por IE do composto ácido 2-(diethoxifosforil)pent-4-enóico

### 5.2.3 (5-(iodometil)-2-oxotetrahidrofuran-3-il)fosfonato de dietilo (3)

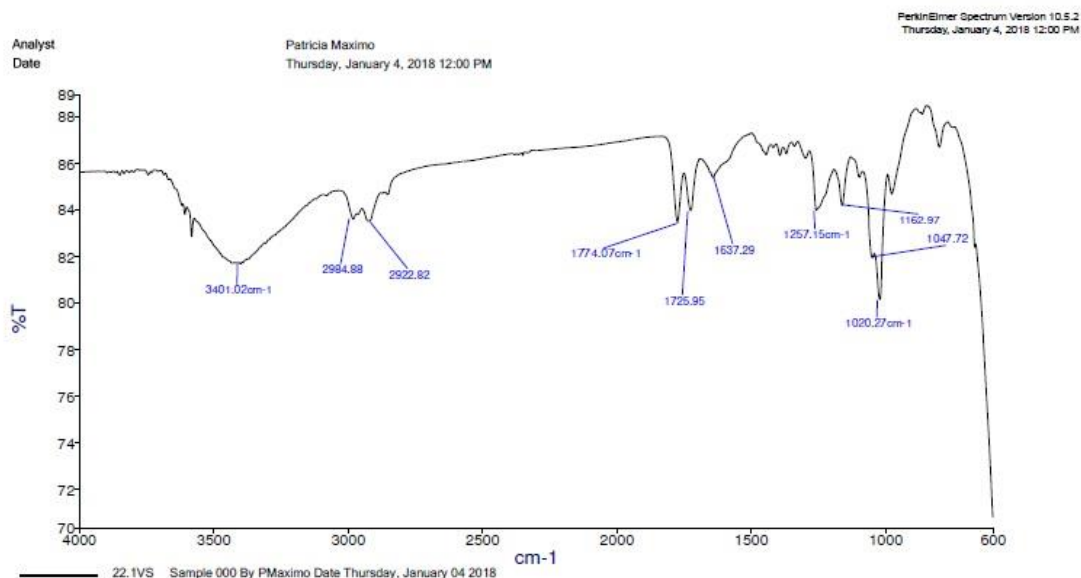


Figura 5.39 Espectro de Infravermelho do composto (5-(iodometil)-2-oxotetrahidrofuran-3-il)fosfonato de dietilo

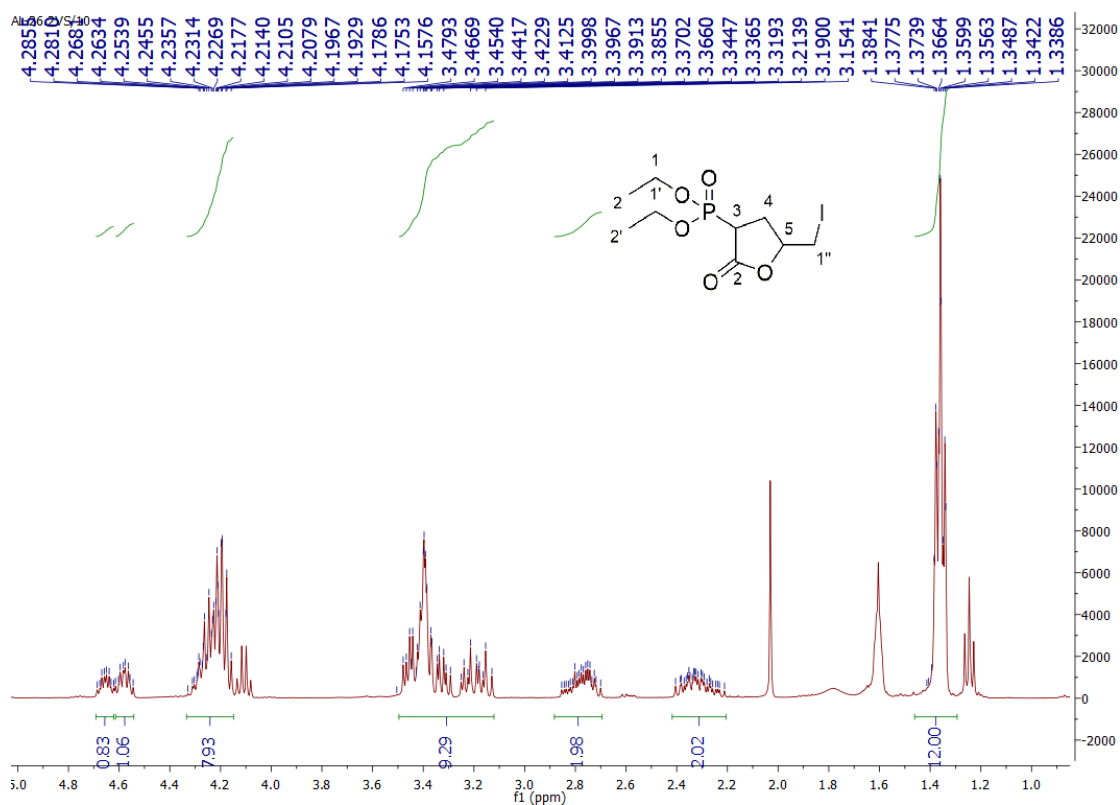


Figura 5.40 Espectro de <sup>1</sup>H RMN do composto (5-(iodometil)-2-oxotetrahidrofuran-3-il)fosfonato de dietilo

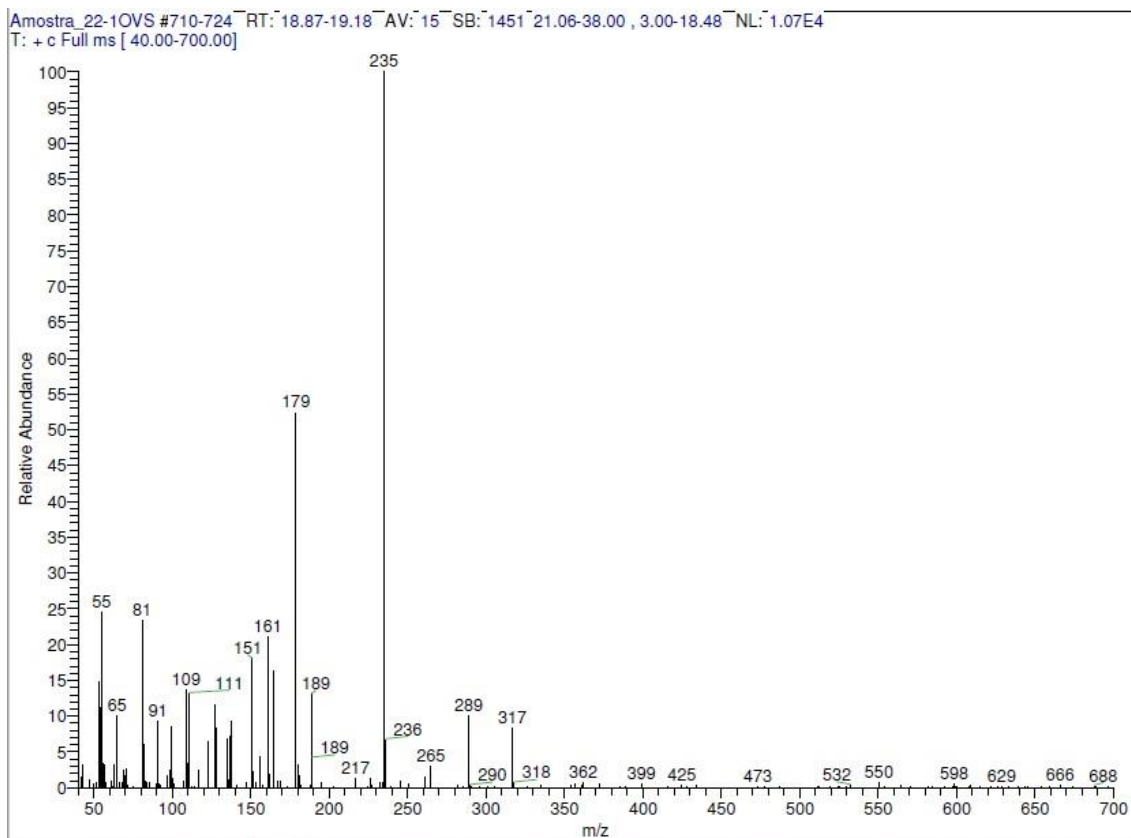


Figura 5.41 Espectro de massa por IE do composto (5-(iodometil)-2-oxotetrahydrofuran-3-yl)fosfonato de dietilo

### 5.3 Via Sintética C

#### 5.3.1 (5R)-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona (11)

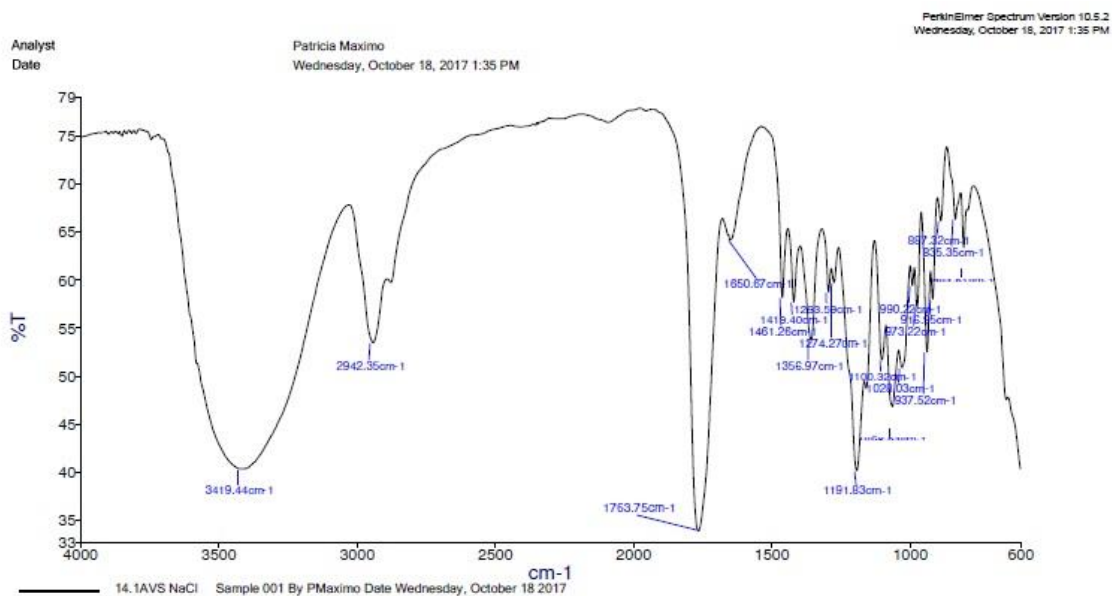


Figura 5.42 Espectro de Infravermelho do composto (5R)-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona

| Síntese de um metabolito de origem marinha

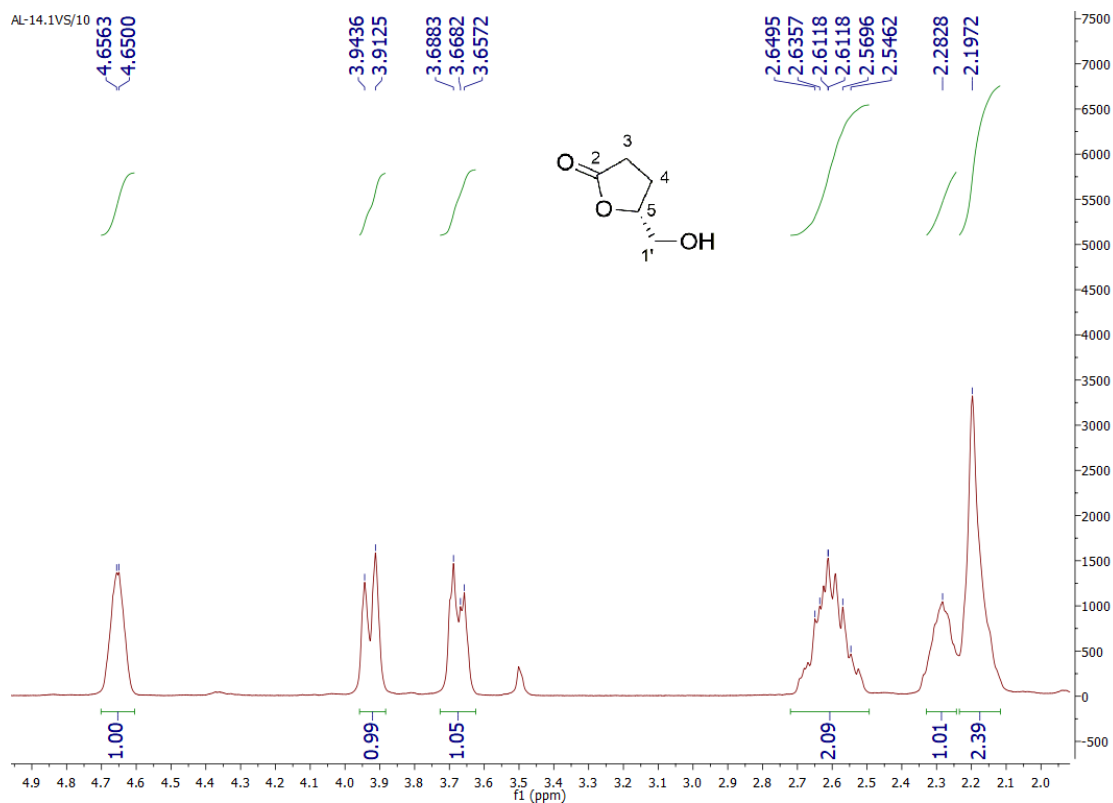


Figura 5.43 Espectro de  $^1\text{H}$  RMN do composto (5R)-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona

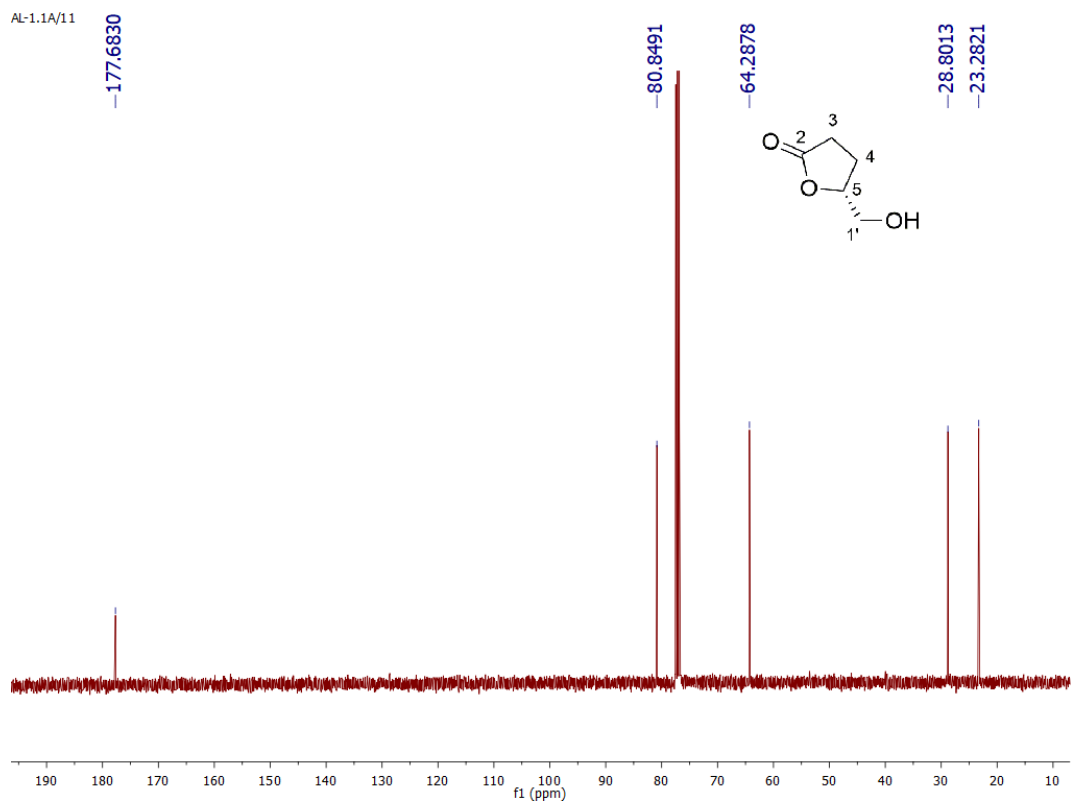


Figura 5.44 Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN do composto (5R)-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona

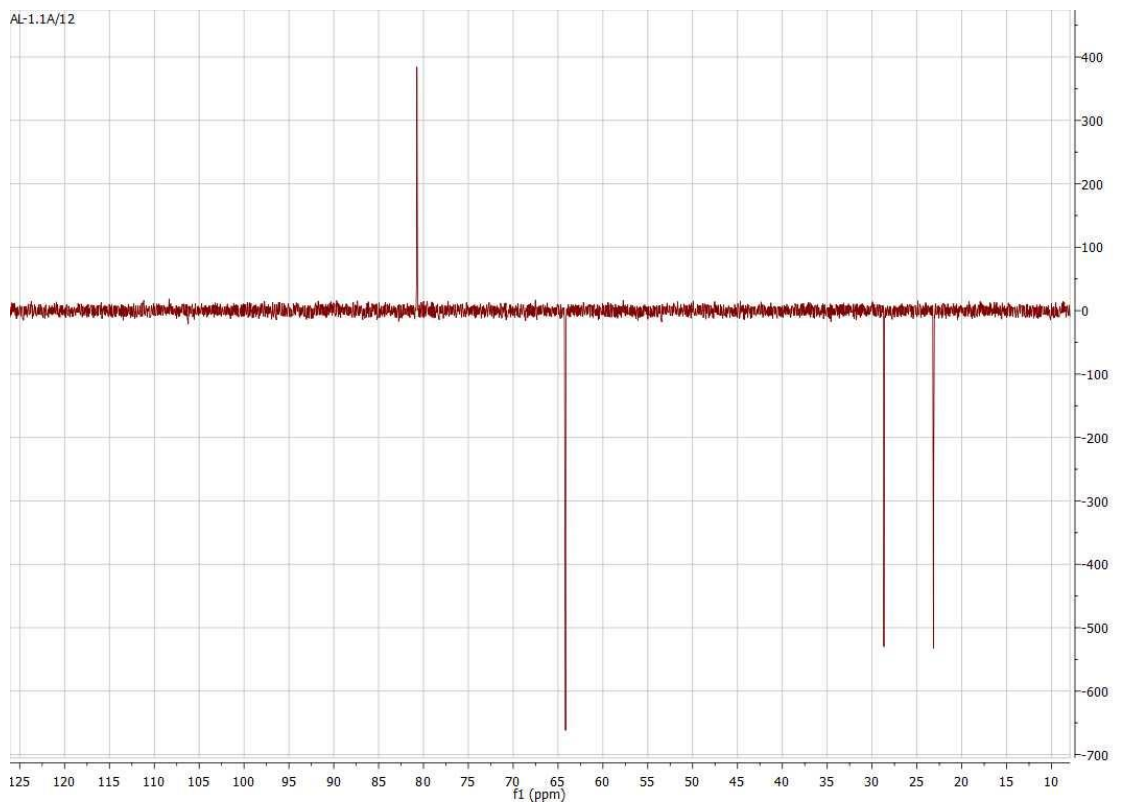


Figura 5.45 DEPT do composto (5R)-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona

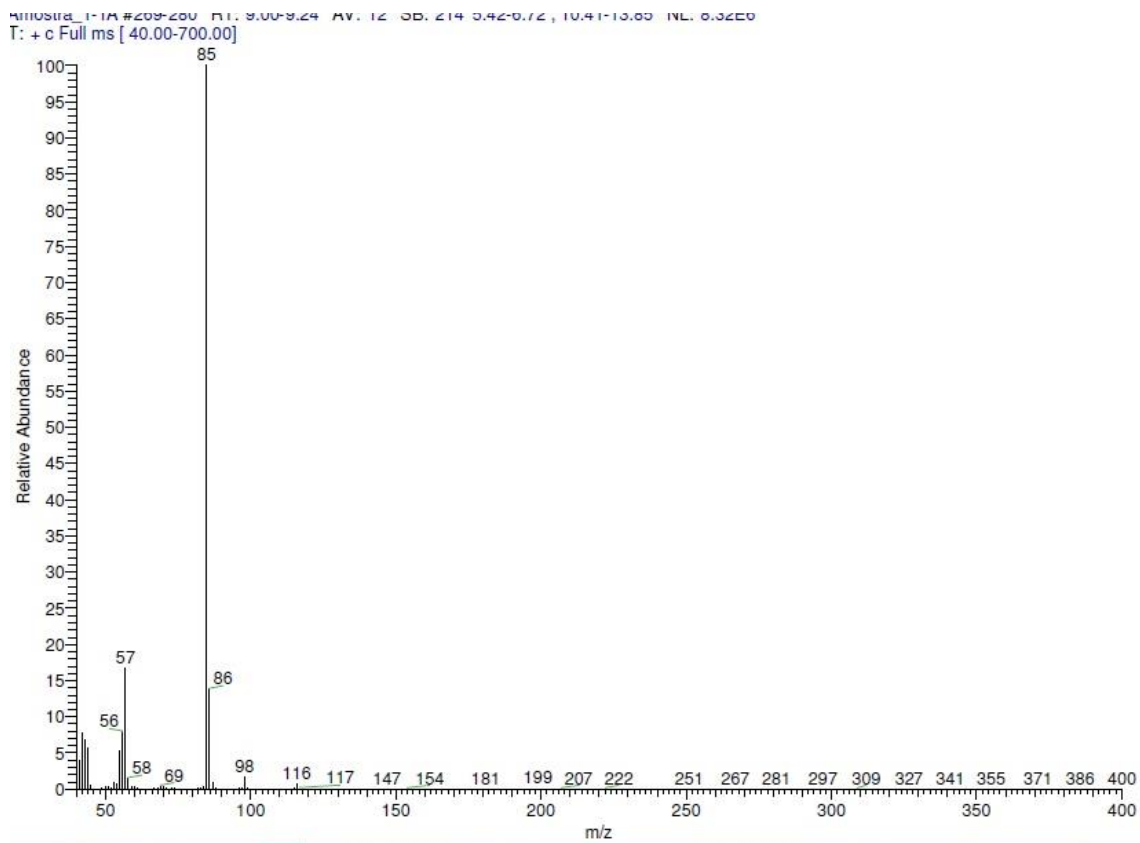


Figura 5.46 Espectro de massa por IE do composto (5R)-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona

**5.3.2 (R)-5-(((tert-butildifenilsilil)oxi)metil)dihidrofuran-2(3H)-ona (12)**

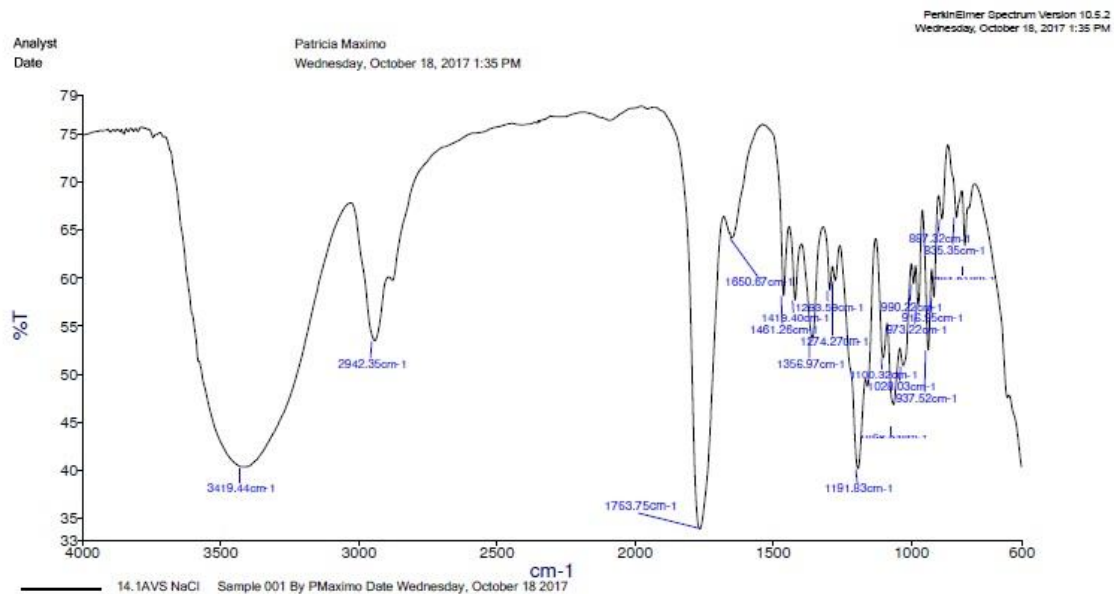


Figura 5.47 Espectro de Infravermelho do composto (R)-5-(((tert-butildifenilsilil)oxi)metil)dihidrofuran-2(3H)-ona

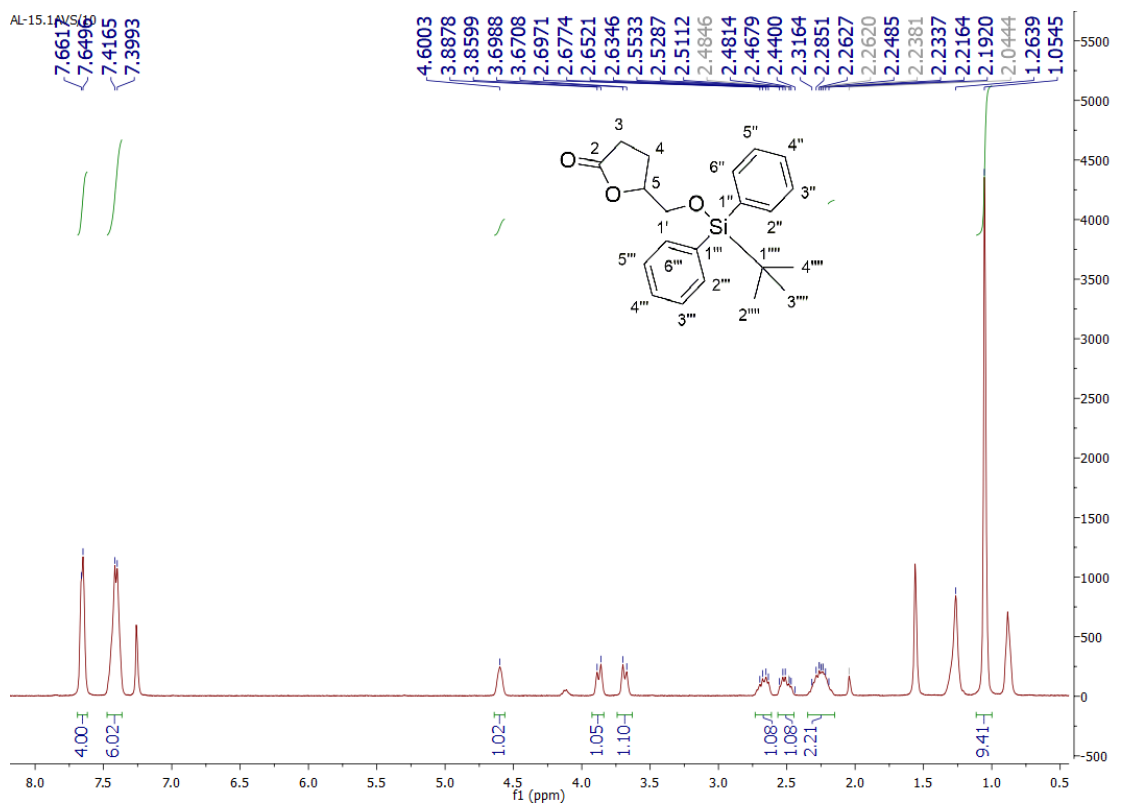


Figura 5.48 Espectro de <sup>1</sup>H RMN do composto (R)-5-(((tert-butildifenilsilil)oxi)metil)dihidrofuran-2(3H)-ona

| Síntese de um metabolito de origem marinha

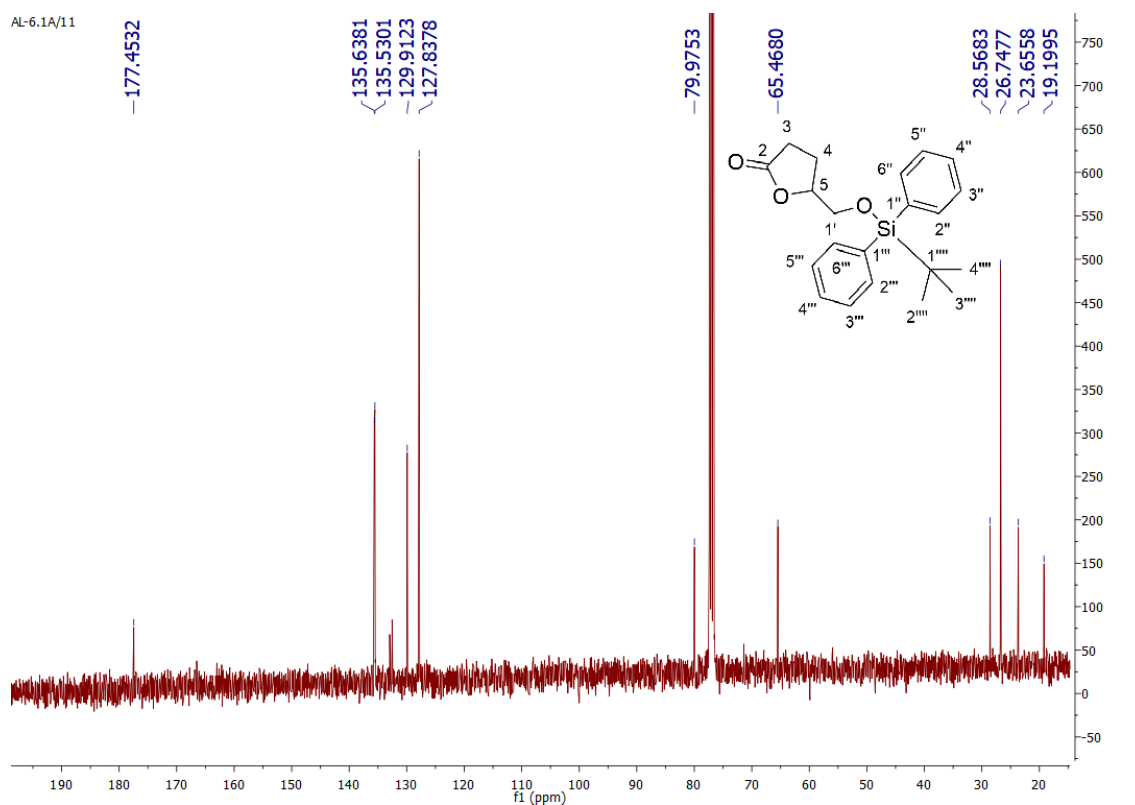


Figura 5.49 Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN do composto (R)-5-(((tert-butildifenilsilil)oxi)metil)dihidrofuran-2(3H)-ona

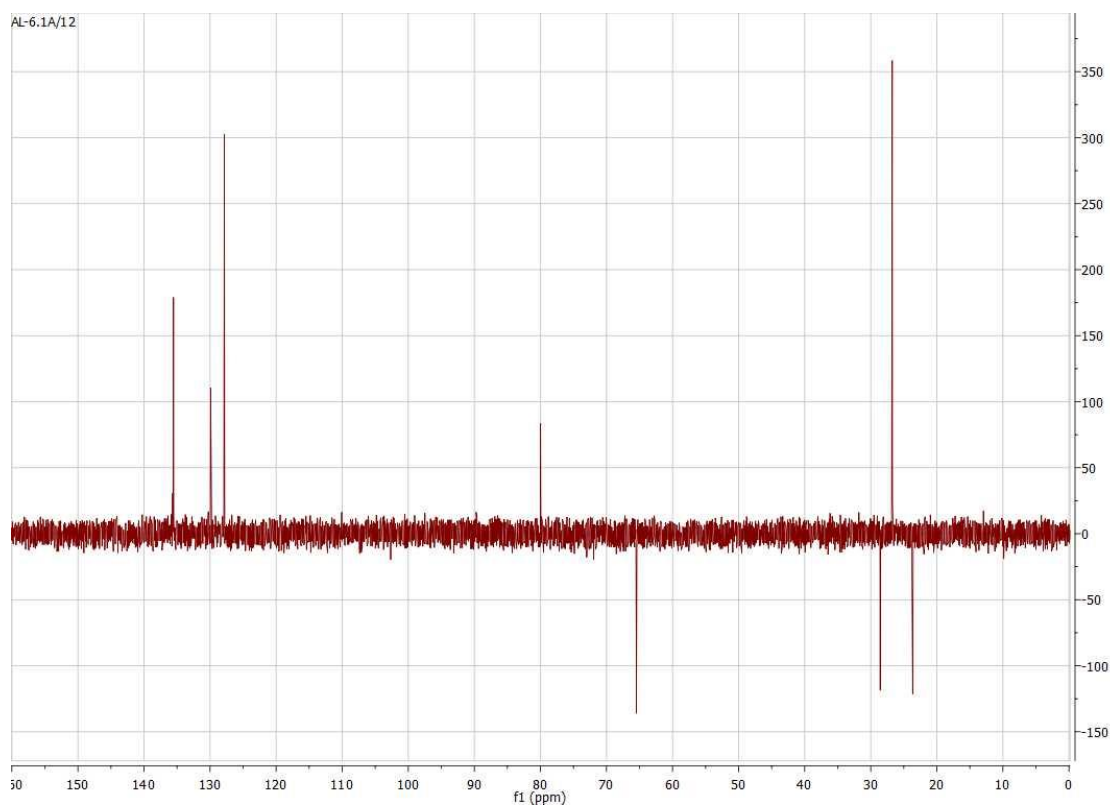


Figura 5.50 DEPT do composto (R)-5-(((tert-butildifenilsilil)oxi)metil)dihidrofuran-2(3H)-ona

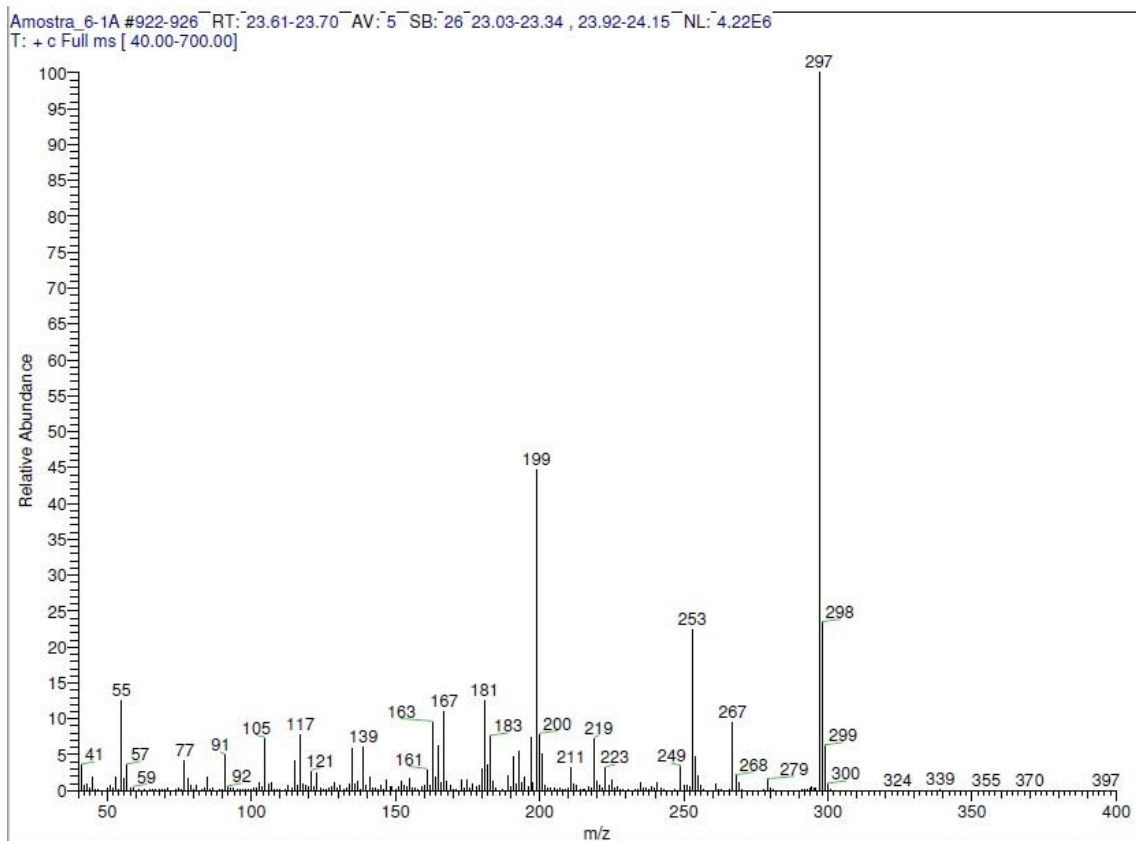


Figura 5.51 Espectro de massa por IE do composto (R)-5-(((tert-butildifenilsilil)oxi)metil)dihidrofuran-2(3H)-ona

## 5.4 Via Sintética D

### 5.4.1 (5S)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona (20)

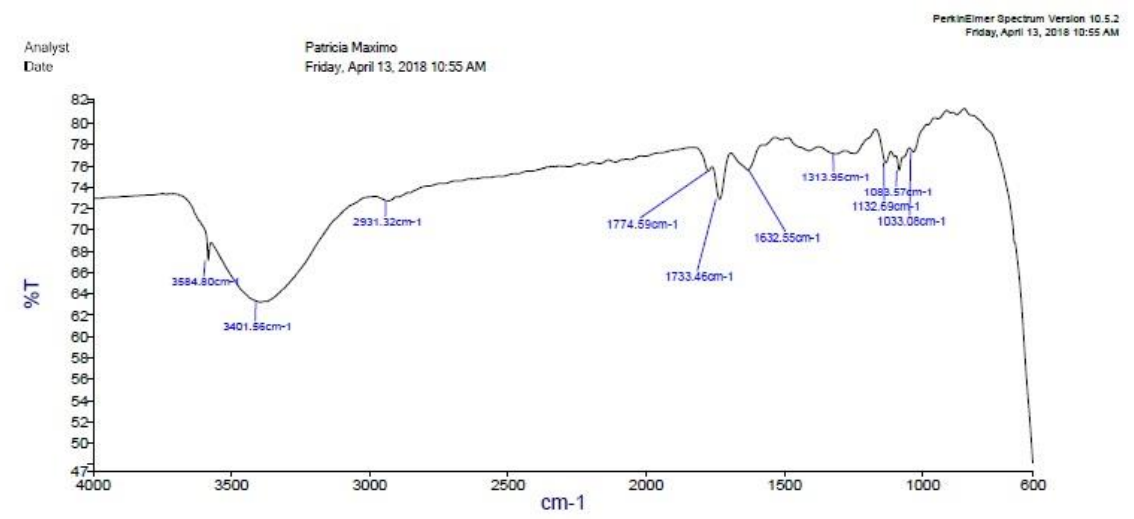


Figura 5.52 Espectro de Infravermelho do composto (5S)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona

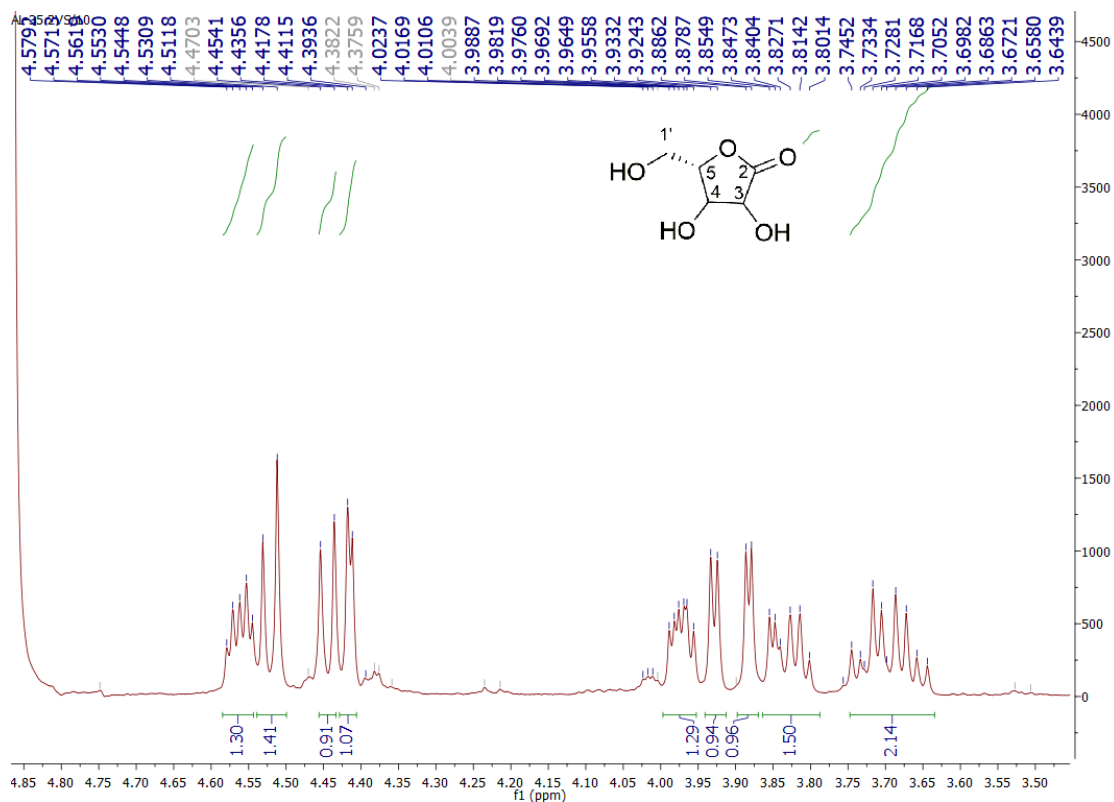


Figura 5.53 Espectro de <sup>1</sup>H RMN do composto (5S)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona

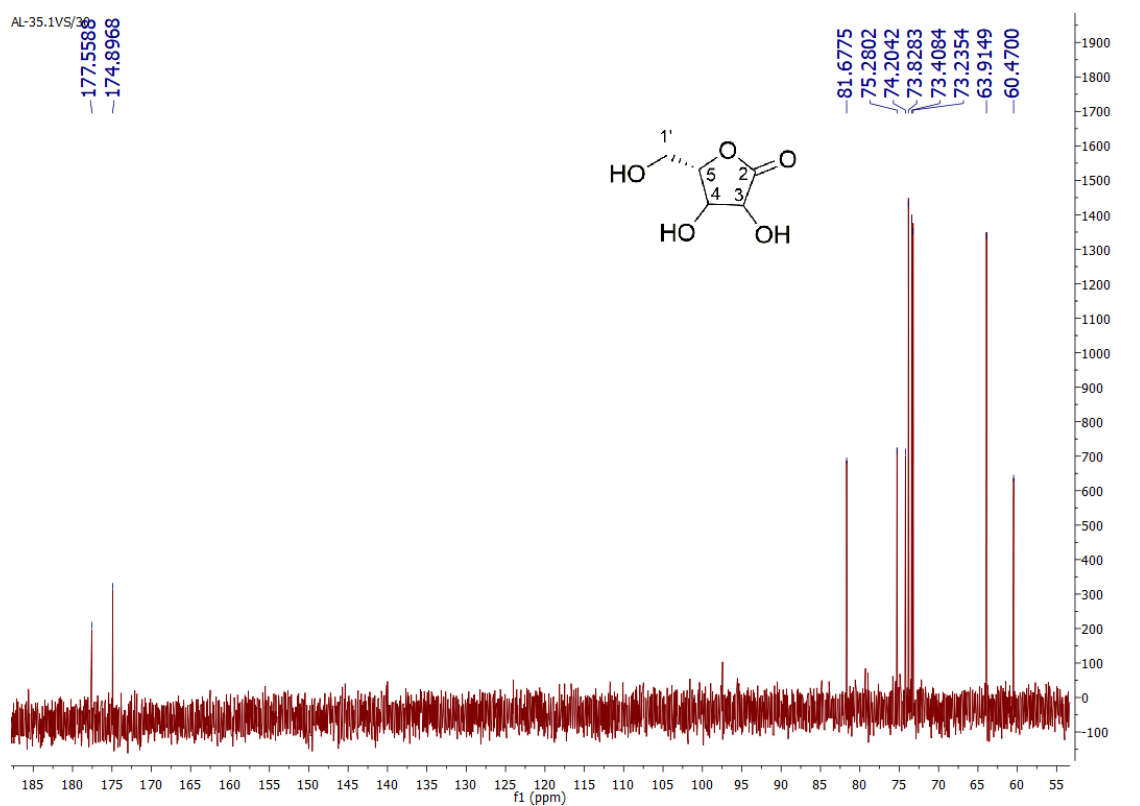


Figura 5.54 Espectro de <sup>13</sup>C RMN do composto (5S)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona

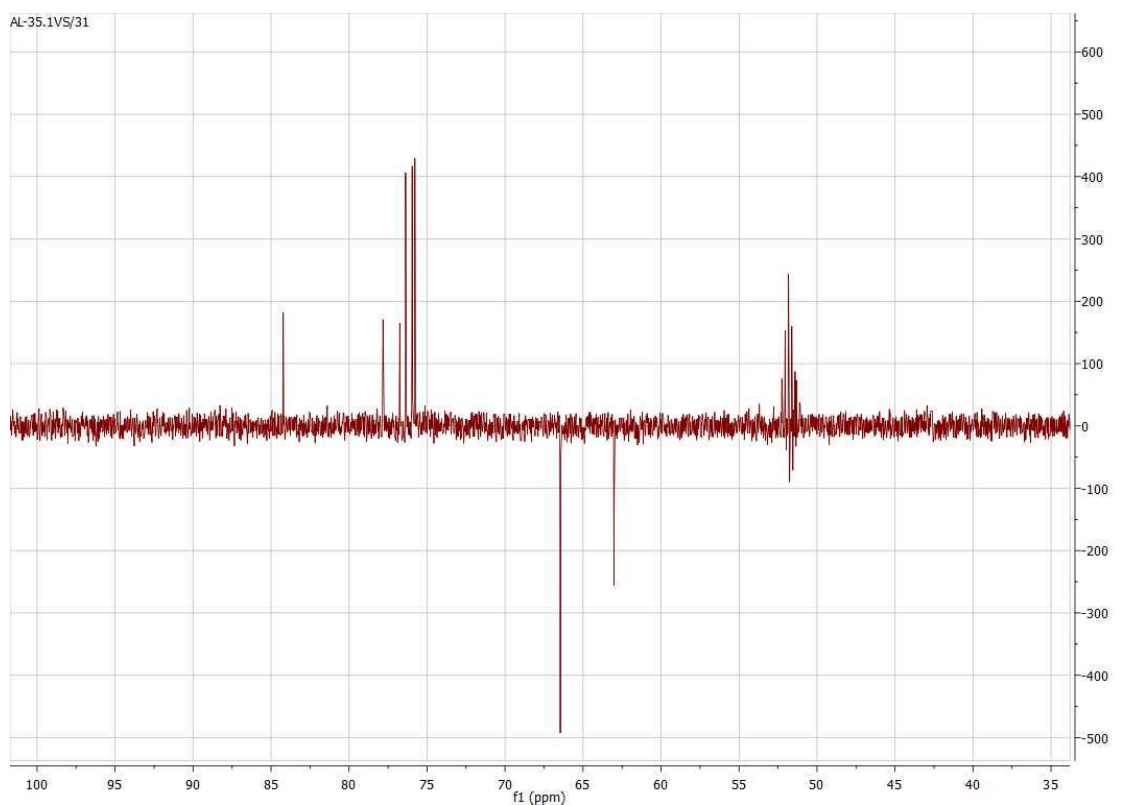


Figura 5.55 DEPT do composto (5S)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona

#### 5.4.2 (2S)-2-(acetoximetil)-5-oxotetrahidrofuran-3,4-diil diacetato (21)

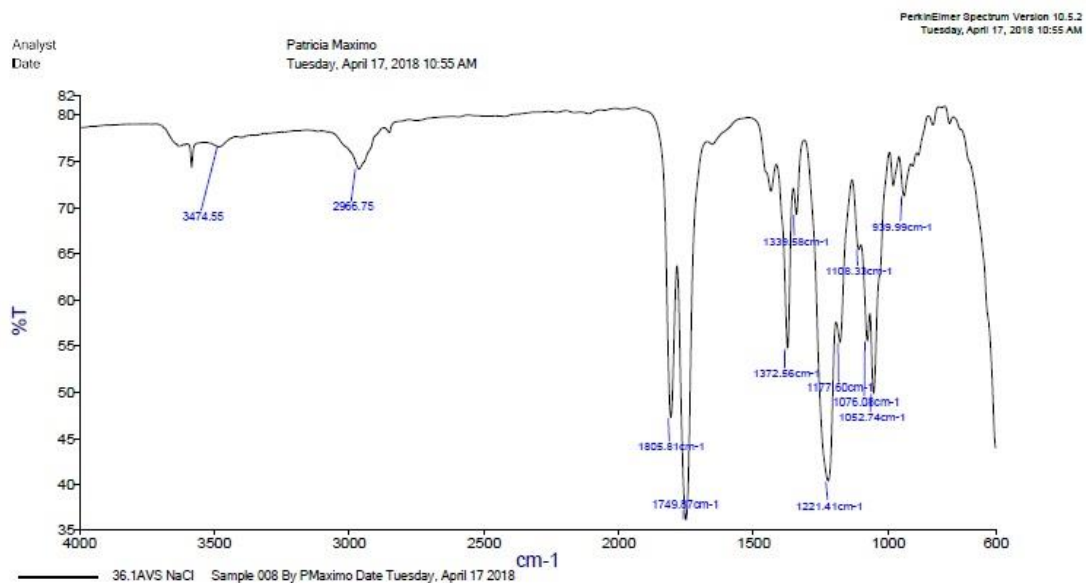


Figura 5.56 Espectro de Infravermelho do composto (2S)-2-(acetoximetil)-5-oxotetrahidrofuran-3,4-diil diacetato

| Síntese de um metabolito de origem marinha

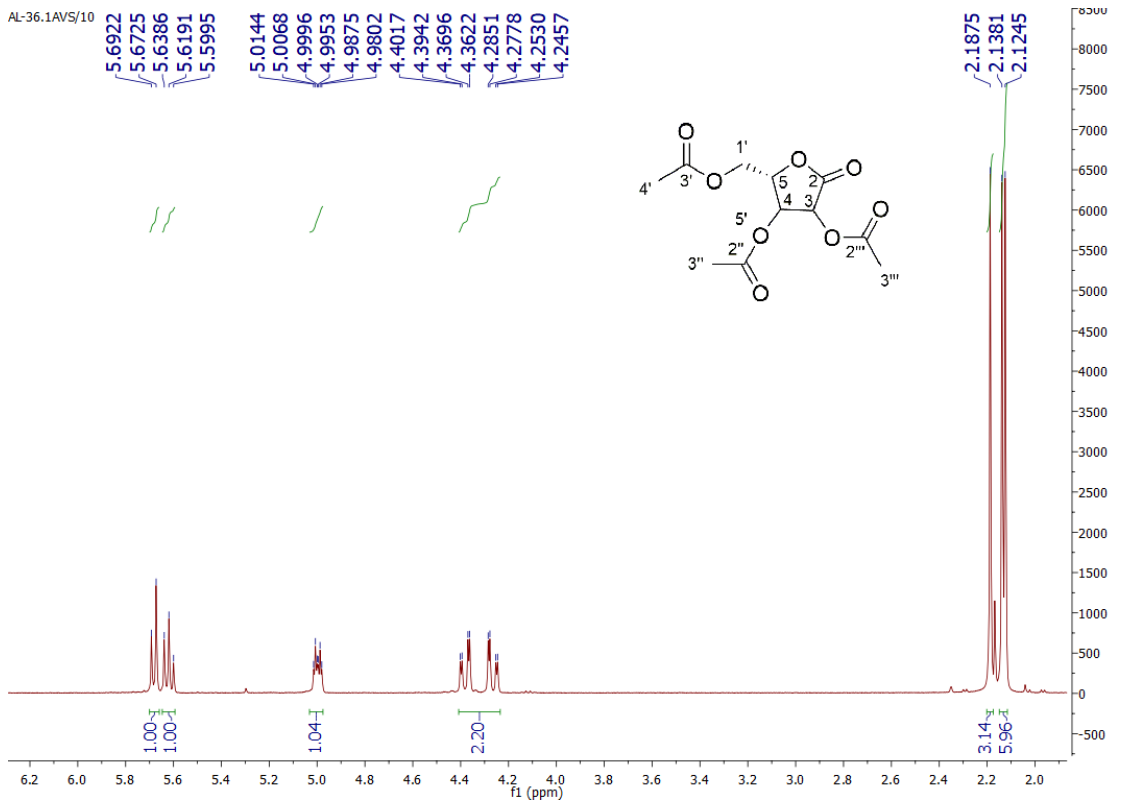


Figura 5.57 Espectro de  $^1\text{H}$  RMN do composto (2S)-2-(acetoximetil)-5-oxotetrahydrofuran-3,4-diil diacetato

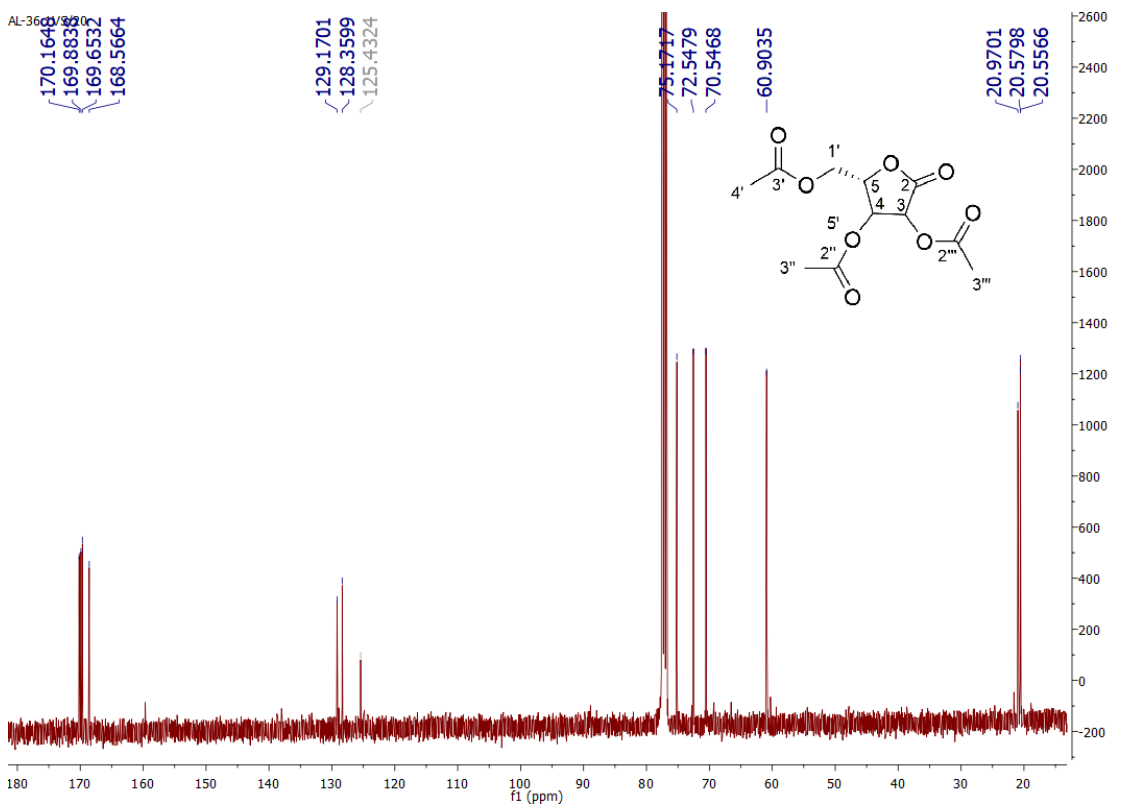


Figura 5.58 Espectro de  $^{13}\text{C}$  de RMN do composto (2S)-2-(acetoximetil)-5-oxotetrahydrofuran-3,4-diil diacetato

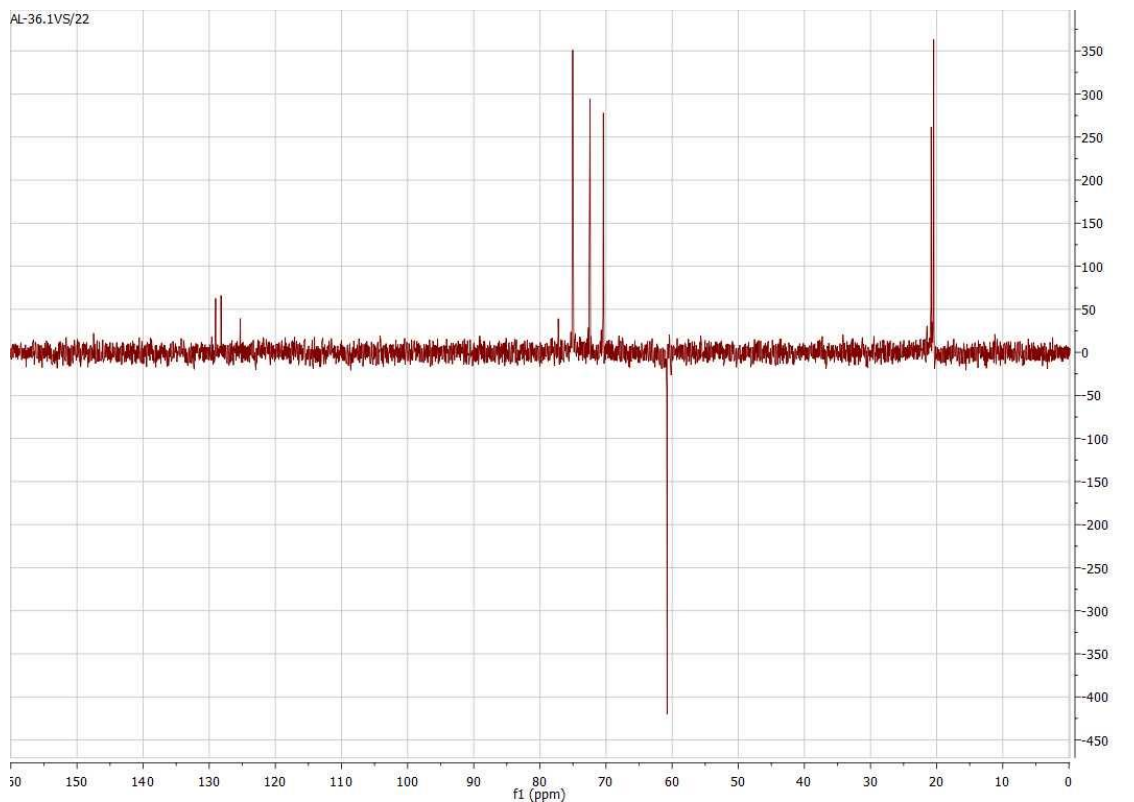


Figura 5.59 DEPT do composto (2S)-2-(acetoximetil)-5-oxotetrahidrofuran-3,4-diil diacetato

Amostra\_36-1AVS #794-796 RT: 15.45-15.48 AV: 3 SB: 2020 15.89-37.99, 3.33-12.91 NL: 3.00E7  
T: + c Full ms [ 40.00-500.00]

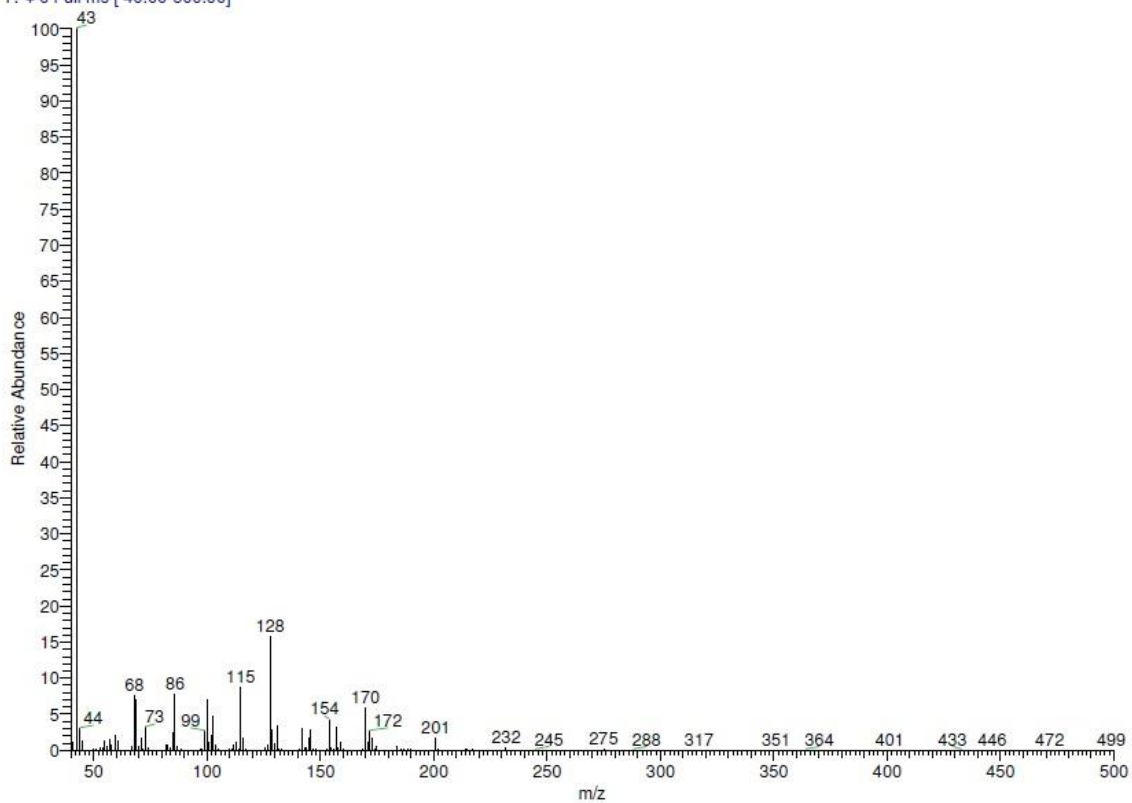


Figura 5.60 Espectro de massa por IE do composto (2S)-2-(acetoximetil)-5-oxotetrahidrofuran-3,4-diil diacetato

### 5.4.3 ((2R)-4-acetoxi-5-oxotetrahidrofuran-2-il)metil acetato (22)

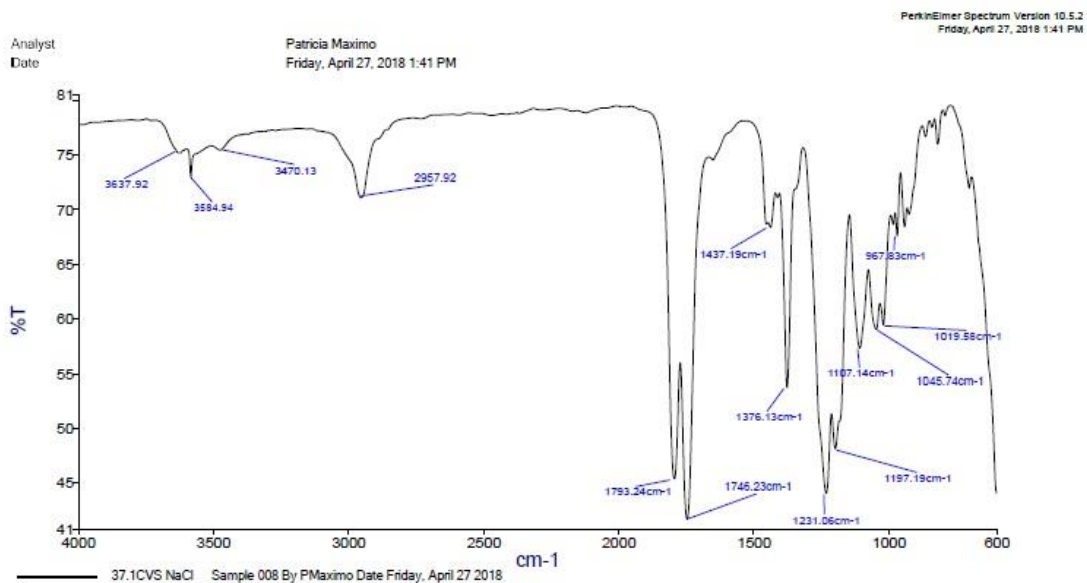


Figura 5.61 Espectro de Infravermelho do composto ((2R)-4-acetoxi-5-oxotetrahidrofuran-2-il)metil acetato

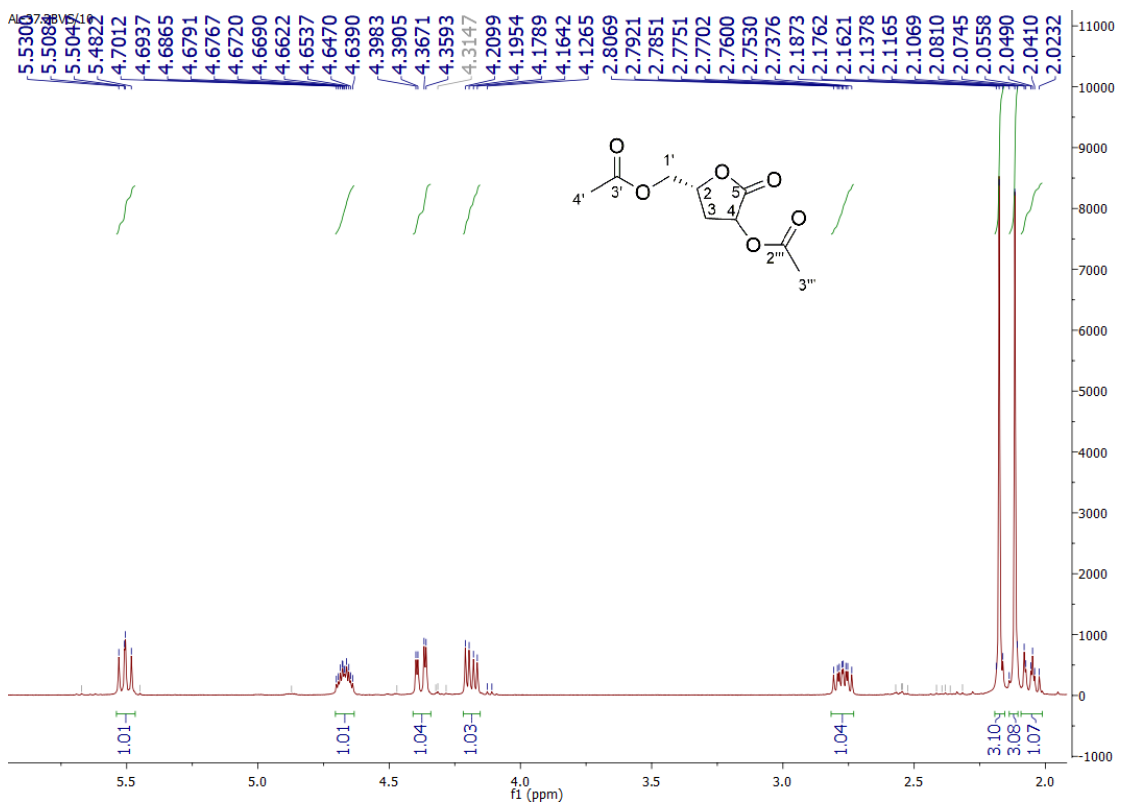


Figura 5.62 Espectro de  $^1\text{H}$  do RMN do composto ((2R)-4-acetoxi-5-oxotetrahidrofuran-2-il)metil acetato



Amostra\_37-5BVS #704-709 RT: 14.04-14.12 AV: 6 SB: 419 15.06-19.47 , 11.13-13.27 NL: 9.86E4  
T: + c Full ms [ 40.00-500.00]

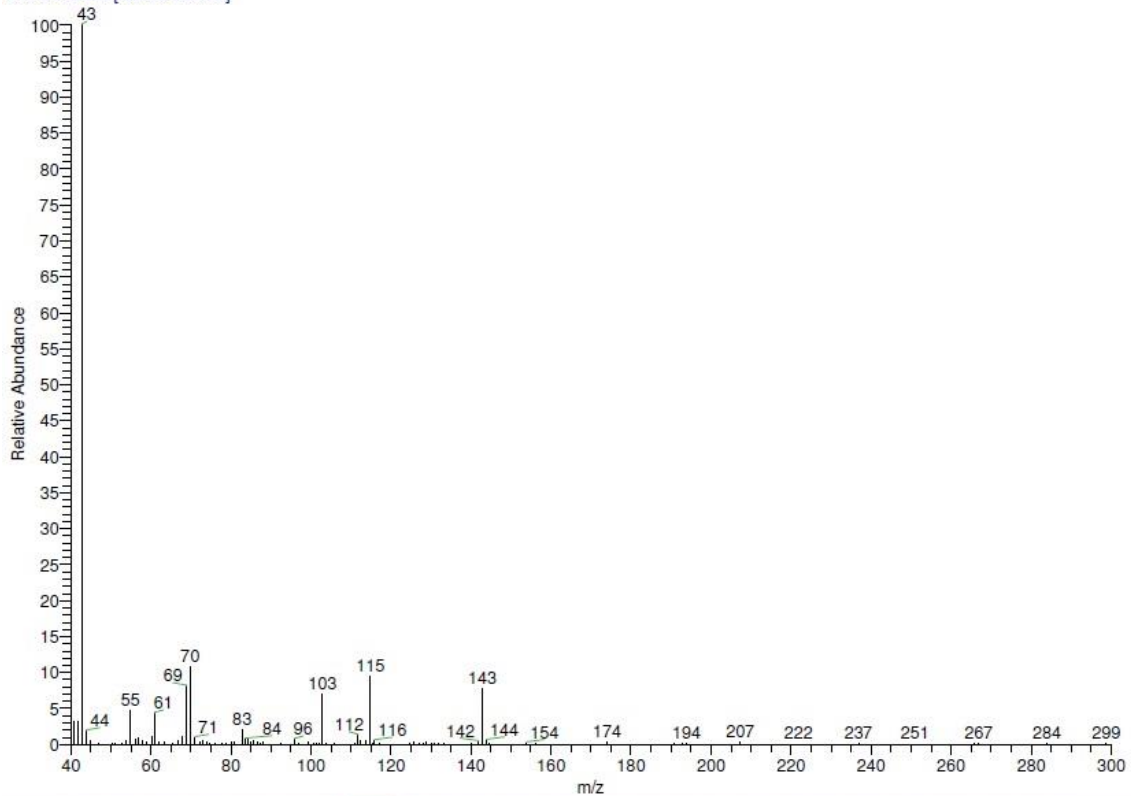


Figura 5.65 Espectro de massa por IE do composto ((2R)-4-acetoxi-5-oxotetrahidrofuran-2-yl)metil acetato

#### 5.4.4 (5R)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona (23)

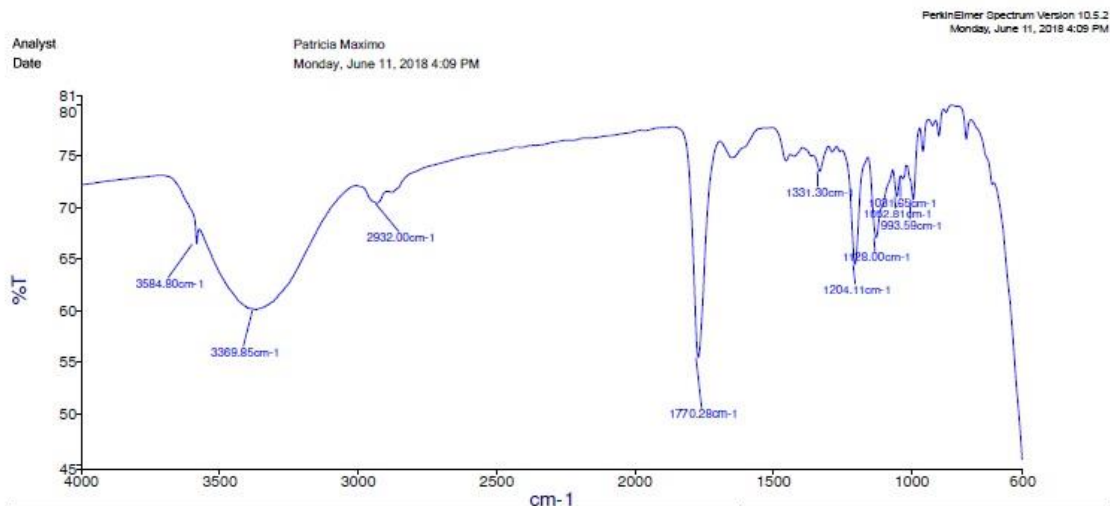


Figura 5.66 Espectro de Infravermelho do composto (5R)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona

| Síntese de um metabolito de origem marinha

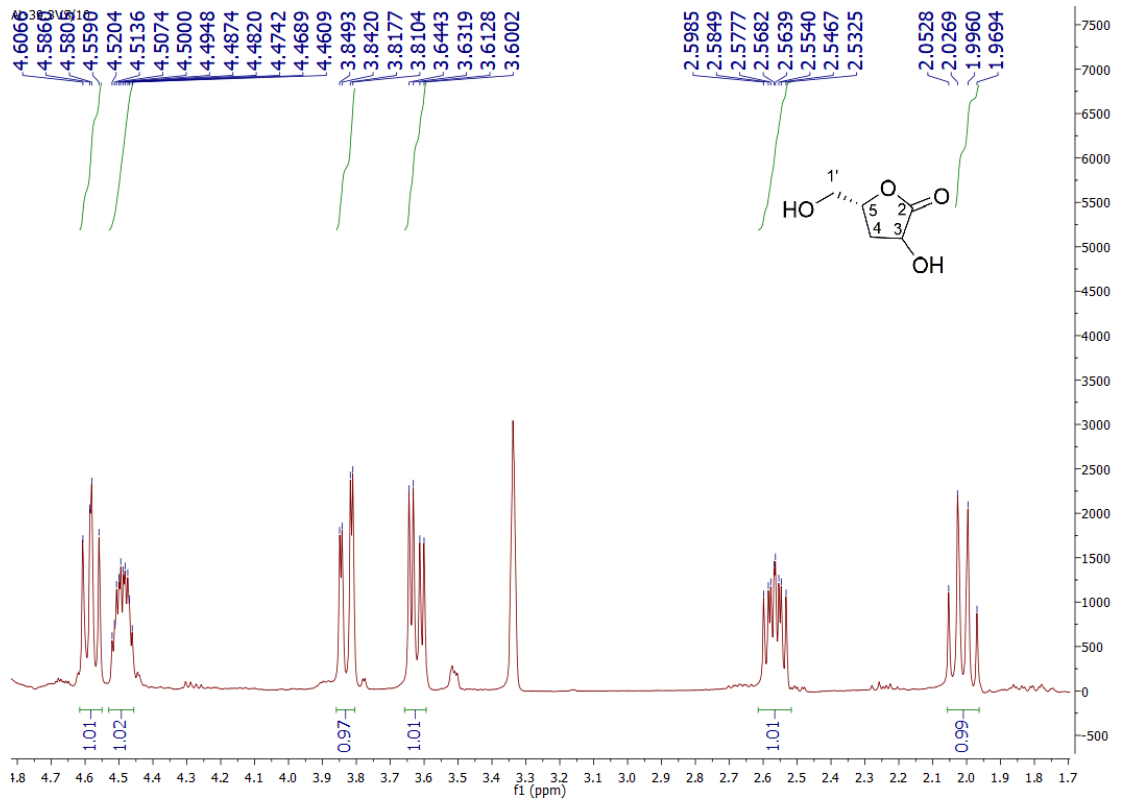


Figura 5.67 Espectro de  $^1\text{H}$  RMN do composto (5R)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona

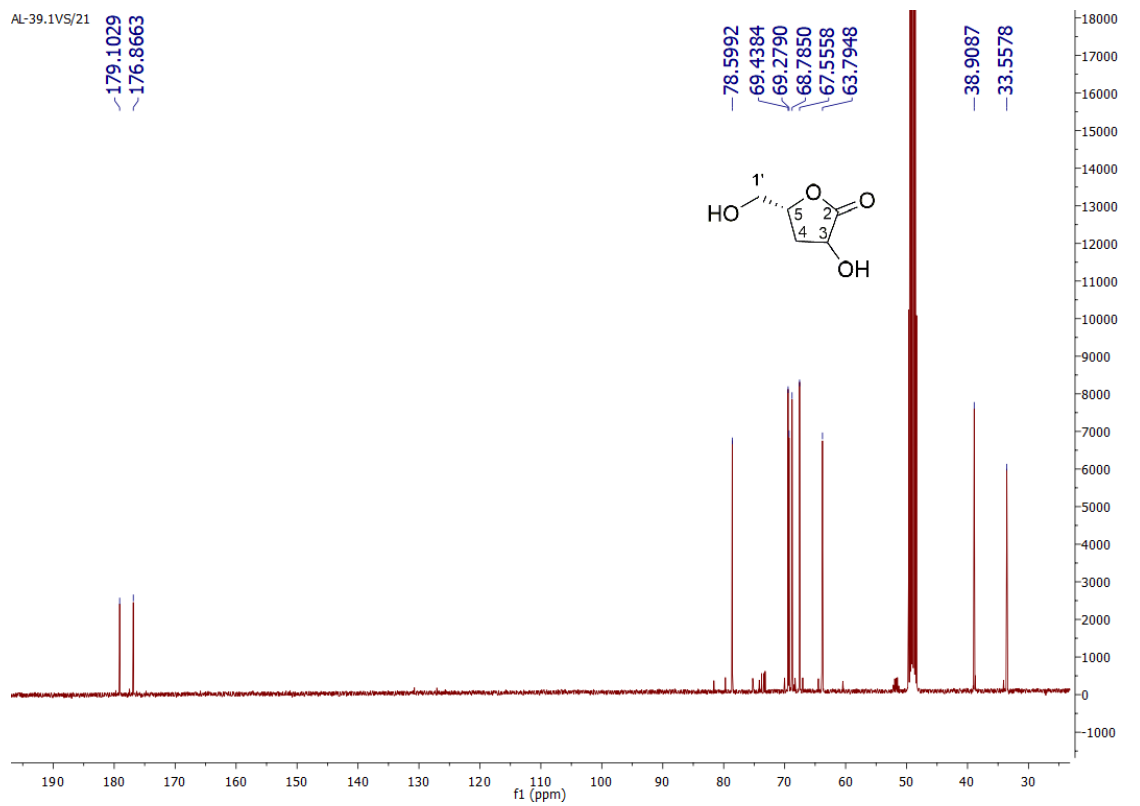


Figura 5.68 Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN do composto (5R)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona

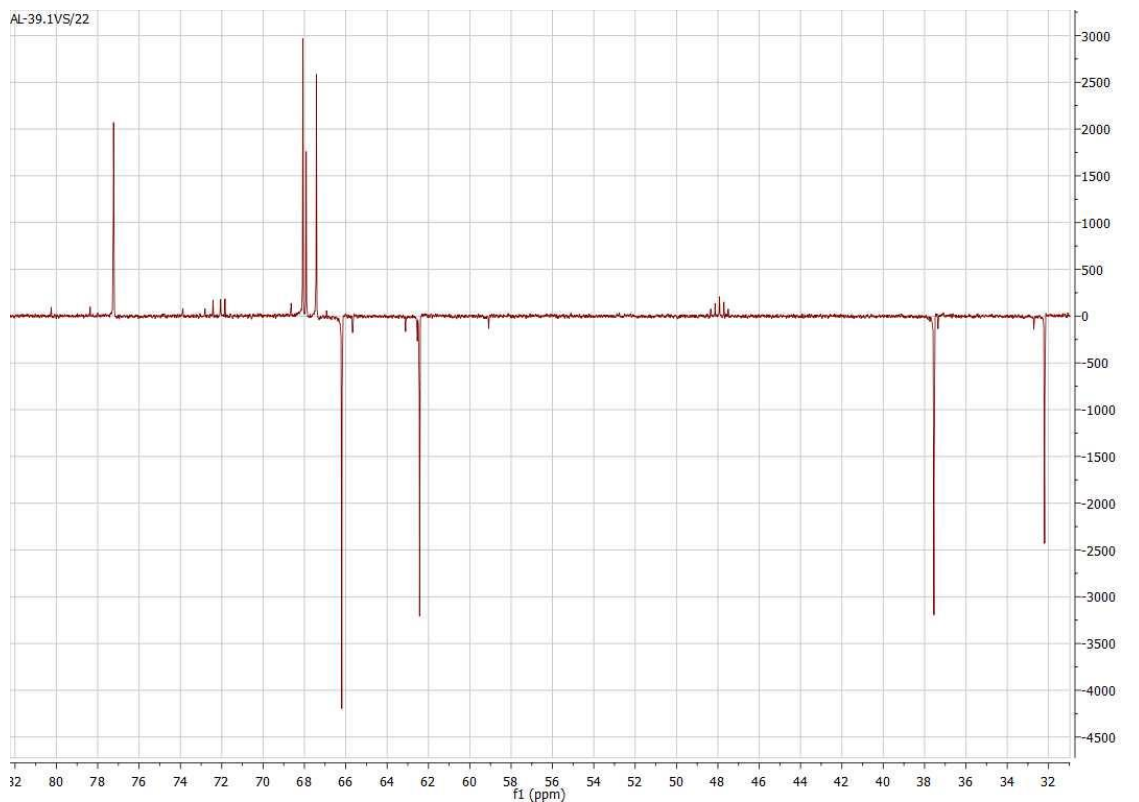


Figura 5.69 DEPT do composto (5R)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona

#### 5.4.5 (5R)-5-(hidroximetil)-3-iododihidrofuran-2(3H)-ona (24)

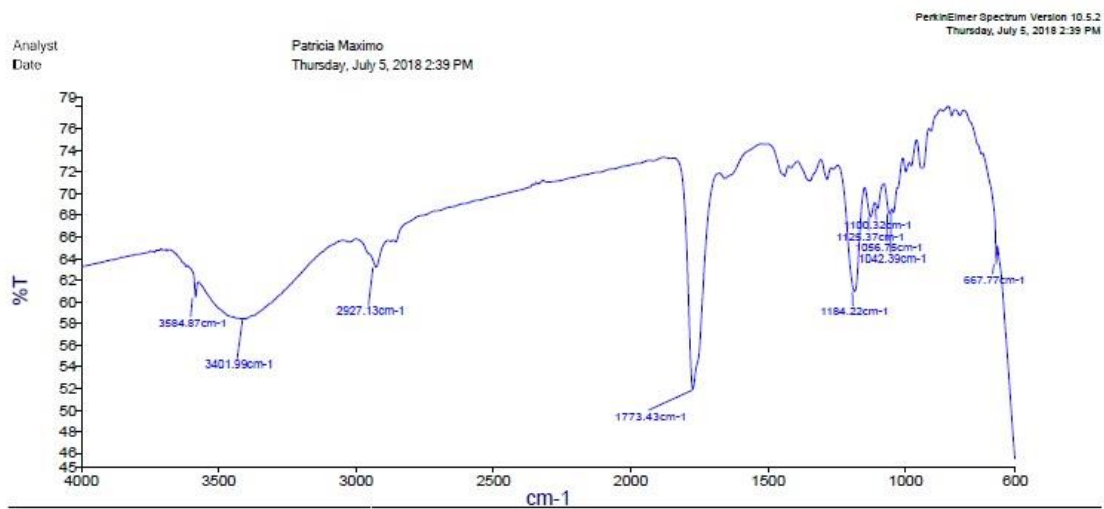


Figura 5.70 Espectro de Infravermelho do composto (5R)-5-(hidroximetil)-3-iododihidrofuran-2(3H)-ona

| Síntese de um metabolito de origem marinha

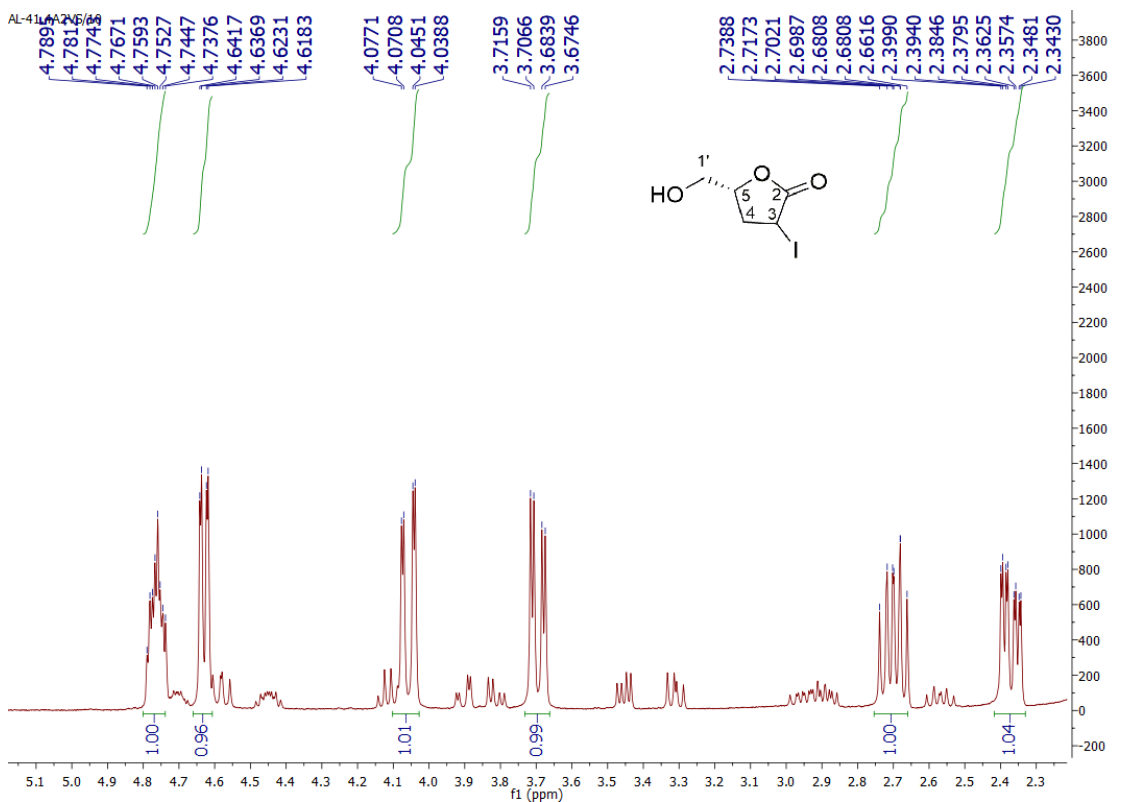


Figura 5.71 Espectro de <sup>1</sup>H RMN do composto (5R)-5-(hidroximetil)-3-iododihidrofuran-2(3H)-ona

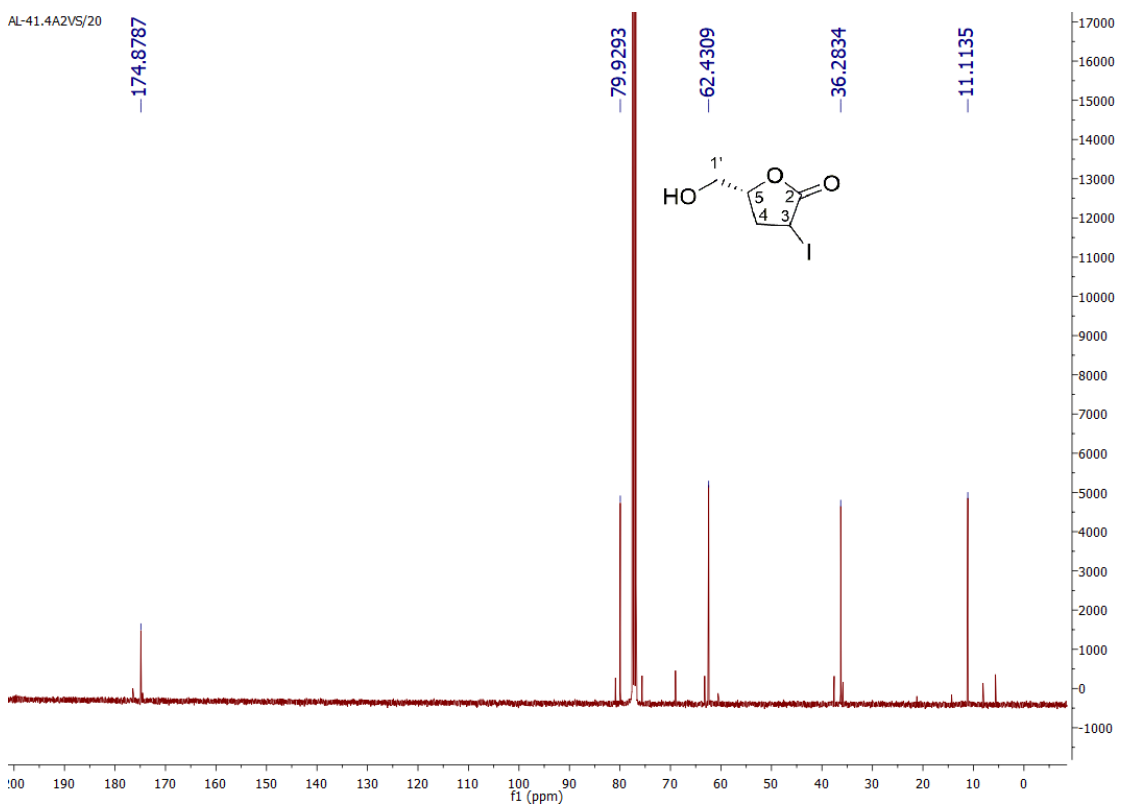


Figura 5.72 Espectro de <sup>13</sup>C RMN do composto (5R)-5-(hidroximetil)-3-iododihidrofuran-2(3H)-ona

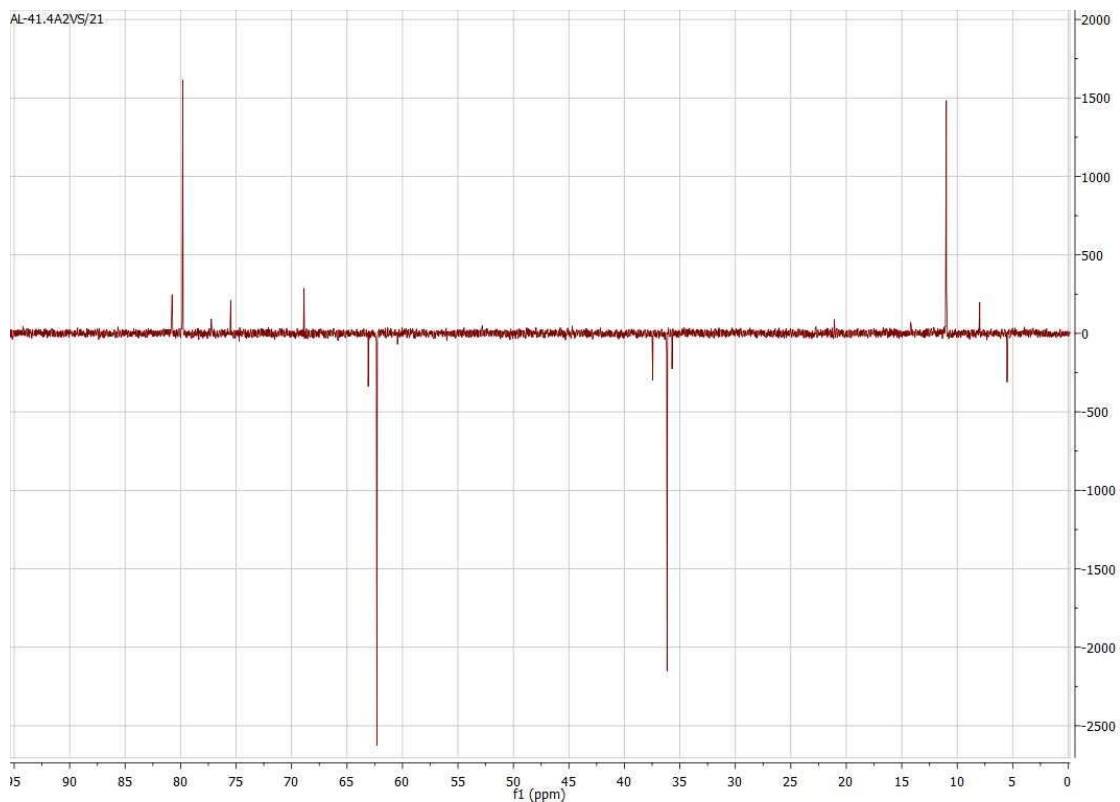


Figura 5.73 DEPT do composto (5R)-5-(hidroximetil)-3-iododihidrofuran-2(3H)-ona

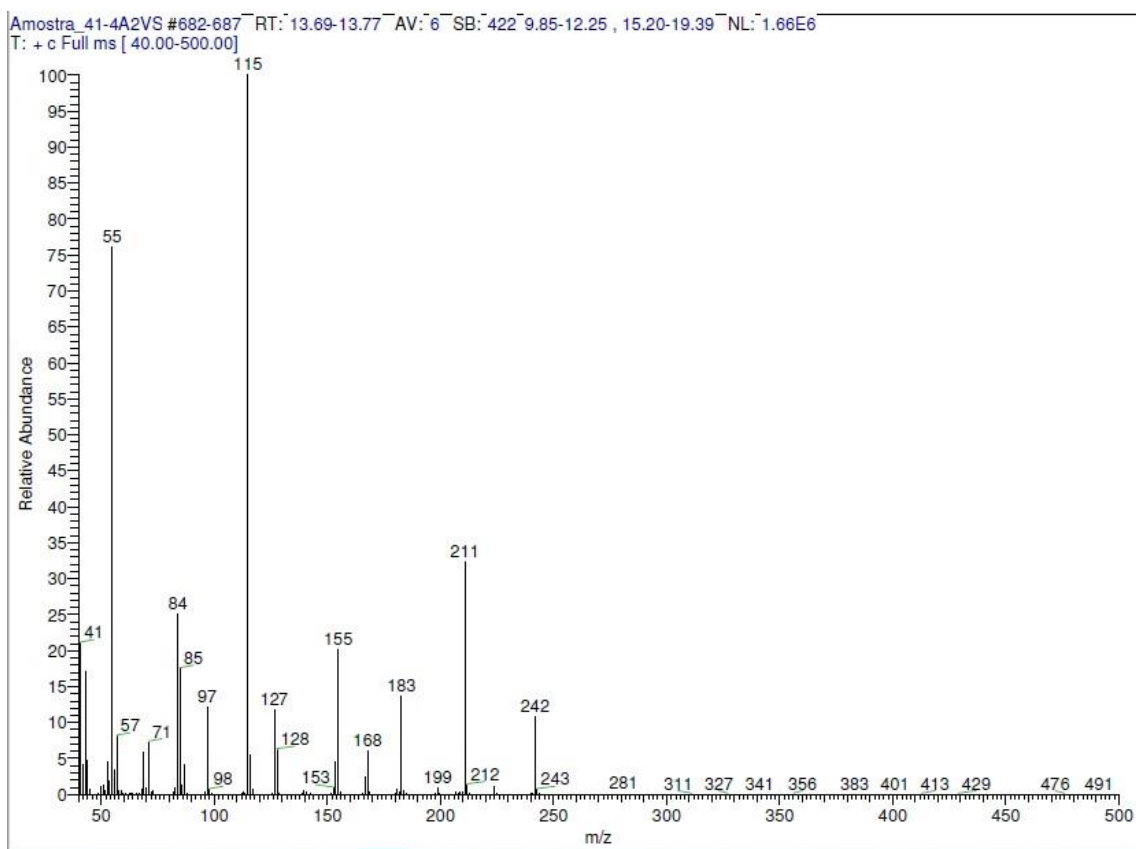


Figura 5.74 Espectro de massa por IE do composto (5R)-5-(hidroximetil)-3-iododihidrofuran-2(3H)-ona

**5.4.6 (5R)-3-iodo-5-(((tetrahydro-2h-piran-2-il)oxi)metil)dihidrofuran-2(3H)-ona (25)**

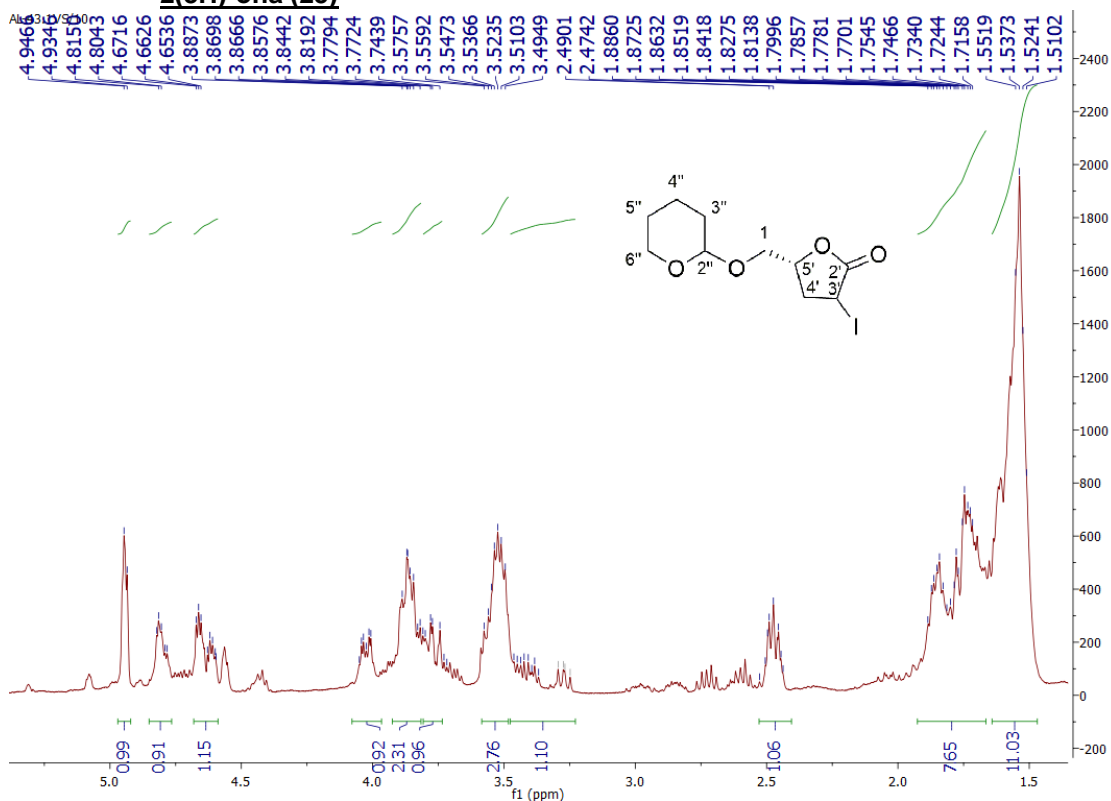


Figura 5.75 Espectro de  $^1\text{H}$  RMN do composto (5R)-3-iodo-5-(((tetrahydro-2h-piran-2-il)oxi)metil)dihidrofuran-2(3H)-ona

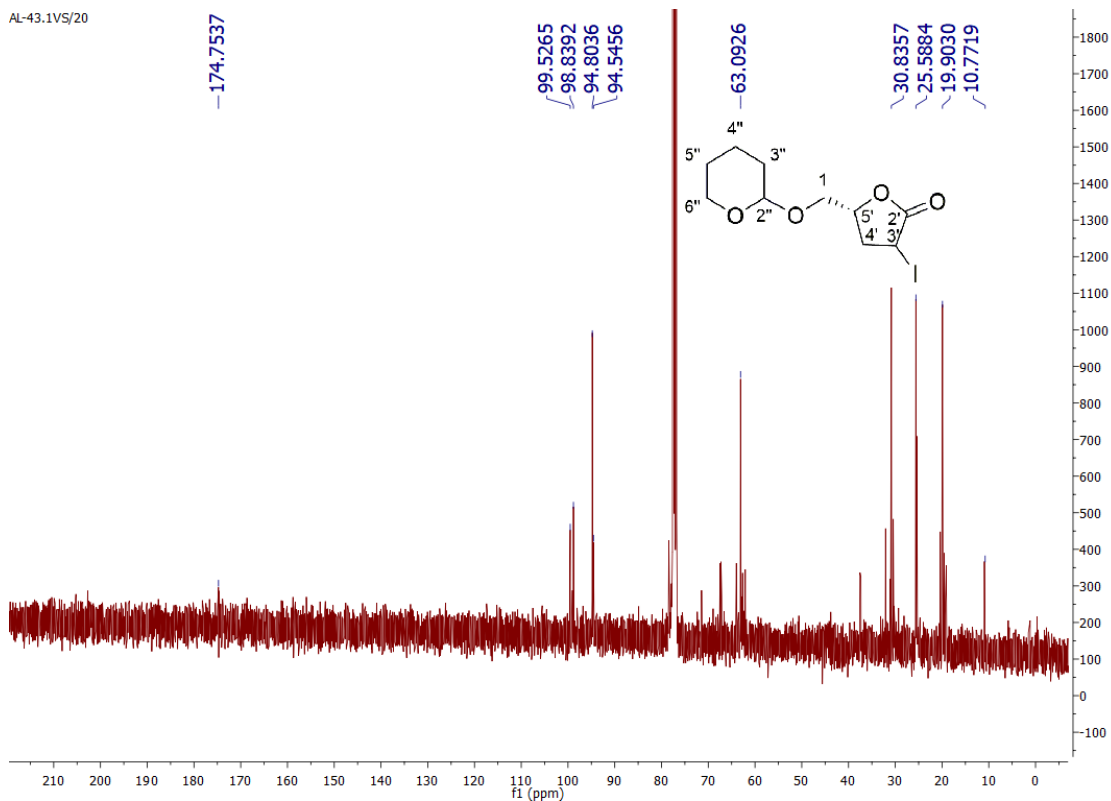


Figura 5.76 Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN do composto (5R)-3-iodo-5-(((tetrahydro-2h-piran-2-il)oxi)metil)dihidrofuran-2(3H)-ona

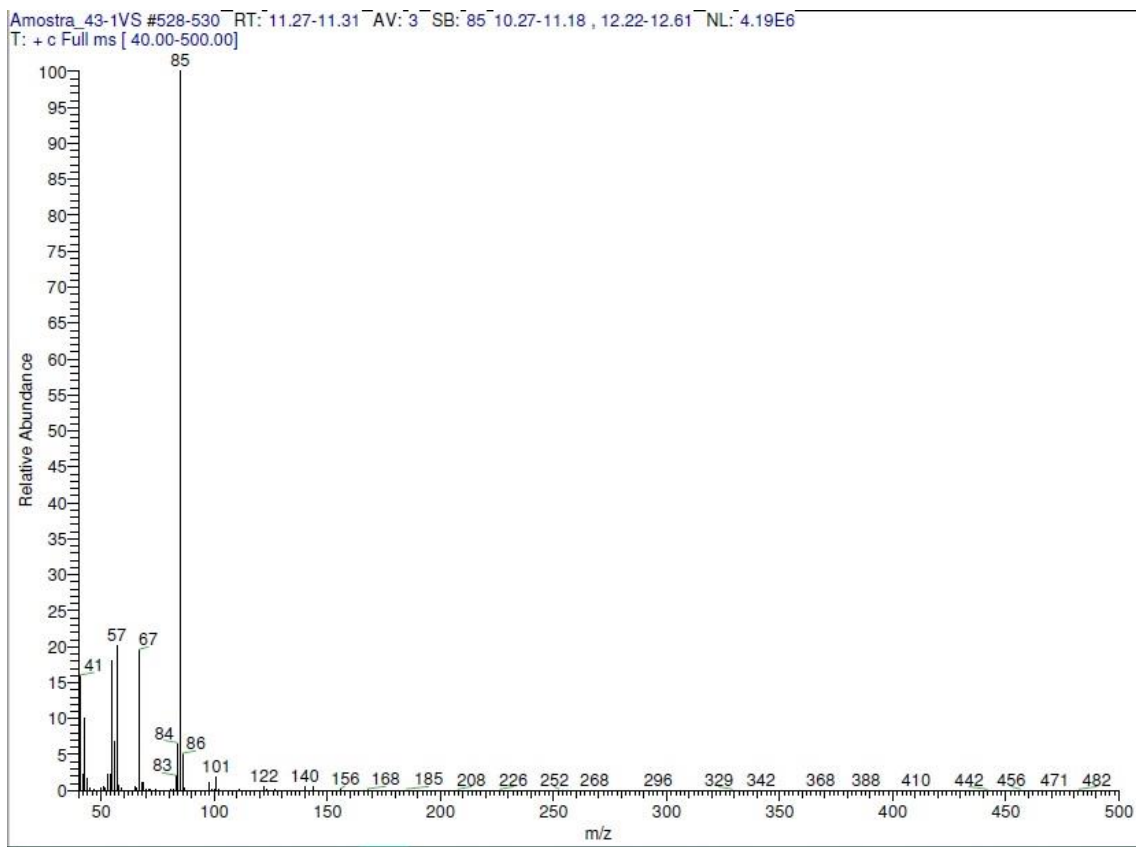


Figura 5.77 Espectro de massa por IE do composto (5R)-3-iodo-5-(((tetrahydro-2h-piran-2-il)oxi)metil)dihidrofuran-2(3H)-ona

## 5.5 Via Sintética E

### 5.5.1 (E)-3-(3-(furan-3-il)propilideno)-5-(iodometil)dihidrofuran-2(3H)-ona (28)

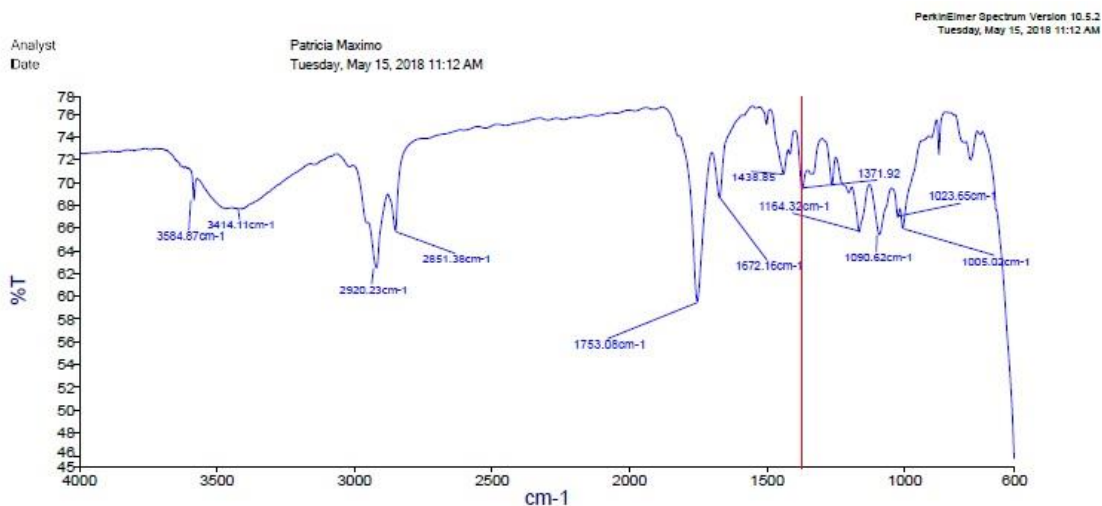


Figura 5.78 Espectro de Infravermelho do composto (E)-3-(3-(furan-3-il)propilideno)-5-(iodometil)dihidrofuran-2(3H)-ona

| Síntese de um metabolito de origem marinha

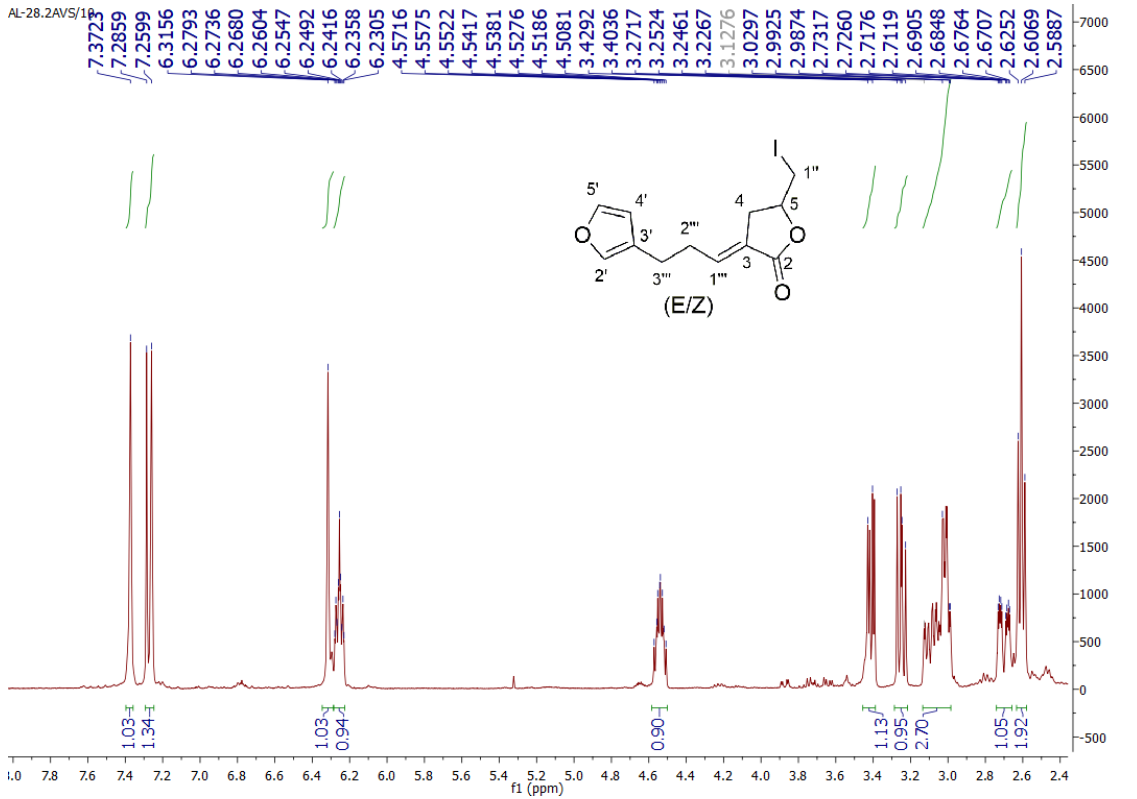


Figura 5.79 Espectro de  $^1\text{H}$  RMN do composto (E)-3-(3-(furan-3-il)propilideno)-5-(iodometil)dihidrofuran-2(3H)-ona

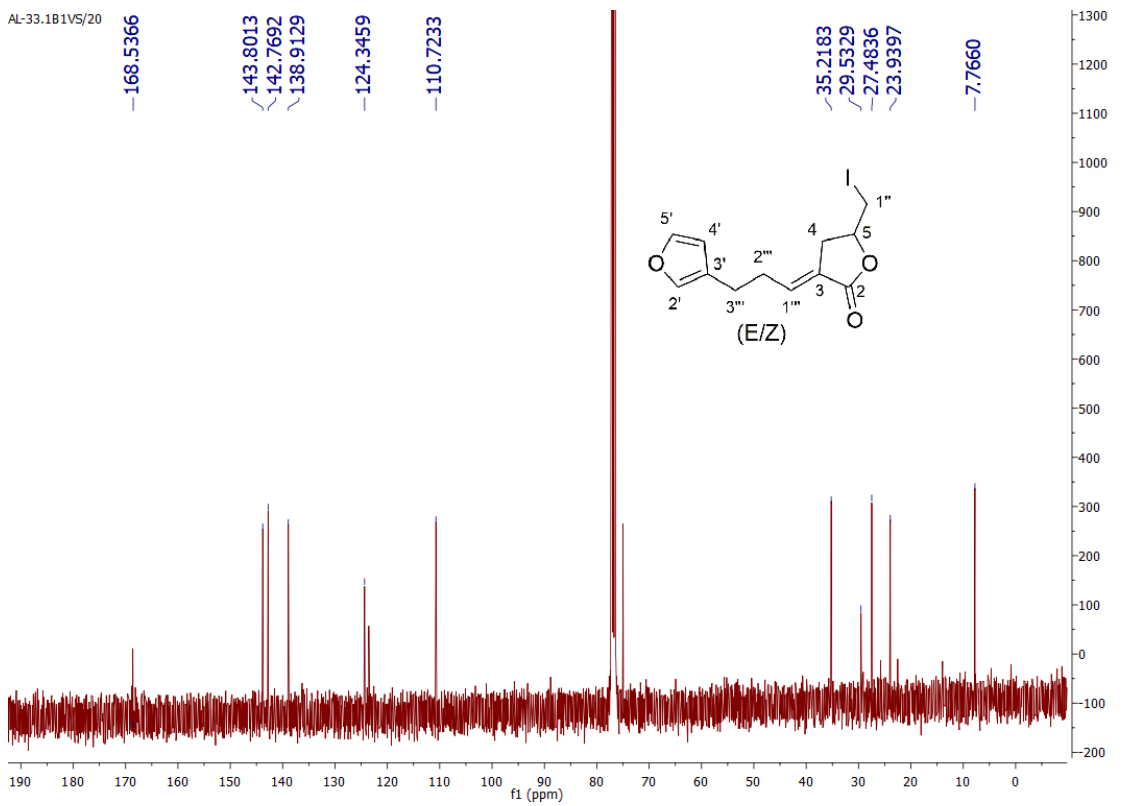


Figura 5.80 Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN do composto (E)-3-(3-(furan-3-il)propilideno)-5-(iodometil)dihidrofuran-2(3H)-ona

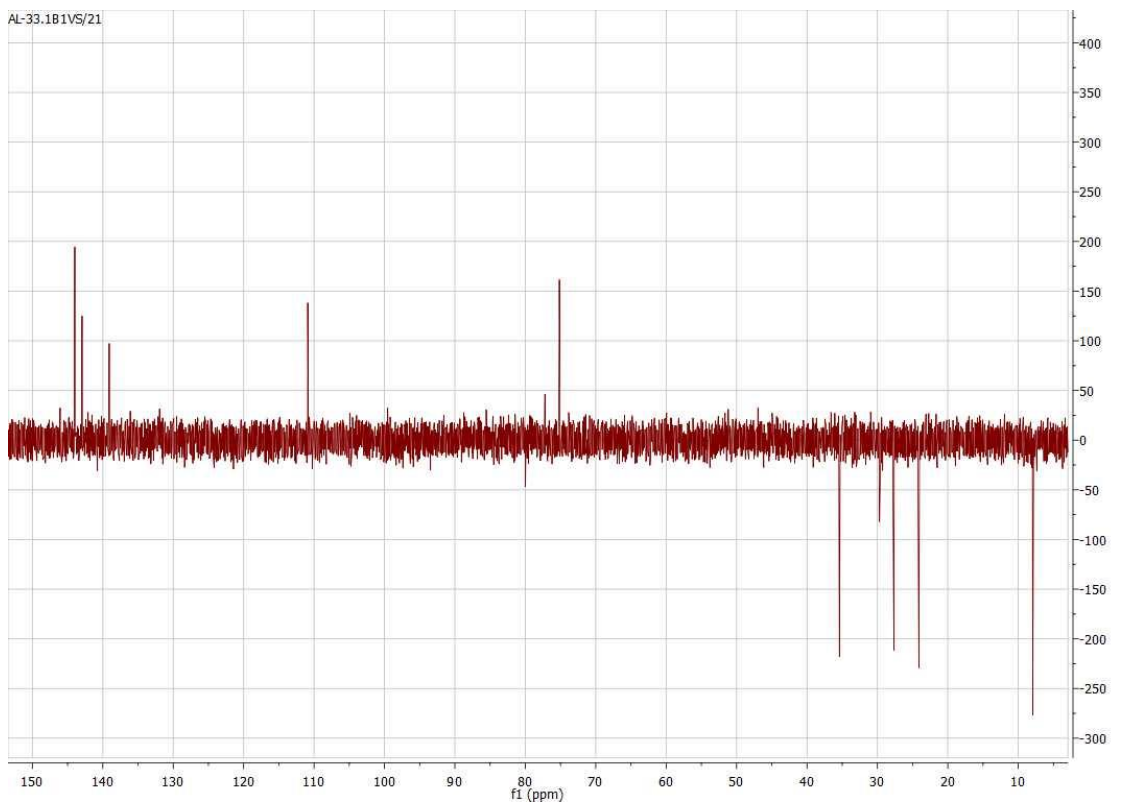


Figura 5.81 DEPT do composto *(E)*-3-(3-(furan-3-il)propilideno)-5-(iodometil)dihidrofuran-2(3H)-ona

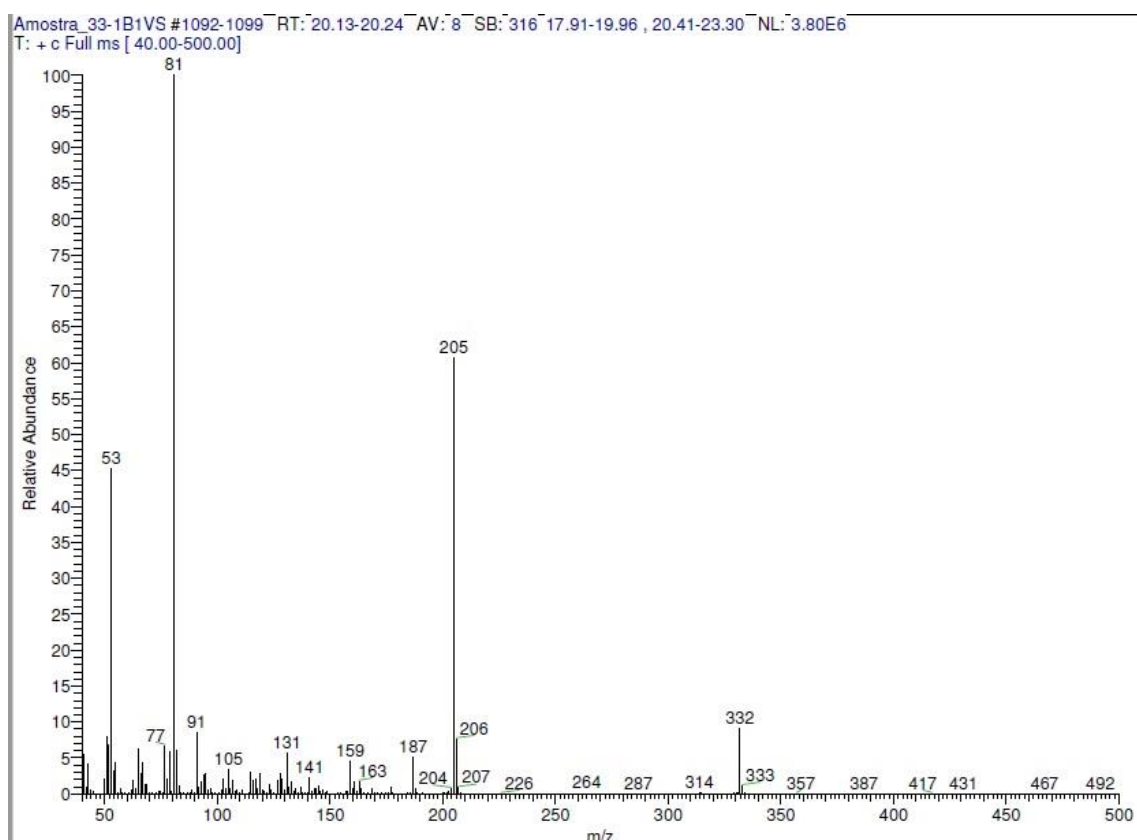


Figura 5.82 Espectro de massa por IE do composto *(E)*-3-(3-(furan-3-il)propilideno)-5-(iodometil)dihidrofuran-2(3H)-ona

**5.5.2 (E)-((4-(3-(furan-3-il) propilideno)-5-oxotetrahidrofuran-2-il)metil)fosfonato de dietilo (29)**

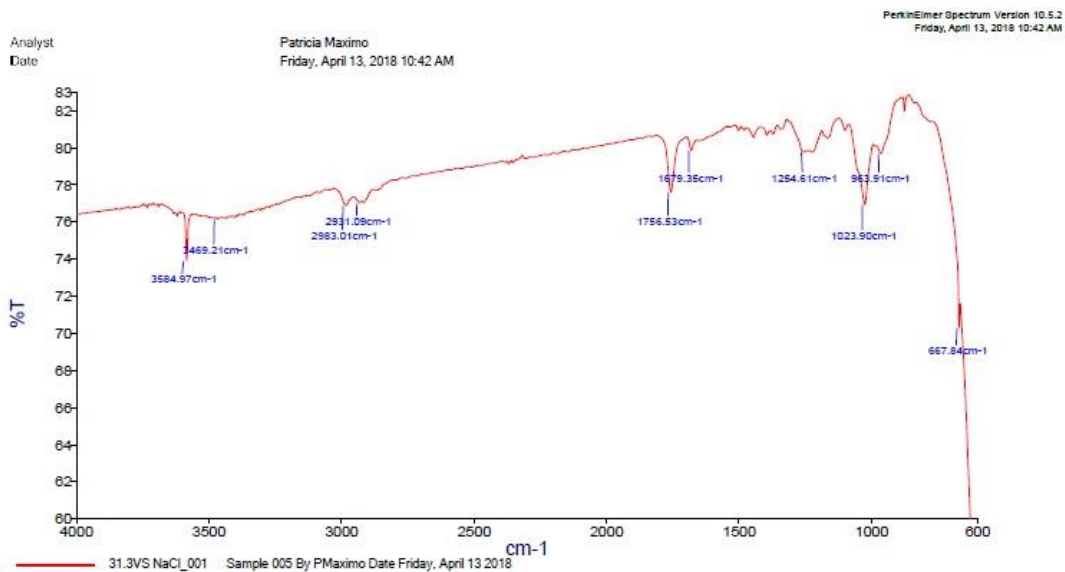


Figura 5.83 Espectro de Infravermelho do composto (E)-((4-(3-(furan-3-il) propilideno)-5-oxotetrahidrofuran-2-il)metil)fosfonato de dietilo

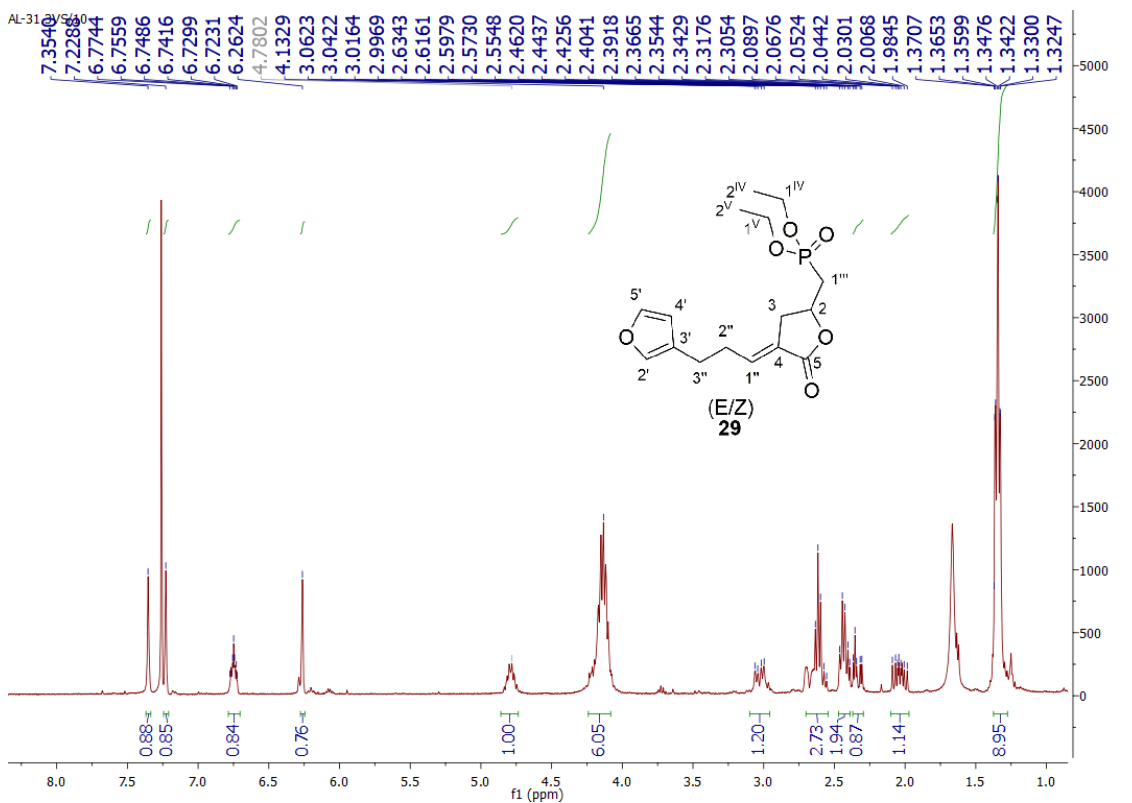


Figura 5.84 Espectro de <sup>1</sup>H RMN do composto (E)-((4-(3-(furan-3-il) propilideno)-5-oxotetrahidrofuran-2-il)metil)fosfonato de dietilo

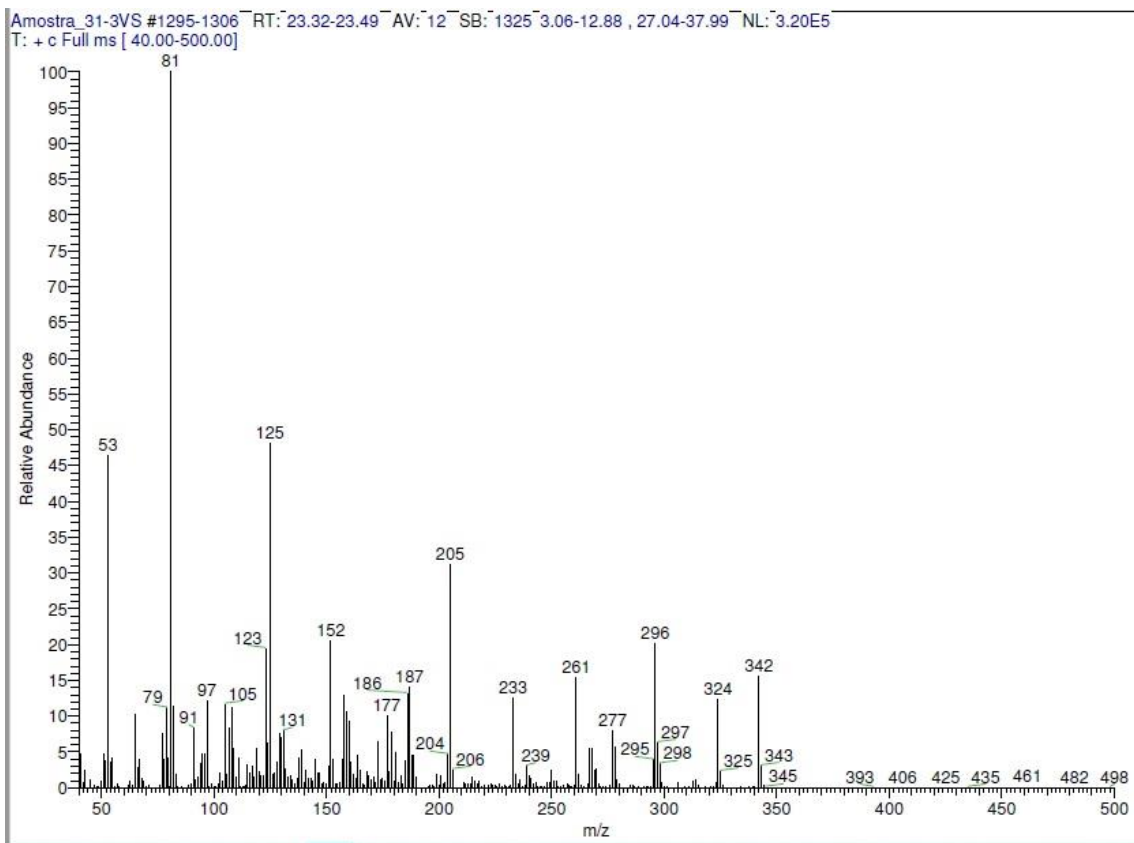


Figura 5.85 Espectro de massa por IE do composto (E)-((4-(3-(furan-3-il) propilideno)-5-oxotetrahidrofuran-2-il)metil)fosfonato de dietilo

### 5.5.3 (E/Z)-((4-(3-(furan-3-il)propilideno)-5-oxotetrahidrofuran-2-il)metil)trifenilfosfônio (30)

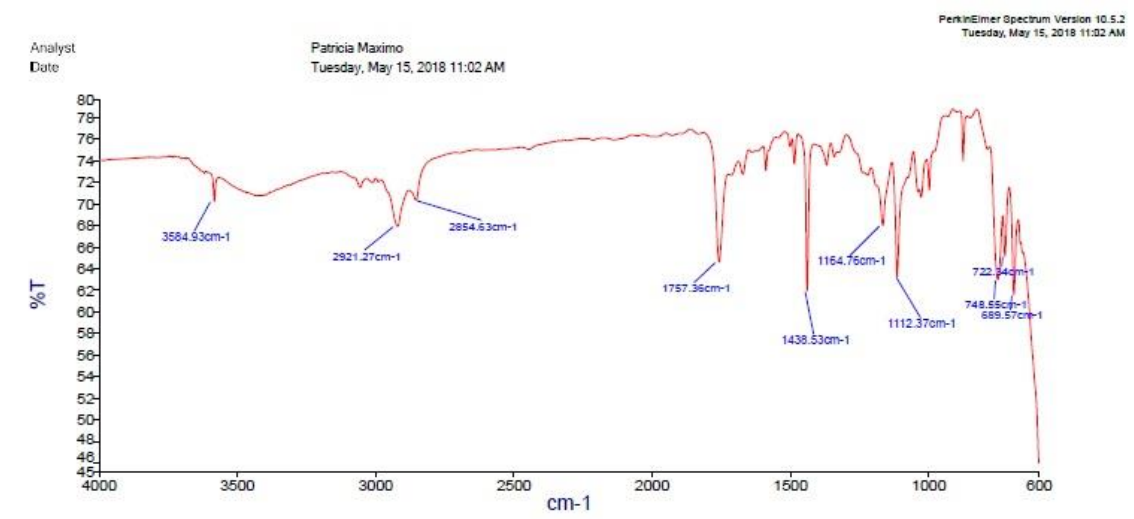


Figura 5.86 Espectro de Infravermelho do composto (E/Z)-((4-(3-(furan-3-il)propilideno)-5-oxotetrahidrofuran-2-il)metil)trifenilfosfônio

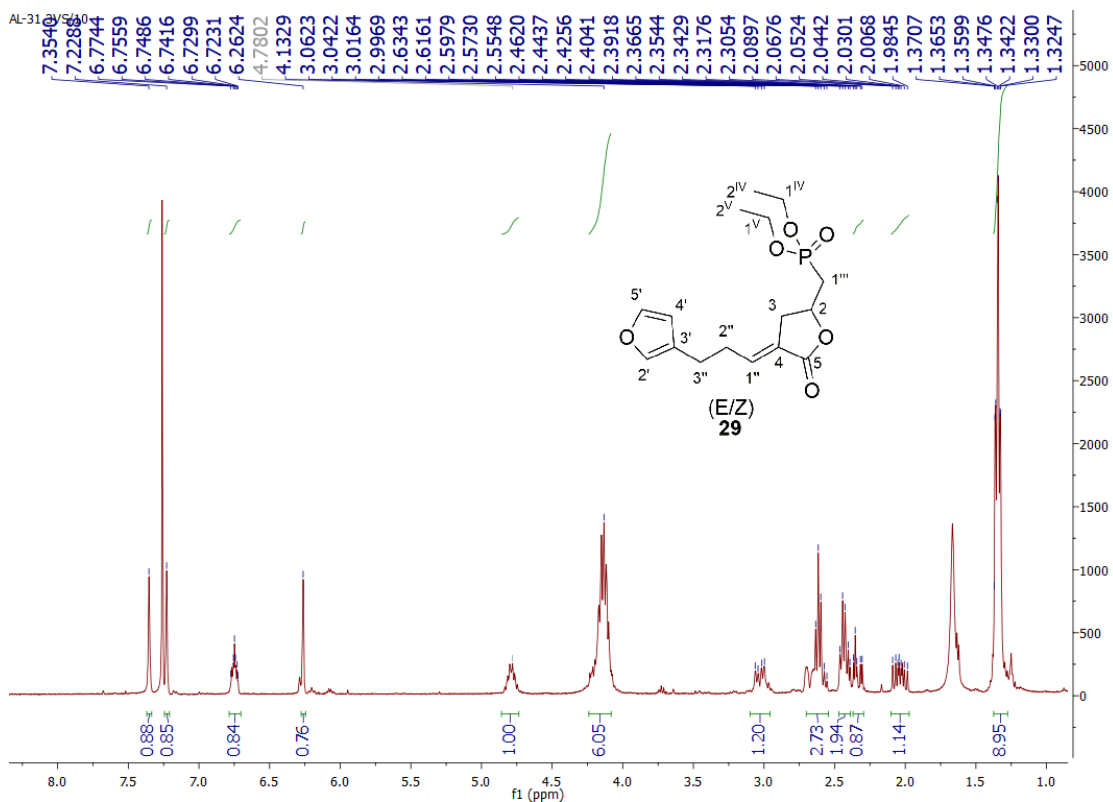


Figura 5.87 Espectro de  $^1\text{H}$  RMN do composto (E/Z)-((4-(3-(furan-3-il)propilideno)-5-oxotetrahidrofuran-2-il)metil)trifenilfosfônio

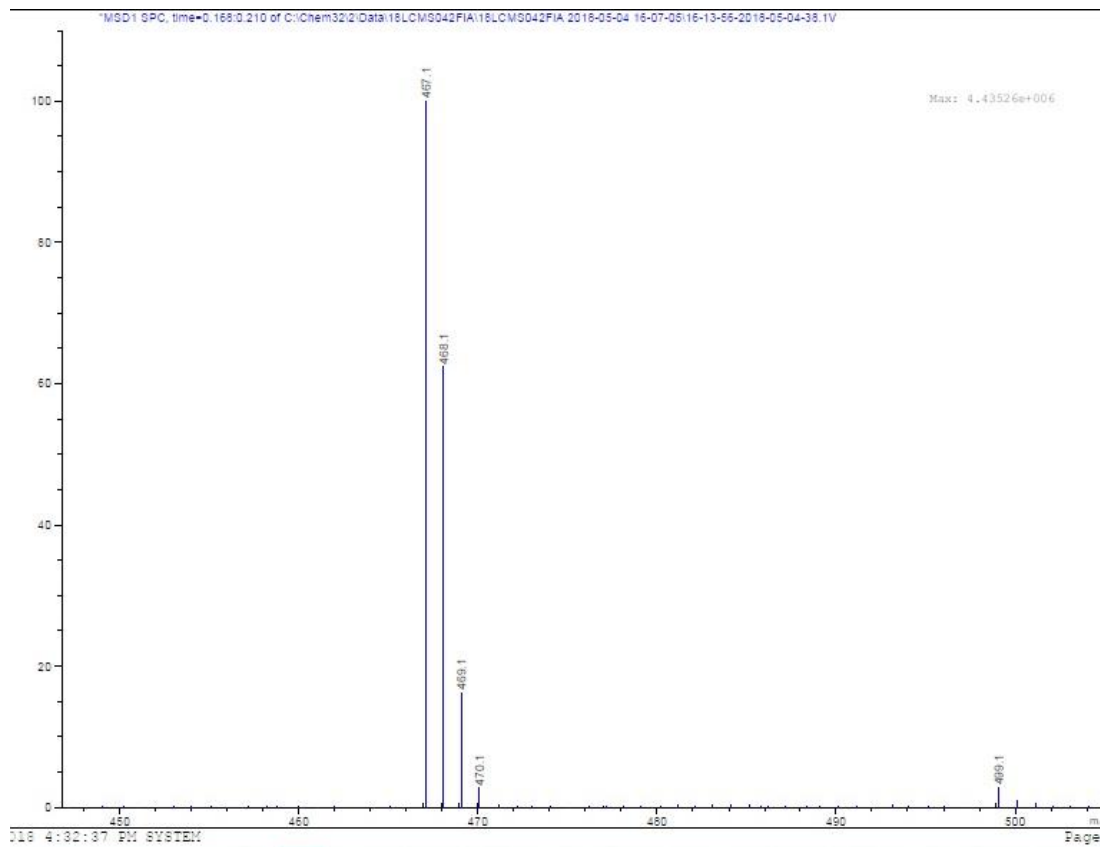


Figura 5.88 Espectro de massa por ESI do composto (E/Z)-((4-(3-(furan-3-il)propilideno)-5-oxotetrahidrofuran-2-il)metil)trifenilfosfônio

## 5.6 Via Sintética F

### 5.6.1 7-(furan-3-il)-2,4-bis(furan-3-ilmetil)-3,5-dihidroxiheptanal

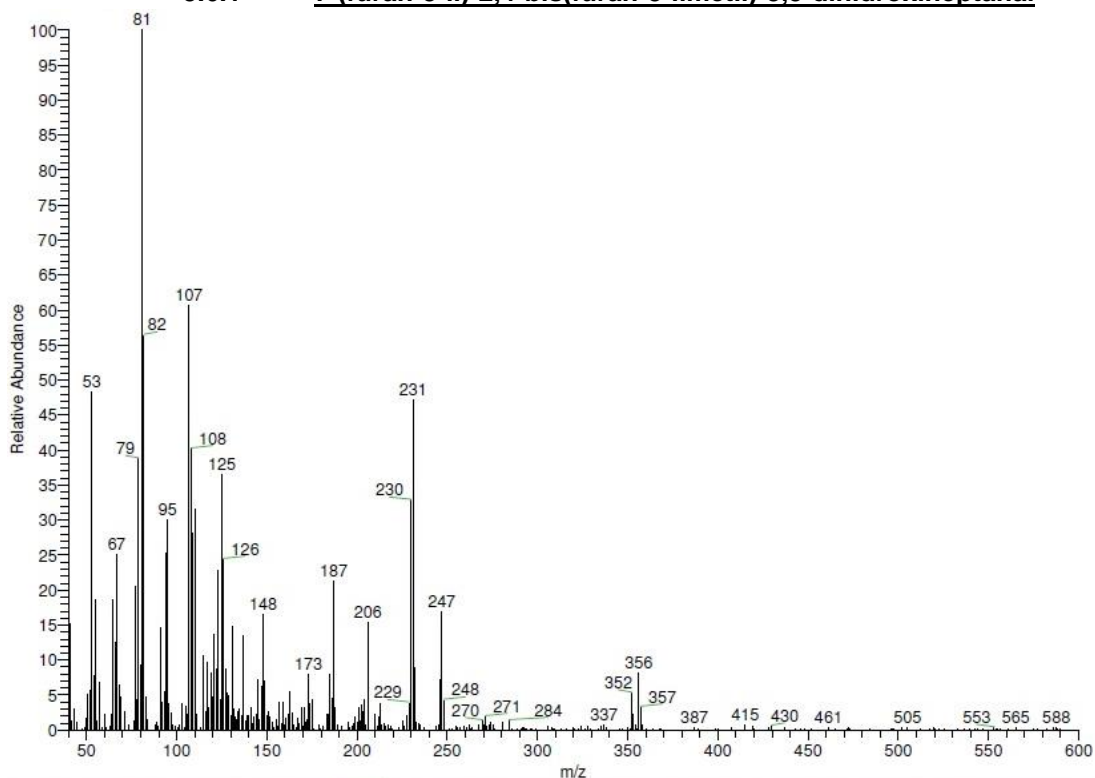


Figura 5.89 Especto de massa por IE do composto 7-(furan-3-il)-2,4-bis(furan-3-ilmetil)-3,5-dihidroxiheptanal

### 5.6.2 (E)-7-(furan-3-il)-2,4-bis(furan-3-ilmetil)hept-1-eno-1,5-diol

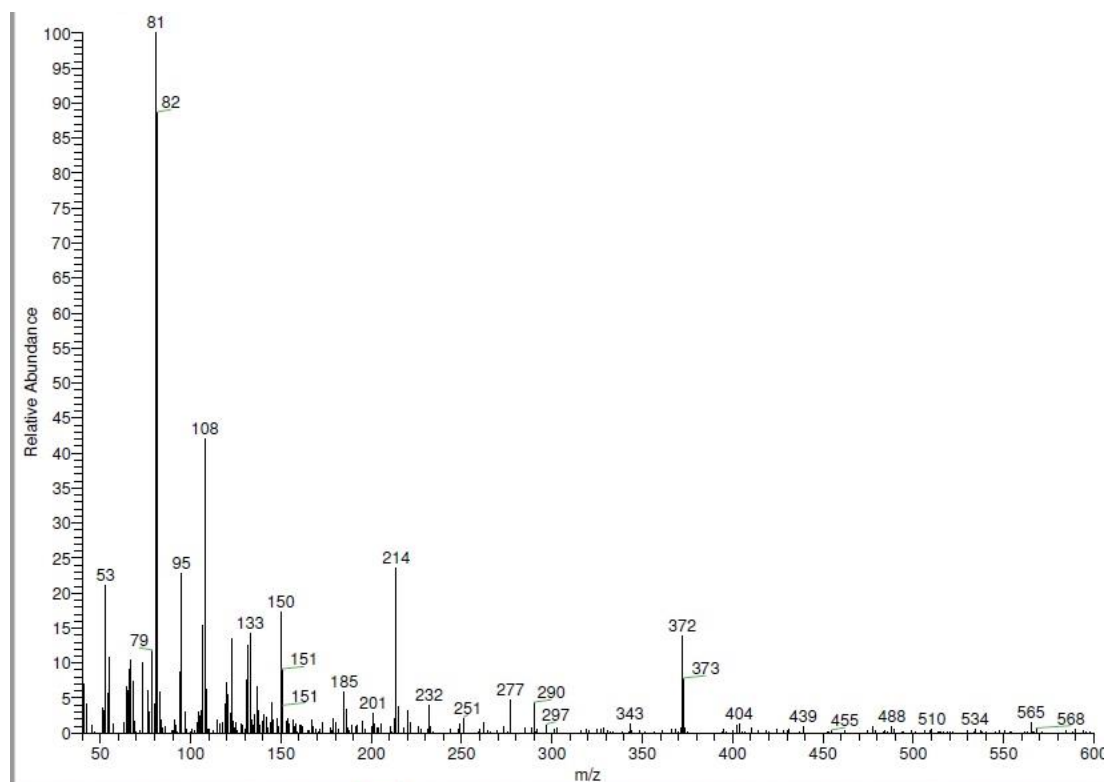


Figura 5.90 Especto de massa por IE do composto (E)-7-(furan-3-il)-2,4-bis(furan-3-ilmetil)hept-1-eno-1,5-diol

**5.7 Nitenina (1)**

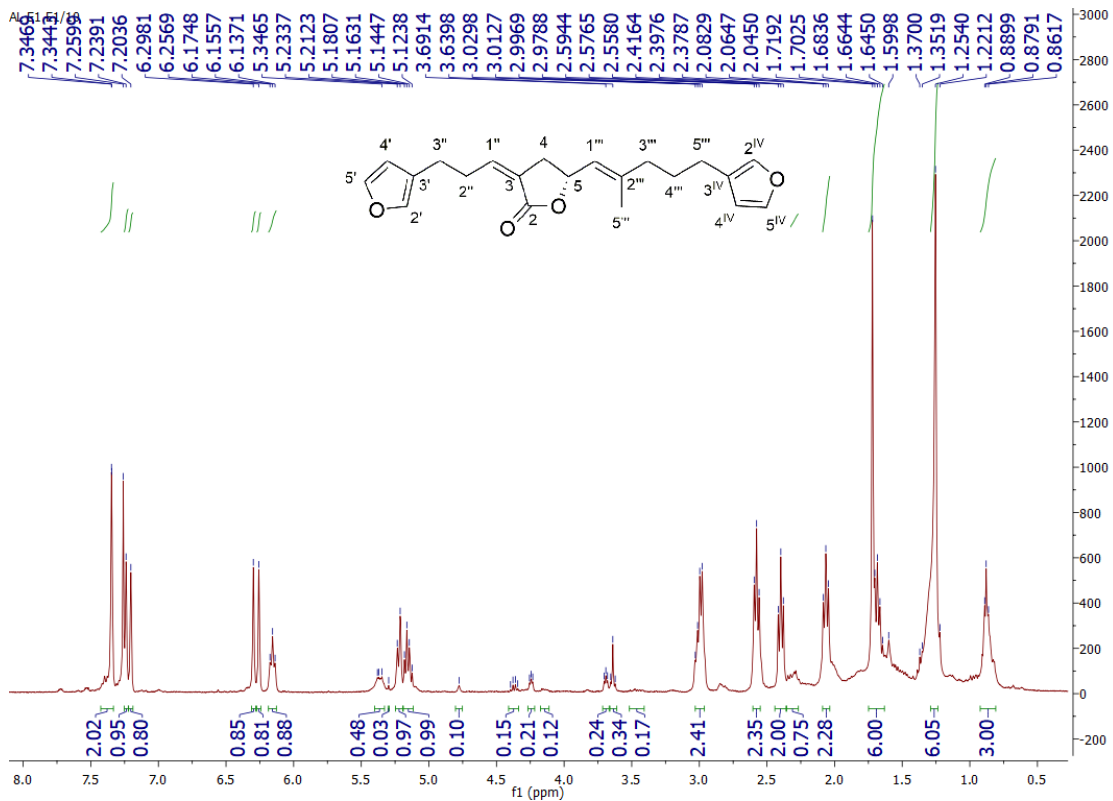


Figura 5.91 Espectro de <sup>1</sup>H RMN de Nitenina

Amostra: E2-hex #1167-1170 RT: 24,28-24,33 AV: 4 SB: 107 22,74-24,26 , 24,05-24,26 NL: 3,15E4  
T: + c Full ms [ 15,00-500,00]

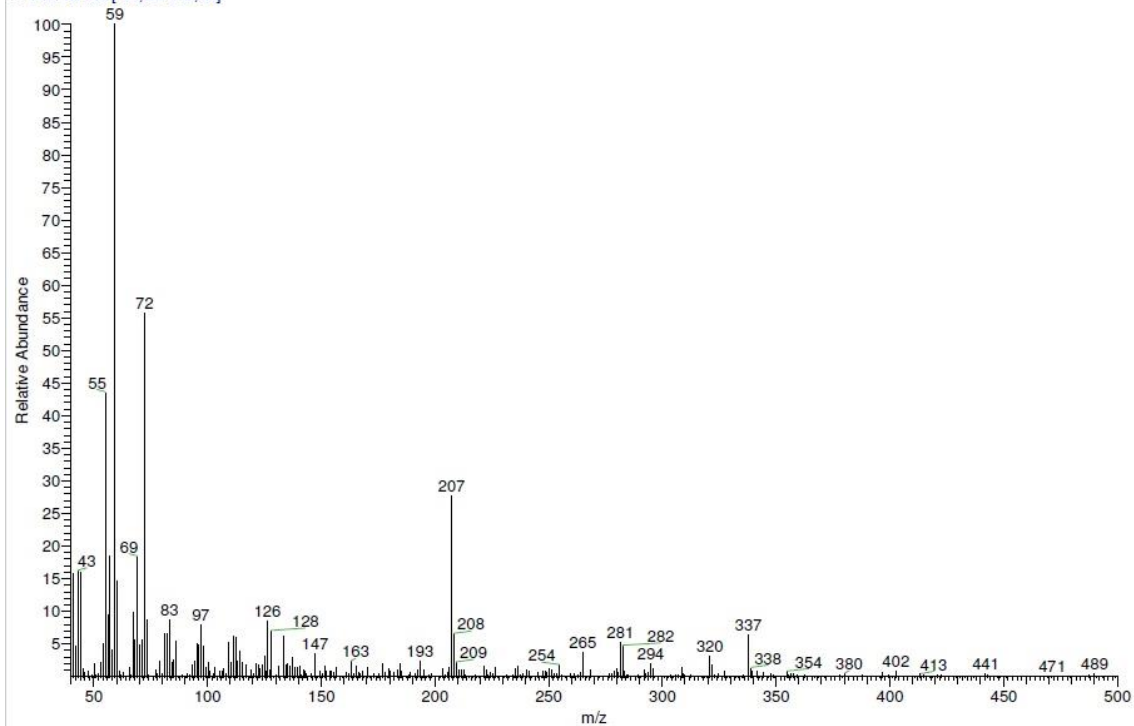


Figura 5.92 Espectro de massa por IE de Nitenina