



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
Centro de Ciências Exatas e da Natureza
Departamento de Química Fundamental
Programa de Pós-Graduação em Química

Tese de Doutorado

Síntese de Novos β -Fucosídeos contendo a Função Pirrolidin-2-il alquil como Aglicona

Maria Joselice e Silva

Recife-PE Brasil

Março / 2004



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA FUNDAMENTAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

Síntese de Novos β -Fucosídeos contendo a Função Pirrolidin-2-il alquil como Aglicona

Maria Joselice e Silva*

Dissertação apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em
Química da UFPE como parte
dos requisitos para a obtenção
do título de doutor em Química.

Orientador: Prof. Dr. Rajendra Mohan Srivastava

***Bolsista CNPq/CAPES-COFECUB**

**Recife-PE Brasil
Março / 2004**

Tese submetida ao Corpo Docente do Programa de Pós-Graduação em Química do Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco como parte dos requisitos necessários para a obtenção do Grau de Doutor em Química.

Aprovada:

R. M. Srivastava

Prof. Dr. Rajendra Mohan Srivastava
Departamento de Química Fundamental da UFPE
(Orientador)

Vitor Francisco Ferreira

Prof. Dr. Vitor Francisco Ferreira
Instituto de Química da Universidade Federal Fluminense

João Bosco P. da Silva

Prof. Dr. João Bosco Paraíso da Silva
Departamento de Química Fundamental da UFPE

José Gildo de Lima

Prof. Dr. José Gildo de Lima
Departamento de Farmácia da UFPE

Joseph Miller

Prof. Dr. Joseph Miller
Departamento de Química da UFPB

**“Síntese de Novos B-Fucosídeos Contendo a Função
Pirrolidin – 2 – il alquil como Aglicona”**

por

MARIA JOSELICE E SILVA

Departamento de Química Fundamental
Centro de Ciências Exatas e da Natureza
Universidade Federal de Pernambuco
Recife-PE-Brasil
16 de Março de 2004

À minha família

Agradecimentos

- Ao Prof. **Rajendra Mohan Srivastava** do Departamento de Química Fundamental-UFPE, orientador da tese.
- Ao Prof. **Louis Cottier** e ao Prof. **Denis Sinou**, supervisores do estágio de doutorado realizado no Laboratoire de Synthèse Asymétrique (SASYM) - C.P.E. Lyon - Université Claude Bernard Lyon 1, Villeurbanne, France.
- Ao Prof. **Bogdan Doboszewski** do Departamento de Química da UFRPE.
- À Profa. **Ivone Antonia de Souza** e à Profa. **Silene C. do Nascimento** do Departamento de Antibióticos da UFPE.
- Ao Prof. **Antonio José Alves** do Departamento de Ciências Farmacêuticas da UFPE.
- À coordenação do Curso de Pós-Graduação em Química do Departamento de Química Fundamental da UFPE, ao Coordenador do curso Prof. **Ricardo Longo** e ao secretário **Maurílio**.
- Aos professores do Curso de Pós-Graduação em Química do Departamento de Química Fundamental da UFPE, em especial aos professores **Benício B. Neto** e **Lothar Bieber**.
- Aos colegas e amigos do Curso de Pós-Graduação em Química do DQF, em especial a **Paula Tereza, Glória Vinhas, Wagner e Juliana, Alexandra Blumtritt, Idália, Fernando Hallwass, Ruth e Vivianni Marques**.
- Aos colegas do Laboratório de Química Orgânica do DQF: **Mary (Maria José), Ronaldo, João Rufino, Ladjane, Vera, Conceição, Adriana, Nathércia e Shalom**.
- Aos colegas e amigos do SASYM e LCOII, em especial a **Nathalie, Annie, Alexandra, Nicolas, Béatrice, Ghada, Fabienne, Robert, Mustapha, Cédric, Jerôme, Tahar, Ghadija, Bouchra e Marie-Constance**.
- Aos pesquisadores do SASYM e LCOII, em especial a Dr. **Paul Lhoste**, Dra. **Christelle Nguefack** e Dr. **Dominique Lafont**.
- Ao Dr. **Alain Thozet** e a Dra. **Monique Perrin** do Laboratoire de Cristallographie - Université Claude Bernard Lyon 1, Villeurbanne, France.
- À Central Analítica e seus técnicos, em especial a **Ricardo, Eliete e Juliana**.
- Ao **CNPq**, ao convênio **CAPES-COFECUB** e ao **CNRS-França**.
- A **Deus**, por tudo que Ele nos dá.

SUMÁRIO

Lista de abreviações.e símbolos.....	iii
Lista de figuras.....	iv
Lista de tabelas.....	vi
Resumo.....	viii
Abstract.....	ix
INTRODUÇÃO.....	01
OBJETIVOS.....	17
ESTRATÉGIAS DE SÍNTESE, RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	18
1 ANÁLISE RETROSSINTÉTICA.....	18
2 REAÇÕES PARA OBTENÇÃO DAS AGLICONAS.....	20
2.1 Reação para obtenção do <i>N</i> -(<i>p</i> -toluenossulfônico)-2-pirrolidinil propanol-2 75c e 75d via (<i>S</i>)- <i>N</i> -(<i>p</i> -toluenossulfônico)-2-pirrolidinil propeno-2 76 (Rota A).....	23
2.2 Reação para obtenção do <i>N</i> -(<i>p</i> -toluenossulfônico)-2-pirrolidinil propanol-2 75c e 75d via (<i>S</i>)- <i>N</i> -(<i>p</i> -toluenossulfônico)-2-(iodeto de metil magnésio) pirrolidina 85 (Rota B).....	24
2.3 Reação para obtenção do <i>N</i> -(<i>p</i> -toluenossulfônico)-2-pirrolidinil propanol-2 75 via <i>N</i> -(<i>p</i> -toluenossulfônico)-2-pirrolidinil propanona 78 (Rota C).....	30
2.3.1 Reação com metilsulfônildicarbânion.....	31
2.3.2 Reações com sal de lítio de 2-metil-1,3-ditiana.....	32
2.3.3 Reação para obtenção do <i>N</i> -(<i>p</i> -toluenossulfônico)-2-pirrolidinil propanol-2 75a-d via a obtenção de <i>N</i> -(<i>p</i> -toluenossulfônico)-2-pirrolidinil propanona 78 a partir de MeLi com (-)-(<i>S</i>)- <i>N</i> -(<i>p</i> -toluenossulfônico)-2-pirrolidinil acetonitrila 79	34
2.3.4 Reação para obtenção do <i>N</i> -(<i>p</i> -toluenossulfônico)-2-pirrolidinil propanol-2 75 via <i>N</i> -(<i>p</i> -toluenossulfônico)-2-pirrolidinil propanona 78 obtida a partir da descarboxilação alquilativa do derivado éster malonato 97	43

2.3.5 Reação para obtenção do $(-)(2S,2'S)$ e $(-)(2S,2'R)$ - <i>N</i> -(<i>p</i> -toluenossulfônico)-2-pirrolidinil propanol-2 75c e 75d via $(-)(S)$ - <i>N</i> -(<i>p</i> -toluenossulfônico)-2-pirrolidinil propanona 78a obtida a partir do éster 81a com complexo de Tebbe.....	46
2.4 Reações para obtenção do $(-)(2S,2'S)$ - <i>N</i> -(<i>p</i> -toluenossulfônico)-2-pirrolidinil propanol-2 75c pelo método de redução com fermento biológico.....	57
2.5 Reação para obtenção de $(-)(S)$ - <i>N</i> -(<i>p</i> -toluenossulfônico)-2-pirrolidinil propanol-1 110	59
2.6 Reações para desproteção do grupo <i>N</i> -(<i>p</i> -toluenossulfônico) a amina livre.....	62
2.7 Reações a partir de carbamatos.....	64
2.8 Determinação da barreira rotacional do composto $(-)(S)$ - <i>N</i> -metiloxicarbonil L-prolina 119	68
3 REAÇÕES DE <i>O</i>-GLICOSIDAÇÃO.....	74
3.1 Reações para obtenção dos tricloroacetoimidatos.....	78
3.2 Reações para obtenção dos β -fucosídeos não naturais.....	83
ATIVIDADE ANTITUMORAL.....	87
1 Atividade Cítotóxica.....	89
2 Teste de efeitos gerais.....	90
3 Atividade antitumoral <i>in vivo</i>	92
CONCLUSÕES.....	95
PERSPECTIVAS.....	96
PARTE EXPERIMENTAL.....	98
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	128
ANEXO 1: Espectros.....	135

LISTA DE ABREVIACÕES E SÍMBOLOS

Ac	Acetil
AcOH	Ácido acético
AcOEt	Acetato de etila
Ar	Aril
Bn	Benzil
Bu	Butil
Bz	Benzoil
Cbz	Benziloxicarbonil
Δ	Calor, refluxo
λ	Comprimento de onda
CCF	Cromatografia em camada fina
CDCl ₃	Clorofórmio deuterado
CI ₅₀	Concentração inibitória de 50%
δ	Deslocamento químico
DBU	1,8-Diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno
DMSO	Dimetilsulfóxido
DME	1,2-Dimetoxietano
DMF	N,N-Dimetilformamida
ee	Excesso enantiomérico
Gal	Galactose
Gli	Glicose
HMPA	Hexametilfosforamida
Ppm	Partes por milhão
Py	Piridina
R	Rendimento
R _f	Fator de retardamento em relação à frente do solvente
t.a.	Temperatura ambiente
THF	Tetraidrofurano
TMSOTf	Trifluormetanossulfonato de trimetilsílio
t.n.	Toda a noite
Ts	Tosil

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Deslocamentos químicos (δ) em ppm para os hidrogênios e carbonos e as fragmentações de massas do composto 27	7
Figura 2. Diagrama ORTEP para o composto (-)-(S)- <i>N</i> -(<i>p</i> -toluenossulfônico)-2-(iodometil) pirrolidina 77	25
Figura 3. Arranjo das moléculas na célula unitária para o composto (-)-(S)- <i>N</i> -(<i>p</i> -toluenossulfônico)-2-(iodometil) pirrolidina 77	26
Figura 4. Diagrama ORTEP para o composto (2 <i>R</i> ,2'S)- <i>N</i> -(<i>p</i> -toluenossulfônico)-2-pirrolidinil propanol-2 75b	37
Figura 5. Estrutura de raios X para (2 <i>R</i> ,2'S)- <i>N</i> -(<i>p</i> -toluenossulfônico)-2-pirrolidinil propanol-2 75b mostrando a formação de ponte de hidrogênio intramolecular.....	37
Figura 6. Estrutura de raios X para os compostos (2 <i>R</i> ,2'R)- e (2 <i>S</i> ,2'S)- <i>N</i> -(<i>p</i> -toluenossulfônico)-2-pirrolidinil propanol-2 75a,c	38
Figura 7. Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 a 300 MHz de <i>N</i> -(<i>p</i> -toluenossulfônico)-2-pirrolidinil propanona 78a,b	48
Figura 8. Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 a 300 MHz de <i>N</i> -(<i>p</i> -toluenossulfônico)-2-pirrolidinil propanona 78a,b com $\text{Eu}(\text{hfc})_3$	49
Figura 9. Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 a 300 MHz de (-)-(S)- <i>N</i> -(<i>p</i> -toluenossulfônico)-2-pirrolidinil propanona 78a	50
Figura 10. Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 a 300 MHz de (-)-(S)- <i>N</i> -(<i>p</i> -toluenossulfônico)-2-pirrolidinil propanona 78a com $\text{Eu}(\text{hfc})_3$	51

Figura 11. Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 a 300 MHz de <i>N</i> -(<i>p</i> -toluenossulfonil)-2-pirrolidinil propanol-2 75b,d com $\text{Eu}(\text{hfc})_3$	52
Figura 12. Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 a 300 MHz de (-)-(2 <i>S,2'R</i>)- <i>N</i> -(<i>p</i> -toluenossulfonil)-2-pirrolidinil propanol-2 75d com $\text{Eu}(\text{hfc})_3$	53
Figura 13. Estrutura de raios X do composto (-)-(S)- <i>N</i> -(<i>p</i> -toluenossulfonil) -2-pirrolidinil propanona 78a	54
Figura 14. Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 a 500MHz de (-)-(S)- <i>N</i> - (<i>p</i> -toluenossulfonil)-2-pirrolidinil propanol-1 110 com $\text{Eu}(\text{hfc})_3$	60
Figura 15. Espectros de RMN ^1H a 300 MHz para o composto 119 em C_6D_6 a 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 e 50 °C. $\nu_A = 3,45$ ppm e $\nu_B = 3,42$ ppm.....	70
Figura 16. Espectros de RMN ^1H a 300 MHz para o composto 119 em CDCl_3 a 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 e 50 °C. $\nu_A = 3,69$ ppm e $\nu_B = 3,65$ ppm.....	71
Figura 17. Conformações calculadas pelo método <i>ab-initio</i> a nível Hartree-Fock 6-31G para o composto (-)-(S)- <i>N</i> -metiloxicarbonil L-prolina 119	73
Figura 18. Camundongos albinos Swiss (<i>Mus musculos</i>) procedente do biotério do Departamento de Antibióticos (UFPE).....	90
Figura 19. Extirpação da massa tumoral dos camundongos tratados e controle.....	92
Figura 20. Inibição do crescimento tumoral do carcinoma de Ehrlich por tratamento com o composto 87	93
Figura 21. Inibição do crescimento tumoral do Sarcoma 180 por tratamento com o composto 87	93

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Dados cristalográficos para o composto (-)-(S)- <i>N</i> -(<i>p</i> -toluenossulfonil)-2-(iodometil) pirrolidina 77	26
Tabela 2. Ângulos das ligações [°] para o composto (-)-(S)- <i>N</i> -(<i>p</i> -toluenossulfonil)-2-(iodometil) pirrolidina 77	27
Tabela 3. Comprimento das ligações [Å] para o composto (-)-(S)- <i>N</i> -(<i>p</i> -toluenossulfonil)-2-(iodometil) pirrolidina 77	28
Tabela 4. Ângulos de torção [°] para o composto (-)-(S)- <i>N</i> -(<i>p</i> -toluenossulfonil)-2-(iodometil) pirrolidina 77	28
Tabela 5. Dados cristalográficos para o composto (<i>2R,2'S</i>)- <i>N</i> -(<i>p</i> -toluenossulfonil)-2-pirrolidinil propanol-2 75b	39
Tabela 6. Ângulos das ligações [°] para o composto (<i>2R,2'S</i>)- <i>N</i> -(<i>p</i> -toluenossulfonil)-2-pirrolidinil propanol-2 75b	39
Tabela 7. Comprimento das ligações [Å] para o composto (<i>2R,2'S</i>)- <i>N</i> -(<i>p</i> -toluenossulfonil)-2-pirrolidinil propanol-2 75b	40
Tabela 8. Ângulos de torção [°] para o composto (<i>2R,2'S</i>)- <i>N</i> -(<i>p</i> -toluenossulfonil)-2-pirrolidinil propanol-2 75b	40
Tabela 9. Dados cristalográficos para o composto (<i>2R,2'R</i>)- e (<i>2S,2'S</i>)- <i>N</i> -(<i>p</i> -toluenossulfonil)-2-pirrolidinil propanol-2 75a,c	41
Tabela 10. Ângulos das ligações [°] para o composto (<i>2R,2'R</i>)- e (<i>2S,2'S</i>)- <i>N</i> -(<i>p</i> -toluenossulfonil)-2-pirrolidinil propanol-2 75a,c	41

Tabela 11. Comprimento das ligações [Å] para o composto (2 <i>R</i> ,2' <i>R</i>)- e (2 <i>S</i> ,2' <i>S</i>)- <i>N</i> -(<i>p</i> -toluenossulfonil)-2-pirrolidinil propanol-2 75a,c	42
Tabela 12. Ângulos de torção [°] para o composto (2 <i>R</i> ,2' <i>R</i>)- e (2 <i>S</i> ,2' <i>S</i>)- <i>N</i> -(<i>p</i> -toluenossulfonil)-2-pirrolidinil propanol-2 75a,c	42
Tabela 13. Dados cristalográficos para o composto (-)-(S)- <i>N</i> -(<i>p</i> -toluenossulfonil)-2-pirrolidinil propanona 78a	54
Tabela 14. Ângulos das ligações [°] para o composto (-)-(S)- <i>N</i> -(<i>p</i> -toluenossulfonil)-2-pirrolidinil propanona 78a	55
Tabela 15. Comprimento das ligações [Å] para o composto (-)-(S)- <i>N</i> -(<i>p</i> -toluenossulfonil)-2-pirrolidinil propanona 78a	56
Tabela 16. Ângulos de torção [°] para o composto (-)-(S)- <i>N</i> -(<i>p</i> -toluenossulfonil)-2-pirrolidinil propanona 78a	56
Tabela 17. Condições reacionais testadas para a desproteção do grupo <i>N</i> -(<i>p</i> -toluenossulfonil) a amina livre.....	62
Tabela 18. Energias livres relativas (ΔG) em kcal/mol para as conformações do composto (-)-(S)- <i>N</i> -metiloxicarbonil L-prolina 119	72
Tabela 19. Condições reacionais testadas para a reação de <i>O</i> -glicosidação entre os compostos 133 e 134	79
Tabela 20. Percentual de inibição do crescimento celular sobre as células tumorais KB (Carcinoma epidermóide de boca), NCI-H ₂₉₂ (Carcinoma muco epidermóide de pulmão) e HEp-2 (Carcinoma de laringe) dos compostos 74b , 74d e 87	89
Tabela 21. Efeitos gerais observados nos camundongos albinos Swiss machos durante 48h após administração de 200 mg/kg do composto 87	91

RESUMO

Uma via de obtenção para o produto de origem natural 1-metil-2-(1-metil-2-pirrolidinil)etyl 6-desoxi-3-*O*-[(Z)-2-metil-2-butenoil]- α -galactopiranosídeo **27** foi investigada por meio da síntese de dois novos β -fucosídeos **74b** e **74d**. Estes compostos foram obtidos a partir da condensação dos álcoois (*2R,2'S*)-*N*-(*p*-toluenossulfônico)-2-pirrolidinil propanol-2 **75b** e (*2S,2'R*)-*N*-(*p*-toluenossulfônico)-2-pirrolidinil propanol-2 **75d** com 1-tricloroacetoimidato 2,3,4-tri-*O*-acetil- α -L-fucopiranosídeo **140**. Os β -amino álcoois **75a-d** foram sintetizados a partir do aminoácido L-prolina **39** como diastereoisômeros racêmicos (**75a,c** e **75b,d**) e como compostos enantiomericamente puros (**75c** e **75d**). O composto (-)-(S,S)-1,2-bi[*N*-(*p*-toluenossulfônico)-2-pirrolidinil] etano **87** apresentou importante atividade citotóxica *in vitro*, frente às células tumorais humanas KB (Carcinoma epidermóide de boca) e HEp-2 (Carcinoma de laringe) com $CI_{50} < 1,25 \mu\text{g/mL}$. Nos testes para avaliação da atividade antitumoral *in vivo*, este composto inibiu 54% e 65% do crescimento tumoral do Sarcoma 180 e do Carcinoma de Ehrlich, respectivamente, na concentração de 20 mg/kg de peso do animal.

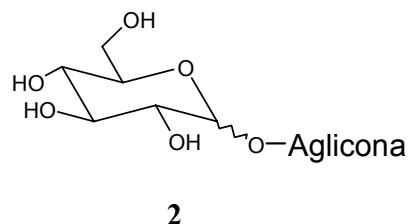
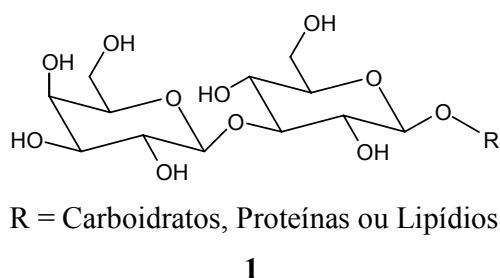
ABSTRACT

Two new β -fucoside derivatives **74b** and **74d** were prepared from the alcohols $(2R,2'S)$ -*N*-(*p*-toluenesulfonyl)-2-pyrrolidinyl-propanol-2 **75b** and $(2S,2'R)$ -*N*-(*p*-toluenesulfonyl)-2-pyrrolidinyl-propanol-2 **75d** and *O*-(2,3,4-tri-*O*-acetyl- α -L-fucopyranosyl)trichloroacetimidate **140** with a view to find an appropriate route for the synthesis of the natural compound 1-methyl-2-(1-methyl-2-pyrrolidinyl)ethyl-6-deoxy-3-*O*-[(*Z*)-2-methyl-2-butenoyl]- α -galactopyranoside **27**. The β -amino alcohols **75a-d** were synthesized as racemic mixtures (**75a,c** and **75b,d**) and also in enantiomerically pure forms (**75c** and **75d**) starting from L-proline **39**. The compound (-)-(S,S)-1,2-bis[*N*-(*p*-toluenesulfonyl)-2-pyrrolidinyl]ethane **87** presented cytotoxic activity *in vitro* against human tumor cells KB (mouth Carcinoma) and HEp-2 (larynx Carcinoma) with $CI_{50} < 1.25 \mu\text{g/mL}$. Antitumoral activity assays *in vivo* for this compound showed an inhibition of growth of 54% and 65% in Sarcoma 180 and Ehrlich Carcinoma, respectively, at a dose of 20 mg/kg of the animal weight.

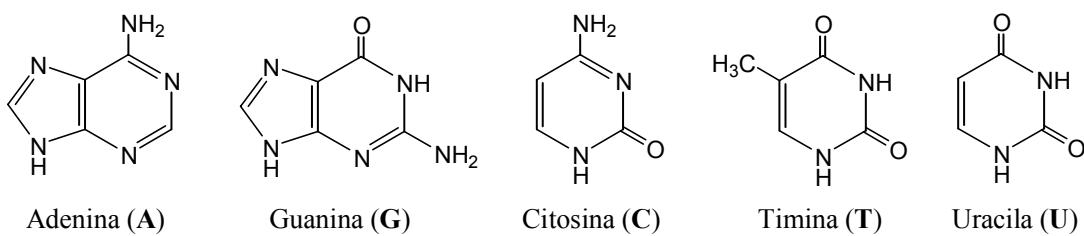
INTRODUÇÃO

Dentre as áreas de estudo da síntese orgânica, a química de carboidratos, a química de compostos heterocíclicos e a química de compostos quirais têm um grande interesse por parte dos pesquisadores por freqüentemente possibilitarem a obtenção de compostos biologicamente ativos.

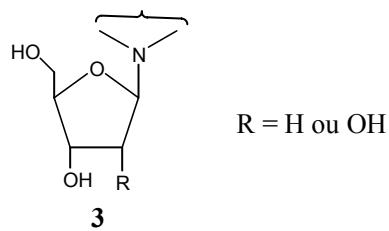
A maioria dos carboidratos encontrada na natureza existe como polissacarídeos, glicoconjugados (glicoproteínas ou glicolipídios) **1** ou glicosídeos **2** onde as unidades de carboidratos estão ligadas entre si ou com proteínas, lipídios ou agliconas, respectivamente, via a ligação *O*-glicosídica.



Compostos glicoeterocíclicos que não sejam nucleosídeos **3** ou seus análogos estruturais, têm sido relativamente menos estudados, mas atualmente vêm despertando o interesse de muitos pesquisadores para estudos químicos e biológicos.



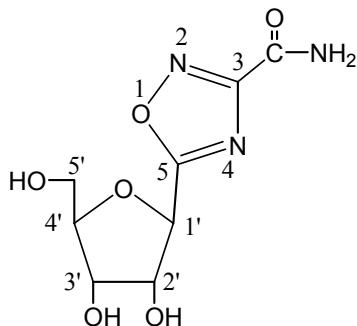
Bases heterocíclicas (A, G, C, T ou U)



Entende-se por compostos glicoeterocíclicos, os compostos que apresentam uma molécula de carboidrato diretamente ligado a um heterocíclico ou a um substituinte que contenha um heterocíclico na sua estrutura.

Dentre os trabalhos existentes, destacamos alguns onde estudos para avaliação da atividade biológica foram realizados.

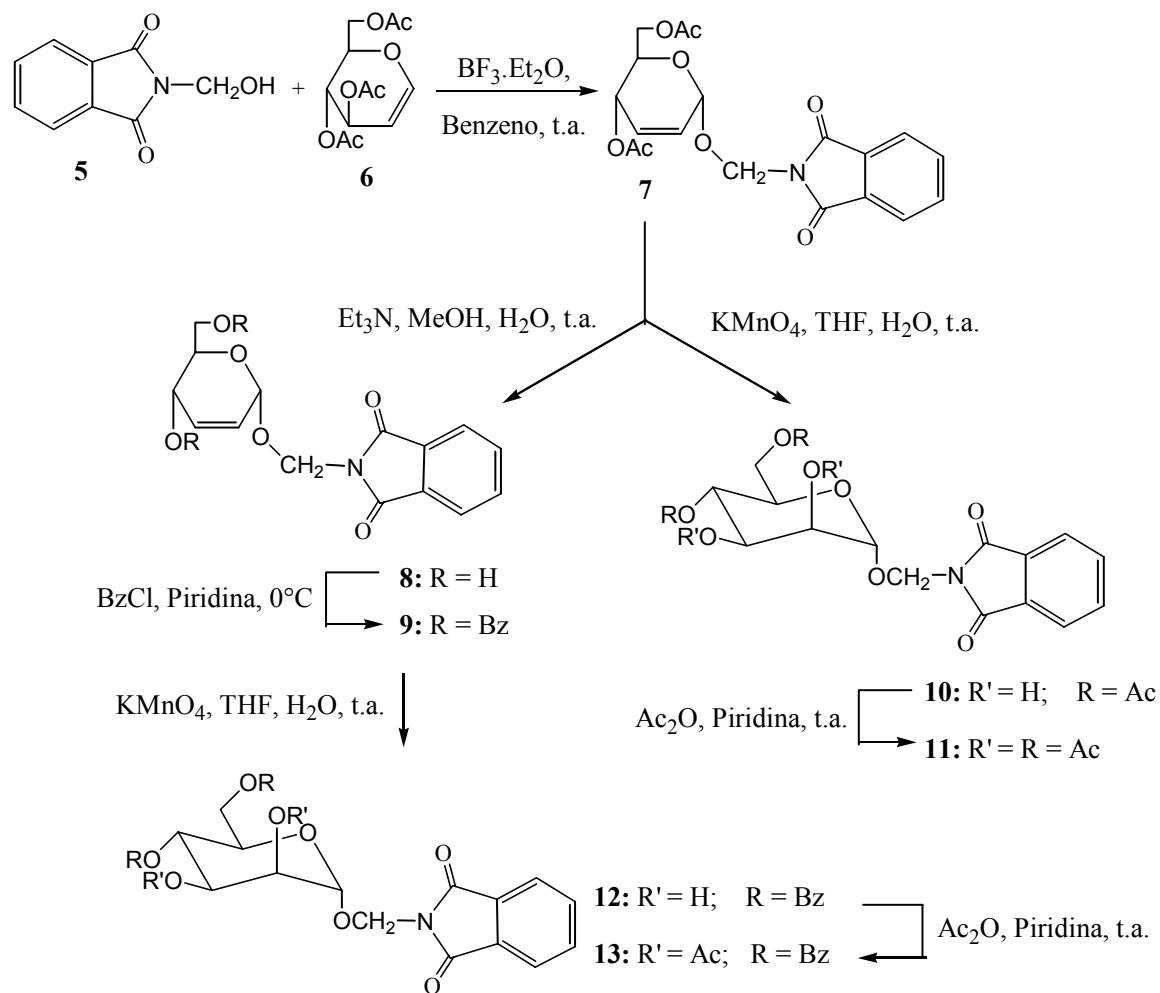
A literatura mostra alguns trabalhos que contêm o anel 1,2,4-oxadiazol ligado a uma molécula de carboidrato formando compostos glicoeterocíclicos. Estes compostos apresentam potencial para atividades anticancerígenas e antivirais¹⁻⁵ e um exemplo é o composto **4**, 5-(β -D-ribofuranosil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida, que apresenta a posição 5 do anel 1,2,4-oxadiazol ligada ao carbono C-1 da ribofuranose¹.



4

Este composto foi sintetizado por Hennen e Robins¹, em 1985, e os testes de atividade biológica mostraram que **4** apresentou 46% de inibição do crescimento celular da leucemia L1210 e 43% de inibição da leucemia P388 a uma concentração de 1×10^{-4} M em cultura de células. O composto **4** apresentou também um VR (*Virus Rating*) de 0,38 e 0,51 contra Vaccinia e HSV-2 (Vírus herpes simples do tipo 2), respectivamente, com baixos níveis de toxicidade celular.

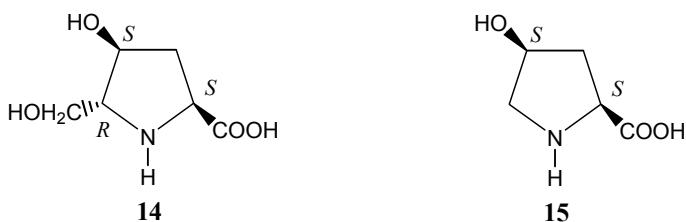
No nosso laboratório, foram sintetizados compostos glicoeterocíclicos onde a reação de *N*-hidroximetilftalimida **5** com tri-*O*-acetil-D-glucal **6** deu origem aos α -glicosídeos **7-13** anumericamente puros⁶ (Esquema 1).



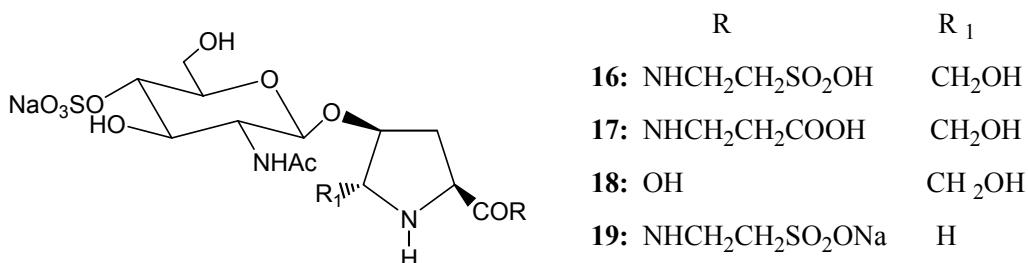
Esquema 1

Os compostos **7**, **9** e **11-13** foram submetidos a testes para a avaliação da atividade hipolipidêmica em ratos⁶. O composto **7** apresentou redução de 21% e 25% nos níveis de colesterol total e triglicerídeos no plasma após 16 dias de tratamento a uma concentração de 20 mg/kg/dia. O composto **11** reduziu 17% e 18% nos níveis de colesterol e triglicerídeos respectivamente. Os compostos **9**, **12** e **13** não reduziram os níveis de colesterol, mas apresentaram redução nos níveis de triglicerídeos (21%, 23% e 27% respectivamente) a uma concentração de 10 mg/kg/dia.

Um outro exemplo de glicoeterocíclicos, é uma série de compostos do tipo glicopeptídeos contendo como aglicona uma unidade de bulgecinina **14**, isto é, a (2S,4S,5R)-4-hidroxi-5-hidroximetilprolina, derivada da (4S)-hidroxi-L-prolina **15**, que têm sido isolados do caldo de culturas de *Pseudomonas acidophila* e *Pseudomonas mesoacidophila*^{7,8}.



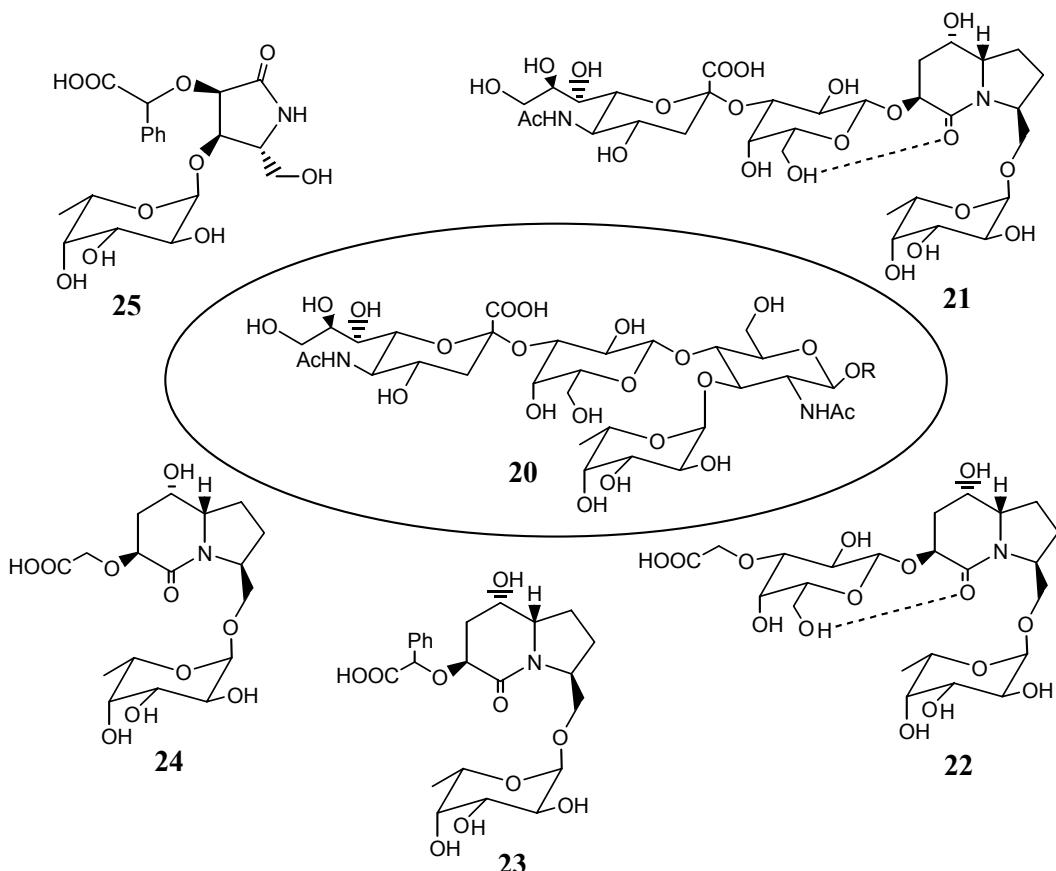
Estes produtos naturais são chamados de bulgecinas A (**16**), B (**17**) e C (**18**).



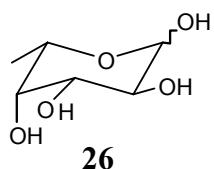
A síntese destes compostos naturais a partir de (4S)-hidroxi-L-prolina **15** tem sido investigada. O análogo não-natural deidroximetilbulgecina A **19** foi sintetizado a fim de estabelecer uma rota sintética para obtenção de bulgecinas e elucidar a relação estrutura química-atividade antibacteriana desta classe de glicopeptídeos⁹. A bulgecina C **18** foi sintetizada em 18 etapas reacionais¹⁰.

Estes compostos não apresentam atividade antimicrobiana, mas são potenciadores da atividade de antibióticos β -lactâmicos, isto é, a associação destas substâncias com estes antibióticos causam uma alteração morfológica na parede celular de bactérias Gram-negativas que, em geral, são resistentes aos antibióticos β -lactâmicos. Esta alteração aumenta a sensibilidade do microorganismo ao antibiótico. Como resultado, a ação bactericida ocorre com concentrações menores dos antibióticos β -lactâmicos⁷.

Um outro trabalho interessante envolvendo carboidratos e heterocíclicos foi a substituição das unidades de GlcNAc ou do dissacarídeo D-gal-GlcNAc ou do sialil-D-gal-GlcNAc por compostos heterocíclicos na molécula de sialil-Lewis^x (sLe^x) **20** com o objetivo de obter-se análogos estruturais mais simples capazes de mimetizar a ação deste composto no processo de adesão celular¹¹.

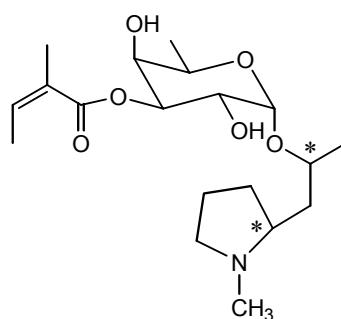


Estes compostos **20-25** contêm uma unidade de L-fucose **26** na sua estrutura.



Os compostos **21**, **22** e **24** foram testados em ensaios para verificar sua afinidade de ligação com as moléculas adesivas selectina E e P. Estes compostos não mostraram nenhuma afinidade pela selectina E, mas apresentaram afinidade pela selectina P em escala μM , enquanto o sLe^x **20** é ativo em escala mM¹¹.

Em 1994, um novo alcaloide pirrolidínico, 1-metil-2-(1-metil-2-pirrolidinil) etil 6-desoxi-3-*O*-[(Z)-2-metil-2-butenoil]- α -galactopiranósideo **27**, foi isolado do extrato etanólico das folhas de *Schizanthus integrifolius* Phil (família Solanaceae) por meio de coluna cromatográfica¹². O gênero *Schizanthus* (família Solanaceae) compreende cerca de 27 espécies e são todas nativas do Chile¹³. Vários alcaloides têm sido isolados das espécies de *Schizanthus*¹⁴, mas até o momento o composto **27** foi o único que apresentou uma unidade de carboidrato na sua estrutura.

**27**

Então, foi obtida uma substância amorfia com $[\alpha]_D^{20} = +14,2$ ($c = 1,03$, etanol). Sua estrutura foi determinada por meio dos espectros de RMN uni- e bidimensionais e pela espectrometria de massas de alta resolução.

Os dados de ressonância magnética nuclear de ^1H (500MHz) e de ^{13}C (125MHz) foram obtidos com 6mg de amostra em CDCl_3 . A avaliação foi feita baseando-se em espectroscopia de correlação (COSY ^1H - ^1H e COSY ^1H - ^{13}C), “espectroscopia heteronuclear de correlação por múltiplas ligações” (HMBC) e espectroscopia de efeito Overhauser nuclear (nOe) diferencial.

A espectrometria de massas de alta resolução determinou o peso molecular e a composição elementar de **27** (observado: 371,2316; calculado: 371,2308) que corresponde a fórmula molecular $\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{NO}_6$. Um fragmento com $m/z = 84$ corresponde ao íon *N*-metil-deidropirrolidínio ($\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}^+$) e o outro com $m/z = 83$ a (Z)-2-metil-2-butenoil ($\text{C}_5\text{H}_7\text{O}^+$). Os deslocamentos químicos (δ) em ppm (partes por milhão) dos H e C e as fragmentações adicionais de **27** são mostradas na figura 1.

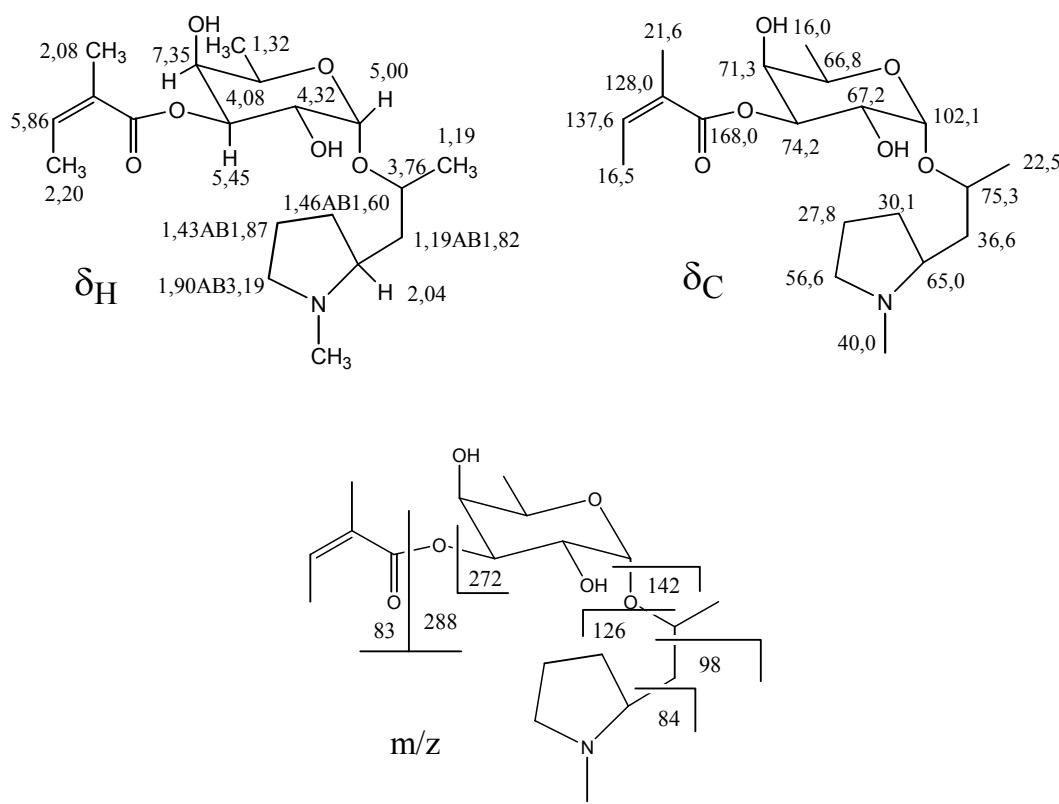
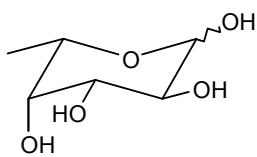
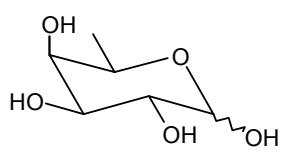


Figura 1. Deslocamentos químicos (δ) em ppm para os hidrogênios e carbonos e as fragmentações de massas do composto **27**.

Todavia, não foi possível saber se a unidade de carboidrato fucose apresenta configuração L ou D e quais são as configurações da aglicona devido à escassez do material disponível, pois foi obtido apenas 6mg deste composto. Observando-se a estrutura do composto **27**, pode-se observar que existem dois centros assimétricos na parte da aglicona que significam quatro estereoisômeros se o açúcar apresentar configuração L (L-fucose **26**) e mais quatro se o monossacarídeo for de configuração D (D-fucose **28**).

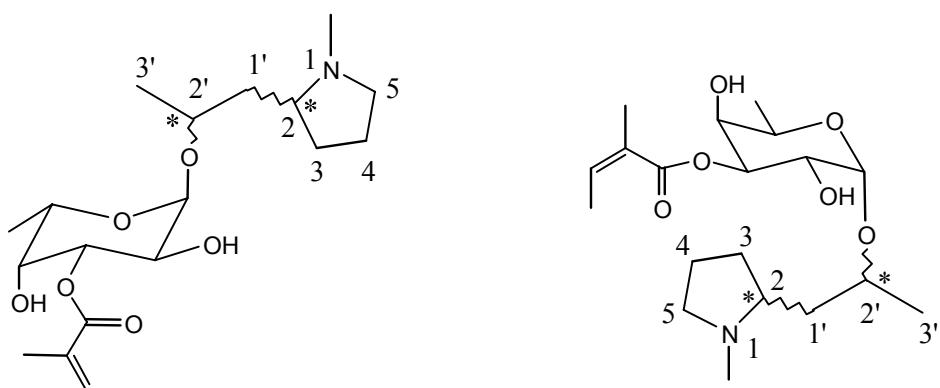


26: L-Fucose



28: D-Fucose

Então, existem oito estereoisômeros e o que foi isolado deve ser um deles.



27a: (2R,2'R)- α -L-Fucose

27b: (2R, 2'S)- α -L-Fucose

27c: (2S, 2'S)- α -L-Fucose

27d: (2S, 2'R)- α -L-Fucose

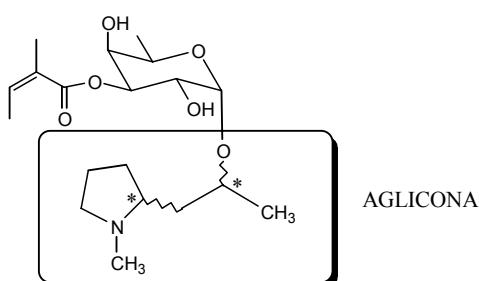
27e: (2R, 2'R)- α -D-Fucose

27f: (2R, 2'S)- α -D-Fucose

27g: (2S, 2'S)- α -D-Fucose

27h: (2S, 2'R)- α -D-Fucose

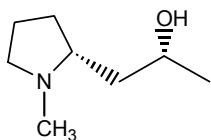
O composto **27** é um alcalóide do tipo higrolínico, pois a parte da aglicona pode ser de origem de uma das quatro higrolinas, ou seja, de um dos quatro aminoálcoois 2-(2-hidroxipropil)-1-metilpirrolidina **29a-d**.



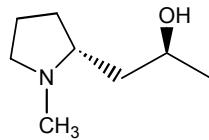
27

A higrolina apresenta, como já mencionado, dois centros assimétricos, fornecendo assim quatro estereoisômeros. Entre estes quatro estereoisômeros, três deles **29a**, **29b** e **29c** são alcalóides de origem natural conhecidos como higrolina (**29a** e **29c**) e pseudo-higrolina (**29b**) isolados das plantas *Erythroxylon coca*¹⁵⁻¹⁷, *Carallia brachiata*¹⁸ e *Schizanthus*

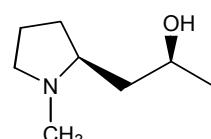
*hookeri*¹³ respectivamente. Até o momento, a pseudo-higrolina **29d** ainda não foi isolada de fonte natural.



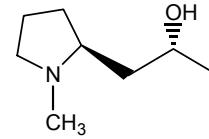
29a: (+)-Higrolina¹⁹
 $[\alpha]_D^{25} = +49,64$ (*c* 1,28, EtOH)



29b: (+)-Pseudo-higrolina¹⁹
 $[\alpha]_D^{25} = +95,39$ (*c* 0,94, EtOH)

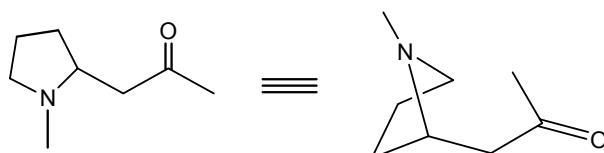


29c: (-)-Higrolina¹⁹
 $[\alpha]_D^{25} = -53,05$ (*c* 1,025, EtOH)

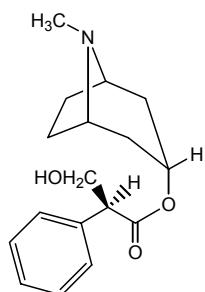


29d: (-)-Pseudo-higrolina¹⁹
 $[\alpha]_D^{25} = -96,96$ (*c* 1,005, EtOH)

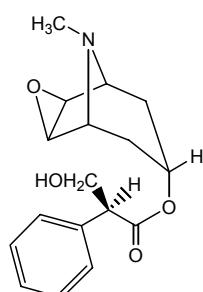
Um outro alcalóide pirrolidínico de origem natural bastante conhecido é a higrina **30**^{20,21}. Este alcalóide tem sido utilizado como intermediário para estudos da biossíntese de alcalóides do tipo tropano como (-)-hiosciamina **31**, (-)-escopolamina **32** e (-)-cocaina **33**^{22,23}. O fármaco **32** é um importante antagonista muscarínico utilizado na terapêutica como antiespasmódico.



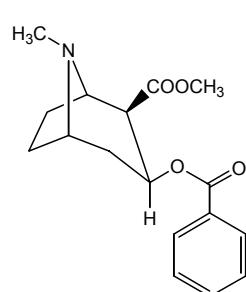
30: Higrina



31: (-)-Hiosciamina



32: (-)-Escopolamina

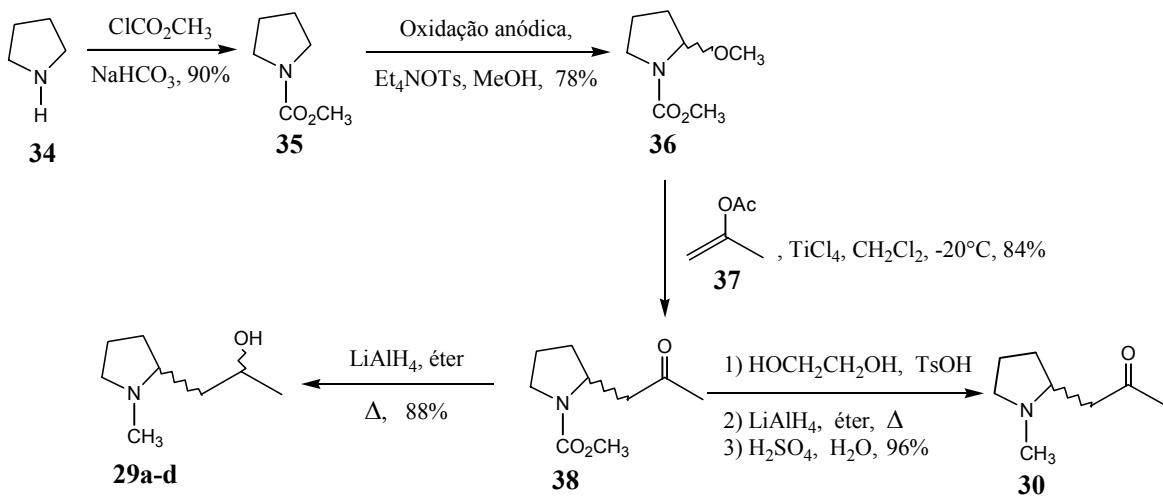


33: (-)-Cocaina

A síntese dos quatro estereoisômeros do composto **29** e da higrina **30** já foram descritas na literatura e entre elas podemos destacar as sínteses mostradas a seguir nos esquemas 2 a 10^{19,24-30}.

As higrolinas racêmicas foram sintetizadas por Shono *et al*²⁴⁻²⁶. Inicialmente, em 1981, eles sintetizaram as higrolinas **29a** e **29c** e as pseudo-higrolinas **29b** e **29d** em quatro etapas de reação com rendimento global de 52%, sendo a proporção de higrolinas para pseudo-higrolinas de 1:1,3²⁴. E, sintetizaram também a higrina racêmica em seis etapas reacionais com 56% de rendimento global (Esquema 2).

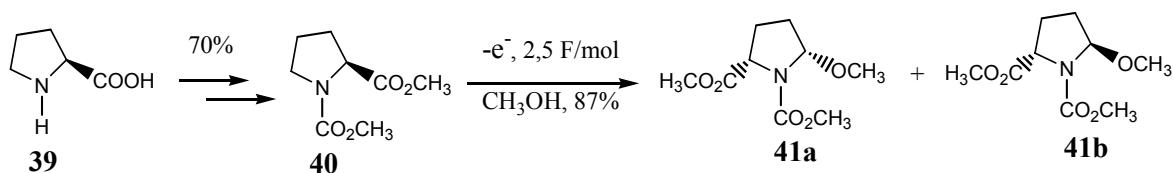
Foi utilizado um método que envolveu a oxidação anódica da uretana **35** obtida a partir da pirrolidina **34** e subsequente formação da ligação C-C a partir da uretana α -metoxilada **36** por reação catalisada por ácido de Lewis tendo como nucleófilo uma olefina rica em elétrons, o acetato de isopropenila **37**, como mostrado no esquema 2. Neste trabalho, eles não relatam qualquer informação sobre a pureza óptica dos produtos finais obtidos por este método, o que sugere que foi obtida uma mistura racêmica tanto para a higrolina (**29a** e **29c**) como para a pseudo-higrolina (**29b** e **29d**).



Esquema 2

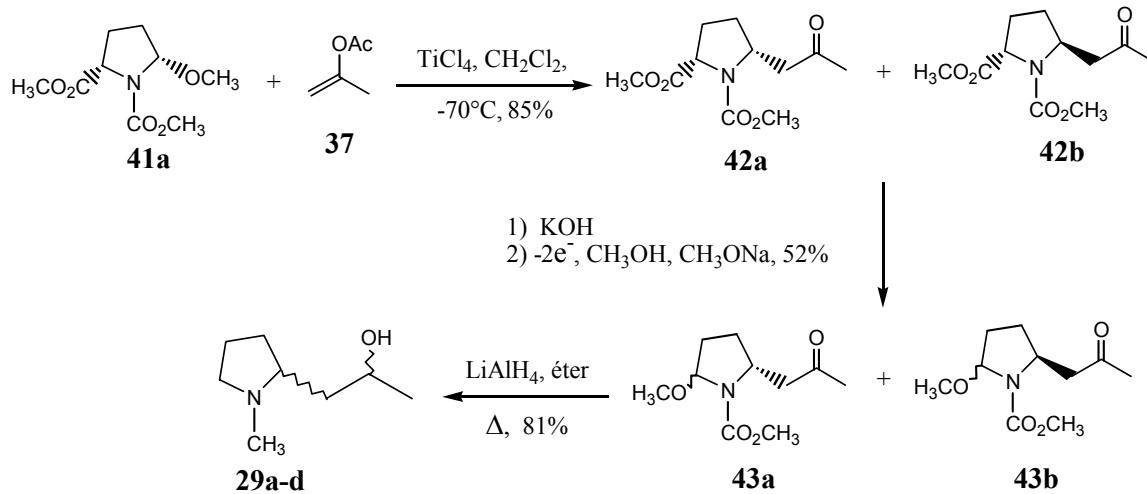
Em 1986, Shono *et al.*^{25,26} mostraram uma outra rota de síntese tendo como etapa principal também a oxidação anódica em tentativas de obter a higrolina **29a** opticamente ativa, mas obtiveram a mistura dos quatro estereoisômeros **29a-d** em 7 etapas de reação com rendimento global de 22% a partir da L-prolina **39** (Esquemas 3 e 4).

Inicialmente, estes autores sintetizaram os compostos **41a** e **41b** que foram obtidos numa proporção de 1:1 e separados por meio de coluna cromatográfica²⁵ (Esquema 3).



Esquema 3

Tratando-se o composto **41a** com acetato de isopropenila **37** e $TiCl_4$ obteve-se uma mistura de **42a** e **42b** numa razão de 7:3. A mistura de **42a-b** foi transformada na mistura de **43a-b** que finalmente foi reduzida com $LiAlH_4$ fornecendo as higrolinas e pseudo-higrolinas **29a-d**²⁶ (Esquema 4).

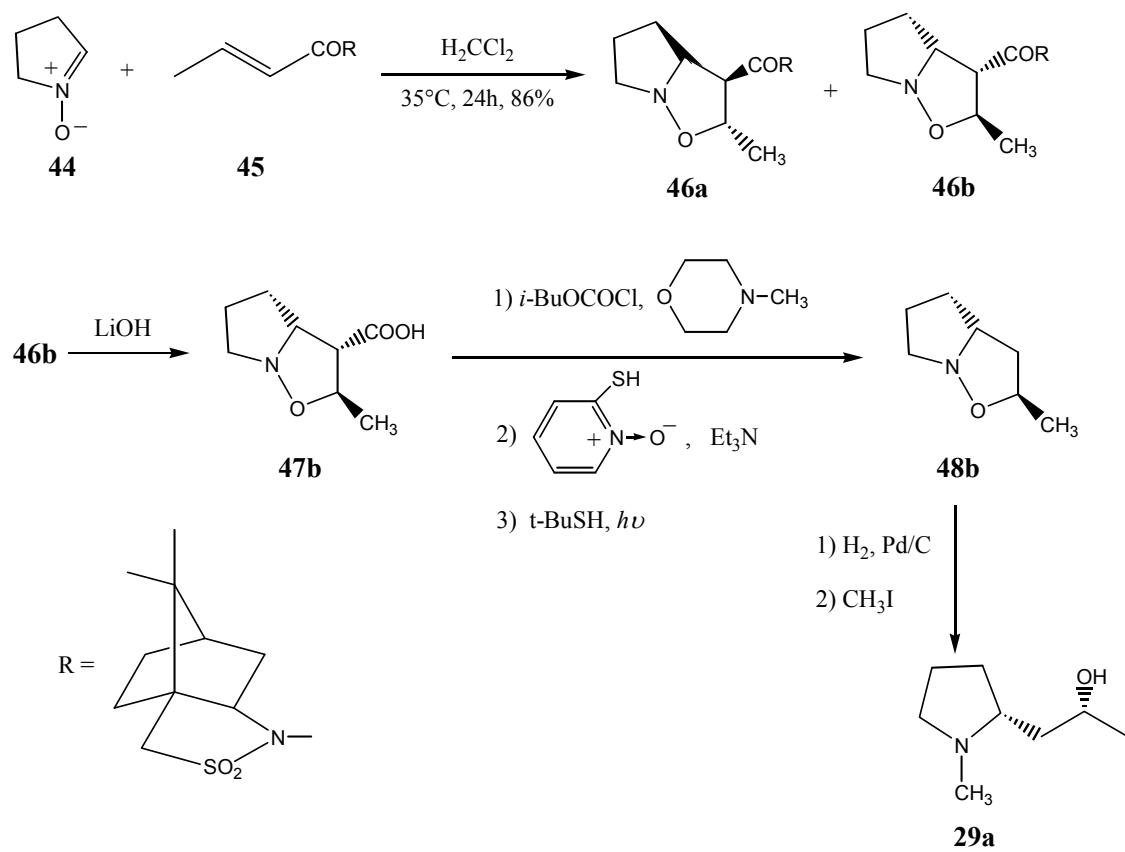


Esquema 4

As higrolinas foram separadas das pseudo-higrolinas por cromatografia em coluna de alumina em uma razão de 2:3. A rotação óptica da mistura de higrolinas foi $[\alpha]^{21}_D = +21,32$, dando uma pureza óptica de 42,6%, o que indica que a razão de **29a** para **29c** foi de 71:29. Em suma, este método apresentou uma pureza óptica moderada para a síntese da (+)-higrolina **29a**.

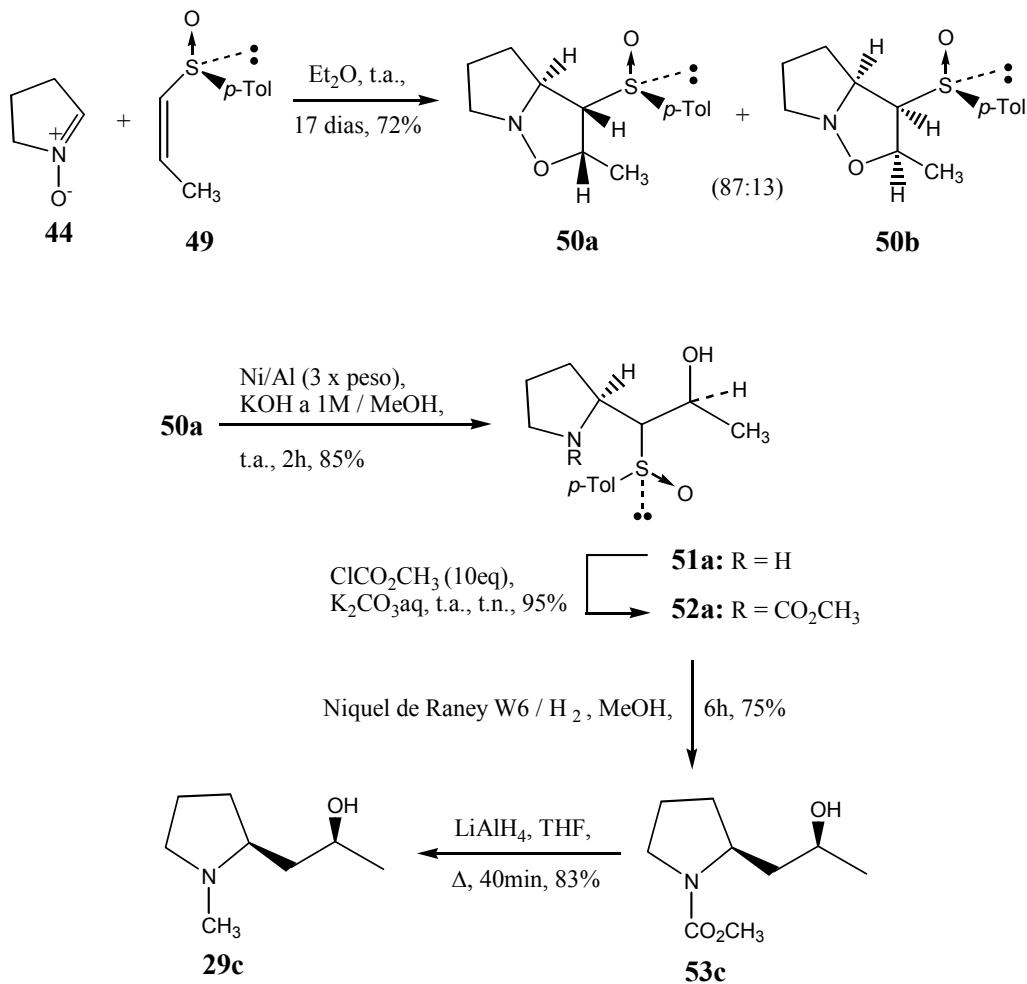
Duas sínteses assimétricas baseadas em cicloadições [1,3]-dipolar foram desenvolvidas e a (+)-higrolina **29a** e a (-)-higrolina **29c** foram obtidas enantiomericamente puras.

Então, em 1993, Murahashi *et al.* sintetizaram a (+)-higrolina **29a** utilizando reação de cicloadição assimétrica 1,3-dipolar de nitronas cíclicas com auxiliares quirais contendo derivados do ácido crotônico **45**²⁷ conforme esquema 5.



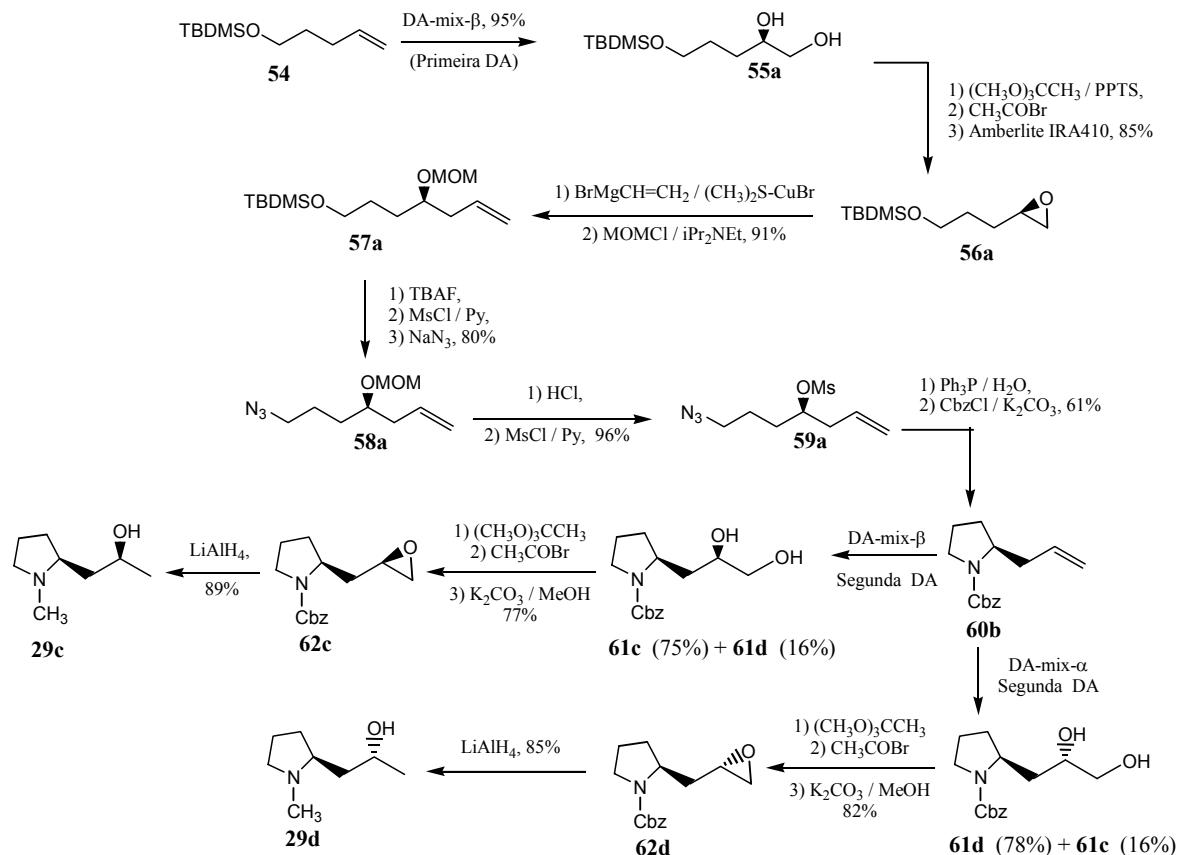
Esquema 5

E, em 1997, a (-)-higrolina **29c** foi obtida por Louis & Hootelé em cinco etapas reacionais com rendimento global de 32%²⁸. Eles desenvolveram uma síntese assimétrica utilizando também uma reação seletiva de cicloadição [1,3]-dipolar, mas entre a nitrona cíclica **44** e o sulfóxido α,β -insaturado **49** (Esquema 6).



Esquema 6

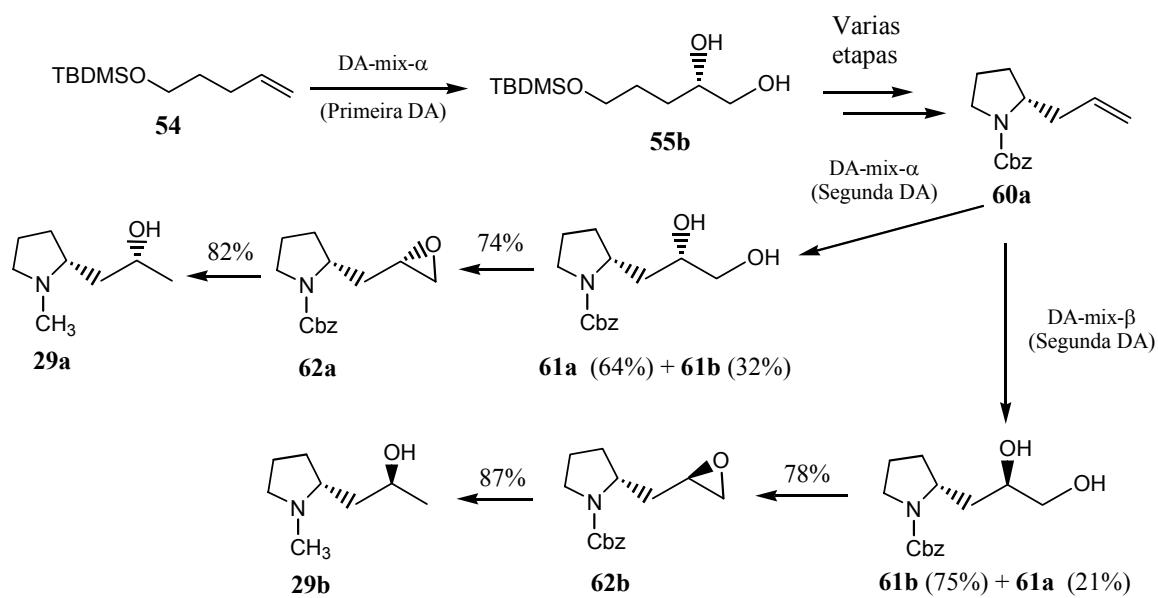
E, também em 1997, Takahata *et al.* sintetizaram os quatro estereoisômeros partindo-se do éter aquiral *O*-TBDMS-4-pentenil **54** com rendimentos globais de 14 a 19%¹⁹. Foi utilizada como principal estratégia de síntese, a reação de diidroxilação assimétrica (DA) de Sharpless (Esquemas 7 e 8).



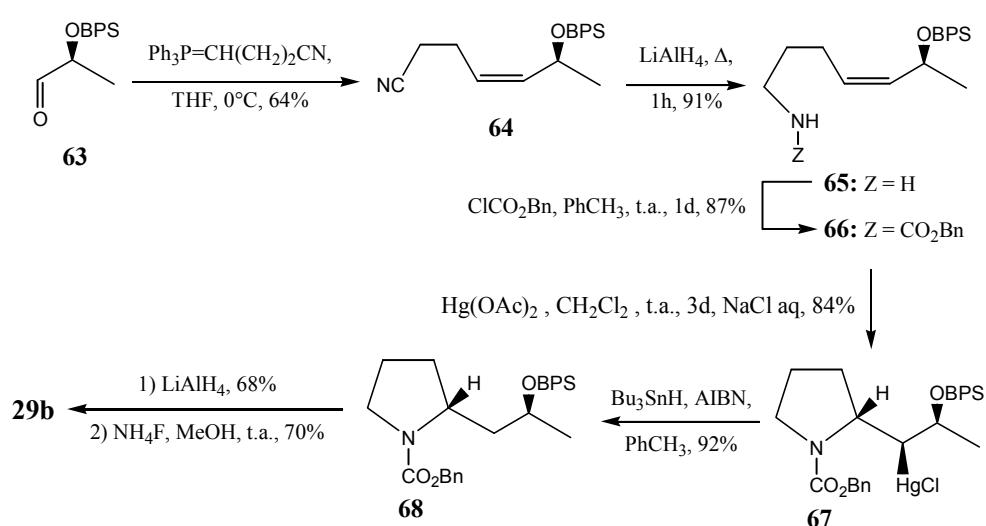
DA-mix- α	[Ligante (DHQ) ₂ PYR]
DA-mix- β	[Ligante (DHQD) ₂ PYR]
TBDMS	<i>t</i> -Butildimethylsílico
MOM	Metoximetil
Ms	Metanossulfonil

Esquema 7

Igualmente a síntese de **29c** e **29d** mostrada no esquema 7, Takahata *et al.* sintetizaram **29a** e **29b** (Esquema 8).



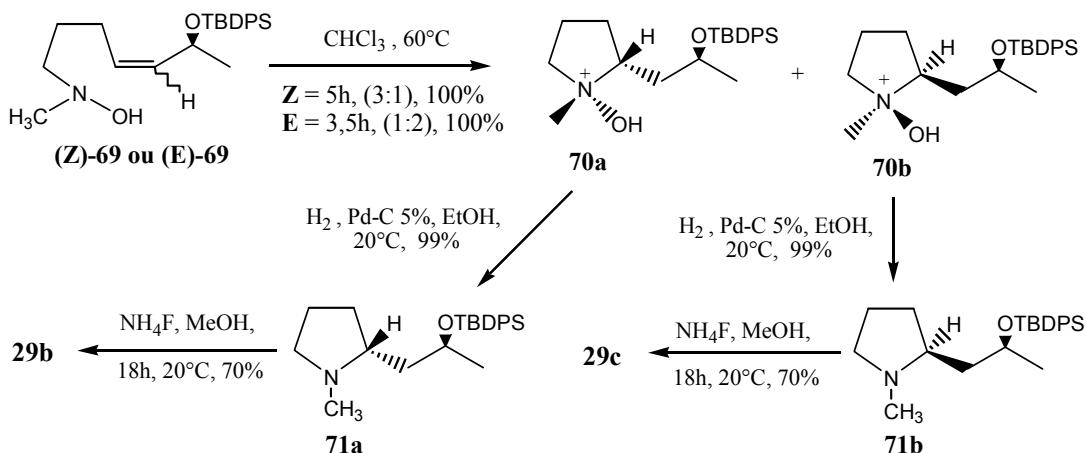
Em 1998, Enierga *et al.* propuseram uma síntese enantiosseletiva de (+)-pseudo-higrolina **29b**, em seis etapas de reação, a partir do lactaldeído protegido **63** com 18% de rendimento global. Esta seqüência de sínteses teve como reação principal o fechamento do anel utilizando $Hg(AcO)_2$ com boa diastereosseletividade²⁹ (Esquema 9).



BPS = *t*-Butildifenilsilil

Esquema 9

E, em 1999, Knight *et al.* também sintetizaram (-)-higrolina **29c** e (+)-pseudo-higrolina **29b** pela reação de ciclização reversa de Cope de *N*-(4-alquenil)hidroxilaminas³⁰ (Esquema 10). O composto (**Z**)-**69** foi sintetizado a partir do (*S*)-lactato de metila em seis etapas de reação e (**E**)-**69** foi obtido a partir do 2-hidroxi-tetraidrofuran em oito etapas de reação com rendimentos globais de 69% e 46% respectivamente.



Esquema 10

Então, o composto **29b** foi sintetizado em nove etapas de reação com rendimento global de 36% via os intermediários (**Z**)-**69** e **70a** e também via os intermediários (**E**)-**69** e **70a** com rendimento global de 10,5% em onze etapas de reação. Da mesma forma, o composto **29c** foi sintetizado via os intermediários (**Z**)-**69** e **70a** e via os intermediários (**E**)-**69** e **70a** com rendimentos globais de 12% e 21% respectivamente.

Apesar da existência de todos estes métodos de obtenção para o composto **29a-d**, não há na literatura nenhum trabalho de síntese ou atividade biológica para o composto de origem natural **27** ou para outros glicoeterocíclicos contendo **29a-d** como aglicona. Isto nos motivou a realizar um estudo para obtenção deste composto **27** e análogos estruturais, pois alcalóides sempre apresentam atividade farmacológica em um largo espectro de ação.

OBJETIVOS

GERAL:

Encontrar uma via de síntese para o composto de origem natural 1-metil-2-(1-metil-2-pirrolidinil)etyl 6-desoxi-3-*O*-[(Z)-2-metil-2-butenoil]- α -galactopiranósideo **27** partindo-se de L-fucose **26** ou D-fucose **28** e L-prolina **39**, que são compostos comercialmente disponíveis.

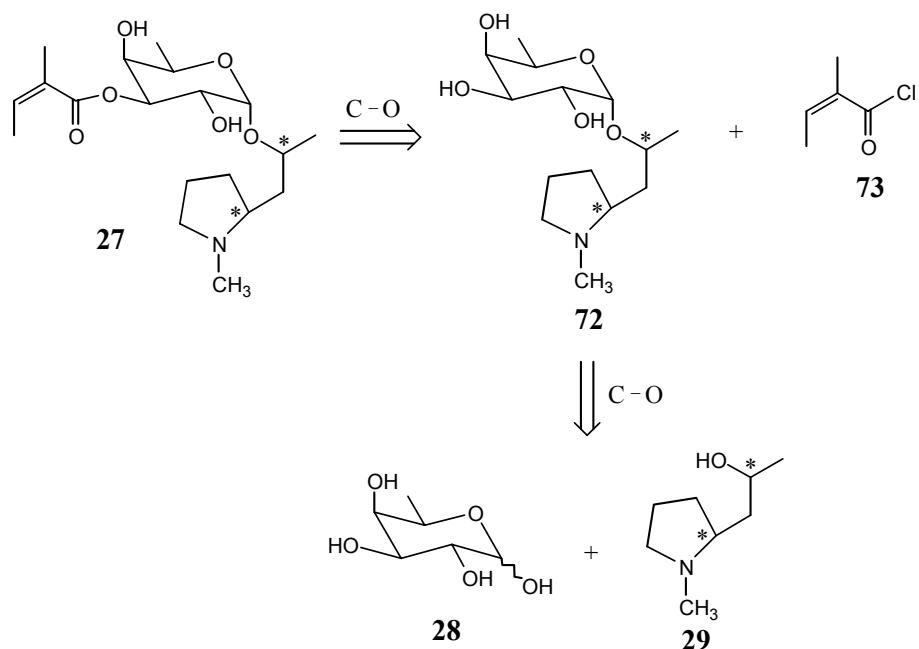
ESPECÍFICOS:

1. Sintetizar precursores do alcalóide de origem natural higrolina **29** enantiomericamente puros a partir da L-prolina **39** por meio de uma via sintética fácil e acessível para ser utilizado como aglicona na síntese de novos fucosídeos.
2. Sintetizar análogos estruturais não naturais do composto **27**.
3. Confirmar a estrutura química dos compostos obtidos por meio de métodos espectroscópicos de RMN, IV e espectrometria de massas.
4. Verificar a configuração dos compostos por meio de raios X.
5. Verificar a atividade citotóxica dos compostos finais **74b** e **74d** frente a células tumorais.
6. Realizar testes para avaliação dos efeitos gerais, da atividade citotóxica *in vitro* e da atividade antitumoral *in vivo* do composto **87**.

ESTRATÉGIAS DE SÍNTESE, RESULTADOS E DISCUSSÃO

1 ANÁLISE RETROSSINTÉTICA

A análise retrossintética para o produto de origem natural **27**, inicialmente, fornece o fucosídeo **72** que após desconexão da ligação C–O dá o β -aminoálcool 2-(2-hidroxipropil)-1-metilpirrolidina **29** e o monossacarídeo D-fucose **28** ou poderia ser a L-fucose **26** (Esquema 11).

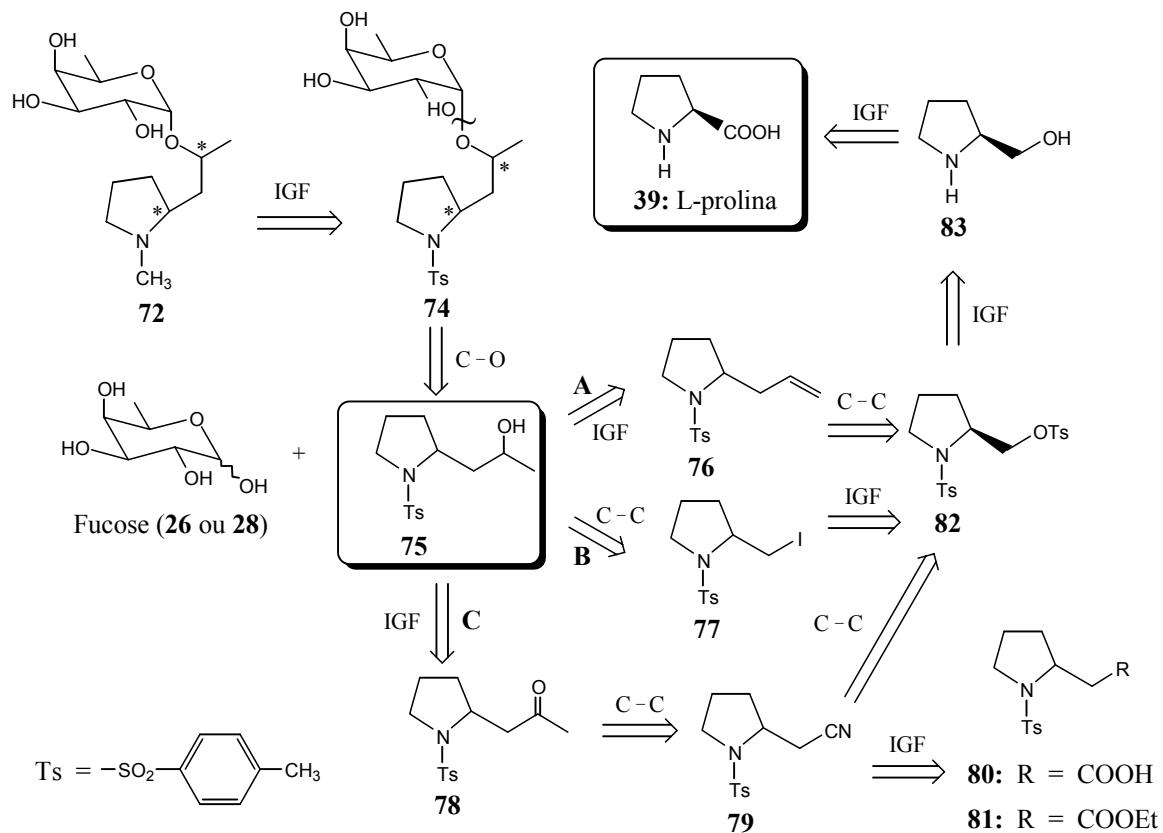


Esquema 11

Apesar da existência dos métodos de síntese anteriormente citados para o composto **29**, eles envolvem reações onde se obtém o produto **29** racêmico (Esquemas 2 a 4). E, as reações de obtenção dos compostos enantiometricamente puros apresentam estratégias de síntese mais complexas envolvendo muitas etapas reacionais e com baixo rendimento final (Esquemas 5 a 10). Então, propomos obter análogos de **29** devidamente protegidos no nitrogênio e não racêmico, utilizando métodos comuns e acessíveis de síntese existentes na literatura, para ser utilizado como aglicona na síntese total do produto natural **27** e na síntese de outros glicosídeos.

Então, a análise retro sintética a partir de **72**, proposta abaixo, foi elaborada visando o mínimo de etapas possíveis, execução de metodologia simples e uso de reagentes de partida acessíveis e comercialmente disponíveis.

A interconverção do grupo funcional do fucósideo **72** a **74** e subsequente desconexão C-O fornece o álcool **75** como intermediário chave. Três alternativas retro sintéticas (A, B e C) que levem ao precursor L-prolina **39** a partir do composto **75** são possíveis, como mostrado no esquema 12.



Esquema 12

Uma vez que a abordagem de desconexão e as rotas sintéticas foram planejadas, tentativas foram feitas para sintetizar a aglicona **75**. O resultado dos métodos utilizados é descrito a seguir.

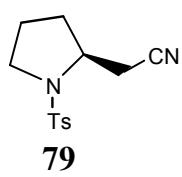
2 REAÇÕES PARA OBTENÇÃO DA AGLICONA

Nesta parte do trabalho, foram propostas algumas estratégias sintéticas para homologação da cadeia lateral da L-prolina **39**, substância disponível comercialmente e de baixo custo, fazendo-se uso de métodos de síntese fáceis, com o objetivo de obter-se precursores de **29** *N*-protegidos com manutenção do centro assimétrico de configuração (*S*) no anel pirrolidínico para serem utilizados como aglicona na obtenção do composto **27**.

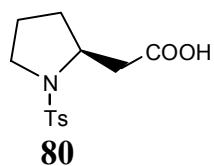
A seleção de um grupo protetor adequado para o grupo amino numa estratégia de síntese total é muito importante. Deve ser considerada a estabilidade do grupo diante das condições reacionais propostas e a facilidade de desproteção para este grupo.

A escolha do tosil como grupo protetor nesta estratégia sintética foi devido a:

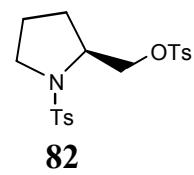
- 1) O grupo tosil ser um dos grupos *N*-protetores mais estáveis que existe^{31,32}.
- 2) Alguns compostos contendo o grupo *N*-tosil-pirolidinil que poderiam ser úteis nas estratégias de síntese deste trabalho já foram sintetizados como produtos enantiomericamente puros³³⁻³⁵ (compostos **79**, **80** e **82**,) ou como compostos racêmicos³⁶ (compostos **78a,b** e **81a,b**).



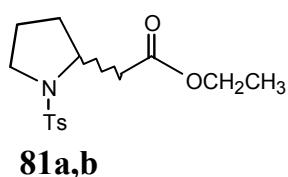
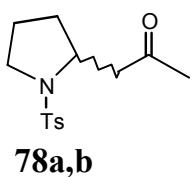
$[\alpha]_D^{25} = -122,5$
($c = 1, \text{CHCl}_3$)



$[\alpha]_D^{25} = -98$
($c = 2,3, \text{H}_2\text{O} + 2\text{eq NaOH}$)



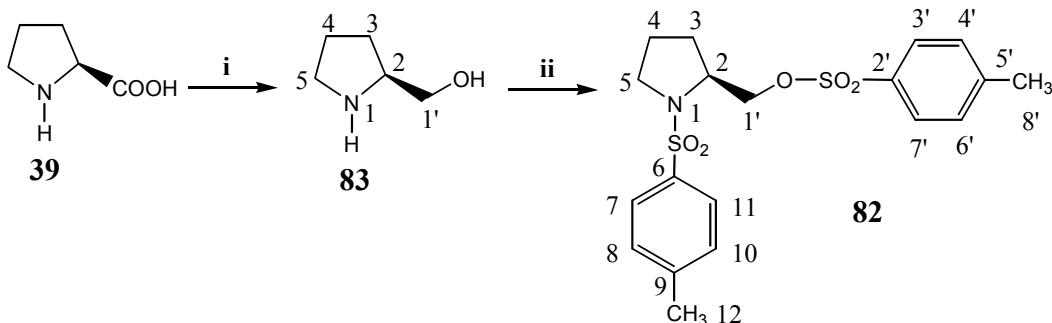
$[\alpha]_D^{25} = -118$
($c = 1, \text{CHCl}_3$)



3) Existem vários métodos de desproteção de *N*-tosil na literatura que podem ser empregados regenerando a função amina. Entre eles pode-se citar: redução com sódio e amônia líquida^{32,34}, quebra com LiAlH₄³³ ou com bis(2-metoxietoxi) alumínio hidreto de sódio (Red-Al®)³⁷, remoção com HBr/AcOH na presença de fenol³⁵, quebra com naftaleno de sódio³⁸ e fotoquímica^{39,40}.

O composto (-)-(S)-*N,O*-bi(*p*-toluenossulfônico)-2-pirrolidinometanol **82** geralmente é obtido por reagir à temperatura ambiente por 12h em piridina seca^{33,35} ou sob refluxo por 24h em diclorometano e trietilamina secos³⁴, L-prolinol **83** e cloreto de *p*-toluenossulfônico. Então, sintetizou-se este composto **82** para ser utilizado como material de partida nas estratégias de síntese propostas para obtenção do álcool **75**.

Inicialmente, obteve-se em uma única reação, partindo-se de L-prolina **39**, com rendimento global de 32%, o composto bitosilado **82** por reação de catálise de transferência de fase (método A, Esquema 13)⁴¹. Este método mostrou-se interessante por não ser preciso isolar o L-prolinol **83**, porém o rendimento foi baixo.



A: **i**: LiAlH₄, Et₂O, t.a., 12h; **ii**: KOH, Bu₄NHSO₄, CH₂Cl₂/H₂O, TsCl, t.a., 24h,
Rendimento global = 32%.

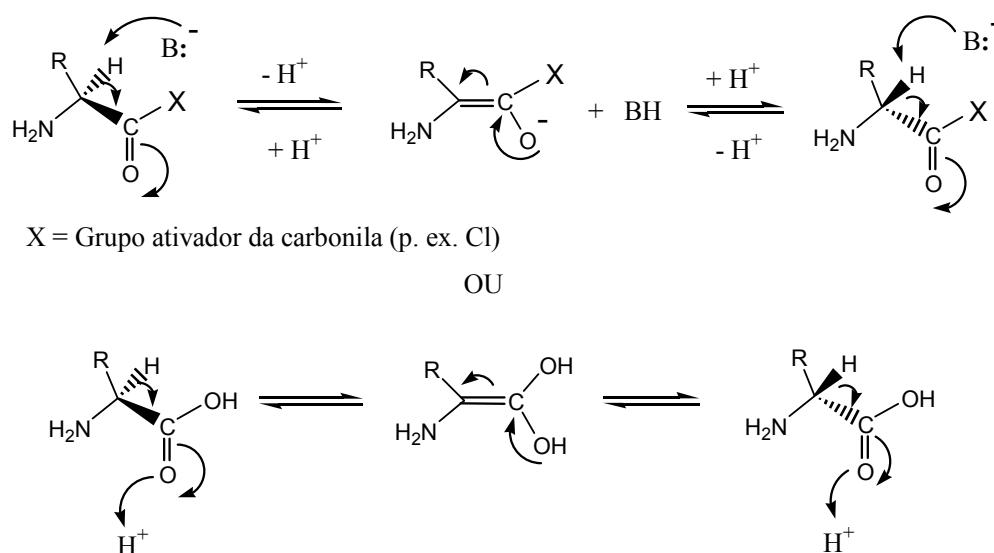
B: **i**: Zn(BH₄)₂, THF, Δ, 10h, 61%; **ii**: TsCl, Py, t.a., 12h, 89%.

Esquema 13

Então, sintetizou-se o L-prolinol **83** a partir da L-prolina **39**, utilizando-se $Zn(BH_4)_2$ ^{43,46} com 61% de rendimento. E pelo método descrito na literatura^{33,35}, obteve-se o composto bitosilado **82** a partir do L-prolinol com 89% de rendimento (método B, Esquema 13).

Os métodos de redução de aminoácidos a aminoálcoois com o complexo $NaBH_4/I_2$ ⁴² ou com $Zn(BH_4)_2$ ⁴³ têm sido desenvolvidos com o objetivo de obter-se aminoálcoois enantiometricamente puros. O método de redução com $LiAlH_4$ tem sido questionado do ponto de vista de promover racemização nos aminoácidos. Porém, um trabalho mostrando a redução de alguns aminoácidos com $NaBH_4$, $LiAlH_4$ e $BH_3\cdot Me_2S$ mostrou que estes agentes redutores não promovem racemização nos aminoácidos⁴⁴.

A racemização em aminoácidos⁴⁵ pode ocorrer tanto em meio ácido ou básico se há um grupo carbonila adjacente ao centro quiral conforme mostrado abaixo no esquema 14. Porém, para que ocorra a racemização em meio básico, é preciso que haja um grupo ativador da carbonila presente no aminoácido.



Esquema 14

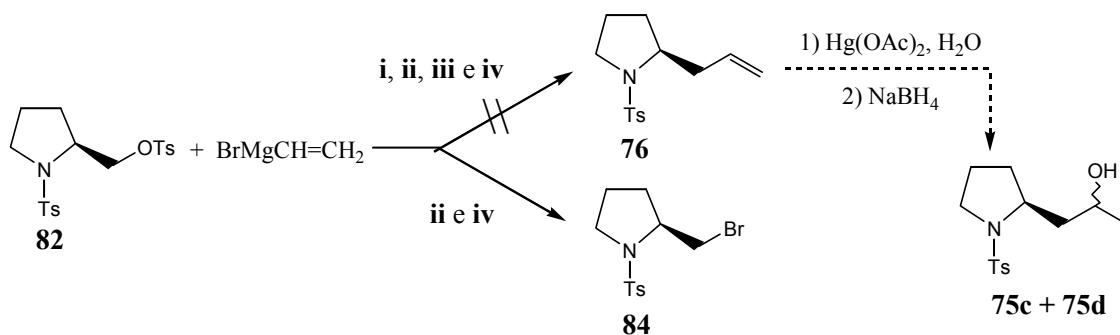
Então, considerando-se a retrosíntese mostrada no esquema 12, as três rotas sintéticas (A, B e C) propostas para a obtenção do composto **75** a partir de (-)-(S)-N,O-bi(*p*-toluenossulfônico)-2-pirrolidinometanol **82** foram executadas.

2.1 Reação para obtenção do *N*-(*p*-toluenossulfonil)-2-pirrolidinil propanol-2 75c e 75d via (*S*)-*N*-(*p*-toluenossulfonil)-2-pirrolidinil propeno-2 76 (Rota A)

O composto (-)-(S)-*N,O*-bi(*p*-toluenossulfonil)-2-pirrolidinometanol **82** foi reagido, nas condições abaixo descritas, com brometo de vinilmagnésio com o objetivo de obter-se o composto alílico **76** (Esquema 15). A reação entre **82** e o brometo de vinilmagnésio nas condições experimentais testadas não formou o produto desejado **76**. Nas condições reacionais **i** e **iii** não ocorreram reações. Nas condições **ii** e **iv** formou-se um produto identificado como *N*-(*p*-toluenossulfonil)-2-(bromometil) pirrolidina **84**.

O bromo substituiu o grupo OTs. A fonte de bromo, que funcionou como nucleófilo, foi o MgBr₂ formado durante a reação: 2BrMgCH=CH₂ formam Mg(CH=CH₂)₂ e MgBr₂ (equilíbrio de Schlenk)⁴⁷.

Então, devido a este tipo de reação lateral que ocorre com o uso de brometo de vinilmagnésio e a susceptibilidade de ocorrer reação de substituição nucleofílica em **82**, passou-se a investigar outras rotas sintéticas.

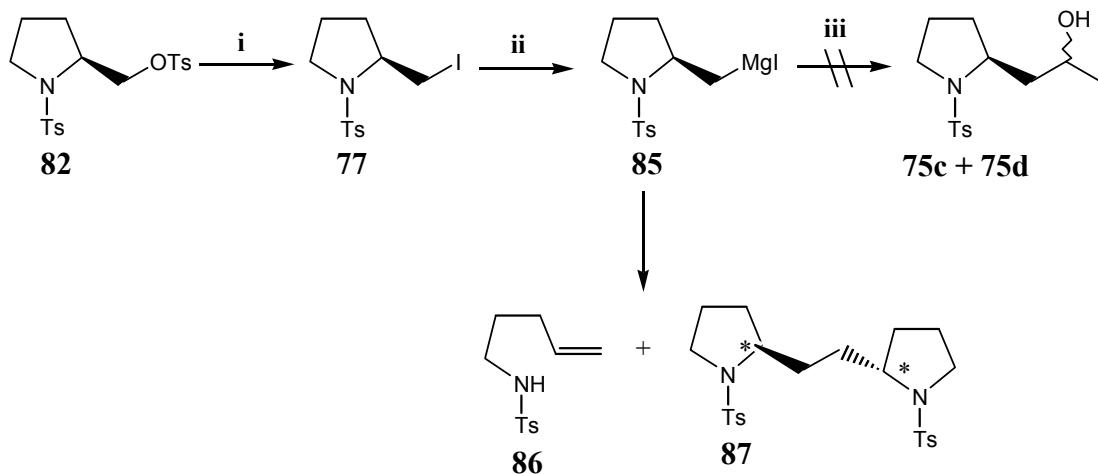


Esquema 15

- i:** THF, 24h, t.a., não reagiu;
- ii:** THF, 12h, refluxo, 10% de **84**;
- iii:** THF, CuI, 18h, t.a., não reagiu;
- iv:** Dioxano, 12h, 100°C, 59% de **84**.

2.2 Reação para obtenção do *N*-(*p*-toluenossulfonil)-2-pirrolidinil propanol-2 **75c** e **75d** via (*S*)-*N*-(*p*-toluenossulfonil)-2-(iodeto de metil magnésio) pirrolidina **85** (Rota B)

O composto **82** foi convertido a (-)-(S)-*N*-(*p*-toluenossulfonil)-2-(iodometil) pirrolidina **77**. Este foi transformado no seu derivado **85** e reagido com o acetaldeído com o objetivo de obter-se diretamente a mistura dos diastereoisômeros **75c** e **75d**. Mas, obteve-se dois produtos caracterizados pelos espectros de RMN ^1H e ^{13}C como os compostos **86** e **87** (Esquema 16).



- i:** $\text{NaI}, \text{MeCO}i\text{Bu}, 115^\circ\text{C}, 5\text{h}, 99\%;$ **ii:** Mg, THF , ultra-som, 4h, t.a.;
iii: $\text{H}_3\text{C-CHO}, \text{t.a.}, 12\text{h}, 35\% \text{ de } \mathbf{86} \text{ e } 18\% \text{ de } \mathbf{87}.$

Esquema 16

O composto **77** foi cristalizado e o monocrystal submetido à análise de raios X. O diagrama ORTEP e o arranjo das moléculas na célula unitária são mostrados nas figuras 2 e 3. O empacotamento dos cristais indica que há quatro moléculas na célula unitária. Os dados cristalográficos, os ângulos e comprimento das ligações e os ângulos de torção são mostrados nas tabelas 1-4.

Analisando-se os átomos N1, C6 e C3 ligados ao carbono assimétrico C2, pode-se ver que a passagem dos grupos de prioridade maior para os de prioridade imediatamente menor estão no sentido anti-horário. Então, C2 tem configuração (*S*) o que indica que a configuração do anel pirrolidínico foi mantida até esta etapa reacional, o que fortalece a afirmação de que a redução do COOH de aminoácidos com Zn(BH₄)₂ não causa racemização no centro assimétrico⁴³.

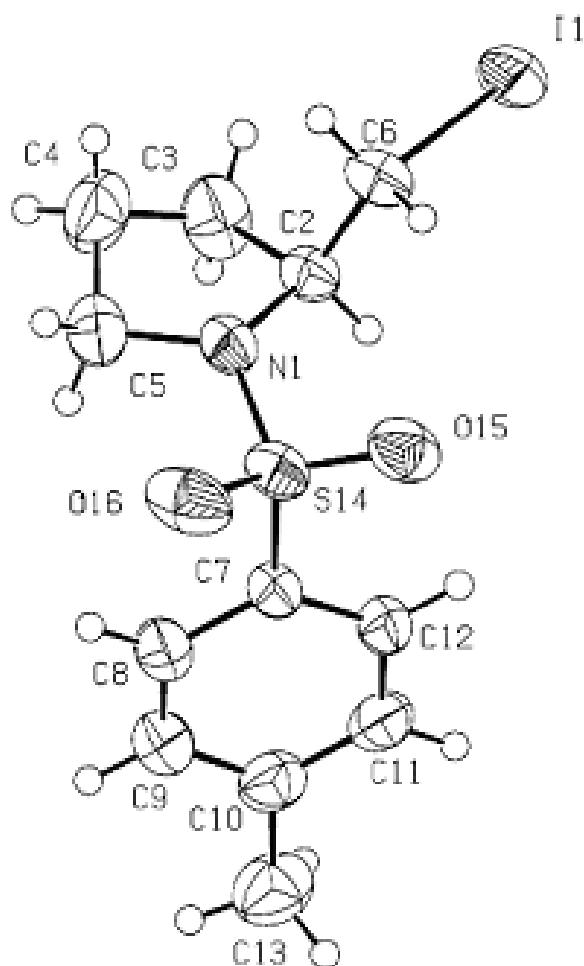


Figura 2. Diagrama ORTEP para o composto (-)-(S)-N-(*p*-toluenossulfonil)-2-(iodometil)pirrolidina 77.

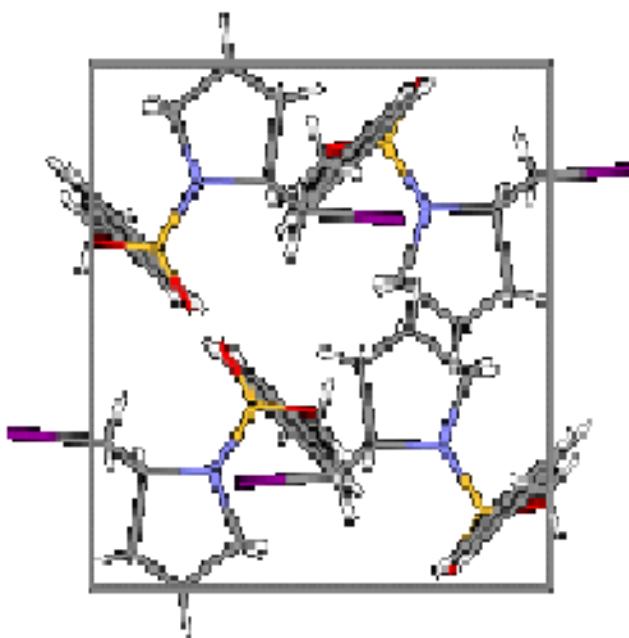


Figura 3. Arranjo das moléculas na célula unitária para o composto $(-)(S)$ -*N*-(*p*-toluenossulfonil)-2-(iodometil) pirrolidina 77.

Tabela 1. Dados cristalográficos para o composto $(-)(S)$ -*N*-(*p*-toluenossulfonil)-2-(iodometil) pirrolidina 77.

Fórmula empírica	$C_{12}H_{16}INO_2S$
Peso molecular	365,22
Temperatura	295(2) K
λ	0,71070 Å
Sistema cristalino, Grupo espacial	Ortorombico, P212121
Dimensões da célula unitária	$a = 9,6590(2)$ Å $b = 10,0000(2)$ Å $c = 14,7330(3)$ (3) Å
Volume	1423,06(5) Å ³
Z, Densidade calculada	4, 1,705 Mg/m ³
Coeficiente de absorção	2,388 mm ⁻¹
F(000)	720
Tamanho de Cristal	0,50 x 0,50 x 0,10 mm

Tabela 2. Ângulos das ligações [°] para o composto $(-)(S)$ -*N*-(*p*-toluenossulfônico)-2-(iodometil) pirrolidina **77**.

C(5)-N(1)-C(2)	111,6(3)	C(5)-N(1)-S(14)	120,3(3)
C(2)-N(1)-S(14)	120,8(2)	N(1)-C(2)-C(6)	108,2(3)
N(1)-C(2)-C(3)	102,8(3)	C(6)-C(2)-C(3)	113,4(4)
N(1)-C(2)-H(2)	110,7	C(4)-C(3)-C(2)	104,3(4)
C(4)-C(3)-H(3A)	110,9	C(2)-C(3)-H(3A)	110,9
C(4)-C(3)-H(3B)	110,9	C(2)-C(3)-H(3B)	110,9
H(3A)-C(3)-H(3B)	108,9	C(3)-C(4)-C(5)	104,1(4)
C(3)-C(4)-H(4A)	110,9	C(5)-C(4)-H(4A)	110,9
C(3)-C(4)-H(4B)	110,9	C(5)-C(4)-H(4B)	110,9
H(4A)-C(4)-H(4B)	109,0	N(1)-C(5)-C(4)	102,3(4)
N(1)-C(5)-H(5A)	111,3	C(4)-C(5)-H(5A)	111,3
N(1)-C(5)-H(5B)	111,3	C(4)-C(5)-H(5B)	111,3
H(5A)-C(5)-H(5B)	109,2	C(2)-C(6)-I(1)	112,7(2)
C(2)-C(6)-H(6A)	109,1	I(1)-C(6)-H(6A)	109,1
C(2)-C(6)-H(6B)	109,1	I(1)-C(6)-H(6B)	109,1
H(6A)-C(6)-H(6B)	107,8	C(8)-C(7)-C(12)	120,3(3)
C(8)-C(7)-S(14)	120,0(3)	C(12)-C(7)-S(14)	119,6(3)
C(9)-C(8)-C(7)	119,0(4)	C(9)-C(8)-H(8)	120,5
C(7)-C(8)-H(8)	120,5	C(8)-C(9)-C(10)	121,4(4)
C(8)-C(9)-H(9)	119,3	C(10)-C(9)-H(9)	119,3
C(11)-C(10)-C(9)	118,4(4)	C(11)-C(10)-C(13)	120,6(4)
C(9)-C(10)-C(13)	121,0(4)	C(10)-C(11)-C(12)	121,8(4)
C(10)-C(11)-H(11)	119,1	C(12)-C(11)-H(11)	119,1
C(11)-C(12)-C(7)	119,0(3)	C(11)-C(12)-H(12)	120,5
C(7)-C(12)-H(12)	120,5	C(10)-C(13)-H(13A)	109,5
C(10)-C(13)-H(13B)	109,5	H(13A)-C(13)-H(13B)	109,5
C(10)-C(13)-H(13C)	109,5	H(13A)-C(13)-H(13C)	109,5
H(13B)-C(13)-H(13C)	109,5	O(16)-S(14)-O(15)	119,3(2)
O(16)-S(14)-N(1)	106,7(2)	O(15)-S(14)-N(1)	107,25(17)
O(16)-S(14)-C(7)	107,64(19)	O(15)-S(14)-C(7)	107,62(19)
N(1)-S(14)-C(7)	107,88(17)		

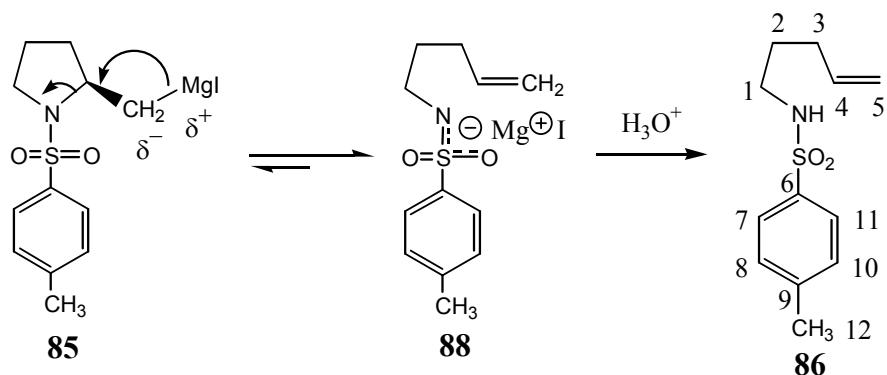
Tabela 3. Comprimento das ligações [Å] para o composto (-)-(S)-N-(*p*-toluenossulfônico)-2-(iodometil) pirrolidina **77**.

I(1)-C(6)	2,148(4)	N(1)-C(5)	1,471(5)
N(1)-C(2)	1,485(4)	N(1)-S(14)	1,614(3)
C(2)-C(6)	1,508(5)	C(2)-C(3)	1,547(6)
C(2)-H(2)	0,9800	C(3)-C(4)	1,494(8)
C(3)-H(3A)	0,9700	C(3)-H(3B)	0,9700
C(4)-C(5)	1,515(8)	C(4)-H(4A)	0,9700
C(4)-H(4B)	0,9700	C(5)-H(5A)	0,9700
C(5)-H(5B)	0,9700	C(6)-H(6A)	0,9700
C(6)-H(6B)	0,9700	C(7)-C(8)	1,392(5)
C(7)-C(12)	1,396(5)	C(7)-S(14)	1,762(3)
C(8)-C(9)	1,384(6)	C(8)-H(8)	0,9300
C(9)-C(10)	1,391(6)	C(9)-H(9)	0,9300
C(10)-C(11)	1,378(6)	C(10)-C(13)	1,504(6)
C(11)-C(12)	1,382(5)	C(11)-H(11)	0,9300
C(12)-H(12)	0,9300	C(13)-H(13A)	0,9600
C(13)-H(13B)	0,9600	C(13)-H(13C)	0,9600
S(14)-O(16)	1,425(3)	S(14)-O(15)	1,429(3)

Tabela 4. Ângulos de torção [°] para o composto (-)-(S)-N-(*p*-toluenossulfônico)-2-(iodometil) pirrolidina **77**.

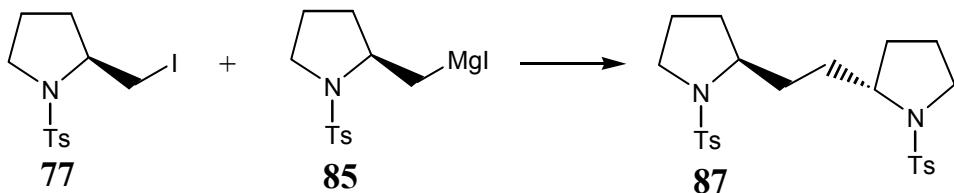
C(5)-N(1)-C(2)-C(6)	118,6(4)	S(14)-N(1)-C(2)-C(6)	-91,4(3)
C(5)-N(1)-C(2)-C(3)	-1,5(5)	S(14)-N(1)-C(2)-C(3)	148,5(3)
N(1)-C(2)-C(3)-C(4)	24,4(5)	C(6)-C(2)-C(3)-C(4)	-92,1(5)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-38,2(6)	C(2)-N(1)-C(5)-C(4)	-21,4(5)
S(14)-N(1)-C(5)-C(4)	-171,6(4)	C(3)-C(4)-C(5)-N(1)	36,4(6)
N(1)-C(2)-C(6)-I(1)	175,5(2)	C(3)-C(2)-C(6)-I(1)	-71,2(4)
C(12)-C(7)-C(8)-C(9)	-0,6(7)	S(14)-C(7)-C(8)-C(9)	179,4(4)
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	2,6(8)	C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	-2,6(7)
C(8)-C(9)-C(10)-C(13)	175,5(5)	C(9)-C(10)-C(11)-C(12)	0,7(6)
C(13)-C(10)-C(11)-C(12)	-177,4(4)	C(10)-C(11)-C(12)-C(7)	1,1(6)
C(8)-C(7)-C(12)-C(11)	-1,2(6)	S(14)-C(7)-C(12)-C(11)	178,8(3)
C(5)-N(1)-S(14)-O(16)	-43,9(4)	C(2)-N(1)-S(14)-O(16)	168,7(3)
C(5)-N(1)-S(14)-O(15)	-172,9(4)	C(2)-N(1)-S(14)-O(15)	39,7(3)
C(5)-N(1)-S(14)-C(7)	71,5(4)	C(2)-N(1)-S(14)-C(7)	-75,9(3)
C(8)-C(7)-S(14)-O(16)	35,1(4)	C(12)-C(7)-S(14)-O(16)	-144,8(3)
C(8)-C(7)-S(14)-O(15)	165,0(3)	C(12)-C(7)-S(14)-O(15)	-15,0(3)
C(8)-C(7)-S(14)-N(1)	-79,6(4)	C(12)-C(7)-S(14)-N(1)	100,4(3)

O composto *N*-(*p*-toluenossulfônico)-1-amino-pent-4-eno **86** é conhecido e seus dados de RMN ^1H e ^{13}C estão de acordo com os da literatura⁴⁸. Um provável mecanismo para a obtenção do composto **86** nesta reação seria via o composto **88** (Esquema 17). A formação de **88** pode ser devido à presença do grupo tosil que estabiliza a carga negativa no nitrogênio, o que leva a **86** após tratamento com ácido.



Esquema 17

O composto (-)-(S,S)-1,2-bi[N-(*p*-toluenossulfônico)-2-pirrolidinil]etano **87** é proveniente da reação de acoplamento entre **77** e **85**, conhecido como acoplamento de Wurtz⁴⁷ (Esquema 18). A estrutura do composto **87** foi confirmada por meio de espectroscopia de RMN ^1H e ^{13}C e microanálise, onde estes dados sugerem a formação deste dímero.

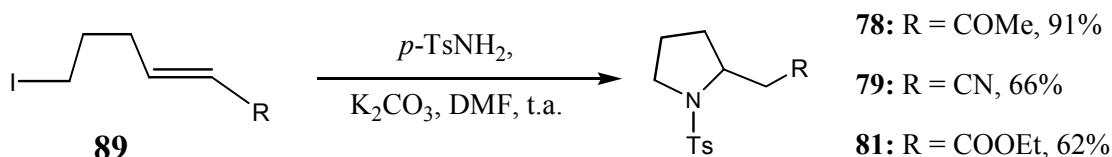


Esquema 18

2.3 Reação para obtenção do *N*-(*p*-toluenossulfônico)-2-pirrolidinil propanol-2 **75** via *N*-(*p*-toluenossulfônico)-2-pirrolidinil propanona **78** (Rota C)

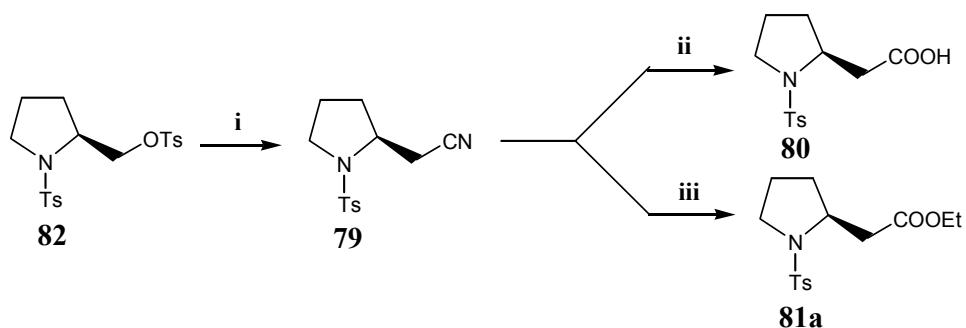
Paralelamente as rotas A e B, executou-se a rota C. O objetivo desta rota foi obter o derivado **78** a partir da L-prolina **39**.

O único trabalho que relata a síntese do composto **78**, assim como do composto **81** é o de Bunce & Allinson onde eles utilizaram uma seqüência de substituição S_N2 -adição de Michael³⁶ como mostrada no esquema 19. O composto **79** também foi sintetizado por este método. Nenhuma informação sobre a configuração ou excesso enantiomérico dos produtos foi relatada neste trabalho.



Esquema 19

Então, sintetizou-se além do composto **77**, os intermediários **79**, **80** e **81a** (Esquema 20)³⁵ para serem utilizados nas reações mostradas a seguir, fazendo-se uso de alguns métodos gerais de síntese para obtenção de cetonas, com o objetivo de obter-se **78a**, cuja redução fornecerá o composto **75**.



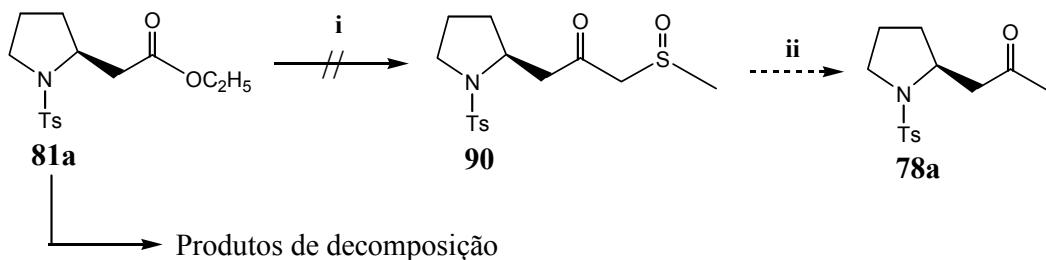
i: NaCN, DMSO, t.a., 72h, 90%; **ii:** AcOH, HCl a 37%, 100°C, 4h, 66%;
iii: EtOH, HCl gasoso, t.a., 24h, 60%.

Esquema 20

2.3.1 Reação com metilsulfinilcarbânion

O metilsulfinilcarbânion (CH_2SOCH_3) é um bom nucleófilo⁴⁹ utilizado para a obtenção de cetonas a partir de ésteres via a formação do composto **90**. Apesar de ser básico ($\text{pK}_a = 35,1$), é menos forte que os reagentes de Grignard e os reagentes organolítio.

A reação com o composto **81a** foi feita tanto por adição do substrato ao metilsulfinilcarbânion como por adição deste nucleófilo, gota a gota, à solução do substrato em tetraidrofurano (Esquema 21). Os dois procedimentos levaram a decomposição total de **81a**, conforme RMN ^1H , onde se pôde observar picos na região dos prótons vinílicos. Isto sugere a abertura do anel pirrolidínico por abstração do hidrogênio ácido da molécula pela base.



i: $\text{Na}^+\text{CH}_2\text{SOCH}_3$, DMSO/THF, t.a., 30min; **ii:** AcOH , Zn , t.a.

Esquema 21

2.3.2 Reações com sal de lítio de 2-metil-1,3-ditiana

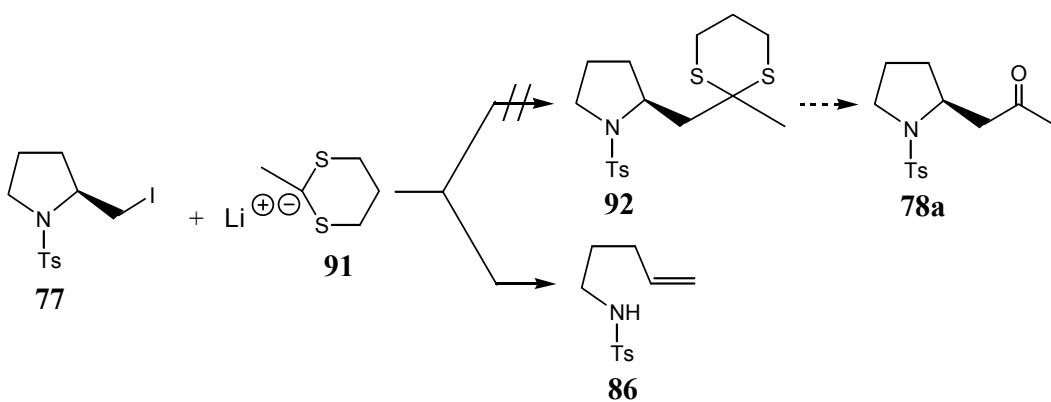
Considerando-se o insucesso com o método do metilsulfinilcarbânion, utilizou-se o método de Corey-Seebach^{50a}, onde se poderia obter o composto **92** a partir da alquilação da 2-metil-1,3-ditiana com **77** e após este tioacetal formado seria quebrado com HgCl₂, HgO e MeOH aquoso sob refluxo para fornecer o composto **78a**. A base conjugada de 2-metil-1,3-ditiana ($pK_a = 24,3$) é uma base mais fraca que o metilsulfinilcarbânion ($pK_a = 35,1$) e um bom nucleófilo utilizado para obtenção de cetonas.

Então, o reagente sal de lítio de 2-metil-1,3-ditiana **91** foi preparado por adição de 1,0 eq de BuLi em hexano à 1,0 eq de 2-metil-1,3-ditiana em THF a -70°C e agitação por 3h a 0°C conforme descrito na literatura^{50b}.

Inicialmente, tentou-se obter o composto **92** pelo método clássico a partir do derivado iodeto de duas maneiras (Esquema 22):

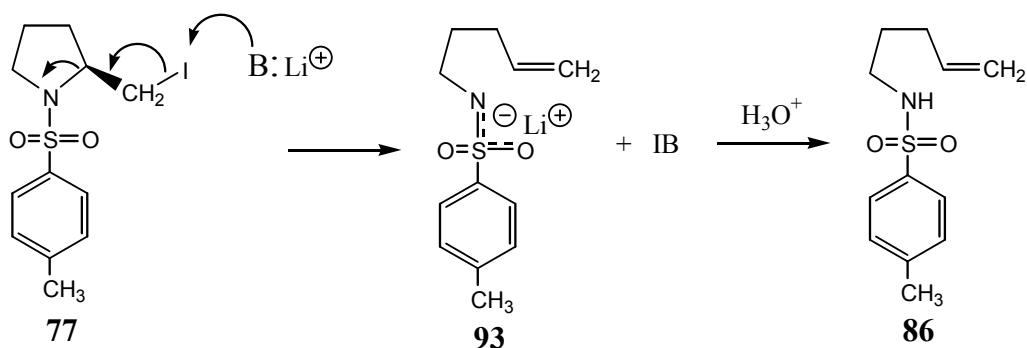
1) Adicionou-se **77** em THF seco, gota a gota, a -20 °C, à solução contendo 1,1 eq do sal de lítio de 2-metil-1,3-ditiana **91** e agitou-se a temperatura ambiente por até 20h. Obteve-se 54% de um produto idêntico a **86** e recuperou-se 30% do substrato.

2) E, adicionou-se 1,1 eq do sal de lítio de 2-metil-1,3-ditiana **91**, gota a gota, a -45 °C, à solução de **77** em THF seco e agitou-se a temperatura ambiente por 20h. Obteve-se 35% de **86** e recuperou-se 59% de **77**.



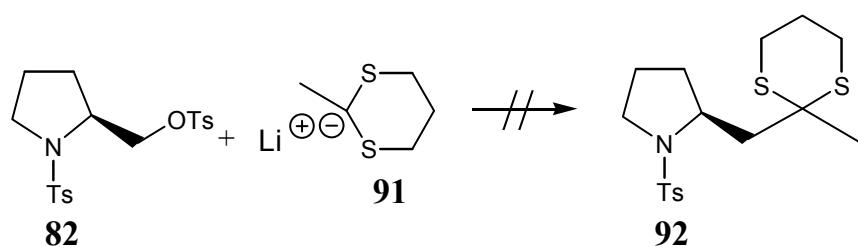
Esquema 22

Um provável mecanismo para obtenção do composto **86** nesta reação seria por meio da formação do composto **93** no meio reacional. Sendo o tosil um grupo retirador de elétrons que se encontra em posição β e anticoplanar ao iodo no composto **77**, uma possibilidade para a eliminação do iodo poderia ser uma espécie de reação igual a que ocorre com α,β -dialogênios ou halogenetos contendo um bom grupo de saída em posição β^{47} (Esquema 23).



Esquema 23

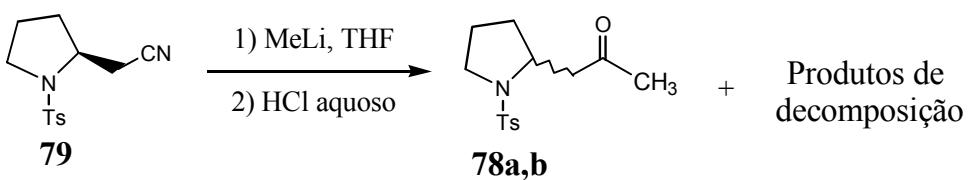
Então, tentou-se obter **92** a partir do composto **82**. Quando se adicionou a solução contendo 1,0 eq do sal de lítio de 2-metil-1,3-ditiana **91** ao composto **82** em THF a -78°C e agitou-se a temperatura ambiente por até 14h, não ocorreu reação para formação de **92** e recuperou-se o substrato (Esquema 24).



Esquema 24

2.3.3 Reação para obtenção do *N*-(*p*-toluenossulfônico)-2-pirrolidinil propanol-2 **75a-d via a obtenção de *N*-(*p*-toluenossulfônico)-2-pirrolidinil propanona **78** a partir de MeLi com (-)-(S)-*N*-(*p*-toluenossulfônico)-2-pirrolidinil acetonitrila **79****

Devido ao insucesso das reações anteriores, investigou-se a obtenção do composto **78** a partir do derivado acetonitrila **79** com MeLi, mesmo considerando-se o risco de racemização ou abertura do anel pirrolidínico por abstração do hidrogênio ácido vizinho ao grupo CN pelo CH_3^- . Então, o composto **79** foi utilizado nas reações com MeLi em condições variadas como descrito abaixo (Esquema 25).



Esquema 25

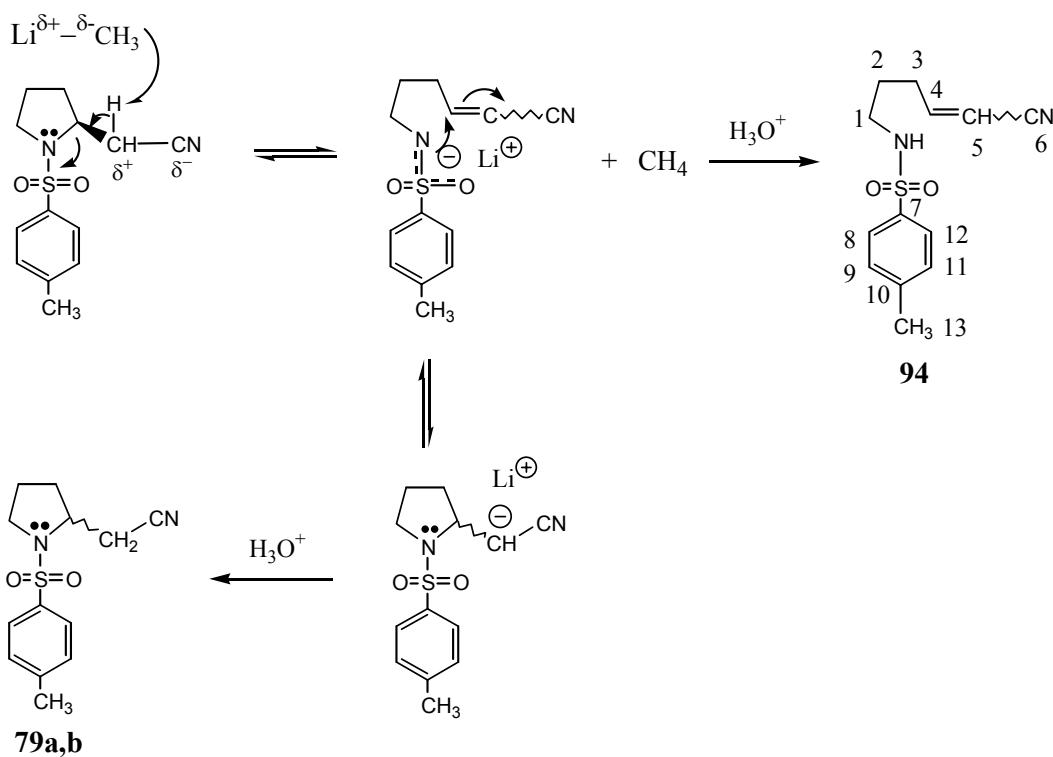
A) Adicionou-se 1,1 eq de MeLi a 0,75M em cumeno/THF, gota a gota, a -70 °C, à solução de **79** em THF e deixou-se agitar por 1h. Após adicionou-se HCl a 1M e agitou-se a temperatura ambiente por 2h. Obteve-se traços de **78** (~5%) mais produtos de decomposição.

B) Adicionou-se 1,0 eq de MeLi a 0,75M em cumeno/THF, gota a gota, a 0 °C, à solução de **79** e agitou-se por 1h. Após adicionou-se H₂O e agitou-se a temperatura ambiente por 3h. Obteve-se 13% de **78a,b** com $[\alpha]_D^{25} = 0$ ($c = 1$, CH₂Cl₂) mais produtos de decomposição.

C) E, finalmente, reagiu-se **79** com 1,0 eq de MeLi a 0,75M em cumeno/THF, adicionado gota a gota, muito lentamente a 0 °C, sob agitação, durante 1h. Logo após, adicionou-se HCl a 1M e deixou-se agitar a temperatura ambiente por 3h. Obteve-se 20% de **78a,b** com $[\alpha]_D^{25} = -63,1$ ($c = 1,03$, CH₂Cl₂), ee de 54% mais produtos de decomposição.

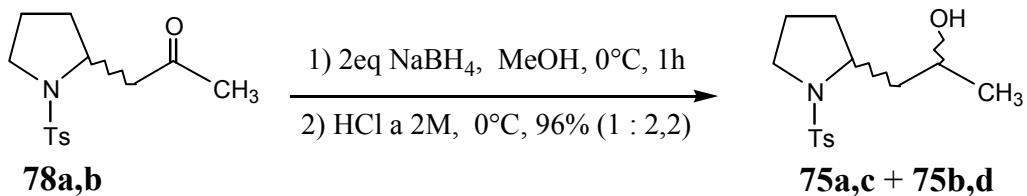
Entre as reações realizadas, descritas acima, a reação com MeLi adicionado lentamente a 0 °C (condição C) foi a que apresentou o melhor resultado para obtenção de **78**. O composto **78a,b** foi obtido num rendimento global de 10% a partir da L-prolina em 4 etapas reacionais. O excesso enantiomérico foi calculado com base na rotação óptica da mistura $[\alpha]_D^{25} = -63,1$ ($c = 1,03$, CH_2Cl_2) e do composto enantiomericamente puro **78a** obtido posteriormente $[\alpha]_D^{25} = -116,9$ ($c = 1$, CH_2Cl_2).

A racemização ocorrida nesta reação pode ser explicada pelo mecanismo mostrado no esquema 26 onde se pode ver a quebra e fechamento do anel pirrolidínico. O composto **94** foi um dos subprodutos da reação que foi isolado e caracterizado por RMN ^1H e ^{13}C e IV. E, o composto **79** que não reagiu foi recuperado como produto racêmico. Isto apoia o mecanismo proposto.



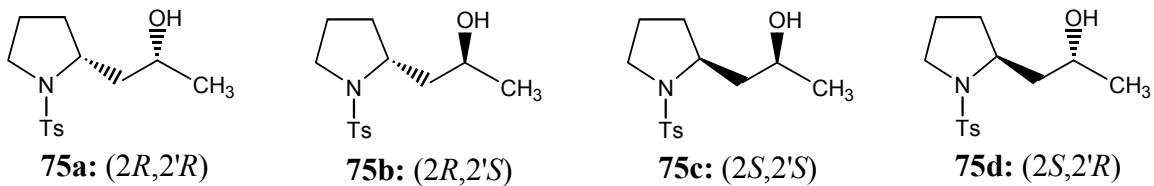
Esquema 26

O composto **78a,b**, com 54% de ee, foi reduzido com NaBH₄ para obter-se **75a-d** (Esquema 27).



Esquema 27

Obteve-se uma mistura de diastereoisômeros que foram separados por cromatografia em coluna de sílica gel. A razão dos diastereoisômeros foi de 2,2:1 sendo majoritário o produto com $R_f = 0,4$ (AcOEt:éter de petróleo, 1:1,5) designado de **75b,d**. O outro produto com $R_f = 0,5$ foi designado **75a,c**.



Os compostos **75a,c** e **75b,d** foram cristalizados separadamente em hexano e acetato de etila (9:1). Na recristalização de **75b,d** formaram-se dois tipos de cristais: monocristais e cristais em forma de agulha. A cristalografia de raios X do monocristal mostrou a presença do composto de configuração (2R,2'S) **75b**. Então, o outro enantiômero nesta mistura é o composto **75d** com configuração (2S,2'R). A estrutura de raios X para o composto **75b** é mostrada nas figuras 4 e 5 e os dados cristalográficos nas tabelas 5-8. A cristalografia de raios X também mostrou quatro conformações possíveis para o grupo OH e a formação de ponte de hidrogênio intramolecular (Figura 5).

Para o composto **75a,c**, a cristalografia de raios X mostrou o composto **75c** e sua imagem **75a** (Figura 6 e Tabela 9-12).

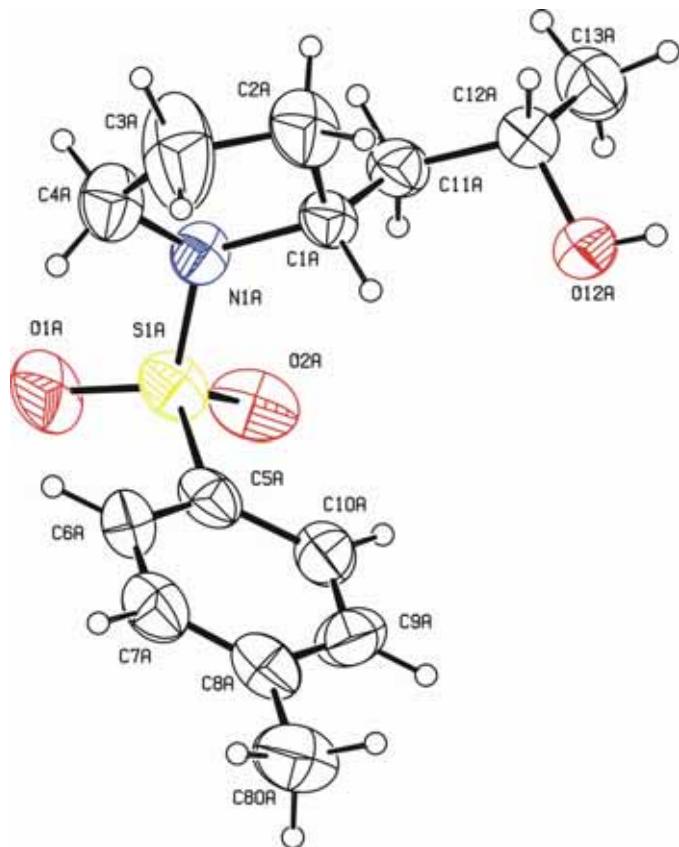


Figura 4. Diagrama ORTEP para o composto (2*R*,2'*S*)-*N*-(*p*-toluenossulfonil)-2-pirrolidinil propanol-2 **75b**.

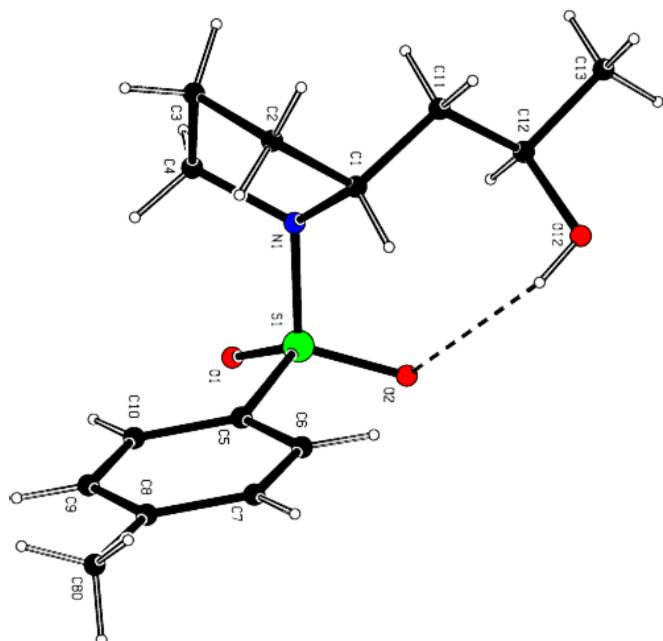


Figura 5. Estrutura de raios X para (2*R*,2'*S*)-*N*-(*p*-toluenossulfonil)-2-pirrolidinil propanol-2 **75b** mostrando a formação de ponte de hidrogênio intramolecular.

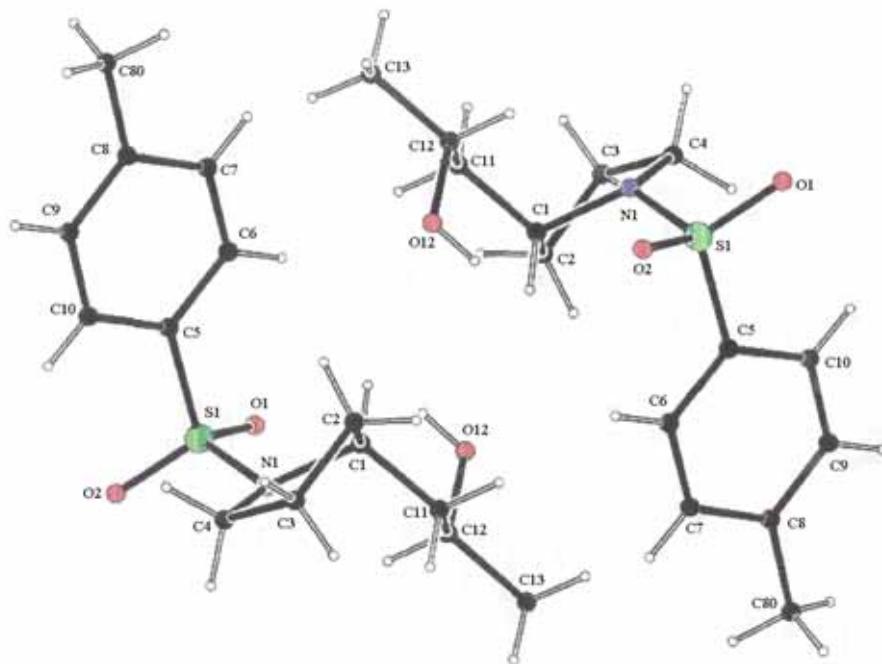


Figura 6. Estrutura de raios X para os compostos ($2R,2'R$)- e ($2S,2'S$)-*N*-(*p*-toluenossulfônico)-2-pirrolidinil propanol-2 **75a,c**.

A mistura **75a,c** apresentou $[\alpha]_D^{25} = -11,2$ ($c = 1,025$, CH_2Cl_2) e o excesso enantiomérico também foi de 54% (**75a:75c**, 2,3:7,7) determinado com base na rotação óptica da mistura e do composto **75c** ($2S,2'S$) enantiometricamente puro obtido posteriormente. A mistura **75b,d** apresentou $[\alpha]_D^{25} = -54,1$ ($c = 1,0$, CH_2Cl_2). Os compostos **75c** e **75d** puros apresentam $[\alpha]_D^{25} = -20,5$ ($c = 0,83$, CH_2Cl_2) e $[\alpha]_D^{25} = -98,0$ ($c = 1,04$, CH_2Cl_2) respectivamente.

Então, por esta via, os quatro estereoisômeros do composto **75** foram sintetizados com baixa pureza óptica em cinco etapas de reação com rendimento global de 9,4% a partir da L-prolina **39**.

Tabela 5. Dados cristalográficos para o composto ($2R,2'S$)-*N*-(*p*-toluenossulfônico)-2-pirrolidinil propanol-2 **75b**.

Fórmula empírica	$C_{14}H_{21}NO_3S$
Peso molecular	283,38
Temperatura	293(2) K
λ	0,71073 Å
Sistema cristalino, Grupo espacial	Monoclínico, P2(1)
Dimensões da célula unitária	a = 7,6934(15) Å b = 29,483(6) Å c = 14,233(3) Å
	alfa = 90 deg beta = 104,65(3) deg gamma = 90 deg
Volume	3123,5(11) Å ³
Z, Densidade calculada	8, 1,205 Mg/m ³
Coeficiente de absorção	0,211 mm ⁻¹
F(000)	1216
Tamanho do cristal	0,35 x 0,35 x 0,17 mm

Tabela 6. Ângulos das ligações [°] para o composto ($2R,2'S$)-*N*-(*p*-toluenossulfônico)-2-pirrolidinil propanol-2 **75b**.

O(1A)-S(1A)-O(2A)	119,3(6)	O(1A)-S(1A)-N(1A)	106,0(5)
O(2A)-S(1A)-N(1A)	107,6(5)	O(1A)-S(1A)-C(5A)	107,1(6)
O(2A)-S(1A)-C(5A)	107,0(6)	N(1A)-S(1A)-C(5A)	109,5(4)
C(4A)-N(1A)-C(1A)	110,6(7)	C(4A)-N(1A)-S(1A)	117,6(7)
C(1A)-N(1A)-S(1A)	119,5(6)	N(1A)-C(1A)-C(11A)	111,5(7)
N(1A)-C(1A)-C(2A)	101,3(8)	C(11A)-C(1A)-C(2A)	114,4(9)
C(1A)-C(2A)-C(3A)	107,5(10)	C(4A)-C(3A)-C(2A)	106,2(13)
C(3A)-C(4A)-N(1A)	107,5(10)	C(6A)-C(5A)-C(10A)	120,3(11)
C(6A)-C(5A)-S(1A)	118,9(9)	C(10A)-C(5A)-S(1A)	120,8(9)
C(5A)-C(6A)-C(7A)	120,6(11)	C(6A)-C(7A)-C(8A)	120,6(12)
C(7A)-C(8A)-C(9A)	117,7(11)	C(7A)-C(8A)-C(80A)	121,9(13)
C(9A)-C(8A)-C(80A)	120,4(13)	C(10A)-C(9A)-C(8A)	121,5(11)
C(9A)-C(10A)-C(5A)	119,1(11)	C(12A)-C(11A)-C(1A)	112,5(8)
O(12A)-C(12A)-C(11A)	106,8(8)	O(12A)-C(12A)-C(13A)	111,1(10)
C(11A)-C(12A)-C(13A)	109,7(10)		

Tabela 7. Comprimento das ligações [Å] para o composto ($2R,2'S$)-*N*-(*p*-toluenossulfônico)-2-pirrolidinil propanol-2 **75b**.

S(1A)-O(1A)	1,413(9)	S(1A)-O(2A)	1,433(10)
S(1A)-N(1A)	1,610(8)	S(1A)-C(5A)	1,782(11)
N(1A)-C(4A)	1,483(15)	N(1A)-C(1A)	1,512(11)
C(1A)-C(11A)	1,512(15)	C(1A)-C(2A)	1,535(15)
C(2A)-C(3A)	1,51(2)	C(3A)-C(4A)	1,43(2)
C(5A)-C(6A)	1,329(16)	C(5A)-C(10A)	1,409(16)
C(6A)-C(7A)	1,409(18)	C(7A)-C(8A)	1,381(18)
C(8A)-C(9A)	1,396(19)	C(8A)-C(80A)	1,483(18)
C(9A)-C(10A)	1,373(17)	C(11A)-C(12A)	1,512(15)
C(12A)-O(12A)	1,444(12)	C(12A)-C(13A)	1,503(18)

Tabela 8. Ângulos de torção [°] para o composto ($2R,2'S$)-*N*-(*p*-toluenossulfônico)-2-pirrolidinil propanol-2 **75b**.

O(1A)-S(1A)-N(1A)-C(4A)	38,5(8)	O(2A)-S(1A)-N(1A)-C(4A)	167,3(7)
C(5A)-S(1A)-N(1A)-C(4A)	-76,7(8)	O(1A)-S(1A)-N(1A)-C(1A)	177,4(7)
O(2A)-S(1A)-N(1A)-C(1A)	-53,8(8)	C(5A)-S(1A)-N(1A)-C(1A)	62,2(8)
C(4A)-N(1A)-C(1A)-C(11A)	-130,5(9)	S(1A)-N(1A)-C(1A)-C(11A)	88,0(8)
C(4A)-N(1A)-C(1A)-C(2A)	-8,5(11)	S(1A)-N(1A)-C(1A)-C(2A)	-149,9(8)
N(1A)-C(1A)-C(2A)-C(3A)	21,4(17)	C(11A)-C(1A)-C(2A)-C(3A)	141,4(16)
C(1A)-C(2A)-C(3A)-C(4A)	-28(2)	C(2A)-C(3A)-C(4A)-N(1A)	22(2)
C(1A)-N(1A)-C(4A)-C(3A)	-8,2(18)	S(1A)-N(1A)-C(4A)-C(3A)	134,1(16)
O(1A)-S(1A)-C(5A)-C(6A)	-31,4(10)	O(2A)-S(1A)-C(5A)-C(6A)	-160,5(9)
N(1A)-S(1A)-C(5A)-C(6A)	83,1(9)	O(1A)-S(1A)-C(5A)-C(10A)	151,0(8)
O(2A)-S(1A)-C(5A)-C(10A)	21,9(9)	N(1A)-S(1A)-C(5A)-C(10A)	-94,5(9)
C(10A)-C(5A)-C(6A)-C(7A)	0,1(17)	S(1A)-C(5A)-C(6A)-C(7A)	-177,6(9)
C(5A)-C(6A)-C(7A)-C(8A)	-1,7(18)	C(6A)-C(7A)-C(8A)-C(9A)	1,9(17)
C(6A)-C(7A)-C(8A)-C(80A)	-177,6(11)	C(7A)-C(8A)-C(9A)-C(10A)	-0,6(17)
C(80A)-C(8A)-C(9A)-C(10A)	178,9(10)	C(8A)-C(9A)-C(10A)-C(5A)	-1,0(16)
C(6A)-C(5A)-C(10A)-C(9A)	1,3(15)	S(1A)-C(5A)-C(10A)-C(9A)	178,8(8)
N(1A)-C(1A)-C(11A)-C(12A)	-178,0(8)		
C(2A)-C(1A)-C(11A)-C(12A)	67,8(11)		
C(1A)-C(11A)-C(12A)-O(12A)	60,8(11)		
C(1A)-C(11A)-C(12A)-C(13A)	-178,7(9)		

Tabela 9. Dados cristalográficos para o composto (2R,2'R)- e (2S,2'S)-N-(*p*-toluenossulfônico)-2-pirrolidinil propanol-2 **75a,c**.

Fórmula empírica	$C_{14}H_{21}NO_3S$
Peso molecular	283,38
Temperatura	293(2) K
λ	0,71073 Å
Sistema Cristalino, Grupo espacial	Monoclínico, P2(1)/n
Dimensões da célula unitária	a = 13,188(3) Å b = 7,7314(15) Å c = 14,682(3) Å
	alfa = 90 deg beta = 100,85(3) deg gamma = 90 deg
Volume	1470,3(5) Å ³
Z, Densidade calculada	4, 1,280 Mg/m ³
Coeficiente de absorção	0,224 mm ⁻¹
F(000)	608
Tamanho do cristal	1,00 x 0,20 x 0,20 mm

Tabela 10. Ângulos das ligações [°] para o composto (2R,2'R)- e (2S,2'S)-N-(*p*-toluenossulfônico)-2-pirrolidinil propanol-2 **75a,c**.

O(1)-S(1)-O(2)	119,65(17)	O(1)-S(1)-N(1)	106,44(14)
O(2)-S(1)-N(1)	107,21(15)	O(1)-S(1)-C(5)	108,14(16)
O(2)-S(1)-C(5)	107,57(16)	N(1)-S(1)-C(5)	107,25(15)
C(4)-N(1)-C(1)	109,1(3)	C(4)-N(1)-S(1)	118,7(2)
C(1)-N(1)-S(1)	118,8(2)	N(1)-C(1)-C(2)	102,7(2)
N(1)-C(1)-C(11)	110,2(3)	C(2)-C(1)-C(11)	114,1(3)
C(1)-C(2)-C(3)	103,9(3)	C(4)-C(3)-C(2)	104,5(3)
N(1)-C(4)-C(3)	106,0(3)	C(6)-C(5)-C(10)	119,9(3)
C(6)-C(5)-C(10)	119,9(3)	C(6)-C(5)-S(1)	120,3(3)
C(10)-C(5)-S(1)	119,6(3)	C(7)-C(6)-C(5)	119,3(3)
C(6)-C(7)-C(8)	121,6(3)	C(9)-C(8)-C(7)	117,8(3)
C(9)-C(8)-C(80)	121,2(3)	C(7)-C(8)-C(80)	121,0(3)
C(10)-C(9)-C(8)	121,7(3)	C(9)-C(10)-C(5)	119,7(3)
C(12)-C(11)-C(1)	115,5(3)	O(12)-C(12)-C(11)	111,5(3)
O(12)-C(12)-C(13)	107,1(3)	C(11)-C(12)-C(13)	112,8(3)

Tabela 11. Comprimento das ligações [Å] para o composto ($2R,2'R$)- e ($2S,2'S$)-*N*-(*p*-toluenossulfônico)-2-pirrolidinil propanol-2 **75a,c**.

S(1)-O(1)	1,431(3)	S(1)-O(2)	1,434(2)
S(1)-N(1)	1,622(3)	S(1)-C(5)	1,766(3)
O(12)-C(12)	1,440(4)	N(1)-C(4)	1,483(4)
N(1)-C(1)	1,498(4)	C(1)-C(2)	1,512(5)
C(1)-C(11)	1,514(5)	C(2)-C(3)	1,515(5)
C(3)-C(4)	1,483(6)	C(5)-C(6)	1,387(5)
C(5)-C(10)	1,393(5)	C(6)-C(7)	1,368(5)
C(7)-C(8)	1,396(5)	C(8)-C(9)	1,386(5)
C(8)-C(80)	1,512(5)	C(9)-C(10)	1,360(5)
C(11)-C(12)	1,504(5)	C(12)-C(13)	1,514(5)

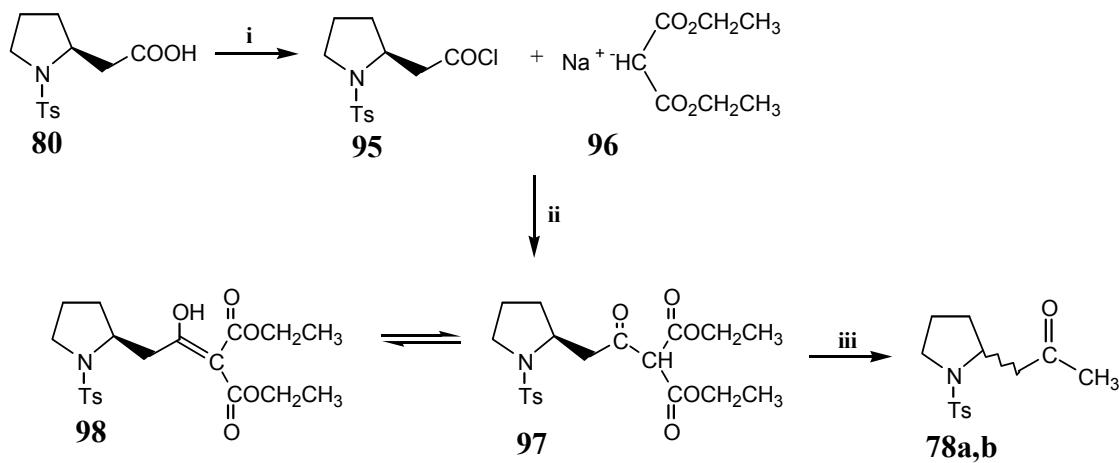
Tabela 12. Ângulos de torção [°] para o composto ($2R,2'R$)- e ($2S,2'S$)-*N*-(*p*-toluenossulfônico)-2-pirrolidinil propanol-2 **75a,c**.

O(1)-S(1)-N(1)-C(4)	-42,7(3)	O(2)-S(1)-N(1)-C(4)	-171,8(3)
C(5)-S(1)-N(1)-C(4)	72,9(3)	O(1)-S(1)-N(1)-C(1)	-179,4(2)
O(2)-S(1)-N(1)-C(1)	51,5(3)	C(5)-S(1)-N(1)-C(1)	-63,8(2)
C(4)-N(1)-C(1)-C(2)	-19,7(4)	S(1)-N(1)-C(1)-C(2)	120,7(3)
C(4)-N(1)-C(1)-C(11)	102,3(3)	S(1)-N(1)-C(1)-C(11)	-117,2(3)
N(1)-C(1)-C(2)-C(3)	34,2(4)	C(11)-C(1)-C(2)-C(3)	-85,1(4)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-36,9(4)	C(1)-N(1)-C(4)-C(3)	-2,9(4)
S(1)-N(1)-C(4)-C(3)	-143,4(3)	C(2)-C(3)-C(4)-N(1)	24,4(4)
O(1)-S(1)-C(5)-C(6)	-160,4(3)	O(2)-S(1)-C(5)-C(6)	-29,9(3)
N(1)-S(1)-C(5)-C(6)	85,2(3)	O(1)-S(1)-C(5)-C(10)	24,0(3)
O(2)-S(1)-C(5)-C(10)	154,5(3)	N(1)-S(1)-C(5)-C(10)	-90,5(3)
C(10)-C(5)-C(6)-C(7)	1,1(6)	S(1)-C(5)-C(6)-C(7)	-174,5(3)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	-0,5(6)	C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	-0,2(6)
C(6)-C(7)-C(8)-C(80)	178,5(4)	C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	0,2(6)
C(80)-C(8)-C(9)-C(10)	-178,5(4)	C(8)-C(9)-C(10)-C(5)	0,5(6)
C(6)-C(5)-C(10)-C(9)	-1,1(6)	S(1)-C(5)-C(10)-C(9)	174,5(3)
N(1)-C(1)-C(11)-C(12)	64,6(4)	C(2)-C(1)-C(11)-C(12)	179,7(3)
C(1)-C(11)-C(12)-O(12)	60,4(4)	C(1)-C(11)-C(12)-C(13)	-179,1(3)

2.3.4 Reação para obtenção do *N*-(*p*-toluenossulfonil)-2-pirrolidinil propanol-2 **75 via *N*-(*p*-toluenossulfonil)-2-pirrolidinil propanona **78** obtida a partir da descarboxilação alquilativa do derivado éster malonato **97****

Considerando-se que os compostos contendo o grupo protetor *N*-tosil no anel pirrolidínico sofrem abertura do anel e racemizam quando tratados com um nucleófilo básico, começou-se a trabalhar uma outra rota sintética para obtenção de **78a** enantiomericamente puro.

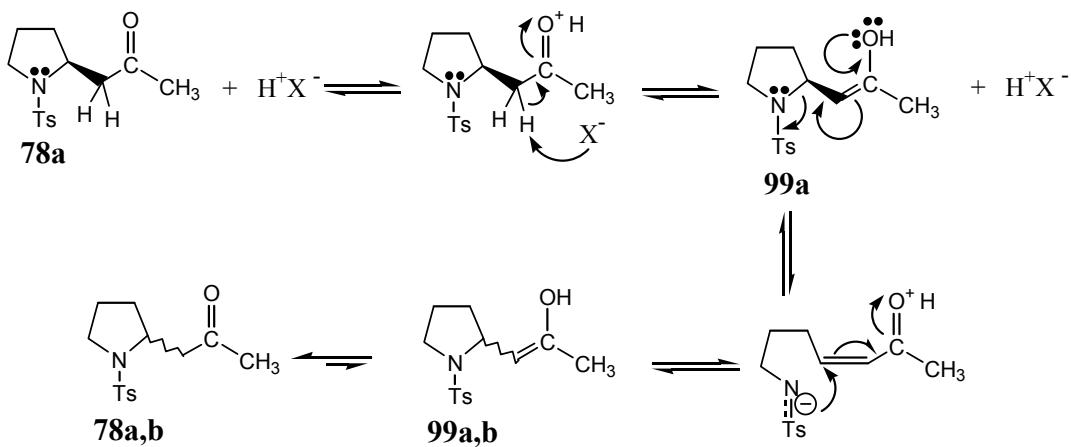
Pela rota do esquema 28^{51,52}, obteve-se **78a,b** em sete etapas reacionais a partir de L-prolina **39** com rendimento global de 20%. Este método, apesar de ter apresentado três etapas reacionais a mais, apresentou melhor rendimento global do que a reação com MeLi e **79**, mas **78a,b** obtido por este método é racêmico, não apresentando rotação óptica.



i: $(COCl)_2$, DMF, CH_2Cl_2 , t.a., 4h; **ii:** NaH , $CH_2(CO_2CH_2CH_3)_2$, THF, Δ , 3h, 78%;
iii: H_2SO_4 a 4M, 100°C, 12h, 79%.

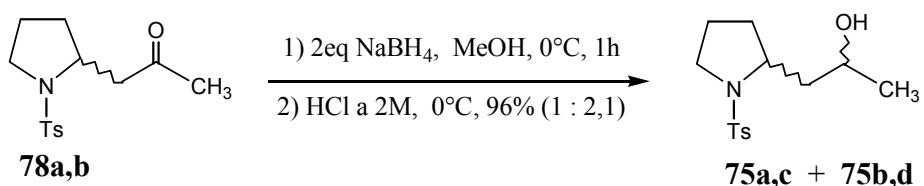
Esquema 28

Considerando-se que o grupo tosil é um grupo retirador de elétrons e que **78** é uma β -amino-cetona enolizável, a racemização em meio ácido, talvez possa ser explicada pelo mecanismo mostrado no esquema 29.



Esquema 29

O composto **78a,b** obtido por este método, também foi reduzido com NaBH_4 (Esquema 30) para obter-se a mistura dos quatro estereoisômeros **75a-d** com rendimento de 96% (**75a,c:75b,d** – 1:2,1).



Esquema 30

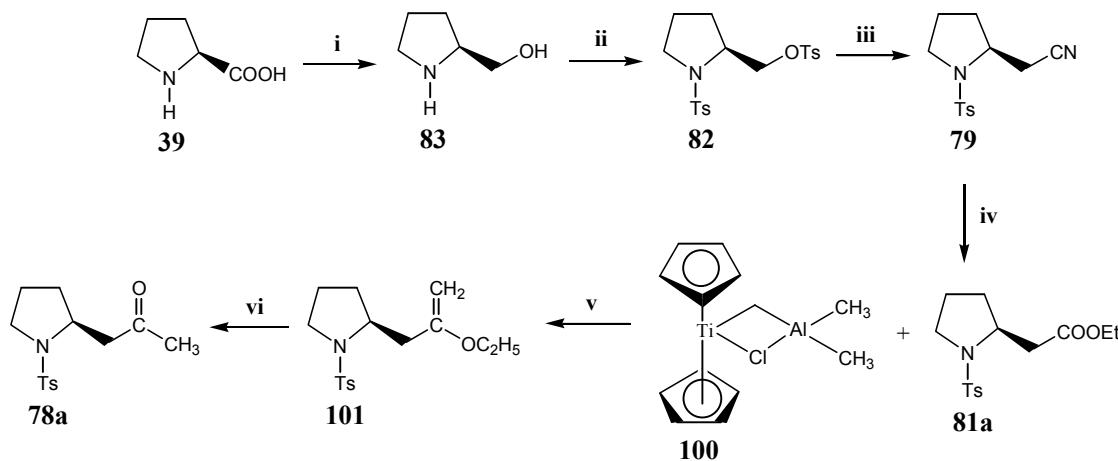
Então, os estereoisômeros **75a-d** foram sintetizados, como compostos racêmicos, em oito etapas de reação com rendimento global de 19%.

É conhecido que, em meio básico, *N*-alquil- β -amino cetonas racemizam rapidamente²². E, que a abertura do anel pirrolidínico na presença de uma base é favorecida quando se tem um grupo retirador de elétrons no nitrogênio⁵³.

Porém, nesta rota sintética proposta para obtenção da *N*-tosil- β -amino cetona **78** pôde-se ver que a racemização também ocorreu em meio ácido. Então, considerando-se esta característica do anel pirrolidínico poder racemizar ou ser aberto tanto em meio ácido como básico, com um substituinte doador ou retirador de elétrons no nitrogênio, tentou-se encontrar uma rota sintética envolvendo condições que não sejam nem ácidas e nem básicas para obtenção do composto **78a** enantiometricamente puro com configuração (*S*) no anel pirrolidínico.

2.3.5 Reação para obtenção do $(-)(2S,2'S)$ e $(-)(2S,2'R)$ -*N*-(*p*-toluenossulfônico)-2-pirrolidinil propanol-2 75c e 75d via $(-)(S)$ -*N*-(*p*-toluenossulfônico)-2-pirrolidinil propanona 78a obtida a partir do éster 81a com complexo de Tebbe

Finalmente, pela reação mostrada no esquema 31 conseguiu-se sintetizar **78a** em seis etapas reacionais a partir da L-prolina **39** com rendimento global de 22% utilizando-se o reagente de Tebbe⁵⁴ **100** para obtenção do viniléter **101** e após uma hidrólise em condições leves para fornecer **78a** enantiomericamente puro.



- i:** $Zn(BH_4)_2$, THF, Δ , 10h, 61%; **ii:** $TsCl$, Py, t.a., 12h, 89%;
iii: $NaCN$, DMSO, t.a., 72h, 90%; **iv:** $EtOH$, HCl gasoso, t.a., 24h, 60%;
v: 1) THF, 0 °C, 30min; 2) Et_2O , $NaOH$ a 0,1M; **vi:** HCl a 1M, $HCCl_3$, t.a., 1,5h, 79%.

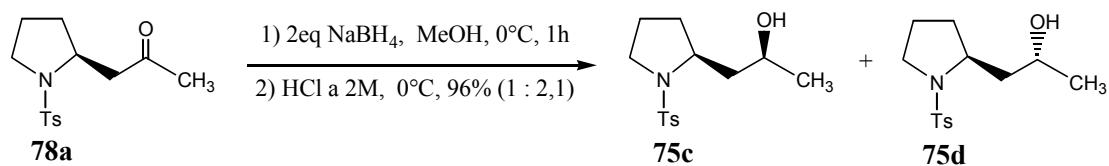
Esquema 31

O reagente de Tebbe **100** é eficaz na transferência de metileno para homologação de olefinas e conversão de uma variedade de grupos carbonílicos em olefinas. Assim, aldeídos e cetonas podem ser transformados em alcenos, ésteres e lactonas em vinil-éteres e amidas em enaminas^{55a,b}. A reação de Tebbe é particularmente importante porque fornece um método em meio não básico, então não ocorre racemização em substratos que contêm centro quiral enolizável ou outros grupos sensíveis a base.

O composto **78a** apresentou rotação óptica $[\alpha]_D^{25} = -116,9$ ($c = 1$, CH_2Cl_2) e a pureza óptica foi verificada por espectroscopia de RMN ^1H a 300MHz usando o reagente de deslocamento químico quiral tri-[3-(heptafluorpropilhidroxidometileno)-(+)-canforato] de európio III [Eu(hfc)_3] e comparação dos espectros de **78a** com os espectros obtidos para **78a,b**.

Então, o composto **78a,b** racêmico com $[\alpha]_D^{25} = 0$ ($c = 1$, CH_2Cl_2) apresenta o grupo metila ($\text{H}-3'$) com δ_H 2,17 ppm (s, 3H) e após o tratamento com o reagente de deslocamento quiral Eu(hfc)_3 apresentou o deslocamento e separação deste simpleto à dois simples com δ_H 2,92 ppm (s, 1,5H) e δ_H 2,85 ppm (s, 1,5H). O composto **78a** mostrou apenas o deslocamento do simpleto de δ_H 2,17 ppm (s, 3H) para δ_H 2,94 ppm (s, 3H), não apresentando nenhuma separação (Figuras 7-10).

O composto **78a** foi reduzido com NaBH_4 em MeOH como realizado anteriormente (Esquema 32). Tanto os compostos **75c** e **75d** como os racêmicos **75a,c** e **75b,d** também foram tratados com o reagente de deslocamento quiral Eu(hfc)_3 para verificar a pureza enantiomérica de cada diastereoisômero. Os compostos **75c** e **75d** mostraram-se enantiomericamente puros o que mostra que a reação com NaBH_4 em MeOH a 0 °C não causa racemização (Figuras 11-12).



Esquema 32

Então, o composto **75** foi sintetizado por este método em sete etapas reacionais com 21% de rendimento global (**75c:75d**, 1:2,1).

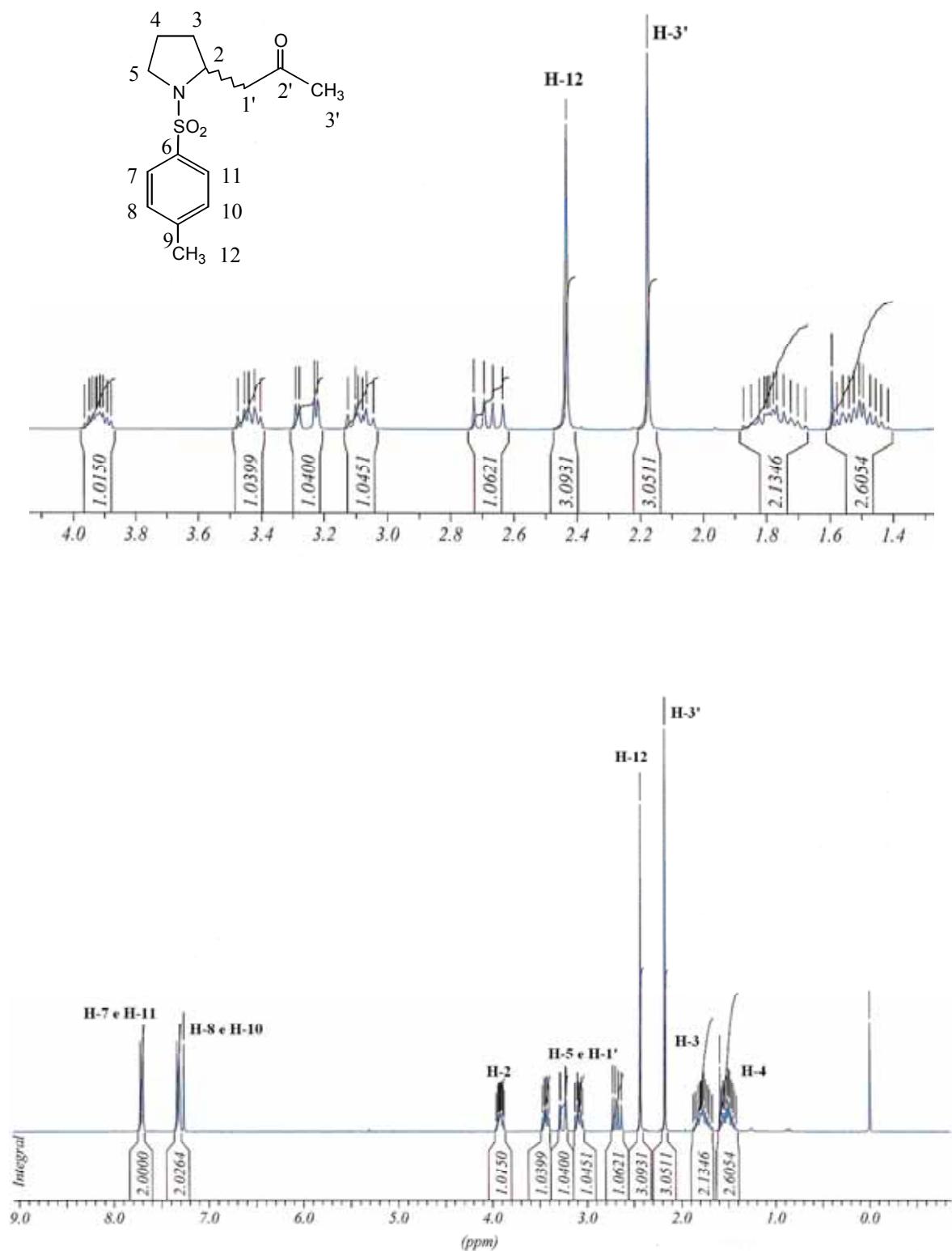


Figura 7. Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 a 300 MHz de *N*-(*p*-toluenossulfonil)-2-pirrolidinil propanona **78a,b**.

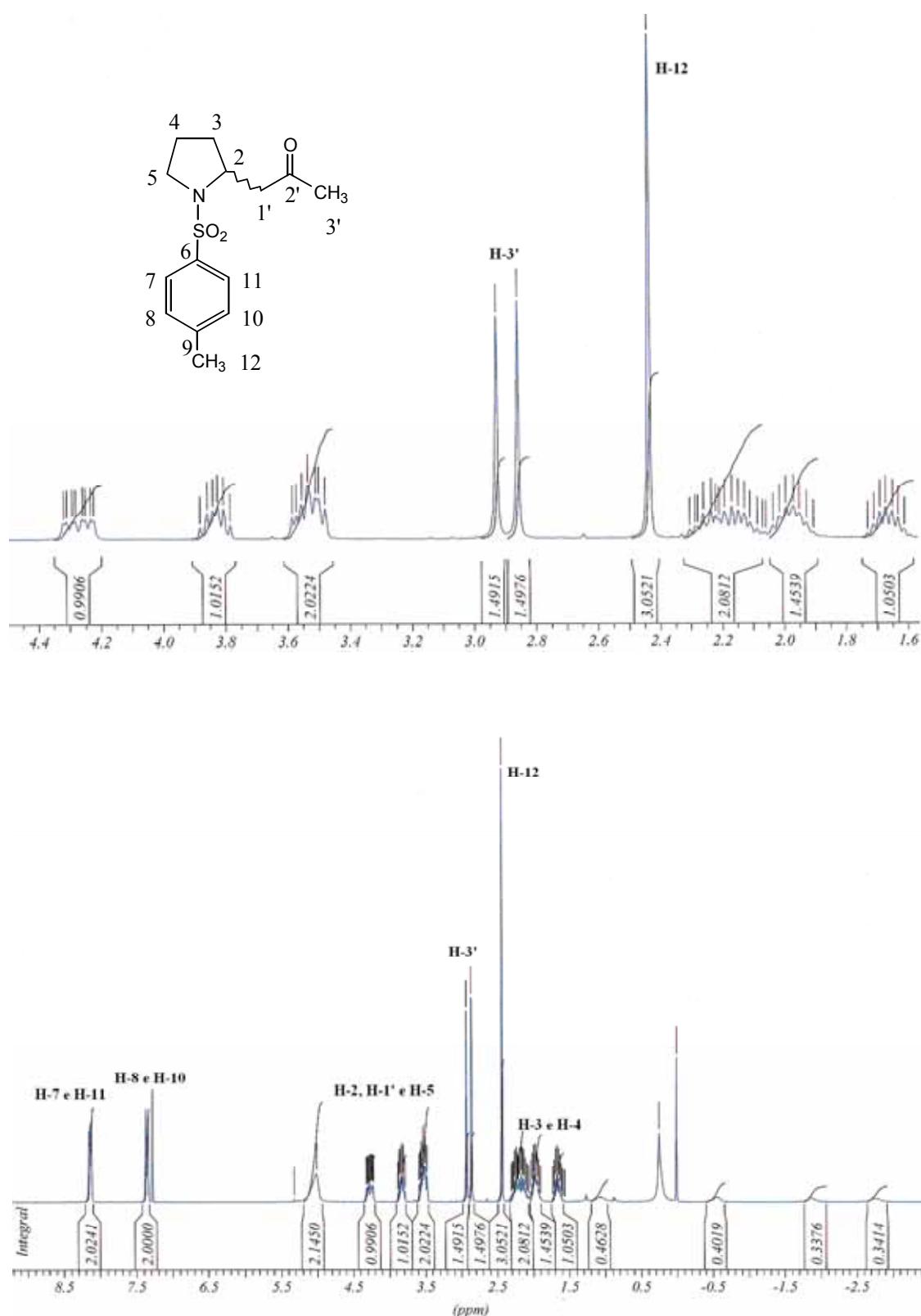


Figura 8. Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 a 300 MHz de N -(*p*-toluenossulfônico)-2-pirrolidinil propanona **78a,b** com $\text{Eu}(\text{hfc})_3$.

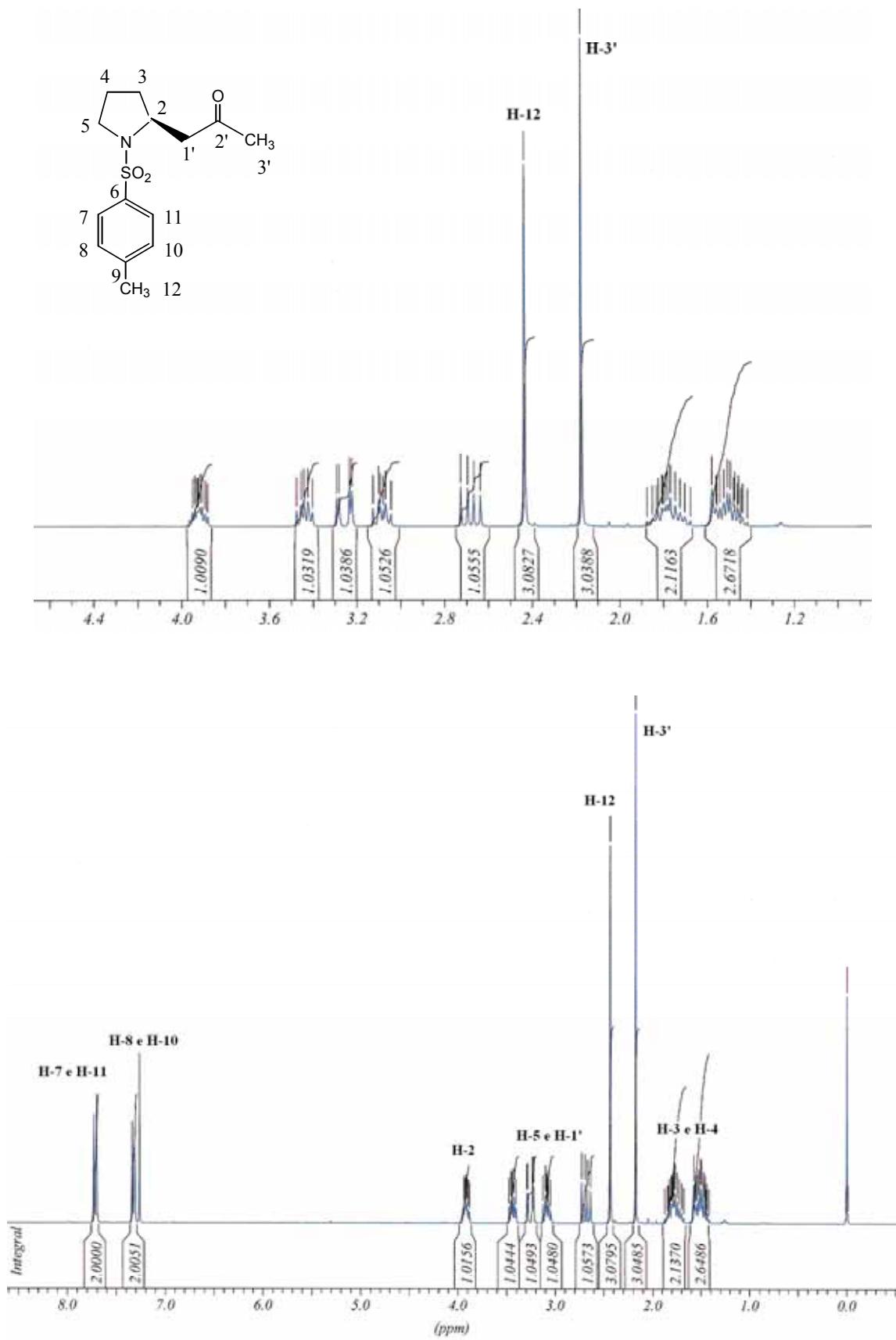


Figura 9. Espectro de RMN ^1H em CDCl₃ a 300 MHz de (-)-(S)-N-(p-toluenossulfonil)-2-pirrolidinil propanona **78a**.

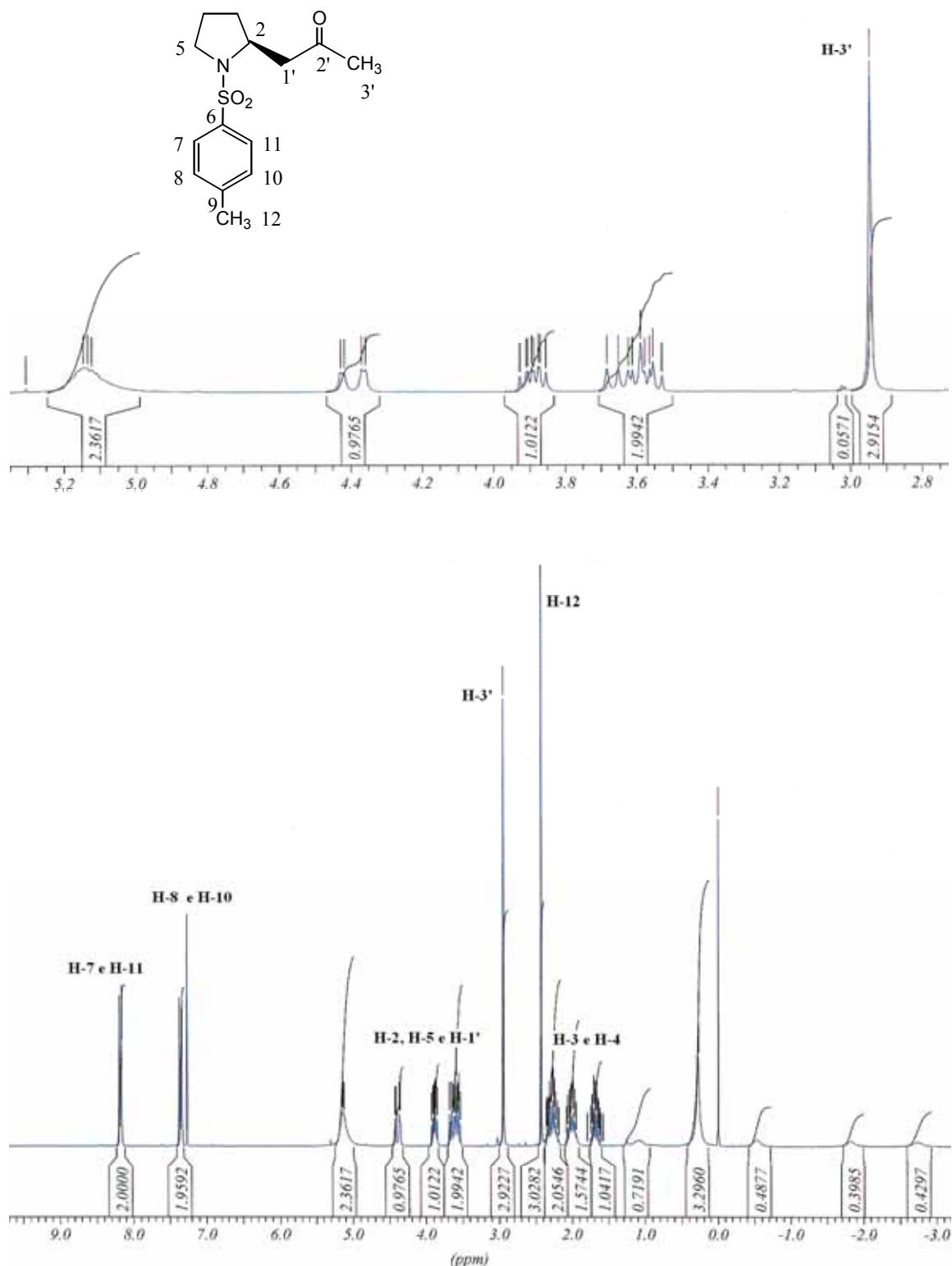


Figura 10. Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 a 300 MHz de (-)-(S)-*N*-(*p*-toluenossulfônico)-2-pirrolidinil propanona **78a** com $\text{Eu}(\text{hfc})_3$.

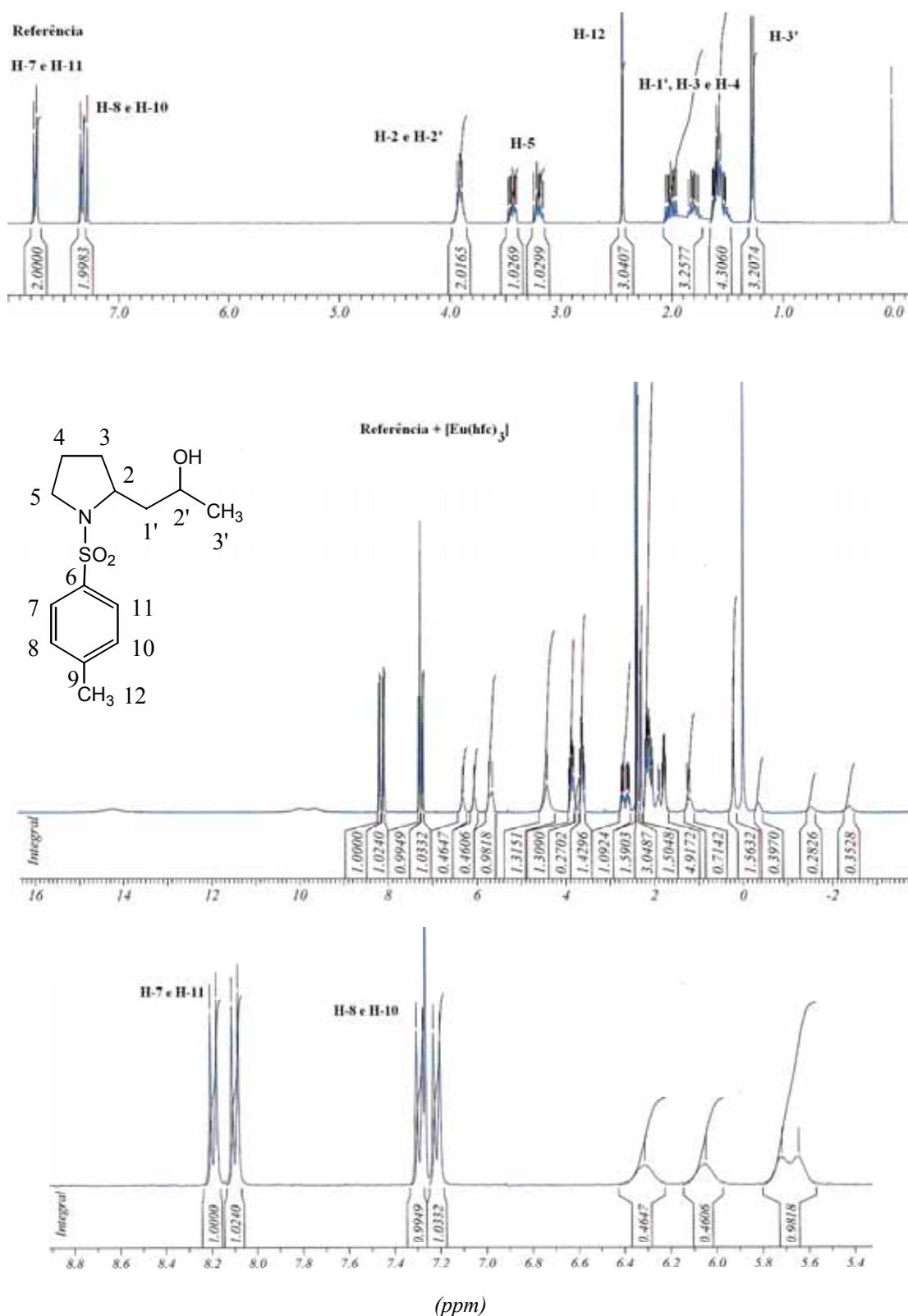


Figura 11. Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 a 300 MHz de *N*-(*p*-toluenossulfônico)-2-pirrolidinil propanol-2 **75b,d** com $[\text{Eu}(\text{hfc})_3]$.

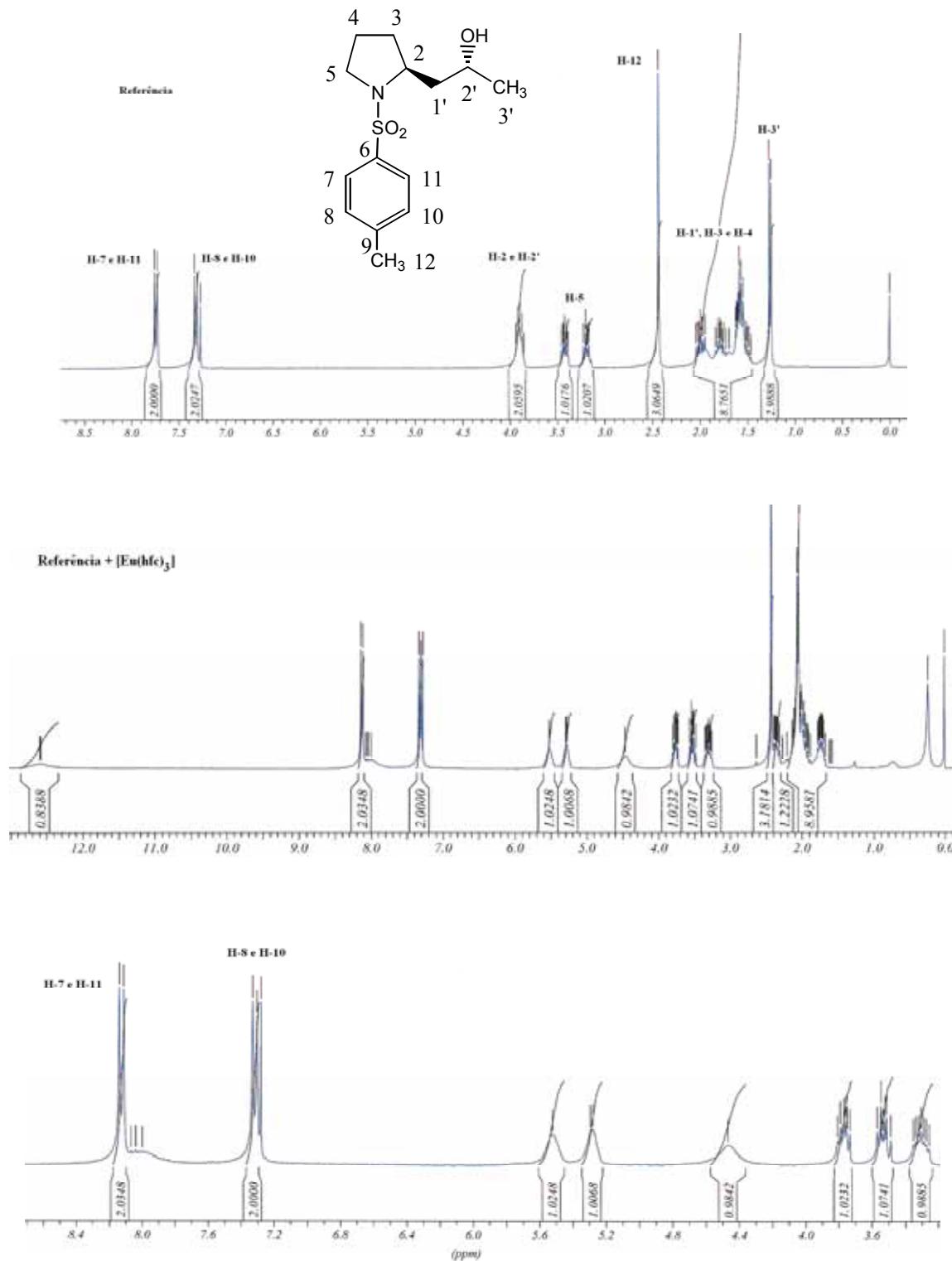


Figura 12. Espectro de RMN ¹H em CDCl₃ a 300 MHz de (-)-(2*S*,2'*R*)-*N*-(*p*-toluenossulfônico)-2-pirrolidinil propanol-2 **75d** com Eu(hfc)₃.

A configuração (*S*) do composto **78a** foi verificada por meio da cristalografia de raios X (Figura 13 e Tabelas 13-16). O cristal mostrou-se puro contendo apenas um enantiômero, porém o programa utilizado dá 35% de erro para esta configuração. Analisando-se as etapas reacionais da estratégia sintética utilizada, não existe o risco de inversão total na configuração do centro assimétrico, devendo esta permanecer (*S*).

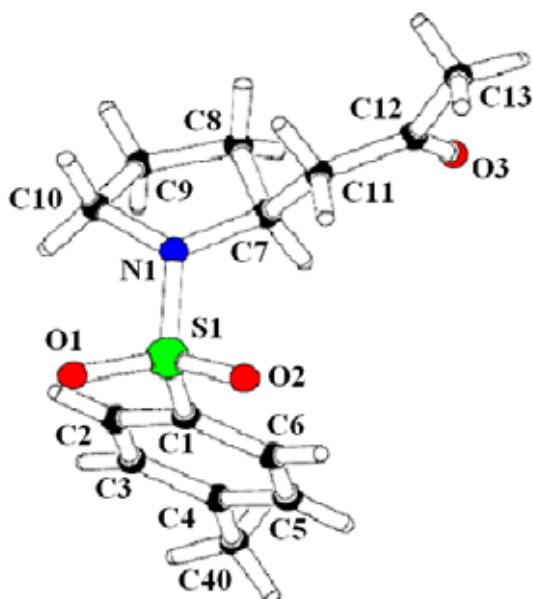


Figura 13. Estrutura de raios X do composto (-)-(S)-*N*-(*p*-toluenossulfônico)-2-pirrolidinil propanona **78a**.

Tabela 13. Dados cristalográficos para o composto (-)-(S)-*N*-(*p*-toluenossulfônico)-2-pirrolidinil propanona **78a**.

Fórmula empírica	$C_{14}H_{19}NO_3S$
Peso molecular	281,36
Temperatura	293(2) K
λ	0,71073 Å
Dimensões da célula unitária	$a = 7,7843(16)$ Å alfa = 90 deg $b = 11,846(2)$ Å beta = 90 deg $c = 15,864(3)$ Å gamma = 90 deg
Volume	1463,0(5) \AA^3
Z, Densidade calculada	4, 1,277 Mg/m^3
Coeficiente de Absorção	0,225 mm^{-1}
F(000)	600

Tabela 14. Ângulos das ligações [°] para o composto (-)-(S)-N-(*p*-toluenossulfônico)-2-pirrolidinil propanona **78a**.

O(2)-S(1)-O(1)	119,43(17)	O(2)-S(1)-N(1)	106,58(16)
O(1)-S(1)-N(1)	106,69(16)	O(2)-S(1)-C(1)	108,23(16)
O(1)-S(1)-C(1)	107,55(16)	N(1)-S(1)-C(1)	107,88(16)
C(10)-N(1)-C(7)	110,6(3)	C(10)-N(1)-S(1)	119,6(2)
C(7)-N(1)-S(1)	118,2(2)	C(6)-C(1)-C(2)	119,3(3)
C(6)-C(1)-S(1)	120,2(3)	C(2)-C(1)-S(1)	120,4(3)
N(1)-C(7)-C(11)	110,3(3)	N(1)-C(7)-C(8)	103,4(3)
C(11)-C(7)-C(8)	113,0(4)	N(1)-C(7)-H(7)	110,0
C(11)-C(7)-H(7)	110,0	C(8)-C(7)-H(7)	110,0
C(3)-C(2)-C(1)	120,0(3)	C(3)-C(2)-H(2)	120,0
C(1)-C(2)-H(2)	120,0	C(3)-C(4)-C(5)	118,9(3)
C(3)-C(4)-C(40)	121,8(4)	C(5)-C(4)-C(40)	119,2(4)
C(4)-C(3)-C(2)	120,8(4)	C(4)-C(3)-H(3)	119,6
C(2)-C(3)-H(3)	119,6	C(5)-C(6)-C(1)	119,9(3)
C(5)-C(6)-H(6)	120,0	C(1)-C(6)-H(6)	120,0
C(6)-C(5)-C(4)	121,1(4)	C(6)-C(5)-H(5)	119,5
C(4)-C(5)-H(5)	119,5	N(1)-C(10)-C(9)	103,7(3)
N(1)-C(10)-H(10A)	111,0	C(9)-C(10)-H(10A)	111,0
N(1)-C(10)-H(10B)	111,0	C(9)-C(10)-H(10B)	111,0
H(10A)-C(10)-H(10B)	109,0	C(4)-C(40)-H(40A)	109,5
C(4)-C(40)-H(40B)	109,5	H(40A)-C(40)-H(40B)	109,5
C(4)-C(40)-H(40C)	109,5	H(40A)-C(40)-H(40C)	109,5
H(40B)-C(40)-H(40C)	109,5	C(9)-C(8)-C(7)	107,1(4)
C(9)-C(8)-H(8A)	110,3	C(7)-C(8)-H(8A)	110,3
C(9)-C(8)-H(8B)	110,3	C(7)-C(8)-H(8B)	110,3
H(8A)-C(8)-H(8B)	108,5	C(8)-C(9)-C(10)	106,5(4)
C(8)-C(9)-H(9A)	110,4	C(10)-C(9)-H(9A)	110,4
C(8)-C(9)-H(9B)	110,4	C(10)-C(9)-H(9B)	110,4
H(9A)-C(9)-H(9B)	108,6	O(3)-C(12)-C(13) #1	120,8(4)
O(3)-C(12)-C(11)	122,3(4)	C(13) #1-C(12)-C(11)	116,9(4)
C(12) #2-C(13)-H(13A)	109,5	C(12) #2-C(13)-H(13B)	109,5
H(13A)-C(13)-H(13B)	109,5	C(12) #2-C(13)-H(13C)	109,5
H(13A)-C(13)-H(13C)	109,5	H(13B)-C(13)-H(13C)	109,5
C(12)-C(11)-C(7)	115,2(3)	C(12)-C(11)-H(11A)	108,5
C(7)-C(11)-H(11A)	108,5	C(12)-C(11)-H(11B)	108,5
C(7)-C(11)-H(11B)	108,5	H(11A)-C(11)-H(11B)	107,5

Transformação simétrica usada para gerar átomos equivalentes:

#1 x-1/2,-y+3/2,-z+1 #2 x+1/2,-y+3/2,-z+1

Tabela 15. Comprimento das ligações [Å] para o composto (-)-(S)-N-(*p*-toluenossulfônico)-2-pirrolidinil propanona **78a**.

S(1)-O(2)	1,425(3)	S(1)-O(1)	1,436(2)
S(1)-N(1)	1,626(3)	S(1)-C(1)	1,758(3)
N(1)-C(10)	1,488(5)	N(1)-C(7)	1,489(4)
C(1)-C(6)	1,386(5)	C(1)-C(2)	1,396(5)
C(7)-C(11)	1,509(5)	C(7)-C(8)	1,527(6)
C(7)-H(7)	0,9800	C(2)-C(3)	1,380(5)
C(2)-H(2)	0,9300	C(4)-C(3)	1,379(5)
C(4)-C(5)	1,386(5)	C(4)-C(40)	1,532(5)
C(3)-H(3)	0,9300	C(6)-C(5)	1,377(5)
C(6)-H(6)	0,9300	C(5)-H(5)	0,9300
C(10)-C(9)	1,488(6)	C(10)-H(10A)	0,9700
C(10)-H(10B)	0,9700	C(40)-H(40A)	0,9600
C(40)-H(40B)	0,9600	C(40)-H(40C)	0,9600
C(8)-C(9)	1,468(6)	C(8)-H(8A)	0,9700
C(8)-H(8B)	0,9700	C(9)-H(9A)	0,9700
C(9)-H(9B)	0,9700	O(3)-C(12)	1,194(5)
C(12)-C(13)#1	1,492(6)	C(12)-C(11)	1,492(5)
C(13)-C(12)#2	1,492(6)	C(13)-H(13A)	0,9600
C(13)-H(13B)	0,9600	C(13)-H(13C)	0,9600
C(11)-H(11A)	0,9700	C(11)-H(11B)	0,9700

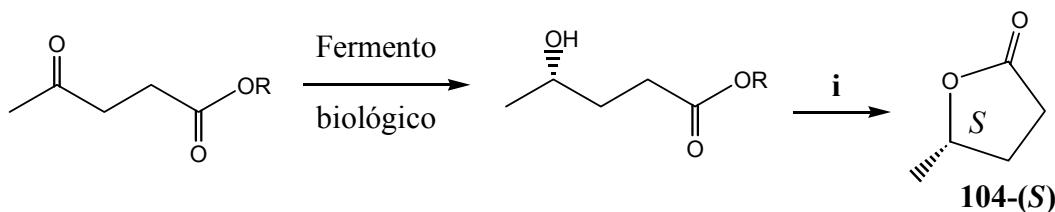
Tabela 16. Ângulos de torção [°] para o composto (-)-(S)-N-(*p*-toluenossulfônico)-2-pirrolidinil propanona **78a**.

O(2)-S(1)-N(1)-C(10)	-169,3(3)	O(1)-S(1)-N(1)-C(10)	-40,7(3)
C(1)-S(1)-N(1)-C(10)	74,6(3)	O(2)-S(1)-N(1)-C(7)	50,9(3)
O(1)-S(1)-N(1)-C(7)	179,5(3)	C(1)-S(1)-N(1)-C(7)	-65,2(3)
O(2)-S(1)-C(1)-C(6)	170,4(3)	O(1)-S(1)-C(1)-C(6)	40,1(3)
N(1)-S(1)-C(1)-C(6)	-74,6(3)	O(2)-S(1)-C(1)-C(2)	-12,7(4)
O(1)-S(1)-C(1)-C(2)	-143,0(3)	N(1)-S(1)-C(1)-C(2)	102,2(3)
C(10)-N(1)-C(7)-C(11)	119,0(4)	S(1)-N(1)-C(7)-C(11)	-97,9(3)
C(10)-N(1)-C(7)-C(8)	-2,1(4)	S(1)-N(1)-C(7)-C(8)	141,0(3)
C(6)-C(1)-C(2)-C(3)	0,2(5)	S(1)-C(1)-C(2)-C(3)	-176,7(3)
C(5)-C(4)-C(3)-C(2)	-2,2(5)	C(40)-C(4)-C(3)-C(2)	178,1(4)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	1,1(6)	C(2)-C(1)-C(6)-C(5)	-0,5(5)
S(1)-C(1)-C(6)-C(5)	176,4(3)	C(1)-C(6)-C(5)-C(4)	-0,6(6)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	1,9(6)	C(40)-C(4)-C(5)-C(6)	-178,4(4)
C(7)-N(1)-C(10)-C(9)	19,0(4)	S(1)-N(1)-C(10)-C(9)	-123,5(3)
N(1)-C(7)-C(8)-C(9)	-16,1(5)	C(11)-C(7)-C(8)-C(9)	-135,3(4)
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	28,6(6)	N(1)-C(10)-C(9)-C(8)	-28,9(5)
O(3)-C(12)-C(11)-C(7)	-15,2(7)	C(13)##1-C(12)-C(11)-C(7)	165,9(4)
N(1)-C(7)-C(11)-C(12)	177,9(4)	C(8)-C(7)-C(11)-C(12)	-66,9(5)

2.4 Reações para obtenção do (-)-(2S,2'S)-N-(*p*-toluenossulfonil)-2-pirrolidinil propanol-2 75c pelo método de redução com fermento biológico

Tentou-se obter o álcool (2*S*,2'S)-*N*-(*p*-toluenossulfonil)-2-pirrolidinil propanol-2 75c com alta pureza diastereoisomérica utilizando-se o método de redução com fermento biológico^{56,57}.

Jacobs *et al.* reduziram um certo número de alquil levulinatos 102a-c a álcoois secundários 103a-c, com fermento biológico com rendimentos bons a moderados e observaram que a configuração dos álcoois era (*S*) com 98% de excesso enantiomérico⁵⁶ (Esquema 33). A configuração absoluta dos produtos foi determinada por transformação dos álcoois à conhecida (*S*)-metilbutirolactona (*S*)-104.

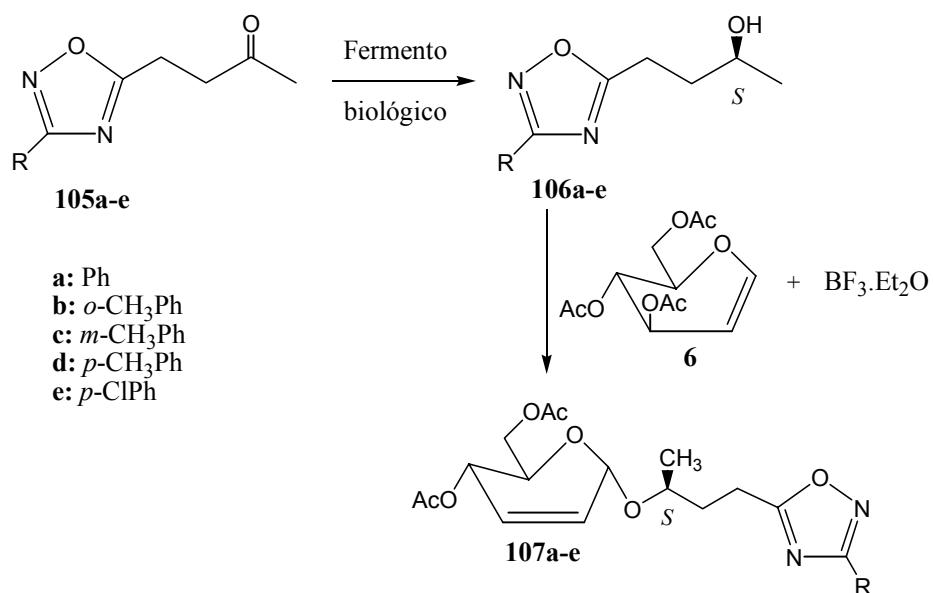


i: *p*-TsOH, benzeno, 4h, 73% ou CF₃COOH, CH₂Cl₂, t.a., 95%.

Esquema 33

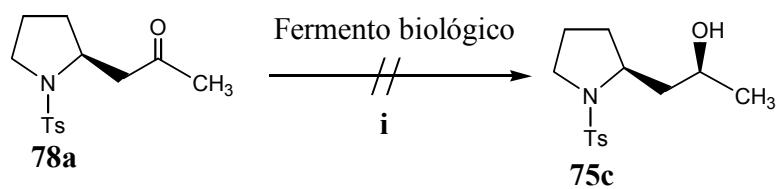
A redução com o fermento biológico tem sido aplicada a uma variedade de compostos carbonílicos tais como cetonas alifáticas, α -ceto-ésteres, β -ceto-ésteres e β -ceto-ácidos com alta pureza enantiomérica.

Freitas Filho *et al.* sintetizaram as cetonas **105a-e** contendo o anel 1,2,4-oxadiazol na sua estrutura. Estes compostos foram reduzidos com fermento biológico aos álcoois **106a-e** com excesso enantiomérico em torno de 98%. Estes álcoois foram ligados com o tri-*O*-acetil-D-glucal **6** para fornecer os glicoeterocíclicos **107a-e**. Por meio da estrutura de raios X e dos deslocamentos químicos em RMN ^1H , a configuração dos compostos foi estabelecida⁵⁷. Observou-se que **107a-e** apresentava a configuração (*S*) no centro assimétrico (Esquema 34).



Esquema 34

Então, tentou-se reduzir **78a** ao composto **75c** usando o método de fermento biológico (Esquema 35). Três tentativas de redução, seguindo a metodologia de Jacobs *et al.*, foram feitas sem sucesso.

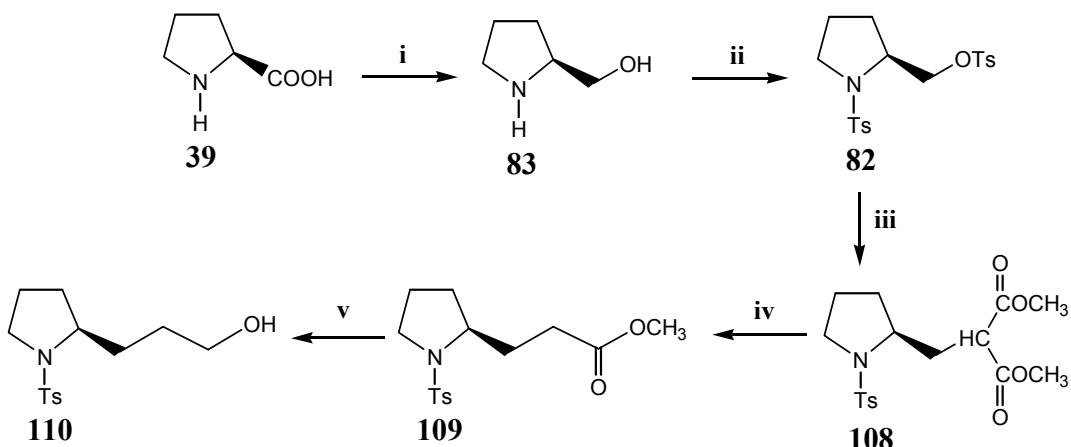


i: H₂O, sacarose, ~37°C, ~1 semana.

Esquema 35

2.5 Reação para obtenção de (-)-(S)-N-(*p*-toluenossulfônico)-2-pirrolidinil propanol-1 110

Sintetizou-se também o álcool primário **110** em cinco etapas reacionais com rendimento global de 17% a partir da L-prolina **39**, como mostrado na rota sintética do esquema 36.



- i:** $Zn(BH_4)_2$, THF, Δ , 10h, 61%; **ii:** $TsCl$, Py, t.a., 12h, 89%;
iii: NaH , $CH_2(CO_2CH_3)_2$, DMF, 100 °C, 10h, 80%;
iv: $LiCl$, H_2O , DMSO, 100 °C, 24h, 52%; **v:** $LiAlH_4$, éter, t.a., 1,5h, 77%.

Esquema 36

A estrutura química dos compostos **108** a **110** foi confirmada por meio de RMN 1H , RMN ^{13}C , DEPT, IV, massa de alta resolução e microanálise. O composto **110** apresentou rotação óptica $[\alpha]_D^{25} = -98,6$ ($c = 1,11$, CH_2Cl_2) e a pureza óptica foi confirmada por espectroscopia de RMN 1H a 500 MHz usando o reagente de deslocamento químico quiral tri-[3-(heptafluoropropilhidroxidometíleno)-(+)-canforato] de európio III [$Eu(hfc)_3$] que mostrou somente o deslocamento dos sinais sem nenhuma separação (Figura 14).

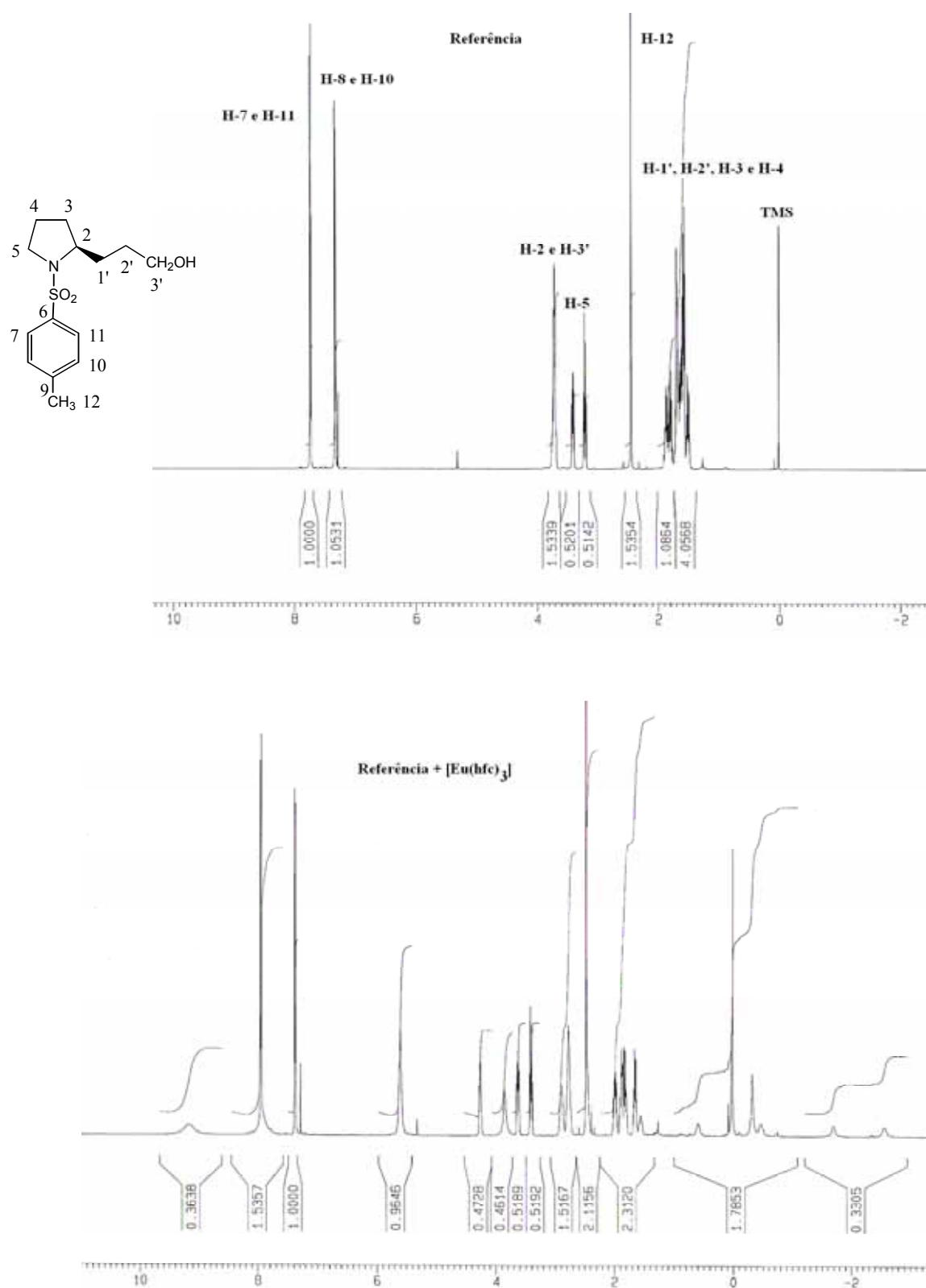
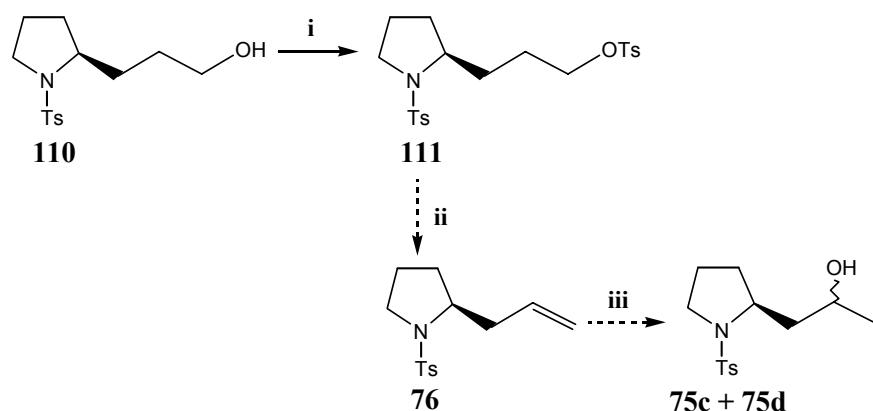


Figura 14. Espectro de RMN 1H em $CDCl_3$ a 500 MHz de (-)-(S)-N-(p-toluenossulfonil)-2-pirrolidinil propanol-1 **110** com $Eu(hfc)_3$.

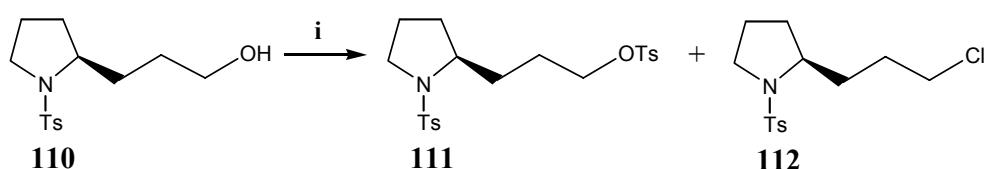
Esta via sintética foi investigada paralelamente a rota sintética de descarboxilação alquilativa mostrada na seção 2.3.4 e também tinha por objetivo a obtenção dos álcoois **75c** e **75d** como mostrado no esquema 37.



i: TsCl, Py; **ii:** Δ , DMSO⁵⁸ ou HMPA; **iii:** 1) Hg(OAc)₂, H₂O, 2) NaBH₄.

Esquema 37

Esta via sintética apresentou problemas na síntese do composto **111**, que foi obtido em baixo rendimento, além de ter sido provavelmente formado o composto **112** (Esquema 38).



i: a) TsCl, Py, 0 °C, 12h, não reagiu; b) t.a., 12h, 24% de **111** e 31% de **112**.

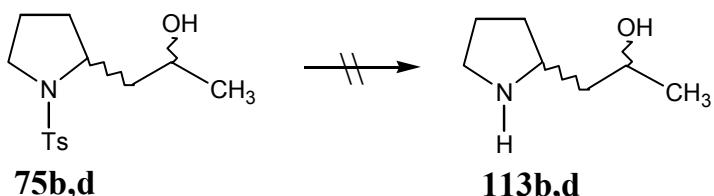
Esquema 38

Devido ao baixo rendimento para obtenção de **111** e sendo **110** um produto novo, resolveu-se não prosseguir com esta estratégia sintética e utilizar o composto **110** como aglicona na obtenção de novos fucosídeos.

2.6 Reações para desproteção do grupo N-(*p*-toluenossulfônico) a amina livre

De uma forma geral, a quebra de *N*-tosil é feita com sódio metálico e NH₃ líquida³². Porém, este procedimento tem sido questionado por causar racemização/epimerização na síntese com aminoácidos e peptídeos, além da degradação dos substratos³². Alguns autores têm obtido sucesso com este método, outros não, conforme revisão feita por Schön em 1984³². Assim sendo, muitos métodos têm sido desenvolvidos para quebrar a ligação *N*-tosil³²⁻⁴⁰.

Tentou-se desproteger o composto racêmico **75b,d** a amina livre **113a,b** através de alguns métodos de desproteção para o grupo *N*-tosil existentes na literatura com o objetivo de encontrar um método eficaz para desproteção deste composto em bom rendimento e após aplicá-lo ao composto enantiomericamente puro (Esquema 39). Os procedimentos que foram testados são mostrados na tabela 17 e não houve sucesso nestas tentativas.



Esquema 39

Tabela 17. Condições reacionais testadas para a desproteção do grupo *N*-(*p*-toluenossulfônico) a amina livre.

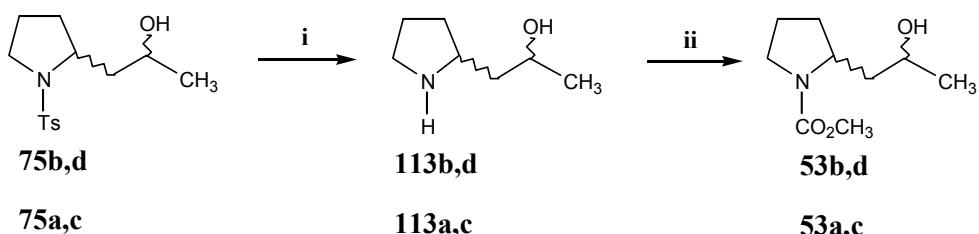
Método	Reagente	Solvente	Temperatura	Tempo
A	LiAlH ₄ em excesso ³³	THF seco	Δ	48h Não reagiu
B	10 eq Red-Al® ³⁷	Tolueno seco	Δ	3 dias Não reagiu
C	6,0 eq Na/Naftaleno ³⁸	DME seco	-70 °C	3,5h Não reagiu
D	6,0 eq Na/Naftaleno	DME seco	0 °C	2,5h Não reagiu

Tendo em vista que na reação de descarboxilação alquilativa mostrada no esquema 28, refluxou-se o composto **97** por 12h em ácido sulfúrico a 4M e não se observou a desproteção do grupo *N*-tosil, optou-se por não fazer ensaios em meio ácido com esta finalidade e verificar o uso da fotoquímica para a desproteção do composto **75**.

A luz tem sido utilizada para a regeneração da função amina a partir da sua forma *N*-tosil protegida e apresenta as vantagens de poder ser uma reação seletiva, pois um cromóforo é necessário para que uma reação fotoquímica ocorra, e de poder ser realizada em meio neutro^{39,40}.

Abad *et al.* irradiou uma série de sulfonatos de alquila e sulfonamidas regenerando os respectivos álcoois e aminas em bons rendimentos³⁹.

Hamada *et al.* mostrou que quando *N*-tosilaminas em etanol aquoso são irradiadas usando uma lâmpada de mercúrio de alta pressão na presença de compostos aromáticos doadores de elétrons tais como anisol, 1,2- e 1,4-dimetoxibenzene e um agente redutor como NaBH₄, a quebra fotoquímica de *N*-tosil ocorre facilmente fornecendo as aminas em bons rendimentos⁴⁰. Então, seguindo o procedimento destes autores, os compostos **75a,c** e **75b,d** foram irradiados nas condições descritas abaixo:



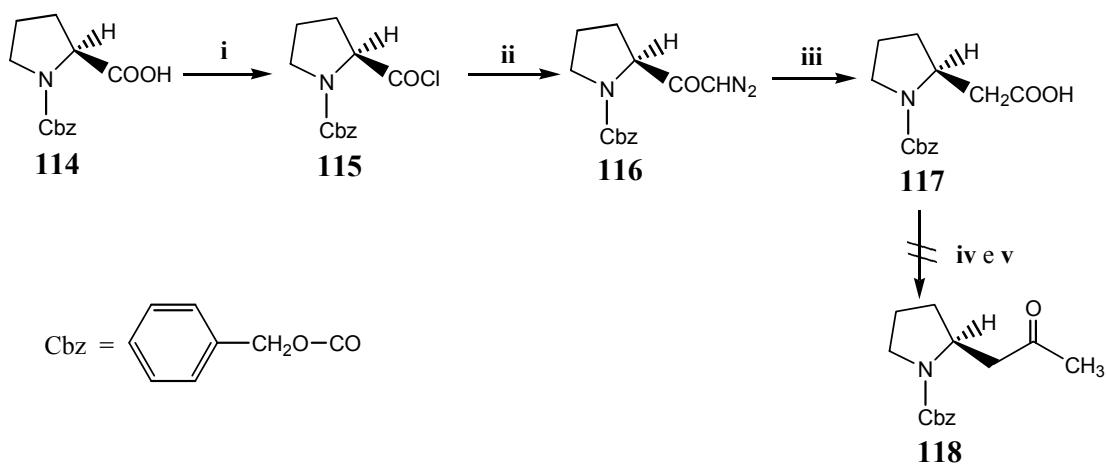
i: Anisol, NaBH₄, etanol/água (8:2), λ (578nm); **ii:** CH₃OCOCl, K₂CO₃, água, 0 °C-t.a.

Esquema 40

Quando se irradiou a solução com uma lâmpada de mercúrio de média pressão 450W e comprimento de onda igual a 578nm em um tubo de pyrex por 5h, não ocorreu reação. Quando se realizou a reação em um tubo de quartz e irradiou-se com a lâmpada de média pressão por 2h, ocorreu reação e o produto bruto obtido foi tratado com cloroformiato de metila que forneceu **53b,d** com 13% de rendimento. Repetindo-se este procedimento, irradiou-se **75a,c** durante 1h e após tratamento com cloroformiato de metila, obteve-se **53a,c** com rendimento inferior a 10%.

2.7 Reações a partir de carbamatos

Anteriormente, ao desenvolvimento do projeto contendo o tosil como grupo protetor, tentou-se obter a cetona **118** a partir do *N*-benziloxicarbonil- α -L-homoprolina **117** pelos métodos **iv** e **v**, sem sucesso, conforme análise dos espectros de RMN ^1H . O *N*-benziloxicarbonil- α -L-homoprolina **117** foi obtido a partir de *N*-benziloxicarbonil L-prolina **114** (Esquema 41) pela homologação de Arndt-Eistert^{59,60}.

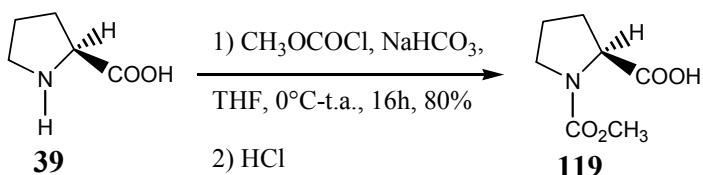


Esquema 41

Devido à sensibilidade do grupo Cbz diante de condições ácidas ou básicas que podessem levar a desproteção do nitrogênio³¹, passou-se a trabalhar com o grupo tosil. Porém, a dificuldade para desproteger o nitrogênio contendo o grupo tosil e o êxito da reação utilizando o reagente de Tebbe para a obtenção da cetona **78a**, nos motivou a empregar este método para obtenção da cetona **38a** enantiometricamente pura contendo o

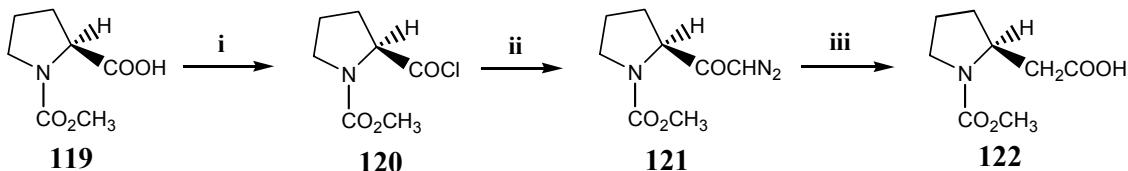
grupo metiloxicarbonil como grupo protetor. A estratégia sintética foi realizada com base na reação de Arndt-Eistert^{59,60} e reação com complexo de Tebbe^{54,55}.

Então, inicialmente, sintetizou-se (-)-(S)-N-metiloxicarbonil L-prolina **119** a partir da L-prolina **39** conforme descrito na literatura⁶².



Esquema 42

O composto (-)-(S)-N-metiloxicarbonil L-prolina **119** foi utilizado na obtenção de (S)-N-metiloxicarbonil- α -L-homoprolina **122** via homologação da cadeia lateral feita por meio da reação de Arndt-Eistert^{59,60} (Esquema 43).

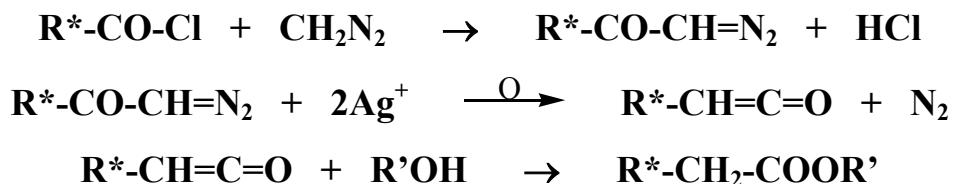


Esquema 43

O procedimento de Arndt-Eistert é bastante utilizado para converter um ácido ao seu homólogo seguinte ou a um derivado do ácido homologado (éster ou amida) sem correr o risco de epimerização/racemização caso haja um centro assimétrico vizinho à carboxila. A verificação de que nenhuma racemização ocorre é mostrada através dos trabalhos de Cassal *et al.* que estabeleceram que a homologação de Arndt-Eistert procede com retenção da configuração no estereocentro do anel pirrolidínico⁵⁹.

Este procedimento é aplicável a ácidos alifáticos e aromáticos e envolve três reações: formação do cloreto de ácido, formação da diazocetona e rearranjo da diazocetona com perda de gás nitrogênio na presença dos reagentes (água, álcool ou amina) e um catalisador (prata, platina ou cobre) para formar o composto desejado (ácido, éster ou amida)⁶⁰.

A presença do catalisador é necessária para acelerar a decomposição da diazocetona ao diazoceteno, pois sem o catalisador o rearranjo não ocorre. O rearranjo de Wolff da diazocetona que fornece o diazoceteno é a etapa determinante da estereoquímica que ocorre com retenção da configuração na parte R* que contém o centro assimétrico^{59,60} conforme mostrado no esquema 44.



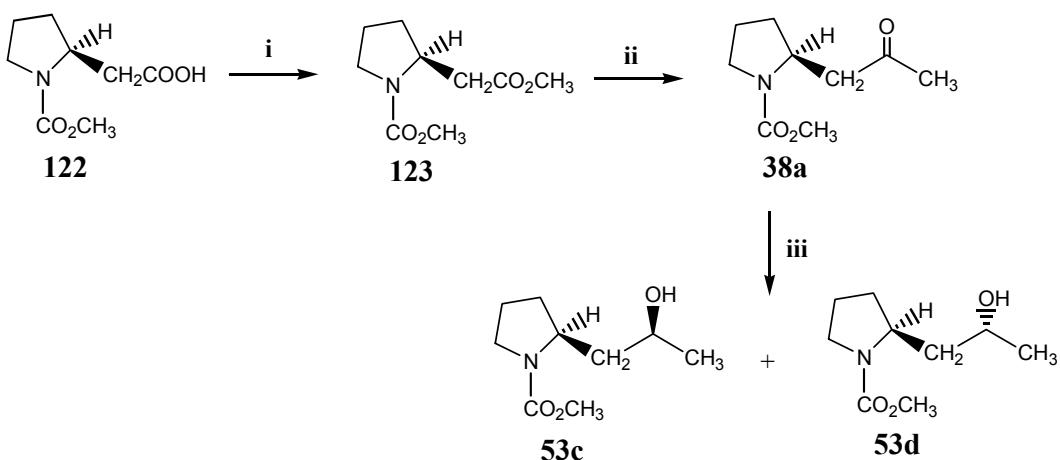
Esquema 44

O diazometano deve ser utilizado em excesso para destruir o HCl formado. O excesso de HCl, no meio reacional, transforma a diazocetona em clorometil cetona⁶⁰ (Esquema 45).



Esquema 45

Então, considerando-se que a reação de Arndt-Eistert e reação com complexo de Tebbe não causam racemização e que a reação com complexo de Tebbe apesar de poder reagir com uma variedade de carbonilas, apresenta seletividade para as mesmas dependendo da sua reatividade⁵⁵, esta reação foi utilizada como reação chave na obtenção do composto **38a** (Esquema 46).



i: CH_2N_2 , éter, 0°C , 1,5h, 100%;

ii: 1) Reagente de Tebbe 0,5M em tolueno, THF, 0°C , 30 min;

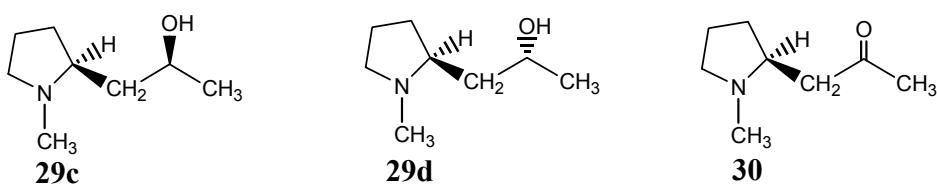
2) Et_2O , NaOH 0,1M, t.a., 20 min; 3) HCl 1M, t.a., 1,5h, 83%;

iii: 1) NaBH_4 , MeOH , 0°C , 1h; 2) HCl , 0°C , 90% (**53c** : **53d**, 1,0:1,9).

Esquema 46

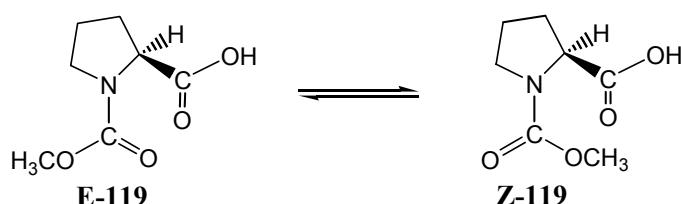
Assim, obteve-se a cetona **38a** com rendimento global de 30,5% em seis etapas de reação a partir da L-prolina **39** que foi reduzida aos álcoois **53c** e **53d** (1:1,9) com NaBH_4 em MeOH . Por esta via **53** foi obtido em sete etapas de reação com rendimento global de 27,5%. A rotação óptica e os dados de RMN de **53c** estão de acordo com os da literatura²⁸.

Esta metodologia simples pode ser empregada como via alternativa para a obtenção da (-)-higrolina **29c** e da (-)-pseudo-higrolina **29d** enantiometricamente puras a partir da redução de **38a** com LiAlH_4 ^{24,28} e da higrina²⁴ **30** com configuração (*S*).



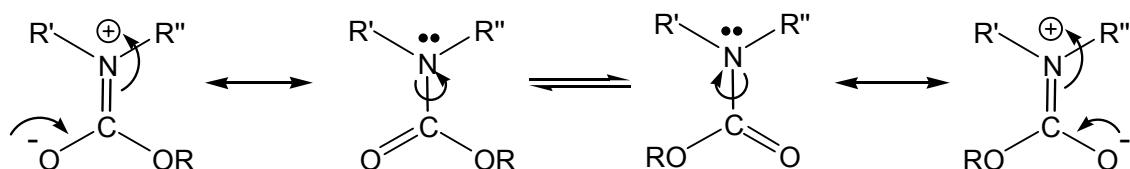
2.8 Determinação da barreira rotacional do composto $(-)(S)$ -N-metiloxicarbonil L-prolina 119

O composto $(-)(S)$ -N-metiloxicarbonil L-prolina **119** apresenta os sinais do espectro de RMN duplicados devido à presença dos isômeros conformacionais E e Z.



Esquema 47

Uma importante característica dos carbamatos é a barreira rotacional em torno da ligação O=C-N. A barreira rotacional tem sido atribuída ao caráter de dupla ligação parcial da ligação N-carbonil resultante da deslocalização do par de elétrons do nitrogênio sobre a carbonila.



R, R' ou R'' = alquil ou aril

Esquema 48

Com o surgimento dos métodos de RMN dinâmicos, muitos esforços têm sido investigados para quantificar e entender a barreira de rotação da ligação C-N de amidas e carbamatos. Entre os vários métodos disponíveis com esta finalidade, o mais usado tem sido a determinação da energia livre de ativação a temperatura de coalescência⁶³⁻⁶⁴.

Então, verificou-se a temperatura de coalescência e a energia livre de ativação para o composto (-)-(S)-N-metiloxicarbonil L-prolina **119**.

A temperatura de coalescência foi obtida a partir dos espectros de RMN ^1H a 300 MHz. Os deslocamentos químicos foram medidos em dois solventes (C_6D_6 ou CDCl_3) a temperaturas de 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 e 50 °C (Figuras 15 e 16).

A energia livre de ativação a temperatura de coalescência foi calculada pela relação de Eyring:

$$\Delta G_c^\ddagger = 4,57t_c (9,97 + \log t_c/\Delta v)$$

Onde: ΔG_c^\ddagger = Energia livre de ativação (kcal/mol)

t_c = Temperatura de coalescência (K)

Δv = Diferença entre o deslocamento químico de um sinal dos dois confôrmeros ($\Delta v = v_A - v_B$)

A temperatura de coalescência foi de 318 K nos dois solventes e as diferenças de deslocamento químico (Δv) e as energias livres de ativação a temperatura de coalescência foram $\Delta v = 10,2$ Hz e $\Delta G_c^\ddagger = 16,66$ kcal/mol em C_6D_6 e $\Delta v = 12,6$ Hz e $\Delta G_c^\ddagger = 16,52$ kcal/mol em CDCl_3 .

As constantes de velocidade (k) a temperatura de coalescência foram $k_c = 22,66 \text{ s}^{-1}$ em C_6D_6 e $k_c = 27,99 \text{ s}^{-1}$ em CDCl_3 . k foi calculada pela fórmula abaixo:

$$k = \pi \cdot \Delta v / 2^{1/2}$$

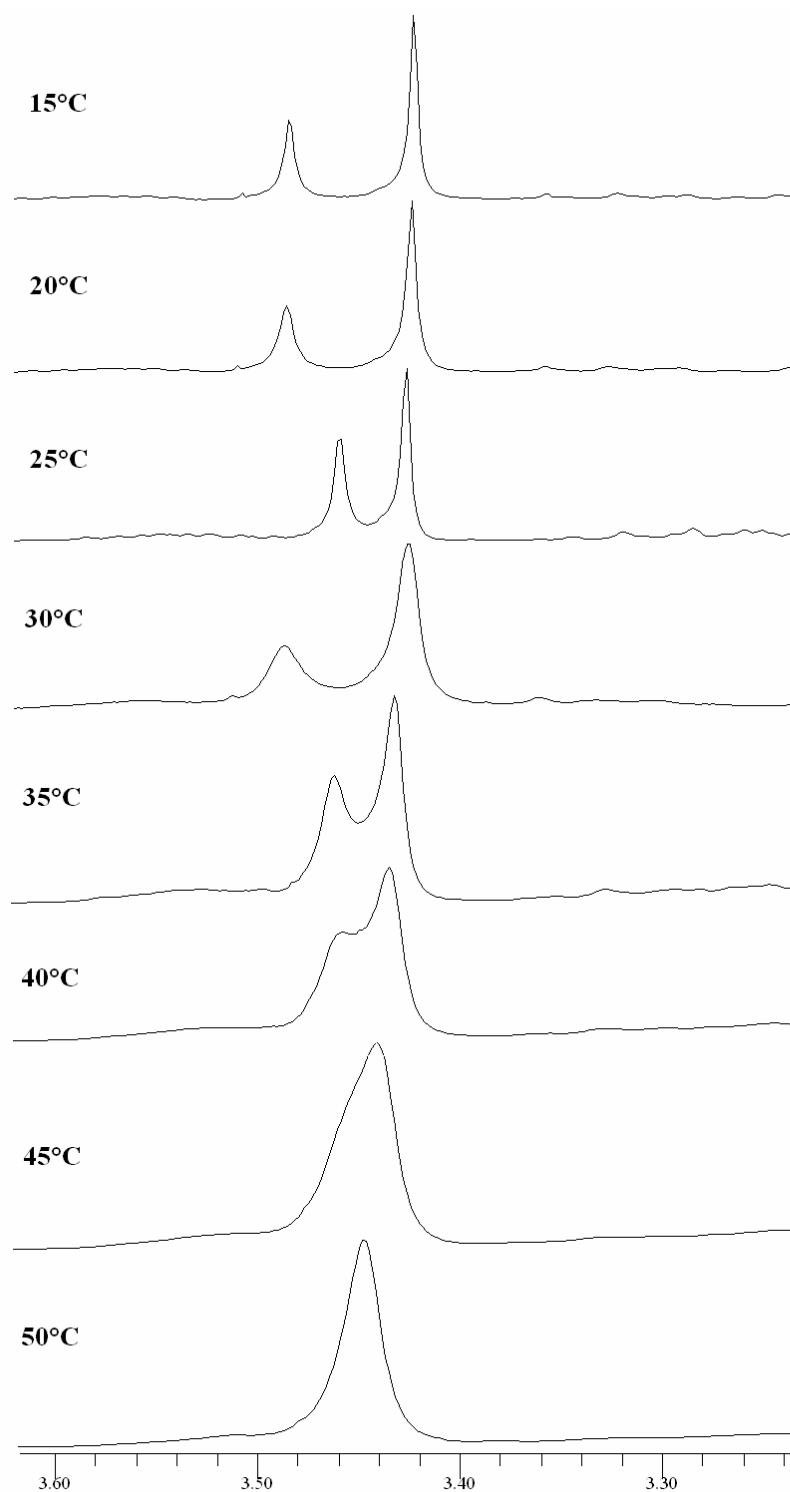


Figura 15. Espectros de RMN ^1H a 300 MHz para o composto **119** em C_6D_6 a 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 e 50 °C. $v_A = 3,45$ ppm e $v_B = 3,42$ ppm.

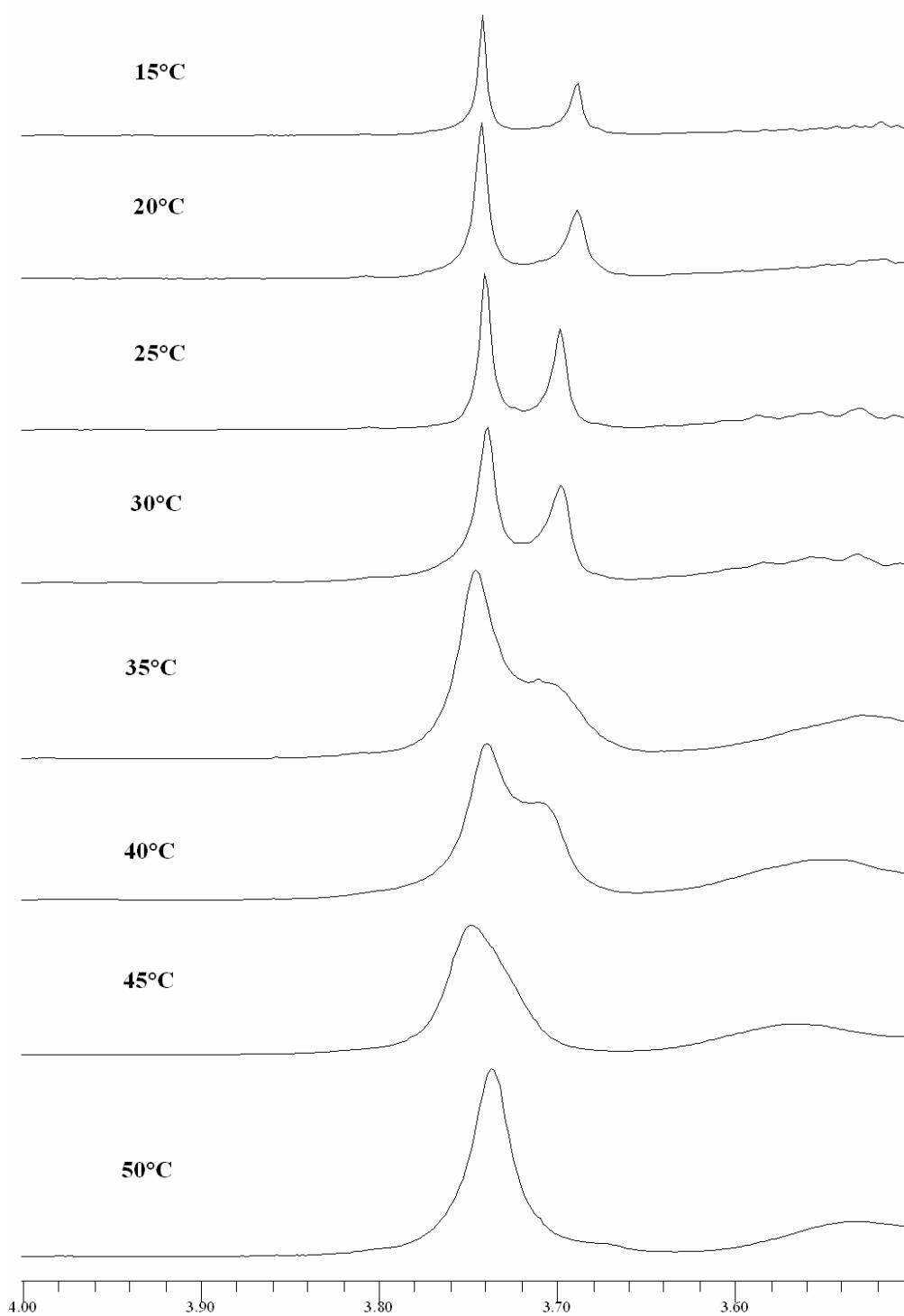


Figura 16. Espectros de RMN ^1H a 300 MHz para o composto **119** em CDCl_3 a 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 e 50 °C. $v_A = 3,69$ ppm e $v_B = 3,65$ ppm.

No espectro de RMN ^1H em benzeno deuterado os dois sinais para OCH₃ encontram-se a δ 3,42 ppm e a 3,45 ppm respectivamente. A integração destes sinais mostra uma razão do primeiro para o segundo de 1:0,7. No espectro de RMN ^1H em CDCl₃, os dois sinais foram invertidos sendo o sinal de menor integração a δ 3,65 ppm e o outro a 3,69 ppm. Esta inversão é devido ao efeito anisotrópico dos solventes⁶⁵ sobre o rotâmero E, onde o CDCl₃ desblinda os prótons do OCH₃ levando o sinal para campo mais baixo. As interações com o benzeno levam o sinal para campo mais alto.

Com o objetivo de confirmar que o rotâmero E é a conformação mais estável para o composto **119**, determinou-se a barreira rotacional em torno dos átomos C-N. A análise foi feita por meio de cálculos *ab-initio* a nível Hartree-Fock com a base 6-31G, utilizando-se o programa Guassian 98. Fixou-se os ângulos para o diedro O7-C6-N4-C5 e obteve-se as energias relativas para os ângulos de 0° a 180°, com intervalo de 30°, como mostrado na Tabela 18.

Tabela 18. Energias livres relativas (ΔG) em kcal/mol para as conformações do composto (-)-(S)-N-metiloxicarbonil L-prolina **119**.

Ângulo diedro (°)	ΔG (kcal/mol)
0	0
30	2,0
60	9,3
90	18,3
120	16,0
150	7,7
180	3,3

O diedro O7-C6-N4-C5 a 0° e a 180° correspondem as conformações E e Z, respectivamente. Como o ângulo diedro de 0° apresenta a menor energia, o rotâmero **E-119** corresponde a conformação mais estável do composto **119** (Figura 17) como ocorre com outros carbamatos⁶³. Conforme mostrado na tabela 18, o valor da barreira rotacional (ΔG^\ddagger) foi de 18,3 kcal/mol. Este resultado está em boa concordância com os valores de ΔG^\ddagger (16,66 e 16,52 kcal/mol) obtidos através das medidas de RMN ^1H .

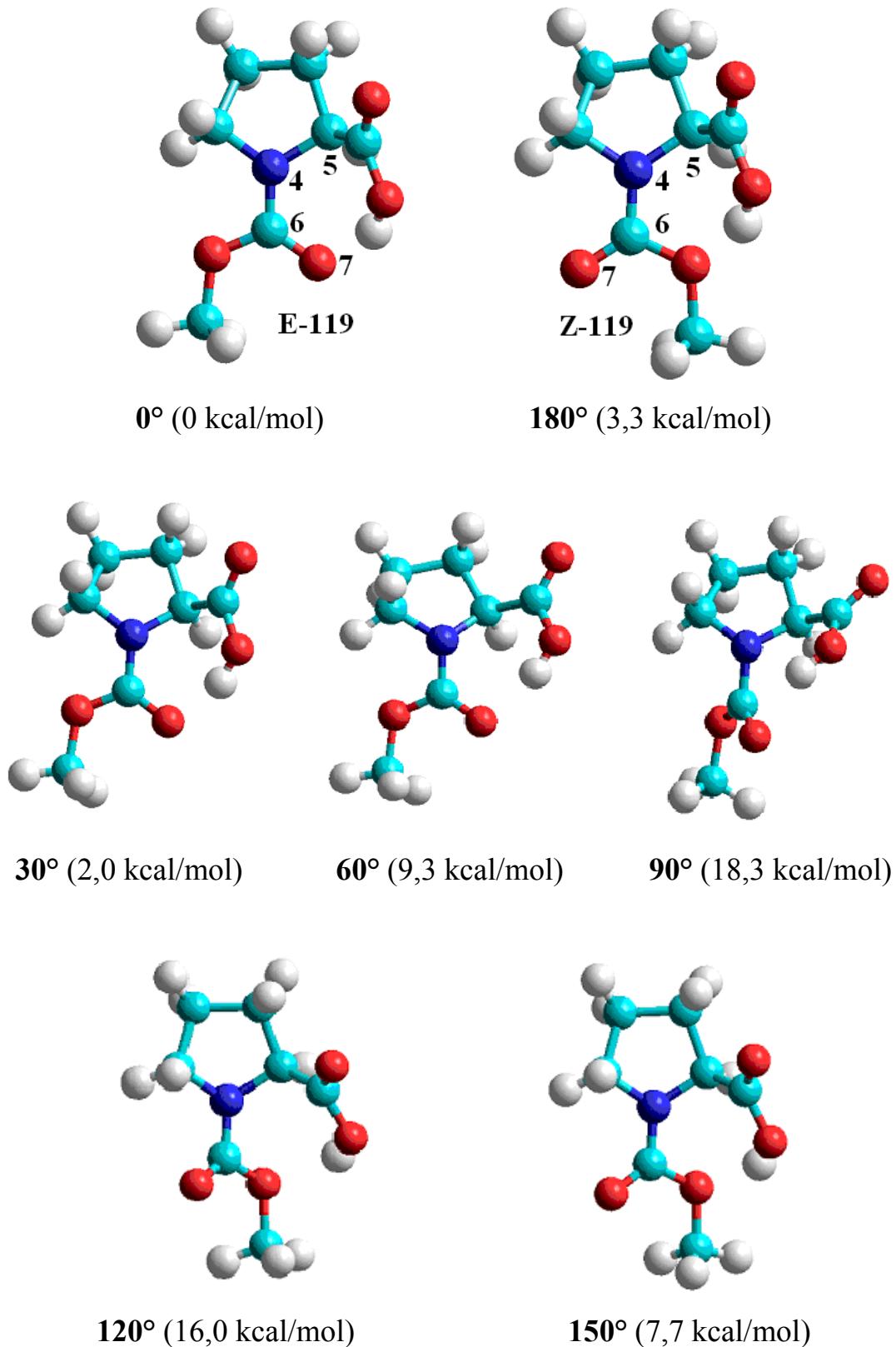
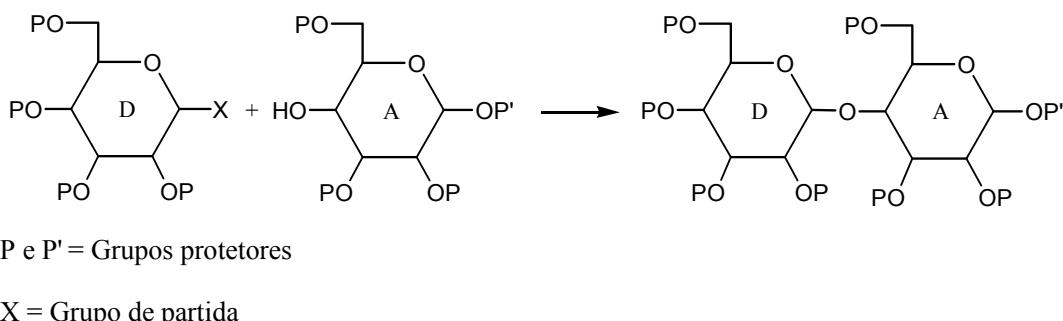


Figura 17. Conformações calculadas pelo método *ab-initio* a nível Hartree-Fock 6-31G para o composto (-)-(S)-*N*-metiloxicarbonil L-prolina **119**.

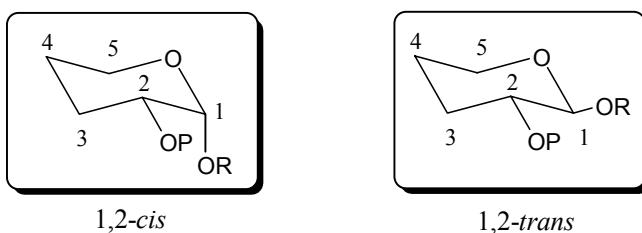
3 REAÇÕES DE *O*-GLICOSIDAÇÃO

Tipicamente, uma reação de glicosilação deve conter um doador glicosil (D) devidamente protegido e com um grupo de partida eficaz no carbono anomérico e um acceptor glicosil (A) também devidamente protegido contendo uma hidroxila livre (Esquema 49).



Esquema 49

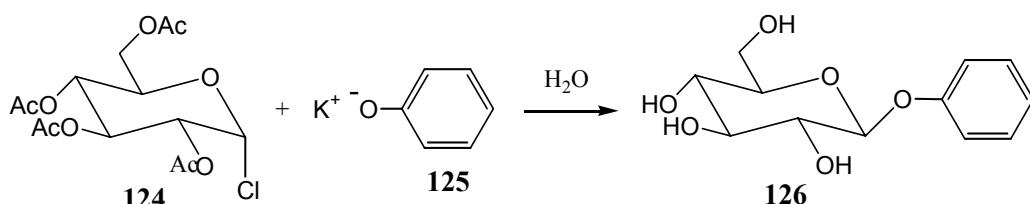
Existem dois tipos de glicosídeos que têm sua nomenclatura comumente definida como α - e β - ou 1,2-*cis*- e 1,2-*trans*-glicosídeos.



Apesar de todos os avanços na área de estudo de carboidratos para obtenção de 1,2-*cis*- e 1,2-*trans*-glicosídeos, nenhum método geral de obtenção estereoseletiva para 1,2-*cis*-glicosídeos tem sido obtido com sucesso até o momento^{66,67}.

A necessidade de se obter ligações α - ou β -glicosídicas 1,2-*cis* com alta estereoseletividade é a principal razão que torna a química de carboidratos um grande desafio da química sintética moderna.

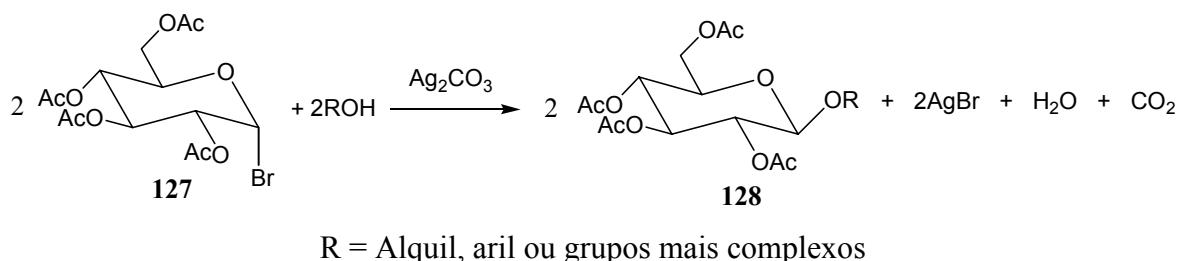
Vários métodos para a preparação de glicosídeos têm sido relatados. Em 1879, Michael relatou que o fenil β -D-glicopiranosídeo **126** foi obtido por meio de uma reação entre o cloreto de tetra-*O*-acetil- α -D-glicopiranosil **124** e o fenóxido de potássio **125** em meio aquoso (Esquema 50). Os grupos acetil também foram removidos nesta condição reacional. Foi a primeira síntese realizada com sucesso para a obtenção de glicosídeos, porém é um método restrito a preparação de aril *O*-glicosídeos^{68a}.



Esquema 50

O método de Fischer que consiste no tratamento de um açúcar livre com um álcool na presença de ácido foi introduzido por Emil Fisher também no final do século XIX^{68b} e é uma estratégia utilizada para obtenção direta de glicosídeos. Porém, este método não apresenta boa seletividade, pode fornecer uma mistura dos anômeros de piranosídeos e furanosídeos e é restrito a álcoois simples como, por exemplo, metanol, etanol, álcool benzílico e álcool alílico.

Em 1901, Koenigs & Knorr introduziram os cloretos e brometos de glicosil como doadores efetivos na reação de glicosilação⁶⁹. Este método implica na substituição nucleofílica de cloretos ou brometos em glicosídeos acetilados por um álcool na presença de um sal de metal pesado como acceptor ácido. Este aumenta a velocidade da reação e evita a desacetilação do glicosídeo (Esquema 51).



Esquema 51

O carbonato de prata ou o óxido de prata são normalmente utilizados como o acceptor ácido na reação de Koenigs-Knorr. Este método foi eficaz na obtenção tanto de aril como de alquil glicosídeos e também de glicosídeos contendo grupos mais complexos ligados ao carbono anomérico como oligossacarídeos. Porém na glicosilação com aceptores pouco reativos o método apresentou baixa eficácia^{66,67}.

Então, Zemplen *et al.*^{70a} e após Helferich e Wedermeyer^{70b} mostraram a complexação de brometos ou cloretos anoméricos com catalisadores de sais de mercúrio II. Estes novos catalisadores mais ativos tornaram-se uma alternativa para substituir os sais de prata e uma expansão valiosa do método clássico de Koenigs-Knorr. Como consequência do maior potencial catalítico dos sais de mercúrio, uma quantidade mais significativa de 1,2-*cis*-glicosídeos foi obtida nestas reações e este método passou a ser muito usado nas reações de *O*-glicosilação.

Assim sendo, a preparação de glicosídeos a partir de haletos glicosídeos, geralmente, é feita por duas estratégias^{66,67}:

1) Preparação de glicosídeos 1,2-*trans*, a partir de açúcares contendo um grupo aciloxi na posição C-2 que direciona o nucleófilo de entrada via participação anquimérica. Este método fornece β -glicosídeos nas séries glucose e galactose e α -glicosídeos na série manose.

2) E, a preparação de glicosídeos 1,2-*cis*, muito mais difícil de se obter, mas que têm sido preparados usando haletos glicosídeos com um substituinte C-2 que não apresente participação anquimérica (p. ex., OBr) e catalisadores ativadores como HgBr₂, HgCl₂, HgI₂, Hg(CN)₂, Ag₂O, Ag₂CO₃, entre outros.

Apesar de todos os progressos e inovações feitas no método clássico de Koenigs-Knorr este método usando haletos de glicosil apresenta as seguintes desvantagens⁷¹:

- 1) Condições duras são necessárias para obter-se os haletos de glicosil;
- 2) Os haletos de glicosil apresentam baixa estabilidade térmica e são freqüentemente preparados somente *in situ* e a baixas temperaturas;
- 3) Os haletos de glicosil são altamente sensíveis a hidrólise;
- 4) Os sais de metais pesados são caros;
- 5) O uso dos sais de metais pesados é limitado a quantidades catalíticas, sendo o uso em larga escala freqüentemente perigoso, pois, por exemplo, sais de mercúrio são tóxicos.

Então, muitos doadores glicosídeos foram introduzidos com o objetivo de obter-se maior esteroseletividade ou estereoespecificidade na reação de 1,2-*cis* glicosilação^{66,67}. Baseado no grupo de partida, de uma forma geral, os doadores glicosídeos são classificados em: fluoretos, tioglicosídeos, *O*-acil, *O*- e *S*-carbonatos, fosfatos, 1-hidroxil açúcar, 4-pentenil-glicosídeos, glicais e tricloroacetimidatos^{66,67,71}.

Os tricloroacetimidatos de glicopiranosídeos foram introduzidos por Schmidt como alternativa ao método de Koenigs-Knorr⁷¹.

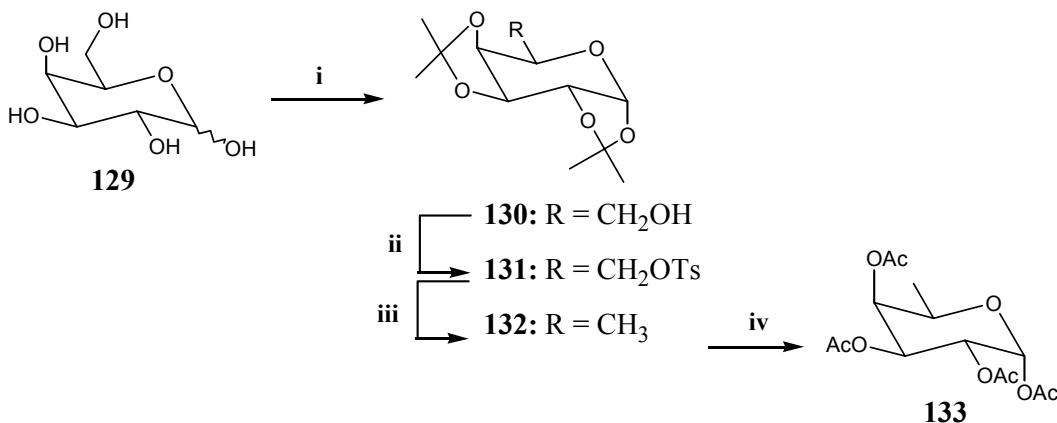
O interesse pela síntese dos imidatos é devido a facilidade de preparação das duas configurações α (anômero termodinâmico) e β (anômero cinético) e de sua grande reatividade em condições ácidas catalisadas a baixa temperatura. A seletividade α/β da glicosilação depende igualmente da presença ou não de um grupo participante em C-2 do açúcar, da natureza do solvente (polar ou apolar), da temperatura e da força do catalisador ácido.

Então, os tricloroacetimidatos são sintetizados a partir dos hemiacetais na presença de uma base NaH ou DBU que fornece o produto termodinâmico ou na presença de K₂CO₃ que fornece o produto cinético e as reações de *O*-glicosidação requerem a presença de um ácido de Lewis como TMSOTf ou BF₃.Et₂O em condições brandas.

Devido a estas vantagens apresentadas pelos tricloroacetimidatos de glicopiranosídeos, eles têm sido amplamente aplicados na síntese de produtos naturais. Assim sendo, selecionamos este método para obtenção dos fucosídeos.

3.1 Reações para obtenção dos tricloroacetoimidos

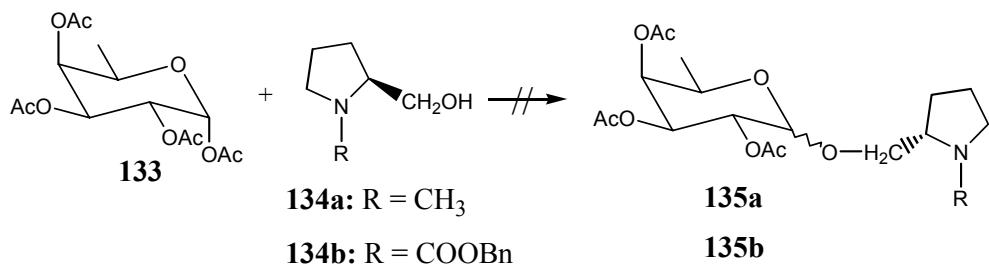
Sintetizou-se o composto 1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno-6-desoxi- α -D-galactopiranose **132** a partir da D-galactose **129**, em três etapas de reação^{72,73}. Após, sintetizou-se o derivado protegido 1,2,3,4-tetra-*O*-acetil- α -D-fucopiranose **133** que foi obtido diretamente de **132** por tratamento deste com ácido perclórico e anidrido acético⁷⁴. Obteve-se apenas o anômero α mostrado pelo espectro de RMN ^1H a 300 MHz em CDCl_3 , onde se observou apenas um duplo a 6,32 ppm com $J_{1,2} = 2,4\text{Hz}$ (Esquema 52).



Esquema 52

Antes de converter o composto 1,2,3,4-tetra-*O*-acetil- α -D-fucopiranose **133** no seu derivado tricloroacetoimido **137** tentou-se obter os fucosídeos **135a** e **135b** diretamente a partir de **133**. O grupo acetil é um dos grupos funcionais mais representativos nas reações de *O*-glicosidação e sua vantagem como doador glicosil é principalmente devido a sua facilidade de preparação. Desde que Helferich e Shimitz-Hillebrecht desenvolveram a glicosilação de 1-*O*-acetil açúcares com fenol na presença de ácido *p*-toluenossulfônico ou ZnCl_2 ⁷⁵, vários ácidos de Lewis têm aparecido como promotores nas reações de *O*-glicosidação.

Assim, tentou-se obter, sem sucesso, α - ou β -glicosídeos a partir de 1,2,3,4-tetra-*O*-acetil- α -D-fucopiranose **133** e *N*-metil-L-prolinol **134a** ou *N*-benziloxicarbonil-L-prolinol **134b** (mol a mol) usando como catalisador o montmorillonite (K-10)⁷⁶ ou ácidos de Lewis em CH₂Cl₂ a temperatura ambiente (Esquema 53 e Tabela 19).



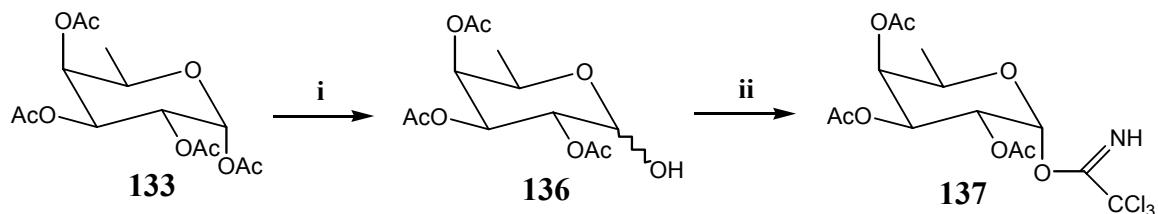
Esquema 53

Tabela 19. Condições reacionais testadas para a reação de *O*-glicosidação entre os compostos **133** e **134**.

Catalisador	Solvente	Temperatura	Tempo	
134a K-10 (30%)	H ₂ CCl ₂	t.a	18h	não reagiu
134a K-10 (30%)	H ₂ CCl ₂	refluxo	6h	não reagiu
134a Amberlyst 15 H ⁺ (30%)	H ₂ CCl ₂	t.a	t.n.	não reagiu
134a Amberlyst 15 H ⁺ (30%)	H ₂ CCl ₂	refluxo	4h	não reagiu
134a TsOH (1 eq)	H ₂ CCl ₂	t.a	t.n.	não reagiu
134a TsOH (1 eq)	H ₂ CCl ₂	refluxo	4h	não reagiu
134a ZnCl ₂ (2 eq)	H ₂ CCl ₂	t.a	18h	não reagiu
134b FeCl ₃ anidro(2 eq)	H ₂ CCl ₂	t.a	3 dias	não reagiu
134b ZnCl ₂ (2 eq)	H ₂ CCl ₂	t.a	4 dias	não reagiu

A não reatividade do composto **134a** com o açúcar pode ser explicada com base na presença dos pares de elétrons livres da amina, que nas condições reacionais testadas pode ter complexado-se com o catalisador ácido, eliminando assim o potencial catalítico deste para promover a glicosilação. Porém, utilizando-se o composto *N*-protegido **134b** também não ocorreu reação com o 1,2,3,4-tetra-*O*-acetil- α -D-fucopiranose **133** o que mostrou que **133** não foi um bom doador na reação de glicosilação com este álcool.

Então, o composto **133** foi desprotegido regioseletivamente no C-1 com acetato de hidrazina⁷⁷ para obter-se a mistura de 2,3,4-tri-*O*-acetil- α / β -D-fucopiranose **136** que foi tratada com Cl₃CN e DBU para fornecer o 1-tricloroacetoimidato 2,3,4-tri-*O*-acetil- α -D-fucopiranose **137**⁷⁸ (Esquema 54).



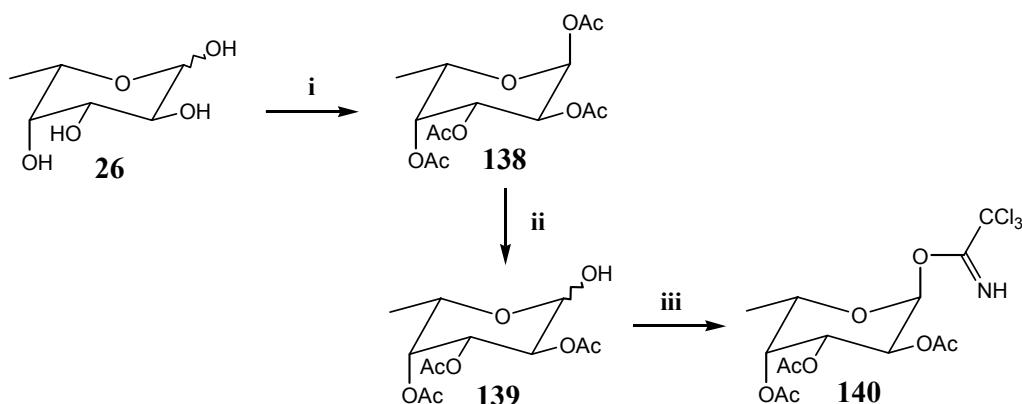
i: NH₂NH₃⁺OOCCH₃, DMF, 50 °C, 4h, 64%; **ii**: CCl₃CN, DBU, CH₂Cl₂, t.a., t.n., 62%.

Esquema 54

O espectro de RMN ¹H a 300 MHz mostra um duplo de um hidrogênio a 6,56 ppm com *J*_{1,2} igual a 3,6Hz referente ao hidrogênio anomérico, o que mostra que o composto obtido tem configuração α .

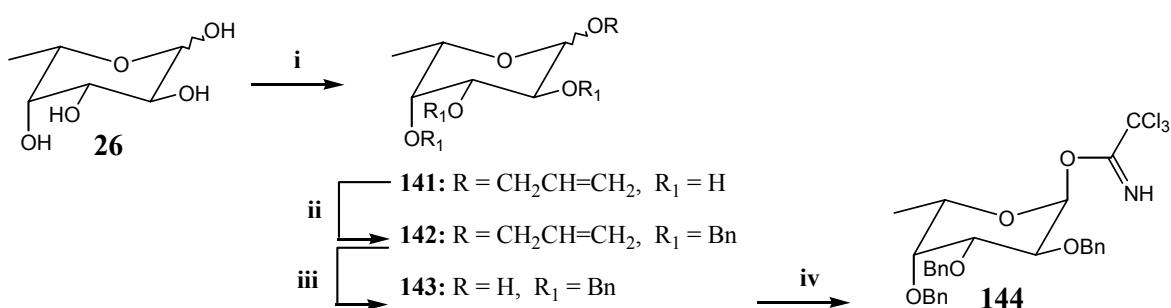
Para obtenção do composto 1-tricloroacetoimido 2,3,4-tri-*O*-acetil- α -L-fucopiranose **140**, a L-fucose **26** foi transformada no seu derivado protegido 1,2,3,4-tetra-*O*-acetil- α -L-fucopiranose **138** (Esquema 55). Também, obteve-se apenas o anômero α mostrado pelo espectro de RMN em CDCl₃, onde observou-se apenas um dupletos a 6,34 ppm com *J*_{1,2} igual a 2,6Hz no RMN ¹H a 300 MHz referente a H-1 e um sinal a 90,36 ppm no espectro de RMN ¹³C a 75,5 MHz referente a C-1. Conforme dados da literatura o anômero β apresenta H-1 a 5,43 ppm com *J*_{1,2} igual a 7,3Hz e C-1 a 95,4 ppm⁷⁹. Estes sinais não foram observados nos espectros o que indica que se obteve apenas o anômero α .

O composto **138** também foi desprotegido regioseletivamente no C-1 com acetato de hidrazina^{77,80} para obter-se o 2,3,4-tri-*O*-acetil- α / β -L-fucopiranose **139** que foi tratado com Cl₃CCN e DBU para fornecer **140**⁸⁰ (Esquema 55). O espectro de RMN ¹H a 300 MHz também mostrou para o composto **140** um dupletos de um hidrogênio a 6,56 ppm com *J*_{1,2} igual a 3,4Hz referente a H-1 e o espectro de RMN ¹³C a 75,5 MHz mostrou um único sinal a 94,32 ppm referente a C-1, o que mostra que o composto obtido está de acordo com o da literatura⁸⁰ apresentando configuração α no centro anomérico.



Esquema 55

A L-fucose **26** também foi utilizada na obtenção do 1-tricloroacetoimidato 2,3,4-tri-*O*-benzil- α -L-fucopiranose **144**. Então, o composto **26** foi transformado no derivado 1-alil α / β -L-fucopiranose **141**⁸¹ que foi em seguida reagido com brometo de benzila para formar o 1-alil 2,3,4-tri-*O*-benzil- α / β -L-fucopiranose **142**⁸², desprotegido no C-1 com PdCl₂ a 2,3,4-tri-*O*-benzil- α / β -L-fucopiranose **143**⁸² e finalmente tratado com Cl₃CCN e DBU para fornecer **144** com configuração α ^{83,84} (Esquema 56).



i: CH₂=CHCH₂OH, Dowex-H⁺, 75 °C, 24h, 61,5%; ii: BnBr, NaH, DMF, t.a., 2,5h, 78%; iii: PdCl₂, MeOH, t.a., 2h, 80%; iv: Cl₃CCN, DBU, CH₂Cl₂, t.a., 3h.

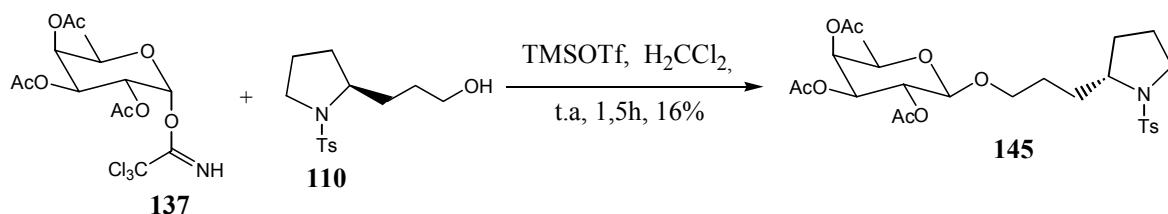
Esquema 56

Obteve-se somente o anômero α conforme o espectro de RMN ¹H que mostra um duploto de um hidrogênio a 6,52 ppm com *J*_{1,2} igual a 3,4Hz referente ao H-1.

3.2 Reações para obtenção dos β -fucosídeos não naturais

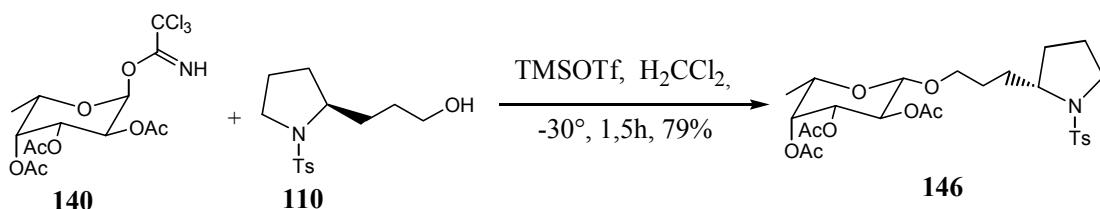
Os compostos **137**, **140** e **144** foram utilizados na síntese de três novos fucosídeos **145**, **146** e **147** tendo o álcool primário $(-)(S)$ -*N*-(*p*-toluenossulfônico)-2-pirrolidinil propanol-1 **110** como aglicona.

Inicialmente, reagiu-se o doador **137** com o acceptor **110** e quantidade catalítica de TMSOTf em CH_2Cl_2 a temperatura ambiente. Obteve-se um baixo rendimento do fucosídeo **145** com configuração β (Esquema 57).



Esquema 57

Então, repetindo-se a reação anterior tendo como doador o composto **140** a -30°C , em CH_2Cl_2 , obteve-se o β -fucosídeo **146** com 79% de rendimento (Esquema 58).

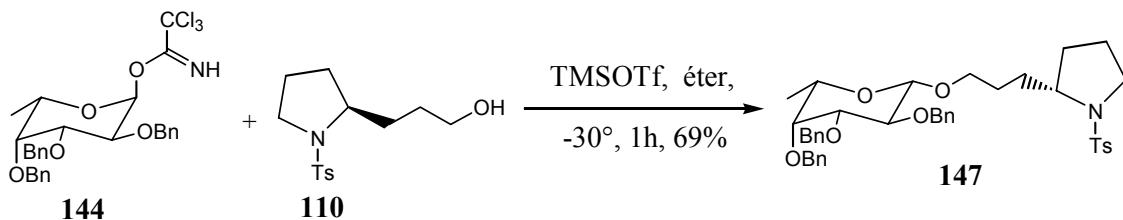


Esquema 58

O espectro de RMN para o composto **145** mostrou um dupleteto de um hidrogênio a 4,46 ppm com $J_{1,2}$ igual a 7,7Hz referente ao hidrogênio anomérico no RMN ^1H a 300 MHz em CDCl_3 e um único sinal a 101,46 ppm referente ao carbono anomérico no espectro de RMN ^{13}C a 75,5 MHz. Para o composto **146**, observou-se um dupleteto de um hidrogênio a 4,45 ppm com $J_{1,2}$ igual a 7,9Hz e um único sinal a 101,57 ppm referentes ao hidrogênio e ao carbono anoméricos. Isto indica que a configuração dos compostos é β .

A formação dos β -fucosídeos foi devido a presença do grupo *O*-acil no C-2. No método com tricloroacetoimidatos, quando existe um grupo protetor em C-2 com participação anquimérica há a formação predominante do β -fucosídeo, seja qual for a configuração do tricloroacetoimidato⁷¹.

Quando reagiu-se o doador **144** com o acceptor **110** a -30 °C, em éter, obteve-se o β -fucosídeo **147** com 69% de rendimento (Esquema 59).



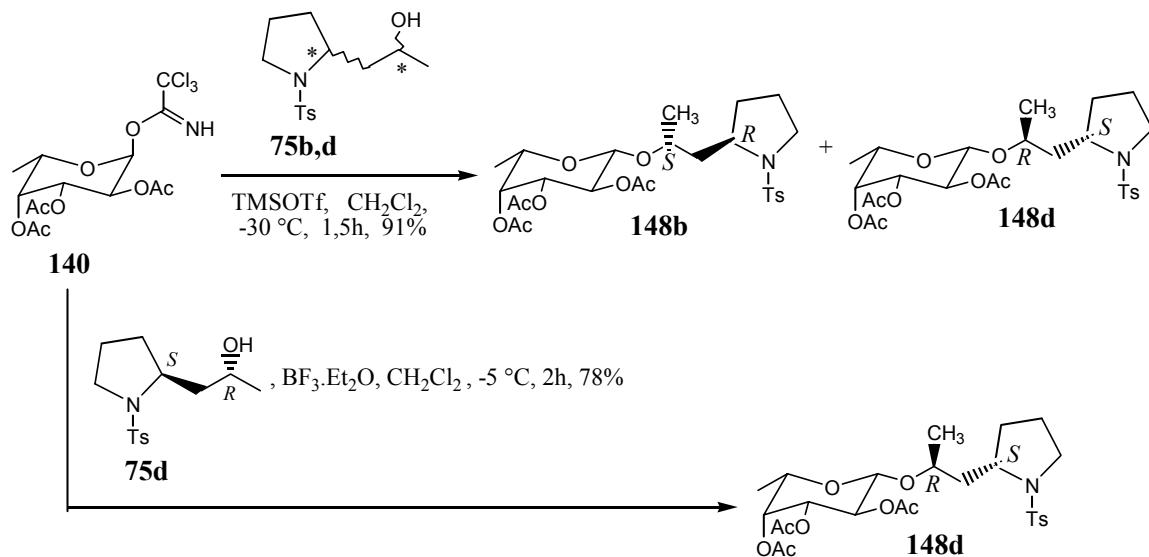
Esquema 59

O β -fucosídeo **147** também foi caracterizado por meio de RMN ¹H e RMN ¹³C onde observa-se os sinais a 4,33 ppm (d, 1H, *J*_{1,2} = 7,7Hz) e 104,27 ppm referentes ao hidrogênio e carbono anoméricos respectivamente.

Nesta reação, utilizando-se como grupo protetor o benzil, esperava-se obter também o α -fucosídeo. Neste método com tricloroacetoimidatos, de uma forma geral, têm-se observado que na ausência de um grupo com participação anquimérica em C-2 e a utilização de solventes de baixa polaridade a baixas temperaturas favorecem uma reação do tipo *S*_N2 com inversão da configuração no centro anomérico⁷¹ do tricloroacetoimidato. Porém, muitos trabalhos na literatura, mostram que os α -fucosídeos são obtidos também a partir do α -tricloroacetoimidato nas mais variadas condições, principalmente quando utiliza-se éter etílico como solvente e TMSOTf⁸³, pois este catalisador tem fornecido, principalmente, o produto termodinamicamente mais estável.

Então, diante da alta seletividade para obtenção de anômeros β , a partir de α -tricloroacetatoimidos com o grupo acetil em C-2, utilizou-se a mistura racêmica dos álcoois **75b,d** na reação de fucosilação com o doador **140** e obteve-se os dois β -derivados **148b** e **148d** que foram purificados e separados por coluna cromatográfica de sílica gel (Esquema 60). Obteve-se **148b** ($R_f = 0,52$) e **148d** ($R_f = 0,44$, éter de petróleo e acetato de etila, 6:4) com 91% de rendimento: **148b** (43%) mais **148d** (48%). A condensação da mistura racêmica dos álcoois **75b** mais **75d** com o carboidrato funcionou como um método de resolução para estes dois anômeros.

Com o objetivo de saber a configuração de cada fucosídeo obtido nesta reação, reagiu-se o álcool (*2S,2'R*)-*N*-(*p*-toluenossulfônico)-2-pirrolidinil propanol-2 **75d** enantiomericamente puro com o doador **140** na presença de $BF_3 \cdot Et_2O$ e obteve-se o composto equivalente a **148d** conforme cromatografia em camada fina e RMN 1H (Esquema 60). Assim sendo, pôde-se concluir que o composto **148b** apresenta a configuração *R* no anel pirrolidínico e *S* na cadeia lateral da aglicona e o composto **148d** apresenta a configuração inversa sendo *S* no anel pirrolidínico e *R* na cadeia lateral da aglicona.

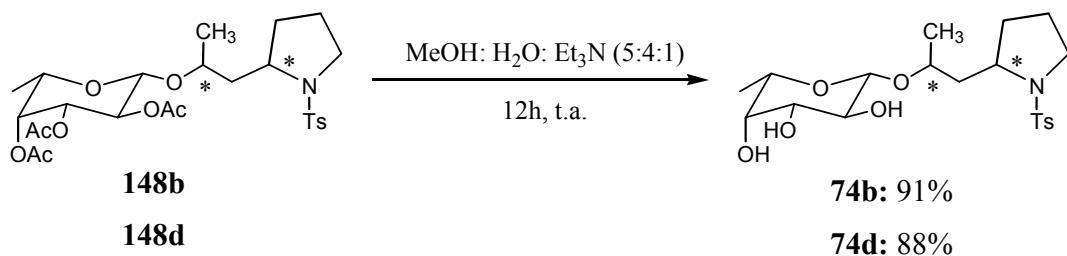


Esquema 60

Conforme os espectros de RMN, o composto **148b** tem configuração β , pois apresentou um dupletô a 4,50 ppm com $J_{1,2} = 7,7\text{Hz}$ para H-1' no espectro de RMN ^1H e um único sinal a 98,60 ppm para C-1' no espectro de RMN ^{13}C . Igualmente a **148b**, a configuração de **148d** é β com δ 4,50 ppm e $J_{1,2} = 7,9\text{Hz}$ para H-1' e um único sinal a 101,71 ppm para C-1'.

Os diastereoisômeros **148b** e **148d** diferem no espectro de RMN ¹H no que diz respeito aos hidrogênios dos centros assimétricos e ao H-5'. Para **148b**, os sinais apresentam-se como um multiplet de dois hidrogênios para H-2 e H-5' a 3,80 ppm e como um multiplet de um hidrogênio a 4,02 ppm para H-7. Para **148d**, estes sinais apresentam-se como três multiplets de um hidrogênio cada, na região de 3,65 a 3,91 ppm, para H-2, H-5' e H-7.

Os compostos **148b** e **148d** foram desacetilados individualmente, utilizando-se uma solução de metanol:água:etriaminato (5:4:1)⁸⁵, onde obteve-se os compostos **74b** e **74d** em bons rendimentos (Esquema 61).



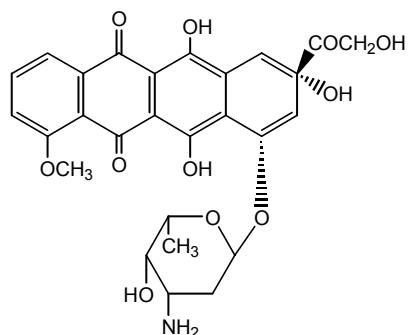
Esquema 61

Assim, estes dois fucosídeos **74b** e **74d** foram sintetizados a partir da L-prolina **39** em 10 etapas reacionais com rendimento global de ~ 15%.

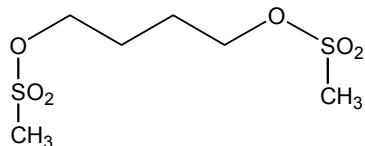
ATIVIDADE ANTITUMORAL

Uma grande preocupação da química farmacêutica tem sido a pesquisa de compostos ativos contra microorganismos ou células invasoras patogênicas. É essencial a procura de novos agentes terapêuticos que sejam mais seletivos e menos tóxicos ao hospedeiro. No que diz respeito à cancerologia, o uso de fármacos no tratamento das neoplasias é relativamente recente e os pesquisadores têm buscado intensivamente novos agentes terapeuticamente eficazes. Diversos agentes anticâncer com variadas estruturas químicas e diferentes mecanismos de ação têm sido empregados na terapêutica⁸⁶⁻⁸⁸ e aumentando sensivelmente o período de sobrevida dos portadores da doença.

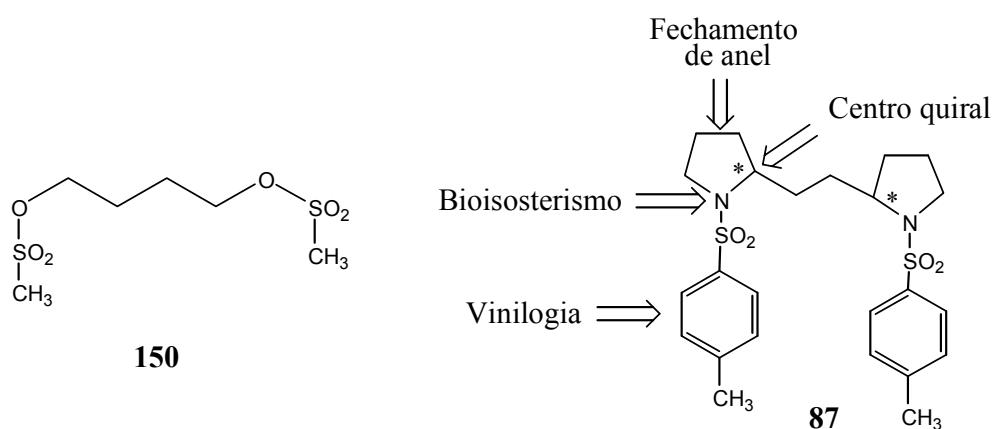
Dentre estes agentes anticâncer podemos destacar o antibiótico antineoplásico doxorrubicina (adriamicina) **149** e o bussuflan **150**. A doxorrubicina apresenta um núcleo antraciclina ligado a um açúcar 6-desoxi e é amplamente utilizado para leucemias, linfomas e para numerosos tumores sólidos⁸⁶⁻⁸⁸.

**149**

O bussuflan **150** é um fármaco que possui efeitos seletivos sobre a medula óssea, utilizado no tratamento da leucemia granulocítica crônica, que pode aumentar em até um ano a curta expectativa de vida dos pacientes, mas apresenta efeitos tóxicos graves como a trombocitopenia⁸⁶.

**150**

Analizando-se a estrutura química do composto $(-)(S,S)$ -1,2-bi[N-(*p*-toluenossulfônico)-2-metilpirrolidinil]etano **87** com base nos processos gerais da modificação molecular tais como abertura ou fechamento de anel, princípio da vinilologia, introdução de centros quirais e bioisosterismo^{87,88}, a estrutura de **87** nos motivou a investigar o seu potencial terapêutico antitumor, pois este é um composto novo análogo ao bussuflan.



Assim sendo, realizou-se teste para a avaliação da atividade citotóxica *in vitro* para os compostos **74b** e **74d** usando-se como referência a doxorrubicina **149** e teste para a avaliação da atividade citotóxica *in vitro*, teste de efeitos gerais e avaliação da atividade antitumoral *in vivo* para o composto **87**.

1 Atividade Citotóxica

Para a determinação da atividade citotóxica do composto **87**, utilizou-se o método de cultura de tecido com células das linhas KB (Carcinoma epidermóide de boca), NCI-H₂₉₂ (Carcinoma muco epidermóide de pulmão) e HEp-2 (Carcinoma de laringe) com viabilidade celular comprovada⁸⁹. O ensaio foi realizado baseando-se no método MTT ou método do brometo de 3-(4,5-dimetilazol-2-il)-3,5-difeniltetrazolíneo^{90,91}. Este método baseia-se na capacidade das células de reduzir o sal de tetrazólio a cristais azuis (formazan) pela ação da enzima mitocondrial succinil desidrogenase, ativa somente para as células vivas.

Segundo o protocolo utilizado⁹² quando se trabalha com produtos puros a concentração inicial da droga testada será sempre de 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ e a atividade de uma substância pura de síntese é satisfatória e deve ser testada em animais quando a concentração da substância capaz de matar 50% das células (CI_{50}) é $\leq 4 \mu\text{g}/\text{mL}$. Os resultados obtidos para o composto **74b**, **74d** e **87** são mostrados na tabela 20.

Tabela 20. Percentual de inibição do crescimento celular sobre as células tumorais KB (Carcinoma epidermóide de boca), NCI-H₂₉₂ (Carcinoma muco epidermóide de pulmão) e HEp-2 (Carcinoma de laringe) dos compostos **74b**, **74d** e **87**.

Concentração ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	KB		NCI-H ₂₉₂		HEp-2		
	87	87	74b	74d	87	74b	74d
10,0	86,9%	52,6%	30,6%	3,9%	76,8%	2,2%	14,2%
5,0	86,6%	48,6%	30,3%	3,1%	75,2%	2,2%	13,3%
2,5	86,3%	47,0%	24,6%	2,7%	74,4%	–	11,7%
1,25	86,0%	31,6%	23,9%	–	71,7%	–	7,7%

De acordo com o NCI (National Cancer Institute)⁹² os resultados são satisfatórios para a inibição do crescimento celular sobre as células tumorais KB e HEp-2 do composto **87**, pois este apresentou CI_{50} inferior a 1,25 $\mu\text{g}/\text{mL}$, sendo tão ativo quanto a adriamicina, que apresenta $\text{CI}_{50} \leq 1,0 \mu\text{g}/\text{mL}$. Os compostos **74b** e **74d** foram inativos até a concentração de 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ para a inibição do crescimento das células testadas: NCI-H₂₉₂ e HEp-2.

2 Teste de efeitos gerais

Quando uma droga é administrada *in vivo*, ela pode tornar-se quimicamente ativa ou inativa devido a metabolização hepática após a primeira passagem pela circulação portal. Este processo se verifica pela exposição de animais a substâncias que podem ser aferidas por enzimas hepáticas desencadeando uma série de reações de acordo com a dose testada⁹³. Daí a importância dos ensaios preliminares ou testes de efeitos gerais para ver se uma droga é reativa. O ensaio preliminar para um composto consiste na administração de uma única dose através da sua maior concentração que não mata nenhum animal durante 24 a 48h (D₁) e da menor concentração que seja capaz de eliminar todos os animais (D₂).

Porém, o composto **87** foi administrado em uma única dose de 200 mg/kg de peso do animal dissolvida em soro fisiológico e Tween 80, intraperitonealmente, em um grupo contendo seis camundongos albinos Swiss machos (*Mus musculus*) procedente do biotério do Departamento de Antibióticos (UFPE) com faixa etária de 60 dias e pesos entre 29 e 33g (Figura 18).



Figura 18. Camundongos albinos Swiss (*Mus musculus*) procedente do biotério do Departamento de Antibióticos (UFPE).

Os animais foram observados durante 48h após a administração da droga. Não houve efeitos letais e pôde-se verificar as reações mostradas na tabela 21.

Tabela 21. Efeitos gerais observados nos camundongos albinos Swiss machos durante 48h após administração de 200 mg/kg do composto **87**.

Efeitos Estimulantes	Depressores	Outros
Movimentos estereotipados		Contorção
Piloereção	Abaixamento	Palidez
Agitação	dos membros	Excreção fecal
Movimentos circulares	posteriores	Ausência de diurese
Tremores finos		Edema de focinho
Aumento da atividade		Irritação cutânea
Dos movimentos		

O composto **87**, testado em uma única dose, confere efeitos estimulantes de ação central com repercussão periférica, pois foram verificados tremores finos, movimentos circulares repetitivos, movimentos estereotipados e piloereção, que são reações comportamentais bem características da ação estimulante sobre o sistema nervoso central. Em relação aos outros efeitos, verificou-se que os animais apresentaram reações características de substâncias que agem no sistema periférico como irritação cutânea, edema de extremidade, ausência de micção e contorções.

3 Atividade antitumoral *in vivo*

A segunda parte do ensaio biológico com estudo *in vivo* foi o teste específico para atividade antitumoral frente aos tumores malignos Sarcoma 180 e Carcinoma de Ehrlich.

No ensaio realizado selecionou-se camundongos albinos Swiss fêmeas (*Mus musculus*) procedente do biotério do Departamento de Antibióticos (UFPE) com faixa etária de 60 dias e pesos entre 25 e 34g. A dose determinada para o tratamento foi 20 mg/kg de peso do animal com base na dose empregada no teste de efeitos gerais (200 mg/kg de peso).

A metodologia do protocolo experimental foi a de Stock⁹⁴. A droga foi testada frente a dois tumores experimentais, um de origem epitelial, o carcinoma de Ehrlich, e outro de origem conjuntiva, o Sarcoma 180. O composto foi administrado durante oito dias em dose única diária de 20mg/kg de peso. Após o término do tratamento, a massa tumoral foi extirpada e os tumores foram pesados (Figura 19).



Figura 19. Extirpação da massa tumoral dos camundongos tratados e controle.

Para o Sarcoma 180, a média de peso dos tumores foi 1,21g para o grupo controle e 0,56g para o grupo tratado, sendo a inibição do crescimento tumoral 54%. Para o carcinoma de Ehrlich, a média do peso dos tumores foi 1,01g para o grupo controle e 0,354g para o grupo tratado e a inibição do crescimento do tumor foi de 65%. Foi utilizada como droga padrão o lapachol que apresentou um percentual de inibição de 56% tanto para o crescimento do Sarcoma 180 como para o crescimento do carcinoma de Ehrlich na dose de 10 mg/kg de peso.

As figuras 20 e 21 ilustram o efeito inibitório do composto **87** sobre o carcinoma de Ehrlich e Sarcoma 180, respectivamente.

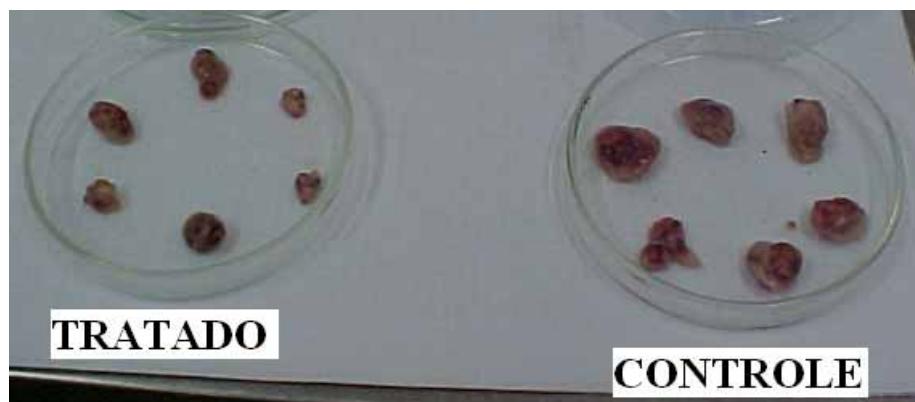


Figura 20. Inibição do crescimento tumoral do carcinoma de Ehrlich por tratamento com o composto **87**.

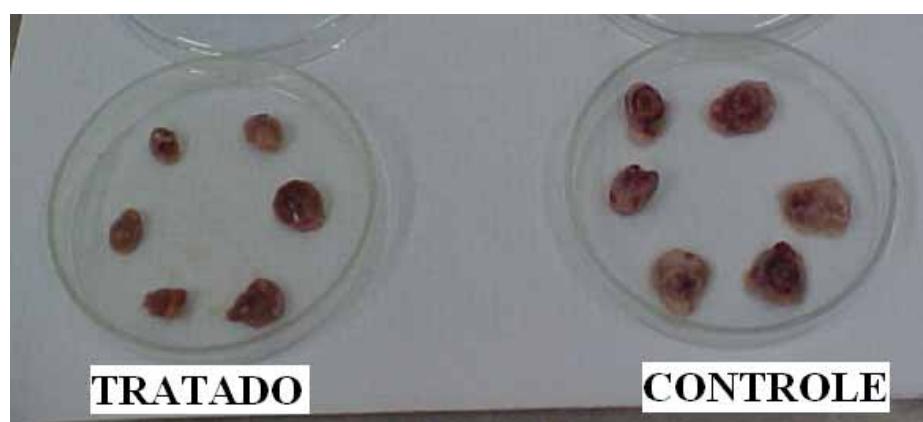


Figura 21. Inibição do crescimento tumoral do Sarcoma 180 por tratamento com o composto **87**.

Durante o período de administração do composto **87**, por via intraperitoneal, para tratamento do tumor Sarcoma 180, os animais apresentaram um estado geral regular com alterações no índice de massa corporal, distensão abdominal e excreção fecal pastosa. Não foram verificados durante o tratamento distúrbios mais severos referente à atividade central. Os tumores do grupo controle apresentaram massa tumoral com caráter invasivo e expansivo com infiltração para órgãos vizinhos, rico em vascularização e de consistência endurecida. Para os tumores do grupo tratado, a massa tumoral apresentou desenvolvimento mais superficial inclusive aderido a epiderme e com pouca vascularização com coloração rosa-pálida.

Com relação ao Carcinoma de Ehrlich, os tumores do grupo tratado, quando comparados aos do grupo controle, apresentaram formação de placas hemorrágicas em toda a massa tumoral, com consistência friável e crescimento limitado sem características invasiva e expansiva. Ainda verificou-se limitação quanto ao processo infiltrativo. Os tumores do grupo controle apresentaram aspecto invasivo, infiltrativo, vascularizado e aderido ao pulmão.

Segundo o NCI (National Cancer Institute), uma substância para ser considerada ativa deve promover uma inibição de crescimento em relação ao grupo controle acima de 50%. Então, o composto **87** apresentou resultados satisfatórios segundo os protocolos adotados pelo NCI, pois apresentou para ambos tumores testados, inibição do crescimento superior a 50% na dose de 20 mg/kg de peso do animal.

Então, com estes ensaios realizados nos tumores malignos verificou-se que o composto **87** é sugestivo de atividade antitumoral *in vivo*, principalmente quando se ressalta que para os tumores carcinomatosos ele mostrou elevada inibição comprovada após os cálculos finais do material analisado. Esses resultados foram animadores, pois o composto **87** foi testado em dose baixa de 20 mg/kg de peso, sem efeito tóxico grave na concentração de 200 mg/kg de peso. Isto abre novas perspectivas para dar continuidade ao estudo e desenvolvimento de novos protocolos experimentais com validação da atividade terapêutica desta patologia que mesmo com todos os avanços tecnológicos ainda continua apresentando elevado índice de mortalidade para humanidade.

CONCLUSÕES

Sintetizou-se o composto **78** como mistura racêmica e como enantiômero de configuração (*S*). O composto **78a** enantiomericamente puro foi obtido por meio de uma via sintética, não elaborada anteriormente, utilizando-se o reagente de Tebbe como reação chave para obtenção da cetona. Esta reação mostrou-se eficaz por não causar racemização, por apresentar um modo operatório simples e por fornecer a cetona em bom rendimento.

Sintetizou-se também os quatro estereoisômeros do composto **75** como mistura racêmica (**75a,c** e **75b,d**) e enantiômeros puros (**75c** e **75d**). A cristalografia de raios X mostrou que **75b,d** apresenta a configuração *2R,2'S* (**75b**) e *2S,2'R* (**75d**) e que **75a,c** apresenta a configuração *2R,2'R* (**75a**) e *2S, 2'S* (**75c**). Estes compostos ainda não foram relatados na literatura.

Sintetizou-se os compostos **38a, 53c** e **53d** a partir da L-prolina **39** utilizando-se a reação de Arndt-Eistert e reação de Tebbe. Esta seqüência de reações pode ser utilizada como uma via alternativa simples para obtenção dos alcalóides de origem natural higrina **30**, (-)-higrolina **29c** e (-)-pseudo-higrolina **29d**.

A reação de acoplamento entre a mistura de enantiômeros **75b,d** (*2R,2'S*) e (*2S,2'R*) e o carboidrato funcionou como um método de resolução para separação dos dois enantiômeros **75b** e **75d**, pois sintetizou-se e separou-se por coluna os dois fucosídeos: **148b** e **148d**. Estes foram desacetilados fornecendo os fucosídeos **74b** e **74d** em bons rendimentos.

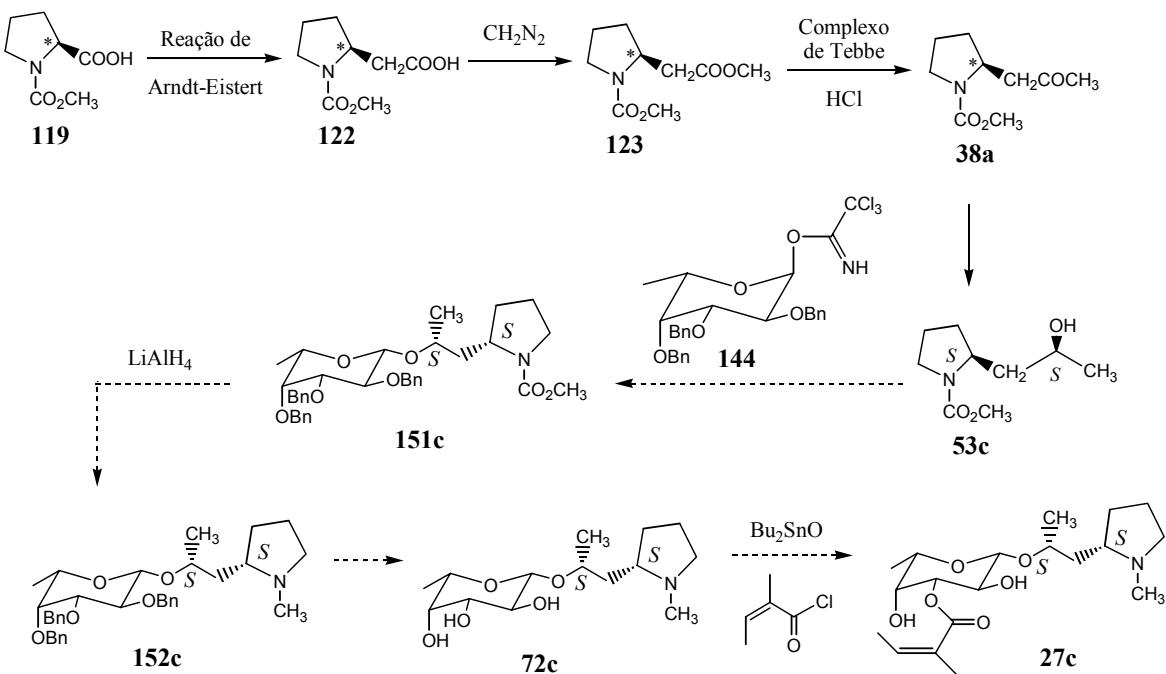
Sintetizou-se também o composto **110** que foi utilizado na síntese de três novos fucosídeos: **145, 146** e **147**.

O composto (-)-(S,S)-1,2-bi[N-(*p*-toluenossulfônico)-2-pirrolidinil]etano **87** apresentou importante atividade citotóxica *in vitro*, frente às células tumorais KB (Carcinoma epidermóide de boca) e HEp-2 (Carcinoma de laringe) com $CI_{50} < 1,25 \mu\text{g/mL}$. Este composto também inibiu 54% e 65% do crescimento tumoral do Sarcoma 180 e do Carcinoma de Ehrlich, respectivamente, na concentração de 20 mg/kg *in vivo* e não apresentou nenhuma toxicidade letal na dose de 200 mg/kg de peso do animal.

Os compostos **74b** e **74d** não apresentaram atividade citotóxica *in vitro*, frente às células HEp-2 e NCI-H₂₉₂ até a concentração de 10 $\mu\text{g/mL}$.

PERSPECTIVAS

1) Concluir a síntese total do composto **27c** utilizando a rota sintética mostrada no esquema 62 e aplicá-la na síntese dos outros isômeros de **27**.

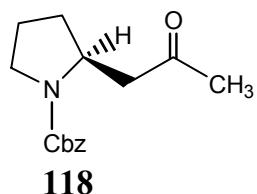


Esquema 62

O principal desafio desta estratégia sintética é a obtenção do fucósideo com configuração α . Uma estratégia para obtenção dos α -fucósideos seria utilizar o β -tricloroacetoimidato, porém com o monossacarídeo fucose o produto cinético da reação com K_2CO_3 não se forma como ocorre com a glicose e a galactose. Isto talvez seja devido a menor acidez do OH-1 no sistema 6-deoxihexose⁸³. Então, a reação com o α -tricloroacetoimidato e TMSOTf a temperatura ambiente tem sido utilizada para obtenção de α -fucósideos, pois o catalisador TMSOTf favorece a formação do produto termodinamicamente mais estável⁸³. A literatura também relata que α - e β -tricloroacetoimidatos podem ser sintetizados na presença de DBU em 30 minutos de reação numa razão de $\alpha:\beta = 1:4$ ⁸⁴.

Para a introdução da cadeia lateral, em 1974, *Moffat et al.* introduziram o uso de derivados de dibutilestanho para ativação de sistemas diol vicinais⁹⁵ para alquilação ou acilação seletiva dos grupos OH de carboidratos. Na série galactose esta regioselitividade é bem definida com alquilação ou acilação específica na OH-3. Como estas reações apresentam baixa velocidade reacional entre os haletos de alquil ou acil com os derivados de estanho, os sais de haleto de amônio quaternário têm sido introduzidos para acelerar este tipo de reação⁹⁶.

Como o rendimento da reação de Arndt-Eistert utilizando o grupo protetor benziloxicarbonil (81%) é maior que o rendimento com o grupo metiloxicarbonil (46%), o método com complexo de Tebbe poderia ser aplicado na obtenção do composto **118** e melhorar o rendimento global na síntese da aglicona.



2) Fazer testes de atividade biológica dos fucosídeos sintetizados com o objetivo de verificar se eles têm alguma atividade biológica importante e relacioná-las a estereoquímica dos compostos.

PARTE EXPERIMENTAL

Os pontos de fusão (PF) foram realizados em um aparelho Electrothermal série IA9100 e não foram corrigidos. Os espectros de infravermelho (IV) foram feitos em um aparelho Perkin-Elmer IR 681. Os espectros de RMN foram obtidos em espectrofotômetros BRUKER AM 300MHz para RMN ^1H e 75,5MHz para RMN ^{13}C e VARIAN modelo Unity Plus (300MHz), utilizando-se TMS (tetrametilsilano) como referência interna. Os deslocamentos químicos (δ) são expressos em ppm (partes por milhão) e utiliza-se as notações s = simpleto, d = dupleto, dd = dupleto de dupleto, t = tripleto, q = quarteto e m = multiplet. As rotações ópticas foram feitas em um polarímetro Perkin-Elmer 241 e as massas de alta resolução em um aparelho Finnigan MAT 95 XL. As reações realizadas em ultra-som foram feitas em uma cuba Transsonic TS 540, 150W, 35KHz e as reações fotoquímicas foram irradiadas por uma lâmpada de mercúrio 450W, $\lambda = 578\text{nm}$. As microanálises foram feitas em um analisador elementar modelo EA1110 Carlo Erba.

Utilizou-se Sílica Gel 60 para cromatografia em coluna (230 – 400 mesh) e cromatofolhas, em alumínio, de Sílica Gel 60 F₂₅₄ Merck para cromatografia em camada fina (CCF). A faixa de ebulação do éter de petróleo utilizado nos experimentos é 40-65°C. Como revelador, utilizou-se para os derivados dos carboidratos, ácido sulfúrico-etanol a 5% (v/v). Para os derivados da prolina, utilizou-se como revelador a ninidrina em etanol a 0,2% e o *p*-anisaldeído em ácido acético, ácido sulfúrico concentrado e etanol (3:2:2:70).

Para a determinação da estrutura de raios X dos compostos **77**, **75a,c**, **75b,d** e **78a**, os dados foram obtidos por meio de um difratômetro Nonius BV e refinados usando-se o programa SHELX97.

01. Obtenção do (+)-(S)-2-(hidroximetil) pirrolidina ou L-prolinol 83: 20,44g (0,15 moles) de ZnCl₂ e 11,33g (0,30 moles) de NaBH₄ em 360,0 mL de THF seco foram agitados por 1h a t.a. e 0,5h no ultra-som. Deixou-se decantar e a solução límpida foi adicionada, lentamente, a 11,5g (0,10 moles) de L-prolina **39**. Após cessar a liberação de H₂, a solução foi refluxada por 10h. Resfriou-se a t.a., adicionou-se MeOH gota a gota e agitou-se por 1h. Rotaevaporou-se e ao resíduo cinza, adicionou-se 200,0 mL de água e 40,0g de NaOH. Agitou-se por 0,5h, saturou-se com K₂CO₃, extraiu-se com diclorometano, secou-se com Na₂SO₄ anidro e rotaevaporou-se a t.a. Obteve-se um óleo amarelo que foi destilado a 80°C/2mmHg dando 6,16g (61%) de um óleo levemente amarelado⁴³. IV (cm⁻¹): 3500-3000 (OH, NH), 2960, 2870 (CH).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 3,58 (dd, 1H, *J* = 3,5Hz e *J* = 10,3Hz, H-1'), 3,48 e 3,38 (2s, 2H, OH, NH), 3,35 (dd, 1H, *J* = 3,7Hz e *J* = 10,3Hz, H-1'), 3,30-3,24 (m, 1H, H-2), 2,93 (m, 2H, H-5), 1,88-1,65 (m, 2H, H-3) e 1,46-1,38 (m, 2H, H-4).

02. Obtenção do (-)-(S)-*N,O*-bi(*p*-toluenossulfônico)-2-pirrolidinometanol 82

MÉTODO A: A uma solução contendo 0,5g (4,35 mmoles) de L-prolina **39**, em 10,0 mL de éter seco, foram adicionados 8,0 mL de uma solução de hidreto de lítio e alumínio a 1M. A mistura reacional foi agitada a noite toda, a temperatura ambiente, em atmosfera de nitrogênio. Logo após o término da reação, adicionou-se, gota a gota, 30,0 mL de uma solução de KOH a 50%, uma porção de catalisador de transferência de fase sulfato monoácido de tetrabutil amônio, 30,0 mL de diclorometano e cloreto de *p*-toluenossulfônico (2,5g, 13,1 mmoles). A mistura foi mantida sob agitação vigorosa por 24h a temperatura ambiente. Filtrou-se e lavou-se o precipitado com diclorometano. Extraiu-se com diclorometano, lavou-se a fase orgânica com água, secou-se com Na₂SO₄ anidro e rotaevaporou-se a vácuo. O resíduo bruto foi purificado por meio de cromatografia em sílica gel tendo como eluente cicloexano e acetato de etila (8:2). Obteve-se 0,57g de cristais em forma de agulhas. R = 32% a partir da L-prolina **39**. R_f = 0,7 (éter de petróleo: AcOEt, 7:3), PF = 93-94,5°C.

MÉTODO B: 20,74g (108,86 mmoles) de cloreto de *p*-toluenossulfônico em 45,0 mL de piridina seca foi agitado em banho de gelo e uma solução contendo 5,0g (49,50 mmoles) de L-prolinol **83** em 5 mL de piridina seca foi adicionada lentamente e a mistura resultante foi agitada a t.a. por toda noite. Resfriou-se a 0 °C e adicionou-se 22,0 mL de HCl a 2M.

Adicionou-se água e extraiu-se com diclorometano, lavou-se a fase orgânica com água e secou-se com Na_2SO_4 . Purificou-se por meio de coluna cromatográfica em sílica gel, tendo como eluente éter de petróleo e acetato de etila (7:3) e recristalizou-se em etanol. Obteve-se 18,0g (89%) de cristais. $R_f = 0,7$ (éter de petróleo: AcOEt, 7:3), PF = 93-94°C, $[\alpha]_D^{25} = -123,7$ ($c = 1$, CH_2Cl_2). Literatura³³⁻³⁵: PF = 93-94°C, $[\alpha]_D^{25} = -115,5$ ($c = 0,9$, CH_2Cl_2), $[\alpha]_D^{25} = -123,2$ (CHCl_3) e $[\alpha]_D^{25} = -118$ ($c = 1$, CHCl_3).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,83 (d, 2H, $J = 8,1\text{Hz}$, H-3' e H-7'), 7,67 (d, 2H, $J = 8,2\text{Hz}$, H-7 e H-11), 7,39 (d, 2H, $J = 8,1\text{Hz}$, H-4' e H-6'), 7,32 (d, 2H, $J = 8,1\text{Hz}$, H-8 e H-10), 4,27 (dd, 1H, $J = 3,5\text{Hz}$ e $J = 9,8\text{Hz}$, H-1'), 3,99 (dd, 1H, $J = 8,2\text{Hz}$ e $J = 9,8\text{Hz}$, H-1'), 3,77-3,70 (m, 1H, H-2), 3,42-3,35 (m, 1H, H-5), 3,08-3,00 (m, 1H, H-5), 2,47(s, 3H, H-8'), 2,43 (s, 3H, H-12), 2,04-1,73 (m, 2H, H-3) e 1,68-1,51 (m, 2H, H-4).

RMN ^{13}C e DEPT (75,5 MHz, CDCl_3): δ 145,52 (C-2'), 144,35 (C-6), 133,77 (C-5'), 132,92 (C-9), 130,41 (C-3' e C-7'), 130,24 (C-7 e C-11), 128,39 (C-4' e C-6'), 127,94 (C-8 e C-10), 71,90 (C-1'), 58,05 (C-2), 49,76 (C-5), 28,92 (C-3) e 24,14 (C-4), 22,09 (C-8') e 21,95 (C-12).

03. Obtenção do *N*-(*p*-toluenossulfônico)-2-(bromometil) pirrolidina 84: A uma solução contendo 0,05g (0,12 mmol) de (*S*)-*N,O*-bi(*p*-toluenossulfônico)-2-pirrolidinometanol **82** em 10,0 mL de dioxano seco, em atmosfera de argônio, adicionou-se lentamente 0,3 mL de uma solução de brometo de vinilmagnésio a 1M. A solução foi aquecida a 100 °C por 12h. Formou-se um precipitado branco e o substrato reagiu quase totalmente formando um produto menos polar. Adicionou-se água, extraiu-se com diclorometano e purificou-se por meio de cromatografia em sílica gel, tendo como eluente cicloexano e acetato de etila (8:2). O produto obtido foi identificado como *N*-(*p*-toluenossulfônico)-2-(bromometil) pirrolidina **84**. R = 23mg (59%), $R_f = 0,33$ (Hexano:AcOEt, 6:1); EI: m/z calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{BrNO}_2\text{S} = 317,0085$, m/z observado = 317,0088.

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3): δ 7,75 (d, 2H, $J = 8,1\text{Hz}$, H-7 e H-11), 7,35 (d, 2H, $J = 7,9\text{Hz}$, H-8 e H-10), 3,89-3,77 (m, 2H, H-1'), 3,52-3,45 (m, 1H, H-2), 3,36-3,13 (m, 2H, H-5), 2,46 (s, 3H, H-12) e 1,99-1,54 (m, 4H, H-3 e H-4).

04. Obtenção de (-)-(S)-*N*-(*p*-toluenossulfônico)-2-(iodometil) pirrolidina 77: 3,0g (7,34 mmoles) de (*S*)-*N,O*-bi(*p*-toluenossulfônico)-2-pirrolidinometanol **82** e 2,20g (14,68 mmoles) de NaI em 60,0 mL de metil-isobutil-cetona foram aquecidos por 5h a 115 °C. A

mistura foi filtrada, rotaevaporada e purificada por meio de coluna cromatográfica em sílica gel, tendo como eluente éter de petróleo e acetato de etila (9:1). Obteve-se 2,66g (99%) de cristais. $R_f = 0,74$ (éter de petróleo:AcOEt, 4:1), PF = 102-103°C, $[\alpha]_D^{25} = -152,1$ ($c = 1$, CH₂Cl₂); EI: m/z calculado para C₁₂H₁₆INO₂S = 364,9946, m/z observado = 364,9940.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,74 (d, 2H, $J = 8,2\text{Hz}$, H-7 e H-11), 7,35 (d, 2H, $J = 7,9\text{Hz}$, H-8 e H-10), 3,78-3,70 (m, 1H, H-2), 3,64 (dd, 1H, $J = 3,0\text{Hz}$ e $J = 9,6\text{Hz}$, H-1'), 3,52-3,45 (m, 1H, H-5), 3,26 (d, 1H, $J = 9,7\text{Hz}$, H-1'), 3,20-3,15 (m, 1H, H-5), 2,44 (s, 3H, H-12), 1,93-1,76 (m, 3H, H-3 e H-4) e 1,57-1,45 (m, 1H, H-4).

RMN ¹³C e DEPT (75,5 MHz, CDCl₃): δ 144,17 (C-6), 134,51 (C-9), 130,23 (C-7 e C-11), 127,90 (C-8 e C-10), 61,09 (C-2), 50,48 (C-5), 32,35 (C-1'), 24,23 (C-3), 12,01 (C-4) e 21,96 (C-12).

05. Obtenção de N-(*p*-toluenossulfonil)-1-amino-pent-4-eno 86 e (-)-(S,S)-1,2-bi[N-(*p*-toluenossulfonil)-2-pirrolidinil] etano 87: 1,18g (3,25 mmoles) de (-)-(S)-N-(*p*-toluenossulfonil)-2-(iodometil) pirrolidina 77 foi dissolvido em 0,3 mL de THF e adicionado gota a gota a 0,078g (3,25 mmoles) de Mg em 3,8 mL de THF. Deixou-se por 4h no ultra-som até o Mg reagir completamente. Resfriou-se a 0 °C e adicionou-se, gota a gota, 0,73 mL (13 mmoles) de acetaldeído. Deixou-se a noite toda a t.a. sob agitação. Adicionou-se 5,0 mL de uma solução saturada de NH₄Cl, agitou-se por 30 min, filtrou-se, extraiu-se com diclorometano, lavou-se a fase orgânica com água e secou-se com Na₂SO₄. Purificou-se por meio de coluna cromatográfica em sílica gel, tendo como eluente éter de petróleo e acetato de etila (7:3). Obteve-se dois produtos:

Composto 86: óleo, 272 mg (35%), $R_f = 0,6$ (éter de petróleo:AcOEt, 4:1). Os dados de RMN estão de acordo com os da literatura⁴⁸.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,77 (d, 2H, $J = 8,2\text{Hz}$, H-7 e H-11), 7,33 (d, 2H, $J = 8,2\text{Hz}$, H-8 e H-10), 5,78-5,64 (m, 1H, H-4), 5,01-4,94 (m, 2H, H-5), 4,68 (s, 1H, NH), 2,99 (dd, 2H, $J = 6,8\text{Hz}$ e $J = 13,4\text{Hz}$, H-1), 2,44 (1s, 3H, H-12), 2,09-2,01 (m, 2H, H-3) e 1,68-1,52 (m, 2H, H-2).

RMN ¹³C e DEPT (75,5 MHz, CDCl₃): δ 143,71 (C-6), 137,73 (C-4), 137,28 (C-9), 130,09 (C-7 e C-11), 127,48 (C-8 e C-10), 115,83 (C-5), 42,97 (C-1), 31,01 (C-3), 28,98 (C-2) e 21,92 (C-12).

Composto **87**: 278 mg (18%), sólido cristalino, PF = 130-132°C, R_f = 0,3 (éter de petróleo:AcOEt, 4:1), [α]_D²⁵ = -202,3 (c = 1, CH₂Cl₂). Análise calculada para C₂₄H₃₂N₂O₄S₂: C = 60,47%, H = 6,77%; análise encontrada: C = 60,57%, H = 6,69%.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,75 (d, 2H, J = 8,1Hz, H-8 e H-12), 7,34 (d, 2H, J = 8,1Hz, H-9 e H-11), 3,69-3,57 (m, 1H, H-2), 3,42-3,34 (m, 1H, H-5), 3,23-3,15 (m, 1H, H-5), 2,44 (s, 3H, H-13), 1,87-1,71 (m, 2H, H-6), 1,68-1,54 (m, 3H, H-3 e H-4) e 1,50-1,38 (m, 1H, H-4).

RMN ¹³C e DEPT (75,5 MHz, CDCl₃): δ 143,75 (C-7), 134,94 (C-10), 130,09 (C-8 e C-12), 127,88 (C-9 e C-11), 60,44 (C-2), 49,47 (C-5), 32,72 (C-6), 31,12 (C-3), 24,50 (C-4) e 21,94 (C-13).

06. Obtenção de *N*-(*p*-toluenossulfonil)-1-amino-pent-4-eno **86** pelo método com sal de lítio de 2-metil-1,3-ditiana **91**

MÉTODO A: Preparou-se o sal de lítio de 2-metil-1,3-ditiana **91** por adição de 0,53 mL (0,90 mmoles) de BuLi 1,7M em hexano à 0,108 mL (0,90 mmoles) de 2-metil-1,3-ditiana em 2,0 mL de THF seco a -70 °C e agitação a esta temperatura por 3h. Após adicionou-se uma solução contendo 0,3g (0,82 mmoles) do composto (-)-(S)-*N*-(*p*-toluenossulfonil)-2-(iodometil) pirrolidina **77** em 5,0 mL de THF seco, gota a gota, à solução contendo 1,1 eq do sal de lítio de 2-metil-1,3-ditiana a -20 °C e agitou-se por 1h e após deixou-se a t.a. por 20h. Obteve-se 107mg (54%) de um produto oleoso idêntico a **86** e recuperou-se 94mg (30%) do substrato **77** após purificação por meio de coluna cromatográfica em sílica gel, tendo como eluente éter de petróleo e acetato de etila (4:1). R_f = 0,6 (éter de petróleo:AcOEt, 4:1). Os dados de RMN estão de acordo com os da literatura⁴⁸.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,77 (d, 2H, J = 8,2Hz, H-7 e H-11), 7,31 (d, 2H, J = 7,9Hz, H-8 e H-10), 5,76-5,62 (m, 1H, H-4), 4,99-4,86 (m, 2H, H-5), 4,86 (s, 1H, NH), 2,97-2,90 (m, 2H, H-1), 2,42 (1s, 3H, H-12), 2,07-2,00 (m, 2H, H-3) e 1,60-1,50 (m, 2H, H-2).

RMN ¹³C e DEPT (75,5 MHz, CDCl₃): δ 143,74 (C-6), 137,64 (C-4), 137,34 (C-9), 130,08 (C-7 e C-11), 127,47 (C-8 e C-10), 115,90 (C-5), 43,00 (C-1), 31,02 (C-3), 29,04 (C-2) e 21,89 (C-12).

MÉTODO B: Preparou-se o sal de lítio de 2-metil-1,3-ditiana **91**, como anteriormente descrito no método A e adicionou-se, gota a gota, a -45 °C, à solução contendo 0,3g (0,82 mmoles) de **77** em 3,0 mL de THF seco e agitou-se a esta temperatura por 4h e após a t.a. por 16h. Obteve-se 70 mg (35%) de **86** e recuperou-se 178mg (59%) do substrato **77** após coluna cromatográfica.

07. Obtenção do (-)-(S)-N-(*p*-toluenossulfônico)-2-pirrolidinil acetonitrila **79:** A uma solução contendo 9,0g (22,0 mmoles) de (S)-*N,O*-bi(*p*-toluenossulfônico)-2-pirrolidinometanol **82** em DMSO, adicionou-se 1,62g (33,0 mmoles) de NaCN. Deixou-se sob agitação por 72h a t.a. Adicionou-se 75,0 mL de uma solução saturada de NH₄Cl e extraiu-se com diclorometano, lavou-se a fase orgânica com água várias vezes e secou-se com Na₂SO₄ anidro. Purificou-se por meio de coluna cromatográfica em sílica gel, tendo como eluente éter de petróleo e acetato de etila (7:3) e recristalizou-se em éter etílico. R = 5,23g (90%), R_f = 0,58 (éter de petróleo:AcOEt, 7:3), PF = 73-76°C, [α]_D²⁵ = -118 (c = 1, CHCl₃). Literatura³⁵: PF = 75-76°C, [α]_D²⁵ = -122,5 (c = 1, CHCl₃). IV: 2251 cm⁻¹ (CN).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,74 (d, 2H, J = 8,2Hz, H-7 e H-11), 7,36 (d, 2H, J = 7,9Hz, H-8 e H-10), 3,85-3,77 (m, 1H, H-2), 3,53-3,46 (m, 1H, H-5), 3,21-3,13 (m, 1H, H-5), 2,92 (dd, 1H, J = 3,7Hz e J = 16,9Hz, H-1'), 2,83 (dd, 1H, J = 7,7Hz e J = 16,9Hz, H-1'), 2,47 (s, 3H, H-12), 1,99-1,85 (m, 3H, H-3 e H-4) e 1,64-1,55 (m, 1H, H-4).

RMN ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): δ 144,16 (C-6), 133,61 (C-9), 130,01 (C-7 e C-11), 127,54 (C-8 e C-10), 117,53 (C-2'), 55,97 (C-2), 49,62 (C-5), 31,24 (C-1'), 25,29 (C-3), 23,89 (C-4) e 21,55 (C-12).

08. Obtenção do ácido (-)-(S)-N-(*p*-toluenossulfônico)-2-pirrolidinil acético **80:** 2,07g (7,84 mmoles) de (-)-(S)-*N*-(*p*-toluenossulfônico)-2-pirrolidinil acetonitrila **79** em 10,0 mL de ácido acético glacial e 10,0 mL de HCl a 37% foi refluxado por 4h. O ácido acético foi evaporado, o resíduo dissolvido em água e extraído com diclorometano. Lavou-se a fase orgânica com água e secou-se com Na₂SO₄ anidro. Purificou-se por meio de coluna cromatográfica em sílica gel, tendo como eluente éter de petróleo e acetato de etila (6:4). Obteve-se 1,51 g (66%) de um sólido branco. PF = 137-138°C (amorfo), R_f = 0,36 (éter de petróleo:AcOEt, 7:3), [α]_D²⁵ = -78,5 (c = 1, CH₂Cl₂). Literatura³⁵: [α]_D²⁵ = -98 (c = 2,3, H₂O + 2eq NaOH).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 10,11 (s, 1H, OH), 7,75 (d, 2H, $J = 8,2\text{Hz}$, H-7 e H-11), 7,34 (d, 2H, $J = 8,1\text{Hz}$, H-8 e H-10), 3,98-3,89 (m, 1H, H-2), 3,48-3,42 (m, 1H, H-5), 3,17 (dd, 1H, $J = 3,6\text{Hz}$ e $J = 16,3\text{Hz}$, H-1'), 3,14-3,08 (m, 1H, H-5), 2,60 (dd, 1H, $J = 9,9\text{Hz}$ e $J = 16,3\text{Hz}$, H-1'), 2,43 (s, 3H, H-12) e 1,87-1,48 (m, 4H, H-3 e H-4).

RMN ^{13}C e DEPT (75,5 MHz, CDCl_3): δ 177,47 (C-2'), 144,08 (C-6), 134,28 (C-9), 130,18 (C-7 e C-11), 127,95 (C-8 e C-10), 56,67 (C-2), 49,60 (C-1'), 41,56 (C-5), 32,04 (C-3), 24,13 (C-4) e 21,91 (C-12).

09. Obtenção do $(-)(S)$ -*N*-(*p*-toluenossulfônico)-2-pirrolidinil acetato de etila 81a: Uma solução contendo 1,0g (3,79 mmoles) de $(-)(S)$ -*N*-(*p*-toluenossulfônico)-2-pirrolidinil acetonitrila **79** em 40,0mL de etanol absoluto saturado com HCl gasoso foi agitada por 24h a t.a. O etanol foi evaporado, o resíduo dissolvido em água/gelo e alcalinizado com NaHCO_3 (pH = 9). Extraiu-se com diclorometano, lavou-se a fase orgânica com água e secou-se com Na_2SO_4 . Purificou-se por meio de coluna cromatográfica em sílica gel, tendo como eluente éter de petróleo e éter dietílico (1:1). Obteve-se 707mg (60%) de cristais. PF = 50-51°C, $R_f = 0,5$ (éter de petróleo: Et_2O , 1:1), $[\alpha]_D^{25} = -103,2$ ($c = 1,04$, CH_2Cl_2).

IV (cm^{-1}): 1735 (C=O), 1250 (OC-O), 1050 (O-C). Os dados de RMN estão de acordo com os da literatura³⁶.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,76 (d, 2H, $J = 8,2\text{Hz}$, H-7 e H-11), 7,34 (d, 2H, $J = 8,1\text{Hz}$, H-8 e H-10), 4,18 (q, 2H, $J = 7,1\text{Hz}$, H-3'), 3,99-3,93 (m, 1H, H-2), 3,48-3,41 (m, 1H, H-5), 3,17-3,11 (m, 1H, H-5), 3,10 (dd, 1H, $J = 3,9\text{Hz}$ e $J = 15,9\text{Hz}$, H-1'), 2,53 (dd, 1H, $J = 10,1\text{Hz}$ e $J = 16,2\text{Hz}$, H-1'), 2,44 (s, 3H, H-12), 1,82-1,51 (m, 4H, H-3 e H-4) e 1,29 (t, 3H, $J = 7,1\text{Hz}$, H-4').

RMN ^{13}C e DEPT (75,5 MHz, CDCl_3): δ 171,62 (C-2'), 143,92 (C-6), 134,48 (C-9), 130,10 (C-7 e C-11), 127,94 (C-8 e C-10), 60,83 (C-3'), 56,95 (C-2), 49,56 (C-1'), 41,77 (C-5), 32,00 (C-3), 24,12 (C-4), 21,88 (C-12) e 14,57 (C-4').

10. Obtenção do $(-)$ -*N*-(*p*-toluenossulfônico)-2-pirrolidinil acetil malonato de dietila 97:

- Preparação do cloreto de (S) -*N*-(*p*-toluenossulfônico)-2-pirrolidinil acetil **95**: A 1,0g (3,53 mmoles) do ácido $(-)(S)$ -*N*-(*p*-toluenossulfônico)-2-pirrolidinil acético **80** em 10,0 mL de diclorometano, adicionou-se duas gotas de DMF e 0,5 mL de cloreto de oxalila (~1,5eq) a 0 °C. A mistura foi agitada por 4h a t.a. e em seguida rotaevaporada a vácuo por 1h. Obteve-se um sólido amarelo.
- Preparação do sal sódico de malonato de dietila: 2,7 mL

(17,66 mmoles) de malonato de dietila e 0,70 g (17,66 mmoles) de NaH a 60% em 10,0 mL de THF seco foram agitados por 30min a t.a. c) Adicionou-se o cloreto de ácido **95** dissolvido em 15,0mL de THF seco à suspensão do malonato. Agitou-se por 4h a 70 °C. Adicionou-se água e extraiu-se com diclorometano. Lavou-se a fase orgânica com água e secou-se com Na_2SO_4 anidro. Purificou-se por meio de coluna cromatográfica em sílica gel, tendo como eluente éter de petróleo e acetato de etila (8:2). Obteve-se 1,17g (78%) de um óleo caracterizado como uma mistura de isômeros **97** e **98** (1:1) devido ao equilíbrio ceto-enólico. $R_f = 0,54$ (éter de petróleo:AcOEt, 4:1), $[\alpha]_D^{25} = -101,8$ ($c = 1,05$, CH_2Cl_2). Análise calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_5\text{S} \cdot \frac{1}{4}\text{H}_2\text{O}$: C = 55,86%, H = 6,44%; análise encontrada: C = 55,91%, H = 6,41%.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 13,25 (s, 0,5H, OH), 7,76 (d, 2H, $J = 8,2\text{Hz}$, H-7 e H-11), 7,33 (d, 2H, $J = 7,9\text{Hz}$, H-8 e H-10), 4,50 (s, 0,5H, H-3'), 4,29 (q, 4H, $J = 7,1\text{Hz}$, H-5' e H-5''), 4,01-3,94 (m, 1H, H-2), 3,49-3,41 (m, 1H, H-5), 3,39 (dd, 0,5H, $J = 3,1\text{Hz}$ e $J = 18,2\text{Hz}$, H-1'), 3,18 (dd, 0,5H, $J = 4,5\text{Hz}$ e $J = 13,7\text{Hz}$, H-1'), 3,10-3,03 (m, 1H, H-5), 3,01 (dd, 0,5H, $J = 9,8\text{Hz}$ e $J = 18,2\text{Hz}$, H-1'), 2,66 (dd, 0,5H, $J = 10,0\text{Hz}$ e $J = 13,7\text{Hz}$, H-1'), 2,43 (s, 3H, H-12), 1,83-1,45 (m, 4H, H-3 e H-4) e 1,34 (t, 6H, $J = 6,9\text{Hz}$, H-6' e H-6'').

11. Obtenção de *N*-(*p*-toluenossulfônico)-2-pirrolidinil propanona 78a,b via MeLi: A uma solução contendo 1,0g (3,79 mmoles) de (-)-(S)-*N*-(*p*-toluenossulfônico)-2-pirrolidinil acetonitrila **79** em 26,0 mL de THF seco, adicionou-se, muito lentamente, a 0 °C sob agitação, 5,0 mL de MeLi a 0,75M (1 eq) em cumeno/THF durante 1h. Logo após, adicionou-se 7,5 mL de uma solução de HCl a 1M a 0 °C. Agitou-se por 3h a t.a. Neutralizou-se com NaHCO_3 , extraiu-se com diclorometano, lavou-se a fase orgânica com água e secou-se com Na_2SO_4 . Purificou-se por meio de coluna cromatográfica em sílica gel, tendo como eluente diclorometano. Obteve-se 0,213g (20%) de um sólido branco com $R_f = 0,54$ (éter de petróleo:AcOEt, 7:3) que foi recristalizado em éter de petróleo- CH_2Cl_2 . PF = 101-102°C e $[\alpha]_D^{25} = -63,1$ ($c = 1,03$, CH_2Cl_2), ee 54%. Literatura³⁶: 97-99°C.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,72 (d, 2H, $J = 8,2\text{Hz}$, H-7 e H-11), 7,33 (d, 2H, $J = 7,9\text{Hz}$, H-8 e H-10), 3,94-3,89 (m, 1H, H-2), 3,47-3,40 (m, 1H, H-5), 3,28 (dd, 1H, $J = 3,2\text{Hz}$ e $J = 17,8\text{Hz}$, H-1'), 3,12-3,04 (m, 1H, H-5), 2,72 (dd, 1H, $J = 9,7\text{Hz}$ e $J = 17,8\text{Hz}$, H-1'), 2,43 (1s, 3H, H-12), 2,17 (1s, 3H, H-3'), 1,82-1,72 (m, 2H, H-3) e 1,61-1,43 (m, 2H, H-4).

RMN ^{13}C e DEPT (75,5 MHz, CDCl_3): δ 207,57 (C-2'), 143,94 (C-6), 134,03 (C-9), 130,12 (C-7 e C-11), 128,00 (C-8 e C-10), 56,26 (C-2), 51,04 (C-1'), 49,53 (C-5), 32,47 (C-3), 24,18 (C-4), 30,94 (C-3') e 21,91 (C-12).

Dados para o subproduto **94**: óleo, 66,5mg (6,6%), $R_f = 0,32$ (éter de petróleo:AcOEt, 7:3); IV: 2220 cm^{-1} (CN).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,76 (d, 2H, $J = 7,2\text{Hz}$, H-8 e H-12), 7,33 (d, 2H, $J = 7,9\text{Hz}$, H-9 e H-11), 6,64 (m, 1H, H-5), 5,34 (m, 2H, NH e H-4), 2,98 (m, 2H, H-1), 2,40 (s, 3H, H-13), 2,38 (m, 1H, H-3), 2,28 (m, 1H, H-3) e 1,71 (m, 2H, H-2).

RMN ^{13}C e DEPT (75,5 MHz, CDCl_3): δ 154,75 (C-5), 144,07 (C-7), 137,07 (C-10), 130,21 (C-8 e C-12), 127,42 (C-9 e C-11), 117,69 (C-6), 101,06 (C-4), 42,73 (C-1), 30,38 (C-3), 27,92 (C-2) e 21,91 (C-13).

Dados para o subproduto majoritário não identificado: 0,7g, sólido cristalino amarelo, $R_f = 0$ (éter de petróleo:AcOEt, 7:3), faixa de fusão = 95-100°C recristalizado de AcOEt-MeOH; IV: 2200 cm^{-1} (CN).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,73 (s, 2H), 7,21 (s, 2H), 5,96 (m, 1H), 2,92 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,27 (m, 1H) e 1,57 (m, 3H).

Recuperou-se 0,14g de **79** racêmico com $[\alpha]_D^{25} = 0$ ($c = 1$, CHCl_3).

12. Obtenção de *N*-(*p*-toluenossulfônico)-2-pirrolidinil propanol-2 (75a,c e 75b,d): 0,139g (0,49 mmoles) de *N*-(*p*-toluenossulfônico)-2-pirrolidinil propanona **78a,b** (ee 54%) foi dissolvido em 12,0 mL de metanol. Adicionou-se, a 0 °C, 41 mg (1,0 mmol) de NaBH_4 . A mistura reacional foi agitada por 1h a 0 °C. Logo após, adicionou-se 5,0mL de HCl a 2M e agitou-se por 10min. Neutralizou-se com NaHCO_3 e extraiu-se com diclorometano. Lavou-se a fase orgânica com água e secou-se com Na_2SO_4 anidro. Purificou-se e separou-se os diastereoisômeros por meio de coluna cromatográfica em sílica gel, tendo como eluente éter de petróleo e acetato de etila (6:4). Obteve-se 135mg (96%, 1:2,2) de **75a,c** (42mg) e **75b,d** (93mg). Estes compostos foram recristalizados separadamente em hexano:acetato de etila (9:1).

Composto **75a,c**: $R_f = 0,5$ (éter de petróleo:AcOEt, 6:4). PF = 87-89°C e $[\alpha]_D^{25} = -11,2$ ($c = 1,025$, CH_2Cl_2), ee 54%.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,73 (d, 2H, $J = 8,2\text{Hz}$, H-7 e H-11), 7,33 (d, 2H, $J = 8,1\text{Hz}$, H-8 e H-10), 4,20-4,16 (m, 1H, H-2'), 4,10-4,02 (m, 1H, H-2), 3,42-3,34 (m, 1H,

H-5), 3,22-3,13 (m, 1H, H-5), 2,43 (s, 3H, H-12), 1,88-1,31 (m, 6H, H-1', H-3, H-4) e 1,23 (d, 3H, J = 6,4Hz, H-12).

RMN ^{13}C e DEPT (75,5 MHz, CDCl_3): δ 144,12 (C-6), 134,70 (C-9), 130,19 (C-7 e C-11), 127,98 (C-8 e C-10), 64,10 (C-2'), 58,10 (C-2), 48,80 (C-5), 45,84 (C-1'), 31,70 (C-3), 24,46 (C-4), 23,26 (C-3') e 21,93 (C-12).

Composto **75b,d**: R_f = 0,4 (éter de petróleo:AcOEt, 6:4). PF = 76-78°C e $[\alpha]_D^{25}$ = -54,1 (c = 1,0, CH_2Cl_2).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,73 (d, 2H, J = 8,2Hz, H-7 e H-11), 7,33 (d, 2H, J = 8,1Hz, H-8 e H-10), 3,93-3,85 (m, 2H, H-2 e H-2'), 3,45-3,37 (m, 1H, H-5), 3,22-3,14 (m, 1H, H-5), 2,42 (s, 3H, H-12), 2,03-1,44 (m, 6H, H-1', H-3, H-4) e 1,26 (d, 3H, J = 6,2Hz, H-12).

RMN ^{13}C e DEPT (75,5 MHz, CDCl_3): δ 143,84 (C-6), 134,79 (C-9), 130,09 (C-7 e C-11), 128,04 (C-8 e C-10), 66,62 (C-2'), 58,59 (C-2), 49,24 (C-5), 46,41 (C-1'), 31,67 (C-3), 24,38 (C-4), 24,79 (C-3') e 21,91 (C-12).

13. Obtenção de *N*-(*p*-toluenossulfônico)-2-pirrolidinil propanona 78a,b via descarboxilação alquilativa: 1,10g (2,59 mmoles) de (-)-*N*-(*p*-toluenossulfônico)-2-pirrolidinil acetil malonato de dietila **97** em 55,0 mL de H_2SO_4 a 4M foi agitado por 12h a 100°C. Logo após, adicionou-se água, neutralizou-se com NaHCO_3 e extraiu-se com diclorometano. Lavou-se a fase orgânica com água e secou-se com Na_2SO_4 . Purificou-se por meio de coluna cromatográfica em sílica gel, tendo como eluente éter de petróleo e acetato de etila (7:3). Obteve-se 575 mg (79%) de **78a,b** como sólido branco idêntico ao composto **78a,b** obtido anteriormente com MeLi conforme RMN ^1H . $[\alpha]_D^{25}$ = 0 (c = 1, CH_2Cl_2).

14. Obtenção de *N*-(*p*-toluenossulfônico)-2-pirrolidinil propanol-2 (75a,c e 75b,d): Reagiu-se, também, como descrito acima, 550mg (1,96 mmoles) de *N*-(*p*-toluenossulfônico)-2-pirrolidinil propanona **78a,b** racêmico dissolvido em 40,0 mL de metanol, com 148mg (3,91 mmoles) de NaBH_4 a 0°C por 1h. Obteve-se 0,53 g (96%, 1:2,1) de **75a,c** e **75b,d** que foram separados por meio de coluna em sílica gel (éter de petróleo e acetato de etila, 6:4). **75a,c** $[\alpha]_D^{25}$ = 0 (c = 1, CH_2Cl_2) e **75b,d**: $[\alpha]_D^{25}$ = 0 (c = 1,05, CH_2Cl_2). Os dados de RMN ^1H são iguais aos dos compostos **75a,c** e **75b,d** obtidos anteriormente.

15. Obtenção de $(-)(S)$ -N-(*p*-toluenossulfônico)-2-pirrolidinil propanona 78a: A 0,31g (1,0 mmol) de $(-)$ -N-(*p*-toluenossulfônico)-2-pirrolidinil acetato de etila **81a** em 3,0 mL de THF, foi adicionado a 0 °C, gota a gota, 2 mL do complexo de Tebbe, solução a 0,5M em tolueno. A mistura foi agitada por 30 min a t.a. Logo após, adicionou-se 15 mL de éter e sete gotas de NaOH a 0,1M e agitou-se por aproximadamente 30 min. Secou-se com Na₂SO₄ anidro, filtrou-se em celite e rotaevaporou-se a vácuo. Ao resíduo bruto dissolvido em clorofórmio, adicionou-se seis gotas de HCl a 2M e agitou-se por 1,5h a t.a. Adicionou-se água e neutralizou-se com NaHCO₃. Extraiu-se com diclorometano, secou-se com Na₂SO₄ anidro, purificou-se por meio de coluna cromatográfica em sílica gel, tendo como eluente éter de petróleo e acetato de etila (6:4). Obteve-se 0,22 g (79%) de **78a** como sólido branco, recristalizado em éter de petróleo-diclorometano. PF = 94-96°C, [α]_D²⁵ = -116,9 (*c* = 1, CH₂Cl₂). Os dados de RMN ¹H são iguais ao do composto **78a,b** obtido anteriormente.

16. Obtenção de $(-)$ -N-(*p*-toluenossulfônico)-2-pirrolidinil propanol-2 (75c e 75d): E, quando se fez reagir, como descrito acima, 0,1g (0,36 mmoles) de $(-)(S)$ -N-(*p*-toluenossulfônico)-2-pirrolidinil propanona **78a** dissolvido em 8,0 mL de metanol, com 27mg (0,71 mmoles) de NaBH₄ a 0 °C por 1h, obteve-se 96,6 mg (96%) dos dois diastereoisômeros que foram separados por meio de coluna em sílica gel (éter de pétrole e acetato de etila, 6:4). Obteve-se (1:2,1) de **75c** com PF = 92,5-94°C, [α]_D²⁵ = -20,5 (*c* = 0,83, CH₂Cl₂). Análise calculada para C₁₄H₂₁NO₃S: C = 59,33% e H = 7,47%, análise encontrada: C = 59,69% e H = 7,72%. E, **75d** com PF = 84-85°C, [α]_D²⁵ = -98,0 (*c* = 1,04, CH₂Cl₂). Análise calculada para C₁₄H₂₁NO₃S: C = 59,33% e H = 7,47%; análise encontrada: C = 59,26% e H = 7,31%. GCMS (t = 21,18min, 99,84%) EI: m/z (%) = 283 (M⁺, 0,1%), 45 (11,3%), 65 (32,2%), 70 (69%), 91 (100%), 128 (58,4%), 155 (85,9%) e 224 (98,8%). Os dados de RMN ¹H são iguais aos dos compostos **75a,c** e **75b,d** obtidos anteriormente.

17. Obtenção de $(-)(S)$ -N-(*p*-toluenossulfônico)-2-pirrolidinil metil malonato de dimetila 108: 1,43 mL (12,22 mmoles) de malonato de dietila e 293,4 mg (12,22 mmoles) de NaH a 60% em 25 mL de DMF seco foram agitados por 30 min a t.a. Logo após, adicionou-se 1,0g (2,44 mmoles) de $(-)(S)$ -N,O-bi(*p*-toluenossulfônico)-2-pirrolidinometanol **82**. Agitou-se por 8h a 100 °C. Adicionou-se água e extraiu-se com

diclorometano. Lavou-se a fase orgânica com água e secou-se com Na_2SO_4 . Purificou-se por meio de coluna cromatográfica em sílica gel, tendo como eluente éter de petróleo e acetato de etila (7:3). Obteve-se 0,72 g (80%) de um sólido branco. PF= 115-117°C (amorfo), $R_f = 0,58$ (éter de petróleo:AcOEt, 7:3), $[\alpha]_D^{25} = -64,6$ ($c = 1$, CH_2Cl_2); EI: m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_6\text{S}$: = 370,1323, m/z observado = 370,1324.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,67 (d, 2H, $J = 8,1\text{Hz}$, H-7 e H-11), 7,31 (d, 2H, $J = 7,9\text{Hz}$, H-8 e H-10), 3,89-3,82 (m, 2H, H-2 e H-2'), 3,78 (s, 3H, H-4'), 3,75 (s, 3H, H-4''), 3,40-3,32 (m, 1H, H-5), 3,22-3,13 (m, 1H, H-5), 2,41 (s, 3H, H-12), 2,12-2,03 (m, 2H, H-1'), 1,85-1,74 (m, 1H, H-3) e 1,53-1,35 (m, 3H, H-3 e H-4).

RMN ^{13}C e DEPT (75,5 MHz, CDCl_3): δ 170,60 (C-3'), 170,14 (C-3''), 143,93(C-6), 134,79 (C-9), 130,05 (C-7 e C-11), 127,96 (C-8 e C-10), 58,66 (C-2), 53,01 (C-4'), 52,98 (C-4''), 49,06 (C-5), 49,04 (C-2'), 35,29 (C-1'), 31,55 (C-3), 24,26 (C-4) e 21,91 (C-12).

18. Obtenção de (-)-(S)-N-(*p*-toluenossulfônico)-2-pirrolidinil propionato de metila 109: 0,70g (1,90 mmoles) de (-)-(S)-N-(*p*-toluenossulfônico)-2-pirrolidinil metil malonato de dimetila **108** foi dissolvido em 10 mL de DMSO seco. Adicionou-se 0,035 mL (1,90 mmoles) de água destilada e 161mg (3,79 mmoles) de LiCl. A mistura reacional foi agitada por 24h a 105 °C. Logo após, adicionou-se salmoura e extraiu-se com diclorometano. Secou-se a fase orgânica com Na_2SO_4 anidro. Purificou-se por meio de coluna cromatográfica em sílica gel, tendo como eluente éter de petróleo e acetato de etila (7:3). Obteve-se 0,31g (52%) de um óleo levemente amarelado. $R_f = 0,64$ (éter de petróleo:AcOEt, 7:3), $[\alpha]_D^{25} = -80,8$ ($c = 1,05$, CH_2Cl_2). Análise calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$: C = 57,85%, H = 6,79%; análise encontrada: C = 57,42%, H = 6,96%.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,72 (d, 2H, $J = 8,1\text{Hz}$, H-7 e H-11), 7,33 (d, 2H, $J = 8,1\text{Hz}$, H-8 e H-10), 3,77-3,72 (m, 1H, H-2), 3,70 (s, 3H, H-4'), 3,42-3,34 (m, 1H, H-5), 3,25-3,19 (m, 1H, H-5), 2,51-2,46 (m, 2H, H-2'), 2,43 (s, 3H, H-12), 2,03-1,48 (m, 6H, H-1', H-3 e H-4).

RMN ^{13}C e DEPT (75,5 MHz, CDCl_3): δ 174,26 (C-3'), 143,75 (C-6), 135,08 (C-9), 130,04 (C-7 e C-11), 127,96 (C-8 e C-10), 59,90 (C-2), 52,00 (C-4'), 49,20 (C-5), 31,39 (C-2'), 31,24 (C-1'), 30,99 (C-3), 24,37 (C-4) e 21,89 (C-12).

19. Obtenção de (-)-(S)-N-(*p*-toluenossulfonil)-2-pirrolidinil propanol-1 110: 0,29g (0,93 mmoles) de (-)-(S)-N-(*p*-toluenossulfonil)-2-pirrolidinil propionato de metila **109** foi dissolvido em 6,0 mL de éter etílico. Adicionou-se a 0 °C, 35mg (0,93 mmoles) de LiAlH₄. A mistura reacional foi agitada por 1h a t.a. Logo após, adicionou-se uma gota de água e agitou-se por 1h. Filtrou-se, lavou-se o resíduo com éter e secou-se com Na₂SO₄ anidro. Purificou-se por meio de coluna cromatográfica em sílica gel, tendo como eluente éter de petróleo e acetato de etila (6:4). Obteve-se 0,20 g (77%) de um óleo caracterizado como o álcool desejado. R_f = 0,3 (éter de petróleo:AcOEt, 6:4), [α]_D²⁵ = -98,6 (c = 1,11, CH₂Cl₂). IV: 3660-3110 cm⁻¹ (OH). Análise calculada para C₁₄H₂₁NO₃S: C = 59,33%, H = 7,47%, O = 16,94%; análise encontrada: C = 59,14%, H = 7,73%, O = 17,07%.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,73 (d, 2H, J = 8,0Hz, H-7 e H-11), 7,33 (d, 2H, J = 8,1Hz, H-8 e H-10), 3,71-3,69 (m, 3H, H-2 e H-3'), 3,43-3,36 (m, 1H, H-5), 3,24-3,15 (m, 1H, H-5), 2,44 (s, 3H, H-12) e 1,90-1,44 (m, 8H, H-3, H-4, H-1', H-2').

RMN ¹³C e DEPT (75,5 MHz, CDCl₃): δ 143,71 (C-6), 135,17 (C-9), 130,04 (C-7 e C-11), 127,90 (C-8 e C-10), 63,17 (C-3'), 60,59 (C-2), 49,29 (C-5), 33,12 (C-1'), 31,26 (C-3), 29,41 (C-2'), 24,46 (C-4) e 21,91 (C-12).

20. Síntese do N,O-bi(*p*-toluenossulfonil)-(S)-2-(hidroxipropil) pirrolidina 111: 36,6 mg (0,19 mmoles) de cloreto de *p*-toluenossulfonil foi adicionado a uma solução contendo 45,5 mg (0,16 mmoles) de **110** em 1,0 mL de piridina seca. A mistura resultante foi agitada a t.a. por toda noite. Resfriou-se a 0 °C e adicionou-se 10 mL de solução saturada de NH₄Cl e extraiu-se com diclorometano. Lavou-se a fase orgânica com água e secou-se com Na₂SO₄ anidro. Purificou-se por meio de coluna cromatográfica em sílica gel, tendo como eluente éter de petróleo e acetato de etila (6:4). Obteve-se 17 mg (24%) de **111**, sólido branco, R_f = 0,55 (éter de petróleo:AcOEt, 7:3).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,81 (d, 2H, J = 8,3Hz, H-5' e H-9'), 7,69 (d, 2H, J = 8,2Hz, H-7 e H-11), 7,37 (d, 2H, J = 7,9Hz, H-6' e H-8'), 7,31 (d, 2H, J = 8,2Hz, H-8 e H-10), 4,12-4,00 (m, 2H, H-3'), 3,62-3,67 (m, 1H, H-2), 3,37-3,32 (m, 1H, H-5), 3,21-3,15 (m, 1H, H-5), 2,46 (s, 3H, H-10'), 2,42 (s, 3H, H-12) e 1,79-1,44 (m, 8H, H-3, H-4, H-1', H-2').

E, 15 mg (31%) de **112**, sólido branco, $R_f = 0,8$ (éter de petróleo:AcOEt, 7:3).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,74 (d, 2H, $J = 8,2\text{Hz}$, H-7 e H-11), 7,34 (d, 2H, $J = 7,9\text{Hz}$, H-8 e H-10), 3,70-3,54 (m, 3H, H-2 e H-3'), 3,43-3,36 (m, 1H, H-5), 3,26-3,18 (m, 1H, H-5), 2,44 (s, 3H, H-12) e 1,94-1,27 (m, 8H, H-3, H-4, H-1', H-2').

21. Obtenção de *N*-metiloxicarbonil-2-pirrolidinil propanol-2 53 através da reação de desproteção de *N*-tosil: Preparou-se uma solução contendo 60mg (0,21 mmoles) de *N*-(*p*-toluenossulfônico)-2-pirrolidinil propanol-2 **75b,d**, 0,013 mL de anisol, 42mg (1,1 mmoles) de NaBH₄ e 25 mL de etanol/água (8:2) em um tubo de quartz fechado e degaseificado com argônio e irradiou-se com uma lâmpada de média pressão (450W, $\lambda = 578\text{nm}$) sob agitação durante 2h. O substrato reagiu completamente conforme acompanhamento feito através de cromatografia em camada fina. A reação foi acidificada com HCl, rotaevaporada, lavada com CH₂Cl₂ e o resíduo neutralizado com NaHCO₃. Extraiu-se com CH₂Cl₂ e rotaevaporou-se. Dissolveu-se em água e adicionou-se 288mg de carbonato de potássio e 0,16 mL de cloroformiato de metila e agitou-se por toda a noite a t.a. Extraiu-se com CH₂Cl₂ e purificou-se por meio de coluna em sílica gel (CH₂Cl₂ e MeOH – 9:1). Obteve-se 5mg (13%) de **53b,d** a partir de **75b,d**. RMN ^1H igual a **53d**.

E irradiando-se, 0,21mg (0,74 mmoles) de *N*-(*p*-toluenossulfônico)-2-pirrolidinil propanol-2 **75a,c**, 0,046 mL de anisol, 146,6mg (3,85 mmoles) de NaBH₄ e 63 mL de etanol/água (8:2) em um tubo de quartz fechado e degaseificado com argônio por 1h conforme procedimento descrito acima, obteve-se 10mg (7%) de **53a,c** a partir de **75a,c**. RMN ^1H igual a **53c**.

22. Obtenção do ácido *N*-benziloxicarbonil-2-(S)-pirrolidinoacético ou *N*-benziloxicarbonil- α -L-homoprolina 117: A uma solução contendo 1,0g (4,0 mmoles) de *N*-benziloxicarbonil-L-prolina **114**, em 10,0 mL de diclorometano seco, foi adicionado 0,45 mL de cloreto de oxalila e uma gota de dimetilformamida a 0 °C. A mistura reacional foi agitada por 2h à temperatura ambiente, em atmosfera de nitrogênio. Logo após, rotaevaporou-se a vácuo por 30min. Quebrou-se o vácuo com atmosfera de nitrogênio. Obteve-se um óleo amarelado que foi dissolvido com éter seco e adicionado a uma solução etérea de diazometano⁹⁷, em excesso, a 0 °C. A mistura foi agitada por 2h a esta temperatura e rotaevaporada durante 1h. O resíduo foi dissolvido em 5,0 mL de dioxano. Adicionou-se 5,0 mL de água e 0,12g de óxido de prata. Refluxou-se, sob agitação, por 8h.

Filtrou-se em celite e lavou-se o resíduo com clorofórmio. Extraiu-se com clorofórmio, secou-se com Na_2SO_4 anidro e rotaevaporou-se a vácuo. Purificou-se por meio de cromatografia em sílica gel tendo como eluente clorofórmio e metanol (98:2). Obteve-se 0,86g (81%) de um óleo amarelo a partir de *N*-benziloxicarbonil-L-prolina. IV (KBr, cm^{-1}): 3064 (OH, banda larga) e 1704 (C=O).

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3): δ 7,36-7,30 (m, 5H, H-9, H-10, H-11, H-12 e H-13), 5,13 (s, 2H, H-7), 4,27 (m, 1H, H-2), 3,43 (m, 2H, H-5), 3,04 (dd, 1H, $J = 15\text{Hz}$, H-1'), 2,41 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 15\text{Hz}$, $J_{\text{vic}} = 9,3\text{Hz}$, H-1'), 2,17-2,04 (m, 1H, H-3) e 1,94-1,79 (m, 3H, H-3 e H-4).

RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3): δ 175,97 (C-2'), 155,00 (C-6), 136,65 (C-8), 128,50 (C-9 e C-13), 128,00 (C-11), 127,87 (C-10 e C-12), 66,93 (C-7), 54,45 (C-2), 46,52 (C-5), 38,50 (C-1'), 30,86 (C-3) e 23,54 (C-4).

23. Obtenção de (-)-(S)-*N*-metiloxicarbonil-L-prolina 119: Em um balão contendo 1,0g (8,7 mmoles) de L-prolina **39** em 15,0 mL de THF a 0 °C, adicionou-se 3,65g de NaHCO_3 dissolvido em 4,0 mL de água e 3,4 mL de CH_3OCOCl (43,5 mmoles). A mistura foi agitada por 16h a t.a. Após, acidificou-se com HCl, extraiu-se com CH_2Cl_2 , lavou-se com água e rotaevaporou-se. Purificou-se por meio de coluna de sílica gel (CH_2Cl_2 :acetato de etila, 1:1). Obteve-se 1,20g (80%) de **119** como óleo ligeiramente amarelo. $[\alpha]_D^{25} = -100,43$ ($c = 1,165$, CH_2Cl_2).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2,10 (m, 2H, H-4), 2,31 (m, 2H, H-3), 3,60 (m, 2H, H-5), 3,74 (s, 3H, H-7), 4,42 (m, 1H, H-2) e 10,29 (s, 1H, OH).

RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3): δ 24,68 (C-4), 29,95 (C-3), 46,89 (C-5), 53,31 (C-7), 59,56 (C-2), 156,62 (C-6) e 176,98 (C-1').

24. Obtenção de ácido (S)-*N*-metiloxicarbonil-2-pirrolidinil acético 122: Em um balão contendo uma solução de 0,77g (4,45 mmoles) de (-)-(S)-*N*-metiloxicarbonil-L-prolina **119** em 16,0 mL de CH_2Cl_2 seco, adicionou-se 0,6 mL de $(\text{COCl})_2$ e uma gota de DMF a 0 °C. A mistura foi agitada por 4h à t.a. em atmosfera de nitrogênio. Após, rotaevaporou-se a vácuo por 1h. Obteve-se um óleo amarelo que foi dissolvido com éter seco e adicionou-se diazometano⁹⁷ em excesso a 0 °C. A mistura foi agitada por 5h a 0 °C e o solvente evaporado por 1h. O resíduo foi dissolvido em 10,0 mL de dioxano e adicionou-se 10,0 mL de água e 0,103g de óxido de prata. Aqueceu-se sob agitação a 90 °C por 6h. Filtrou-se em

celite, rotaevaporou-se e purificou-se por meio de cromatografia em coluna de sílica gel (CH_2Cl_2 :acetato de etila, 6:4). Obteve-se 0,39 g (46%) de **122** como óleo ligeiramente amarelado.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,94 (m, 3H), 2,14 (m, 1H), 2,40 (dd, 1H, H-1'), 3,03 (dd, 1H, H-1'), 3,40 (m, 2H, H-5), 3,69 (s, 3H, H-7), 4,19 (m, 1H, H-2) e 8,76 (s, 1H, OH).

25. Obtenção de (-)-(S)-N-metiloxicarbonil-2-pirrolidinil acetato de metila 123: A 0,35g (1,87 mmoles) do ácido (S)-N-metiloxicarbonil-2-pirrolidinil acético **122** em éter foi adicionado, a 0 °C, diazometano⁹⁷ em excesso e a mistura foi agitada por 1,5h a 0 °C. Após, evaporou-se o solvente e o produto bruto foi purificado em coluna de sílica gel (éter de petróleo:acetato de etila, 6:4). Obteve-se 0,38g (100%) de **123** como óleo ligeiramente amarelo. $R_f = 0,6$ (éter de petróleo:AcOEt, 6:4), $[\alpha]_D^{25} = -50$ ($c = 1,1$, CH_2Cl_2).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,91 (m, 3H), 2,11 (m, 1H), 2,37 (dd, 1H, H-1'), 2,98 (dd, 1H, H-1'), 3,43 (m, 2H, H-5), 3,68 (s, 3H, H-3'), 3,69 (s, 3H, H-7) e 4,19 (m, 1H, H-2).

RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3): δ 23,95 (C-4), 31,76 (C-3), 39,44 (C-1'), 47,09 (C-5), 51,91 (C-3'), 52,56 (C-7), 54,88 (C-2), 155,71 (C-6) e 172,25 (C-2').

26. Obtenção de (-)-(S)-N-metiloxicarbonil-2-pirrolidinil propanona 38a: A 0,29g (1,44 mmoles) de (-)-(S)-N-metiloxicarbonil-2-pirrolidinil acetato de metila **123** em 3,0 mL de THF foi adicionado a 0 °C, gota a gota, 2,88 mL do complexo de Tebbe 0,5M solução em tolueno. A mistura foi agitada por 30 min a t.a. Após, adicionou-se 5,0 mL de éter e duas gotas de NaOH ~ 10% e agitou-se aproximadamente por 20 min. Adicionou-se, então, 12 gotas de HCl a 1M e agitou-se por 1,5h a t.a. Adicionou-se 12 gotas de solução saturada de NaHCO_3 , filtrou-se, adicionou-se água, extraiu-se com diclorometano, lavou-se com água e secou-se com Na_2SO_4 anidro. O produto bruto foi purificado em coluna de sílica gel (eluente - éter de pétroleo:acetato de etila, 6:4). Obteve-se 0,22 g (83%) de **38a** como um óleo ligeiramente amarelo²⁴. $R_f = 0,4$ (éter de petróleo:AcOEt, 6:4), $[\alpha]_D^{25} = -66$ ($c = 1$, CH_2Cl_2).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,69 (m, 1H), 1,91 (m, 2H), 2,11 (m, 1H), 2,15 (s, 3H, H-3'), 3,17 (m, 1H, H-1'), 2,47 (m, 1H, H-1'), 3,43 (m, 2H, H-5), 3,68 (s, 3H, H-7) e 4,22 (m, 1H, H-2).

RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3): δ 23,95 (C-4), 30,59 (C-3'), 31,21 (C-3), 46,55 (C-1'), 47,94 (C-5), 52,46 (C-7), 54,25 (C-2), 155,61 (C-6) e 207,55 (C-2').

27. Obtenção de (-)-*N*-metiloxicarbonil-2-pirrolidinil propanol-2 (53c e 53d): 0,21g (1,14 mmoles) de (-)-(S)-*N*-metiloxicarbonil-2-pirrolidinil propanona **38** foi dissolvido em 10,0 mL de metanol e adicionou-se à 0 °C, 86mg (2,27 mmoles) de NaBH_4 . A mistura foi agitada por 1h a 0 °C. Após, adicionou-se 2,0 mL de HCl a 1M e agitou-se por 10min. Extraiu-se com diclorometano. A fase orgânica foi lavada com água e seca com Na_2SO_4 anidro. O produto bruto foi purificado e os diastereoisômeros separados por meio de coluna em sílica gel (eluente - éter de petróleo:acetato de etila, 1:1). Obteve-se 190,8mg (90%, 1:1,9) de **53c** e **53d** como óleo ligeiramente amarelo.

Composto **53c**: $R_f = 0,44$ (éter de petróleo:AcOEt, 1:1), $[\alpha]_D^{25} = -3,0$ ($c = 0,72$, CH_2Cl_2). Literatura²⁸: $[\alpha]_D^{25} = -2,0$ ($c = 0,7$, CH_2Cl_2).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,18 (d, 3H, $J = 6,4\text{Hz}$, H-3'), 1,62 (m, 3H, H-3 e H-4), 2,04 (m, 3H, H-1' e H-3), 3,38 (m, 2H, H-5), 3,71 (m, 4H, H-2 e H-7), 4,24 (m, 1H, H-2') e 4,77 (s, 1H, OH).

RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3): δ 22,90 (C-3'), 23,97 (C-4), 31,49 (C-3), 45,80 (C-1'), 46,62 (C-5), 53,07 (C-2), 55,00 (C-7), 64,01 (C-2') e 157,95 (C-6).

Composto **53d**: $R_f = 0,36$ (éter de petróleo:AcOEt, 1:1), $[\alpha]_D^{25} = -73,5$ ($c = 1,13$, CH_2Cl_2).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,14 (d, 3H, $J = 6,0\text{Hz}$, H-3'), 1,96-1,35 (m, 6H, H-1', H-3 e H-4), 3,37 (m, 2H, H-5), 3,61 (s, 3H, H-7), 3,79 (m, 1H, H-2) e 3,98 (m, 1H, H-2').

RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3): δ 24,12 (C-4), 24,45 (C-3'), 31,79 (C-3), 44,95 (C-1'), 46,47 (C-5), 52,64 (C-7), 56,09 (C-2), 66,36 (C-2') e 156,37 (C-6).

28. Obtenção de 1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno- α -D-galactopiranose 130: O composto 1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno- α -D-galactopiranose foi obtido por reagir a temperatura ambiente, sob agitação, a mistura contendo 6,0g de cloreto de zinco anidro, 60,0 mL de acetona previamente seca, 0,5 mL de ácido sulfúrico concentrado e 5,0g (27,8 mmoles) de D-galactose **129** por 4h. Após o término da reação, a mistura foi neutralizada com hidróxido de amônio, filtrada e rotaevaporada a vácuo. O composto foi purificado por meio

de cromatografia em sílica gel, tendo como eluente hexano e acetato de etila (7:3). Obteve-se 5,76g (82%) de um óleo levemente amarelado.

29. Obtenção de 1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno-6-*O*-(*p*-toluenossulfonil)- α -D-galactopiranose 131: O composto 1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno-6-*O*-(*p*-toluenossulfonil)- α -D-galactopiranose foi obtido por reagir a temperatura ambiente, sob agitação, durante toda a noite, em atmosfera de nitrogênio seco, a mistura reacional contendo 5,75g (22,1 mmoles) do composto 1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno- α -D-galactopiranose 130, 30,0 mL de piridina seca e 6,32g (33,1 mmoles) de cloreto de *p*-toluenossulfonil. Após o término da reação, adicionou-se água gelada. Formou-se um xarope que foi cristalizado em água. Filtrou-se e lavou-se os cristais com água para remover a piridina. Obteve-se 7,78g (85%) de cristais com PF = 89-91°C.

30. Obtenção de 1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno-6-desoxi- α -D-galactopiranose 132: Uma solução contendo 7,77g (18,77 mmoles) do composto 1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno-6-*O*-(*p*-toluenossulfonil)- α -D-galactopiranose 131 em 40,0 mL de dimetilsulfóxido foi aquecida com NaBH₄, em excesso, por 6h a 105 °C, em atmosfera de nitrogênio. Após o término da reação, adicionou-se, lentamente, água e agitou-se a temperatura ambiente, vigorosamente, por 1h. O composto foi extraído com clorofórmio. O extrato orgânico foi lavado com água até remoção completa do DMSO e seco com sulfato de sódio anidro, rotaevaporado a vácuo e purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica gel, tendo como eluente cicloexano e acetato de etila (8:2). Obteve-se 3,94g (86%) de um óleo levemente amarelado.

31. Obtenção de 1,2,3,4-tetra-*O*-acetil-6-desoxi- α -D-galactopiranose 133: A uma solução do composto 1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno-6-desoxi- α -D-galactopiranose 132 (0,5g, 2,05 mmoles) em 5,0 mL de anidrido acético, foi adicionado 0,027 mL de ácido perclórico a 70%. A mistura foi mantida sob agitação vigorosa a -10 °C por 12h. Após o término da reação, adicionou-se 1,4 mL de metanol, gota a gota, a 0 °C. Após 30 minutos de agitação, a 0 °C, adicionou-se 100,0 mL de água gelada e extraiu-se com clorofórmio. A fase orgânica foi lavada com água (3 x 100 mL), com solução aquosa saturada de NaHCO₃ (3 x 100 mL), mais duas vezes com água (2 x 100 mL), seca com Na₂SO₄ anidro e

rotaevaporada a vácuo. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica gel tendo como eluente éter de petróleo e acetato de etila (7:3). Obteve-se 0,54g (79%) de um xarope levemente amarelado que foi cristalizado em cicloexano e acetato de etila (9:1). $[\alpha]_D^{25} = +108$ ($c = 1$, CH_2Cl_2).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,15 (d, 3H, $J_{6,5} = 6,3\text{Hz}$, H-6), 1,98 (s, 3H, CH_3CO), 2,00 (s, 3H, CH_3CO), 2,13 (s, 3H, CH_3CO), 2,16 (s, 3H, CH_3CO), 4,29 (q, 1H, $J_{5,6} = 6,3\text{Hz}$, H-5), 5,25-5,35 (m, 3H, H-2, H-3 e H-4) e 6,32 (d, 1H, $J_{1,2} = 2,4\text{Hz}$, H-1).

32. Obtenção de *N*-benziloxicarbonil-L-prolinol 135b: A uma solução contendo 1,0g (4,0 mmoles) de *N*-benziloxicarbonil-L-prolina **114**, em 10,0 mL de THF seco, foram adicionados 8,0 mL (8,0 mmoles) de uma solução de complexo borano-THF a 1M. A mistura reacional foi agitada a noite toda, a temperatura ambiente, em atmosfera de nitrogênio. Após o término da reação, adicionou-se, gota a gota, 10,0 mL de água e agitou-se por mais 30 min a temperatura ambiente. Filtrou-se e lavou-se o precipitado com diclorometano. Extraiu-se com diclorometano, secou-se com Na_2SO_4 anidro e rotaevaporou-se a vácuo. Obteve-se 0,92g (97%) de um óleo límpido e viscoso cromatograficamente puro.

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3): δ 7,36 (m, 5H, H-9 a H-13), 5,13 (s, 2H, H-7), 3,70-3,50 (m, 2H, H-1'), 3,40 (m, 1H, H-2), 2,10 (m, 2H, H-5), 1,95-1,50 (m, 4H, H-3 e H-4).

33. Obtenção de 2,3,4-tri-*O*-acetil-6-desoxi- α / β -D-galactopiranose 136: A uma solução do composto 1,2,3,4-tetra-*O*-acetil-6-desoxi- α -D-galactopiranose **133** (0,4g, 1,2 mmoles) em 4,0 mL de dimetilformamida, foi adicionado 0,17g (1,8 mmoles) de acetato de hidrazina. A mistura foi mantida sob agitação a 50 °C por 4h. Após o término da reação, a temperatura ambiente, adicionou-se salmoura e extraiu-se com diclorometano. Lavou-se a fase orgânica com água, secou-se com Na_2SO_4 anidro e rotaevaporou-se a vácuo. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em sílica gel tendo como eluente éter de petróleo e acetato de etila (7:3 mais 1% de metanol). Obteve-se 0,21g (64%) de um xarope levemente amarelado, mistura de anômeros α e β .

34. Obtenção de 1-tricloroacetoimidato 2,3,4-tri-*O*-acetil-6-desoxi- α -D-galactopiranose 137: A uma solução do composto 2,3,4-tri-*O*-acetil-6-desoxi- α / β -D-

galactopiranose (0,2g, 0,69 mmoles) em 5,0 mL de diclorometano seco, foi adicionado 1,31 mL (13 mmoles) de Cl₃CCN e 0,1 mL (0,69 mmoles) de DBU. A mistura foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por toda a noite sob atmosfera de argônio. Após o término da reação, rotaevaporou-se a vácuo e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia flash em sílica gel tendo como eluente éter de petróleo e acetato de etila (7:3). Obteve-se 0,19g (62%) de um sólido branco amorfó.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,20 (d, 3H, $J_{6,5} = 6,6$ Hz, H-6), 2,01 (s, 3H, CH₃CO), 2,02 (s, 3H, CH₃CO), 2,19 (s, 3H, CH₃CO), 4,40 (q, 1H, $J_{5,6} = 6,6$ Hz, H-5), 5,37 (dd, 1H, $J_{2,1} = 3,6$ Hz e $J_{2,3} = 10,5$ Hz, H-2), 5,45-5,39 (m, 2H, H-3 e H-4), 6,56 (d, 1H, $J_{1,2} = 3,6$ Hz, H-1) e 8,60 (s, 1H, NH).

35. Obtenção de 1,2,3,4-tetra-*O*-acetil- α -L-fucopiranose 138: Uma solução de L-fucose **26** (1,0g, 6,1 mmoles) em 10,0 mL de piridina seca e 7,0 mL de anidrido acético foi agitada a 4 °C por 12h. Em seguida, adicionou-se 2,0 mL de água e agitou-se por mais 1h. Extraiu-se com diclorometano. A fase orgânica foi lavada com 20 mL de H₂SO₄ a 1M, 20 mL de solução aquosa de NaHCO₃ (3 x 100 mL) e com água (2 x 20 mL), seca com Na₂SO₄ anidro, rotaevaporada a vácuo e coevaporada com tolueno. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em sílica gel tendo como eluente éter de petróleo e acetato de etila (7:3). Obteve-se 1,96g (97%) de um xarope levemente amarelado. $[\alpha]_D^{25} = -100,4$ ($c = 1$, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,17 (d, 3H, $J_{6,5} = 6,4$ Hz, H-6), 2,00 (s, 3H, CH₃CO), 2,01 (s, 3H, CH₃CO), 2,15 (s, 3H, CH₃CO), 2,18 (s, 3H, CH₃CO), 4,30 (q, 1H, $J_{5,6} = 6,4$ Hz, H-5), 5,30-5,37 (m, 3H, H-2, H-3 e H-4) e 6,34 (d, 1H, $J_{1,2} = 2,6$ Hz, H-1).

RMN ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): δ 16,33 (C-6), 20,98 (CH₃), 21,02 (CH₃), 21,08 (CH₃), 21,32 (CH₃), 66,86, 67,68, 68,22, 70,97 (C-5, C-3, C-4, C-2), 90,36 (C-1), 169,55 (CO), 170,35 (CO), 170,60 (CO) e 170,94 (CO).

36. Obtenção de 2,3,4-tri-*O*-acetil- α/β -L-fucopiranose 139: A uma solução do composto 1,2,3,4-tetra-*O*-acetil- α -L-fucopiranose **138** (1,88g, 5,66 mmoles) em 12,0 mL de dimetilformamida, foi adicionado 0,779g (8,47 mmoles) de acetato de hidrazina. A mistura foi mantida sob agitação a 50 °C por 4h. Após o término da reação, a temperatura ambiente, adicionou-se salmoura e extraiu-se com diclorometano. Lavou-se a fase orgânica

com água, secou-se com Na_2SO_4 anidro e rotaevaporou-se a vácuo. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em sílica gel tendo como eluente éter de petróleo e acetato de etila (7:3 mais 1% de metanol). Obteve-se 1,03g (63%) de um sólido branco amorfo, mistura de anômeros α e β .

37. Obtenção de 1-tricloroacetoimidato 2,3,4-tri-O-acetil- α -L-fucopiranose 140: A uma solução do composto 2,3,4-tri-O-acetil- α / β -L-fucopiranose **139** (0,97g, 3,34 mmoles) em 10,0 mL de diclorometano seco, foi adicionado 6,25 mL (62,28 mmoles) de Cl_3CCN e 0,5 mL (3,34 mmoles) de DBU. A mistura foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por toda a noite sob atmosfera de argônio. Após o término da reação, rotaevaporou-se a vácuo e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia flash em sílica gel tendo como eluente éter de petróleo e acetato de etila (7:3). Obteve-se 1,08g (74,5%) de um sólido branco amorfo. $[\alpha]_D^{25} = -114,2$ ($c = 0,975$, CHCl_3).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,20 (d, 3H, $J_{6,5} = 6,4\text{Hz}$, H-6), 2,01 (s, 3H, CH_3CO), 2,02 (s, 3H, CH_3CO), 2,19 (s, 3H, CH_3CO), 4,40 (q, 1H, $J_{5,6} = 6,4\text{Hz}$, H-5), 5,37 (dd, 1H, $J_{2,1} = 3,6\text{Hz}$ e $J_{2,3} = 10,5\text{Hz}$, H-2), 5,39-5,45 (m, 2H, H-3 e H-4), 6,56 (d, 1H, $J_{1,2} = 3,4\text{Hz}$, H-1) e 8,61 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3): δ 16,37 (C-6), 20,99 (CH₃), 21,02 (CH₃), 21,12 (CH₃), 67,36 (C-5), 67,89 (C-3), 68,34 (C-4), 70,89 (C-2), 94,32 (C-1), 161,50 (C=NH), 170,56 (2CO) e 170,90 (CO).

38. Obtenção de 1-alil α / β -L-fucopiranose 141: A 1,5g (9,14 mmoles) de L-fucose **26** foi adicionado 6,3 mL (61,8 mmoles) de álcool alílico e 2,1g de resina Dowex-50 (H^+). A mistura foi mantida sob agitação a 70 °C por 24h. Após o término da reação, filtrou-se e rotaevaporou-se a vácuo. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em sílica gel tendo como eluente diclorometano e metanol (9:1). Obteve-se 1,14g (61,5%) de um sólido branco amorfo, mistura de anômeros α e β (2:1).

Composto α : RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,23 (d, 3H, $J_{6,5} = 6,6\text{Hz}$, H-6), 4,21-3,32 (m, 6H, H-2, H-3, H-4, H-5, CH_2O), 4,81 (d, 1H, $J_{1,2} = 2,4\text{Hz}$, H-1), 5,15-5,19 (m, 1H, =CH₂), 5,27-5,36 (m, 1H, =CH₂) e 5,89-6,04 (m, 1H, =CH-).

RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3): δ 17,00 (C-6), 68,01 (C-5), 69,90 (CH_2O), 70,35 (C-3), 72,05 (C-4), 74,02 (C-2), 100,00 (C-1), 117,78 ($\text{H}_2\text{C}=$) e 136,15 (=CH-).

Composto β : RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,29 (d, 3H, $J_{6,5} = 6,4\text{Hz}$, H-6), 4,21-3,32 (m, 6H, H-2, H-3, H-4, H-5, CH_2O), 4,25 (d, 1H, $J_{1,2} = 7,1\text{Hz}$, H-1), 5,15-5,19 (m, 1H, =CH₂), 5,27-5,36 (m, 1H, =CH₂) e 5,89-6,04 (m, 1H, =CH-).

RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3): δ 17,14 (C-6), 71,40 (CH_2O), 72,30 (C-5), 72,67 (C-3), 73,41 (C-4), 75,55 (C-2), 104,26 (C-1), 117,68 ($\text{H}_2\text{C}=$) e 136,29 (=CH-).

39. Obtenção de 1-alil 2,3,4-tri-*O*-benzil- α/β -L-fucopiranose 142: A uma solução de 1-alil α/β -L-fucopiranose 141 (1,0g, 4,9 mmoles) em 20,0 mL de dimetilformamida, foi adicionado 1,06g (26,5 mmoles) de hidreto de sódio em óleo mineral a 60%, a 0 °C e agitou-se a esta temperatura por 30 minutos. Logo após adicionou-se, gota a gota, 2,0 mL (12,5 mmoles) de brometo de benzila. A mistura foi agitada por 2,5h a temperatura ambiente. Após o término da reação, adicionou-se 40,0 mL de diclorometano e lavou-se com água (3 x 500 mL). Secou-se com Na_2SO_4 anidro e rotaevaporou-se a vácuo. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em sílica gel tendo como eluente éter de petróleo e acetato de etila (4:1). Obteve-se 1,76g (78%) de um óleo levemente amarelado, mistura de anômeros α e β (2:1).

Composto α : RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,11 (d, 3H, $J_{6,5} = 6,6\text{Hz}$, H-6), 3,64-4,15 (m, 6H, H-2, H-3, H-4, H-5, CH_2O), 4,85 (d, 1H, $J_{1,2} = 3,6\text{Hz}$, H-1), 4,62-5,00 (m, 6H, -CH₂-) 5,16-5,20 (m, 1H, =CH₂), 5,26-5,32 (m, 1H, =CH₂), 5,85-5,98 (m, 1H, =CH-) e 7,24-7,40 (m, 15H, Ar).

RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3): δ 16,98 (C-6), 66,71 (CH_2O), 68,61 (C-5), 73,67 (-CH₂-), 73,77 (-CH₂-), 75,21 (-CH₂-), 76,78 (C-3), 78,28 (C-4), 79,85 (C-2), 96,72 (C-1), 118,20 ($\text{H}_2\text{C}=$), 127,86, 127,94, 127,99, 128,30, 128,41, 128,57, 128,69, 128,75 e 128,80 (15C, Ar), 134,55 (=CH-), 139,05 e 139,43 (3C, Ar).

Composto β : RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,24 (d, 3H, $J_{6,5} = 6,4\text{Hz}$, H-6), 3,66-4,24 (m, 6H, H-2, H-3, H-4, H-5, CH_2O), 4,36-4,64 (m, 7H, -CH₂-, H-1) 5,13-5,19 (m, 1H, =CH₂), 5,26-5,32 (m, 1H, =CH₂), 5,85-5,98 (1m, 1H, =CH-) e 7,23-7,40 (m, 15H, Ar).

RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3): δ 16,43 (C-6), 68,43 (CH_2O), 71,69 (C-5), 72,32 (-CH₂-), 72,54 (-CH₂-), 77,88 (-CH₂-) 83,77 (C-3), 84,42 (C-4), 88,93 (C-2), 105,42 (C-1), 117,68 ($\text{H}_2\text{C}=$), 127,92, 128,15, 128,26, 128,43, 128,71 e 128,86 (15C, Ar), 134,79 (=CH-), 138,12, 138,34 e 139,12 (3C, Ar).

40. Obtenção de 2,3,4-tri-*O*-benzil- α /β-L-fucopiranose 143: A uma solução de 1-alil 2,3,4-tri-*O*-benzil- α /β-L-fucopiranose 142 (1,7g, 3,59 mmoles) em 60,0 mL de metanol, foi adicionado 0,255g (1,44 mmoles) de cloreto de paládio. A mistura foi agitada por 2h a temperatura ambiente. Após o término da reação, adicionou-se 0,9 mL de trietilamina e filtrou-se em celite. Rotaevaporou-se a vácuo e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia em sílica gel tendo como eluente éter de petróleo e acetato de etila (7:3). Obteve-se 1,24g (80%) de um sólido branco amorfo, mistura de anômeros α e β .

Composto α : RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,14 (d, 3H, $J_{6,5} = 6,6\text{Hz}$, H-6), 3,67 (m, 1H, H-4), 3,91 (dd, 1H, $J_{3,2} = 9,9\text{Hz}$ e $J_{3,4} = 2,6\text{Hz}$, H-3), 4,06 (dd, 1H, $J_{2,1} = 3,6\text{Hz}$ e $J_{2,3} = 9,9\text{Hz}$, H-2), 4,12 (q, 1H, $J_{5,6} = 6,6\text{Hz}$, H-5), 4,64-4,99 (m, 6H, -CH₂-), 5,26 (d, 1H, $J_{1,2} = 3,4\text{Hz}$, H-1), 7,27-7,37 (m, 15H, Ar).

RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3): δ 17,18 (C-6), 67,04 (C-5), 73,41 (-CH₂-), 73,51 (-CH₂-), 75,85 (-CH₂-), 76,88 (C-3), 77,78 (C-4), 79,48 (C-2), 92,23 (C-1), 127,94, 127,99, 128,01, 128,06, 128,22, 128,45, 128,61, 128,65 e 128,73 (15C, Ar), 139,12, 138,94, e 138,92 (3C, Ar).

Composto β : RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3): δ 17,38 (C-6), 71,12 (C-5), 75,48 (-CH₂-), 75,19 (-CH₂-), 75,48 (-CH₂-), 76,77 (C-3), 81,22 (C-4), 82,91 (C-2), 98,16 (C-1), 127,94, 127,99, 128,01, 128,06, 128,22, 128,45, 128,61, 128,65 e 128,73 (15C, Ar), 139,12, 138,94 e 138,92 (3C, Ar).

41. Obtenção de 1-tricloroacetimidato 2,3,4-tri-*O*-benzil- α -L-fucopiranose 144: A uma solução do composto 2,3,4-tri-*O*-benzil- α /β-L-fucopiranose 143 (0,36g, 0,83 mmoles) em 3,6 mL de diclorometano seco, foi adicionado 0,25 mL (2,49 mmoles) de Cl_3CCN e 0,06 mL (0,4 mmoles) de DBU. A mistura foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 6h sob atmosfera de argônio. Após o término da reação, rotaevaporou-se a vácuo e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia flash em sílica gel tendo como eluente éter de petróleo e acetato de etila (4:1 mais 1% de trietilamina). Obteve-se um sólido branco amorfo. $R = 0,33\text{g}$ (69%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,16 (d, 3H, $J_{6,5} = 6,4\text{Hz}$, H-6), 3,76 (m, 1H, H-4), 4,03 (dd, 1H, $J_{3,2} = 9,9\text{Hz}$ e $J_{3,4} = 2,6\text{Hz}$, H-3), 4,11 (q, 1H, $J_{5,6} = 6,5\text{Hz}$, H-5), 4,26 (dd, 1H, $J_{2,1} = 3,4\text{Hz}$ e $J_{2,3} = 9,9\text{Hz}$, H-2), 4,65-5,02 (m, 6H, -CH₂-), 6,52 (d, 1H, $J_{1,2} = 3,4\text{Hz}$, H-1), 7,29-7,33 (m, 15H, Ar) e 8,49 (s, 1H, NH).

42. Obtenção de (-)-(S)-N-(*p*-toluenossulfônico)-2-pirrolidinilpropil 2,3,4-tri-*O*-acetil- β -D-fucopiranósideo 145: A um balão contendo peneira molecular 4 Å previamente seca, sob atmosfera de argônio, adicionou-se uma solução de 0,18g (0,414 mmoles) de 1-tricloroacetoimidato 2,3,4-tri-*O*-acetil- α -D-fucopiranose 137 em 4,0 mL de diclorometano, 0,078 g (0,276 mmoles) de 110 em 4,0 mL de diclorometano e 0,01 mL (0,2 eq) de TMSOTf. Agitou-se a temperatura ambiente por 1,5h. Logo após, adicionou-se solução aquosa saturada de NaHCO₃, extraiu-se com diclorometano, lavou-se com água e secou-se com Na₂SO₄ anidro. Rotaevaporou-se e purificou-se por meio de coluna cromatográfica em sílica gel tendo como eluente diclorometano e acetato de etila (9:1). Sólido branco, R = 25mg (16%), R_f = 0,6 (éter de petróleo:AcOEt, 1:1), [α]_D²⁵ = -10,1 (c = 0,65, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,24 (d, 3H, J_{6,5} = 6,4Hz, H-6'), 1,44-1,85 (m, 8H, H-3, H-4, H-6, H-7), 1,96 (s, 3H, CH₃CO), 2,05 (s, 3H, CH₃CO), 2,17 (s, 3H, CH₃CO), 2,43 (s, 3H, H-15), 3,16-3,22 (m, 1H, H-5), 3,34-3,40 (m, 1H, H-5), 3,50-3,53 (m, 1H, H-2), 3,60-3,64 (m, 1H, H-8), 3,82 (q, 1H, J_{5,6} = 6,4Hz, H-5'), 3,87-3,95 (m, 1H, H-8), 4,46 (d, 1H, J_{1,2} = 7,7Hz, H-1'), 5,04 (dd, 1H, J_{3,2} = 10,5Hz e J_{3,4} = 3,3Hz, H-3'), 5,21 (dd, 1H, J_{2,1} = 7,8Hz e J_{2,3} = 10,5Hz, H-2'), 5,24 (d, 1H, J_{4,3} = 3,3Hz, H-4'), 7,32 (d, 2H, J = 8,4Hz, H-11 e H-13) e 7,72 (d, 2H, J = 8,4Hz, H-10 e H-14).

RMN ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): δ 16,47 (C-6'), 21,05 (CH₃), 21,12 (CH₃), 21,26 (CH₃), 21,91 (C-15), 24,47 (C-4), 26,44 (C-7), 31,15 (C-3), 32,97 (C-6), 49,28 (C-5), 60,64 (C-2), 69,45 (C-5'), 69,49 (C-3'), 70,18 (C-8), 70,74 (C-4'), 71,81 (C-2'), 101,46 (C-1'), 127,89 (C-11 e C-13), 130,04 (C-10 e C-14), 135,21 (C-12), 143,68 (C-9), 170,03 (CO), 170,65 (CO) e 171,13 (CO).

43. Obtenção de (-)-(S)-N-(*p*-toluenossulfônico)-2-pirrolidinilpropil 2,3,4-tri-*O*-acetil- β -L-fucopiranósideo 146: A um balão contendo peneira molecular 4 Å previamente seca, sob atmosfera de argônio, adicionou-se uma solução de 0,23g (0,53 mmoles) de 1-tricloroacetoimidato 2,3,4-tri-*O*-acetil- α -L-fucopiranose 140 em 5,0 mL de diclorometano, 0,1g (0,353 mmoles) de 110 em 5,0 mL de diclorometano e 0,03 mL (0,15 mmoles) de TMSOTf a - 30 °C. Agitou-se a esta temperatura por 1,5h. Logo após, adicionou-se 1,0g de NaHCO₃ em porções, filtrou-se, extraiu-se com diclorometano, lavou-se com salmoura e água e secou-se com Na₂SO₄ anidro. Rotaevaporou-se e purificou-se por meio de coluna cromatográfica em sílica gel tendo como eluente éter de petróleo e acetato de etila (6:4).

Sólido branco, R = 156mg (79%), R_f = 0,6 (éter de petróleo:AcOEt, 1:1), [α]_D²⁵ = -57 (c = 0,665, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,22 (d, 3H, J_{6,5} = 6,4Hz, H-6'), 1,38-1,83 (m, 8H, H-3, H-4, H-6, H-7), 1,98 (s, 3H, CH₃CO), 2,07 (s, 3H, CH₃CO), 2,17 (s, 3H, CH₃CO), 2,43 (s, 3H, H-15), 3,11-3,19 (m, 1H, H-5), 3,31-3,36 (m, 1H, H-5), 3,37-3,51 (m, 1H, H-2), 3,54-3,62 (m, 1H, H-8), 3,84 (q, 1H, J_{5,6} = 6,4Hz, H-5'), 3,91-3,98 (m, 1H, H-8), 4,45 (d, 1H, J_{1,2} = 7,9Hz, H-1'), 5,02 (dd, 1H, J_{3,2} = 10,5Hz e J_{3,4} = 3,4Hz, H-3'), 5,19 (dd, 1H, J_{2,1} = 7,9Hz e J_{2,3} = 10,5Hz, H-2'), 5,22 (d, 1H, J_{4,3} = 3,4Hz, H-4'), 7,30 (d, 2H, J = 8,2Hz, H-11 e H-13) e 7,70 (d, 2H, J = 8,1Hz, H-10 e H-14).

RMN ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): δ 16,46 (C-6'), 21,02 (CH₃), 21,09 (CH₃), 21,25 (CH₃), 21,88 (C-15), 24,40 (C-4), 26,52 (C-7), 31,11 (C-3), 33,11 (C-6), 49,23 (C-5), 60,58 (C-2), 69,43 (C-3' e C-5'), 70,18 (C-8), 70,73 (C-4'), 71,77 (C-2'), 101,57 (C-1'), 127,86 (C-11 e C-13), 130,02 (C-10 e C-14), 135,13 (C-12), 143,66 (C-9), 170,02 (CO), 170,60 (CO) e 171,09 (CO).

44. Obtenção de (-)-(S)-N-(p-toluenossulfonil)-2-pirrolidinilpropil 2,3,4-tri-O-benzil- β -L-fucopiranosídeo 147: A um balão contendo peneira molecular 4 Å previamente seca, sob atmosfera de argônio, adicionou-se uma solução de 0,067g (0,11 mmoles) de 1-tricloroacetoimido 2,3,4-tri-O-benzil- β -L-fucopiranose **144** em 4,0 mL de éter, 0,022g (0,077 mmoles) de **110** em 4,0 mL de éter e 15 μL (1eq) de TMSOTf a -30 °C. Agitou-se a esta temperatura por 1h. Logo após, adicionou-se 0,2g de NaHCO₃ em porções, filtrou-se, rotaevaporou-se e purificou-se por meio de coluna cromatográfica em sílica gel tendo como eluente éter de petróleo e acetato de etila (3:1). Sólido branco, R = 37mg (69%), R_f = 0,5 (éter de petróleo:AcOEt, 3:1), [α]_D²⁵ = -64,8 (c = 1,2, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,19 (d, 3H, J_{6,5} = 6,4Hz, H-6'), 1,40-1,86 (m, 8H, H-3, H-4, H-6 e H-7), 2,40 (s, 3H, H-15), 3,11-3,20 (m, 1H, H-5), 3,27-3,35 (m, 1H, H-5), 3,42-3,61 (m, 5H, H-2, H-8, H-3', H-4', H-5'), 3,81(dd, 1H, J_{2,1} = 7,7Hz e J_{2,3} = 9,6Hz, H-2'), 4,00 (m, 1H, H-8), 4,33 (d, 1H, J_{1,2} = 7,7Hz, H-1'), 4,68-4,99 (m, 6H, -CH₂-), 7,26-7,36 (m, 17H, H-10, H-13 e Ar) e 7,71 (d, 2H, J = 8,1Hz, H-10 e H-14).

RMN ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): δ 17,28 (C-6'), 21,89 (C-15), 24,43 (C-4), 26,90 (C-3), 31,11 (C-7), 33,48 (C-6), 49,22 (C-5), 60,70 (C-2), 70,02 (C-8), 70,67 (C-5'), 73,59 (-CH₂-), 74,95 (-CH₂-), 75,44 (-CH₂-), 76,76 (C-3'), 79,89 (C-4'), 82,93 (C-2'), 104,27 (C-1'), 127,87 (C-11 e C-13), 127,92, 127,97, 128,33, 128,43, 128,52, 128,58, 128,68, 128,77,

128,83 e 128,93 (15C, Ar), 130,01 (C-10 e C-14), 135,33(C-12), 139,03, 139,08 e 139,33 (3C, Ar), 143,58 (C-9).

45. Obtenção de (+)-(2R,7S) e (-)-(2S,7R)-1-metil-2-N-(p-toluenossulfônico)-2-pirrolidinil etil 2,3,4-tri-O-acetyl- β -L-fucopiranose 148b e 148d: Em um balão contendo peneira molecular 4Å previamente seca, sob atmosfera de argônio, adicionou-se uma solução de 0,345g (0,79 mmoles) de 1-tricloroacetoimidato 2,3,4-tri-O-acetyl- β -L-fucopiranose **140** em 5,0 mL de diclorometano, 0,15g (0,53 mmoles) de **75b,d** em 5,0 mL de diclorometano e 20 μ L de TMSOTf a -30 °C. Agitou-se a esta temperatura por 1,5h. Logo após, adicionou-se 1,5g de NaHCO₃ em porções, filtrou-se, extraiu-se com diclorometano, lavou-se com água, secou-se com Na₂SO₄ anidro e rotaevaporou-se. Obteve-se 267mg (91%) dos dois diastereoisômeros **148b** e **148d** que foram separados por meio de coluna cromatográfica em sílica gel tendo como eluente éter de pétroleo e acetato de etila (6:4).

Composto **148b**: 126,8mg (43%), R_f = 0,52 (éter de pétroleo e AcOEt, 6:4), $[\alpha]_D^{25}$ = +64,7 (*c* = 1, CH₂Cl₂), PF = 146-147°C. FAB-MS [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₃₇NO₁₀S = 556,2217; observado = 556,2222.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,17 (d, 3H, *J*_{6,5} = 6,4Hz, H-6'), 1,21 (d, 3H, *J* = 6,0Hz, H-8), 1,37-1,84 (m, 6H, H-3, H-4 e H-6), 1,99 (s, 3H, COCH₃), 2,05 (s, 3H, COCH₃), 2,18 (s, 3H, COCH₃), 2,43 (s, 3H, H-15), 3,15-3,23 (m, 1H, H-5), 3,36-3,44 (m, 1H, H-5), 3,71-3,80 (m, 2H, H-2 e H-5'), 3,91-4,02 (m, 1H, H-7), 4,50 (d, 1H, *J*_{1,2} = 7,7Hz, H-1'), 5,04 (dd, 1H, *J*_{3,2} = 10,5Hz e *J*_{3,4} = 3,3Hz, H-3'), 5,15 (dd, 1H, *J*_{2,1} = 7,7Hz e *J*_{2,3} = 10,5Hz, H-2'), 5,22 (d, 1H, *J*_{4,3} = 3,3Hz, H-4'), 7,34 (d, 2H, *J* = 7,9Hz, H-11 e H-13) e 7,75 (d, 2H, *J* = 8,2Hz, H-10 e H-14).

RMN ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): δ 15,17 (C-6'), 19,23(C-8), 20,29(CH₃), 20,39(CH₃), 20,46 (CH₃), 21,16 (C-15), 23,50 (C-4), 30,72 (C-3), 42,76 (C-6), 48,66 (C-5), 56,94 (C-2), 68,60 (C-5'), 68,71 (C-2'), 70,05 (C-4'), 71,06 (C-3'), 72,13 (C-7), 98,60 (C-1'), 127,37 (C-11 e C-13), 129,21 (C-10 e C-14), 134,20 (C-12), 142,78 (C-9), 169,19 (CO), 169,87 (CO) e 170,31 (CO).

Composto **148d**: 139,8mg (48%), R_f = 0,44 (éter de pétroleo e AcOEt, 6:4), $[\alpha]_D^{25}$ = -50 (*c* = 1, CH₂Cl₂), PF = 181-182°C. Análise calculada para C₂₆H₃₇NO₁₀S: C = 56,20%, H = 6,71%, N = 2,52%, S = 5,77%; análise encontrada: C = 56,20%, H = 7,01%, N = 2,78%, S = 5,85%.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,23 (d, 3H, $J_{6,5} = 6,2\text{Hz}$, H-6'), 1,36 (d, 3H, $J = 6,2\text{Hz}$, H-8), 1,39-1,79 (m, 6H, H-3, H-4 e H-6), 1,91 (s, 3H, COCH₃), 1,98 (s, 3H, COCH₃), 2,17 (s, 3H, COCH₃), 2,43 (s, 3H, H-15), 3,18-3,26 (m, 1H, H-5), 3,33-3,41 (m, 1H, H-5), 3,69 (m, 1H, H-2), 3,80 (m, 1H, H-5'), 3,89 (m, 1H, H-7), 4,50 (d, 1H, $J_{1,2} = 7,9\text{Hz}$, H-1'), 5,02 (dd, 1H, $J_{3,2} = 10,3\text{Hz}$ e $J_{3,4} = 3,5\text{Hz}$, H-3'), 5,18 (dd, 1H, $J_{2,1} = 7,9\text{Hz}$ e $J_{2,3} = 10,3\text{Hz}$, H-2'), 5,22 (d, 1H, $J_{4,3} = 3,5\text{Hz}$, H-4'), 7,36 (d, 2H, $J = 8,1\text{Hz}$, H-11 e H-13) e 7,74 (d, 2H, $J = 8,2\text{Hz}$, H-10 e H-14).

RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl₃): δ 16,59 (C-6'), 21,05 (CH₃), 21,07 (CH₃), 21,16 (CH₃), 21,91(C-15), 22,06 (C-8), 24,45 (C-4), 31,71 (C-3), 43,84 (C-6), 49,15 (C-5), 57,65 (C-2), 69,45 (C-5'), 69,73 (C-2'), 70,72 (C-4'), 71,98 (C-3'), 76,51 (C-7), 101,71 (C-1'), 127,95 (C-11 e C-13), 130,15 (C-10 e C-14), 135,02 (C-12), 143,71 (C-9), 169,65 (CO), 170,65 (CO) e 171,20 (CO).

46. Obtenção de (2S,7R)-1-metil-2-N-(p-toluenossulfonil)-2-pirrolidinil etil 2,3,4-tri-*O*-acetil- β -L-fucopiranósideo 148d: Em um balão contendo peneira molecular 4 Å previamente seca, sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se uma solução de 0,061g (0,14 mmoles) de 1-tricloroacetoimido 2,3,4-tri-*O*-acetil- β -L-fucopiranósideo **140** em 2,0 mL de diclorometano, 0,02g (0,07 mmoles) de **75d** em 2,0 mL de diclorometano e 20 μL de BF₃.Et₂O a -5 °C. Agitou-se a esta temperatura por 2h. Logo após, adicionou-se 4,0 mL de solução aquosa saturada de NaHCO₃, filtrou-se, extraiu-se com diclorometano, secou-se com Na₂SO₄ anidro e rotaevaporou-se. Obteve-se 30,5mg (78%) de **148d** que foi purificado por meio de placa preparativa de sílica gel (eluente: tolueno:MeOH, 97:3). R_f = 0,44 (éter de pétroleo e AcOEt, 6:4) e R_f = 0,34 (tolueno:MeOH, 95:5).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,23 (d, 3H, $J_{6,5} = 6,6\text{Hz}$, H-6'), 1,36 (d, 3H, $J = 6,3\text{Hz}$, H-8), 1,42-1,74 (m, 6H, H-3, H-4 e H-6), 1,91 (s, 3H, COCH₃), 1,98 (s, 3H, COCH₃), 2,18 (s, 3H, COCH₃), 2,43 (s, 3H, H-15), 3,18-3,26 (m, 1H, H-5), 3,33-3,41 (m, 1H, H-5), 3,65-3,73 (m, 1H, H-2), 3,78-3,91 (m, 2H, H-5' e H-7), 4,50 (d, 1H, $J_{1,2} = 7,8\text{Hz}$, H-1'), 5,02 (dd, 1H, $J_{3,2} = 10,5\text{Hz}$ e $J_{3,4} = 3,6\text{Hz}$, H-3'), 5,18 (dd, 1H, $J_{2,1} = 7,8\text{Hz}$ e $J_{2,3} = 10,5\text{Hz}$, H-2'), 5,22 (d, 1H, $J_{4,3} = 3,9\text{Hz}$, H-4'), 7,34 (d, 2H, $J = 8,1\text{Hz}$, H-11 e H-13) e 7,72 (d, 2H, $J = 8,1\text{Hz}$, H-10 e H-14).

47. Obtenção de (+)-(2R,7S)-1-metil-2-N-(*p*-toluenossulfônico)-2-pirrolidinil etil β -L-fucopiranósideo 74b: Em um balão contendo 90,0mg (0,16 mmoles) de (+)-(2R,7S)-1-metil-2-N-(*p*-toluenossulfônico)-2-pirrolidinil etil 2,3,4-tri-*O*-acetil- β -L-fucopiranósideo 148b adicionou-se 15,0 mL de uma solução de metanol, água e trietilamina (5:4:1) e a mistura foi agitada por toda a noite a t.a. Após, adicionou-se água e extraiu-se com diclorometano (3 x 20 mL). Secou-se com Na₂SO₄ anidro, rotaevaporou-se e purificou-se por meio de coluna cromatográfica em sílica gel tendo como eluente diclorometano e metanol (96:4) e recristalizou-se em cicloexano e CH₂Cl₂ (9:1). Obteve-se 63mg (91%) de cristais. R_f = 0,4 (CH₂Cl₂:MeOH, 9:1), [α]_D²⁵ = +87 (*c* = 0,48, CH₃OH), PF = 196-198°C. Análise calculada para C₂₀H₃₁NO₇S: C = 55,92%, H = 7,27%, N = 3,26%, S = 7,46%; análise encontrada: C = 55,99%, H = 7,30%, N = 3,29%, S = 7,43%.

RMN ¹H (300 MHz, CH₃OD): δ 1,18 (d, 3H, J_{6,5} = 6,6Hz, H-6'), 1,22 (d, 3H, J = 6,0Hz, H-8), 1,32-1,78 (m, 5H, H-3, H-4 e H-6), 2,12-2,21 (m, 1H, H-6), 2,43 (s, 3H, H-15), 3,07-3,38 (m, 2H, H-5), 3,48-3,61 (m, 4H, H-2', H-3', H-4' e H-5'), 3,73-3,84 (m, 1H, H-2), 3,93-4,02 (m, 1H, H-7), 4,22 (d, 1H, J_{1,2} = 7,8Hz, H-1'), 7,46 (d, 2H, J = 7,8Hz, H-11 e H-13) e 7,76 (d, 2H, J = 8,1Hz, H-10 e H-14).

RMN ¹³C (75,5 MHz, CH₃OD): δ 16,85 (C-6'), 20,79(C-8), 21,46 (C-15), 24,83 (C-4), 31,83 (C-3), 45,24 (C-6), 50,36 (C-5), 58,87 (C-2), 71,65 (C-5'), 72,28 (C-2'), 73,05 (C-3' e C-4'), 75,12 (C-7), 102,63 (C-1'), 128,94 (C-11 e C-13), 130,90 (C-10 e C-14), 135,45 (C-12) e 144,92 (C-9).

48. Obtenção de (-)-(2S,7R)-1-metil-2-N-(*p*-toluenossulfônico)-2-pirrolidinil etil β -L-fucopiranósideo 74d: Em um balão contendo 85,0mg (0,15 mmoles) de (-)-(2S,7R)-1-metil-2-N-(*p*-toluenossulfônico)-2-pirrolidinil etil 2,3,4-tri-*O*-acetil- β -L-fucopiranósideo 148d adicionou-se 8,0 mL de uma solução de metanol, água e trietilamina (5:4:1) e a mistura foi agitada por toda a noite a t.a. Após, adicionou-se água e extraiu-se com diclorometano (3 x 20 mL). Secou-se com Na₂SO₄ anidro, rotaevaporou-se e purificou-se por meio de coluna cromatográfica em sílica gel tendo como eluente diclorometano e metanol (95:5). Obteve-se 58mg (88%) de cristais. R_f = 0,4 (CH₂Cl₂:MeOH, 9:1), [α]_D²⁵ = -68,3 (*c* = 0,48, CH₃OH), PF = 171-172°C (Cicloexano:CH₂Cl₂, 9:1). Análise calculada para C₂₀H₃₁NO₇S: C = 55,92%, H = 7,27%, N = 3,26%, S = 7,46%; análise encontrada: C = 56,26%, H = 7,05%, N = 2,77%, S = 7,99%.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,33 (d, 3H, $J_{6,5} = 6,3\text{Hz}$, H-6'), 1,36 (d, 3H, $J = 6,6\text{Hz}$, H-8), 1,44-1,58 (m, 4H, H-3 e H-4), 1,77-1,82 (m, 1H, H-6), 2,07-2,16 (m, 1H, H-6), 2,41 (s, 3H, H-15), 3,07-3,15 (m, 1H, H-5), 3,32-3,39 (m, 1H, H-5), 3,61-3,80 (m, 5H, H-2', H-3', H-4', H-5', H-2), 3,91-3,97 (m, 1H, H-7), 4,27-4,25 (d, 1H, $J_{6,5} = 7,2\text{Hz}$, H-1'), 7,31 (d, 2H, $J = 8,4\text{Hz}$, H-11 e H-13) e 7,75 (d, 2H, $J = 8,4\text{Hz}$, H-10 e H-14).

RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl₃): δ 16,39 (C-6'), 21,45(C-8), 22,53 (C-15), 24,28 (C-4), 31,11 (C-3), 45,85 (C-6), 48,77 (C-5), 58,12 (C-2), 66,08 (C-5'), 70,40 (C-2'), 71,48 (C-4'), 73,89 (C-3'), 75,36 (C-7), 103,85 (C-1'), 127,53 (C-11 e C-13), 129,69 (C-10 e C-14), 134,56 (C-12) e 143,33 (C-9).

49. Determinação da atividade citotóxica

As células utilizadas são cultivadas rotineiramente em dias alternados e semeadas a 10^6 células por frasco. As células foram tripsinizadas e contadas 24h antes do experimento ⁹⁸. A viabilidade celular é determinada pelo teste de exclusão do azul de tripâno que permite determinar a percentagem de células vivas e mortas no meio de cultura⁸⁹. As células foram cultivadas em meio MEM (Minimal Essential Medium)⁹⁹ contendo 10% de soro fetal bovino, 1% de solução de antibióticos (penicilina 1000 UI/mL + estreptomicina 250 mg/mL) e 1% de glutamina (200 μM). A suspensão celular contendo 5×10^4 células/mL foi distribuída em placas de 96 poços. A amostra testada dissolvida em DMSO foi adicionada em cada poço nas concentrações de 10, 5, 2,5 e 1,25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ do composto. Utilizou-se quatro placas teste para cada concentração. As placas foram incubadas por 72h a 37 °C em atmosfera úmida enriquecida com 5% de CO₂. Após a incubação, 15,0 μL de MTT ou brometo de 3-(4,5-dimetilazol-2-il)-3,5-difeniltetrazolíneo (5 mg/mL) em solução tampão de fosfato estéril foi adicionada em cada poço⁹⁰. E, após 2h de reincubação, o meio de cultura foi removido e 100 μL de DMSO foi adicionado em cada poço para solubilizar e quantificar os cristais azuis de formazan⁹¹. As leituras foram feitas em um leitor automático Multiskan ELX 800 a 540 nm. O desenvolvimento das células tratadas foi comparado com o das células controle, onde a percentagem de inibição foi calculada através da fórmula $[C - T / C] \times 100$, onde C é a média da concentração das células controle e T é a média das células tratadas.

50. Determinação da atividade antitumoral *in vivo*

Os animais foram divididos em quatro grupos (dois grupos para serem tratados e dois para controle), marcados e pesados perfazendo um total de seis animais por grupo. Os animais doadores, com tumores transplantáveis, foram anestesiados e após parada cardio respiratória, a massa tumoral foi extirpada com uma pequena incisão e colocada em placa de Petri esterilizada contendo solução de Ringer, onde foi fragmentada em pedaços de 2 a 3 mm de diâmetro. Os animais receptores foram higienizados, anestesiados e submetidos a uma pequena intervenção cirúrgica com uma incisão na região axial onde foi introduzido um fragmento do tumor com auxílio de trocáter por via subcutânea. O tratamento foi iniciado 48h após a intervenção cirúrgica. O composto foi administrado durante oito dias em dose única diária de 20 mg/kg, solubilizado em tween 80 e soro fisiológico a 0,9%. Após o término do tratamento, todos os animais foram pesados novamente para se conferir as alterações de peso e anestesiados. A massa tumoral foi extirpada e os tumores colocados em placas de Petri esterilizadas, separados por grupo, e em seguida pesou-se todos os fragmentos. O cálculo do percentual de inibição do tumor foi determinado através da seguinte fórmula¹⁰⁰: TWI = [C – T / C] x 100, onde: TWI = Percentual de inibição do crescimento do tumor, C = média do peso dos tumores do grupo controle e T = média do peso dos tumores do grupo tratado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

01. HENNEN, W. J.; ROBINS, R. K. Synthesis of 5-(β -D-ribofuranosyl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, v. 22, p. 1747-1748, 1985.
02. TRONCHET, J. M. J.; ZOSIMO-LANDOLFO, G.; BERNARDINELLI, G.; ARRIZABALAGA, P.; GEOFFROY, M. Amidoximes α -hydroxylées dérivées de sucres. *Journal of Carbohydrate Chemistry*, v. 5, n. 4, p. 631-645, 1986.
03. COTTIER, L.; FAURE, R.; DESCOTES, G.; SRIVASTAVA, R. M. Synthesis of ($4'R$)- and ($4'S$)-5-(2',2'-dimethyl-1',3'-dioxolan-4'-yl)-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazoles and ($4'R$)-5-(2',2'-dimethyl-1',3'-dioxolan-4'-yl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazole. *Heterocycles*, v. 31, n. 2, p. 233-240, 1990.
04. YU, J.; ZHANG, S.; LI, Z.; LU, W.; ZHANG, L.; ZHOU, R.; LIU, Y.; CAI, M. Synthesis, X-ray diffraction, and RMN analysis of ($2S$, $3a'R$, $6'S$, $7a'R$)-3-acetyl-2',2',2'',2'''-tetramethyl-5-phenyl-2,3-dihydro-1,3,4-oxadiazole-2-spiro-7'-{1',3'-dioxolano[4,5-c]pyrano}-6'-spiro-4'''-(1'',3'''-dioxolane). *Journal of Carbohydrate Chemistry*, v. 20, n. 9, p. 877-884, 2001.
05. YU, J.; ZHANG, S.; LI, Z.; LU, W.; ZHOU, R.; LIU, Y.; CAI, M. Stereoselective synthesis of 1,2:4,5-di-O-isopropylidene-3-C-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)- β -D-psicopyranose and its X-ray crystallographic analyses. *Carbohydrate Research*, v. 338, p. 257-261, 2003.
06. SRIVASTAVA, R. M.; OLIVEIRA, F. J. S.; da SILVA, L. P.; FREITAS FILHO, J. R.; OLIVEIRA, S. P.; LIMA, V. L. M. Synthesis and hypolipidemic activity of N-phthalimidomethyl tetra-O-acyl- α -D-mannopyranosides. *Carbohydrate Research*, v. 332, p. 335-340, 2001.
07. IMADA, A.; KINTAKA, K.; NAKAO, M.; SHINAGAWA, S. Bulgecin, a bacterial metabolite which in concert with β -lactam antibiotics causes bulge formation. *The Journal of Antibiotics*, v. 35, n. 10, p. 1400-1403, 1982.
08. SHINAGAWA, S.; KASAHIARA, F.; WADA, Y.; HARADA, S.; ASAII, M. Structures of bulgecins, bacterial metabolites with bulge-inducing activity. *Tetrahedron*, v. 40, n. 18, p. 3465-3470, 1984.
09. WAKAMIYA, T.; YAMANOI, K.; KANOU, K.; SHIBA, T. Synthesis of dehydroxymethylbulgecin A. *Tetrahedron Letters*, v. 28, n. 47, p. 5887-5888, 1987.
10. BARRETT, A. G. M.; PILIPASKAS, D. Total syntheses of bulgecinine and bulgecin C from ($2S,4R$)-hydroxyproline. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 55, p. 5194-5196, 1990.
11. HANESSIAN, S.; HUYNH, H. K.; REDDY, G. V.; McNAUGTON-SMITH, G.; ERNST, B.; KOLB, H. C.; MAGNANI, J.; SWEENEY, C. Exploration of β -turn scaffolding motifs as components of sialyl Le^x mimetics and their relevance to P-selectin. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 8, p. 2803-2808, 1998.
12. MUÑOZ, O.; SCHNEIDER, C.; BREITMAIER, E. A new pyrrolidine alkaloid from *Schizanthus integrifolius* Phil. *Liebigs Annalen Chemische*, p. 521-522, 1994.
13. MARTIN, S. A.; ROVIROSA, J.; GAMBARO, V.; CASTILLO, M. Tropane alkaloids from *Schizanthus hookeri*. *Phytochemistry*, v. 19, p. 2007-2008, 1980.
14. PEÑA, R. C.; MUÑOZ, O. Cladistic relationships in the genus *Schizanthus* (Solanaceae). *Biochemical Systematics and Ecology*, v. 30, p. 45-53, 2002.

15. LUKES, R.; KOVÁR, J.; KLOUBEK, J.; BLÁHA, K. *Coll. Czech. Chem. Commun.*, v. 25, p. 483, 1960.
16. SPATH, E.; KITTEL, F. Über das hygrolin. *Berichte*, v. 76, n. 9, p. 942-947, 1943.
17. FITZGERALD, J. S. *Aust. J. Chem.* v. 18, p. 589, 1965.
18. PLATONAVA, T. F.; KUZOVKOV, A. D. *Med. Prom. SSSR* 17, 19, 1963.
19. TAKAHATA, H.; KUBOTA, M.; MOMOSE, T. New synthesis of all the four isomers of 2-(2-hydroxipropil)pyrrolidines via iterative asymmetric dihydroxylation to cause enantiomeric enhancement. *Tetrahedron Asymmetry*, v. 8, n. 16, p. 2801-2810, 1997.
20. a) ANET, E.; HUGHES, G. K.; RITCHIE, E. Synthesis of hygrine and cuscohygrine. *Nature*, v. 153, n. 4138, p. 289, 1949. b) MORTIMER, P. I. A possible common biogenetic origin of the nicotine, tropane and hygrine bases. *Nature*, v. 172, n. 4367, p. 74-75, 1953.
21. MOORE, J. M.; CASALE, J. F.; HAYS, P. A.; KLEIN, R. F. X.; COOPER, D. A. Hygrine, bona fide alkaloid or artifact: its chemical reduction, novel di-heptafluorobutyrylation and sensitive detection in South American coca leaves using capillary gas chromatography-electron capture detection. *Journal of Chromatography A*, v. 704, p. 483-494, 1995.
22. LEETE, E.; BJORKLUND, J. A.; COULADIS, M. M; KIM, S. H. Late intermediates in the biosynthesis of cocaine: 4-(1-methyl-2-pyrrolidinyl)-3-oxobutanoate and methyl ecgonine. *Journal of the American Chemical Society*, v. 113, p. 9286-9292, 1991.
23. a) ABRAHAM, T. W.; LEETE, E. New intermediate in the biosynthesis of the tropane alkaloids in *Datura innoxia*. *Journal of the American Chemical Society*, v. 117, p. 8100-8105, 1995. b) ROBINS, R. J.; ABRAHAM, T. W.; PARR, A. J.; EAGLES, J.; WALTON, N. J. The biosynthesis of the tropane alkaloids in *Datura stramonium*. The identity of the intermediates between *N*-methylpyrrolinium salt and tropinone. *Journal of the American Chemical Society*, v. 119, p. 10929-10934, 1997.
24. SHONO, T.; MATSUMURA, Y.; TSUBATA, K. Electroorganic Chemistry. 46. A new carbon-carbon bond forming reaction at the α -position of amines utilizing anodic oxidation as key step. *Journal of the American Chemical Society*, v. 103, p. 1172-1176, 1981.
25. SHONO, T.; MATSUMURA, Y.; TSUBATA, K.; SUGIHARA, Y.; YAMANE, S.; KANAZAWA, T.; AOKI, T. Electroorganic chemistry. 60. Electroorganic synthesis of enamides and enecarbamates and their utilization in organic synthesis. *Journal of the American Chemical Society*, v. 104, p. 6697-6703, 1982.
26. SHONO, T.; MATSUMURA, Y.; TSUBATA, K.; UCHIDA, K. Synthesis of optically active piperidine and pyrrolidine alkaloids from L-lysine, L-ornitine or L-proline using anodic oxidation as key steps. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 51, p. 2590-2592, 1986.
27. MURAHASHI, S. -I.; IMADA, Y.; KOHNO, M.; KAWAKAMI, T. Asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition of cyclic nitrones to crotonic acid derivatives bearing chiral auxiliaries. Synthesis of optically active β -amino acids, (+)-sedridine, and (+)-higroline. *Synlett*, p. 395-396, 1993.
28. LOUIS, C.; HOOTELÉ, C. Asymmetric nitrone-vinil sulfoxide cycloadditions. *Tetrahedron Asymmetry*, v. 8, n. 1, p. 109-131, 1997.

29. ENIERGA, G.; HOCKLESS, D. C. R.; PERLMUTTER, P.; ROSE, M.; SJÖBERG, S.; WONG, K. An enantioselective synthesis of (+)-pseudoohigroline. *Tetrahedron Letters*, v. 39, p. 2813-2814, 1998.
30. KNIGHT, D. W.; SALTER, R. Activation of the reverse-Cope elimination by allylic oxygen functions: synthesis of (-)-higroline and (+)-pseudoohigroline. *Tetrahedron Letters*, v. 40, p. 5915-5918, 1999.
31. KOCIENSKI, P. J. Protecting Groups. New York: Thieme, 1994. 260p.
32. SCHÖN, I. Sodium-liquid ammonia reduction in peptide chemistry. *Chemical Review*, v. 84, p. 287-297, 1984.
33. DOKUZOVIC, Z.; ROBERTS, N. K.; SAWYER, J. W.; BOSNICH, B. Asymmetric Synthesis. Metal Complex Mediated Synthesis of Chiral Glycine by Enantioselective Proton Exchange. *Journal of the American Chemical Society*, v. 108, p. 2034-2039, 1986.
34. HENDRIE, S. K.; LEONARD, J. Preparation of Proline Derived Lithium Amide Bases and Their Use in Enantioselective Deprotonation of Meso Epoxides. *Tetrahedron*, v. 43, n. 14, p. 3289-3294, 1987.
35. BUSSON, R.; VANDERHAEGHE, H. Synthesis and circular dichroism of (5S)-1-azabicyclo [3.2.0] heptan-7-one. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 43, n. 23, p. 4438-4441, 1978.
36. BUNCE, R. A.; ALLINSON, J. C. *N*-(4-methylbenzenesulfonyl)-pyrrolidines and piperidines by a tandem *S_N2*-Michael addition reaction. *Synthetic Communication*, v. 29, n. 12, p. 2175-2186, 1999.
37. ELIJAH, H. G.; BABAD, E. Reductive cleavage of sulfonamides with sodium bis(2-methoxyethoxy)aluminum hydride. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 37, n. 13, p. 2208-2210, 1972.
38. JI, S.; GORTLER, L. B.; WARING, A.; BATTISTI, A.; BANK, S.; CLOSSON, W. D.; WRIEDE, P. Cleavage of sulfonamides with sodium naphthalene. *Journal of the American Chemical Society*, v. 89, n. 20, p. 5311-5312, 1967.
39. ABAD, A.; MELLIER, D; PÈTE, J. P.; PORTELLA, C. Photolyse de sulfonates d'alkyle et de sulfonamides regeneration d'alcools et d'amines. *Tetrahedron Letters*, v. 47, p. 4555-4558, 1971.
40. HAMADA, T.; NISHIDA, A.; YONEMITSU, O. Selective removal of electron-accepting *p*-toluene- and naphthalenesulfonyl protecting groups for amino function via photoinduced donor-acceptor ion pairs with electron-donating aromatics. *Journal of the American Chemical Society*, v. 108, p. 140-145, 1986.
41. GAREGG, P. J.; IVERSEN, T.; OSCARSON, S. Monotosylation of diols using phase-transfer catalysis. *Carbohydrate Research*, v. 53, C5-C4, 1977.
42. MCKENNON, M. J.; MEYERS, A. I. A convenient reduction of amino acids and their derivatives. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 58, p. 3568-3571, 1993.
43. NARASIMHAN, S.; MADHAVAN, S.; PRASAD, K. G. Unusual reactivity of zinc borohydride-conversion of amino acids to amino alcohols. *Synthetic Communications*, v. 26, n. 4, p. 703-706, 1996.
44. POINDEXTER, G. S.; MEYERS, A. I. Reduction of amino acids to amino alcohols. A comparison of various methods with regard to potential racemization. *Tetrahedron Letters*, n. 40, p. 3527-3528, 1977.
45. BAYLEY, P. D. An Introduction to Peptide Chemistry. New York: John Wiley & Sons, 1990. 232p.
46. NARASIMHAN, S.; PALMER, P.; PRASAD, K. G. On the reduction of esters by zinc borohydride. *Indian Journal of Chemistry*, v. 30B, p. 1150-1151, 1991.

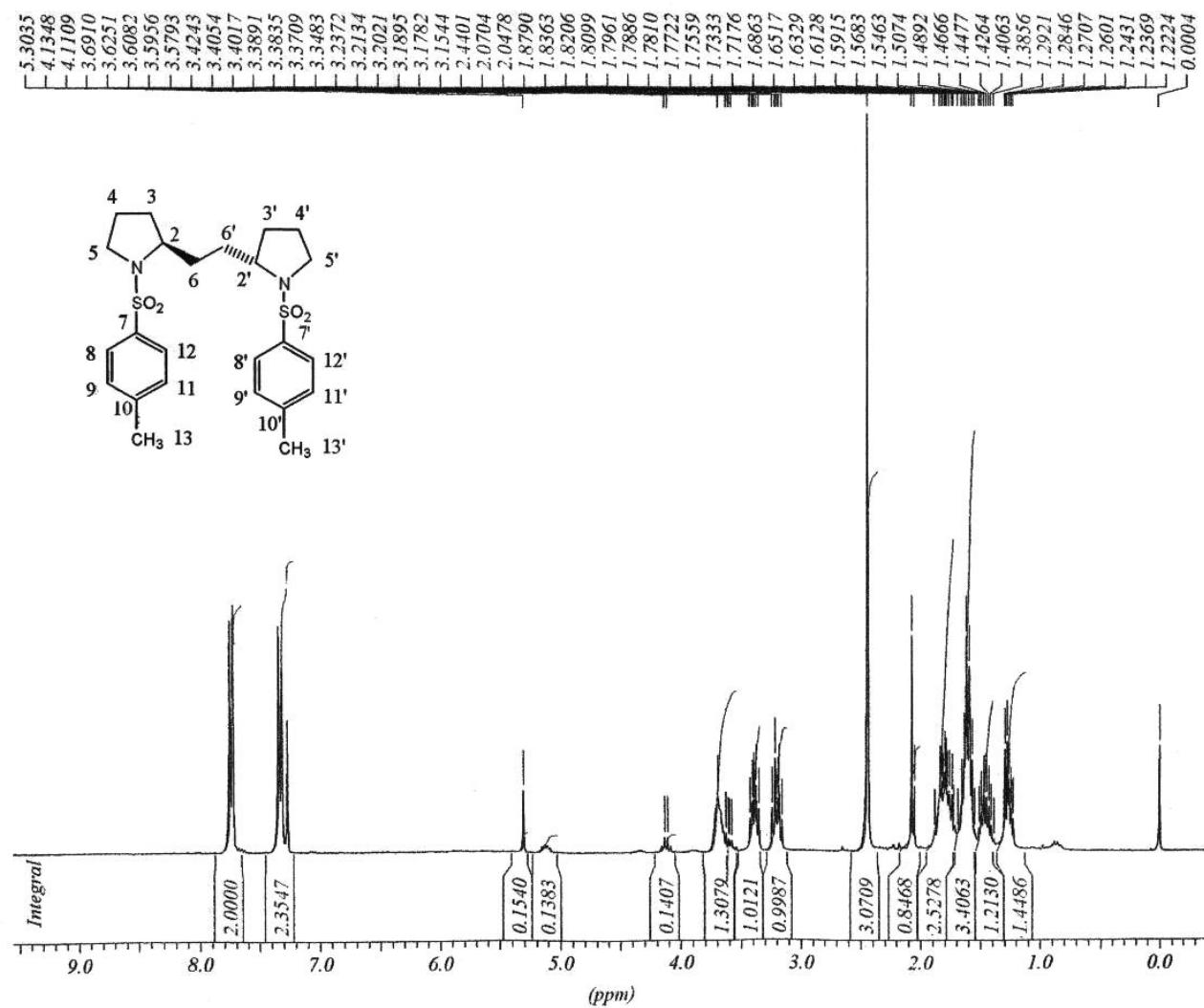
47. SMITH, M. B.; MARCH, J. Advanced Organic Chemistry. 5. ed. New York: Wiley, 2001. 2083p.
48. CLARK, A. J.; CAMPO, F.; DEETH, R. J.; FILIK, R. P.; GATARD, S.; HUNT, A. H.; LASTÉCOUÈRES, D.; THOMAS, G. H.; VERLHAC, J. B.; WONGTAP, H. Atom transfer radical cyclisations of activated and unactivated *N*-allylhaloacetamides and *N*-homoallylhaloacetamides using chiral and non-chiral copper complexes. *Journal of the Chemical Society Perkin 1*, p. 671-680, 2000.
49. COREY, E. J. CHAYKOVSKY, M. Methylsulfinil carbanion ($\text{CH}_3\text{SOCH}_2^-$). Formation and applications to organic synthesis. *Journal of the American Chemical Society*, v. 87, p. 1345-1353, 1965.
50. a) SEEBACH, D.; STEINMÜLLER, D. *Angewandt Chemie*, v. 80, p. 617, 1968. *Angewandt Chemie, International Edition in English*, v. 7, p. 619, 1968. b) HOWSON, W.; OSBORN, H. M. I.; SWEENEY, J. Ring-opening of *N*-tosyl aziridines by 2-lithiodithianes. *Journal of the Chemical Society Perkin 1*, p. 2439-2445, 1995.
51. KRAPCHO, A. P. Syntetic applications of dealkoxy carbonylations of malonate esters, β -keto-esters, α -cyano esters and related compounds in dipolar aprotic media – part I. *Synthesis*, p. 805-822, 1982.
52. CONREY, H. Picrotoxin. II. The skeleton of picrotoxinin. The total synthesis of *dl*-picrotoadiene. *Journal of the American Chemical Society*, v. 74, p. 3046-3050, 1952.
53. RAMACHANDRAN, J. Reaction of amino-acid esters with sodium in liquid ammonia: cleavage of the proline ring. *Nature*, v. 206, p. 927-928, 1965.
54. TEBBE, F. N.; PARSHALL, G. W.; REDDY, G. S. Olefin homologation with titanium methylene compounds. *Journal of the American Chemical Society*, v. 100, p. 3611-3613, 1978.
55. a) PINE, S. H.; PETTIT, R. J.; GEIB, G. D.; CRUZ, S. G.; GALLEGOS, C. H.; TIGERINA, T.; PINE, R. D. Carbonyl methylenation using a titanium-aluminun (Tebbe complex). *The Journal of Organic Chemistry*, v. 50, p. 1212-1216, 1985. b) PINE, S. H.; SHEN, G. S.; HOANG, H. Ketone methylenation using the Tebbe and Wittig reagents – a comparison. *Synthesis*, p. 165-167, 1991.
56. JACOBS, H.; BERRYMAN, K.; JONES, J.; GOPALAN, A. Bakers'Yeast Reductions of Alkyl Levulinates: Synthesis of (*R*)-(+) and (*S*)-(–)-4-Methylbutyrolactones. *Synthetic Communications*, v. 20, n. 7, p. 999-1010, 1990.
57. FREITAS FILHO, J. R.; SRIVASTAVA, R. M.; COTTIER, L.; SINOU, D. Synthesis of (*S*)-1-methyl-3-[3-(aryl)-1,2,3-oxadiazol-5-yl)] propyl 4,6-di-*O*-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosides. Trabalho não publicado.
58. NACE, H. R. The preparation of the olefins from aryl sulfonate esters of alcohols. *Journal of the American Chemical Society*, v. 81, n. 20, p. 5428-5430, 1959.
59. CASSAL, J.-M.; FÜRST, A.; MEIER, W. Synthese der enantiomeren 2-pyrrolidinessigsäuren. *Helvetica Chimica Acta*, v. 58, n. 6, p. 1917-1924, 1976.
60. BACHMANN, W. E.; STRUVE, W. S. The Arndt-Eistert synthesis. In: *Organic Reactions*. v. I. Flórida: Krieger, 1942, cap. 2, p. 39-62.
61. BERTZ, S. H.; DABBAGH, G. Organocopper reagents in dimethyl sulfide. *Tetrahedron*, v. 45, n. 2, p. 425-434, 1989.
62. IRIE, H.; NAKANISHI, H.; FUJII, N.; MIZUNO, Y.; FUSHIMI, T.; FUNAKOSHI, S.; YAHIMA, H. *Chemistry Letters*, p. 705-708, 1980.
63. COX, C.; LECTKA, T. Solvent effects on the barrier to rotation in carbamates. *The Journal of the Organic Chemistry*, v. 63, p. 2426-2427, 1998.

64. a) FONTOURA, L. A. M.; RIGOTTI, I. J. C.; CORREIA, C. R. D. Experimental and theoretical studies on the rotational barrier of 1-acyl- and 1-alkoxycarbonyl-2-pyrrolines. *Journal of Molecular Structure*, v. 609, p. 73-81, 2002. b) GASPARRO, F. P.; KOLODNY, N. H. NMR determination of the rotational barrier in *N,N*-dimethylacetamide. *Journal of Chemical Education*, v. 54, n. 4, p. 258-261, 1977.
65. AURICH, H. G.; FRANZKE, M.; KESSELHEIM, H. P. Aromatic solvent-induced shifts in the ^1H -NMR spectra of nitrones. *Tetrahedron*, v. 48, n. 4, p. 663-668, 1992.
66. DEMCHENKO, A. V. Stereoselective chemical 1,2-*cis* *O*-glycosylation: from ‘sugar ray’ to modern techniques of the 21st century. *Synlett*, n. 9, p. 1225-1224, 2003.
67. TOSHIMA, K.; TATSUTA, K. Recent progress in *O*-glycosylation methods and its application to natural products synthesis. *Chemical Reviews*, v. 93, n. 4, p. 1503-1531, 1993.
68. a) MICHAEL, A. *Am. Chem. J.*, v. 1, p. 305-312, 1879. b) FISCHER, E. Ueber die glucoside der alkohole. *Berichte*, v. 26, p. 2400-2412, 1893.
69. KOENIGS, W.; KNORR, E. Ueber einige derivate des traubenzuckers und der galactose. *Berichte*, v. 34, p. 957-981, 1901.
70. a) ZEMPLEN, G.; GERECS, A. Einwirkung von quecksilbersalzen auf acetohalogenzucker, IV. Mitteil.: Direkte darstellung der alkylbioside der α -reihe. *Berichte*, v. 63B, p. 2720-2729, 1930. b) HELFERICH, B.; WEDERMEYER, K. F. *Ann.*, v. 563, p. 139-145, 1949.
71. SCHMIDT, R. R. New methods for the synthesis of glycosides and oligosaccharides – Are there alternatives to the Koenigs-Knorr method? *Angewandt Chemie International Edition in English*, v. 25, n. 3, p. 212-235, 1986.
72. SCHMIDT, T. 6-Deoxy- α -D-galactose. In: Methods in Carbohydrate Chemistry– Analysis and Preparation of Sugars. v. I. New York: Academic Press, 1962, cap. 58, p. 191-194.
73. THIEM, J.; MEYER, B. Darstellungen von disaccharidglycosiden das B-A-typs in chromomycin A3 nach dem *N*-iodosuccinimid-verfahren. *Berichte*, v. 113, p. 3067-3074, 1980.
74. VOGEL, C.; BERGEMANN, C.; BOYE, H.; OTT, A. Y.; BETANELI, V. I.; KOCHETKOV, N. K. Synthesis and polycondensation of galacto-configurated monomers via the trityl-cyano-ethylidene-procedure. *Journal of Carbohydrate Chemistry*, v. 13, n. 1, p. 47-62, 1994.
75. HELFERICH, B.; SHIMITZ-HILLEBRECHT, E. Eine neue methode zur synthese von glykosiden der phenole. *Berichte*, v. 66B, p. 378-383, 1933.
76. TOSHIMA, K.; ISHIZUKA, T.; MATSUO, G.; NAKATA, M. Pratical glycosidation method of glycals using Montmorillonite K-10 as an environmentally acceptable and inexpensive industrial catalyst. *Synlett*, p. 306-308, 1995.
77. EXCOFFIER, G.; GAGNAIRE, D.; UTILLE, J. P. Coupure sélective par l’hydrazine des groupements acétyles anomères de résidus glycosyles acétylés. *Carbohydrate Research*, v. 39, p. 368-373, 1975.
78. LU, S. F.; O’YANG, Q.; GUO, Z. W.; YU, B.; HUI, Y. Z. Total synthesis of Tricolorin A. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 62, n. 24, p. 8400-8405, 1997.
79. VANKAYALAPATI, H.; SINGH, G. Stereoselective synthesis of α -L-Fucp-(1,2)- and -(1,3)- β -D-Galp(1)-4-methylumbelliferone using glycosyl donor substituted by propane-1,3-diyl phosphate as leaving group. *Journal of the Chemical Society Perkin 1*, p. 2187-2193, 2000.

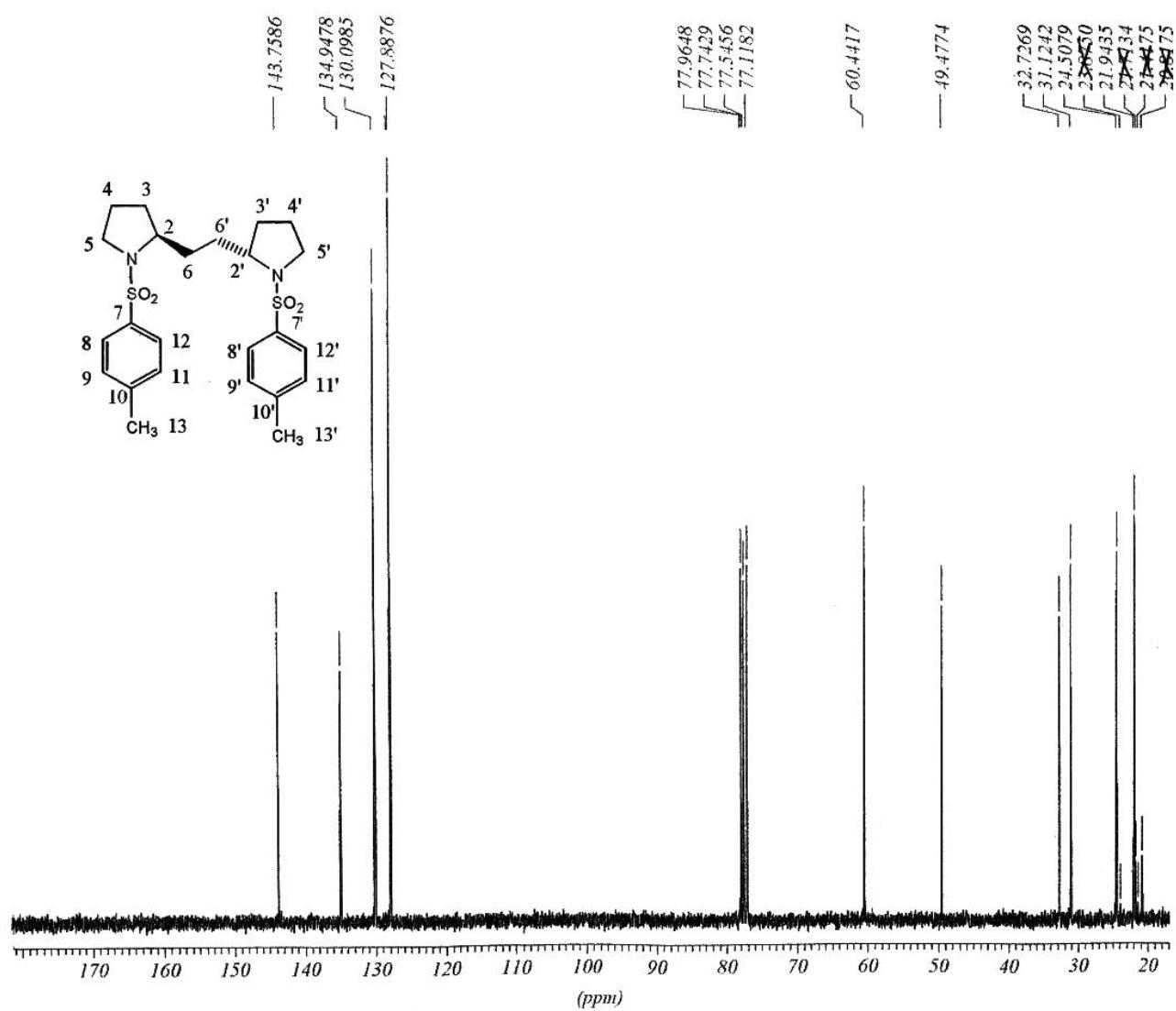
80. SCHMIDT, R. R.; WEGMANN, B.; JUNG, K. H. Stereospecific synthesis of α - and β -L-fucopyranosyl phosphates and of GDP-fucose via trichloroacetimidate. *Liebigs Annalen Chemische*, p. 121-124, 1991.
81. VERMEER, H. J.; DIJK, C. M. V. J.; KAMERLING, J. P.; VLIEGENTHART, J. F. G. Fucosylation of linear alcohols: A study of parameters influencing the stereochemistry of glycosylation. *European Journal of Organic Chemistry*, p. 193-203, 2001.
82. KHATUNTSEVA, E. A.; USTUZHANINA, N. E.; ZATONSKII, G. V.; SHASHKOV, A. S.; USOV, A. I.; NIFANT'EV, N. E. Synthesis, NMR and conformational studies of fucoidan fragments 1: desulfated 2,3- and 3,4-branched trisaccharide fragments and constituting disaccharides. *Journal of Carbohydrate Chemistry*, v. 19, n. 9, p.1151-1173, 2000.
83. WEGMANN, B.; SCHMIDT, R. R. Synthesis of the H-disaccharide (2-O- α -L-fucopyranosyl-D-galactose) via the trichloroacetimidate method. *Carbohydrate Research*, v. 184, p. 254-261, 1988.
84. TOEPFER, A.; KINZY, W.; SCHMIDT, R. R. Efficient synthesis of the Lewis Antigen X (Le^x) family. *Liebigs Annalen Chemische*, p. 449-464, 1994.
85. FRASER-REID, B.; McLEAN, A.; USHERWOOD, E. W.; YUNKER, M. B. Pyranosiduloses. II. The synthesis and properties of some alkyl 2,3-dideoxy-2-enopyranosid-4-uloses. *The Canadian Journal of Chemistry*, v. 48, p. 2877-2884, 1970.
86. RANG, H. P.; DALE, M. M. Farmacologia. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. 703p.
87. KOROLKOVAS, A.; BURCKHALTER, J. H. Química Farmacêutica. 1. ed. Rio de Janeiro: Guanabara S.A., 1988. 783p.
88. HANSCH, C.; LEO, A. Exploring QSAR Fundamentals and Applications in Chemistry and Biology. Washington: ACS. 1995. 557p.
89. WEISENTHAL, L. M.; MARSDEN, J. A.; DILL, P. L.; MACALUSO, C. A. A novel exclusion method for testing in vitro chemosensitivity of human tumors. *Cancer Research*, v. 43, p. 749-757, 1983.
90. ALLEY, M. C.; SCUDIERO, D. A.; MONKS, A.; HURSEY, M. L.; CZERWINSKI, M. J.; FINE, D. L.; ABBOTT, B. J.; MAYO, J. G.; SHOEMAKER, R. H.; BOYD, M. R. Feasibility of drug screening with panels of human tumor cell lines using a micro culture tetrazolium assay. *Cancer Research*, v. 48, p. 589-601, 1988
91. MOSMANN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *Journal of Immunological Methods*, v. 65, p. 55-63, 1983.
92. GERAN, R. I.; GREENBERG, N. H.; MACDONALD, M. M.; SCHUMACHER, A. M.; ABBOTT, B. J. Protocols for screening chemical agents and natural products against animal tumors and other biological systems. *Cancer Chemotherapy Reports*, part 3, v. 3, n. 2, p. 1-103, 1972.
93. FILHO, A. A.; CAMPOLINA, D.; DIAS, M. B. Toxicologia na Prática Clínica. Belo Horizonte: Folium comunicação, 2001. p. 27-30.
94. STOCK, C. C.; CLARCK, D. A.; PHILIPS, F. S.; BARCLAY, R. K. Sarcoma 180 inhibition screening data. *Cancer Research*, Suppl. 2, p. 179-331, 1955.

95. a) WAGNER, D.; VERHEYDEN, J. P. H.; MOFFATT, J. G. Preparation and synthetic utility of some organotin derivatives of nucleosides. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 39, n. 1, p. 24-30, 1974. b) BLUNDEN, S. J.; CUSACK, P. A.; SMITH, P. J. The use of tin compounds in carbohydrate and nucleoside chemistry. *Journal of Organometallic Chemistry*, v. 325, p. 141-152, 1987.
96. DAVID, S.; THIEFFRAY, A.; VEYRIÈRES, A. A Mild Procedure for the regiospecific benzylation and llylation of polyhydroxy-compounds via their stannylene derivatives in non-polar solvents. *Journal of the Chemical Society Perkin I.*, p.1796-1801, 1981.
97. NGAN, F.; TOOFAN, M. Modification of preparation of diazomethane for methyl esterification of environmental samples analysis by gas-chromatography. *Journal of Chromatographic Science*, v. 29, n. 1, p. 8-10, 1991.
98. EDWARDS, G. A.; FOGH, J. Micromorphologic changes in human amnion cells during trypsinization. *Journal of Cancer Research*, v. 19, n. 6, p. 608-611, 1959.
99. a) EAGLE, H. Amino acid metabolism in mammalian cell culture. *Science*, v. 130, p. 432-437, 1959. b) EAGLE, H. Buffer combinations for mammalian cell culture. *Science*, v. 174, p. 500-503, 1971.
100. MACHON, Z.; KUCZYNSKI, L.; GIELDANOWSKI, J.; WIECZOREK, Z.; ZIMECKI, M.; BLASZCZYK, B.; MORDARSKI, M.; WIECZOREK, J.; FISZER-MALISZEWSKA, L. Chemical and biological properties of 2-pyridyl-benzyl-carbinol. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, v. 29, n. 2, p. 217-233, 1981.

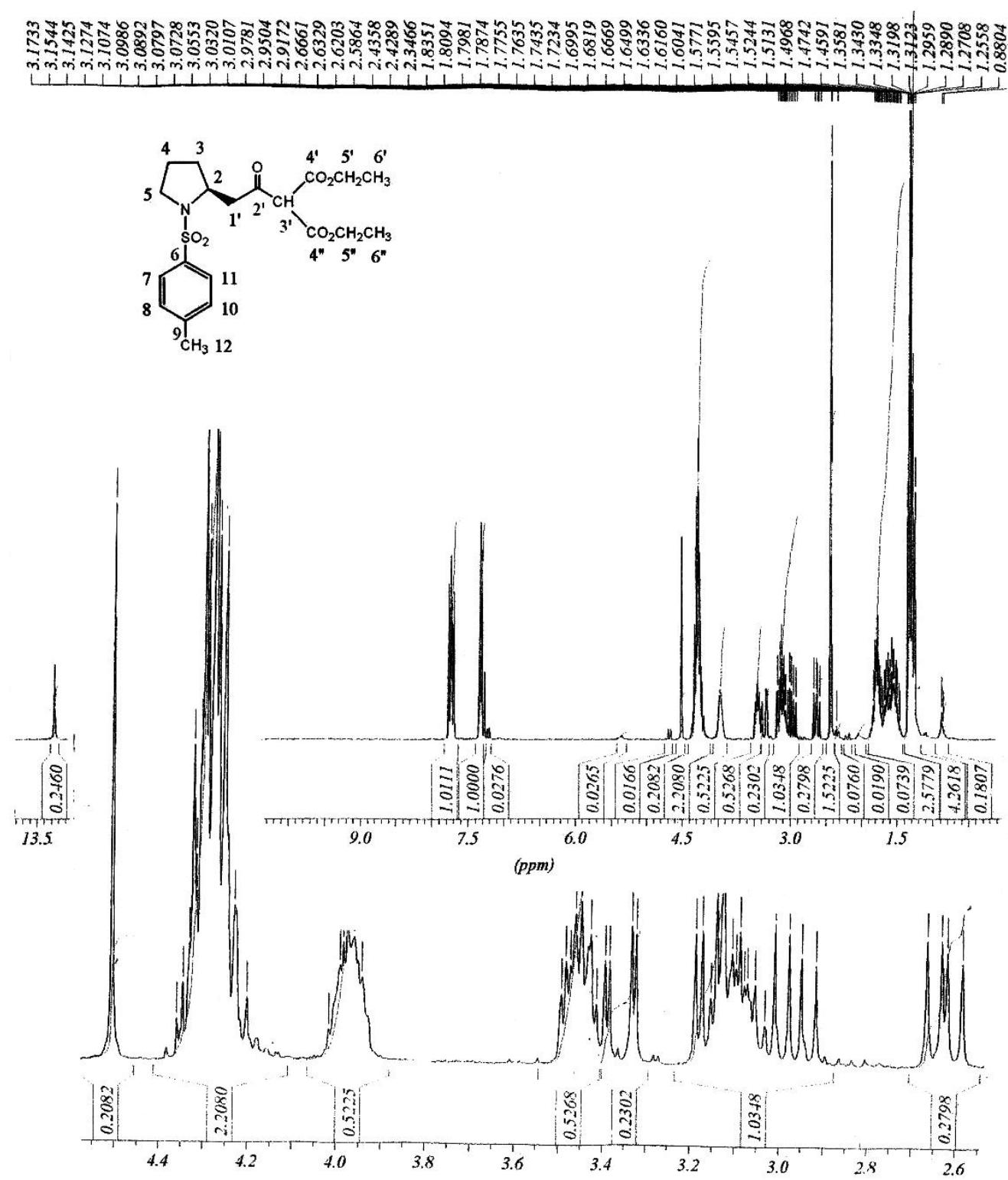
ANEXO 1: Espectros



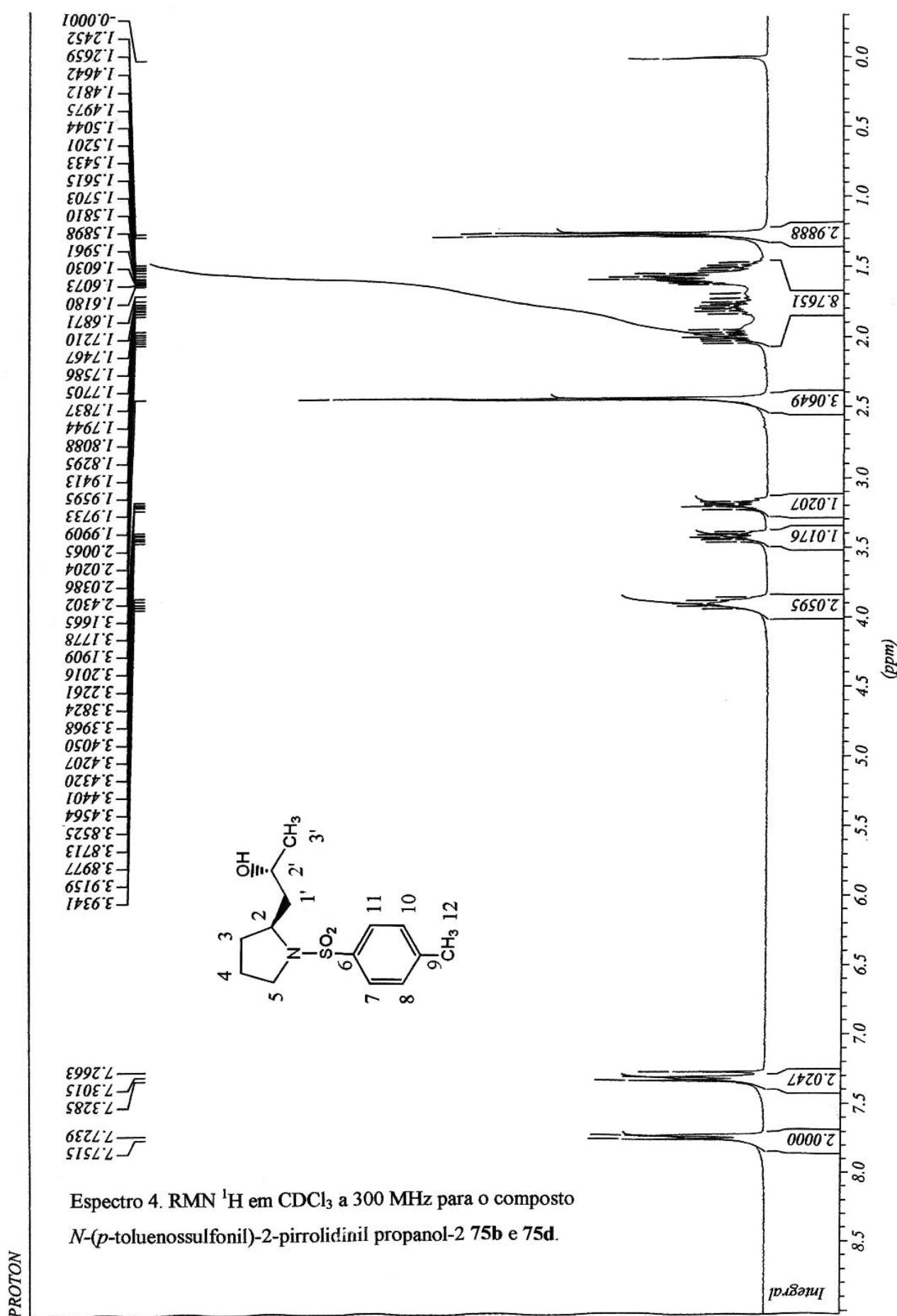
Espectro 1. RMN ^1H em CDCl_3 a 300 MHz para o composto $(-)(S,S)$ -1,2-bi[N -(*p*-toluenossulfônico)-2-pirrolidinil]etano **87**.

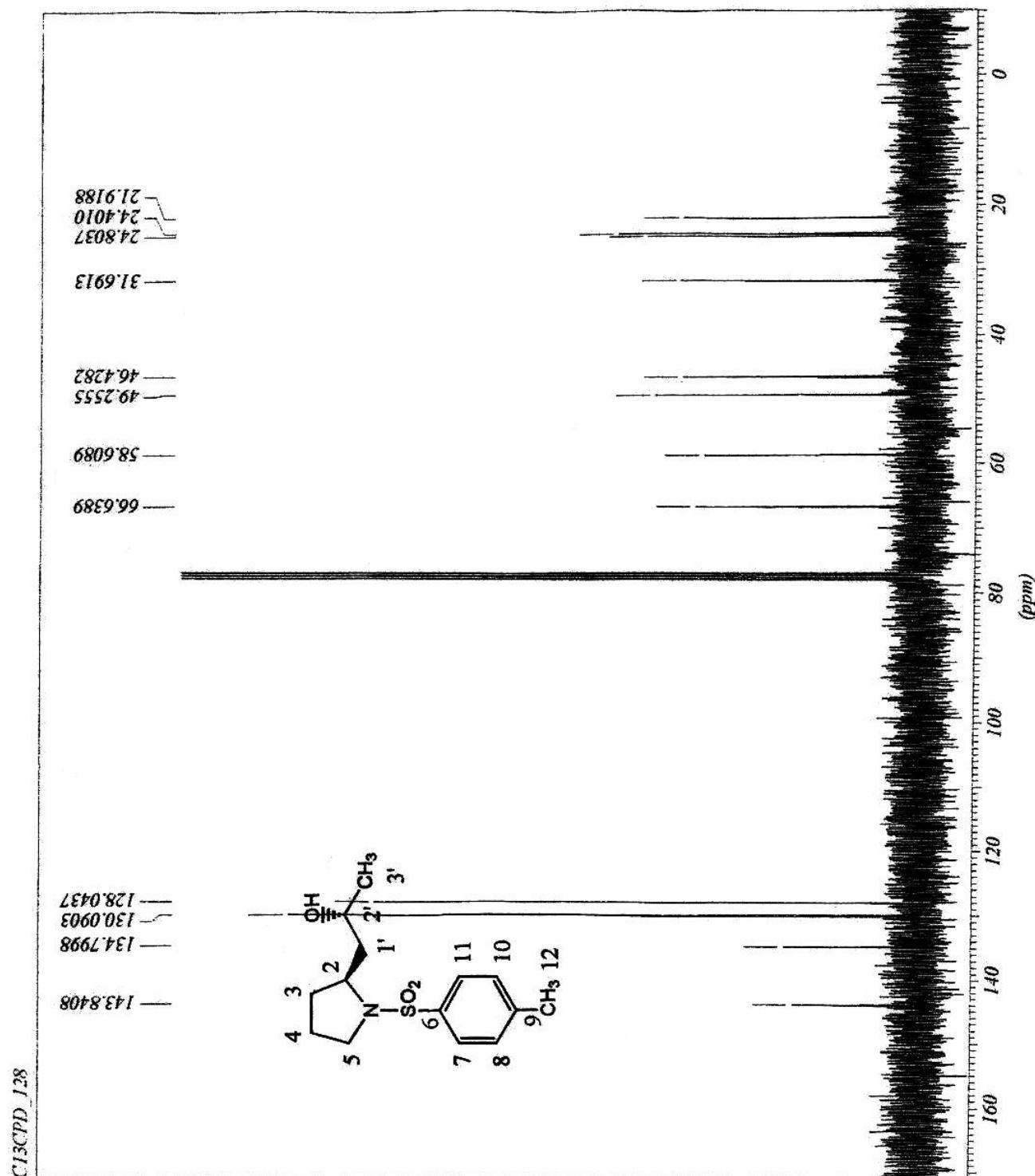


Espectro 2. RMN ^{13}C em CDCl_3 a 75,5 MHz para o composto (-)-(S,S)-1,2-bi[N-(*p*-toluenossulfonil)-2-pirrolidinil]etano **87**.

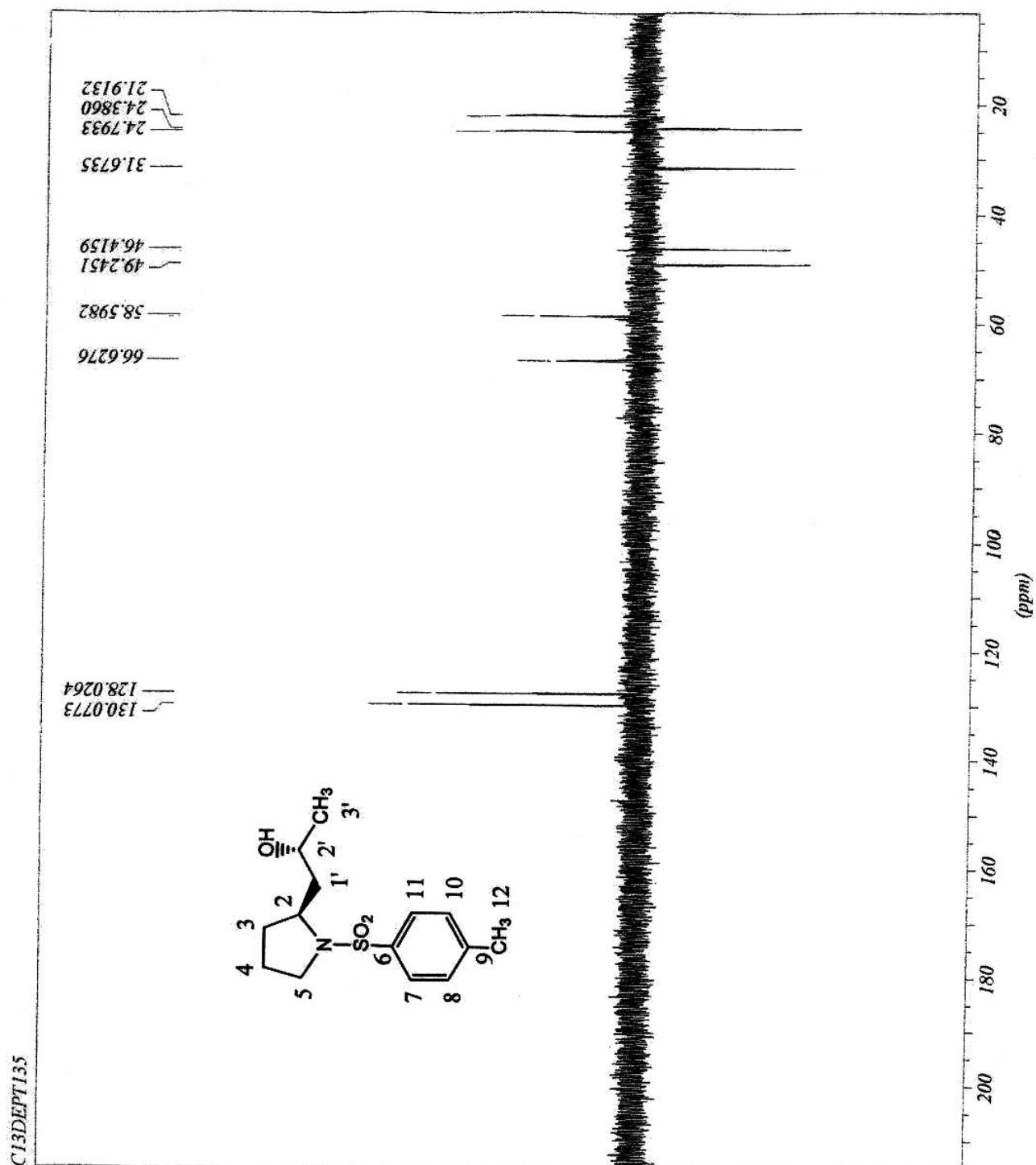


Espectro 3. RMN ^1H em CDCl_3 a 300 MHz para o composto $(-)(S)$ -*N*-(*p*-toluenossulfonil)-2-pirrolidinil acetil malonato de dietila **97**.

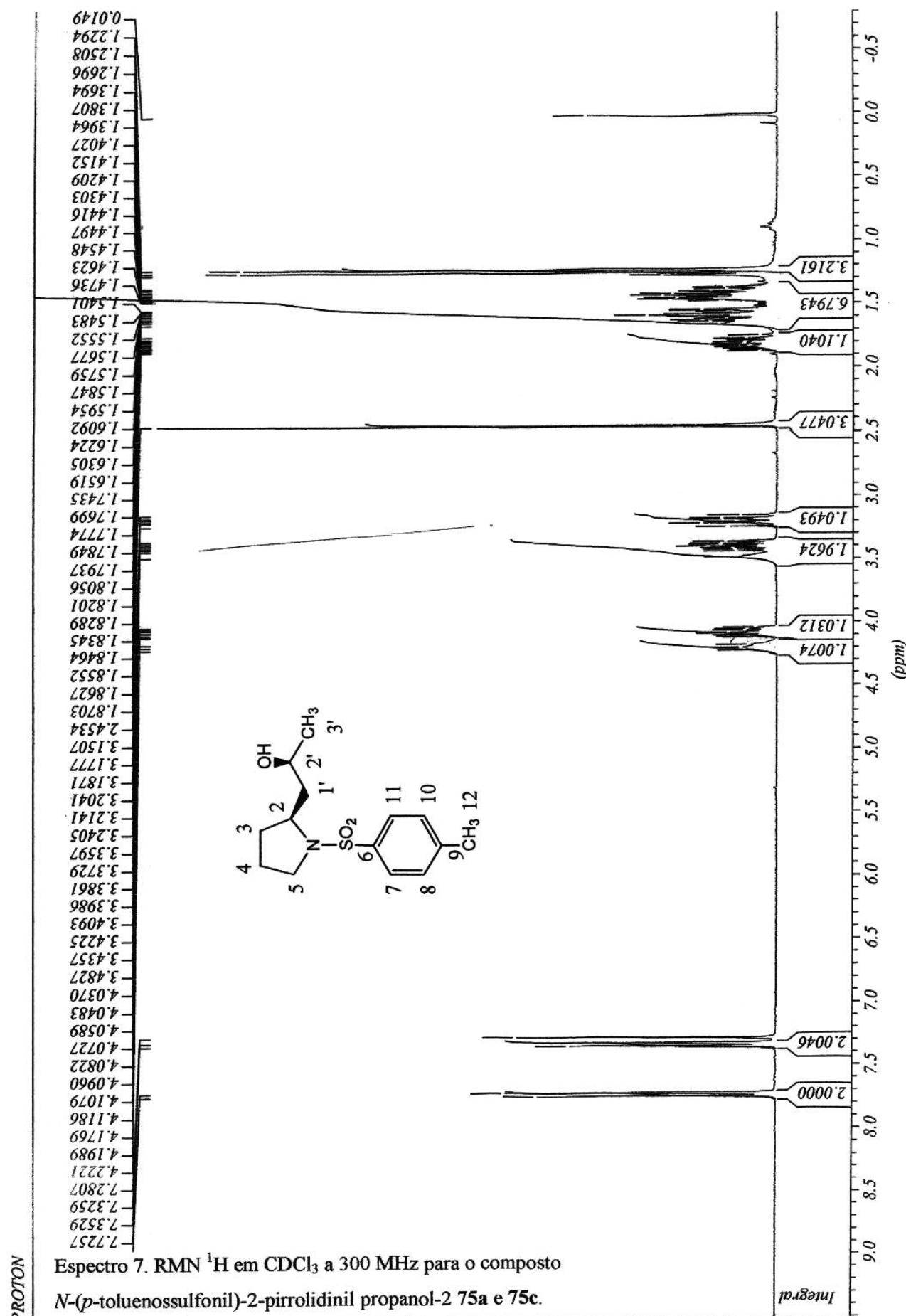


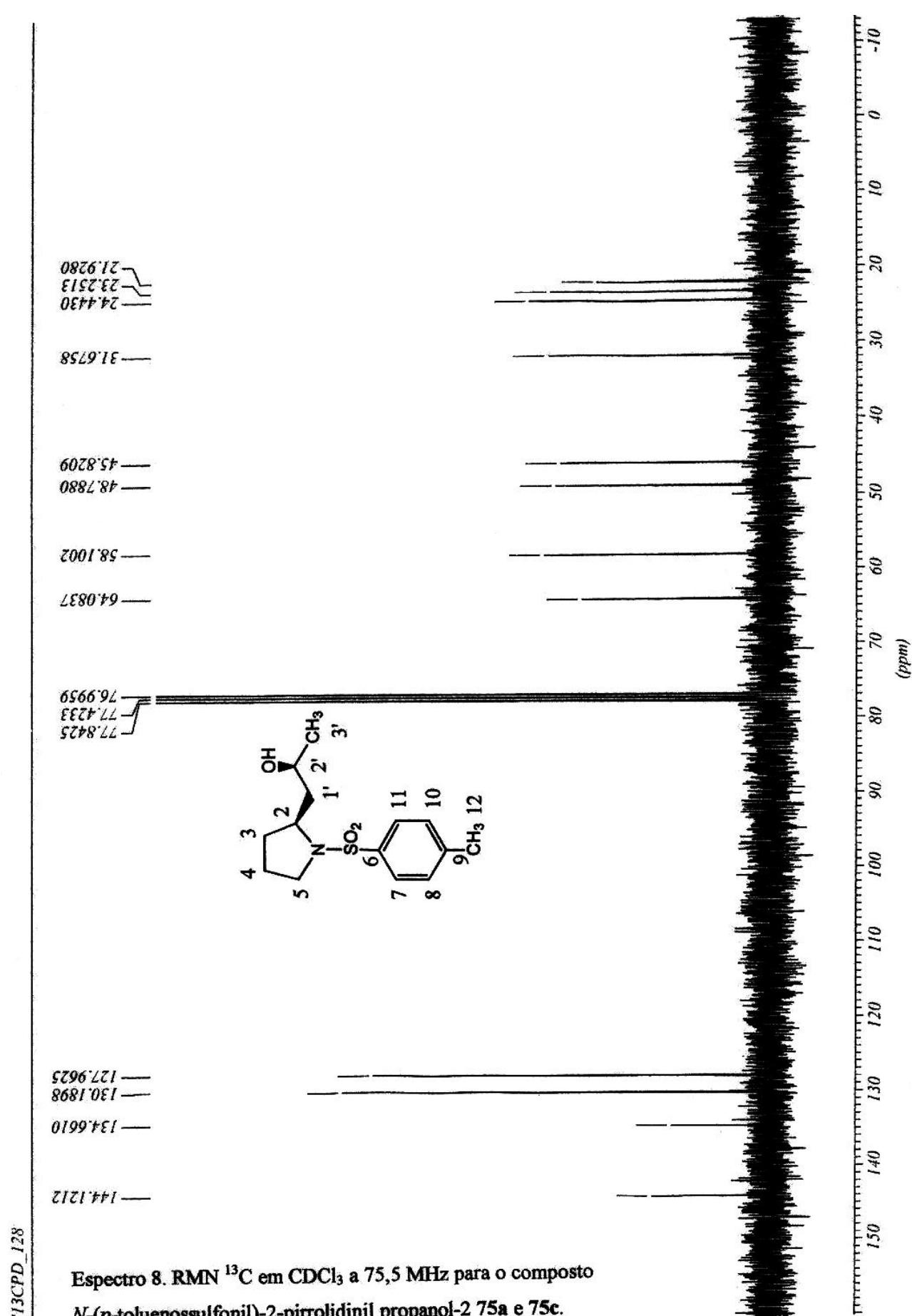


Espectro 5. RMN ^{13}C em CDCl_3 a 75,5 MHz para o composto *N*-(*p*-toluenossulfonil)-2-pirrolidinil propanol-2 **75b** e **75d**.

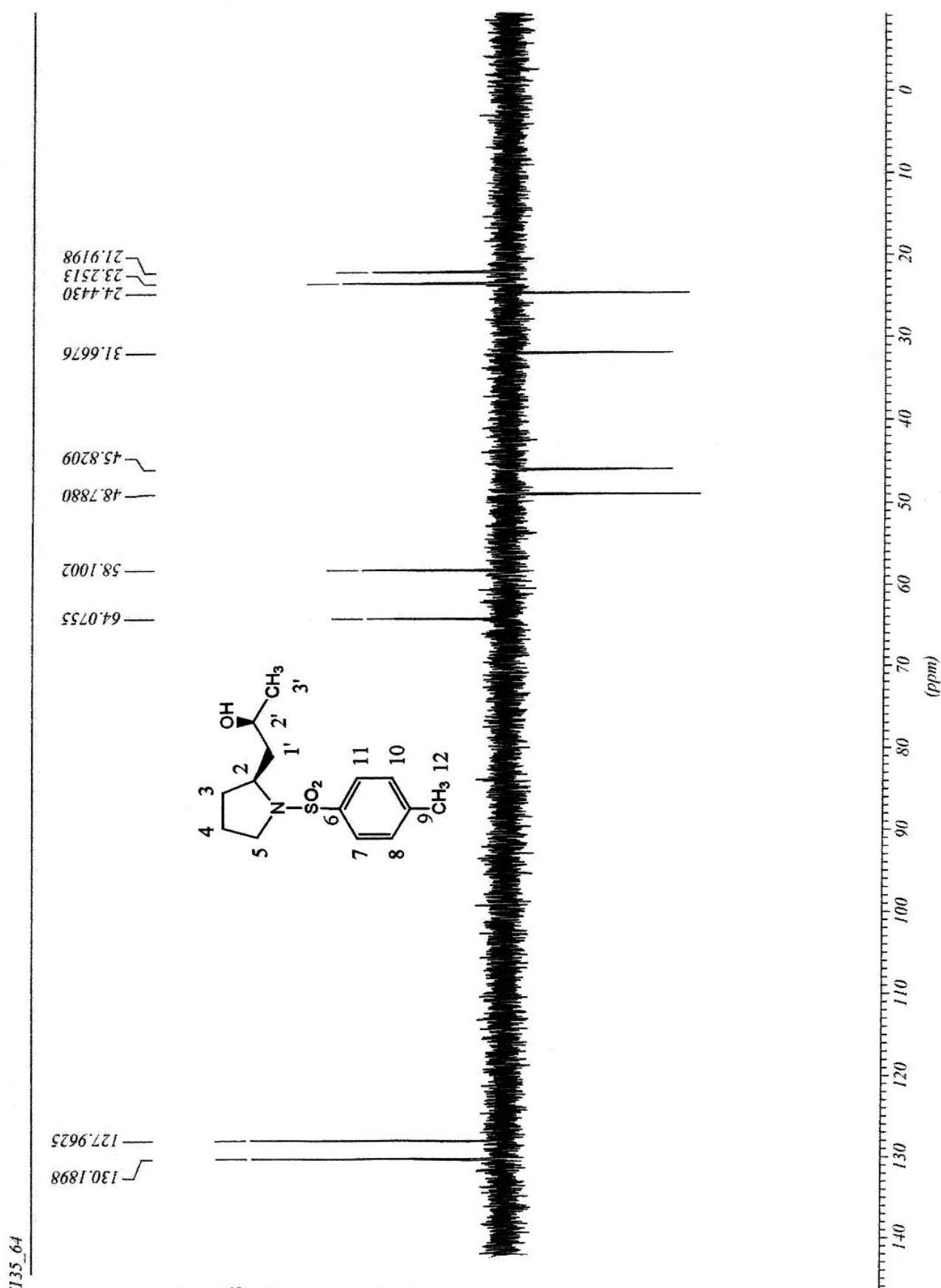


Espectro 6. RMN ^{13}C (DEPT) em CDCl_3 a 75,5 MHz para o composto N -(*p*-toluenossulfônico)-2-pirrolidinil propanol-2 **75b** e **75d**.

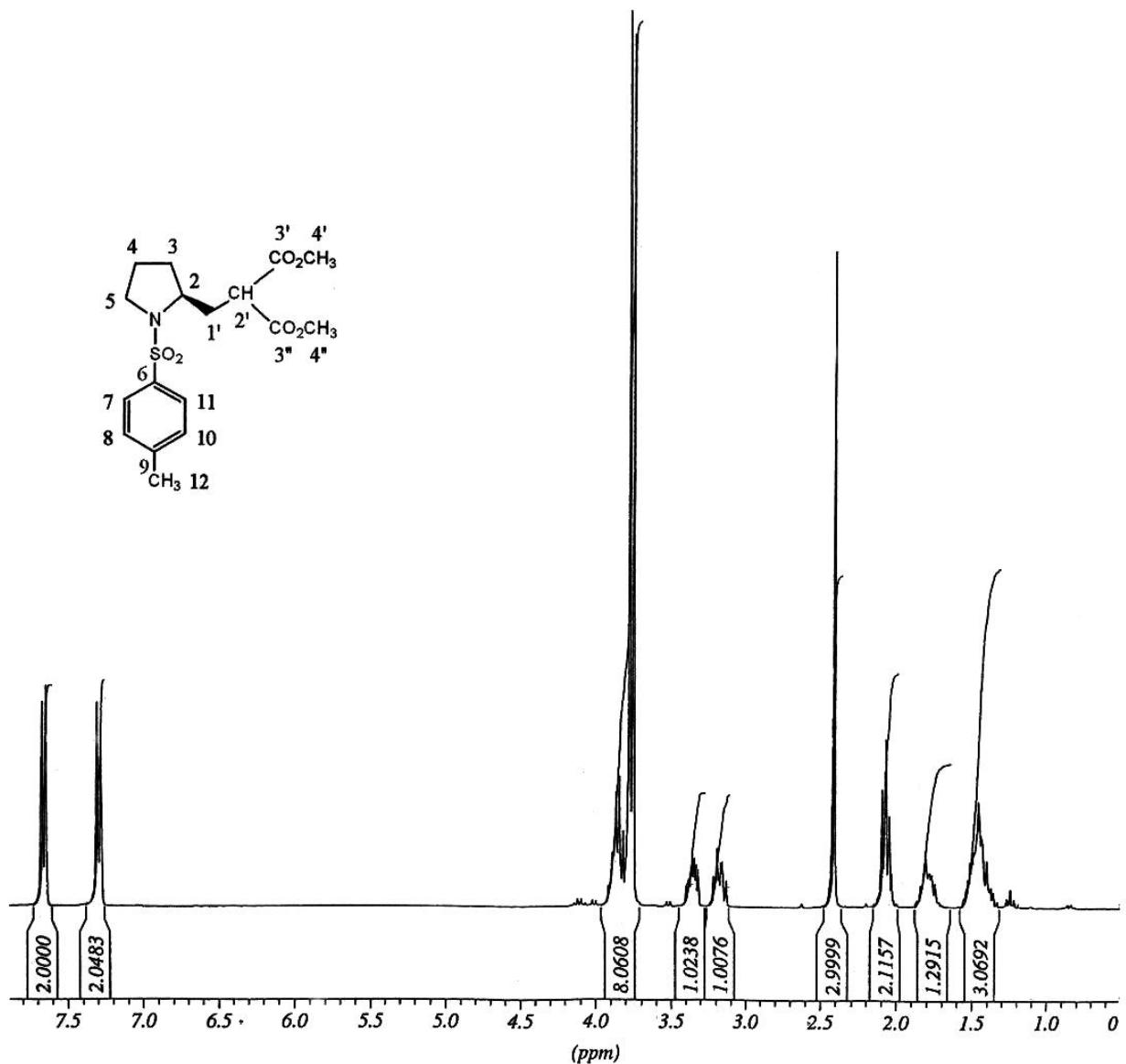




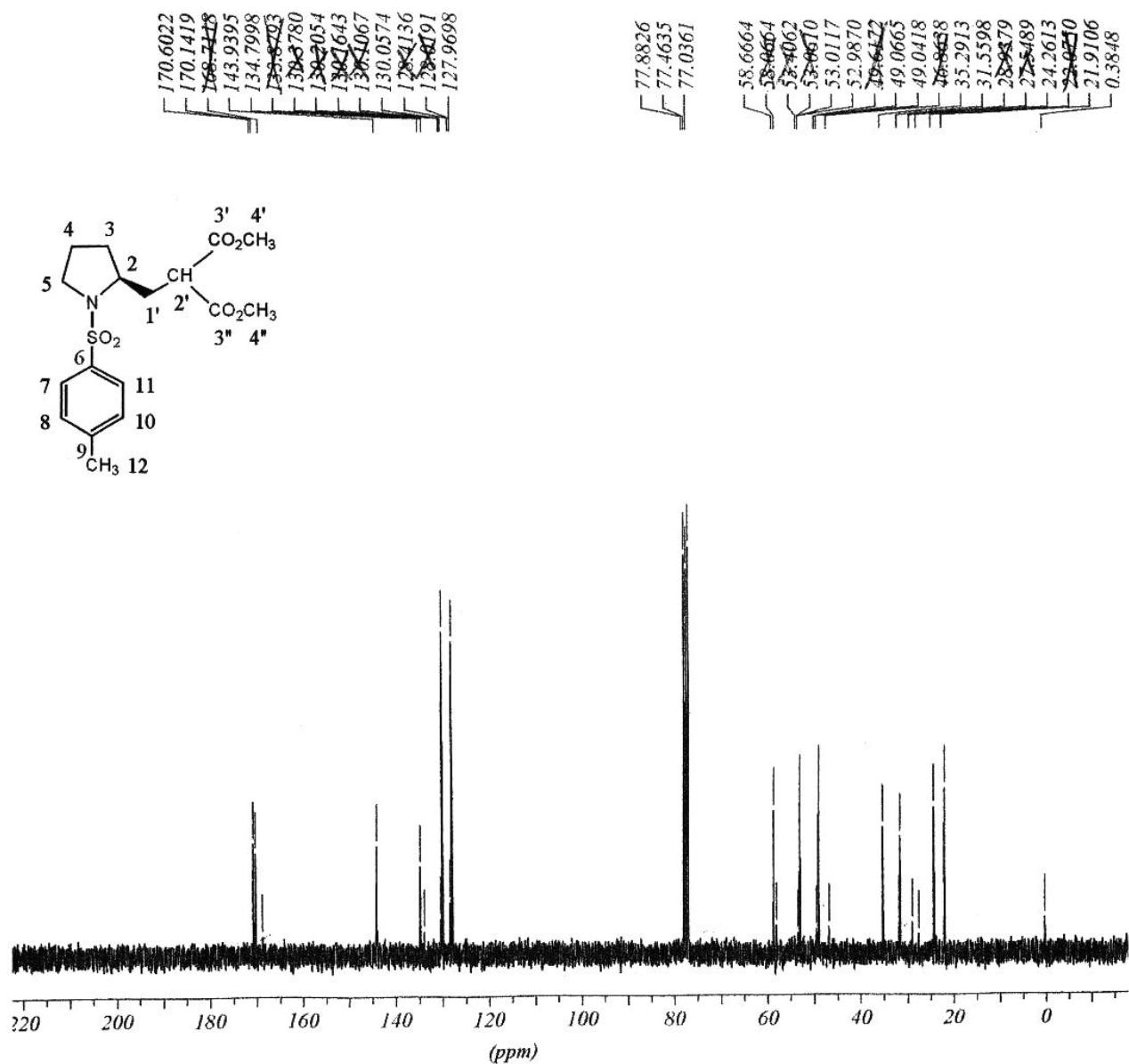
Espectro 8. RMN ¹³C em CDCl₃ a 75,5 MHz para o composto
N-(*p*-toluenossulfônil)-2-pirrolidinil propanol-2 75a e 75c.



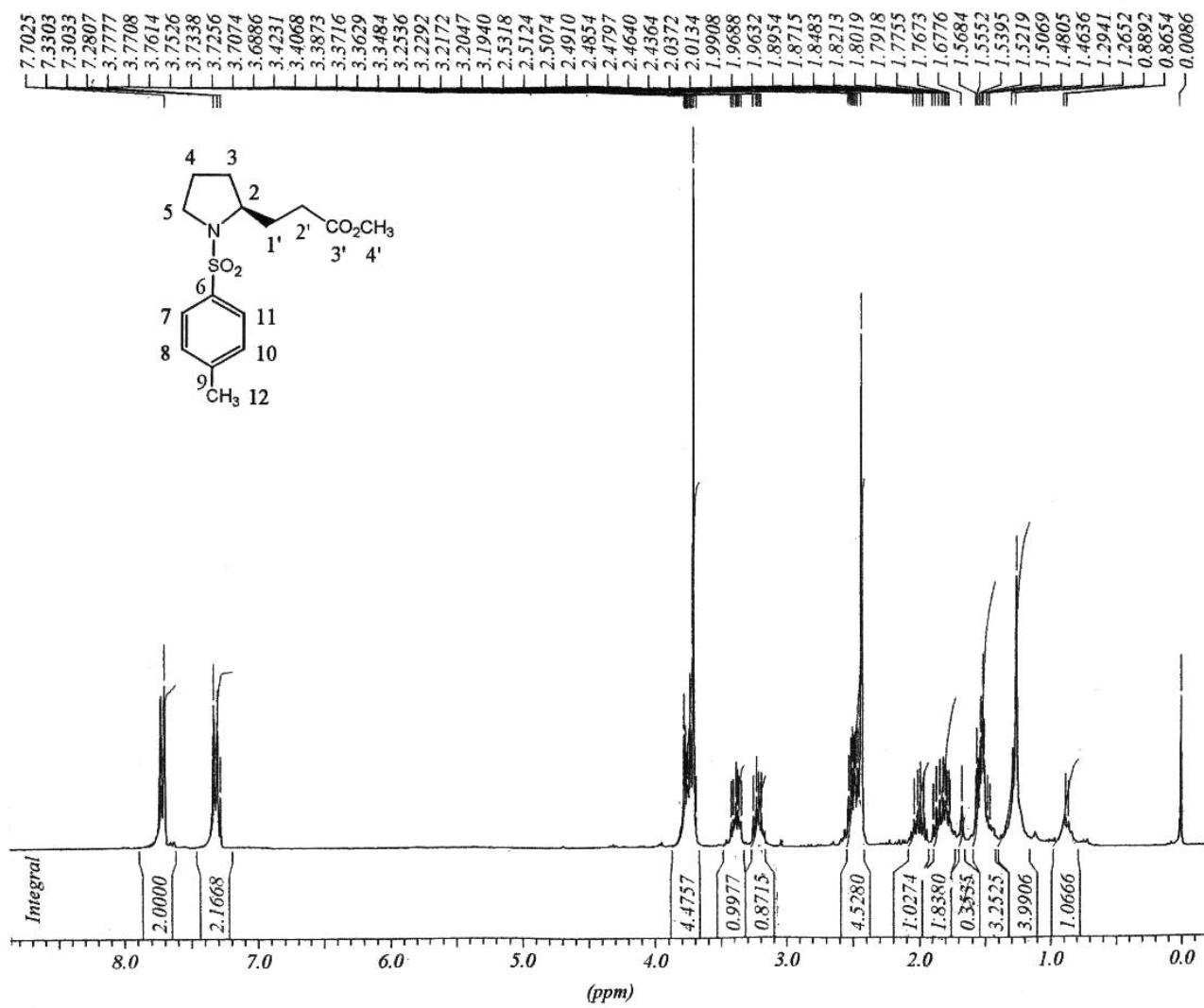
Espectro 9. RMN ^{13}C (DEPT) em CDCl_3 a 75,5 MHz para o composto *N*-(*p*-toluenossulfônico)-2-pirrolidinil propanol-2 75a e 75c.

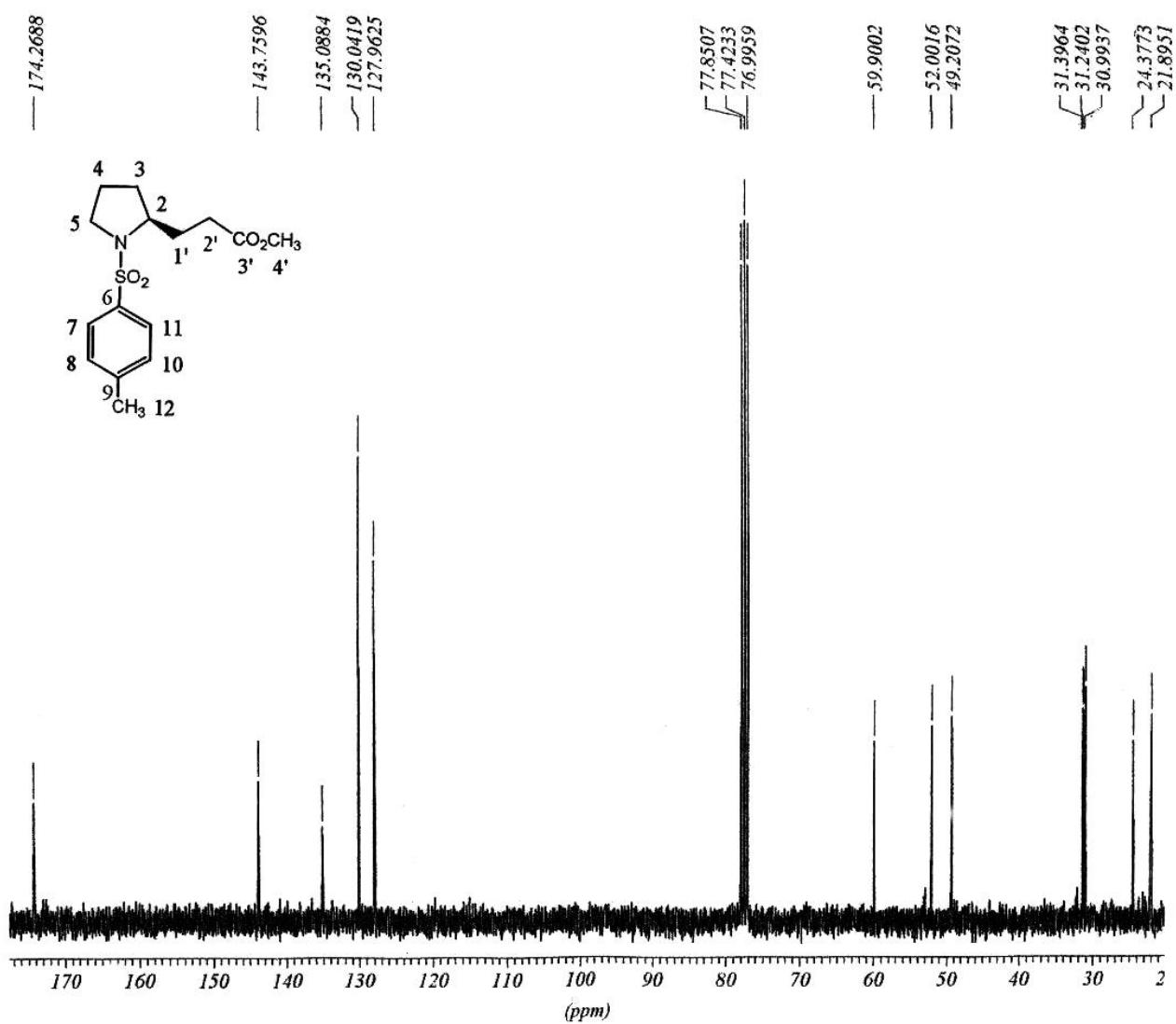


Espectro 10. RMN ^1H em CDCl_3 a 300 MHz para o composto $(-)(S)$ -*N*-(*p*-toluenossulfonil)-2-pirrolidinil metil malonato de dimetila **108**.

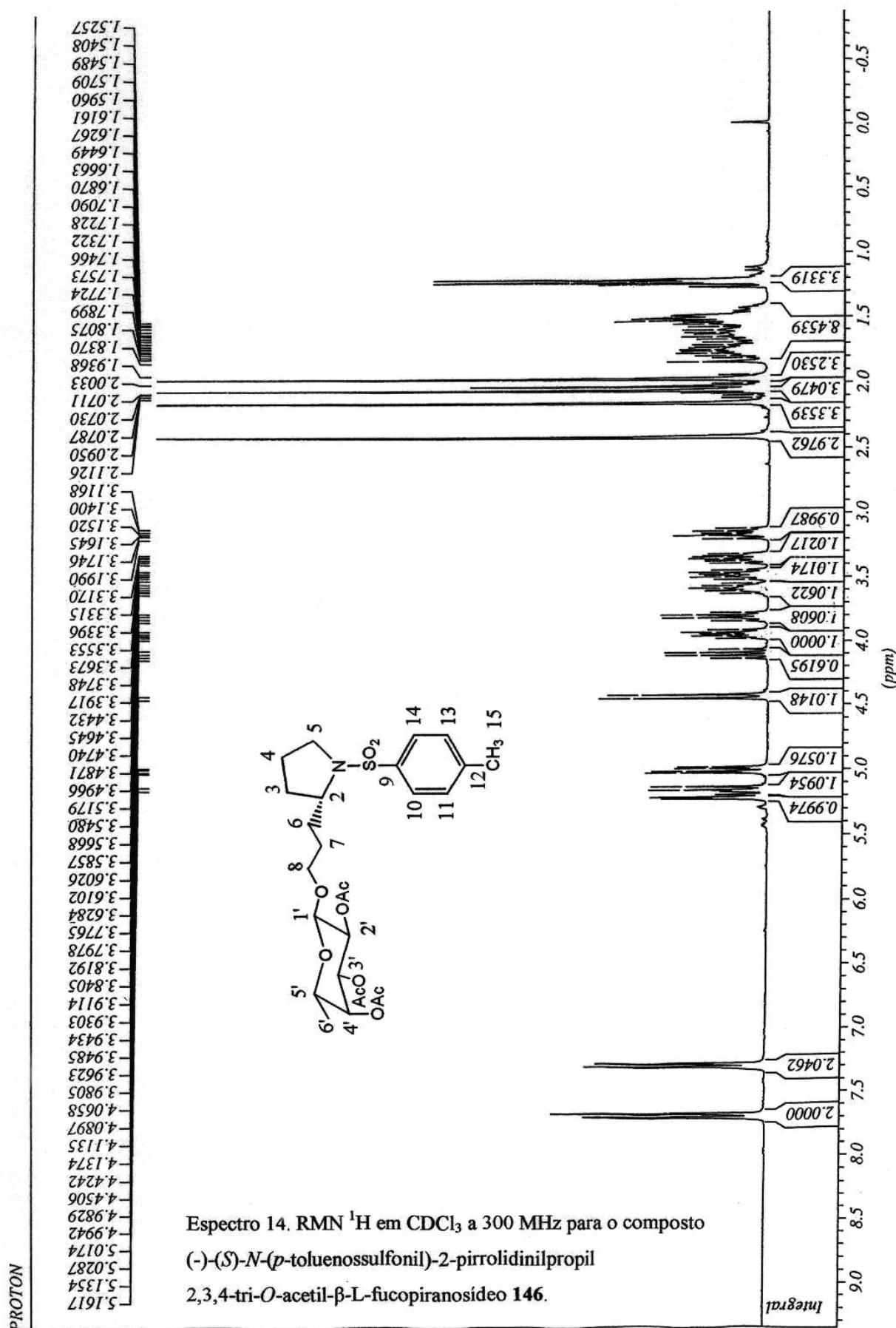


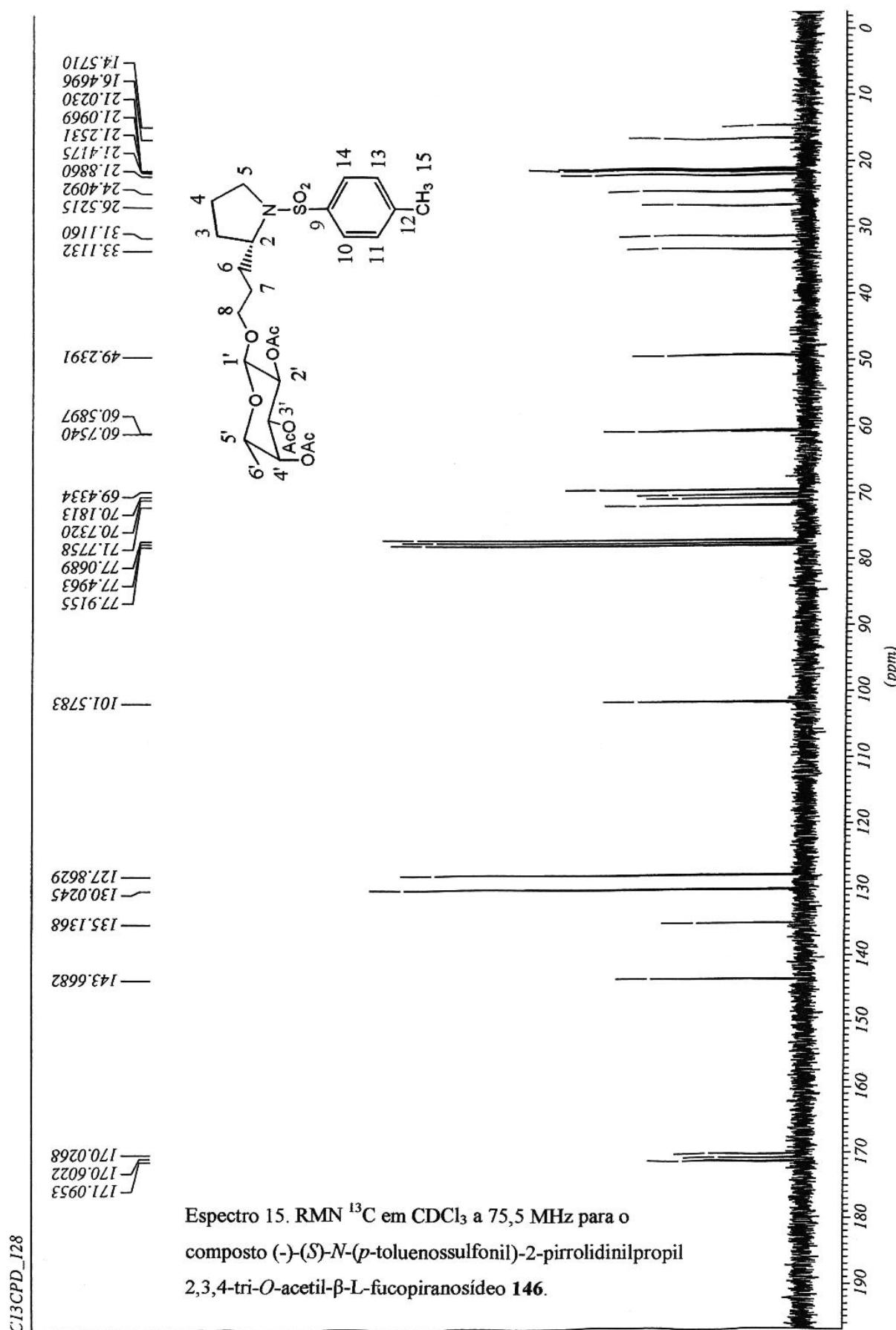
Espectro 11. RMN ^{13}C em CDCl_3 a 75,5 MHz para o composto $(-)(S)$ -*N*-(*p*-toluenossulfonil)-2-pirrolidinil metil malonato de dimetila **108**.

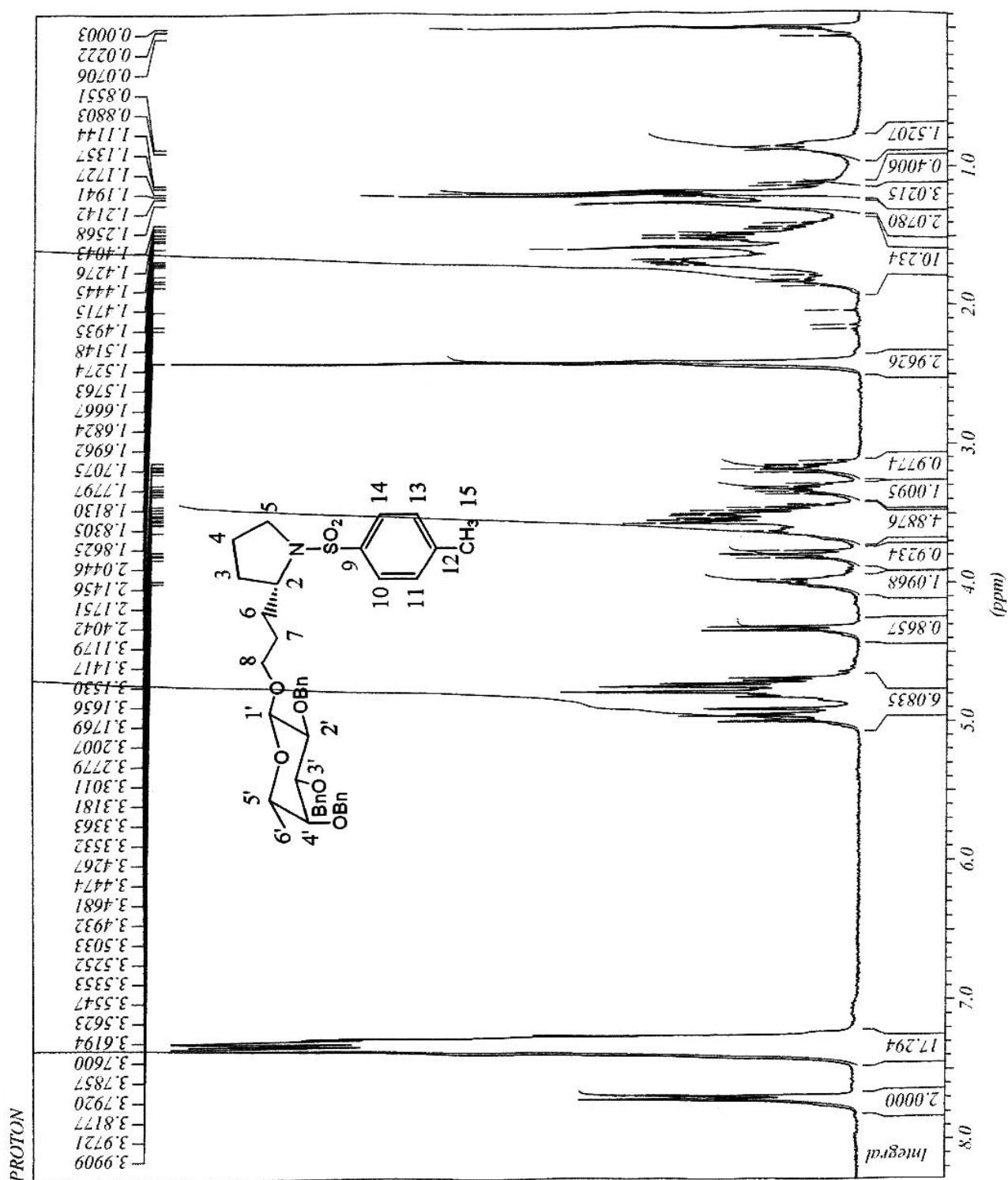




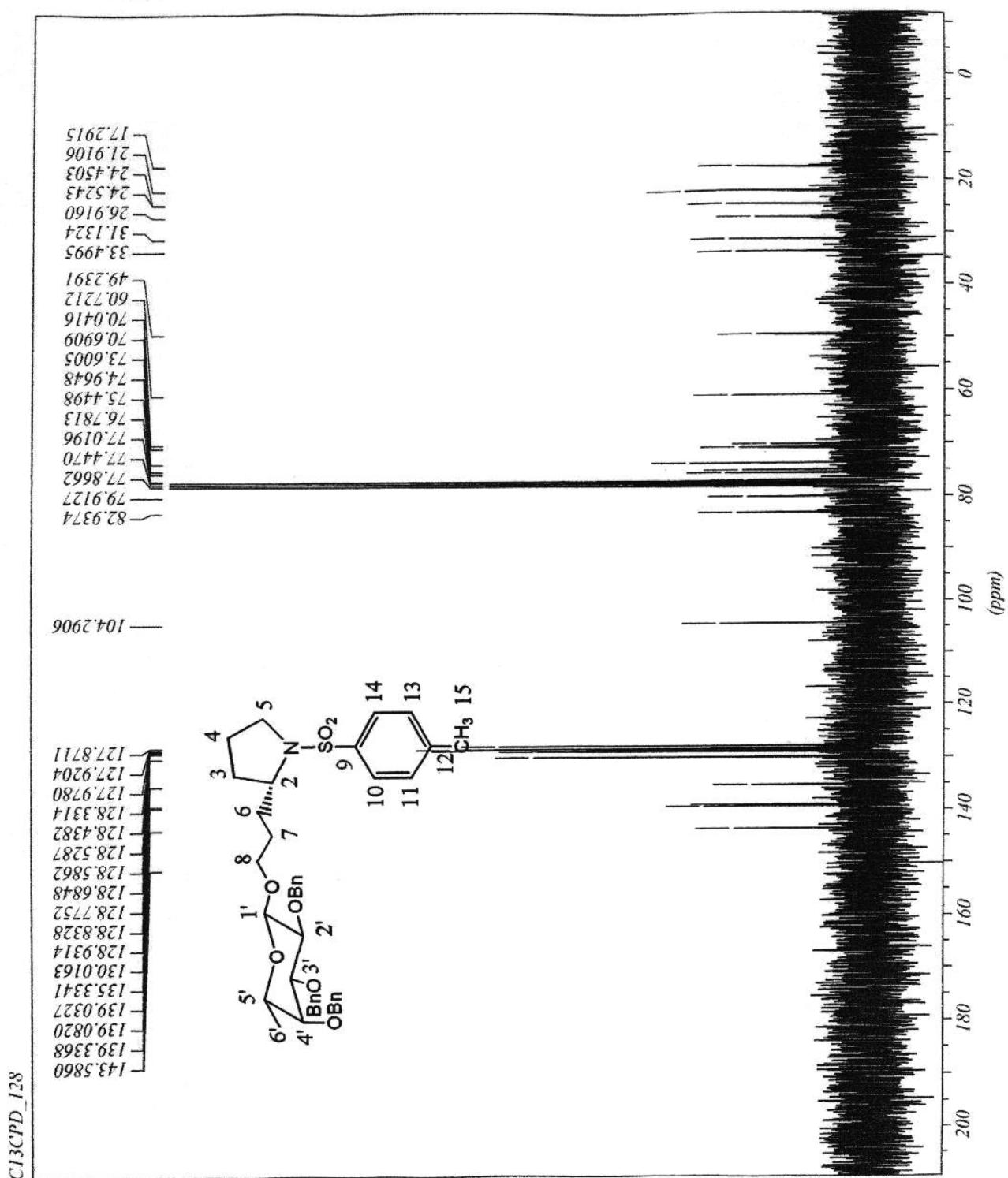
Espectro 13. RMN ^{13}C em CDCl_3 a 75,5 MHz para o composto $(-)(S)$ -*N*-(*p*-toluenossulfonil)-2-pirrolidinil propionato de metila **109**.



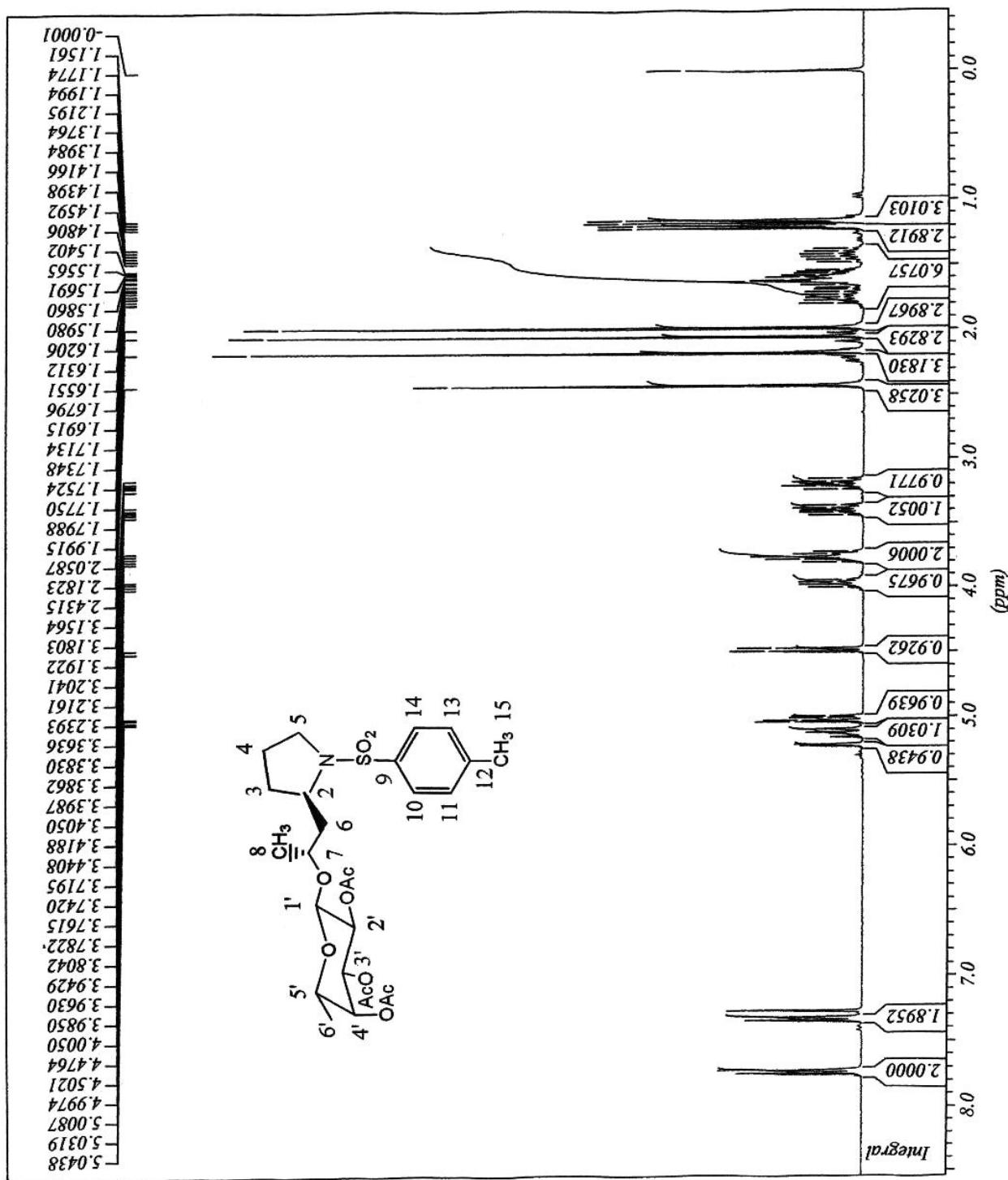




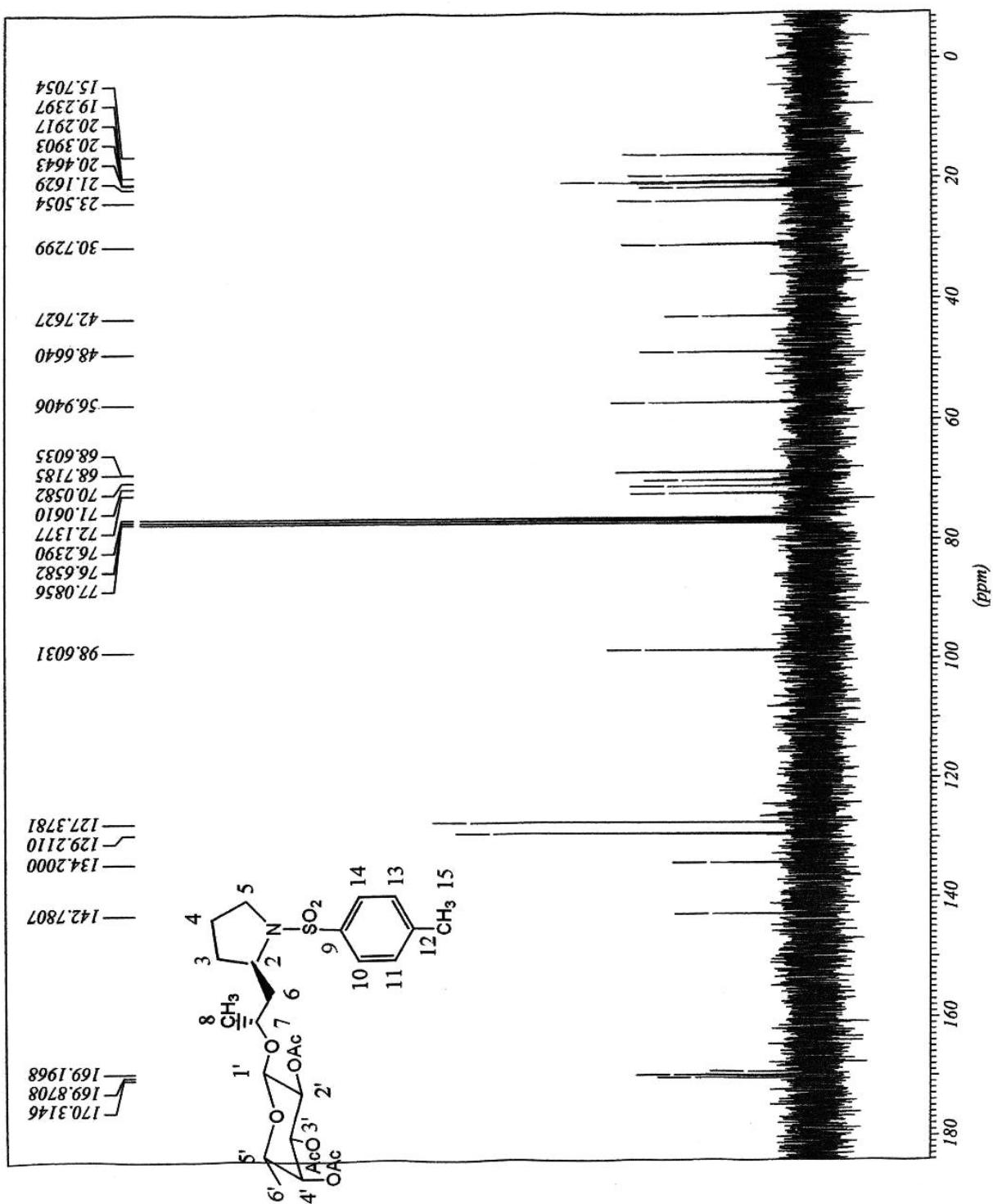
Espectro 16. RMN ^1H em CDCl_3 a 300 MHz para o composto $(-)(S)$ -*N*-(*p*-toluenossulfônico)-2-pirrolidinilpropil 2,3,4-tri-*O*-benzil- β -L-fucopiranósideo **147**.



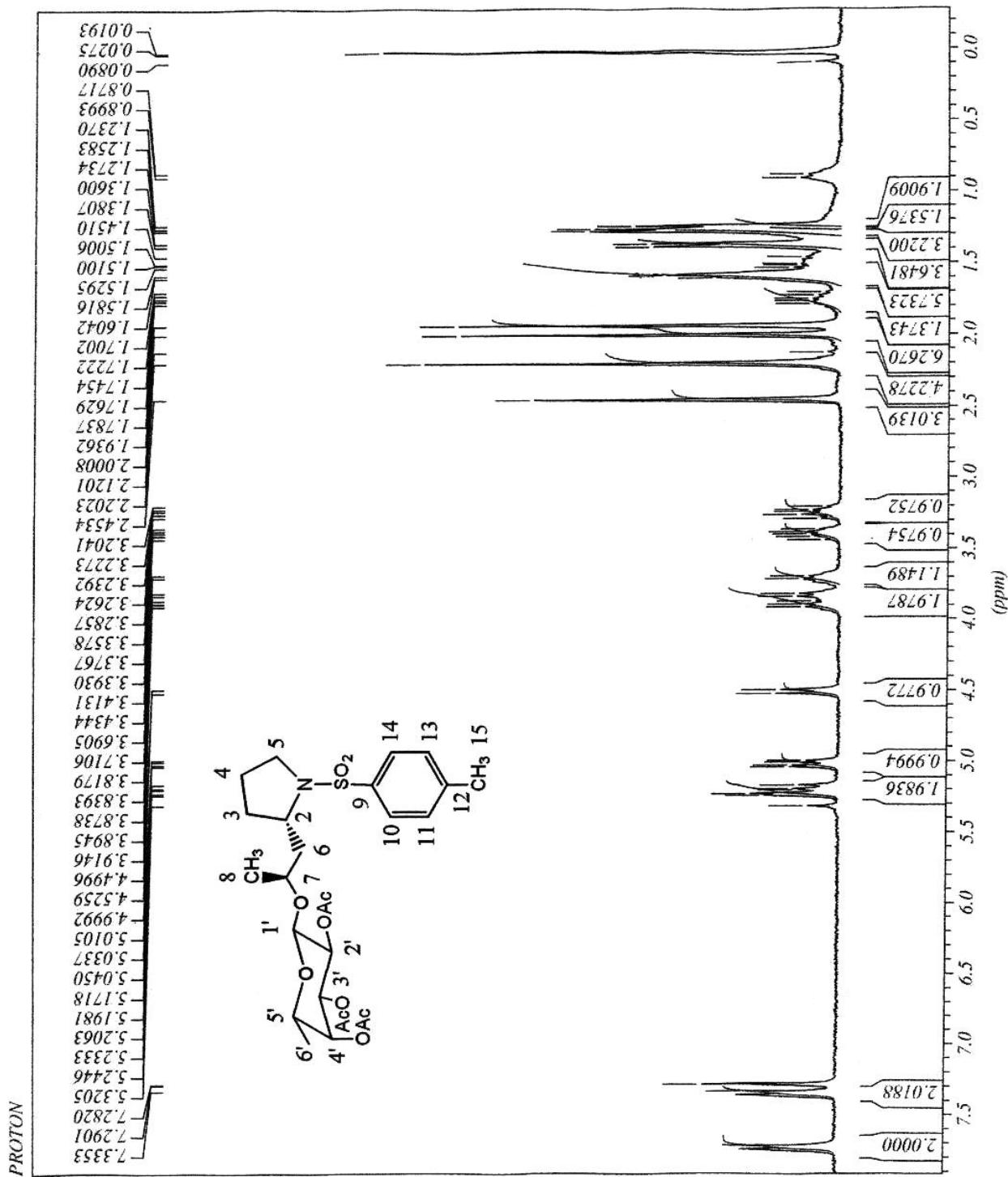
Espectro 17. RMN ^{13}C em CDCl_3 a 75,5 MHz para o composto $(-)(S)$ - N -(*p*-toluenossulfonil)-2-pirrolidinilpropil 2,3,4-tri-*O*-benzil- β -L-fucopiranósideo **147**.



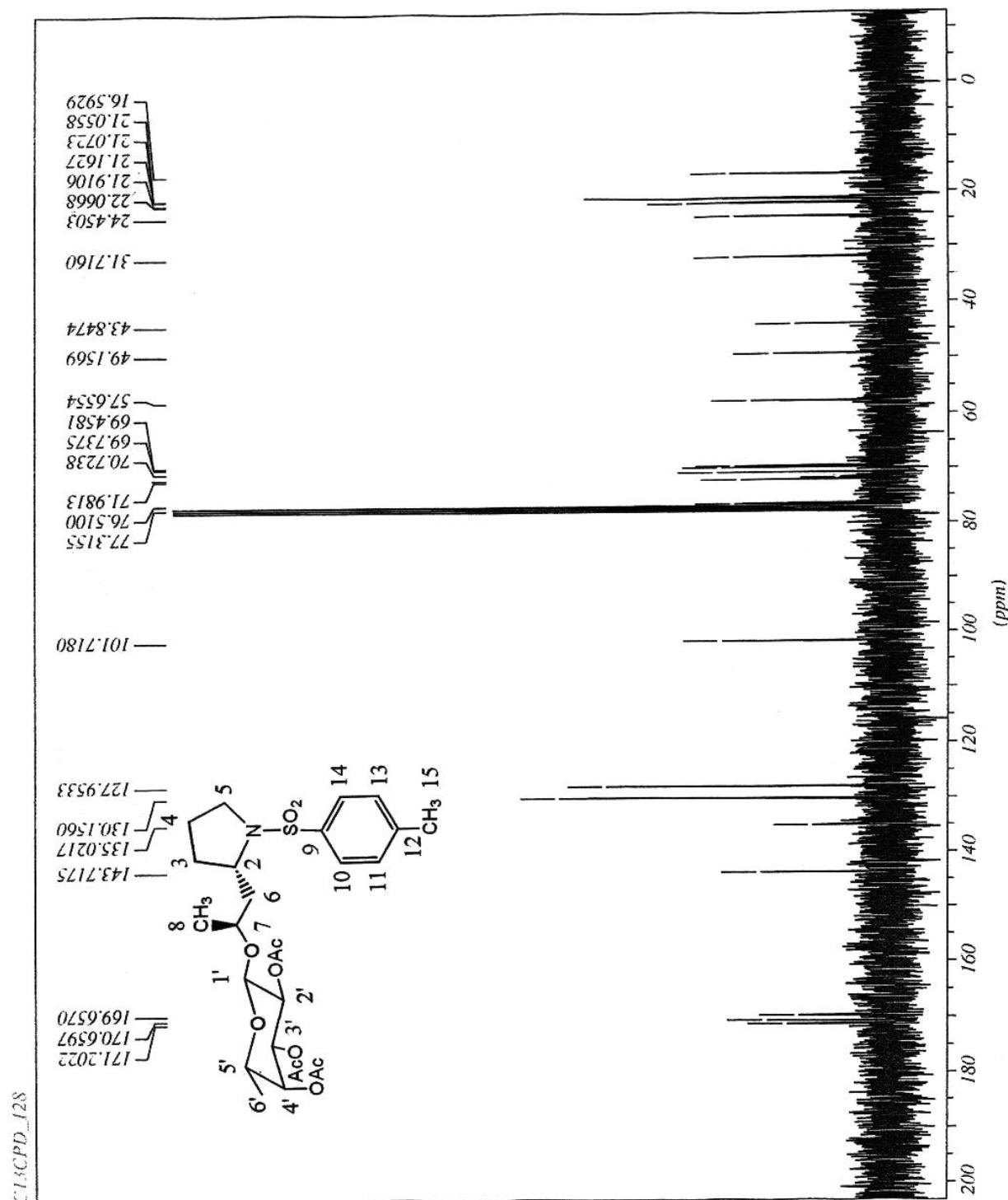
Espectro 18. RMN ^1H em CDCl_3 a 300 MHz para o composto (+)-(2*R*,7*S*)-1-metil-2-*N*-(*p*-toluenossulfônico)-2-pirrolidinil etil 2,3,4-tri-*O*-acetil- β -L-fucopiranósideo **148b**.



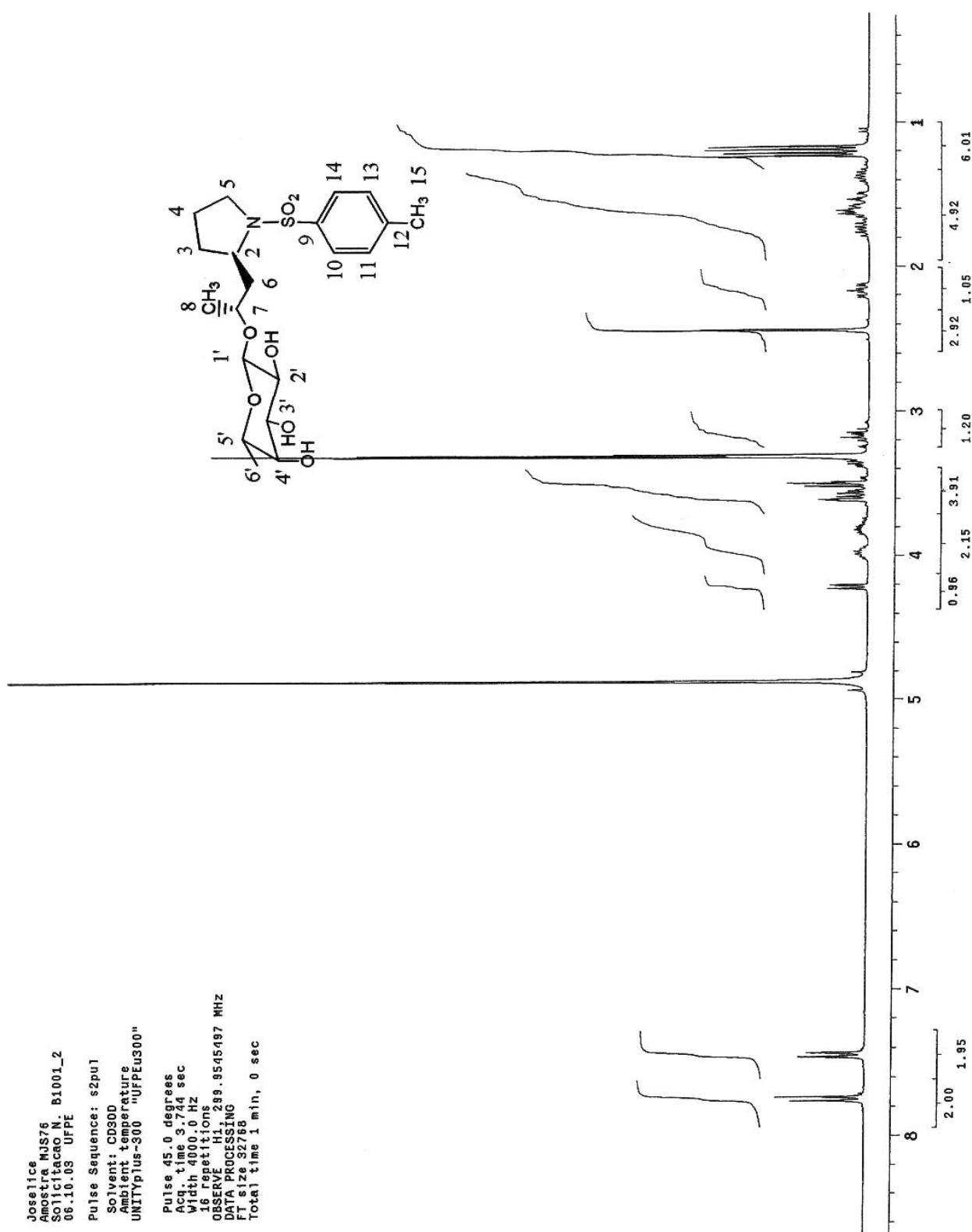
Espectro 19. RMN ^{13}C em CDCl_3 a 75,5 MHz para o composto (+)-(2*R*,7*S*)-1-metil-2-*N*-(*p*-toluenossulfônico)-2-pirrolidinil etil 2,3,4-tri-*O*-acetil- β -L-fucopiranósideo **148b**.



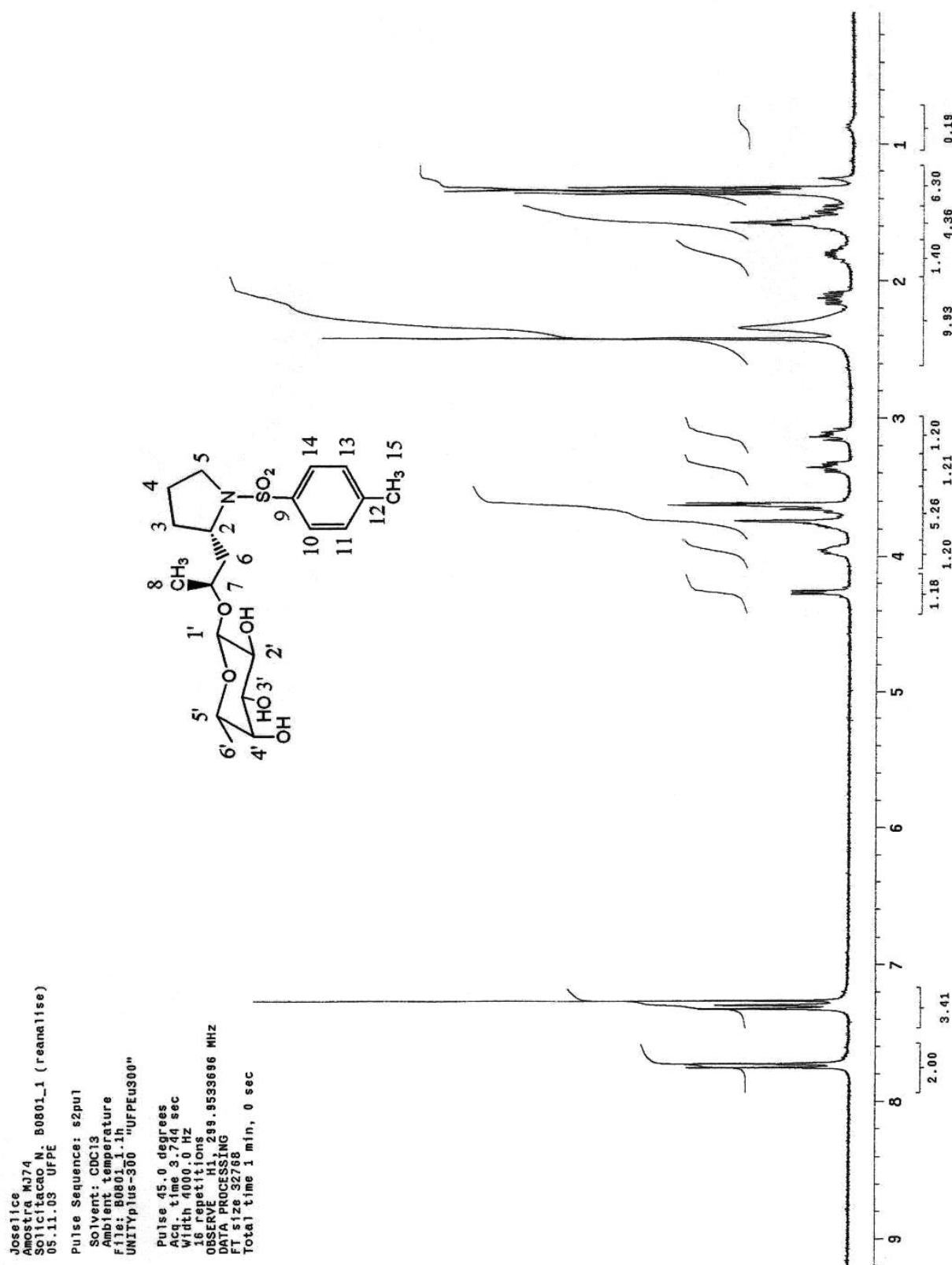
Espectro 20. RMN ^1H em CDCl_3 a 300 MHz para o composto $(-)(2S,7R)$ -1-metil-2-*N*-(*p*-toluenossulfônico)-2-pirrolidinil etil 2,3,4-tri-*O*-acetil- β -L-fucopiranósideo **148d**.



Espectro 21. RMN ^{13}C em CDCl_3 a 75,5 MHz para o composto $(-)(2S,7R)$ -1-metil-2-*N*-(*p*-toluenossulfônico)-2-pirrolidinil etil 2,3,4-tri-*O*-acetil- β -L-fucopiranosídeo **148d**.



Espectro 22. RMN 1 H em CD₃OD a 300 MHz para o composto (+)-(2R,7S)-1-metil-2-N-(p-toluenossulfônico)-2-pirrolidinil etil β -L-fucopiranosoídeo **74b**.



Espectro 23. RMN ^1H em CDCl_3 a 300MHz para o composto $(-)-(2S,7R)$ -1-metil-2-*N*-(*p*-toluenossulfônico)-2-pirrolidinil etil β -L-fucopiranósideo **74d**.