



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
INSTITUTO DE QUÍMICA**

JOÃO PAULO DA SILVA SCARAMAL

**SÍNTESE DIVERGENTE DE HETEROCICLOS UTILIZANDO DERIVADOS DA
PROLINA COMO BLOCOS DE CONSTRUÇÃO**

CAMPINAS

2016

JOÃO PAULO DA SILVA SCARAMAL

**SÍNTESE DIVERGENTE DE HETEROCICLOS UTILIZANDO DERIVADOS DA
PROLINA COMO BLOCOS DE CONSTRUÇÃO**

**Tese de Doutorado apresentada ao Instituto de
Química da Universidade Estadual de Campinas
como parte dos requisitos exigidos para a
obtenção do título de Doutor em Ciências**

Orientador: Prof. Dr. Fernando Antonio Santos Coelho

**ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA TESE DEFENDIDA PELO
ALUNO JOÃO PAULO DA SILVA SCARAMAL, E ORIENTADA PELO PROF. DR
FERNANDO ANTONIO SANTOS COELHO**

CAMPINAS

2016

Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s): CNPq, 152992/2011-1

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca do Instituto de Química
Simone Lucas Gonçalves de Oliveira - CRB 8/8144

Scaramal, João Paulo da Silva, 1986-
Sc71s Síntese divergente de heterociclos utilizando derivados da prolina como blocos de construção / João Paulo da Silva Scaramal. – Campinas, SP : [s.n.], 2016.

Orientador: Fernando Antonio Santos Coelho.
Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química.

1. Pirrolizidina. 2. Indolizidina. 3. Morita-Baylis-Hillman. 4. Síntese divergente. I. Coelho, Fernando Antonio Santos. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Divergent synthesis of heterocycles using proline derivatives as building blocks

Palavras-chave em inglês:

Pyrrolizidine

Indolizidine

Morita-Baylis-Hillman

Divergent synthesis

Área de concentração: Química Orgânica

Titulação: Doutor em Ciências

Banca examinadora:

Fernando Antonio Santos Coelho [Orientador]

Paulo Marcos Donate

Alcindo Aparecido dos Santos

Simon Bernhard Cämmerer

Igor Dias Jurberg

Data de defesa: 27-01-2016

Programa de Pós-Graduação: Química

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Fernando Antonio Santos Coelho (Orientador)

Prof. Dr. Alcindo Aparecido dos Santos (IQ-USP)

Prof. Dr. Paulo Marcos Donate (FFCLRP-USP)

Prof. Dr. Simon Bernhard Cämmerer (IQ-UNICAMP)

Prof. Dr. Igor Dias Jurberg (IQ-UNICAMP)

A Ata da defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no processo de vida acadêmica do(a) aluno(a).

Este exemplar corresponde à redação final da Tese de Doutorado defendida pelo aluno **JOÃO PAULO DA SILVA SCARAMAL**, aprovada pela Comissão Julgadora em 27 de janeiro de 2016.

Dedico esta tese aos meus pais, João Luiz Scaramal e Jane da Silva Scaramal, e aos meus irmãos João Luiz Scaramal Junior e João Marcos da Silva Scaramal pela ajuda nos momentos mais difíceis, por sempre estarem ao meu lado nessa ardente caminhada e pelos grandes momentos de alegria e felicidades que passamos juntos.

AGRADECIMENTOS

- Ao Prof. Dr. Fernando Coelho, pela oportunidade de orientação, paciência e ensinamentos, além da confiança e amizade em vários momentos de alegria que compartilhamos.
- A UNICAMP, pela infraestrutura disponibilizada;
- Ao CNPq, pela bolsa concedida;
- A FAPESP, pelo financiamento do projeto;
- A CAPES pela bolsa concedida no Programa de Doutorado Sanduíche no Exterior (PDSE).
- Ao Prof. Dr. Varinder Kumar Aggarwal pela oportunidade de orientação no estágio em Bristol – Reino Unido.
- A Universidade de Bristol – Reino Unido, pela infraestrutura disponibilizada para realização do estágio no exterior.
- Aos amigos e colegas do laboratório da Universidade de Bristol – Reino Unido.
- Ao amigo Kristerson (Padin Krist) pelos conselhos e orientação no início do projeto e pela grande amizade.
- Aos amigos e colegas do laboratório da UNICAMP, Natália, Laiane, Luiz Gustavo, Lucimara, Daniara, Zé Thiago, Marília, Hamid, Juliana, Bruno Vilachã, Manoel, Bruno Teodoro, Gudotti, Érica, Hugo, Ralf, Rosi, Natan, André Capretz, Rodrigo, Lucas Zeoli, Lais, Nilton, e a todos os demais que passaram pelo laboratório, por todos os bons momentos que passamos juntos.
- Em especial aos amigos do PR de longa data que me receberam de braços abertos na VIP, Nicolas e Eduardo, e aos amigos Gabriel, Manu, Xanxere, P2, Danilo e Celio por tantos momentos de felicidade.
- Aos amigos Edson e Carol e aos funcionários do Instituto de Química;

RESUMO

α -Glicosidases são enzimas responsáveis pela hidrólise das ligações glicosídicas entre dois ou mais carboidratos em oligossacarídeos ou glicoconjugados, liberando as unidades monossacarídicas de carboidratos, as quais são absorvidas e utilizadas pelo organismo como nutrientes. Alcalóides poli-hidroxilados como pirrolizidinas e indolizidinas, naturais e sintéticos, que apresentam atividades inibidoras de glicosidase e tem sido alvo de intensos esforços de pesquisa nos últimos anos. Esses inibidores não só são úteis como potenciais fármacos para o tratamento de infecções virais, câncer, doenças auto-imunes, diabetes e outras desordens metabólicas, mas também podem fornecer informações sobre o processo de formação e clivagem de ligações glicosídicas. No primeiro capítulo do nosso trabalho descrevemos a síntese total de pirrolizidinonas e pirrolizidinas poli-funcionalizadas usando produtos de Morita – Baylis – Hillman (MBH) como substratos. A pirrolizidinona foi sintetizada em 3 etapas com um rendimento global de 37%, e a pirrolizidina em 4 etapas com um rendimento global de 24%. No segundo capítulo descrevemos os estudos realizados com diferentes substituintes na posição C4 do anel de cinco membros do prolinal. O estudo mostrou que esses substituintes tem um forte impacto sobre as conformações do anel da prolina, afetando diretamente a diastereosseletividade da reação de MBH. Finalmente, no terceiro capítulo descrevemos o desenvolvimento de uma metodologia para produção de um intermediário chave para a síntese de outra classe de heterociclos. Descrevemos a síntese de uma indolizidina poli-hidroxilada em 6 etapas a partir do prolinal, com rendimento global de 8%. Descrevemos também no terceiro capítulo exemplos de uma ciclização proibida pelas regras de Baldwin, do tipo 5-*endo-trig*. Até onde vai o nosso conhecimento, não existe muitos precedentes desse tipo de ciclização descritos na literatura.

ABSTRACT

α -Glycosidases are enzymes responsible for the hydrolysis of glycosidic linkages between two or more carbohydrates into oligosaccharides or glycoconjugates, releasing the monosaccharide units of carbohydrates, which are absorbed and utilized by the body as nutrients. Polyhydroxylated alkaloids such as pyrrolizidines and indolizidines, natural and synthetic, which have glucosidase inhibitory activity has been the subject of intense research efforts in recent years. These inhibitors are useful not only as potential drugs for the treatment of viral infections, cancer, autoimmune diseases, diabetes and other metabolic disorders, but can also provide information about the formation and cleavage of glycosidic bonds. In the first chapter we describe the total synthesis of pyrrolizidinones and pyrrolizidine poly-functionalized using Morita - Baylis – Hillman products (MBH) as substrates. The pyrrolizidinone was synthesized in three steps with an overall yield of 37%, and pyrrolizidine in 4 steps with an overall yield of 24%. In the second chapter we describe studies carried out with different substituents at the C4 position of the five membered ring of the prolinal. The study showed that these substituents have a dramatic impact on the conformations of the proline ring, directly affecting the diastereoselectivity of the MBH reaction. Finally, in the third chapter we describe the development of a method for producing a key intermediate for the synthesis of different heterocycles. We describe the synthesis of a polyhydroxy indolizidine in 6 steps from prolinal, with an overall yield of 8%. We also describe in the third chapter examples of a cyclization which is prohibited by Baldwin rules (5-*endo*-trig type). As far as our knowledge goes, there are not many precedents of this type of cyclization described in the literature.

LISTA DE FIGURAS

Figura 01: Configurações das ligações α ou β -glicosídicas.....	16
Figura 02: Mecanismo de clivagem da ligação glicosídica.....	18
Figura 03: Estrutura do estado de transição da hidrólise da ligação glicosídica na forma de íon oxocarbênico.....	19
Figura 04: Alguns exemplos de alcaloides biologicamente ativos.....	21
Figura 05: Iminoaçúcares naturais inibidores de glicosidade.....	23
Figura 06: Adutos de MBH utilizados como blocos de construção para a síntese de produtos naturais e intermediários avançados.....	29
Figura 07: Face preferencial de ataque na reação de MBH com o aldeído 32	35
Figura 08: Pirrolizidinonas e pirrolizidinas recentemente sintetizadas em nosso laboratório.....	36
Figura 09: Análise retrossintética para preparação de pirrolizidinas.....	37
Figura 10: Reação de MBH do aldeído 33 para formar o aduto 38	40
Figura 11: Espectro de NOE [600 MHz, D ₂ O] da pirrolizidina 36 , irradiação em 4.03 ppm, H-7a.....	44
Figura 12: Espectro de NOE [600 MHz, D ₂ O] da pirrolizidina 36 , irradiação em 4.27 ppm, H-2.....	45
Figura 13: Espectro de NOE [600 MHz, D ₂ O] da pirrolizidina 36 , irradiação em 4.31 ppm, H-1.....	45
Figura 14: Espectro de NOE [600 MHz, D ₂ O] da pirrolizidina 36 , irradiação em 4.56 ppm, H-6.....	45
Figura 15: Aldeídos que serão utilizados no estudo da influência do substituinte na diastereosseletividade das reações de MBH.....	49
Figura 16: Cromatograma da reação de MBH com o aldeído <i>L</i> -Prolinal 51	50
Figura 17: Trajetórias possíveis para o ataque nucleofílico ao aldeído.....	51
Figura 18: Possíveis confôrmeros e trajetórias para o aldeído 33 na reação de MBH.....	37
Figura 19: Cromatograma da reação de MBH com o aldeído 52	53
Figura 20: Cromatograma da reação de MBH com o aldeído 4-metoxi- <i>cis</i> -prolinal 45	55
Figura 21: Possíveis conformações dos aldeídos 4-metoxi-prolinal.....	56
Figura 22: Cromatograma da reação de MBH com o aldeído 4-fluor- <i>cis</i> -prolinal 53	58
Figura 23: Cromatograma da reação de MBH com o aldeído 4-OTBS- <i>cis</i> -prolinal 50	61
Figura 24: Conformações possíveis para os aldeídos 4-OTBS-prolinal.....	62
Figura 25: Espectro 2D-COSY da indolizidina 71	69
Figura 26: Espectro 2D-NOESY da indolizidina 71	70

Figura 27: Estrutura do aduto 77 determinada por Raios-X.....	73
Figura 28. Espectro 2D-COSY da pirrolizidina fluorada 79	75
Figura 29. Espectro de NOE [600 MHz, CD ₃ Cl] da pirrolizidina 79 , irradiação em 5,12/5,23ppm, H-6.....	76
Figura 30. Espectro de NOE [600 MHz, CD ₃ Cl] da pirrolizidina 79 , irradiação em 4,39 ppm, H-3.....	77
Figura 31. Espectro de NOE [600 MHz, CD ₃ Cl] da pirrolizidina 79 , irradiação em 3,36 ppm, H-4.....	77
Figura 32: Análise por ESI-TOF da reação após 40 min.....	79
Figura 33: Análise por ESI-TOF da reação após work-up com NaHCO ₃	79
Figura 34. Espectro de ¹ H RMN (250 MHz, DMSO-d ₆ , 90° C) do éster 37	84
Figura 35: Espectro de ¹³ C RMN (250 MHz, DMSO-d ₆ , 90 °C) do éster 37	84
Figura 36: Espectro de ¹ H RMN (250 MHz, DMSO-d ₆ , 90 °C) do <i>cis</i> -4-hidroxi-(<i>L</i>)-prolinal 33	86
Figura 37: Espectro de ¹³ C RMN (250 MHz, DMSO-d ₆ , 90 °C) do <i>cis</i> -4-hidroxi-(<i>L</i>)-prolinal 33	86
Figura 38. Espectro de ¹ H RMN (250 MHz, DMSO-d ₆ , 90 °C) do aduto de MBH 34	88
Figura 39: Espectro de ¹³ C RMN (250 MHz, DMSO-d ₆ , 90 °C) do aduto de MBH 34	88
Figura 40: Espectro de ¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ CN) da pirrolizidinona 39	90
Figura 41: Espectro de ¹³ C RMN (400 MHz, CD ₃ CN) da pirrolizidinona 35	90
Figura 42: Espectro de RMN 2D-COSY (400 MHz, CD ₃ CN) da pirrolizidinona 35	91
Figura 43: Espectro de ¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ CN) da pirrolizidinona 38	92
Figura 44: Espectro de ¹³ C RMN (250MHz, MeOD) da pirrolizidinona 38	93
Figura 45: Espectro de RMN 2D-COSY (400 MHz, CD ₃ CN) da pirrolizidinona 38	93
Figura 46: Espectro de ¹ H RMN (600 MHz, D ₂ O) da pirrolizidina poli-hidroxilada 36	95
Figura 47: Espectro de ¹³ C RMN (600 MHz, D ₂ O) da pirrolizidina poli-hidroxilada 36	95
Figura 48: Espectro de ¹ H RMN (250 MHz, DMSO-d ₆ , 90° C) do éster 39	97
Figura 49: Espectro de ¹³ C RMN (250 MHz, DMSO-d ₆ , 90 °C) do éster 39	97
Figura 50: Espectro de ¹ H RMN (250 MHz, DMSO-d ₆ , 90° C) do éster 42	98
Figura 51: Espectro de ¹³ C RMN (250 MHz, DMSO-d ₆ , 90 °C) do éster 42	99
Figura 52: Espectro de ¹ H RMN (250 MHz, DMSO-d ₆ , 90° C) do éster 40	100
Figura 53: Espectro de ¹³ C RMN (250 MHz, DMSO-d ₆ , 90 °C) do éster 40	100
Figura 54: Espectro de ¹ H RMN (250 MHz, DMSO-d ₆ , 90° C) do éster 43	102
Figura 55: Espectro de ¹³ C RMN (250 MHz, DMSO-d ₆ , 90 °C) do éster 43	103
Figura 56: Espectro de ¹ H RMN (250 MHz, DMSO-d ₆ , 90° C) do éter sililado 47	105
Figura 57: Espectro de ¹³ C RMN (250 MHz, DMSO-d ₆ , 90 °C) do éter sililado 47	105
Figura 58: Espectro de ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆ , 90 °C) do <i>L</i> -prolinal 51	107

Figura 59: Espectro de ^{13}C RMN (126 MHz, DMSO- d_6 , 90 $^{\circ}\text{C}$) do <i>L</i> -prolinal 51	107
Figura 60: Espectro de ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , 90 $^{\circ}\text{C}$) do 4- <i>trans</i> -hidroxi- <i>L</i> -prolinal 52	108
Figura 61: Espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6 , 90 $^{\circ}\text{C}$) do 4- <i>trans</i> -hidroxi- <i>L</i> -prolinal 52	109
Figura 62: Espectro de ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , 90 $^{\circ}\text{C}$) do 4- <i>cis</i> -fluoro- <i>L</i> -prolinal 53	110
Figura 63: Espectro de ^{13}C RMN (126 MHz, DMSO- d_6 , 90 $^{\circ}\text{C}$) do 4- <i>cis</i> -fluoro- <i>L</i> -prolinal 53	111
Figura 64: Espectro de ^1H RMN (250 MHz, DMSO- d_6 , 90 $^{\circ}\text{C}$) do 4- <i>cis</i> -metoxi- <i>L</i> -prolinal 45	112
Figura 65: Espectro de ^{13}C RMN (63 MHz, DMSO- d_6 , 90 $^{\circ}\text{C}$) do 4- <i>cis</i> -metoxi- <i>L</i> -prolinal 45	113
Figura 66: Espectro de ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , 90 $^{\circ}\text{C}$) do 4- <i>cis</i> -OTBS- <i>L</i> -prolinal 49	114
Figura 67: Espectro de ^{13}C RMN (126 MHz, DMSO- d_6 , 90 $^{\circ}\text{C}$) do 4- <i>cis</i> -OTBS- <i>L</i> -prolinal 49	105
Figura 68: Espectro de ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , 90 $^{\circ}\text{C}$) dos adutos de MBH 55 e 56	117
Figura 69: Espectro de ^1H RMN (250 MHz, DMSO- d_6 , 90 $^{\circ}\text{C}$) do aduto de MBH 57	118
Figura 70: Espectro de ^{13}C RMN (63 MHz, DMSO- d_6 , 90 $^{\circ}\text{C}$) do aduto de MBH 57	118
Figura 71: Espectro de ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , 90 $^{\circ}\text{C}$) do aduto de MBH 59	120
Figura 72: Espectro de ^{13}C RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , 90 $^{\circ}\text{C}$) do aduto de MBH 59	120
Figura 73: Espectro 2D-COSY do aduto de MBH 59	121
Figura 74: Espectro 2D-HSQC do aduto de MBH 59	121
Figura 75: Espectro 2D-HMBC do aduto de MBH 59	122
Figura 76: Espectro de ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , 90 $^{\circ}\text{C}$) da mistura de adutos de MBH 60,61,62 e 63	124
Figura 77: Espectro de ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , 90 $^{\circ}\text{C}$) do aduto de MBH 65	125
Figura 78: Espectro de ^{13}C RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , 90 $^{\circ}\text{C}$) do aduto de MBH 65	126
Figura 79: Espectro de ^1H RMN (250 MHz, DMSO- d_6 , 90 $^{\circ}\text{C}$) do aduto de 68	128
Figura 80: Espectro de ^{13}C RMN (250 MHz, DMSO- d_6 , 90 $^{\circ}\text{C}$) do aduto de 68	128
Figura 81: Espectro de ^1H RMN (250 MHz, DMSO- d_6 , 90 $^{\circ}\text{C}$) do aduto de 69	130
Figura 82: Espectro de ^{13}C RMN (250 MHz, DMSO- d_6 , 90 $^{\circ}\text{C}$) do aduto de 69	130
Figura 83: Espectro de ^1H RMN (400 MHz- CDCl_3) do aduto alquilado 70	132
Figura 84: Espectro de ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) da indolizidina 71	133
Figura 85: Espectro de ^{13}C RMN (400 MHz, CDCl_3) da indolizidina 71	134

Figura 86: Espectro de 2D-HSQC (400 MHz, CDCl ₃) da indolizidina 71	134
Figura 87: Espectro de ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆ , 90 °C) do aduto de MBH 77	135
Figura 88: Espectro de ¹ H RMN (500 MHz, CDCl ₃) da pirrolizidina 79	137
Figura 89: Espectro de ¹³ C RMN (500 MHz, CDCl ₃) da pirrolizidina 79	138
Figura 90: Espectro de 2D-HSQC (500 MHz, CDCl ₃) da pirrolizidina 79	139
Figura 91: Espectro de ¹ H RMN (500 MHz, CDCl ₃) da pirrolizidina 81	140

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 01: Síntese da (+)-lentiginosina e seu análogo pirrolizidínico.....	25
Esquema 02: Preparação do intermediário divergente usado na síntese dos núcleos indolizidínicos e pirrolizidínicos.....	26
Esquema 03: Síntese da indolizidina (+)-1,2-Di- <i>epi</i> -swainsonina.....	27
Esquema 04: Síntese da pirrolizidina poli-hidroxilada.....	27
Esquema 05: Reação de MBH.....	28
Esquema 06: Primeira proposta para o mecanismo da reação de MBH.....	30
Esquema 07: Recentes propostas para o mecanismo da reação de MBH.....	31
Esquema 08: Formação de pirrolizidinonas a partir de adutos de MBH.....	34
Esquema 09: Reação de MBH com o aldeído <i>cis</i> -4-hidroxi-prolinal.....	35
Esquema 10: Esterificação da <i>N</i> -Boc- <i>cis</i> -4-hidroxi- <i>L</i> -prolina.....	37
Esquema 11: Preparação do aldeído 33	38
Esquema 12: Mecanismo da redução com DIBAL-H do éster 37 para o aldeído 33	39
Esquema 13: Reação de MBH com o aldeído 33	39
Esquema 14: Reação de ciclização do aduto 38	41
Esquema 15. A. Mecanismo para a reação de desproteção. B. Mecanismo para a reação de lactamização.....	42
Esquema 16. Reagentes e condições: (ii) [O ₃], MeOH:CH ₂ Cl ₂ (2:8), 10 min; então, NaBH ₄ (4 equiv.), 4 horas; Na ₂ SO ₄ (sol. sat.), filtração (celite).....	43
Esquema 17: Mecanismo de oxidação e redução da pirrolizidinona 38	43
Esquema 18. <i>Reagentes e condições:</i> i. AlH ₃ (17 equiv.)(AlCl ₃ :LiAlH ₄ , 1 M), THF, 3 h. ii. Na ₂ SO ₄ (sol. sat.), filtração (celite). Purificação com resina de troca iônica Dowex® 50WX8, 200-400 mesh, NH ₄ Cl (30 %)......	44
Esquema 19: Reação de MBH com aldeídos substituídos na posição C4.....	46
Esquema 20: Reação de metilação para formação dos éteres 43 e 44	47
Esquema 21: Reação de proteção com TBS para formação dos ésteres 47 e 48	48
Esquema 22: Síntese do aldeído derivado da <i>L</i> -Prolina e seu uso na reação de MBH..	49
Esquema 23: Reação de MBH com o aldeído <i>cis</i> -4-hidroxi-prolinal 33	52
Esquema 24: Reação de MBH com o aldeído <i>trans</i> -4-hidroxi-prolinal 52	53
Esquema 25. <i>Reagentes e condições:</i> (i) Ag ₂ O, MeI, ACN, 30 h.....	54
Esquema 26: Reação de MBH com o aldeído 4-metoxi- <i>cis</i> -prolinal 45	55
Esquema 27: Reação de MBH com o aldeído 4- <i>cis</i> -fluor-prolinal 53	57
Esquema 28. <i>Reagentes e condições:</i> (i) 2,6-Lutidina, TBSOTf, CH ₂ Cl ₂ , 0° C, 6h.....	59
Esquema 29: Reação de MBH com o 4- <i>cis</i> -OTBS-prolinal 49	60
Esquema 30: Estratégia para a síntese divergente de diferentes heterociclos.....	64
Esquema 31: Reação de silição do aduto de MBH 34	65

Esquema 32: Reação de redução do aduto 65	65
Esquema 33: Reação de desproteção do grupamento Boc.....	66
Esquema 34: Reação de alquilação do aduto 69	67
Esquema 35: Reação de ciclização por metátese utilizando catalisadores de Grubbs..	68
Esquema 36: Reação de alquilação do aduto 69	71
Esquema 37: Reação de ciclização por metátese utilizando catalisadores de Grubbs..	71
Esquema 38: Reação de ciclização por metátese utilizando catalisadores de Grubbs..	72
Esquema 39: Reação de proteção com TBS dos adutos fluorados.....	72
Esquema 40: Reação de desproteção do Boc e concomitante ciclização do tipo 5- <i>exo</i> -trig.....	73
Esquema 41: Reação de desproteção do Boc e concomitante ciclização do tipo 5- <i>endo</i> -trig.....	74
Esquema 42: Reação de desproteção do Boc e concomitante ciclização do tipo 5- <i>endo</i> -trig.....	78

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
1.1. Métodos de Preparação de pirrolizidinas e indolizidinas	24
1.2. A reação de Morita - Baylis - Hillman	27
2. OBJETIVOS	33
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	34
3.1. Avaliação da generalidade de um grupamento hidroxila na diastereosseletividade da reação de Morita - Baylis - Hillman	36
3.1.1. Preparação do aldeído quiral derivado da N-Boc - <i>cis</i> -4-hidroxi- <i>L</i> -prolina	37
3.1.2. Síntese do aduto de Morita - Baylis - Hillman	39
3.1.3. Síntese de pirrolizidinona e pirrolizidina	40
3.2. Análise de diferentes substituintes na posição C4 de aldeídos derivados da prolina na reação de Morita Baylis Hillman	46
3.2.1. Preparação dos aldeídos substituídos na posição C4	47
3.2.2. Estudo da diastereosseletividade da reação de Morita - Baylis - Hillman com os aldeídos substituídos na posição C4	49
3.3. Síntese divergente de reterociclos a partir do aduto de Morita - Baylis - Hillman	62
4. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	80
5. PARTE EXPERIMENTAL	82

1. Introdução

Enzimas são catalisadores biológicos que são capazes de acelerar a velocidade de reações químicas em até 10^{17} vezes e elas se destacam por suas especificidades em relação ao substrato e produto da reação catalisada. As enzimas conhecidas por glicosidases são responsáveis pela clivagem hidrolítica das ligações α ou β -glicosídicas (Figura 01, I), conhecidas portanto como α ou β -glicosidases.¹

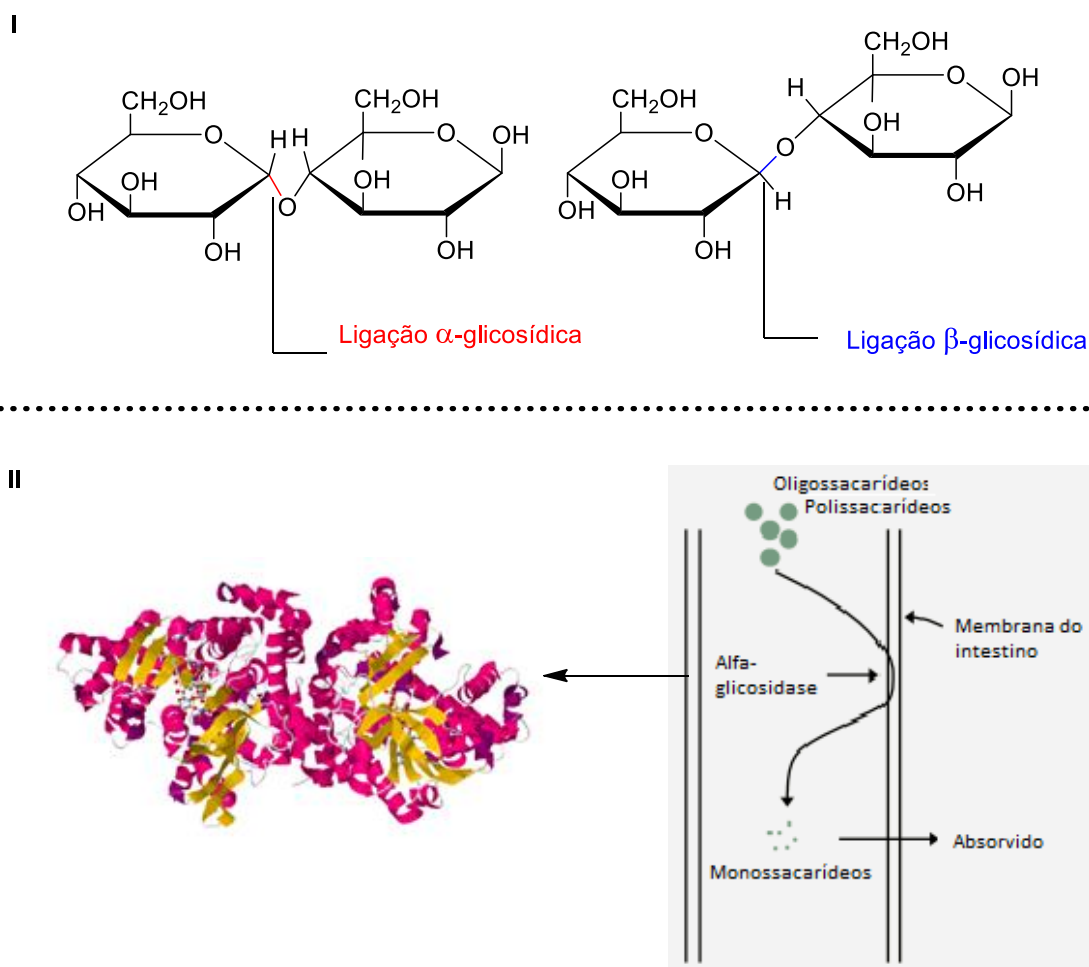


Figura 01: Configurações das ligações α ou β -glicosídicas. (Item II adaptado da referência 2).

α -Glicosidases são enzimas responsáveis pela hidrólise das ligações glicosídicas entre dois ou mais carboidratos em oligossacarídeos ou glicoconjugados, liberando as unidades monossacarídicas de carboidratos, as quais são absorvidas e utilizadas pelo organismo como nutrientes (Figura 01, II).² Defeitos ou deficiências

¹ Ferreira, S. B.; Sodero, A. C. R.; Cardoso, M. F. C.; Lima, E. S.; Kaiser, C. R.; Silva Jr., F. P.; Ferreira, V. F. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 2364.

² Arungarinathan, G.; McKay, G. A.; Fisher, M. *Br. J. Cardiol.* **2011**, 18, 78.

genéticas nestas enzimas estão associados a graves desordens do metabolismo de carboidratos, como diabetes e obesidade. A atividade das glicosidases é fundamental para vários processos bioquímicos, como processamento de oligossacarídeos provenientes da alimentação, tornando disponíveis unidades monossacarídicas de glicose para geração de glicogênio e glicoproteínas celulares, catabolismo de glicoconjugados lisossomal, e biossíntese de oligossacarídeos em glicolípídeos e glicoproteínas.³ De fato, as funções dessas enzimas são numerosas e diversas, que vão desde a glicosilação de proteínas no complexo de Golgi, da quebra no intestino do material ingerido e de mecanismos de defesa contra infecções microbianas.⁴

Várias glicosidases são específicas para clivagem da ligação glicosídica dependendo do número, posição, ou configuração dos grupos hidroxilas na molécula de açúcar. A hidrólise da ligação glicosídica pode ocorrer por dois mecanismos de reação S_N2 , relacionados à substituição nucleofílica no carbono anomérico C-1 da glicose, que pode ocorrer com retenção (**A**), ou com inversão (**B**), da estereoquímica.⁵ Figura 1. O mecanismo "clássico" de hidrólise da ligação glicosídica foi proposto por Koshland⁶ e, agora, mais de 50 anos depois, tem resistido ao tempo e a uma vasta quantidade de investigações bioquímicas, permanecendo praticamente inalterado.

Os sítios ativos das enzimas glicosidases geralmente apresentam dois resíduos de ácidos carboxílicos que são os responsáveis pela mediação da hidrólise, embora os sítios de protonação, a localização relativa e os papéis mecanísticos destes grupos diferem na inversão ou retenção da estereoquímica.⁵

³ Waidyaarachchi, S. L.; Wardrop, D. J. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, 27, 1431.

⁴ a) Gloster, T. M.; Davies, G. J. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 305. b) Gloster, T. M.; Vocadlo, D. J. *Nat. Chem. Biol.*, **2012**, 8, 683. c) Bertozzi, C. R.; Kiessling, L. L. *Science*, **2001**, 291, 2357.

⁵ a) Vocadlo, D. J.; Davies, G. J. *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2008**, 12, 539. b) Vasella, A.; Davies, G. J. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2002**, 6, 619. c) Zechel, D. L.; Withers, S. G. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 11. d) Davies, G. J.; Sinnott, M. L.; Withers, S. G. Em *Comprehensive biological catalysis. A mechanistic reference*, ed. M. L. Sinnott, Academic Press, London, V. I, pp. 119–209, **1998**.

⁶ Koshland Jr., D. E. *Biol. Rev.*, **1953**, 28, 416–436.

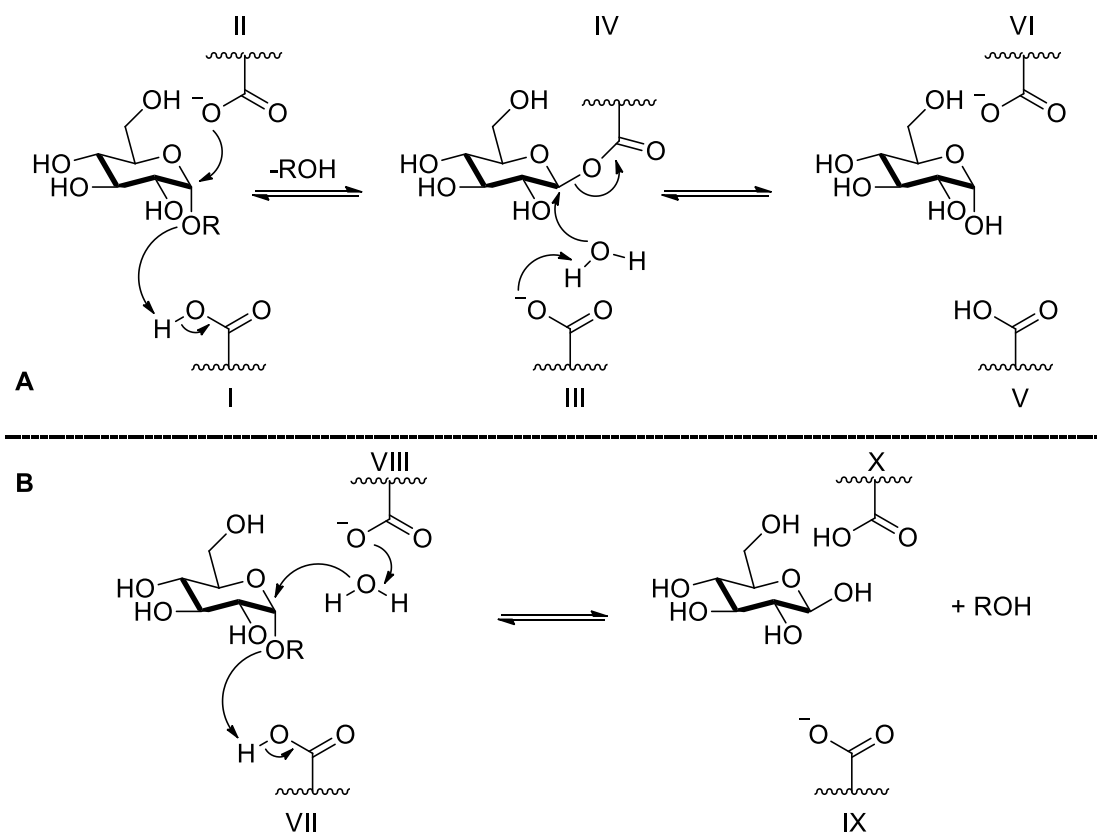


Figura 02: Mecanismo de clivagem da ligação glicosídica.

No mecanismo de retenção (**A**) de estereoquímica, um dos resíduos carboxilatos da glicosidase (**I**) age como catalisador ácido protonando o oxigênio glicosídico, enquanto o outro resíduo (**II**) age simultaneamente como um nucleófilo atacando o centro anomérico para produzir um intermediário covalente. Na segunda etapa, um resíduo ânion carboxilato livre (**III**) desprotona uma molécula de água do meio que então ataca o centro anomérico liberando o grupo carboxilato da enzima. Já no mecanismo de inversão (**B**), um grupo carboxilato (**VIII**) da mesma enzima é desprotonado no seu estado geral e assim age como uma base que desprotona uma molécula de água que, então ataca o carbono anomérico. Concomitante com esse processo, um resíduo de ácido carboxílico (**VII**) protona o oxigênio glicosídico, resultando num estado de transição com substancial caráter de íon oxocarbênico,⁷ (Figura 03). O estado de transição necessário para hidrólise da ligação glicosídica é caracterizado pela orientação pseudo-axial da ligação C-O a ser quebrada e conformação de bote torcido do inglês “skew”.⁸

⁷ a) McCarter, J. D.; Stephen, W. G. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **1994**, 4, 885. b) Sinnott, M. L. *Chem. Rev.* **1990**, 90, 1171.

⁸ Heightman, T. D. and Vasella, A. T.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, 38, 750

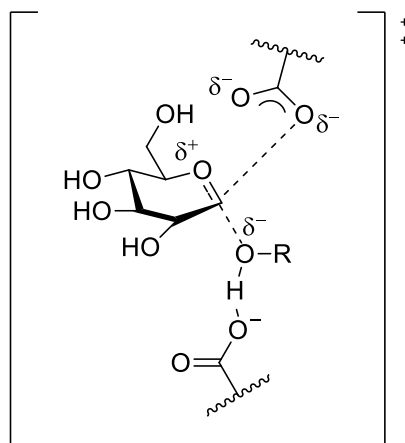


Figura 03: Estrutura do estado de transição da hidrólise da ligação glicosídica na forma de íon oxocarbênico.

Como a alteração na biossíntese e função dessas enzimas estão relacionadas à uma grande variedade de doenças, o planejamento e síntese de um amplo número de inibidores dessas enzimas vem sendo o foco de extensivos estudos nos últimos anos.⁹ Tais inibidores mostraram ter um grande potencial como agentes terapêuticos em várias doenças como diabetes, infecções virais, desordem metabólicas, metástase tumoral, entre outras.¹⁰ Enquanto a maioria dos inibidores conhecidos de glicosidases são iminoaçúcares de origem sintética, em quase todos os casos a base para preparação e planejamento desses inibidores são as estruturas de produtos naturais, sobretudo os alcaloides.¹¹

A definição do termo alcaloide é muito controversa e como consequência ainda hoje leva à discussões no meio acadêmico. Diferentes autores tentaram definir o termo, porém a definição mais aceita foi a sugerida pela IUPAC: “*Alcaloides são compostos contendo nitrogênio básico (principalmente heterocíclico) que ocorrem principalmente no reino vegetal (mas não excluindo os de origem animal). Os aminoácidos, peptídeos, proteínas, nucleotídeos, ácidos nucleicos, açúcares, e os antibióticos não são*

⁹ (a) Horne, G.; Wilson, F. X.; Tinsley, J.; Williams, D. H.; Storer, R. *Drug Discovery Today* **2011**, 16, 107; (b) Nash, R. J.; Kato, A.; Yu, C. Y.; Fleet, G. W. *Future Med. Chem.* **2011**, 3, 1513. (c) Gloster, T. M.; Vocadlo, D. J. *Nat. Chem. Biol.* **2012**, 8, 683; (d) Lopez, O.; Merino-Montiel, P.; Martos, S.; Gonzalez-Benjumea, A. *Carbohydr. Chem.* **2012**, 38, 215.

¹⁰ a) Kim, S. K. *et. al. Curr. Med. Chem.* **2006**, 13, 1203. b) Morgan, B. *Drug Discovery Today*, **2004**, 9, 201. c) Somsak, L.; Nagy, V.; Hadady, Z.; Docsa, T. Gergely, P. *Curr. Pharm. Des.* **2003**, 9, 1177. d) von Itzstein, M. *Nat. Rev. Drug Discovery*, **2007**, 6, 967. e) Zhang, E.; Wu, W. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2006**, 6, 429. f) Robina, I.; Moreno-Vargas, A. J.; Carmona, A. T.; Vogel, P. *Curr. Drug Metab.* **2004**, 5, 329. g) Greimel, P.; Spreitz, J.; Stütz, A. E.; Wrodnigg, T. M. *Curr. Top. Med. Chem.* **2003**, 3, 513.

¹¹ a) *Iminosugars as Glycosidase Inhibitors: Nojirimycin and Beyond*, ed. Stütz, A. E. Wiley-VCH, New York, **1999**. b) Asano, N. *Curr. Top. Med. Chem.* **2003**, 3, 471.

normalmente considerados como alcaloides. Por extensão, certos compostos neutros biogeneticamente relacionados com alcaloides básicos estão incluídos".¹²

Os alcaloides são substâncias que apresentam características bastante peculiares, com uma grande diversidade de arranjos moleculares¹³ e são usadas principalmente como fármacos ou como protótipos para o desenho de fármacos. Existem alcaloides que são excelentes remédios e outros potentes venenos naturais. Essa classe de substâncias é bem difundida em vários ambientes e normalmente está associada à uma gama diversificada de efeitos biológicos. A Figura 04 apresenta algumas estruturas de alcaloides e as suas respectivas atividades biológicas e/ou farmacológicas.¹⁴

¹² G. P. Moss, P. A. S. Smith, D. Tavernier. *Glossary of class names of organic compounds and reactivity intermediates based on structure (IUPAC Recommendations 1995)*. *Pure and Applied Chemistry*, **1995**, 67, 1307.

¹³ (a) Cordell, G. A. *Introduction to Alkaloids – A Biogenetic Approach*, John Wiley & Sons, Nova Iorque, 1981, 1. (b) Mann, J.; Davidson, R. S.; Hobbs, J. B.; Banthorpe, D. V. e Harbone, J. B. *Natural Products. Their Chemistry and Biological Significance*, Longman, 1994.

¹⁴ (a) Kaufman, T. S.; Ruveda, E. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 854. (b) Stork, G.; Niu, D.; Fujimoto, A.; Koft, E. R.; Balkovec, J. M.; Tata, J. R.; Dake, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 3239. (c) Nicholson, J. W. *Educ. Chem.* **1993**, 30, 46. (d) Woodward, R. B.; Cave, M. P.; Ollis, W.D.; Huger, A.; Daeniker, H. V.; Schenker, K. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 4749. (e) Ohsima, T.; Xu, Y.; Takita, R.; Shimizu, S.; Zhong, D.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 14546. (f) Mori, M.; Nakanishi, M.; Kajishima, D.; Sabo, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9801. (g) Trost, B. M.; Tang, W.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 42, 14875. (h) Allen, I.; Buck, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, 52, 310. (i) Popp, F. D.; McEwen, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 3773.

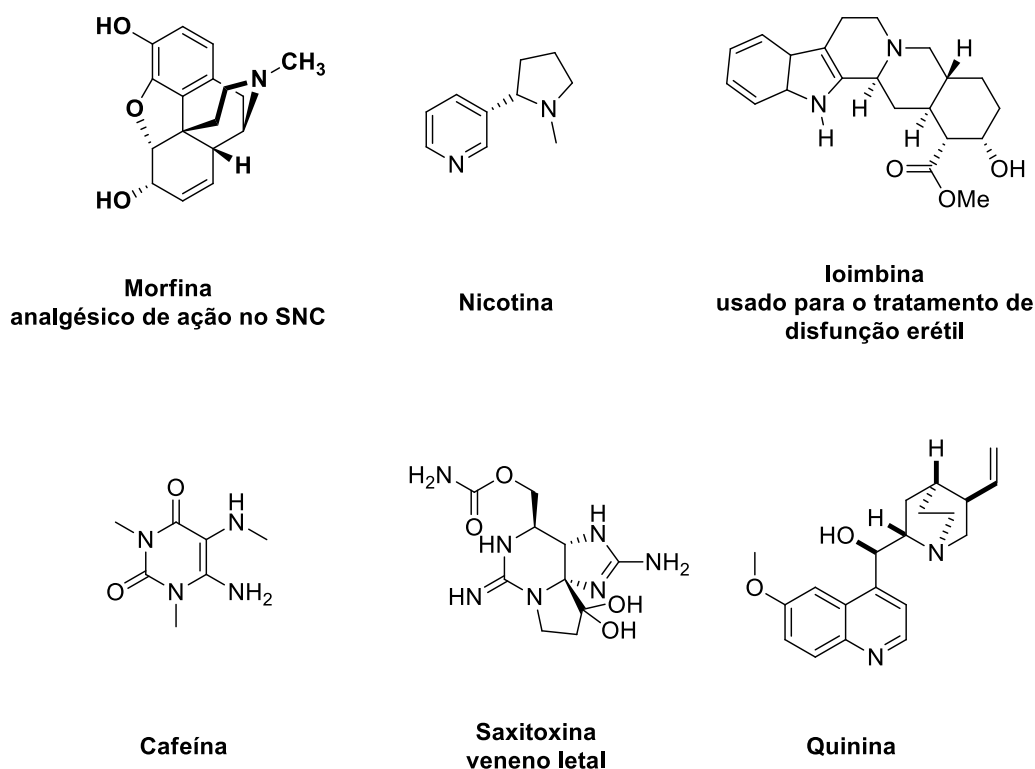


Figura 04. Alguns exemplos de alcaloides biologicamente ativos.

Alguns alcaloides são bons candidatos a inibidores de glicosidases, principalmente os iminoaçúcares, como por exemplo, as classes das pirrolidinas, piperidinas, azepanos, pirrolizidinas, indolizidinas e nortropanos, tanto naturais quanto sintéticos, e têm sido alvo de intensos esforços de pesquisa nos últimos anos.¹⁵ Os iminoaçúcares piperidínicos são considerados análogos estruturais dos carboidratos, em que o oxigênio do anel do açúcar natural é substituído por nitrogênio e, portanto tem a habilidade de mimetizar o estado de transição da hidrólise enzimática da ligação glicosídica, competindo dessa forma com o substrato natural da enzima,¹⁶ podendo assim, apresentar atividade inibidora de glicosidase. Além dos análogos da piperidina, pirrolidinas e moléculas bicíclicas, tais como, pirrolizidinas, indolizidinas e quinolizidinas também têm sido referidos como sendo inibidores úteis de glicosidases.

Diante desse amplo grupo de substâncias, os alcalóides pirrolizidínicos e indolizidínicos merecem uma especial atenção. Esses dois grupos estão associados à diferentes e interessantes efeitos biológicos, e vem, nos últimos anos, despertando a atenção da comunidade científica mundial. Embora muitos desses alcaloides poli-

¹⁵ (a) Ayad, T.; Génisson, Y.; Baltas, M. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 1211. (b) D'Alonzo, D.; Guaragna, A.; Palumbo, G. *Curr. Med. Chem.* **2009**, *16*, 473. (c) Horne, G.; Storer, R. *Drug Discovery Today*. **2011**, *16*, 107. (d) Netz, N.; Opatz, T. *Mar. Drugs*. **2015**, *13*, 4814. (e) Lahiri, R.; Ansari, A. A.; Vankar, Y. D. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 5102.

¹⁶ (a) Bols, M. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 1. (b) Heightmann, T. D.; Vasella, A. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 750 e referências citadas. (c) Zechel, D. L.; Withers, S. G. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 11.

hidroxilados exibirem excelentes atividades inibidoras de glicosidase e muitos deles estão sendo estudados em fases clínicas, nenhuma molécula ainda foi aprovada como fármaco devido a algumas limitações, tais como especificidade, dose, inibição prolongada, etc. Desta maneira, tentativas de melhorar a seletividade e eficiência de inibidores de glicosidases, com mínimo ou nenhum efeito colateral, é uma atividade contínua dentro da química sintética e medicinal.

Existem vários alcaloides poli-hidroxilados das classes das pirrolizidinas e indolizidinas que são potentes inibidores de glicosidases. Alguns deles são apresentados na Figura 05 (I). Dentro da classe das pirrolizidinas, por exemplo, destacam-se a Casuarina, Hiacintacina, Australina, Alexina, Uniflorina e mais recentemente, Poconicina, que foi relatada como um forte inibidor de GlcNAcase.¹⁷ Por outro lado, Lentiginosina, Swainsonina, Castanopermina e Steviamina, são os compostos indolizidínicos mais conhecidos com atividade inibidora de glicosidase.

¹⁷ Usuki, H.; Toyo-oka, M.; Kanzaki, H.; Okuda, T.; Nitoda, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 7248.

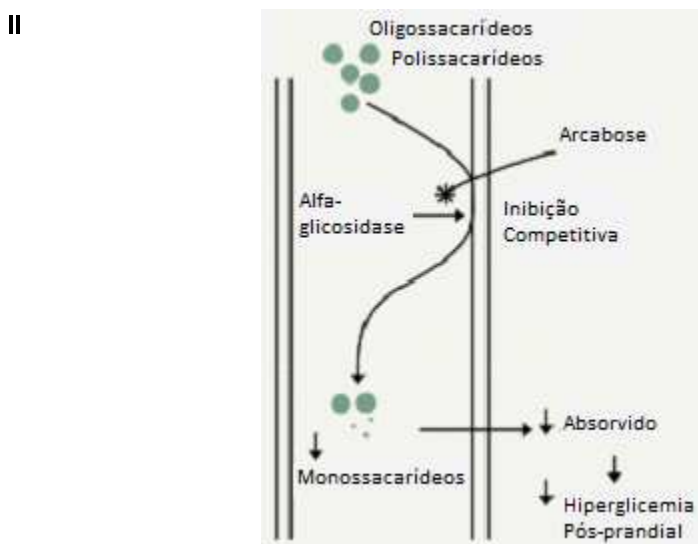
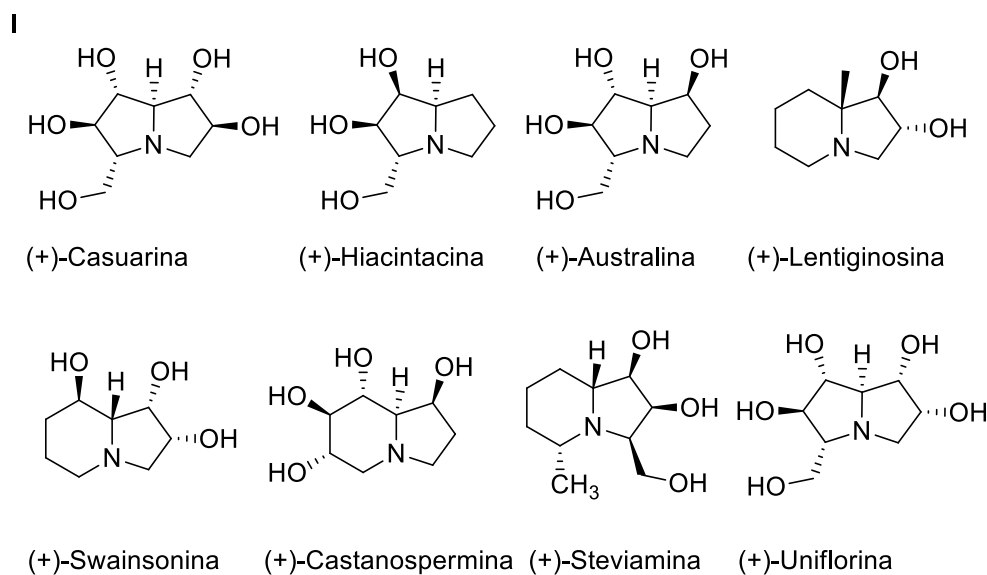


Figura 05: Iminoaçúcares naturais inibidores de glicosidade (I). Mecanismo de ação de um inibidor de glicosidase (II). (Item II adaptado da referência 2).

Alcalóides poli-hidroxilados, naturais e sintéticos, que apresentam atividades inibidoras de glicosidase tem sido alvo de intensos esforços de pesquisa nos últimos anos. Esses inibidores não só são úteis como potenciais fármacos para o tratamento de infecções virais, câncer, doenças auto-imunes, diabetes e outras desordens metabólicas,¹⁸ mas também podem fornecer informações sobre o processo de formação e clivagem de ligações glicosídicas. Devido à similaridade estrutural desses alcaloides com açúcares, eles têm a habilidade de mimetizar o estado de transição da hidrólise

¹⁸ Reviews: (a) Yoda, H. *Curr. Org. Chem.* **2002**, 6, 223-243; (b) Watson, A. A.; Fleet, G. W. J.; Asano, N.; Molyneux, R. J.; Nash, R. J. *Phytochemistry* **2001**, 56, 265-295; (c) Asano, N.; Nash, R. J.; Molyneux, R. J.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 1645.

enzimática da ligação glicosídica, competindo dessa forma com o substrato natural da enzima (Figura 05, II).¹⁹ Esses fatores justificam a enorme variedade de novas metodologias publicadas nos últimos anos, visando a síntese de alcaloides pirrolizidínicos e indolizidínicos.²⁰

1.1. Métodos de preparação de pirrolizidinas e indolizidinas

Uma abordagem descrita por Pohmakotr *e cols.*²¹ demonstra a síntese da (+)-Lentiginosina e seu análogo pirrolizidínico, utilizando como etapa chave uma ciclização intramolecular de carbânios α -sulfonil (Esquema 1). A síntese começa a partir do L-(+) ácido tartárico, que reage com as aminosulfidas **1a** e **1b** gerando as hidroxiimidias quirais **2a** e **2b**. Em seguida é feita a proteção dos grupos hidroxilas de **2a** e **2b** para formar os compostos **3a** e **3b**. Após a reação de proteção, a oxidação dos sulfuretos quirais **3a** e **3b** é feita empregando-se NaIO_4 , fornecendo assim os intermediários **4a** e **4b** cada um como uma mistura de dois diastereoisômeros, no qual a razão diastereoisomérica não foi determinada.

Com os intermediários **4a** e **4b** em mãos, uma ciclização intramolecular dos seus respectivos carbânions foi realizada gerando os compostos **5a** e **5b**. O tratamento de **4a** e **4b** com hexa metildisilazida de lítio (LiHMDS) forneceu os produtos ciclizados esperados **5a** e **5b** como uma mistura diastereoisomérica inseparável. A estereoquímica dos produtos **5a** e **5b** foi determinada pelo ataque dos carbânions α -sulfonil nas carbonilas da imida pelo lado oposto do grupo OTBS fornecendo os produtos ciclizados **5**, onde o grupo hidroxila está orientado do mesmo lado (relação *cis*) ao grupo OTBS.

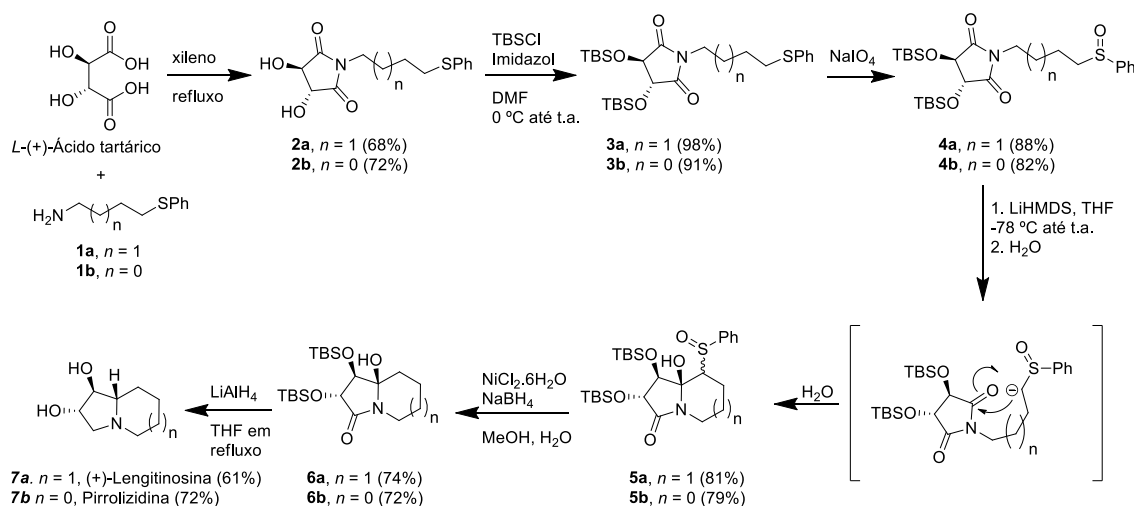
Após a construção dos esqueletos indolizidínicos e pirrolizidínicos, a conversão dos compostos **5a** e **5b** na (+)-lentiginosina **7a** e seu análogo pirrolizidínico **7b** foi realizada através da reação de clivagem redutiva do grupo sulfonila, usando uma combinação de $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ e NaBH_4 , e em seguida uma reação de redução com LiAlH_4 .

¹⁹ a) Bols, M. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 1-8. b) Heightmann, T. D.; Vasella, A. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 750-770 c) Zechel, D. L.; Withers, S. G. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 11-18.

²⁰ Reviews: a) Lillielund, V. H.; Jensen, H. H.; Liang, X.; Bols, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 515. b) Afarinkia, K.; Bahar, A. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2005**, *16*, 1239. c) Kim, I. S.; Jung, Y. U. *Heterocycles*, **2012**, *83*, 2489. (d) Netz, N.; Opatz, T. *Mar. Drugs*. **2015**, *13*, 4814. e) Lahiri, R.; Ansari, A. A.; Vankar, Y. D. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 5102

Recentes exemplos: a) Yoon, H.; Seon Cho.; Sim, T. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2014**, *25*, 497. b) Gavhane, K. B.; Bhorkade, S. B.; Kulkarni, M. G. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2015**, *26*, 746. c) Malik, M.; Witkowski, G.; Jarosz, G. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3816. d) Minehira, D.; Okada, T.; Iwaki, R.; Kato, A.; Adachi, I.; Toyooka, N. *Tetrahedron Letters*. **2015**, *56*, 331.

²¹ Du-a-man, S.; Soorukram, D.; Kuhakarn, C.; Tuchinda, P.; Reutrakul, V.; Pohmakotr, M.; *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 1708.



Esquema 01: Síntese da (+)-lentiginosina e seu análogo pirrolizidínico.

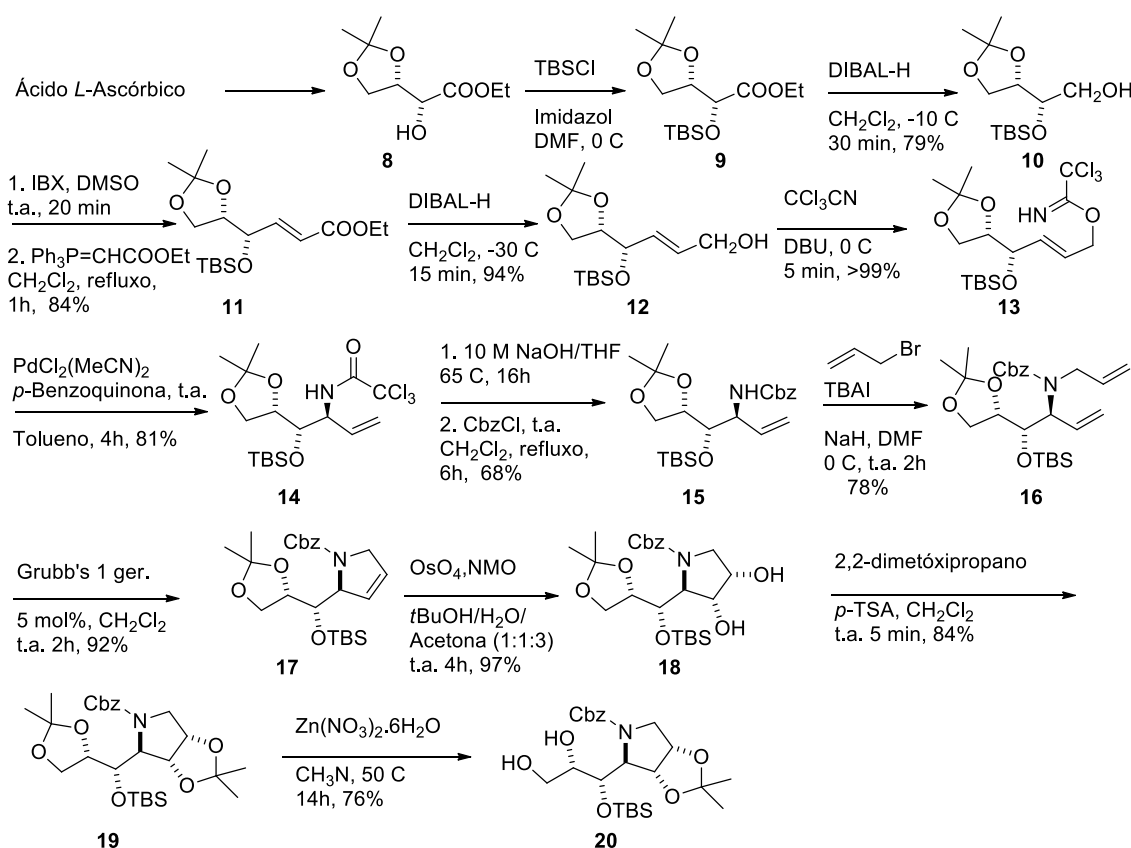
Recentemente Vankar *et al.*²² utilizaram o rearranjo de Overman para preparar, de forma diastereosseletiva, um intermediário chave (Esquema 02) que foi usado na síntese divergente da (+)-1,2-Di-*epi*-swainsonina e de uma pirrolizidina poli-hidroxilada. A síntese começa a partir do composto **8**, que foi preparado a partir de ácido *L*-ascórbico por um processo conhecido de três etapas.²³ Inicialmente a hidroxila do composto **8** foi protegida e em seguida a redução do éster **9** com DIBAL-H forneceu o álcool primário **10**. Esse último foi oxidado utilizando IBX (ácido 2-iodoxibenzoico) fornecendo o aldeído correspondente. Uma reação de olefinação de Wittig com Ph₃P=CHCO₂Et forneceu o éster α, β-insaturado **11** com uma relação *E/Z* de 92: 8. O isômero *E* **11** foi então reduzido com DIBAL-H para fornecer o álcool alílico **12**, que foi tratado com DBU (1,8-diazobicycloundec-7-eno) e tricloroacetona nitrila para formar o composto **13**. Com o composto **13** em mãos, foi então investigado o rearranjo sigmatrópico [3,3]. Várias condições foram testadas e a mais eficiente foi quando utilizou-se PdCl₂(MeCN)₂ (10 mol%) e *p*-benzoquinona (2 eq) em tolueno à temperatura ambiente. Essa condição levou exclusivamente ao diastereoisômero **14** (>99%), em 81% de rendimento. Em seguida, foi feita a hidrólise da amida **14** utilizando NaOH 10 M e o bruto reacional foi tratado com CbzCl (Cloroeto de oxo-benzilcarbonil) para fornecer o tetrol **15**.

Depois disso utilizou o produto do rearranjo de Overman (composto **14**) para a síntese dos alcalóides poli-hidroxilados. O composto **15** foi submetido à uma reação de N-alilação utilizando NaH e brometo de alila com uma quantidade catalítica de *n*-Bu₄NI para gerar o composto **16** que, através de uma reação de metátese de fechamento de anel, utilizando o catalisador de Grubbs de primeira geração, formou o composto **17**. A

²² Rajasekaran, P.; Ansari, A. A.; Vankar, Y. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2902.

²³ Abushanab, E.; Vemishetti, P.; Leiby, R. W.; Singh, H. K.; Mikkilineni, A. B.; Saibaba, R.; Panzica, R. *P. J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2598.

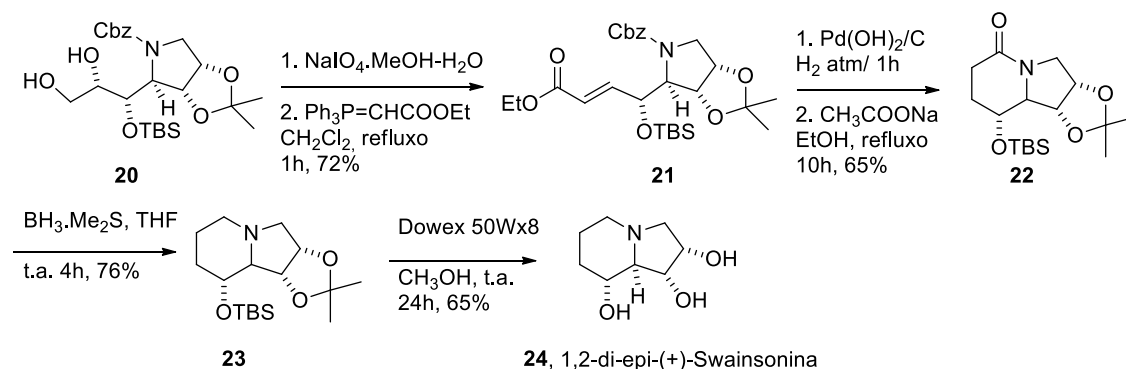
olefina **17** foi utilizada como substrato para uma reação de di-hidroxilação diastereocontrolada, utilizando uma quantidade catalítica de tetróxido de ósmio e NMO (N-metilmorfolina-N-óxido). Essa reação ocorreu exclusivamente na face α da ligação dupla para obter o diol **18** que, posteriormente foi protegido usando 2,2-dimetoxipropano e uma quantidade catalítica de ácido p-toluenosulfônico (PTSA) fornecendo o composto di-acetonídeo **19**. A desproteção seletiva do acetonídeo terminal foi feita utilizando $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$ que resultou no diol **20**. O diol **20** foi utilizado como intermediário divergente para as sínteses da pirrolizidina e indolizidina.



Esquema 02: Preparação do intermediário divergente usado na síntese dos núcleos indolizidínicos e pirrolizidínicos.

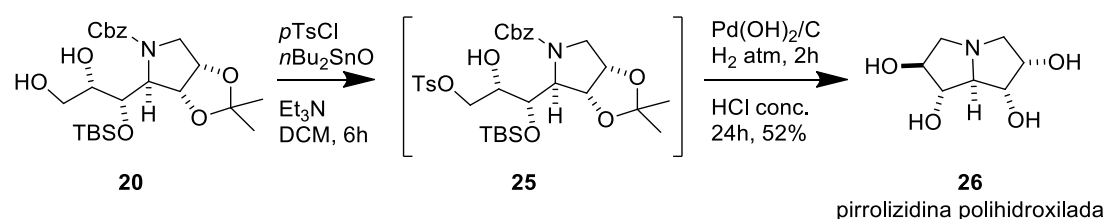
Para a síntese da indolizidina, o diol **20** foi submetido a uma clivagem oxidativa na presença de periodato de sódio (NaIO_4) (Esquema 3). O aldeído bruto resultante foi tratado com $\text{Ph}_3\text{P=CHCOOEt}$ para fornecer o éster α,β -insaturado exclusivamente como um único isômero *E* (**21**), que em seguida foi submetido à hidrogenação catalítica utilizando Pd/C . Concomitantemente, uma reação de ciclização intramolecular ocorreu utilizando acetato de sódio como base gerando a lactama **22** que então foi reduzida com $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ para formar a indolizidina **23**. A exposição da indolizidina **23** a resina ácida Dowex (50WX8) em metanol, à temperatura ambiente, durante 24 h conduziu a

desproteção completa do grupo acetonídeo e do grupo TBS para gerar a (+)-1,2-di-*epi*-swainsonina **24**.



Esquema 03: Síntese da indolizidina (+)-1,2-Di-*epi*-swainsonina.

Usando o mesmo intermediário **20** para a síntese da pirrolizidina **26** (Esquema 4), a hidroxila primária do composto **20** foi seletivamente protegida utilizando cloreto de *p*-toluenosulfonila, trietilamina, e uma quantidade catalítica de *n*Bu₂SnO (óxido de dibutil estanho) para formação do intermediário **25**. A remoção do grupo Cbz com Pd(OH)₂/C faz com que NH livre ataque o carbono contendo grupo tosila para originar o correspondente sistema bicíclico. Em seguida, HCl concentrado foi adicionado à mistura reacional para desproteção completa do acetonídeo e do TBS que, foi dissolvido em uma mistura de ácido acético anidrido e piridina (1:1) para gerar o produto tetra-acetilado. A remoção dos grupos acetila foi feita por meio do tratamento com amônia em metanol, gerando a pirrolizidina **26**.

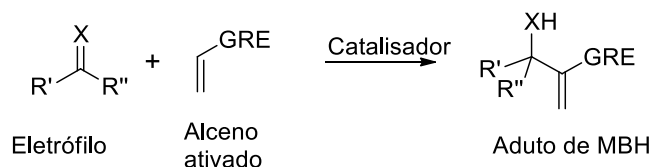


Esquema 04: Síntese da pirrolizidina poli-hidroxilada.

1.2. A reação de Morita-Baylis-Hillman

A reação de Morita-Baylis-Hillman (MBH) envolve a formação de uma ligação C-C entre um alceno deficiente de elétrons e um carbono sp² eletrofílico (geralmente de

um aldeído ou imina) que requer a presença de uma base de Lewis como catalisador, geralmente uma amina terciária como DABCO (Esquema 5).²⁴



Eletrófilo: aldeído, cetona, imina.

Alceno ativado: GRE = aldeído, cetona, éster, tioéster, CN, amida

Catalisador: amina, fosfina

Esquema 05: Reação de Morita–Baylis–Hillman.

A reação foi primeiramente descrita por Morita²⁵ em 1968 que reagiu uma variedade de aldeídos aromáticos e alifáticos com acrilatos de metila ou acrilonitrilas usando tricicloexilfosfina como catalisador. Em 1972, Baylis e Hillman²⁶ descreveram a mesma transformação usando aminas terciárias como catalisadores, como por exemplo DABCO (1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano) que é um catalisador mais barato e menos tóxico, obtendo produtos em maiores rendimentos comparados aos das condições de Morita, porém em maiores tempos reacionais.

A reação de MBH apresenta características fundamentais que demonstra sua grande importância e vantagem em metodologias sintéticas como: ser régio- e quimiosseletiva; apresenta uma elevada economia de átomos pois todos os átomos presentes nos materiais de partida estão incorporados nos produtos; requer condições experimentais brandas; e do ponto de vista estrutural, seus adutos são moléculas multifuncionalizadas que através de interconversão de grupos funcionais podem fornecer uma variedade de intermediários sintéticos que podem ser utilizados na preparação de produtos naturais e fármacos, como vem sendo evidenciado pelo nosso grupo de pesquisa nos últimos anos (Figura 06).²⁷

²⁴ Para revisões, veja: a) Basaviah, D.; Rao, A. J.; Satyanarayana, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811-892; b) Ciganek, E. *Org. React.* **1997**, *51*, 201-350; c) Basaviah, D.; Rao, P. D.; Hyma, R. S. *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 8801-8062; d) Drewes, S. E.; Roos, G. H. P. *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 4653-4670. (e) Shi, M.; Wang, F.-J.; Zhao, M.-X.; Wei, Y. *The Chemistry of the Morita-Baylis-Hillman Reaction*; RSC: Cambridge, UK, **2011**; (f) Basaviah, D.; Reddy, B. S.; Badsara, S. S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5447-5674; (g) de Souza, R. O. M. A.; Miranda, L. S. M. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2010**, *7*, 212-220; (h) Singh, V.; Batra, S. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4511-4574; (i) Basaviah, D.; Rao, K. V.; Reddy, R. J. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1581-1588; (j) Almeida, W. P.; Coelho, F. *Quim. Nova* **2001**, *23*, 98-101.

²⁵ Morita, K.; Suzuki, Z.; Hirose, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, *41*, 2815.

²⁶ Baylis, A.; Hillman, M. Patente Alemã 2155113, **1972**; *Chem. Abst.* **1972**, *77*, 34174.

²⁷ a) Amarante, G. W.; Cavallaro, M.; Coelho, F. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2597. b) Mateus, C. R.; Coelho, F. *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*, 386. c) Amarante, G. W.; Coelho, F. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6749. d) Rodrigues Jr., M. T.; Gomes, J. C.; Smith, J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4988. e) Luna Freire, K. R.; Tormena, C. F.; Coelho, F. *Synlett* **2011**, 2059-2063. (f) K. R. Luna-Freire.; J. P. S. Scaramal.; Resende, J.

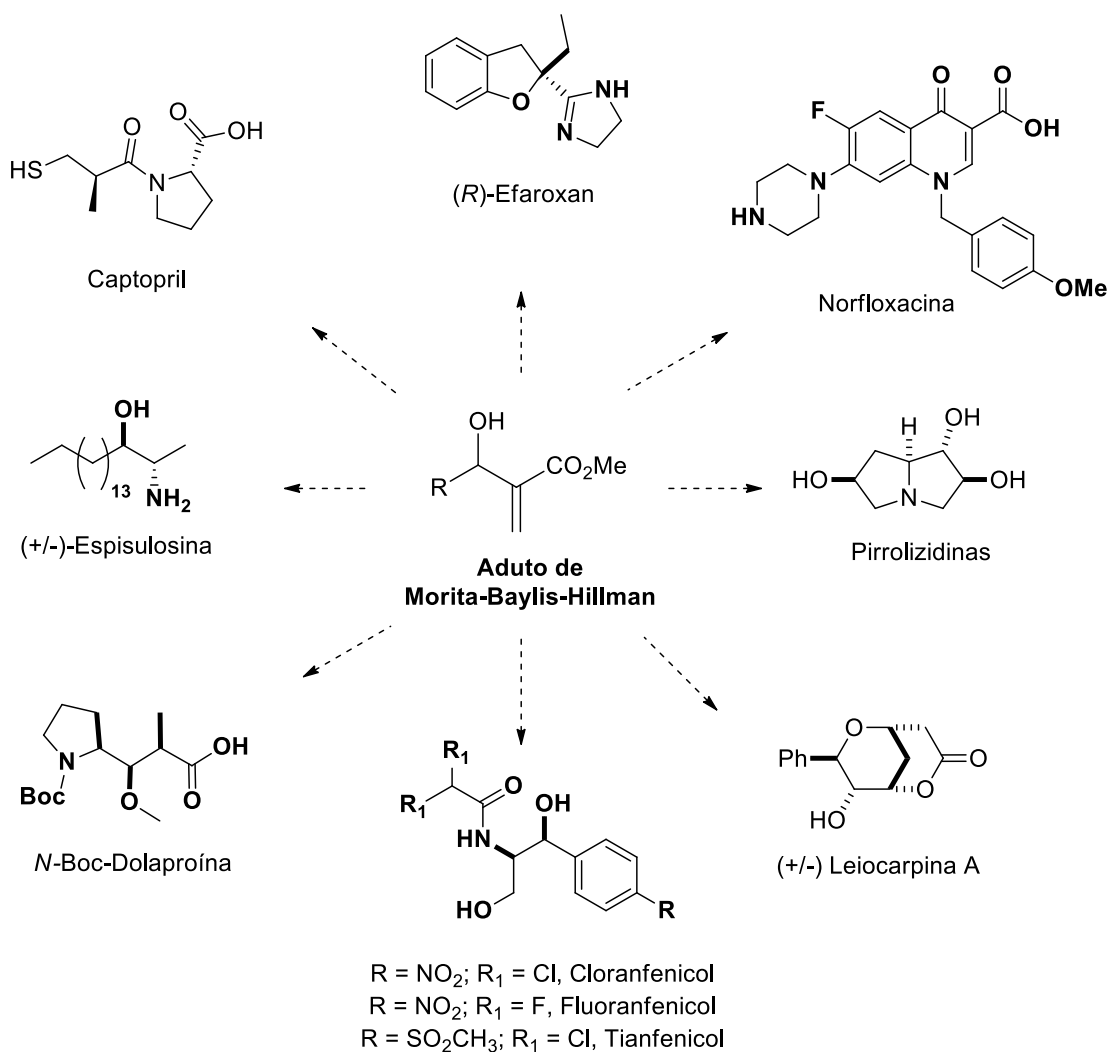


Figura 06: Adutos de MBH utilizados como blocos de construção para a síntese de produtos naturais e intermediários avançados.

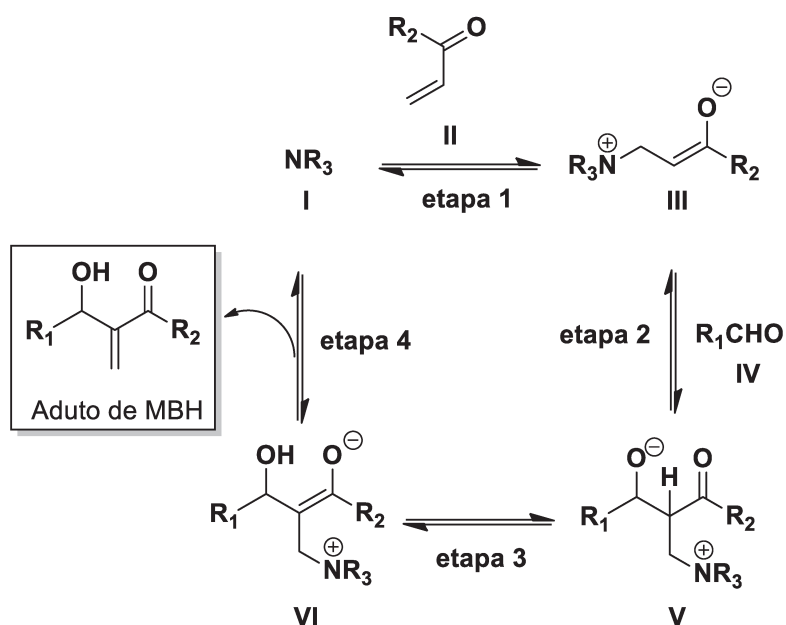
A primeira proposta mecanística da reação de MBH foi descrita por Hoffman²⁸ em 1983 e era constituída por quatro etapas (Esquema 06). Na primeira etapa, ocorre uma adição de Michael do catalisador (amina terciária (I) ou fosfina) ao sistema α,β -insaturado (II), gerando o zwitterion (III). Em seguida, a adição aldólica entre o enolato (III) e o aldeído (IV) leva à formação do alcóxido (V), que numa etapa intramolecular de transferência de próton fornece o enolato (VI). Nesse estágio, o enolato (VI) sofre uma reação de eliminação gerando o produto β -hidroxi- α -metileno carbonilado (Aduto de MBH) regenerando o catalisador I. Este mecanismo foi sustentado por Hill e Isaacs²⁹ através de estudos de Efeito Isotópico Cinético (EIC). Os autores encontraram um valor

A. L. C.; Tormena, C. F.; Oliveira, F. L.; Aparicio, R.; Coelho, F. *Tetrahedron*. **2014**, 70, 3319. g) Almeida, W. P.; Coelho, F. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 937. g) Paioti, P. H. S.; Coelho, F. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 6180. h) Rezende, P.; Paioti, P. H. S.; Coelho, F. *Synth. Commun.* **2011**, 41, 227.

²⁸ Hoffmann, H. M. R.; Rabe, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, 22, 795.

²⁹ Hill, J. S.; Isaacs, N. S. *J. Phys. Org. Chem.* **1990**, 3, 285-290.

de EIC pequeno (k_H/k_D $1,03 \pm 0,1$) quando o próton ligado ao carbono α do sistema acrílico era substituído por deutério, o que os levou a desconsiderar a etapa de transferência de prótons como etapa lenta da reação e, sugeriram então que a etapa de adição aldólica deveria ser determinante da velocidade de reação pois observaram um aumento de dipolo formado entre os intermediários **III** e **V**.



Esquema 06: Primeira proposta para o mecanismo da reação de MBH.

Essa proposta mecanística foi comprovada pelo nosso grupo de pesquisa em 2004³⁰ quando através das técnicas de espectrometria de massas sequencial com ionização por electrospray (ESI-MS e MS/MS), conseguimos interceptar e caracterizar os intermediários **III** e **V** nas suas formas protonadas do mecanismo proposto para a reação de MBH.

Por não justificar certas ocorrências experimentais como a formação de produtos de reação cíclicos, como a dioxanona **VI** (Esquema 07), em versões assimétricas da reação de MBH,³¹ a comunidade científica vem buscando alternativas para elucidar o mecanismo inicialmente proposto para esta reação. Trabalhos realizados por Aggarwal *e cols.*³² e McQuade *e cols.*³³ tiveram como objetivo revisar o mecanismo dessa reação.

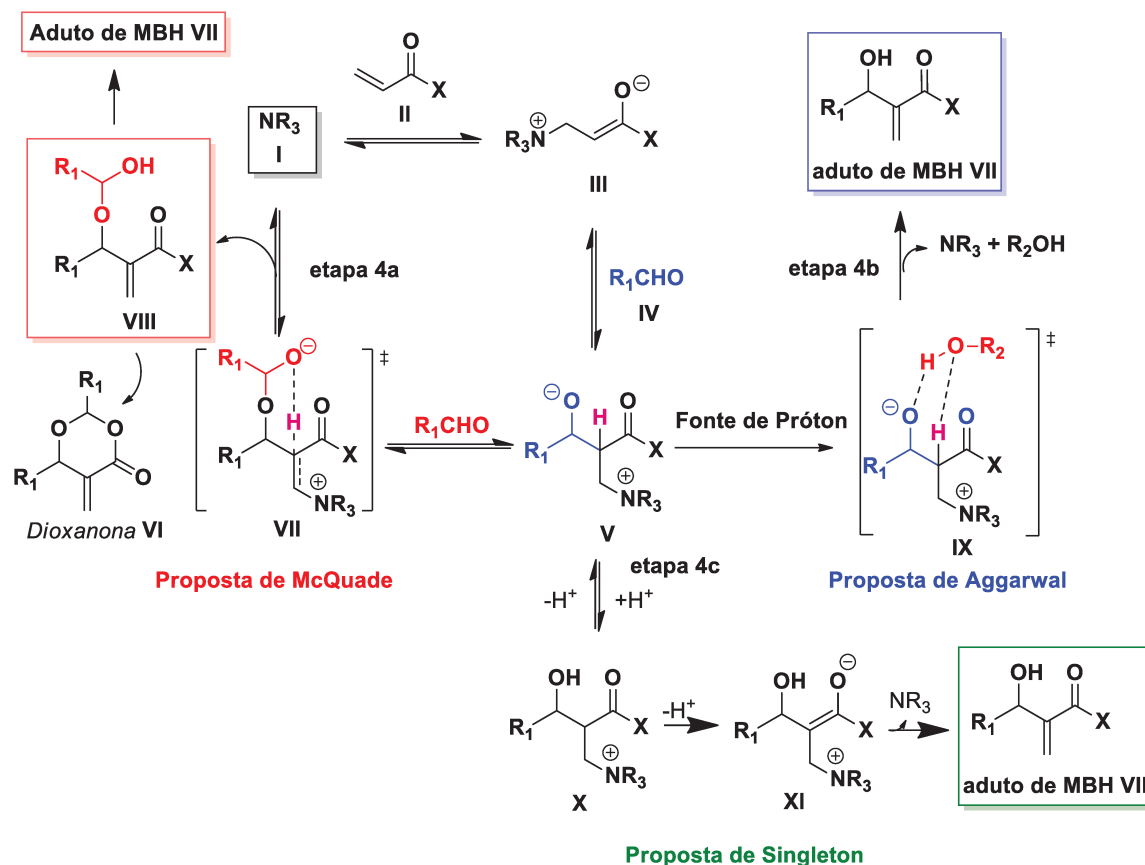
³⁰ Santos, L. S.; Pavam, C. H.; Almeida, W. P.; Coelho, F.; Eberlin, M. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4330.

³¹ a) Iywabuchi, Y.; Nakatami, N.; Yokoyama, N.; Hatakeyama, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10219. b) Drewes, S. E.; Najamela, O. L.; Emslie, N. D.; Field, J. S. *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 2707.

³² (a) Aggarwal, V. K.; Fulford, S. Y.; Lloyd-Jones, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1706. (b) Robiette, R.; Aggarwal, V. K.; Harvey, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15513.

³³ (a) Price K. E.; Broadwater S. J.; Walker, B. J.; McQuade, D. T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3980. (b) Price K.E.; Broadwater, S. J.; Jung, H. M.; McQuade D. T. *Org. Lett.* **2005**, *71*, 47.

Cálculos teóricos mais completos associados com estudos cinéticos mais rigorosos permitiram a esses autores propor uma nova versão para o mecanismo da reação de MBH (Esquema 07).



Esquema 07: Recentes propostas para o mecanismo da reação de MBH.

McQuade e cols.³³ mostra que no início da reação de MBH há um significativo efeito isotópico cinético (k_H/k_D $5,2 \pm 0,6$ em DMSO) para o próton α -carbonila do sistema acrílico e que portanto a etapa determinante da reação seria a etapa de transferência de próton, e não a adição aldólica como previamente descrita por Hill e Isaacs. Outra observação descrita por McQuade é que a reação seria de segunda ordem em relação ao aldeído, o que explicaria a formação das dioxanonas observadas. Nesta nova interpretação, o alcóxido (V) formado na etapa de condensação aldólica realiza um ataque nucleofílico sobre a carbonila de uma segunda molécula de aldeído, levando à formação de um hemiacetal (VII) que pode sofrer agora uma transferência de próton por um estado de transição cíclico de seis membros. Neste arranjo estrutural representado pelo estado de transição (VII) se decompõe para a formação do intermediário (VIII), que

perde uma molécula de aldeído para fornecer o aduto de MBH ou sofre uma reação no grupo carbonílico que conduz a dioxanona **VI**, isolada como subproduto (Esquema 07).

Em trabalho independente, Aggarwal e *cols.*³⁴ realizaram novos experimentos de cinética suportados por cálculos teóricos e constataram que a reação é de segunda ordem em relação ao aldeído, como mostrado por McQuade, mas somente em seu início até 20 % de conversão. Sabendo que fontes de próton aceleravam as reações, Aggarwal propõe que o próprio aduto de MBH pode atuar como um ácido de Bronsted, e então, assistir a etapa de prototropismo via um intermediário cíclico de seis membros, intermediário de Aggarwal (**IX**) (Esquema 07). Dessa forma, Aggarwal concorda com McQuade em relação à etapa lenta do processo, etapa de transferência de próton, porém, devido à perda observada no efeito isotópico cinético primário, propõe que após 20% de conversão a reação se torna autocatalítica.

O nosso grupo de pesquisa contribuiu novamente para a elucidação do mecanismo da reação de MBH confirmando as propostas feitas por McQuade e Aggarwal. Através de experimentos de espectrometria de massas sequencial, foi possível interceptar e caracterizar os intermediários propostos por Aggarwal e McQuade, evidenciando que a reação tem um caráter dualístico.³⁵ Essa hipótese dualística foi ainda suportada por Cantillo e Kappe³⁶ que através de estudos computacionais avaliaram as energias dos intermediários, bem como os dados cinéticos da reação. Estes estudos permitiram concluir que as propostas mecanísticas de McQuade e Aggarwal são realmente competitivas.

Recentemente, Singleton e Plata³⁷ revisitaram o mecanismo dessa reação e propuseram, baseados em experimentos cinéticos e termodinâmicos de grande robustez, que a etapa de transferência de próton é simplesmente um mecanismo ácido-base mediado por metanol (etapa 4c, Esquema 07), e que não envolve, obrigatoriamente, um estado de transição cíclico. Singleton e Plata demonstram ainda vários erros de interpretação cometidos nos cálculos teóricos realizados para a tentativa de elucidação do mecanismo da reação de MBH e fazem duras críticas à associação de intermediários de reação com base nesses estudos. Através de uma série de observações juntamente com resultados de EIC, os autores apontam que a reação de MBH pode ter etapas determinantes da reação competitivas. A etapa de transferência de próton é primordialmente a etapa determinante de velocidade de reação a 25 °C,

³⁴ (a) Aggarwal, V. K.; Fulford, S. Y.; Lloyd-Jones, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1706. (b) Robiette, R.; Aggarwal, V. K.; Harvey, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 15513.

³⁵ Amarante, G. W.; Milagre, H. M.; Vaz, B. G.; Ferreira, B. R. V.; Eberlin, M. N.; Coelho, F. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 3031.

³⁶ Cantillo, D.; Kappe, C. O. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 8615.

³⁷ Plata, R. R.; Singleton, D.A. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 3811-3826.

mas que a condensação aldólica formando o alcóxido **V** é parcialmente a etapa lenta da reação e que em baixas temperaturas ela se torna a etapa determinante.

Com essas novas observações, a discussão sobre o mecanismo da reação de MBH volta à tona e uma nova visão surge mostrando que o mecanismo é mais simples do que se pensava anteriormente. Entretanto, fica claro que estudos ainda precisam ser feitos para o completo entendimento do mecanismo reacional, assim como o desenvolvimento de uma versão assimétrica geral para a reação.

2. Objetivos

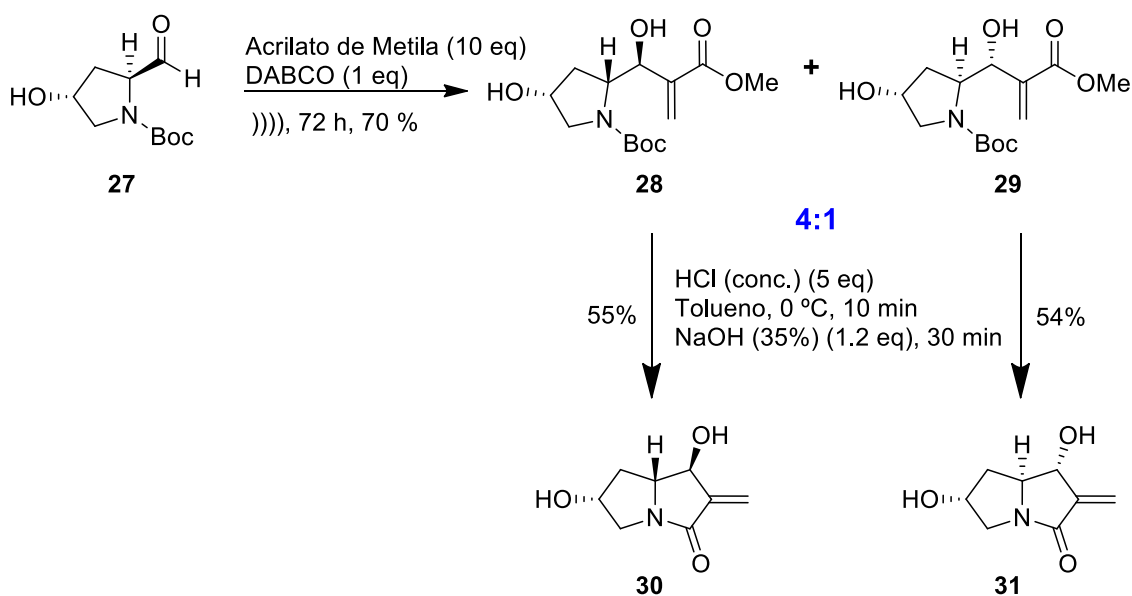
Esse projeto de doutorado tem por objetivo estender as aplicações sintéticas de uma metodologia de preparação de esqueletos hexa-hidropirrolizínicos substituídos recentemente desenvolvida em nosso laboratório,³⁸ para a preparação de novos núcleos pirrolizidínicos e indolizidínicos. Esses esqueletos estão presentes em várias substâncias de origem natural que apresentam remarcada atividade biológica. O projeto está subdividido em três partes.

- Na primeira pretendemos avaliar a generalidade da influência de um grupamento hidroxila na diastereosseletividade da reação de MBH, que leva à formação dos intermediários-chave para a síntese dos núcleos pirrolizidínicos e indolizidínicos;
- Na segunda pretendemos investigar o comportamento de aldeídos derivados da prolina, com diferentes substituintes na posição C4, nessa reação de MBH, visando avaliar o grau de diastereosseletividade dessa reação;
- E finalmente, na parte final do trabalho pretendemos aplicar o aduto de MBH em uma estratégia de síntese divergente, com a finalidade de se obter novos compostos heterocíclicos com diferentes padrões de funcionalização.

³⁸ (a) Luna Freire, K. R.; Tormena, C. F.; Coelho, F. *Synlett* **2011**, 2059-2063. (b) K. R. Luna-Freire.; J. P. S. Scaramal.; C. F. Tormena.; F. A. S. Coelho. *Tetrahedron*. **2014**, 70, 3319.

3. Resultados e Discussão

Recentemente em nosso grupo de pesquisa, foi observado um resultado inusitado porém bastante interessante em uma reação de Morita–Baylis–Hillman.³⁹ Como mostrado no Esquema 8, durante uma reação de MBH com o aldeído 4-*trans*-hidroxi-prolinal **27**, utilizando 10 eq. de acrilato de metila e 1 eq. de DABCO em ultrassom, após 72 h foi observada a formação de dois produtos diastereoisoméricos (**28** e **29**), com rendimento de 70% e uma razão diastereoisomérica (r.d.) de 4:1, determinada por cromatografia gasosa (CG). Para a determinação da estereoquímica, esses adutos de MBH foram separados por cromatografia em coluna e tratados separadamente com HCl concentrado na presença de tolueno. A subsequente adição de NaOH (35%) levou à formação das lactamas **30** e **31** (Esquema 08). A estereoquímica desses produtos foi então atribuída através de experimentos de NOESY, COSY e NOE.

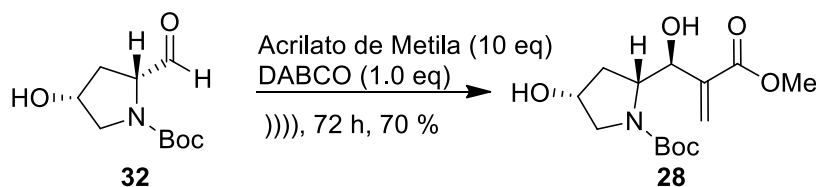


Esquema 08: Formação de pirrolizidinonas a partir de adutos de MBH.

De acordo com esses dados, notou-se que o produto majoritário (**28**) da reação de MBH não possuía a mesma estereoquímica do material de partida, ou seja, o centro α -carbonila do aldeído **27** tinha uma configuração diferente no produto majoritário **28**, sugerindo assim uma epimerização desse centro no decorrer da reação.

³⁹ a) Luna Freire, K. R.; Tormena, C. F.; Coelho, F. *Synlett*, **2011**, 14, 2059. b) Tese de Doutorado defendida pelo aluno Kristerson Reinaldo de Luna Freire no Programa de Pós-Graduação do Instituto de Química da Unicamp, em 2011.

Impulsionados por esses resultados, decidiu-se investigar essa mesma reação de MBH com o aldeído 4-*cis*-hidroxi-prolinal **32**. Surpreendentemente, a reação forneceu apenas o produto **28** com uma r.d. (>95%) determinada por CG (Esquema 09).



Esquema 09: Reação de MBH com o aldeído *cis*-4-hidroxi-prolinal.

A explicação para esse fato intrigante sugerida, com base em relatos da literatura,⁴⁰ foi de que a alta seletividade na reação de MBH pode ser atribuída ao fato de que ambos os grupos (hidroxila em C-4 e a carbonila do aldeído *cis* **32**) estão α -orientados. Esta proximidade pode favorecer a formação de uma ligação de hidrogênio entre o átomo de hidrogênio da hidroxila e o oxigênio da carbonila do aldeído. Esta ligação de hidrogênio intramolecular pode restringir a conformação do prolinal e favorecer o ataque do *aza-enolato* na face *Si* do aldeído, formando o produto Felkin como único produto (Figura 07).

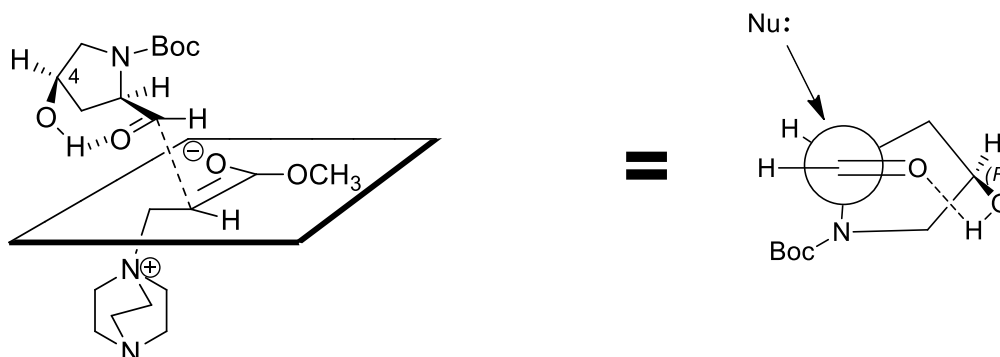


Figura 07. Face preferencial de ataque na reação de MBH com o aldeído **32**.

A fim de melhor entender esse comportamento, foram realizados cálculos teóricos em colaboração com o grupo de pesquisa do Prof. Cláudio Francisco Tormena (IQ – UNICAMP), para observar a estabilidade desses dois aldeídos. Os cálculos foram realizados utilizando o programa Gaussian 03 e os acoplamentos escalares spin-spin foram calculados utilizando-se o método funcional híbrido B3LYP,⁴¹ empregando-se as funções de base 6-31G (d,p), cc-pVDZ e EPR-III. A partir dos resultados obtidos,

⁴⁰ Nakano, A.; Takahashi, K.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *Org. Lett.* **2006**, 8, 5357-5360.

⁴¹ (a) Becke, A. D. *Phys. Rev. At., Mol., Opt. Phys.* **1988**, 38, 3098; (b) Kohn, W.; Sham, L. J. *Phys. Rev. At., Mol., Opt. Phys.* **1965**, 140, 1133; (c) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648.

constatou-se que o aldeído *cis* **32** é mais estável em 3,8 Kcal/mol que o aldeído *trans* **27**, observando-se uma ligação de hidrogênio de 1,916 Å entre o grupamento hidroxila em **C-4** e o oxigênio carbonílico, que é significativa e determinante para a seletividade da reação.

Com base nesses resultados, nosso grupo de pesquisa vem utilizando essa alta seletividade na reação de MBH para a preparação estereosseletiva de pirrolizidinonas e pirrolizidinas poli-hidroxiladas, a partir de adutos de MBH de uma maneira fácil e eficiente. A Figura 08 apresenta algumas dessas moléculas sintetizadas recentemente em nosso laboratório.

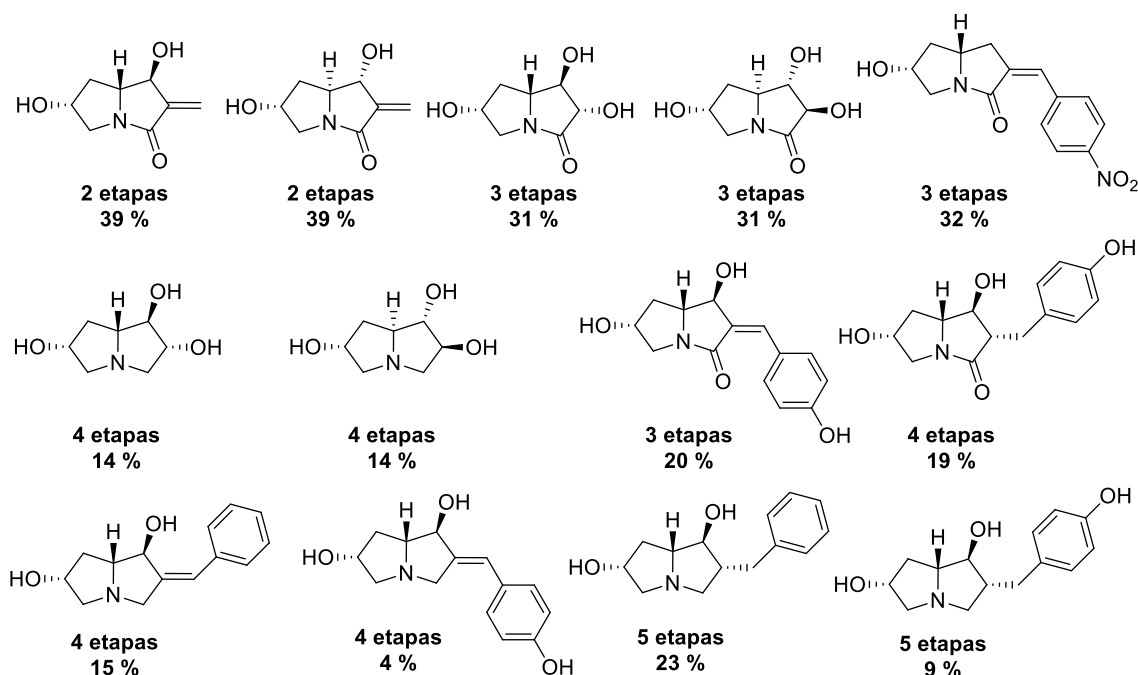


Figura 08. Pirrolizidinonas e pirrolizidinas recentemente sintetizadas em nosso laboratório.

3.1. Avaliação da generalidade de um grupamento hidroxila na diastereosseletividade da reação de Morita – Baylis – Hillman

Dando continuidade a esse trabalho, a fim de confirmar essa alta seletividade na reação de MBH com aldeídos quirais oriundos da prolina e, devido ao potencial terapêutico e farmacológico das pirrolizidinas¹⁵ decidiu-se sintetizar uma pirrolizidinona e uma pirrolizidina poli-hidroxiladas com diferentes padrões de substituição, utilizando a metodologia já desenvolvida em nosso laboratório, demonstrando dessa forma a sua aplicabilidade geral. Essa estratégia pode ser visualizada pela análise retrossintética apresentada na Figura 09.

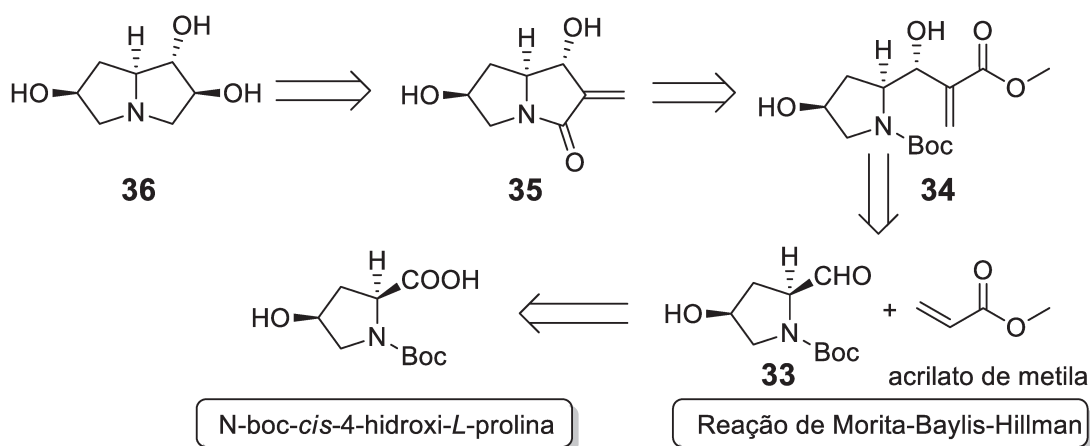
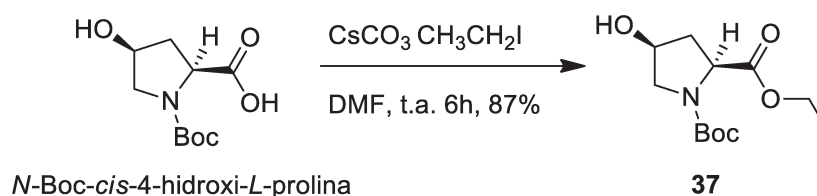


Figura 09: Análise retróssintética para preparação de pirrolizidinas.

A pirrolizidina **36** pode ser obtida a partir da lactama **35**, por meio de uma etapa de oxidação e redução da ligação dupla, seguida de redução da carbonila da lactama. A lactama **35** pode ser sintetizada a partir da desproteção e ciclização intramolecular do aduto de MBH **34**, que por sua vez é obtido pela reação de MBH entre o aldeído quiral **33** e acrilato de metila. Já o aldeído pode ser preparado a partir da *N*-Boc-*cis*-4-hidroxi-*L*-prolina.

3.1.1. Preparação do aldeído quiral derivado da *N*-Boc-*cis*-4-hidroxi-*L*-prolina

A síntese do aldeído quiral se inicia pela reação de esterificação⁴² da *N*-Boc-*cis*-4-hidroxi-*L*-prolina comercial para formação do éster **37** (Esquema 10). O éster desejado foi obtido após 8 h de reação com um rendimento de 87%.



Esquema 10: Esterificação da *N*-Boc-*cis*-4-hidroxi-*L*-prolina.

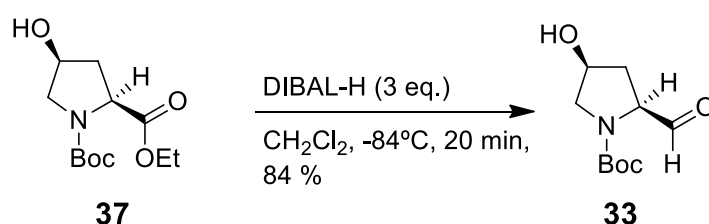
O mecanismo da reação envolve uma substituição nucleofílica do tipo S_N2. A formação do produto **37** foi confirmada através de sua caracterização por RMN de ¹H e

⁴² Tanaka, K.; Sawanishi, H. *Tetrahedron: Asymmetry*. **1995**, 6, 1641.

^{13}C . No espectro de RMN de ^1H observou-se a presença dos sinais referentes aos hidrogênios do metileno do éster em 4,12 ppm e dos hidrogênios metílicos em 1,21 ppm. Já no espectro de RMN de ^{13}C pode-se observar a presença do sinal do carbono carbonílico do éster em 172,0 ppm.

Os experimentos de RMN de ^1H e ^{13}C foram conduzidos a uma temperatura de 90 °C para evitar o aparecimento de sinais provenientes de rotâmeros ocasionados pelas moléculas que possuem o grupo de proteção Boc. Durante o desenvolvimento desse projeto, todas as moléculas que possuíam o Boc tiveram os seus espectros obtidos a essa temperatura.

Em seguida, o grupamento carbonila do éster **37** foi reduzido⁴³ na presença de hidreto de diisobutíllumínio (DIBAL-H) (Esquema 11). Esse redutor nos permite controlar da reação para que o éster não seja reduzido diretamente ao álcool correspondente. A reação foi conduzida a -84 °C, e após 20 minutos foi possível observar o consumo total do material de partida por CCD (Cromatografia de Camada Delgada). O aldeído **33** foi obtido com um rendimento de 84 %.



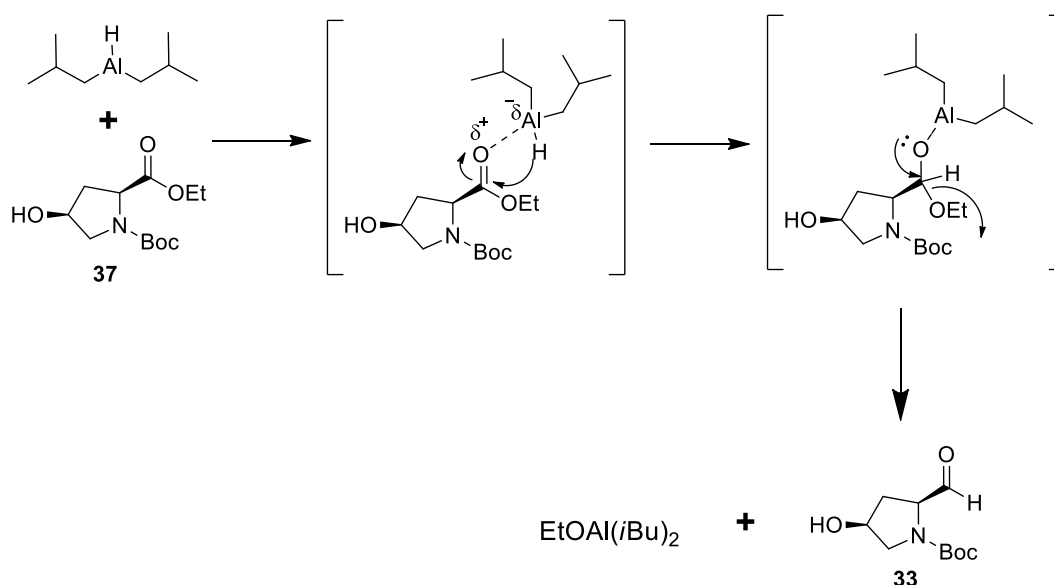
Esquema 11: Preparação do aldeído **33**.

A análise dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do aldeído **33** confirmou a sua identidade estrutural. O espectro de ^1H mostra o desaparecimento dos sinais em 4.12 e 1.21 ppm referentes aos hidrogênios do metileno do éster e hidrogênios metílicos, respectivamente; assim como a presença do sinal em 9,5 ppm, atribuído ao hidrogênio do aldeído. Através do espectro de ^{13}C observa-se o desaparecimento do sinal em 172,0 ppm, correspondente ao carbono carboxílico do éster e, o aparecimento do sinal em 201,8 ppm atribuído a carbonila do aldeído.

O mecanismo da reação com DIBAL-H (Esquema 12) se inicia com a complexação do alumínio com o oxigênio da carbonila do éster tornando o carbono carbonílico mais eletrofílico. Nesta complexação, o alumínio se comporta como um ácido de Lewis, promovendo uma diminuição da energia de LUMO (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*) da carbonila. Dessa maneira, quando a ligação Al-H se aproxima do

⁴³ Golebiowski, A.; Jacobsson, U.; Jurczak, J. *Tetrahedron*. **1987**, 43, 3063.

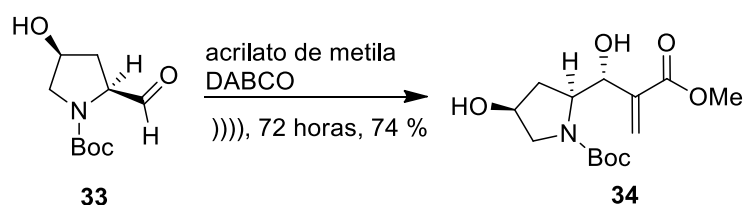
carbono, a sua adição é facilitada. O íon etóxido é eliminado e provavelmente estabilizado pelo alumínio da molécula de DIBAL-H oxidada.



Esquema 12: Mecanismo da redução com DIBAL-H do éster **37** para o aldeído **33**.

3.1.2. Preparação do aduto de Morita – Baylis – Hillman

A síntese do aduto de MBH foi realizada utilizando uma metodologia estabelecida pelo nosso grupo de pesquisa.⁴⁴ Assim, o aldeído **33** foi tratado com acrilato de metila, na presença de DABCO como catalisador e foi mantida em banho de ultrassom por 72 horas. O aduto foi obtido com um rendimento de 74%. A reação (Esquema 13) foi monitorada por CG.



Esquema 13: Reação de MBH com o aldeído **33**.

O monitoramento por CG nos permitiu o acompanhamento da reação para verificar a distribuição diastereoisomérica dos produtos. Pode-se observar no cromatograma obtido (Figura 10), a formação de um único produto de reação,

⁴⁴ (a) Almeida, W. P.; Coelho, F. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 937-940. (b) Coelho, F.; Diaz, G.; Abella, C. A. M.; Almeida, W. P. *Synlett* **2006**, 435-439.

confirmando assim a seletividade da reação de MBH com aldeídos quirais derivados da prolina.

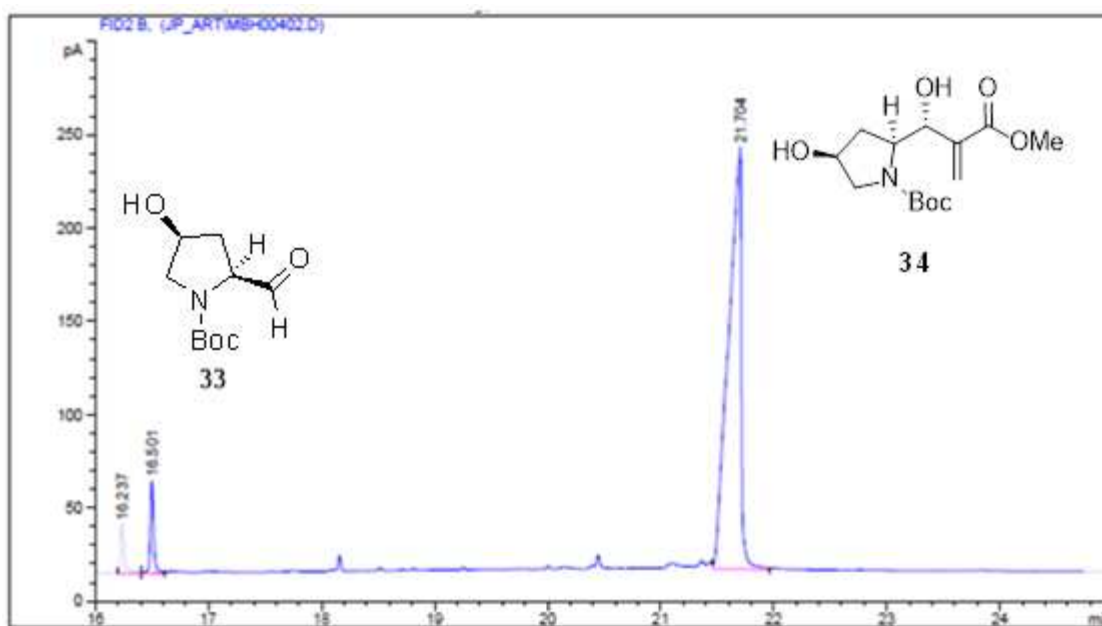


Figura 10: Reação de Morita-Baylis-Hillman do aldeído **33** para formar o aduto **34**.

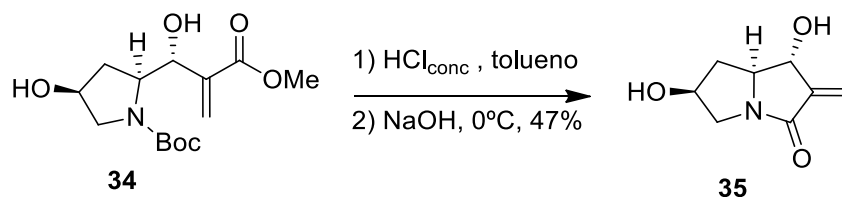
A análise dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do aduto **34** permitiu confirmar a sua identidade estrutural. O espectro de RMN de ^1H mostra o desaparecimento do sinal do próton do aldeído em 9,5 ppm e o aparecimento do sinal dos hidrogênios da metila do éster em 3,71 ppm e o aparecimento dos prótons vinílicos em 5,84 ppm e 6,12 ppm. O espectro de RMN de ^{13}C mostra o desaparecimento do carbono correspondente à carbonila do aldeído em 201,8 ppm e o aparecimento do carbono carbonílico do éster em 166,71 ppm, em uma absorção típica para uma carbonila conjugada. O espectro mostra ainda sinais em 124,6 ppm e 143,4 ppm que foram atribuídos aos carbonos da ligação dupla conjugada com a carbonila do éster.

Não foi possível confirmar a estereoquímica do aduto **34** nesta etapa e será determinada na etapa seguinte de ciclização, por meio de experimentos de RMN como COSY e NOE.

3.1.3. Síntese da pirrolizidinona e pirrolizidina

A síntese do esqueleto pirrolizidínico por meio do aduto de MBH foi feita utilizando uma metodologia otimizada em nosso grupo de pesquisa que consiste na desproteção e posterior ciclização. Assim, uma solução do aduto **34** em tolueno foi tratada com ácido clorídrico concentrado (37%), a 0 °C. Após 5 minutos observou-se o consumo total do material de partida por CCD. Em seguida, uma solução NaOH a 35 % foi adicionada ao meio reacional para desprotonar o átomo de nitrogênio do anel

pirrolidínico, levando a formação da lactama com um rendimento da reação de 47 % (Esquema 14).

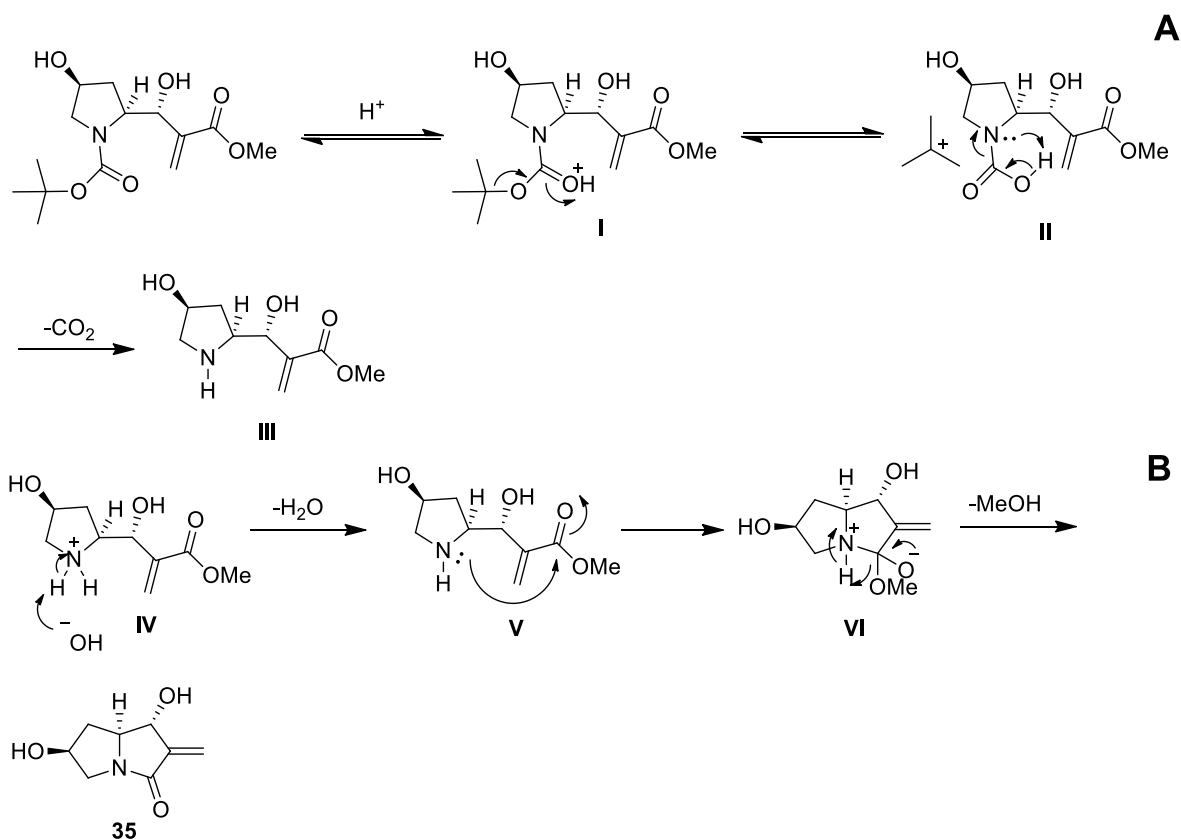


Esquema 14. Reação de ciclização do aduto **34**.

O mecanismo dessa transformação envolve duas etapas (Esquema 15). Na primeira, ocorre a clivagem do grupo de proteção do nitrogênio. Essa reação que consiste na protonação do carbamato leva à formação da espécie **I**, que se fragmenta de forma reversível gerando um par íon-molecular (intermediário **II**), podendo ainda se recombinar para regenerar o intermediário **I**. De acordo com Ashworth,⁴⁵ o desenvolvimento dessa etapa de desproteção se deve à protonação do ácido carbâmico no par íon-molecular, dirigindo a separação do par íon-molecular, seguido da liberação de CO₂ (Esquema 15, A). A segunda etapa envolvida no mecanismo (Esquema 15, B) exige o uso de uma base para a desprotonação do sal **IV**, liberando o aduto livre **V**. O par de elétrons do nitrogênio faz um ataque intramolecular na carbonila do éster promovendo a ciclização de um azabíciclo [3.3.0] **VI**. Em seguida acontece um rearranjo que libera metanol levando à formação da lactama **35**. É importante destacar que a ciclização ocorre de forma 5-*exo*-trig e não de forma 5-*endo*-trig, que é desfavorável segundo as regras de Baldwin.⁴⁶

⁴⁵ Ashworth, I. W.; Cox, B. G.; Meyrick, B. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 8117.

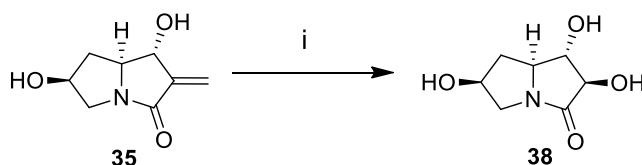
⁴⁶ (a) Baldwin, J. E.; *J. Chem. Commun.* **1976**, 734. (b) Baldwin, J. E.; Thomas, R. C.; Kruse, L. I.; Silberman, L. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 3846.



Esquema 15. A. Mecanismo para a reação de desproteção. **B.** Mecanismo para a reação de lactamização.

A partir da determinação da metodologia de ciclização, o produto foi purificado e caracterizado por RMN de ^1H e ^{13}C . O espectro de RMN de ^1H da lactama mostrou o desaparecimento do sinal dos hidrogênios da metila do éster em 3,71 ppm assim como os sinais das metilas do Boc em 1,43 ppm. A análise do espectro de RMN de ^{13}C mostra o desaparecimento do sinal correspondente ao carbono carbonílico do éster em 165,6 ppm e do carbono carbonílico do Boc em 153,2 ppm, assim como o surgimento do sinal do carbono carbonílico da lactama em 168,3 ppm.

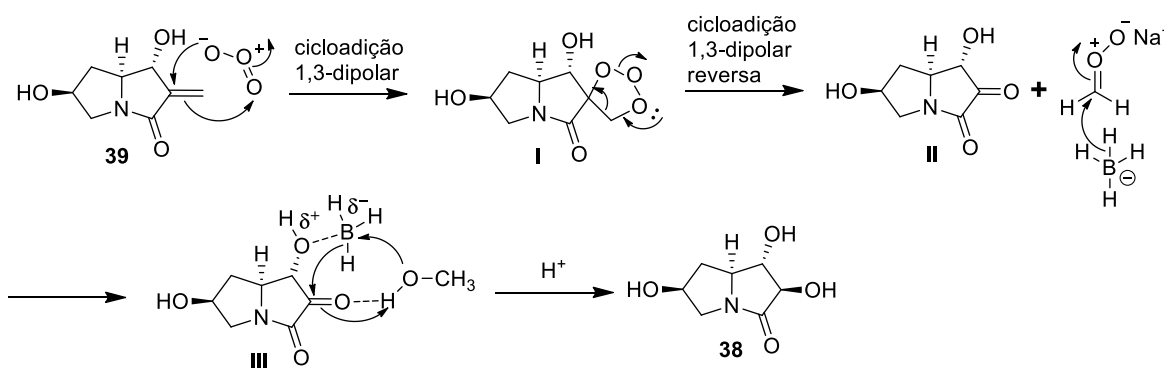
Com a lactama **35** em mãos, partiu-se então para as reações de ozonólise e redução que foram realizadas *one pot* para a obtenção da pirrolizidinona **38**. Logo após a ozonólise foi adicionado à solução 4 equiv. de NaBH_4 para a completa redução da carbonila, obtendo-se a pirrolizidinona poli-hidroxilada **40**, em 80 % de rendimento (Esquema 16).



Esquema 16. Reagentes e condições: (i) $[O_3]$, MeOH:CH₂Cl₂ (2:8), 10 min; então, NaBH₄ (4 equiv.), 4 horas; Na₂SO₄(sol. sat.), filtração (celite).

A formação de **38** foi confirmada pela análise dos espectros de RMN de ¹H, ¹³C. A análise do espectro de RMN de ¹H mostra o desaparecimento dos sinais correspondentes aos hidrogênios olefínicos em 5,47 ppm e 5,82 ppm. Além disso, observamos um sinal em 4,17 ppm que foi atribuído ao hidrogênio do novo centro formado.

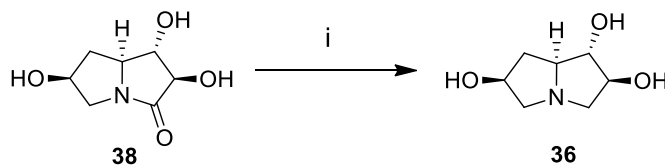
O mecanismo dessa transformação que contempla uma oxidação seguida de redução está ilustrado no Esquema 17:



Esquema 17: Mecanismo de oxidação e redução da pirrolizidinona **38**.

O mecanismo se inicia com o ozônio reagindo com a ligação dupla através de uma cicloadição 1,3 dipolar para formação de um intermediário de 5 membros instável, chamado molozonídeo I. Nesta etapa ocorre a quebra da ligação dupla e duas novas ligações C-O são formadas. Em seguida, uma reação de cicloadição 1,3 dipolar reversa acontece onde uma ligação O-O e uma ligação C-C são quebradas para formar um composto carbonílico II e uma espécie zwitteriônica. Essa espécie zwitteriônica reage então com NaBH₄ adicionado na reação liberando BH₃⁻ que complexa com a cetona proveniente da reação de ozonólise para assim formar a pirrolizidinona **38**.

De posse do composto **38**, seguiu-se para a redução da carbonila da lactama (Esquema 18). A reação de redução da carbonila foi realizada com alana (AlH_3),⁴⁷ gerada “*in situ*” pela reação entre AlCl_3 e LiAlH_4 , em THF. A pirrolizidina **36** foi obtida com um rendimento de 80 %.



Esquema 18. *Reagentes e condições:* i. AlH_3 (17 equiv.)($\text{AlCl}_3\text{:LiAlH}_4$), THF, 3 h. ii. Na_2SO_4 (sol. sat.), filtração (celite). Purificação com resina de troca iônica Dowex® 50WX8, 200-400 mesh, NH_4Cl (30 %).

A formação do composto **36** foi evidenciada pela análise do espectro de RMN de ^1H que mostra o aparecimento de dois picos em 3,02 ppm e 3,46 ppm atribuídos aos hidrogênios formados da redução da carbonila da lactama. Estes dados foram confirmados no espectro de RMN de ^{13}C que mostra o desaparecimento do sinal da carbonila da lactama em 175,7 ppm e o aparecimento do sinal em 58,0 ppm, referente ao carbono metilênico.

A estereoquímica relativa da pirrolizidina **36** foi determinada através de experimentos de RMN como COSY e NOE além dos valores das constantes de acoplamento. Os experimentos de NOE (Figuras 11 a 14) são mostrados a seguir:

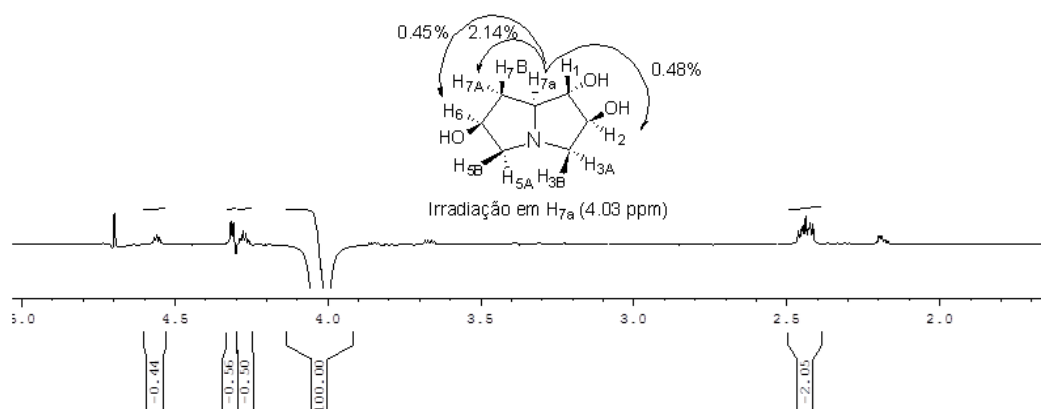


Figura 11. Espectro de NOE [600 MHz, D_2O] da pirrolizidina **36**, irradiação em 4.03 ppm, H-7a.

⁴⁷ (a) Yoon, N. M.; Brown, H. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2927-38. (b) Santos, L. S.; Pilli, R. A.; Rawal, V. H. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1283-1289.

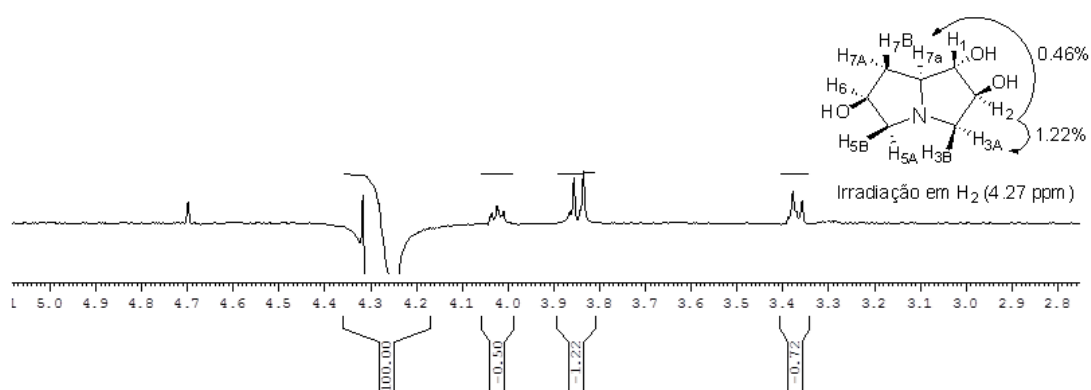


Figura 12. Espectro de NOE [600 MHz, D₂O] da pirrolizidina **36**, irradiação em 4.27 ppm, H-2.

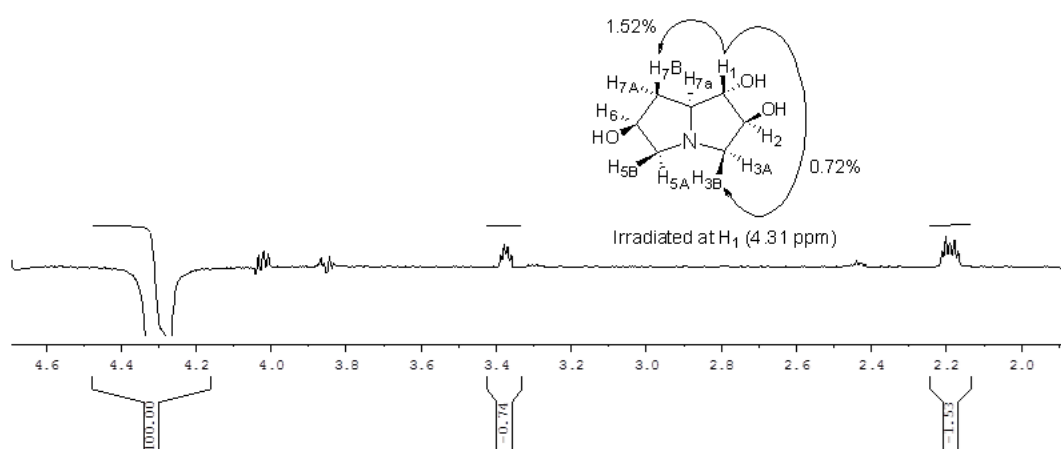


Figura 13. Espectro de NOE [600 MHz, D₂O] da pirrolizidina **36**, irradiação em 4.31 ppm, H-1.

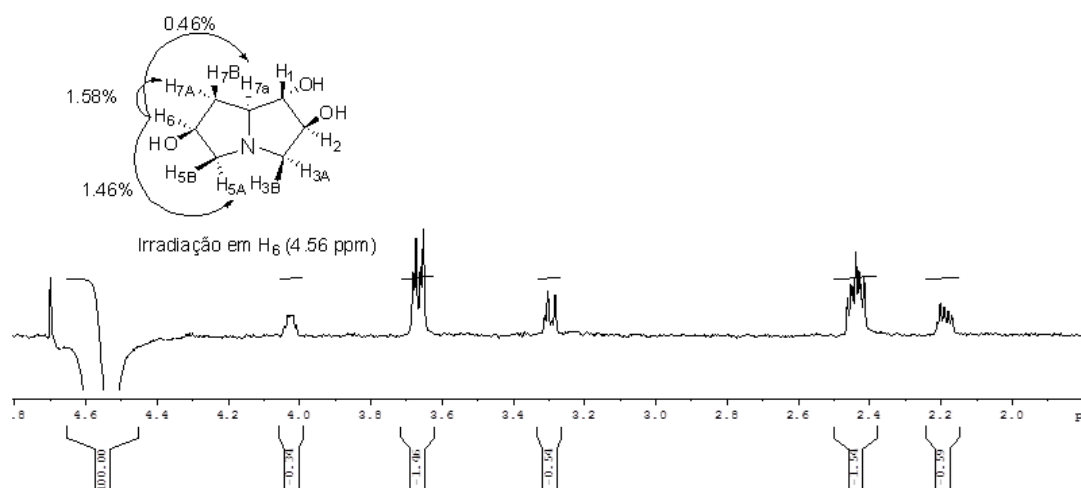


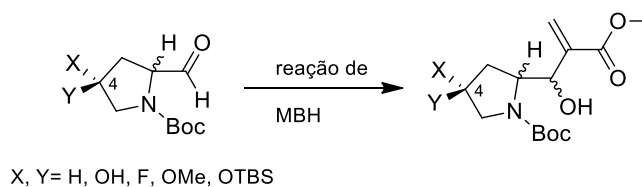
Figura 14. Espectro de NOE [600 MHz, D₂O] da pirrolizidina **36**, irradiação em 4.56 ppm, H-6.

Quando o sinal a 4,56 ppm (atribuído ao **H6**) foi irradiado, foram observados aumentos nos sinais dos hidrogênios **H-7A**, **H-5A** e **H-7a** (1.58, 1.46 e 0.46%, respectivamente). Estes resultados mostram que todos estes átomos de hidrogênio estão no mesmo lado da molécula. A irradiação do sinal em 4.31 ppm, referente ao **H-1**, mostrou um aumento de 1,52% do sinal de hidrogênio **H-7B** e outro de 0,72% do sinal de hidrogênio **H-3B**. Um procedimento semelhante foi feito e o sinal em 4,27 ppm (**H2**) foi irradiado, e foram observados aumentos de 1,22% no sinal do hidrogênio **H-3A** e outro de 0,46% em **H-7a**. Finalmente, quando o hidrogênio **H-7a** foi irradiado, incrementos de 2,14% em **H-7A**, de 0,45% para **H-6** e de 0,48% para **H-2** foram detectados.

A síntese da pirrolizidinona **38** e pirrolizidina **36** a partir de adutos de MBH se mostrou eficiente, oferecendo uma estratégia simples, com elevada estereosseletividade, para a síntese desta classe de compostos que possuem um potencial farmacológico significativo. A pirrolizidinona **38** foi sintetizada em 3 etapas com rendimento global de 37% enquanto a pirrolizidina **36** foi sintetizada em 4 etapas com rendimento global de 24%.

3.2. Análise de diferentes substituintes na posição C4 de aldeídos derivados da prolina na reação de Morita – Baylis – Hillman

Nos resultados discutidos anteriormente relatamos que a configuração do novo centro estereogênico formado na reação de MBH com o aldeído *cis*-4-hidroxi-prolinal é controlada pelo grupo hidroxila na posição C4, conferindo, assim, uma elevada diastereosseletividade a essa reação. Com o objetivo de entender esse comportamento e ao mesmo tempo avaliar a sua generalidade, estabelecemos uma colaboração científica com o Professor Varinder Aggarwal da Universidade de Bristol - Reino Unido, dentro do Programa Doutorado Sanduíche no Exterior da Capes, para investigar o efeito de substituintes na posição C4 do prolinal na reação de MBH, (Esquema 19).



Esquema 19: Reação de MBH com aldeídos substituídos na posição C4.

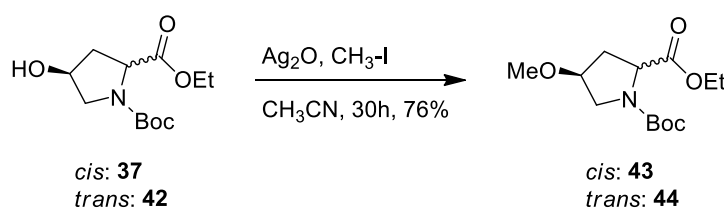
Para avaliar o efeito dos substituintes na posição C4 empregamos duas condições diferentes para a reação de MBH. A primeira foi a condição estabelecida pelo nosso grupo de pesquisa,⁴⁴ que utiliza DABCO como base e acrilato de metila em

excesso. A segunda foi uma metodologia desenvolvida pelo grupo do Prof. Aggarwal⁴⁸ que utiliza Quinuclidina como base, na presença de acrilato de metila e metanol. Como essa metodologia com quinuclidina e metanol fornecia produtos com rendimentos levemente mais altos e tempos reacionais menores do que a condição utilizando DABCO, optamos por usar apenas uma das metodologias na discussão. A metodologia utilizada portanto foi aquela utilizando Quinuclidina como base, acrilato de metila e metanol.

3.2.1. Preparação dos aldeídos substituídos na posição C4

Os aldeídos com os substituintes H, F e OH foram preparados utilizando os mesmos procedimentos usados para a preparação do aldeído 4-*cis*-hidroxi-prolinal **33** (ver item 3.1.1. deste trabalho). Os derivados da prolina foram, inicialmente, submetidos à uma reação de esterificação utilizando CsCO₃ e CH₃CH₂I, e em seguida o éster foi reduzido diretamente ao aldeído correspondente na presença de redução DIBAL-H. Os dados de rendimento para a preparação desses aldeídos serão apresentados posteriormente com respectivos rendimentos globais.

Para a preparação dos aldeídos 4-*cis*-metóxi-prolinal (**45**) e 4-*trans*-metóxi-prolinal (**46**) utilizamos os hidroxi-ésteres, com o grupamento hidroxila na posição C4, como materiais de partida. Assim, os hidroxi-ésteres **37** e **42** foram tratados com Ag₂O e iodometano em acetonitrila, por 30h, para fornecer os éteres metílicos correspondentes **43** e **44**, com um rendimento de 76% (Esquema 20).⁴⁹



Esquema 20: Reação de metilação para formação dos éteres **43** e **44**.

A formação dos produtos **43** e **44** foi confirmada por meio da análise dos espectros de RMN de ¹H e ¹³C. No espectro de ¹H observamos o aparecimento de um sinal em 3,20 ppm, na forma de um singlete, referente aos hidrogênios do grupo metila. No espectro de ¹³C observamos o surgimento de um sinal referente ao carbono metílico em 50,7 ppm.

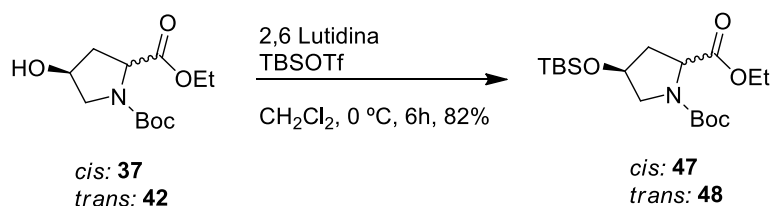
⁴⁸ a) Aggarwal, V. K.; Fulford, S. Y.; Lloyd-Jones, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 1706.

b) Robiette, R.; Aggarwal, V. K.; Harvey, J. N. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 15513.

⁴⁹ Finch N.; Fitt, J. J.; Hsu, I. H. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 206-15.

Em seguida, os ésteres **43** e **44** foram submetidos à reação de redução com DIBAL-H para fornecer os respectivos aldeídos **45** (4-*cis*-metóxi-prolinal) e **46** (4-*trans*-metóxi-prolinal). A estrutura desses aldeídos foi confirmada por meio da análise dos seus espectros de RMN de ^1H e ^{13}C .

De forma análoga, os aldeídos protegidos com TBS foram preparados de maneira similar aos aldeídos metilados. Assim, os hidroxi-ésteres **37** e **42** foram tratados com 2,6-lutidina, triflato de *tert*-butildimetilsilila (TBSOTf) em diclorometano (DCM) a 0 °C, por 6 horas, para formar os éteres sililados **47** e **48**, com um rendimento de 82% para ambos os casos (Esquema 21).



Esquema 21: Reação de proteção com TBS para formação dos ésteres **47** e **48**.

A formação dos produtos **47** e **48** foi confirmada pela análise dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C . A análise do espectro ^1H de ambos os produtos mostra o aparecimento de um singleto em 1 ppm que corresponde aos 9 hidrogênios do grupo *tert*-butila presentes no grupo de proteção, e dois singletos próximos à 0 ppm, atribuídos às metilas diastereotópicas ligadas ao átomo de silício do mesmo grupo de proteção. Por outro lado, a análise do espectro de ^{13}C mostra o aparecimento de dois sinais, um próximo a 25 ppm, que corresponde às metilas do grupo *tert*-butila, e outro em 18 ppm, que foi atribuído ao carbono quaternário do grupo *tert*-butila. Dessa forma, os ésteres **47** e **48** foram submetidos à reação de redução com DIBAL-H para fornecer os respectivos aldeídos **49** (4-*cis*-OTBS-prolinal) e **50** (4-*trans*-OTBS-prolinal), em 81% de rendimento. As estruturas dos aldeídos **49** e **50** foram confirmadas por meio da análise dos seus espectros de RMN de ^1H e ^{13}C .

Todos os aldeídos preparados e seus respectivos rendimentos globais estão apresentados abaixo (Figura 15). Eles serão utilizados no nosso estudo para analisar a influência do substituinte em C4 na diastereosseletividade da reação de Morita-Baylis-Hillman.

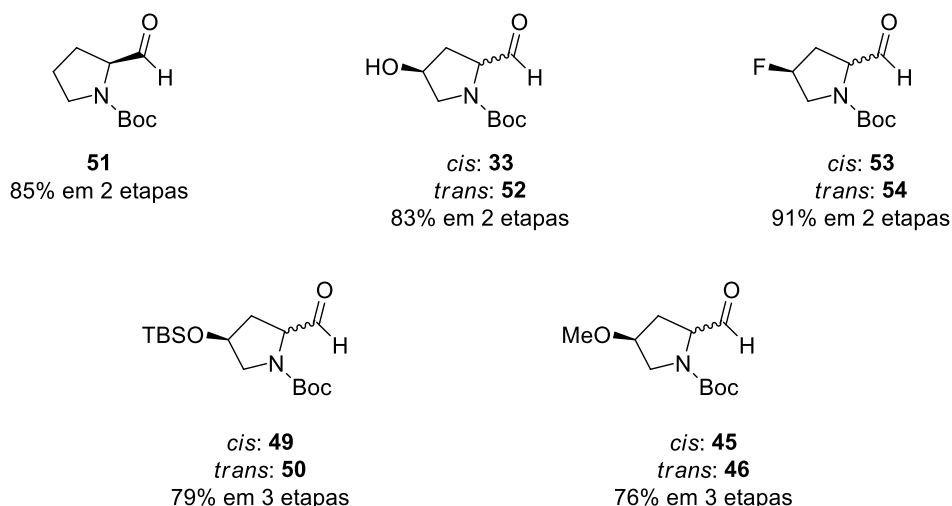
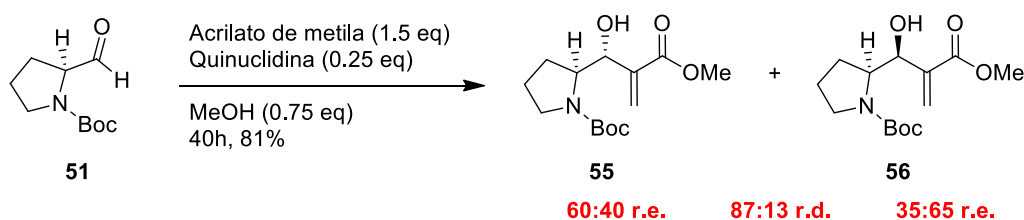


Figura 15: Aldeídos que serão utilizados no estudo da influência do substituinte na diastereosseletividade das reações de MBH.

Os detalhes referentes às condições experimentais, assim como os rendimentos individuais de cada aldeído preparado e seus respectivos intermediários estão reunidos na Parte Experimental desse trabalho.

3.2.2. Estudo da diastereosseletividade da reação de Morita-Baylis-Hillman (MBH) com os aldeídos substituídos na posição C4

Inicialmente, foi avaliado o comportamento do aldeído derivado da *L*-Prolina, na reação de MBH, (Esquema 22):



Esquema 22: Síntese do aldeído derivado da *L*-Prolina e seu uso na reação de MBH.

A formação dos produtos **55** e **56** foi comprovada pela análise dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C . A análise do espectro de RMN de ^1H mostra o desaparecimento do sinal do próton do aldeído em 9,5 ppm e o aparecimento do sinal dos hidrogênios da metila do éster em 3,71 ppm e dos prótons vinílicos em 5,84 ppm e 6,12 ppm. A análise do espectro de RMN de ^{13}C mostra o desaparecimento do carbono correspondente à carbonila do aldeído em 201,8 ppm e o aparecimento do carbono carbonílico do éster em 166,71 ppm e os carbonos correspondentes à ligação dupla conjugada em 124,6 ppm e 143,4 ppm.

O monitoramento da reação por HPLC nos permitiu avaliar a diastereosseletividade da reação (Figura 16).

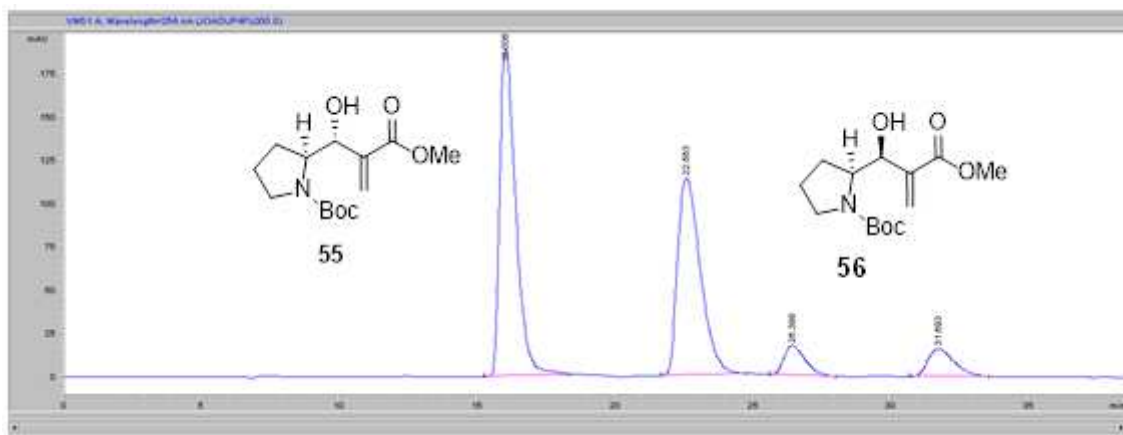


Figura 16: Cromatograma da reação de MBH com o aldeído *L*-Prolinal **51**.

Analisando o cromatograma do monitoramento da reação, foi possível observar que os produtos apresentaram uma diastereosseletividade de 87:13, com o produto *anti* sendo, provavelmente, o majoritário e o produto *syn* o minoritário. Observou-se ainda que esses produtos apresentavam um pequeno excesso enantiomérico, onde o produto *anti* apresentou uma razão enantiomérica (r.e.) de 60:40 e o produto *syn* uma (r.e.) de 65:35. Esses resultados sugerem que houve racemização do aldeído **51** durante a reação de MBH o que explica a formação de 4 estereoisômeros. A alta seletividade na reação pelo produto *anti* pode ser explicada por efeitos estéricos do substrato, usando o modelo do ângulo de Bürgi-Dunitz⁵⁰, como mostrado a seguir (Figura 17).

⁵⁰ (a) Wu, Y. D.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 906–908. Para discussões sobre a trajetória de Bürgi-Dunitz, ver: (b) Eliel, E. L.; Wilen, S. H. *Stereochemistry of Organic Compounds*; Wiley Interscience Publication: New York, **1996**. (c) Kirby, A. J. *Stereoelectronic Effects*; Oxford University Press: New York, **1996**. (d) Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Organic Chemistry*; Oxford University Press: New York, **2000**.

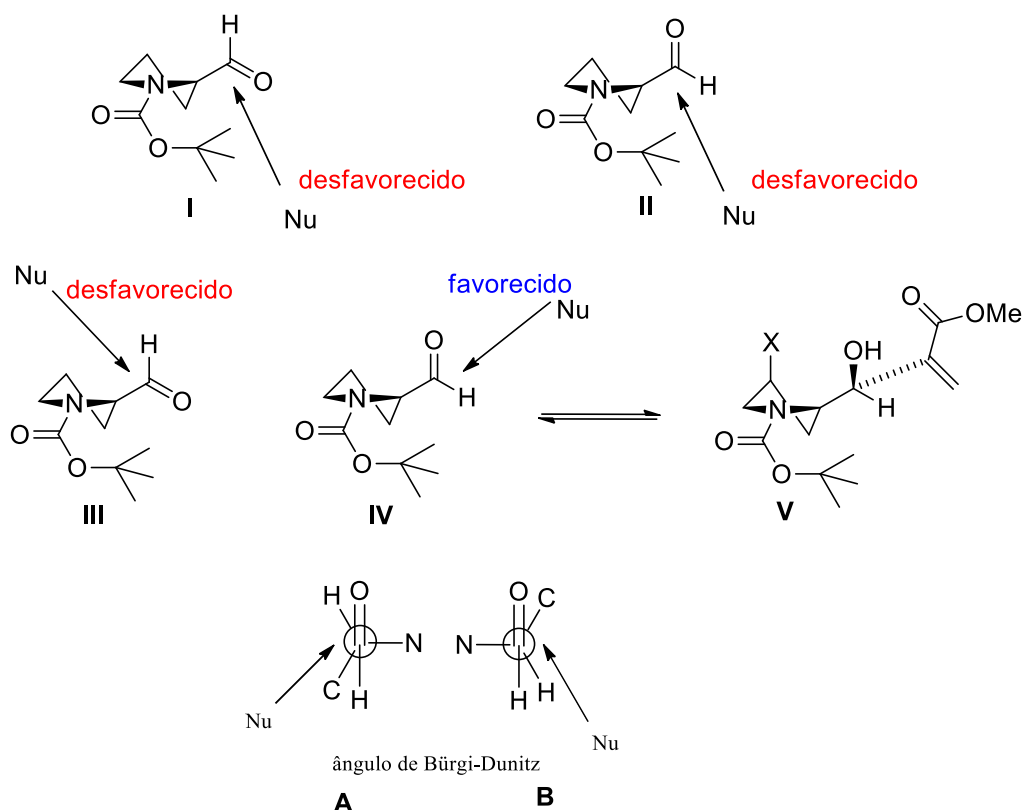
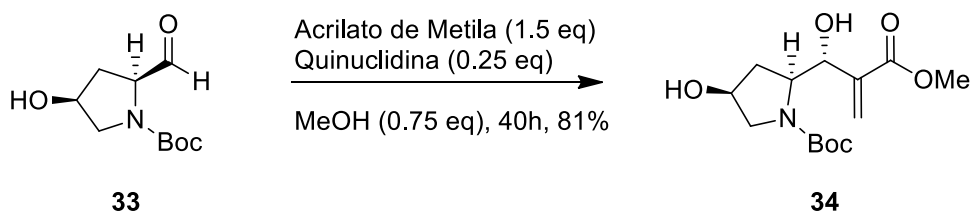


Figura 17: Trajetórias possíveis para o ataque nucleofílico ao aldeído.

A possíveis trajetórias do ataque nucleofílico à carbonila do aldeído na reação de MBH são apresentadas acima (Figura 17). Em **I** e **II**, fica claro que o fator estérico causado pelo grupamento Boc impede o ataque do enolato por esses caminhos. Em **III** e **IV**, não há o impedimento estérico do Boc, porém é preciso considerar o ângulo de Bürgi-Dunitz para diferenciá-los. Na estrutura **III**, representada pelo modelo **A**, o nucleófilo se aproxima pela direção onde se encontra o anel da prolina. Porém, em **IV**, representado pelo modelo **B**, o nucleófilo se aproxima pela direção do hidrogênio α -carbonila, gerando o produto *anti*, como exemplificado pela estrutura **V**.

Com relação ao efeito causado pelas hidroxilas na posição C4 do aldeído derivado da prolina, realizamos reações de MBH utilizando tanto o *cis*-4-hidroxi-prolinal (**33**), quanto o *trans*-4-hidroxi-prolinal (**52**) como substratos. A seguir discutimos os resultados da reação de MBH feita entre aldeído 4-*cis*-hidroxi-prolinal **33** e acrilato de metila, catalisada por quinuclidina. Após 40h, a temperatura ambiente, o aduto **34** foi obtido com um rendimento de 81%, (Esquema 23).



Esquema 23: Reação de MBH com o aldeído *cis*-4-hidroxi-prolinal **33**.

Através do monitoramento da reação por CG, foi possível observar que a reação se mostrou seletiva formando um único produto com uma diastereosseletividade de 98%, como evidenciado anteriormente no Esquema 13. A formação do produto **34** foi confirmada pela análise dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C , assim como a seletividade *anti* da reação, também observado nos experimentos anteriores. Essa alta seletividade da reação é justificada pela presença de uma ligação de hidrogênio intramolecular entre a hidroxila e a carbonila do aldeído, e pode-se considerar ainda efeitos *Gauche*⁵¹ nas conformações *C*₄-*endo* e *C*₄-*exo*⁵² do anel da prolina (Figura 18).

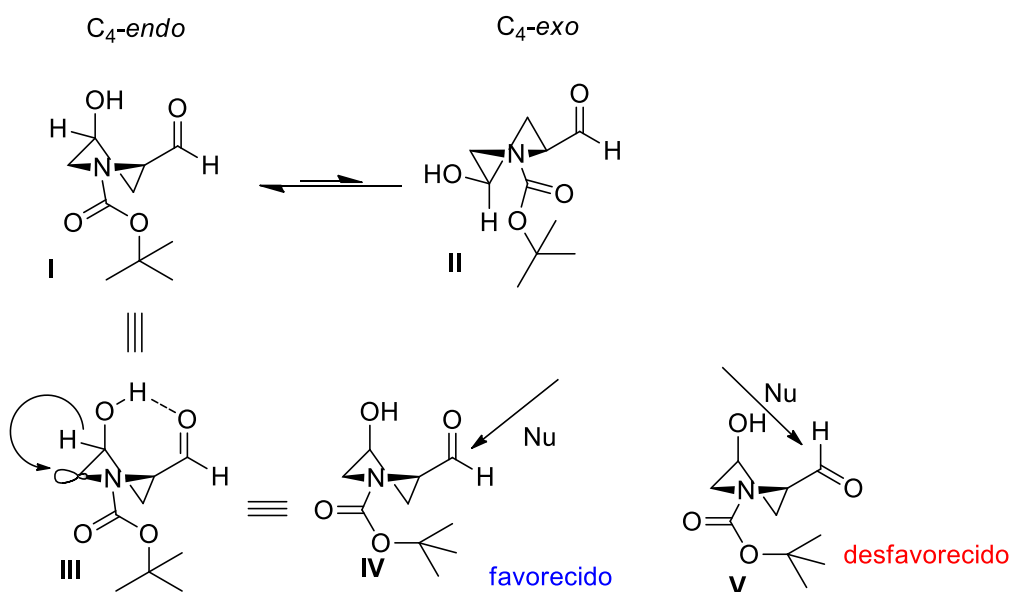


Figura 18: Possíveis confôrmeros e trajetórias de ataque sobre o aldeído **33** na reação de MBH.

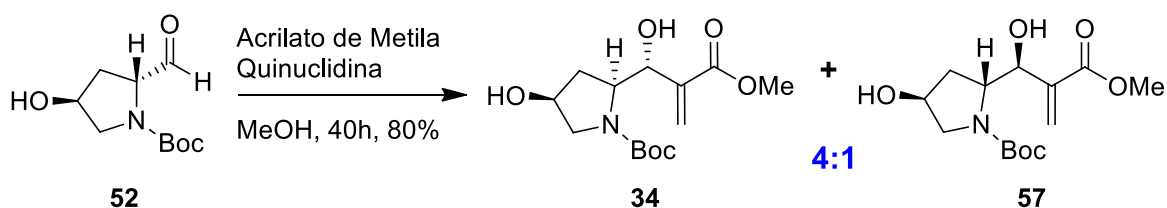
Como podemos notar, o anel pirrolidínico com substituintes na posição C4 possui dois possíveis confôrmeros, *C*₄-*endo* **I** (quando a prega do anel (bote torcido, do inglês “*ring pucker*”) está orientada do mesmo lado da carbonila do aldeído) e *C*₄-*exo* **II** (quando a prega do anel (bote torcido - “*ring pucker*”) está orientada em posição contrária à

⁵¹ (a) Rey, Y. P.; Gilmour, R. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, 9, 2812. (b) Hunter, L. *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, 6, 1-14.

⁵² Choudhary, A.; Gandla, D.; Krow, G. R.; Raines, R. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 7244-7246.

carbonila do aldeído). Considerando efeitos *gauche* entre o orbital anti-ligante da ligação C5-N e a ligação do substituinte no C4, a conformação *C*₄-*endo* **III** (ligação C-H orientada com o orbital anti-ligante da ligação C5-N) prevalece sobre a conformação *C*₄-*exo* **II** (ligação C-O orientada com o orbital anti-ligante da ligação C5-N). É notável ainda a presença da ligação de hidrogênio na conformação *C*₄-*endo* **III** fazendo dela a mais estável e a mais reativa. Dessa forma, a combinação desses dois efeitos associada à trajetória de Bürgi-Dunitz com relação aos efeitos estéricos, faz da estrutura **IV** a mais favorecida ao ataque nucleofílico na reação, fornecendo o produto com uma alta seletividade *anti* na reação de MBH.

Em seguida, realizamos também a reação de MBH entre aldeído *trans*-4-hidroxi-prolinal **52** e o acrilato de metila, na presença de quinuclidina como catalisador. Após 40h, a mistura diastereoisomérica dos adutos **34** e **51** foi obtida em 81% de rendimento com uma proporção moderada de 4:1 (*anti:syn*) (Esquema 24).



Esquema 24: Reação de MBH com o aldeído *trans*-4-hidroxi-prolinal **52**.

A estrutura dos produtos formados foi confirmada por meio da análise dos espectros de RMN de ¹H e ¹³C. A razão diastereoisomérica de 4:1, foi atribuída por meio da análise da reação por HPLC (Figura 19).

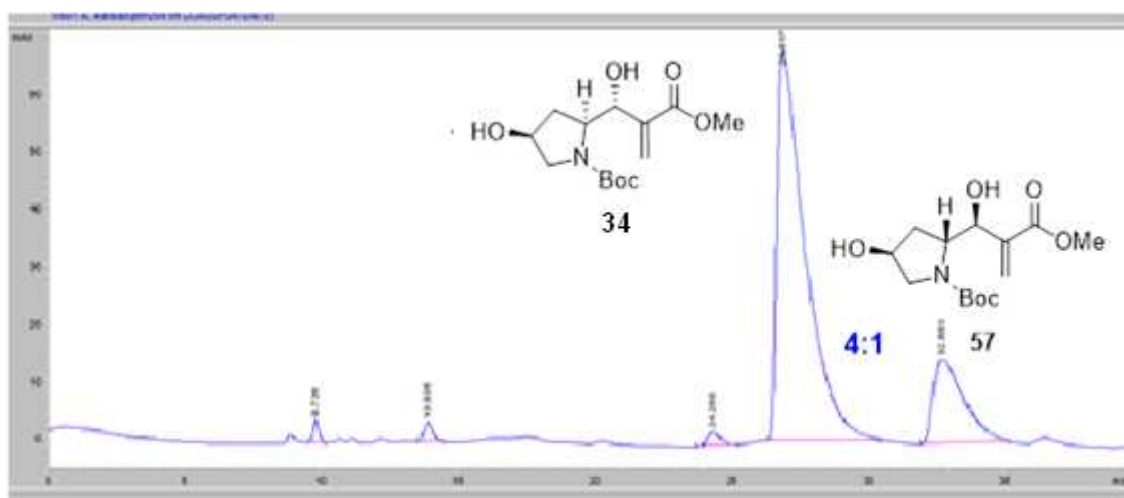
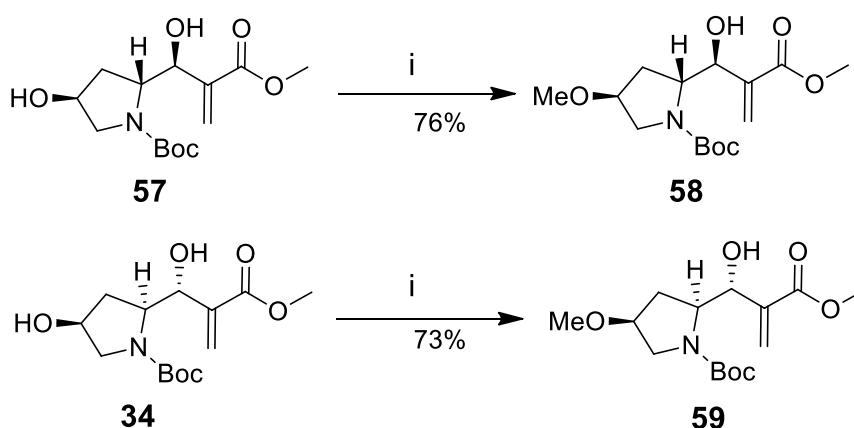


Figura 19: Cromatograma da reação de MBH com o aldeído **52**.

Essa distribuição diastereoisomérica de produtos sugere que houve epimerização do centro α -carbonila do aldeído *trans* **52** no meio reacional levando ao aldeído *cis* **33**, pois o produto majoritário da reação é proveniente do aldeído *cis* **33**. A maior estabilidade do aldeído *cis* **33** se deve provavelmente à ligação de hidrogênio intramolecular, justificando assim a maior proporção do produto formado na reação. A justificativa da alta seletividade *anti* dos produtos se deve aos mesmos fatores considerados para o aldeído *cis*-4-hidroxi-prolinal **33** como discutido anteriormente (Figura 18), além dos fatores estéricos associados à trajetória de Bürgi-Dunitz (Figura 17).

A fim de confirmar experimentalmente a hipótese de que a hidroxila na posição C4 estava influenciando diretamente a seletividade da reação de MBH, os aldeídos com metoxilas na posição C4 foram avaliados frente à reação de MBH.

Os adutos **57** e **34** também foram metilados individualmente e seletivamente na hidroxila em C4. Esses adutos seriam utilizados como padrões indicadores da formação dos produtos na reação de MBH subsequente (Esquema 25). Assim, tanto o aduto **57**, quanto o **34** foram seletivamente metilados pelo tratamento com óxido de prata (II) e iodeto de metila em acetonitrila, para fornecer os éteres metílicos **58** e **59**, em 76% e 73% de rendimento, respectivamente.

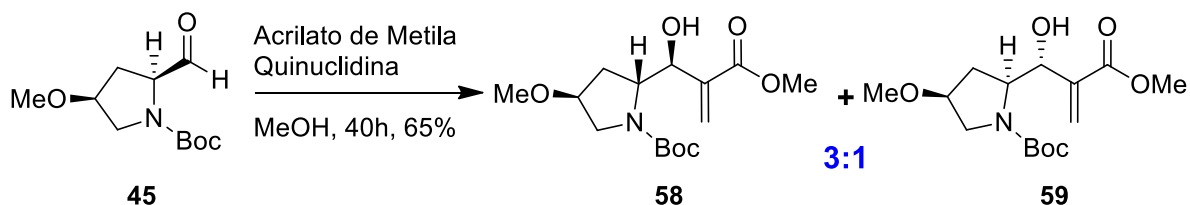


Esquema 25. Reagentes e condições: (i) Ag_2O , MeI, ACN, 30 h.

É provável que a metilação seletiva ocorra devido a uma ligação de hidrogênio entre o oxigênio carboxílico do éster com o hidrogênio da hidroxila ligada ao carbono **2**, deixando esta hidroxila menos disponível para a reação de metilação. Além disso, a hidroxila do carbono **2** é um álcool alílico, e pode ser que haja interação dos pares de elétrons livre do oxigênio da hidroxila com os orbitais π da ligação dupla.

Para a confirmação que a metilação ocorreu apenas na hidroxila do carbono **4**, foram realizados experimentos de RMN de ^1H e ^{13}C , e os bidimensionais COSY, HSQC e HMBC (ver na parte experimental desse trabalho).

Inicialmente, avaliamos a diastereosseletividade da reação de MBH entre o aldeído 4-*cis*-metóxi-prolinal **45** e acrilato de metila. Após 40h de reação, obtivemos uma mistura de diastereoisômeros em 65% de rendimento, na razão de 3:1 (*anti:syn*) (Esquema 26).



Esquema 26: Reação de MBH com o aldeído 4-metoxi- *cis*-prolinal **45**.

A reação foi acompanhada por HPLC, e após a coeluição do bruto reacional com os padrões **58** e **59**, individualmente, para a confirmação da distribuição dos produtos formados, observamos, para nossa total surpresa, uma inversão de seletividade na distribuição dos produtos formados em relação aos produtos provenientes dos aldeídos hidroxilados.

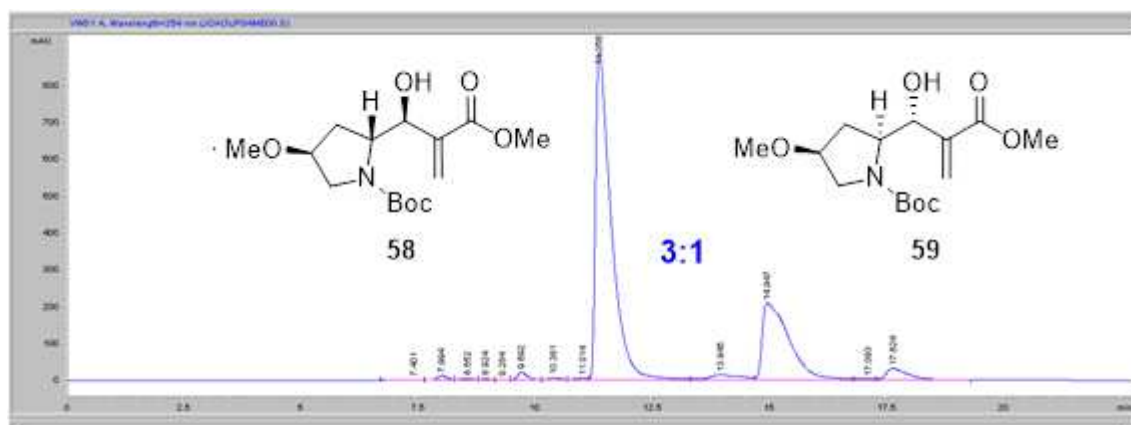


Figura 20: Cromatograma da reação de MBH com o aldeído 4-metoxi- *cis*-prolinal **45**.

O produto majoritário da reação de MBH com o aldeído 4-metóxi-*cis* **45** revela uma epimerização do centro α -carbonila, ou seja, com a presença de base no meio reacional, há um equilíbrio entre os aldeídos *cis/trans*, e aparentemente o aldeído 4-metóxi-*trans* **46** é quem reage preferencialmente. A diastereosseletividade da reação é de 3:1 em favor do produto **58**, mostrando que a ligação de hidrogênio intramolecular é

fator determinante para a estereosseletividade da reação de MBH com o aldeído *cis*-4-hidroxi-prolinal **33**. Porém como podemos explicar a maior estabilidade do aldeído 4-metoxi-*trans*-prolinal **46** em relação ao aldeído 4-metoxi-*cis*-prolinal **45**? Se considerarmos as possíveis conformações do bote torcido do aldeído 4-metoxi-*trans*-prolinal **46** em relação ao aldeído 4-metóxi-*cis*-prolinal **45**, como representado na Figura 21, é possível evidenciar uma maior estabilidade do aldeído *trans*.

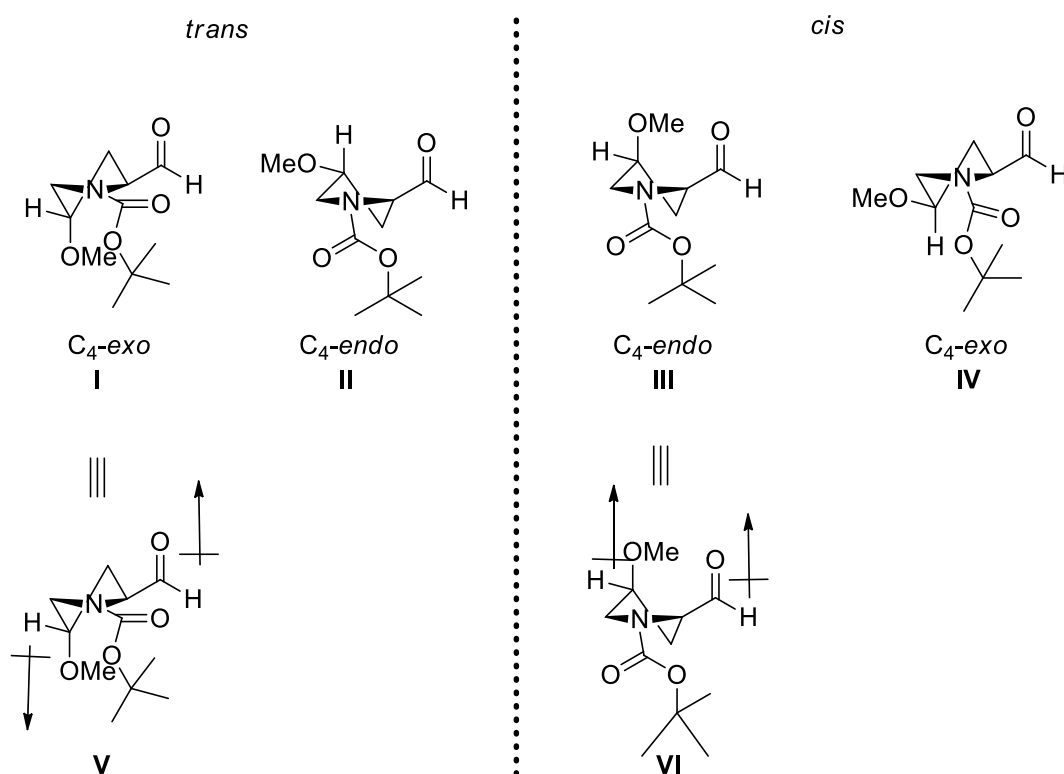


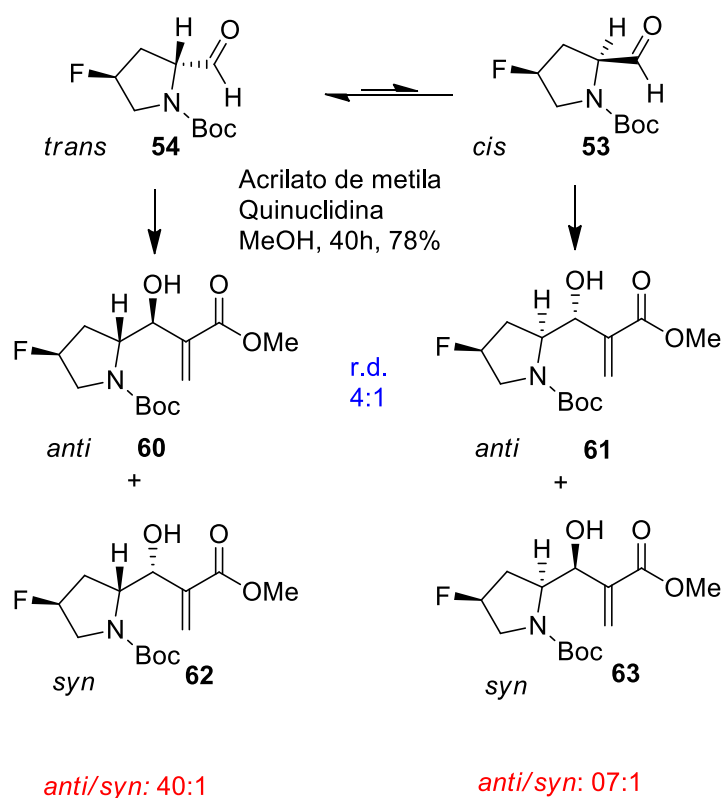
Figura 21: Possíveis conformações dos aldeídos 4-metoxi-prolinal.

Para o aldeído *trans*, a conformação **I** C₄-*exo* é predominante devido aos efeitos *gauche*. Dessa forma, considerando agora efeitos de dipolo nas conformações, a conformação **V** apresenta um cancelamento dos dipolos presentes nesta conformação. Quando analisamos o aldeído *cis*, a conformação **III** C₄-*exo* é a mais estável considerando os efeitos *gauche*. Porém, a conformação **VI** do aldeído *cis* mostra um não cancelamento dos dipolos presentes na molécula, fazendo essa estrutura ser menos estável em relação ao aldeído *trans*. Essa análise das conformações considerando efeitos de dipolo pode explicar a razão pela qual o aldeído 4-*trans*-metoxi-prolinal **46** reage predominantemente na reação de MBH.

O comportamento da mesma reação foi avaliado partindo, agora, do aldeído 4-*cis*-metoxi-prolinal **45**. Os resultados obtidos são praticamente os mesmos, sugerindo

um rápido equilíbrio entre os aldeídos na reação de MBH, onde o aldeído *trans* se encontra em maiores proporções, antes mesmo do início formal da reação.

Para elucidar e auxiliar na compreensão dos resultados prévios, decidimos então analisar o comportamento de aldeídos fluorados na reação de MBH. Partindo da 4-*cis*-fluoro-prolina, preparamos o aldeído fluorado utilizando as mesmas condições reacionais descritas anteriormente na preparação dos aldeídos derivados da prolina e da 4-hidroxi-prolina. Dessa maneira, foi analisada primeiramente a reação de MBH partindo do aldeído 4-fluor-*cis*-prolinal **53**. (Esquema 27).



Esquema 27: Reação de MBH com o aldeído 4-*cis*-fluor-prolinal **53**.

Após 40 horas de reação, observamos a formação de uma mistura de 4 diastereoisômeros com rendimento de 78%. Os produtos foram confirmados pela análise dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C . O monitoramento da reação por HPLC permitiu determinar a razão diastereoisomérica entre produtos (Figura 22).

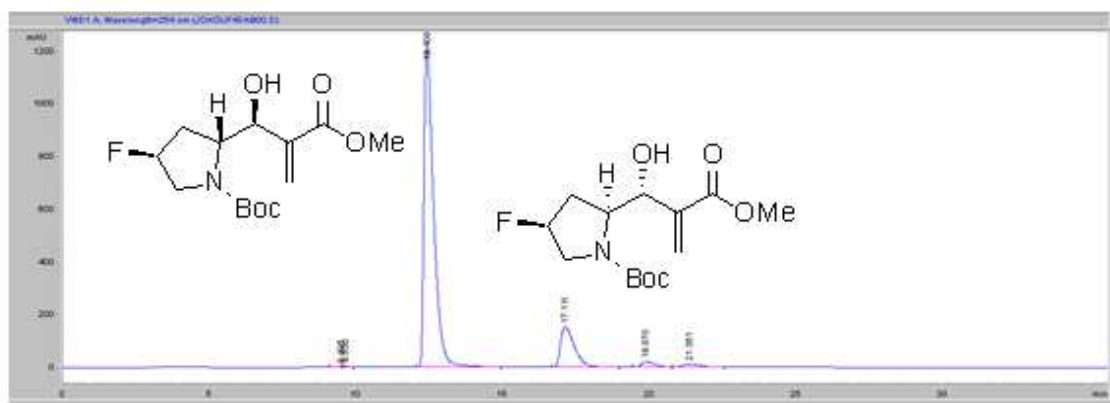


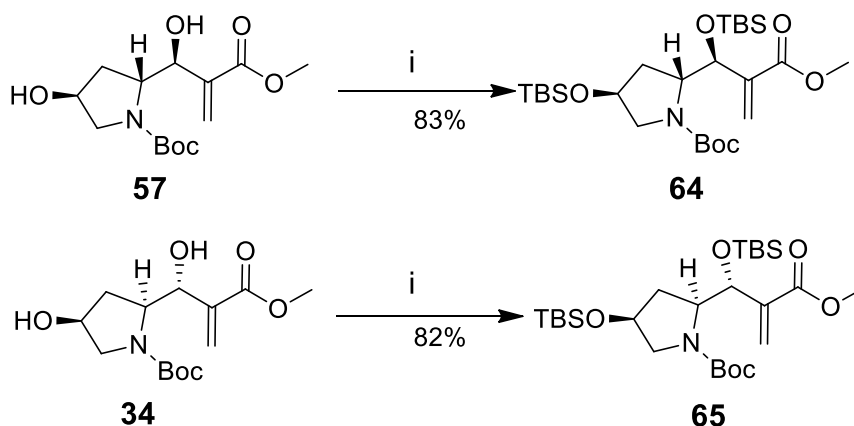
Figura 22: Cromatograma da reação de MBH com o aldeído 4-fluor- *cis*-prolinal **53**.

Nessa etapa observou-se que partindo do aldeído *cis* **53** ou do aldeído *trans* **54**, os produtos formados são os mesmos, uma mistura de 4 diastereoisômeros como mostrado acima (Esquema 27). O início da reação foi monitorado por CG-MS e observou-se que após duas horas de reação ocorre a epimerização do aldeído *cis* para o aldeído *trans*, atingindo um equilíbrio rápido entre eles numa proporção de 4:1 em favor do aldeído *trans*. Essa proporção é a mesma observada na formação dos produtos **60** e **61**, ambos com seletividade *anti*, sugerindo que os aldeídos reagem com a mesma velocidade na reação de MBH. A distribuição diastereoisomérica dos produtos na reação de MBH é então controlada pela estabilidade relativa dos aldeídos. Observamos, ainda, a formação dos produtos *syn* **62** e **63**, porém em quantidades consideravelmente menores.

Podemos usar os mesmos conceitos de bote torcido e dipolo-dipolo usados para explicar as estabilidades relativas dos aldeídos metoxi-prolinais (Figura 21) para justificar a maior estabilidade relativa do aldeído 4-*trans*-fluoro-prolinal **54** em relação ao 4-*cis*-fluoro-prolinal **53**. Os efeitos dipolo-dipolo nas conformações dos aldeídos fluorados são ainda mais intensos do que nas conformações dos aldeídos metoxilados, em virtude do maior caráter eletronegativo do flúor, conferindo assim um leve aumento na r.d. dos produtos. Além disso, como o raio atômico do átomo de flúor é comparável ao do hidrogênio, os efeitos estéricos do ângulo Bürgi-Dunitz passam a ser considerados e por essa razão podemos observar uma pequena formação de produtos de MBH com seletividade *syn*.

A estereoquímica relativa do produto majoritário **60** foi determinada por cristalografia de Raios-X. Porém, não foi possível realizar a cristalização do produto minoritário **61** e, nesse caso, a estereoquímica relativa foi determinada a partir de experimentos de NOE do respectivo produto ciclizado. As reações realizadas assim como as condições utilizadas serão discutidas no capítulo seguinte.

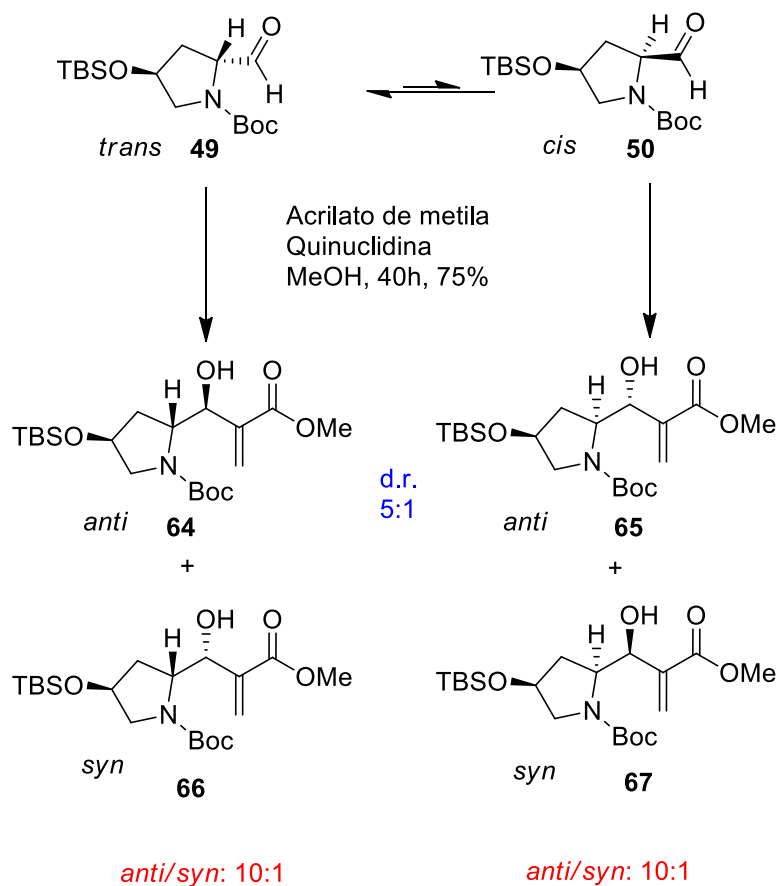
Finalmente, foram analisados os aldeídos com a hidroxila da posição 4 protegida com TBS. Os adutos **57** e **34** também foram protegidos individualmente, utilizando-se a mesma metodologia com 2,6-Lutidina e TBSOTf, para serem utilizados como padrões para a análise da reação de MBH por cromatografia (Esquema 28).



Esquema 28. Reagentes e condições: (i) 2,6-Lutidina, TBSOTf, CH₂Cl₂, 0° C, 6h.

As estruturas dos éteres sililados formados nessa reação foram confirmadas pelo meio da análise dos experimentos de RMN de ¹H e ¹³C (ver parte experimental desse trabalho).

Analisando as reações de MBH com os aldeídos 4-OTBS-*cis*-prolinal **49** e 4-OTBS-*trans*-prolinal **50**, observamos que independentemente de qual aldeído era utilizado na reação, os produtos formados eram os mesmos, assim como a razão diastereoisomérica, (Esquema 29).



Esquema 29: Reação de MBH com o 4-*cis*-OTBS-proline **49**.

Assim como nos aldeídos fluorados, os aldeídos protegidos com TBS também sofreram uma epimerização do centro α -carbonila, levando a um rápido equilíbrio entre eles antes mesmo da reação se iniciar formalmente. Observamos por CG-MS que o equilíbrio entre os aldeídos é de aproximadamente 1:1 (Figura 23). Neste caso, a formação dos 4 diastereoisômeros formados na reação não é guiada pela estabilidade relativa dos aldeídos, pois como mostrado acima (Esquema 29), a diastereosseletividade dos produtos majoritários é de 5:1 em relação aos produtos *anti*, **64** e **65**.

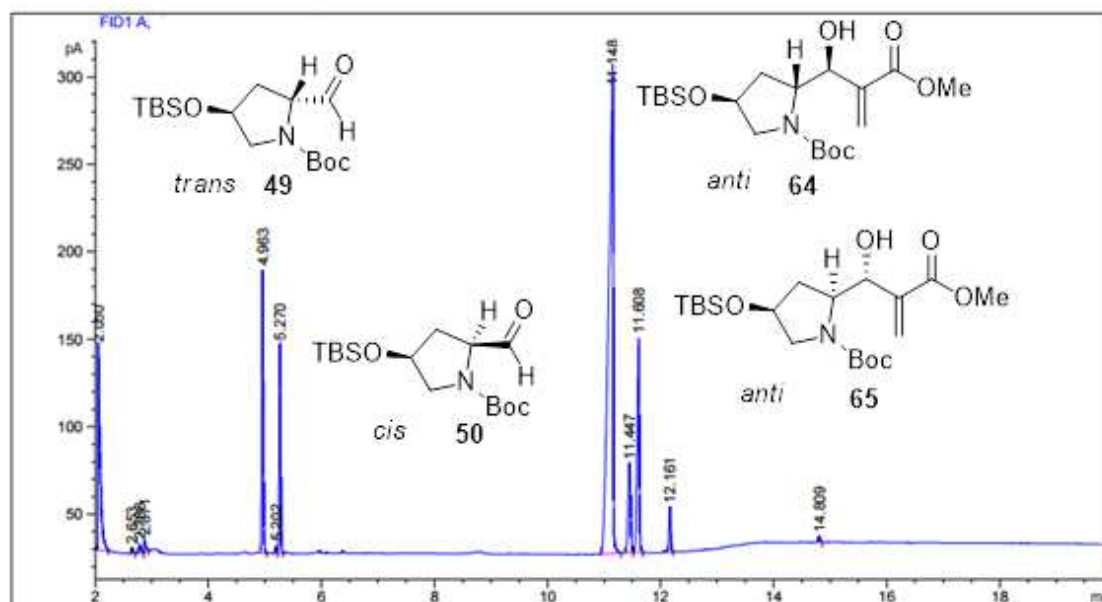


Figura 23: Cromatograma da reação de MBH com o aldeído 4-OTBS- *cis*-prolinal **50**.

Como o grupamento TBS é um grupo bastante volumoso, ele preferencialmente se encontra na posição *pseudo* equatorial da conformação do anel ao invés da posição *pseudo* axial. Se considerarmos as possíveis conformações do aldeído *trans*, *C*₄-*endo* II e *C*₄-*exo* I (Figura 24), a conformação *C*₄-*endo* II prevalece, pois acomoda o grupo TBS na posição equatorial. Da mesma maneira, o aldeído *cis* prefere a conformação *C*₄-*exo* IV, onde o grupo TBS também está na posição equatorial, como mostrado abaixo (Figura 24).

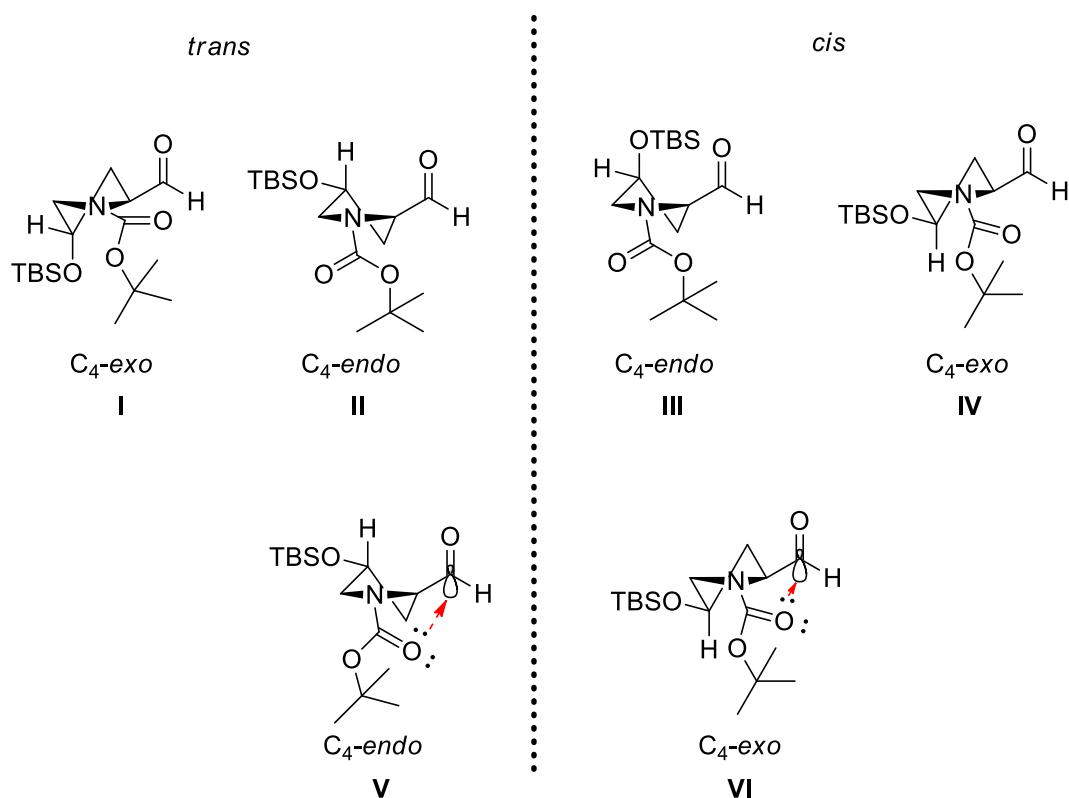


Figura 24: Conformações possíveis para os aldeídos 4-OTBS-prolinal.

De acordo com Raines,⁵³ há um efeito nos anéis prolínicos com substituintes na posição C4, entre o par de elétrons do oxigênio da carbonila do grupo Boc e o orbital anti-ligante da carbonila do aldeído. Esse efeito é mais acentuado em conformações do tipo C₄-exo pois a distância entre carbonila do Boc e a carbonila do aldeído é menor. Portanto, como a conformação mais estável do aldeído 4-*cis*-TBS-prolinal é a C₄-exo **VI**, esse efeito é mais significativo. Assim, a eletrofilicidade da carbonila do aldeído é diminuída, e portanto ele é menos reativo na reação de MBH. No aldeído *trans*, a conformação C₄-endo **V** é a mais estável e a distância para esse efeito é menor do que nas conformações C₄-exo, fazendo com que o aldeído 4-*trans*-TBS-prolinal seja mais reativo na reação de MBH.

3.3. Síntese divergente de heterociclos a partir do aduto de MBH

Para acessar produtos naturais estruturalmente complexos, químicos orgânicos geralmente elaboram uma estratégia sintética personalizada para a construção de um único esqueleto como alvo. Em contraste, as formas de construção biossintéticas de produtos naturais muitas vezes empregam ciclizações intramoleculares divergentes de

⁵³ Choudhary, A.; Gandla, D.; Krow, G. R.; Raines, R. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7244.

um intermediário comum poli-insaturado para produzir diversos conjuntos de compostos.⁵⁴

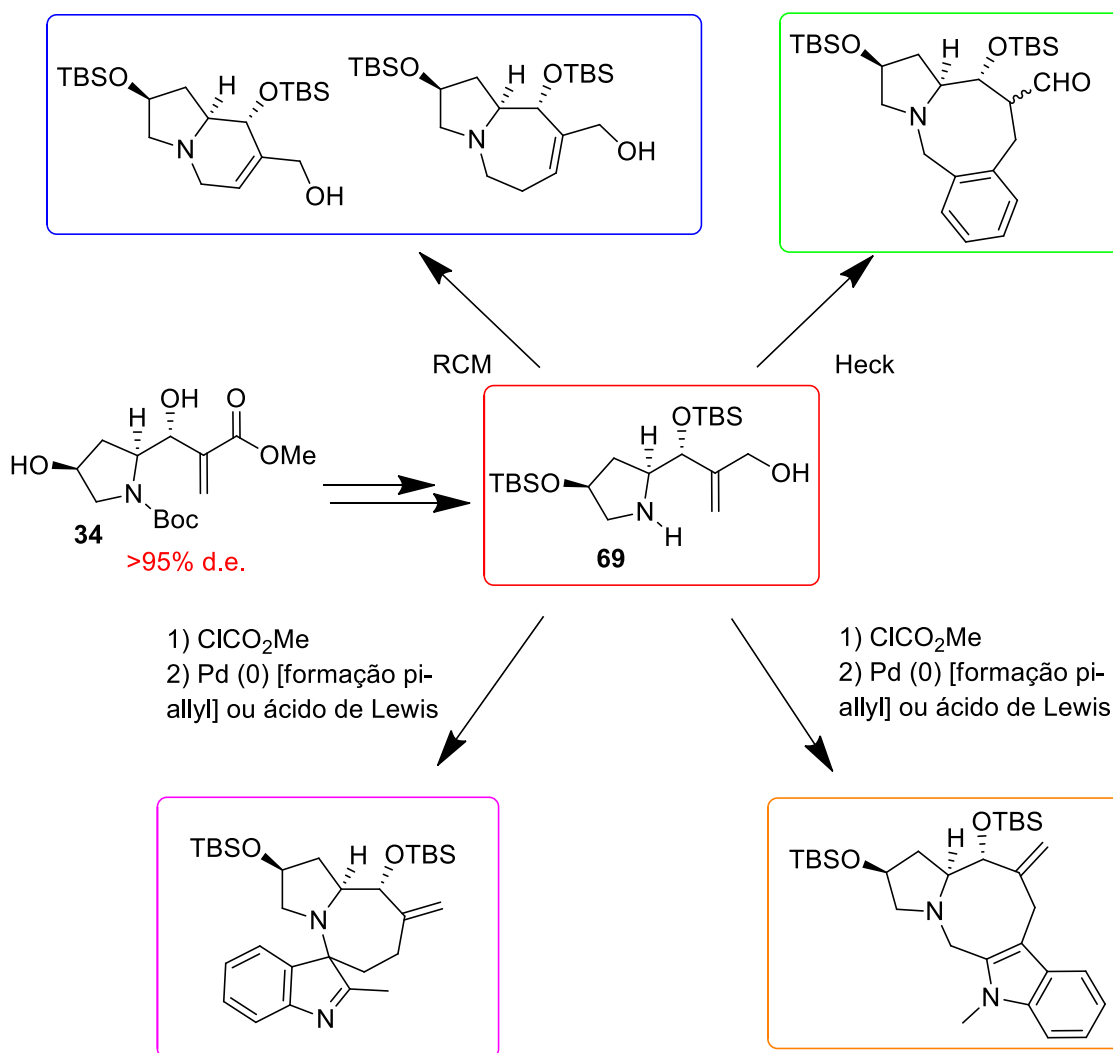
Embora algumas abordagens sintéticas inovadoras têm sido publicadas recentemente para fornecer acesso eficiente a moléculas específicas e produtos naturais complexos, uma estratégia geral para o desenvolvimento de processos sintéticos divergentes a partir de uma molécula chave para produzir uma série de estruturas funcionalizadas, ainda permanece indefinida e vem sendo estudada ultimamente.⁵⁵

Neste sentido, decidimos explorar a alta diastereosseletividade da reação de Morita – Baylis – Hillman com o aldeído *cis*-4-hidroxi-prolinal (**33**) na possibilidade de utilizar o aduto de MBH (**34**) como intermediário comum para a síntese divergente de diferentes esqueletos estruturais que posteriormente podem ser transformados em produtos naturais com potencial atividade biológica. Essa parte do trabalho também foi desenvolvida em colaboração com o Professor Varinder Aggarwal da Universidade de Bristol - Reino Unido.

Partindo do aduto de MBH **34**, duas reações foram necessárias para preparar o composto (**69**) que foi utilizado como intermediário para a proposta de síntese de heterociclos. De acordo com a proposta, os compostos heterociclos seriam sintetizados a partir do intermediário **69** através de: Reações de fechamento de anel RCM, do inglês “*Ring-Closing Metathesis*”, reações de Heck, e reações de acoplamento utilizando Pd com a formação de sistemas π -alil, (Esquema 30).

⁵⁴ a) Mizoguchi, H.; Oikawa H.; Oguri, H. *Nature Chem.* **2014**, 6, 57. (b) Wagnières, O.; Xu, Z.; Wang, Q.; Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 15102.

⁵⁵. a) McLeod, M. C.; Singh, G.; Plampin III, J. M.; Rane, D.; Wang, J. L.; Day, V. W.; Aube, J. *Nature Chem.* **2014**, 6, 133. (b) Jones, S. B.; Simmons, B.; Mastracchio, A.; MacMillan, D. W. C. *Nature.* **2011**, 475, 183.

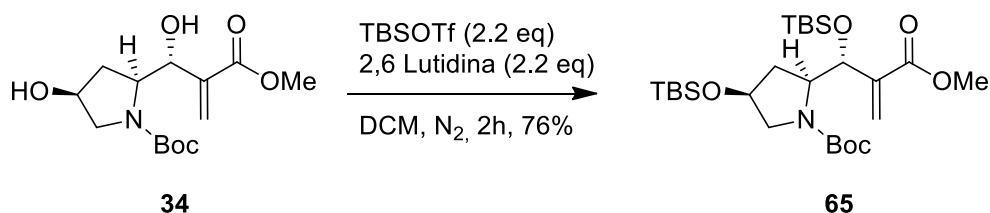


Esquema 30: Estratégia para a síntese divergente de diferentes heterociclos.

Com o aduto **34** em mãos, preparado de acordo com o Esquema 23, iniciamos o trabalho com o objetivo de estabelecermos rotas sintéticas diretas para as sínteses dos vários heterociclos propostos.

Primeiramente foi preciso proteger as hidroxilas livres com TBS, pois nas etapas seguintes poderíamos encontrar problemas com o manuseio dessas moléculas. A remoção do grupo de proteção do nitrogênio levaria a uma estrutura altamente polar, contendo um grupamento amina e três hidroxilas livres, aumentando de forma considerável a polaridade da molécula e a possibilidade de a perdemos em qualquer partição que envolvesse a presença de água.

Assim, o aduto de MBH **34** foi tratado com TBSOTf e 2,6-lutidina em DCM para formar o produto **65** em 76% de rendimento.

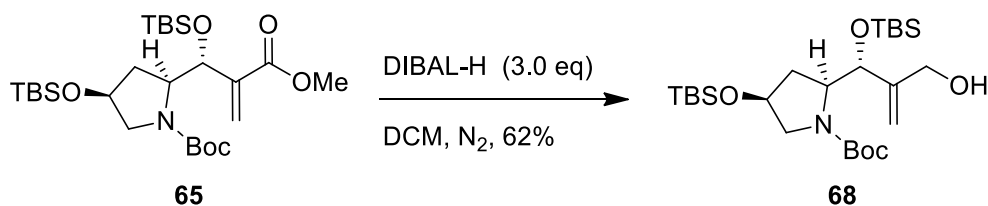


Esquema 31: Reação de sililação do aduto de MBH **34**.

A formação do produto **65** foi confirmada pela análise dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C . A análise do espectro ^1H mostra o aparecimento de um singlete em 0,9 ppm que corresponde aos 9 hidrogênios do grupo *tert*-butila presentes no grupo de proteção, e dois singletos próximos à 0 ppm, atribuídos às metilas diastereotópicas ligadas ao átomo de silício do mesmo grupo de proteção. Por outro lado, a análise do espectro de ^{13}C mostra o aparecimento de dois sinais, um próximo a 25 ppm, que corresponde às metilas do grupo *tert*-butila, e outro em 18 ppm, que foi atribuído ao carbono terciário do substituinte do grupo *tert*-butila.

Em seguida, foi preciso reduzir a função éster do aduto **65** para álcool a fim de evitar a ciclização intramolecular na carboxila do éster quando ocorresse a desproteção do grupo Boc. Resultados anteriores mostram que a ciclização intramolecular direta pode ocorrer facilmente (gerando uma lactama) após a remoção do grupo de proteção do átomo de nitrogênio (grupo Boc).

A redução do éster do composto **65** foi otimizada utilizando DIBAL-H como agente redutor (Esquema 32).



Esquema 32: Reação de redução do aduto **65**.

Inicialmente utilizamos as mesmas condições utilizadas para obter os aldeídos da prolina a partir dos ésteres correspondentes. Entretanto, obtivemos o produto desejado álcool alílico em baixo rendimento (42%) e recuperamos 33% do material de partida (Tabela 1, entrada 1). O aumento da temperatura levou a um aumento discreto do rendimento da reação. Assim, optamos por realizar a reação de redução a 20 °C. Nessa condição, o álcool alílico **68** foi obtido em 62% de rendimento. Nessa condição ainda recuperamos 11% do material de partida. Os resultados obtidos estão resumidos na Tabela 1.

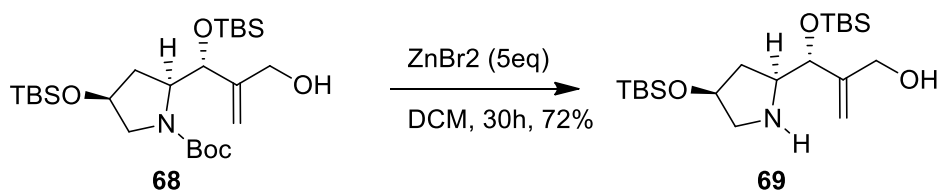
Temperatura	Rendimento	Material de Partida
-78 °C	42%	33%
0 °C	46%	30%
10 °C	56%	15%
20 °C	62%	11%

Tabela 1: Condições de reduções e rendimentos dos respectivos produtos.

A estrutura do produto foi confirmada por espectros de RMN de ^1H e ^{13}C . Nota-se pelo espectro de ^1H o desaparecimento do sinal da metila do éster em 3,7 ppm assim como o aparecimento dos sinais em 4,22 e 4,27 ppm na forma de dubletos referente aos dois hidrogênios metilênicos formados na reação. O espectro de ^{13}C mostra o desaparecimento do sinal do carbono do éster 165,6 ppm bem como o aparecimento do sinal em 63,2 ppm referente ao carbono metilênico.

Após o isolamento, purificação e caracterização espectroscópica, o álcool **68** foi utilizado na etapa de desproteção seletiva do grupo de proteção do átomo de nitrogênio. Essa molécula seria, posteriormente utilizada em uma reação de N-alilação e após como substrato para uma reação de metátese de olefinas.

Inicialmente, testamos extensivamente algumas condições descritas na literatura utilizando ácidos de Brønsted (Tabela 2). O problema encontrado nessa etapa foi que em todas as condições em que utilizamos ácidos de Brønsted, o produto inicialmente formado foi aquele oriundo da remoção de um dos grupos TBS. Para contornar esse problema, testamos então um ácido de Lewis. Optamos por utilizar para os testes iniciais o ZnBr_2 . A reação funcionou com alta seletividade, fornecendo o produto di-sililado **69**, com 72% de rendimento, como mostrado abaixo (Esquema 33).



Esquema 33: Reação de desproteção do grupamento Boc.

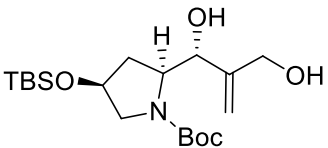
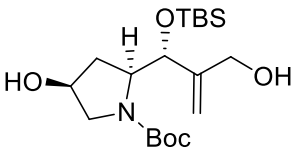
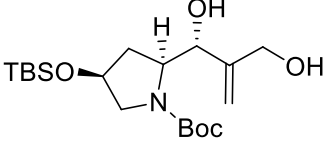
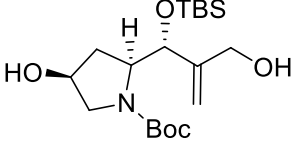
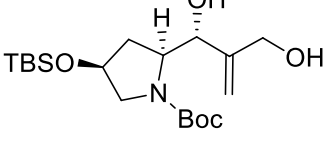
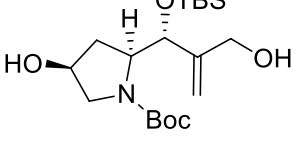
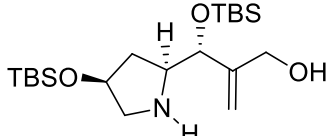
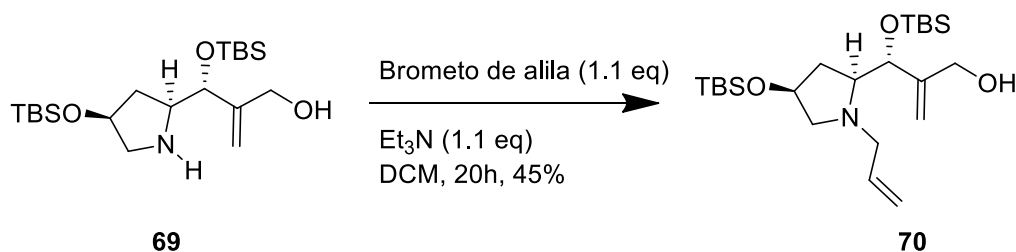
Condições	Produtos	Rendimentos
TFA 1 Mol/L	 ou 	32%
HCl 4 Mol/L	 ou 	24%
HCl 2 Mol/L	 ou 	46%
ZnBr ₂		72%

Tabela 2: Condições utilizadas para remoção do grupamento Boc do composto **68**.

O produto foi purificado e caracterizado por RMN de ^1H e ^{13}C . O espectro de ^1H mostra o desaparecimento do sinal em 1,43 referente aos hidrogênios das metilas do grupo Boc, e pelo espectro de ^{13}C observa-se o desaparecimento do sinal em 153,2 referente ao carbono carbonílico do Boc.

Tendo o produto **69** em mãos, seguiu-se para a avaliação da próxima etapa de alilação do aduto de MBH. Uma solução de **69** em diclorometano foi tratada com brometo de alila na presença de trietilamina. Depois de 20 horas de reação, o produto alquilado foi obtido com 45% de rendimento. Após a purificação do produto, foi recuperado 19% do material de partida (Esquema 34).



Esquema 34: Reação de alquilação do aduto **69**.

A estrutura do produto foi confirmada por RMN de ^1H e ^{13}C . O espectro de ^1H mostra o aparecimento dos sinais em 4,95 e 4,99 ppm referentes aos hidrogênios

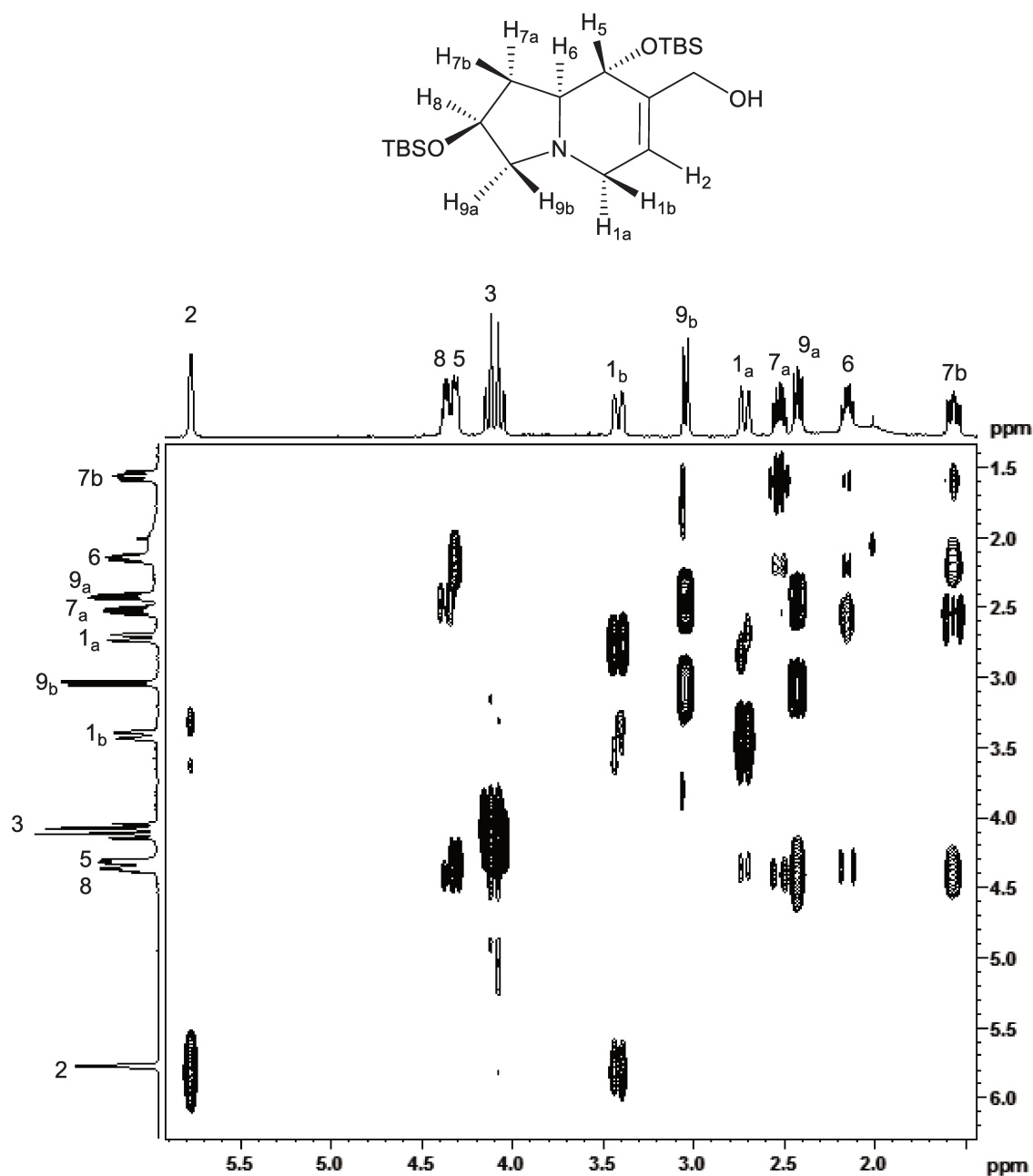


Figura 25. Espectro 2D-COSY da indolizidina **71**.

O espectro de RMN de ¹H da indolizidina **71** mostra sinais em 1,57 ppm e 2,55 ppm que foram atribuídos aos hidrogênios **7b** e **7a**, dois sinais em 2,42 ppm e 3,04 ppm, atribuídos aos hidrogênios **9a** e **9b**. No espectro bidimensional COSY (Figura 25), os sinais **7a** e **9a** acoplam com o sinal em 4,36 ppm, atribuído ao hidrogênio **8**. Já o sinal em 2,15 ppm foi atribuído ao hidrogênio **6**, pois acopla com os sinais em 1,56 ppm e 2,55 ppm (**7b** e **7a**) e com o sinal em 4,31 ppm referente ao hidrogênio **5**. O sinal em 5,77 ppm referente ao hidrogênio olefínico **2** acopla com o sinal em 3,41 ppm que foi atribuído ao hidrogênio **1b**.

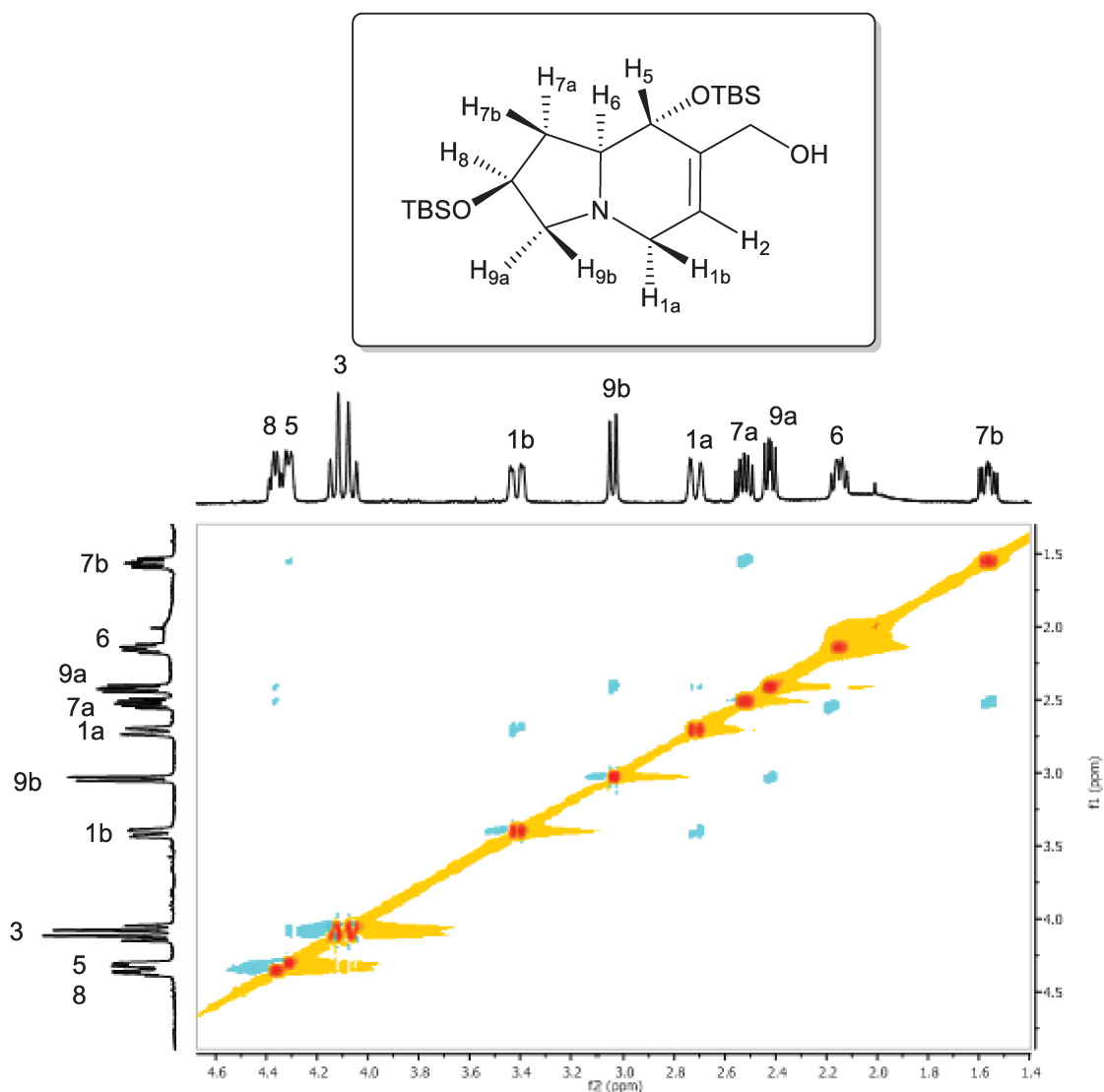


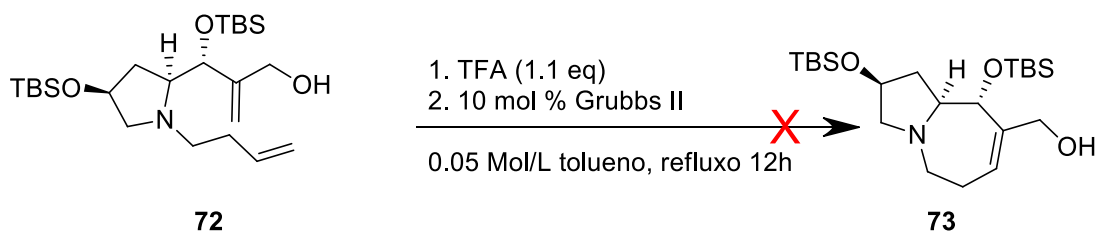
Figura 26. Espectro 2D-NOESY da indolizidina **71**.

O espectro 2D-NOESY do produto **71** (Figura 26) mostra o acoplamento espacial do sinal em 4,36 ppm (**H-8**) com os sinais em 2,42 ppm (**H-9a**) e 2,53 ppm (**H-7a**) e deste com o sinal em 2,15 ppm (**H-6**), sugerindo portanto que estão na mesma face. Já o sinal relativo à **H-5** (4,31 ppm) acopla com **H-7b**, mas não com **H-6**. O não acoplamento de **H-5** e **H-6**, juntamente com o valor da constante de acoplamento de **H-5** ($^3J_{H5,H6} = 7.82$ Hz), indicam que esses hidrogênios estão em uma relação, *trans* na indolizidina **71**.

Após a síntese do composto **71**, foi testado algumas condições para obtenção dos outros compostos cíclicos propostos no projeto inicial, porém sem sucesso. Primeiramente o composto **69** foi tratado com bromo buteno, na presença de K₂CO₃ em DMF (Esquema 36).

A formação de **72** foi confirmada por meio da análise de RMN de ^1H e ^{13}C . O espectro de ^1H mostra o aparecimento dos sinais em 4,95 e 4,99 ppm, referentes aos hidrogênios terminais da olefina e o sinal em 5,75 ppm como um multipeto, referente ao hidrogênio interno da olefina do grupo alquil. O espectro de ^{13}C apresenta os sinais em 132,4 e 117,2 ppm que foram atribuídos aos carbonos olefínicos do grupo alquila.

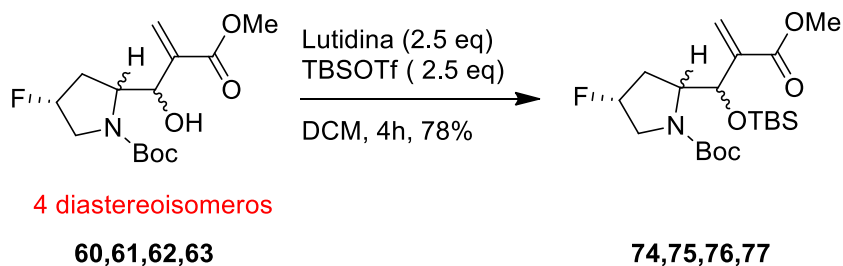
⁵⁶ Lafaye, K.; Bosset, C.; Nicolas, L.; Guerinot, A.; Cossy, J. *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 2223.



Esquema 38: Reação de ciclização por metátese utilizando catalisadores de Grubbs.

Novamente, após 20h de reação acompanhada por CCD, nenhuma formação de produto foi observada e todo material de partida foi recuperado. Recentemente no laboratório do Prof. Varinder Aggarwal da Universidade de Bristol – UK, foi desenvolvida uma nova metodologia para reações de metátese de fechamento de anel para formação de alcaloides do tipo *Stemona*, que será testada para o composto **72**. Essas condições envolvem o uso de ácido canforsulfônico (CSA) e DCM como solvente, assim como o uso de catalisadores de Hoveyda - Grubbs II.

A fim de determinar a estereoquímica de alguns compostos discutidos no capítulo **3.2**, como por exemplo os adutos fluorados, primeiramente eles tiveram que ser tratados com 2,6-Lutidina e TBSOTf para que fosse possível a separação por coluna (Esquema 39).



Esquema 39: Reação de proteção com TBS dos adutos fluorados.

O bruto reacional foi separado em coluna com sílica flash e assim foi possível isolar os adutos majoritário (**77**) e o minoritário (**76**). O produto majoritário **77** foi recristalizado em DCM e sua estereoquímica relativa e absoluta foram determinada por cristalografia de Raios-X (Figura 27).

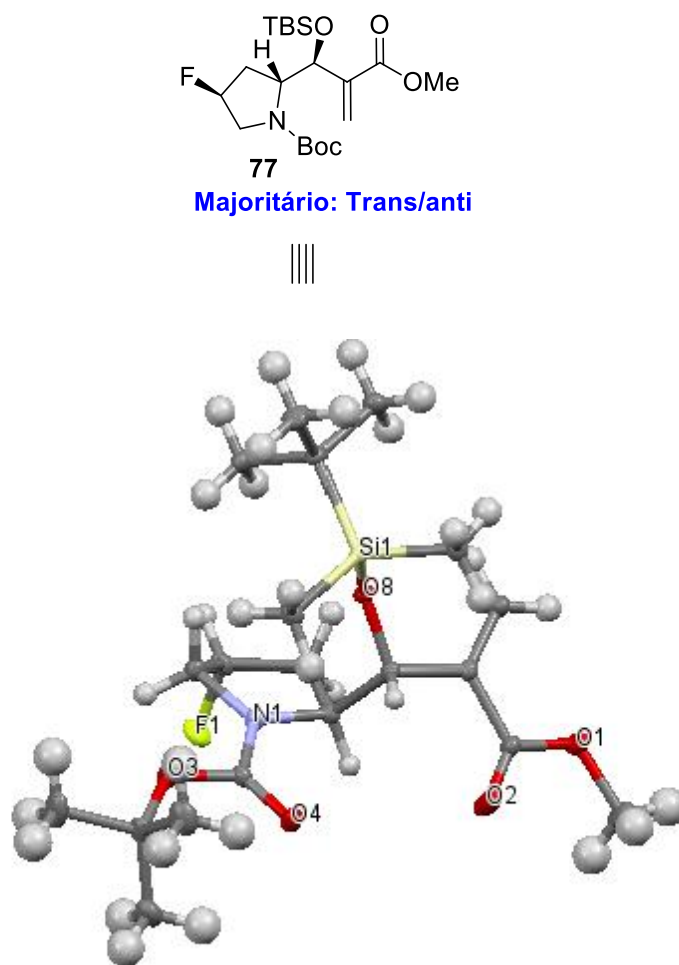
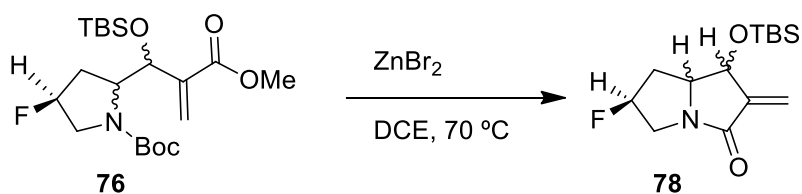


Figura 27: Estrutura do aduto **77** determinada por Raios-X.

Infelizmente a recristalização do aduto minoritário **76** não foi possível e portanto decidiu-se determinar sua estereoquímica através de experimentos de RMN bidimensionais COSY e NOE. A princípio pensou-se que com a remoção do Boc utilizando brometo de zinco, o aduto **76** sofreria uma reação de ciclização intramolecular do tipo 5-*exo*-trig fornecendo as respectivas lactamas (Esquema 40), como demonstrado na síntese da pirrolizidinas (ver item **3.1.3.** deste trabalho).



Esquema 40: Reação de desproteção do Boc e concomitante ciclização do tipo 5-*exo*-trig.

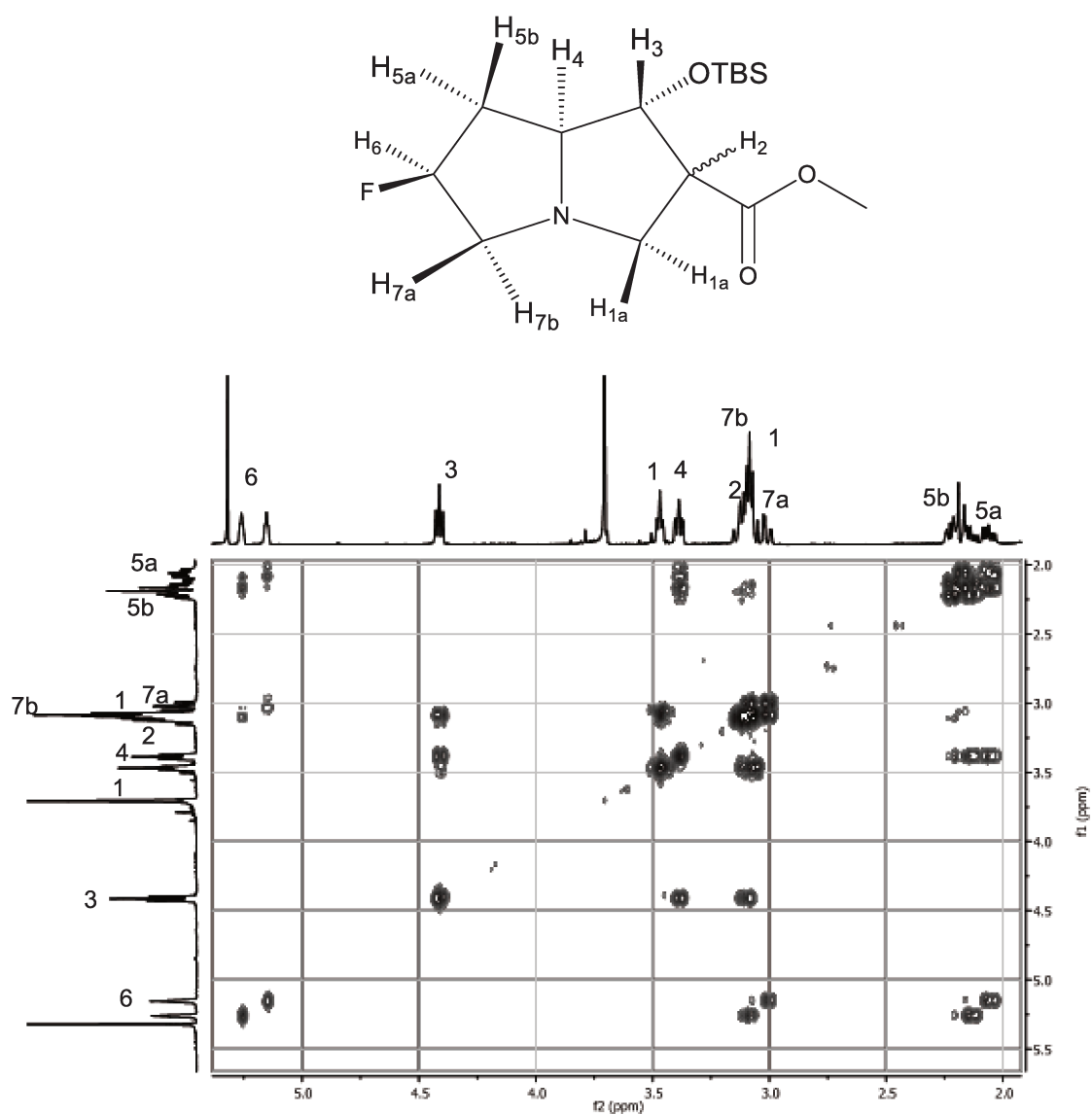


Figura 28. Espectro 2D-COSY da pirrolizidina fluorada **79**.

Em seguida foram realizados experimentos de RMN bidimensionais NOE para determinação da estereoquímica relativa do aduto fluorado minoritário **79**, (Figuras 29, 30 e 31).

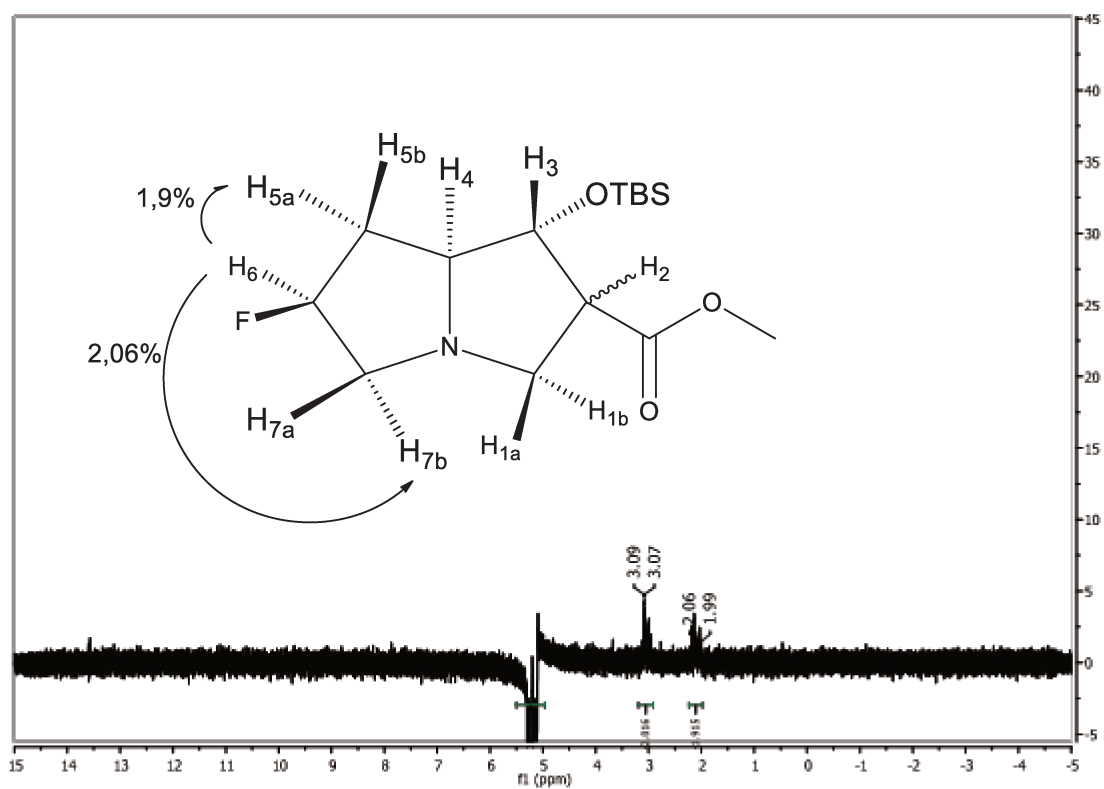


Figura 29. Espectro de NOE [600 MHz, CD₃Cl] da pirrolizidina **79**, irradiação em 5,12/5,23ppm, H-6.

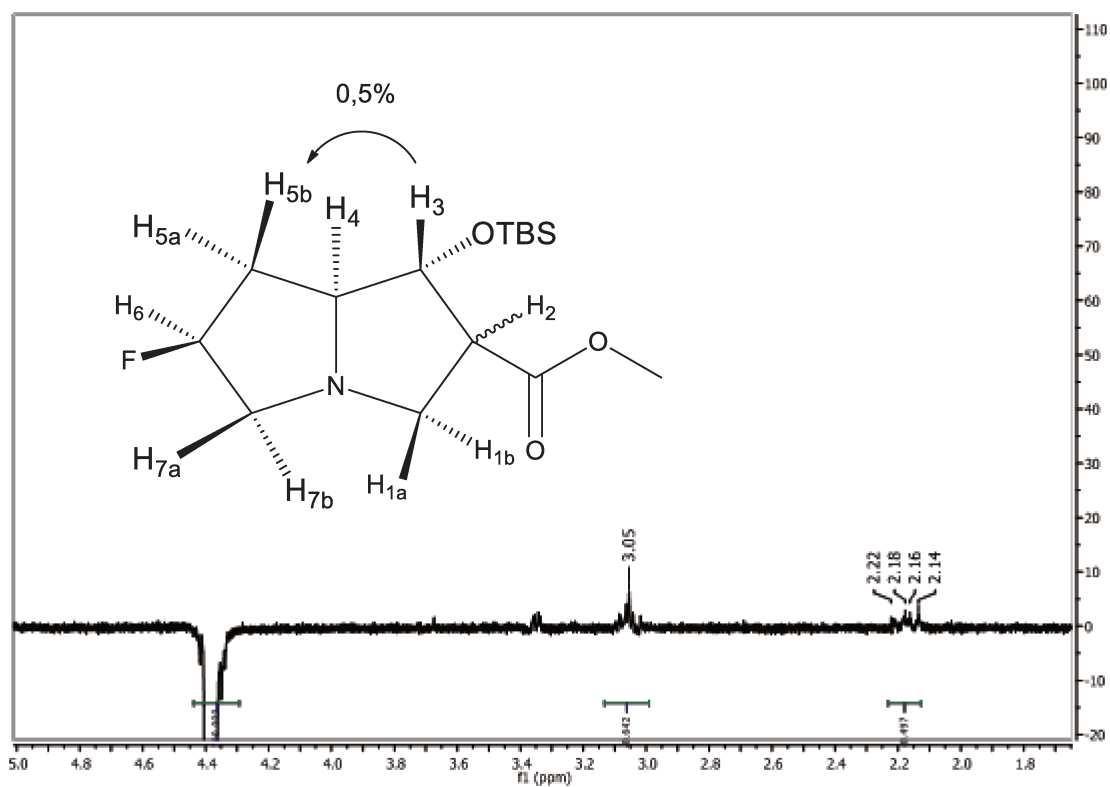


Figura 30. Espectro de NOE [600 MHz, CD₃Cl] da pirrolizidina **79**, irradiação em 4,39 ppm, **H-3**.

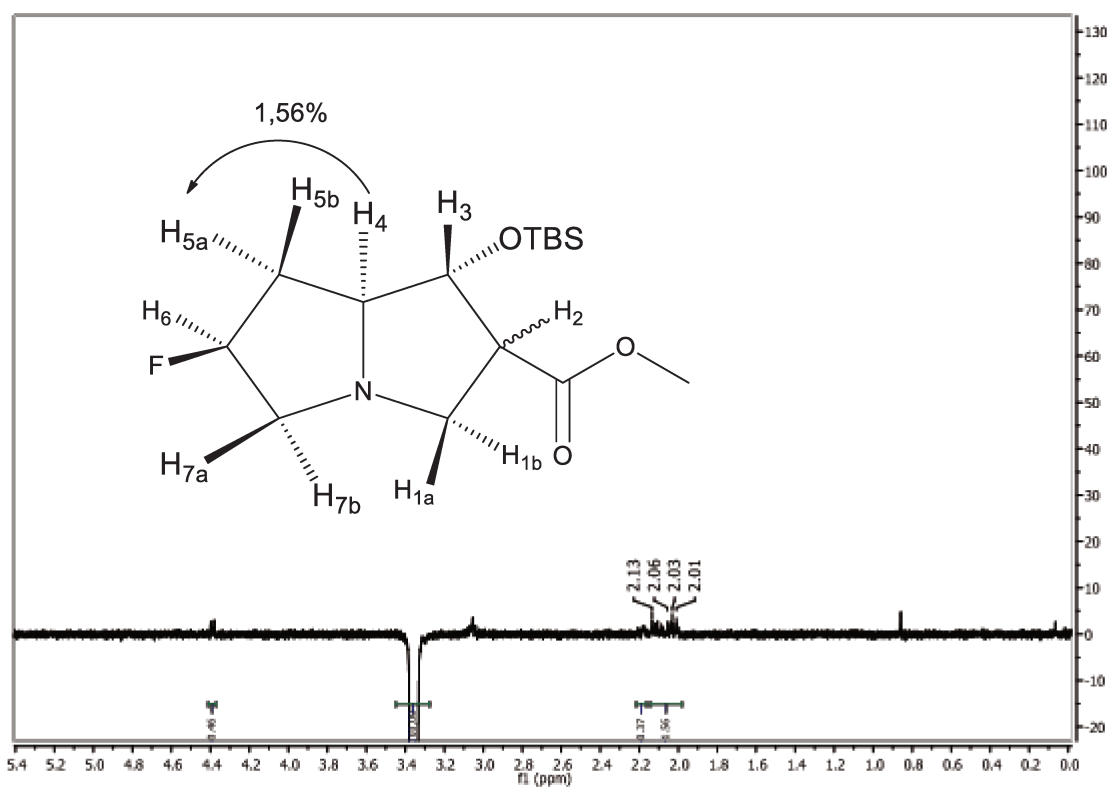
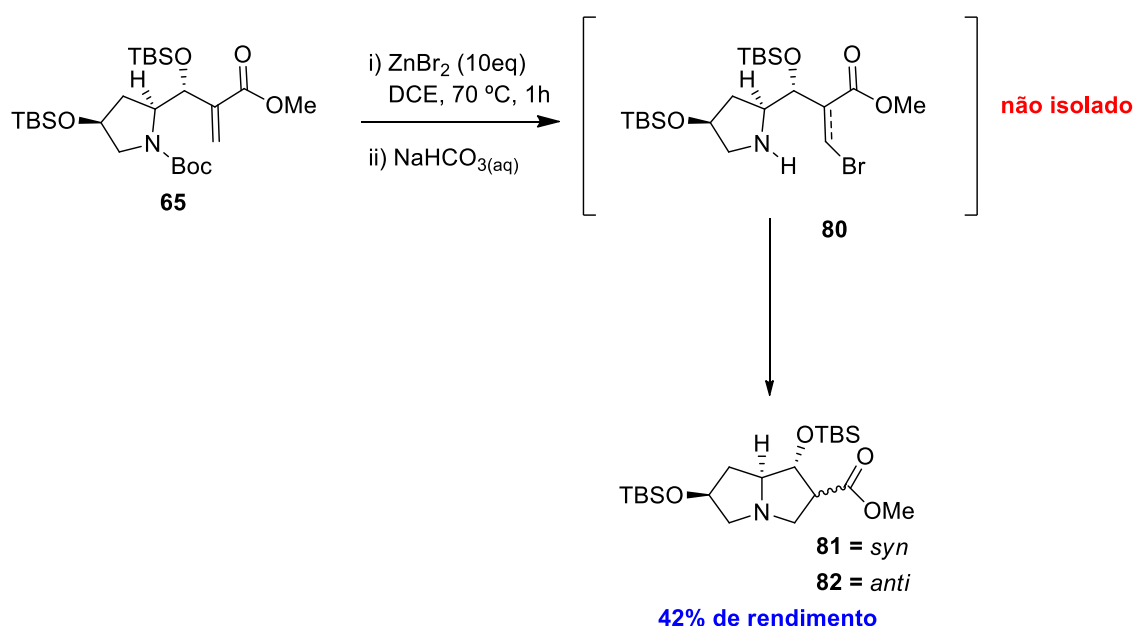


Figura 31. Espectro de NOE [600 MHz, CD₃Cl] da pirrolizidina **79**, irradiação em 3,36 ppm, **H-4**.

Quando o sinal a 5,12/5,23ppm, (atribuído ao **H6**) foi irradiado, foram observados incrementos nos sinais dos hidrogênios **H-5a** e **H-7b** (1.9 e 2.06 %, respectivamente). Estes resultados mostram que todos estes átomos de hidrogênio estão no mesmo lado da molécula. A irradiação do sinal em 4.39 ppm referente ao **H-3**, mostrou um aumento de 0,52% do sinal de hidrogênio **H-5b**. Um procedimento semelhante foi feito e o sinal em 3.36 ppm (**H-4**) foi irradiado, e foram observados aumentos de 1,56% no sinal do hidrogênio **H-5a** e outro de 0,37% em **H-5b**, indicando que o hidrogênio **H-4** está do mesmo lado que o hidrogênio **H-5a**.

Esse resultado nos intrigou bastante pois de acordo com as Regras de Baldwin para ciclizações, uma reação desse tipo 5-*endo*-trig é desfavorecida por conta da geometria dos orbitais de fronteira envolvidos no processo. Essa reação foi repetida com adutos hidroxilados na posição C4 do anel da prolina, utilizando as mesmas condições, e também foi observado produtos de ciclizações do tipo 5-*endo*-trig (Esquema 42).



Esquema 42: Reação de desproteção do Boc e concomitante ciclização do tipo 5-*endo*-trig.

A formação dos produtos foi verificada por RMN de ^1H e espectrometria de massas de alta resolução **EMAR** (ESI-TOF). Os produtos foram formados com 42% de rendimento na forma de uma mistura diastereoisomérica. Inicialmente pensou-se que o mecanismo dessa transformação passaria por um intermediário bromado (**80**), pois dessa forma a ciclização seria do tipo 5-*exo*-tet, o que de acordo com as regras de Baldwin é favorável. Porém, um estudo de mecanismo foi realizado por meio de espectrometria de massas de alta resolução **EMAR** (ESI-TOF) da mesma reação de

desproteção do grupo Boc utilizando ZnBr_2 (Esquema 42). Os resultados obtidos são apresentados a seguir (Figuras 32 e 33).

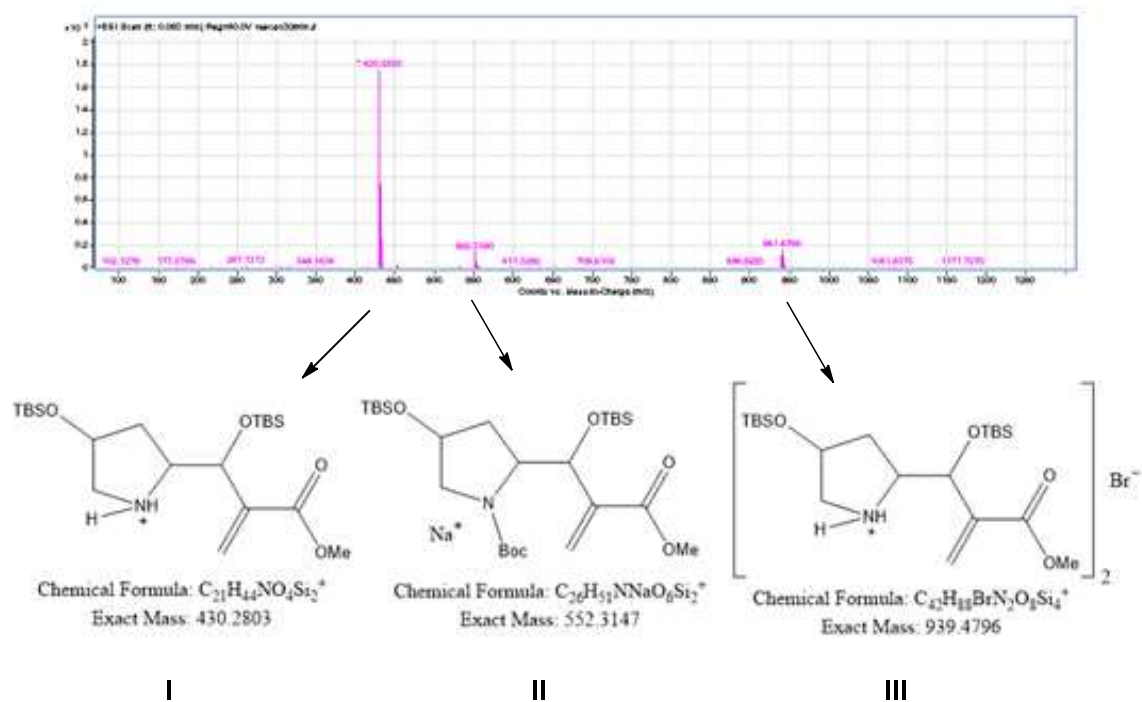


Figura 32: Análise por ESI-TOF da reação após 40 min.

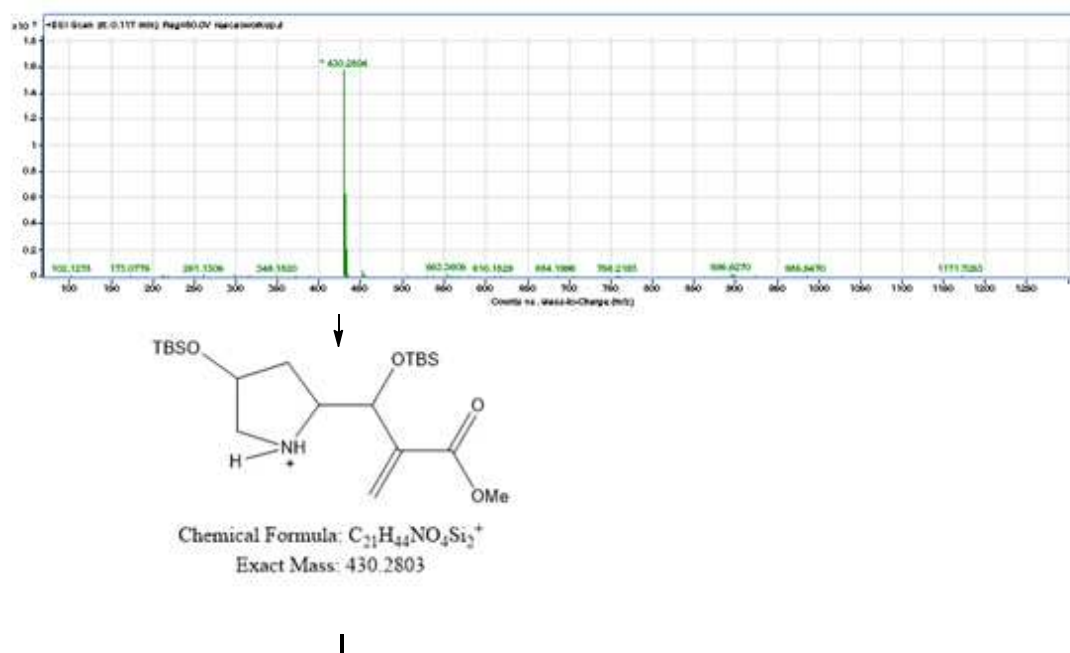


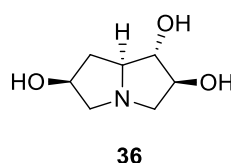
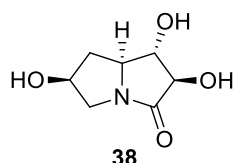
Figura 33: Análise por ESI-TOF da reação após work-up com NaHCO_3 .

É possível notar que após 40 minutos de reação (Figura 32), há a presença do aduto sem Boc (**I**), do aduto com Boc (**II**) e de um dímero de dois adutos sem o grupo Boc ancorados por um átomo de bromo (**III**). Após o work-up da reação com NaHCO_3 (Figura 33), observou-se que o dímero formado com bromo (**III**) desaparece e a única espécie presente é o aduto sem o grupo Boc (**I**). Esses resultados sugerem que o mecanismo da reação de ciclização não passa por um intermediário bromado como pensado anteriormente (Esquema 42), e portanto que a reação pode mesmo estar ocorrendo via ciclização do tipo 5-*endo-trig*.

O mecanismo envolvido nessa transformação ainda é incerto, pois não há relatos descritos na literatura de ciclizações do tipo 5-*endo-trig*. Porém, um estudo intensivo está sendo desenvolvido com o objetivo de otimizar essa reação e os resultados serão publicados em colaboração com o Prof. Varinder Aggarwal da Universidade de Bristol – UK.

4. Conclusões e Perspectivas

No primeiro capítulo do nosso trabalho descrevemos a síntese total de pirrolizidinonas e pirrolizidinas poli-funcionalizadas usando produtos de MBH como substratos. A pirrolizidinona **38** foi sintetizada em 3 etapas com um rendimento global de 37%, e a pirrolizidina **36** em 4 etapas com um rendimento global de 24%.



Graças ao controle exercido pelo grupo hidroxila adequadamente colocado na estrutura do prolinal utilizado como material de partida, foi possível realizar uma reação de MBH assimétrica controlada pelo substrato com alto controle da diastereosseletividade. Essa metodologia é bem eficiente e permitiu a síntese assimétrica de pirrolizidinonas altamente funcionalizadas em três etapas a partir do prolinal. A incorporação de uma etapa adicional de redução permitiu a síntese de pirrolizidinas poli-hidroxiladas. Uma simples comparação da metodologia de síntese descrita nesse trabalho com aquelas disponíveis na literatura mostra claramente que a metodologia desenvolvida é das mais eficientes e rápidas descritas na literatura.

No segundo capítulo do trabalho descrevemos os resultados dos estudos realizados com diferentes substituintes na posição C4 do anel de cinco membros do

prolinal, visando entender a influência desses grupamentos na diastereosseletividade da reação de MBH. O estudo mostrou que esses substituintes tem um impacto dramático sobre as conformações do anel da prolina, afetando diretamente a diastereosseletividade da reação de MBH. O grupamento hidroxila é o que apresenta a maior eficiência no controle da estereosseletividade da reação de MBH. Para todos os demais casos observamos pelo menos a epimerização de um dos centros assimétricos presentes no prolinal funcionalizado em C4. Essa epimerização compromete bastante a diastereosseletividade da reação conduzindo, em todos os casos, à formação de misturas em diferentes proporções diastereoisoméricas.

Finalmente, no terceiro capítulo descrevemos o desenvolvimento de uma metodologia para produção de um intermediário chave para a síntese de outra classe de heterociclos. Assim, foi possível sintetizar inolizidinas poli-hidroxiladas de forma rápida, em 6 etapas a partir do prolinal, com rendimento global de 8%. Se compararmos essa metodologia com as disponíveis na literatura para a preparação de tipo de indolizidina, poderemos ver, uma outra vez, que a nossa metodologia é uma das mais rápidas e eficientes para acessar a esses heterociclos.

Descrevemos também no terceiro capítulo exemplos de uma ciclização proibida pelas regras de Baldwin. Evidências experimentais obtidas por ressonância e por espectrometria de massas mostram que a reação catalisada por ZnBr_2 leva, após tratamento com NaHCO_3 , à formação de pirrolizidinas por meio de um processo de ciclização do tipo 5-*endo*-trig. Até onde vai o nosso conhecimento, não existe muitos precedentes desse tipo de ciclização descritos na literatura

O uso desse intermediário chave para a síntese de novos heterociclos, associada com a possibilidade de conduzir ciclizações do tipo 5-*endo*-trig abre grandes perspectivas para o desenvolvimento de novas metodologias para a síntese de produtos naturais que está sendo estudada em nosso grupo de pesquisa.

4. PARTE EXPERIMENTAL

4.1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

Todos os solventes e reagentes utilizados foram obtidos de fornecedores especializados e possuíam pureza analítica. Assim, foram empregados sem purificação prévia.

As reações envolvendo reagentes sensíveis à umidade foram realizadas sob atmosfera inerte de argônio ou nitrogênio em balão previamente flambado.

Os solventes comerciais utilizados foram previamente tratados e destilados. O tetrahidrofurano (THF) foi previamente destilado sob hidreto de cálcio e re-destilado sob sódio metálico/benzofenona imediatamente antes do uso. O diclorometano (CH_2Cl_2 , DCM) e a acetonitrila (CH_3CN , ACN) foram secos mantendo-se sob refluxo na presença de hidreto de cálcio sob atmosfera de argônio, sendo destilado imediatamente antes do uso. Todos os tratamentos seguiram procedimentos descritos na literatura.⁵⁷

As reações em ultrassom foram efetuadas nos aparelhos de 81 W/40 kHz e 180W/25kHz.

As purificações dos produtos foram realizadas em coluna utilizando com fase estacionária sílica gel *flash* (230-400 mesh) da marca Merck, resina de troca iônica Dowex® (50WX8, 200-400 mesh) ou utilizando o equipamento Biotage Isolera 4S. O acompanhamento reacional foi realizado por meio de cromatografia em camada delgada analítica (CCDA), utilizando-se cromatofolhas de alumínio recobertas com sílica-gel HG254 da marca Merck, com revelação no UV em 254 nm seguido de oxidação com solução etanólica de ácido fosfomolibdínico 5%, solução sulfúrica de vanilina, solução ácida de 2,4-dinitrofenilhidrazina ou ninidrina, seguida de revelação por meio de aquecimento com um soprador térmico.

As análises por cromatografia gasosa (CG) foram conduzidas em um cromatógrafo HP 6890, com coluna HP-chiral, com detector por ionização de chama (FID). As análises por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) foram conduzidas em um cromatógrafo Agilent 1260 Infinity com detector UV.

Os espectros de RMN foram obtidos pelos espectrômetros de RMN Varian Gemini 400 MHz e Varian 500 MHz; Bruker AVANCE III 250 e 600 MHz. Os deslocamentos químicos (δ) dos sinais espectroscópicos são expressos em partes por milhão (ppm) e os valores das constantes de acoplamento (J) expressos em Hertz (Hz).

Os espectros de RMN foram processados utilizando o programa MestReNova versão 6.2.1.

⁵⁷ Perrin, D. D.; Amarego, W. L. F.; Perrin, D. R. Em *Purification of Laboratory Chemicals*, 2ª ed., Pergamon Press, 1987.

Os espectros de infravermelho (IV) foram registrados em aparelho Nicolet Impact 410, com as frequências de absorção expressas em cm^{-1} , utilizando-se cela de NaCl para filme ou pastilha de KBr.

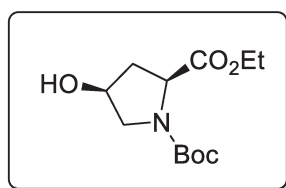
Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos nos equipamentos Micromass (Manchester, U.K.) instrumento Q-ToF de alta resolução (modo positivo) de configuração ESI-QToF com resolução de 5.000 e 50 ppm de precisão do analisador de massas TOF e Thermo LTQ-FT – Ultra instrumento ESI (modo positivo) com precisão menor que 1 ppm.

Os valores de rotação ótica específica foram obtidos em um polarímetro Perkin Elmer, modelo 341, com lâmpada de Na/Hal (λ 589 nm).

A nomenclatura de todas as substâncias foi obtida utilizando o programa MarvinSketch versão 5.5.0.1 e correspondem à nomenclatura oficial da IUPAC.

4.2 PARTE EXPERIMENTAL DO CAPÍTULO 3.1.1

4.2.1 Preparação do (2S,4S)-1-*tert*-butil 2-etil 4-hidroxipirrolidina-1,2-dicarboxilato 37.



A uma solução da *N*-Boc-*cis*-4-hidroxi-*L*-prolina comercial (Aldrich) (0,50 g, 3,81 mmol, 1,0 equiv.) em DMF (12 mL), foi adicionado CsCO_3 (1,271 g, 3,81 mmol, 1,0 equiv.) e $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{I}$ (0,63 mL, 7,62 mmol, 2,0 equiv.). A mistura resultante foi agitada por 6 horas a temperatura ambiente. Após esse tempo, o meio reacional foi diluído com água destilada (10 mL). A mistura reacional foi extraída com éter etílico (3 x 30 mL). A fase orgânica foi então seca sob sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente foi removido sob vácuo. O resíduo obtido, na forma de um óleo incolor (0,551 g, x mmol) corresponde a um rendimento de 87%.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -8° (c 0,95; CHCl_3);

$^1\text{H RMN}$ (250 MHz, DMSO-d_6 , 90 $^\circ\text{C}$) δ 1,22 (3H, t); 1,40 (9H, s); 1,86 (1H, m); 2,37 (1H, m); 3,16 (1H, dd); 3,56 (1H, dd); 4,12 (2H, q); 4,23 (1H, m)

$^{13}\text{C RMN}$ (250 MHz, DMSO-d_6 , 90 $^\circ\text{C}$) δ 14,22; 28,57; 38,82; 54,56; 58,27; 60,55; 68,79; 79,40; 153,82; 172,50.

IV (filme, ν_{max}): 3479, 2962, 2920, 2906, 2790, 1744, 1641, 1471, 1457, 1411, 1367, 987 cm^{-1} .

EMAR (ESI-TOF, m/z): Calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{NO}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 260,1498; Encontrado 260,1473.

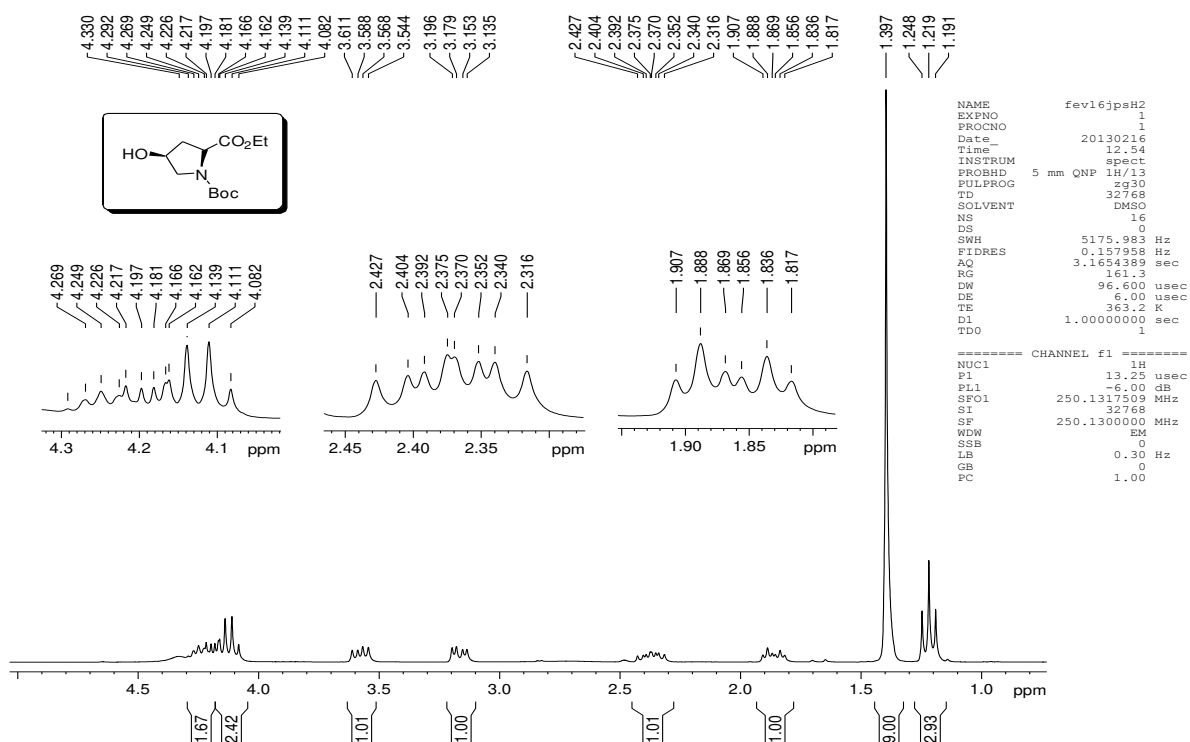


Figura 34. Espectro de ¹H RMN (250 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) do éster **37**.

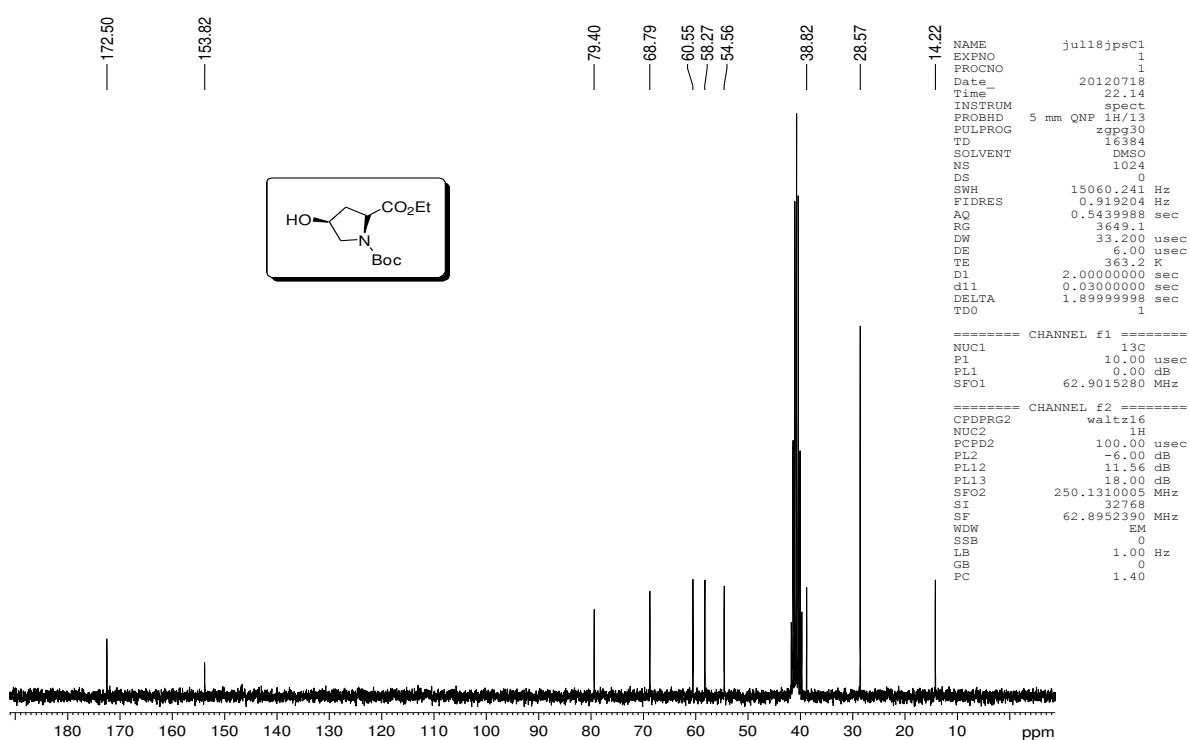
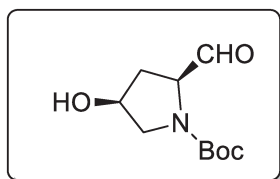


Figura 35: Espectro de ¹³C RMN (250 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) do éster **37**.

4.2.2 Preparação do (2S,4S)-*tert*-butil 2-formil-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato **33**.



A uma solução do éster **37** (1,0 g, 3,85 mmol, 1,0 equiv.), em diclorometano seco (20 mL), sob atmosfera de argônio e resfriado a -84 °C (CO₂, acetato de etila), adicionou-se lentamente, sob agitação, durante 5 minutos, uma solução de DIBAL-H 1,0 mol/L em (11,6 mL, 11,56 mmol, 3,0 equiv.). Após agitação por 20 minutos, sempre acompanhando a reação por CCD até o consumo total do éster, retirou-se o banho de resfriamento, adicionou-se 20 ml de uma solução saturada de acetato de sódio. Então, verteu-se o conteúdo do balão em uma mistura de 80 mL de éter etílico com 20 mL de uma solução saturada de cloreto de amônio. Após aproximadamente duas horas ocorre à formação de um gel, que foi filtrado em Celite®. A fase aquosa do filtrato foi extraída com éter etílico. As fases orgânicas foram combinadas, secas sob Na₂SO₄ anidro, filtrada e a mistura do solvente foi evaporada. O resíduo foi purificado rapidamente em coluna cromatográfica flash, com uma pequena quantidade de sílica (230-400 mesh), utilizando como eluente hexano:AcOEt de 40:60 a 20:80, para fornecer o aldeído **33** (0,713 g, 3,31 mmol) na forma de um óleo incolor, com um rendimento de 84 %. Esse aldeído deve ser mantido resfriado (-20 °C) ou imediatamente utilizado para as reações posteriores.

[α]_D²⁰ -42° (c 1,5; MeOH);

¹H RMN (250 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ 1,42 (9H, s); 1,9 (1H, m); 2,23 (1H, m); 3,31 (1H, dd); 3,46 (1H, dd); 4,04 (1H, m); 4,28 (1H, m); 9,49 (1H, s).

¹³C RMN (250 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ 28,55; 37,77; 55,26; 64,25; 68,86; 79,84; 154,44; 201,83.

IV (Filme, ν_{max}): 3395, 2978, 2933, 1736, 1669, 1409, 1365, 1160, 1123 cm⁻¹.

EMAR (ESI-TOF, *m/z*) Calc. para C₁₀H₁₈NO₄ [M + H]⁺: 216,1236. observado 216,1225.

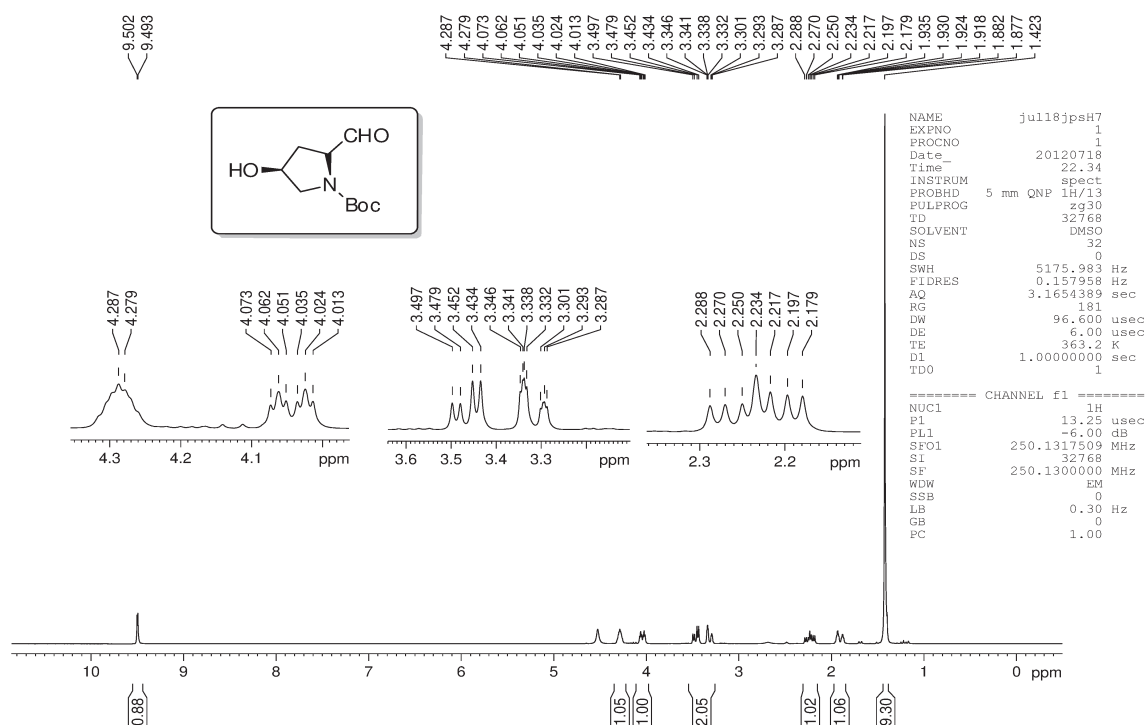


Figura 36: Espectro de ^1H RMN (250 MHz, DMSO- d_6 , 90 $^\circ\text{C}$) do *cis*-4-hidroxi-(*L*)-prolinal

33.

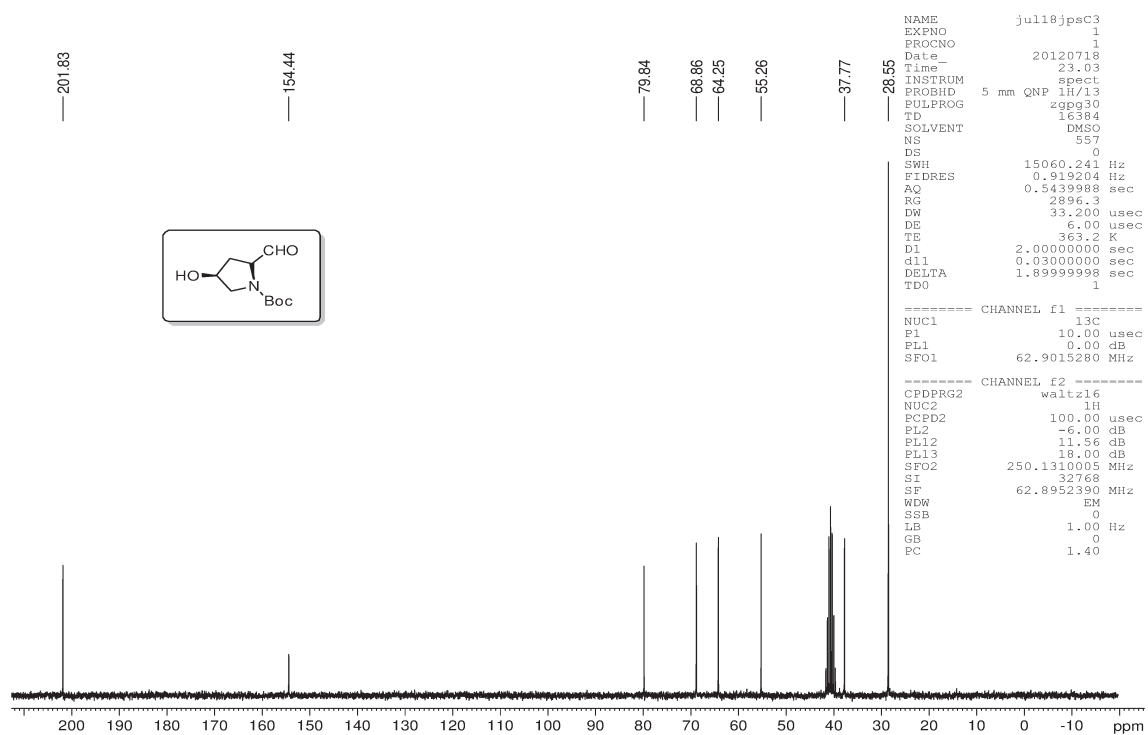
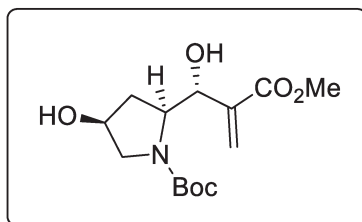


Figura 37: Espectro de ^{13}C RMN (250 MHz, DMSO- d_6 , 90 $^\circ\text{C}$) do *cis*-4-hidroxi-(*L*)-prolinal

33.

4.2.3. Preparação do (2*S*,4*S*)-*tert*-butil 4-hidroxi-2-((*R*)-1-hidroxi-2-(metoxicarbonil)alil)pirrolidina-1-carboxilato **34**.



Uma mistura do aldeído **33** (0,5 g, 2,180 mmol, 1,0 equiv.), DABCO (0,244 g, 2,180 mmol 1,0 equiv.) e acrilato de metila (2,5 mL, 21,80 mmol), foi sonicada e monitorada por CG por 72 horas (quando observamos o consumo total do aldeído). Após esse tempo, o excesso de acrilato de etila foi removido sob vácuo. O resíduo foi diluído com CH₂Cl₂ (20 mL) e a fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (3 x de 50 mL). A fase orgânica foi seca sob Na₂SO₄ anidro, filtrada e o solvente foi evaporado. O bruto reacional foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash (230-400 mesh), utilizando sistema de eluição hexano:AcOEt (1:1), obtendo-se o aduto **38** (0,517 g, 1,613 mmol), na forma de um óleo incolor, correspondendo a um rendimento de 74 %.

[α]_D²⁰ +1° (c 1,5; MeOH);

¹H RMN (250 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ 1,44 (s, 9H); 1,78 (dt, *J* = 13,7, 4,3 Hz, 1H); 1,93 (m, 1H); 3,11 (dd, *J* = 11,3, 3,9 Hz, 1H); 3,58 (dd, *J* = 11,3, 5,9 Hz, 1H); 3,71 (s, 3H); 4,06 (m, 2H); 4,93 (m, 1H); 5,84 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H); 6,12 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H).

¹³C RMN (250 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ 28,78; 34,13; 51,60; 55,90; 59,88; 68,60; 69,50; 79,09; 124,59; 143,41; 154,31; 166,71.

IV (Filme, ν_{max}): 3326, 2978, 2858, 2879, 1721, 1692, 1671, 1477, 1438, 1408, 1341, 1269, 1169, 1125, 1099 cm⁻¹.

EMAR (ESI-TOF, *m/z*): Calc. para C₁₄H₂₄NO₆ [M + H]⁺ 302,1604; encontrado 302,1634.

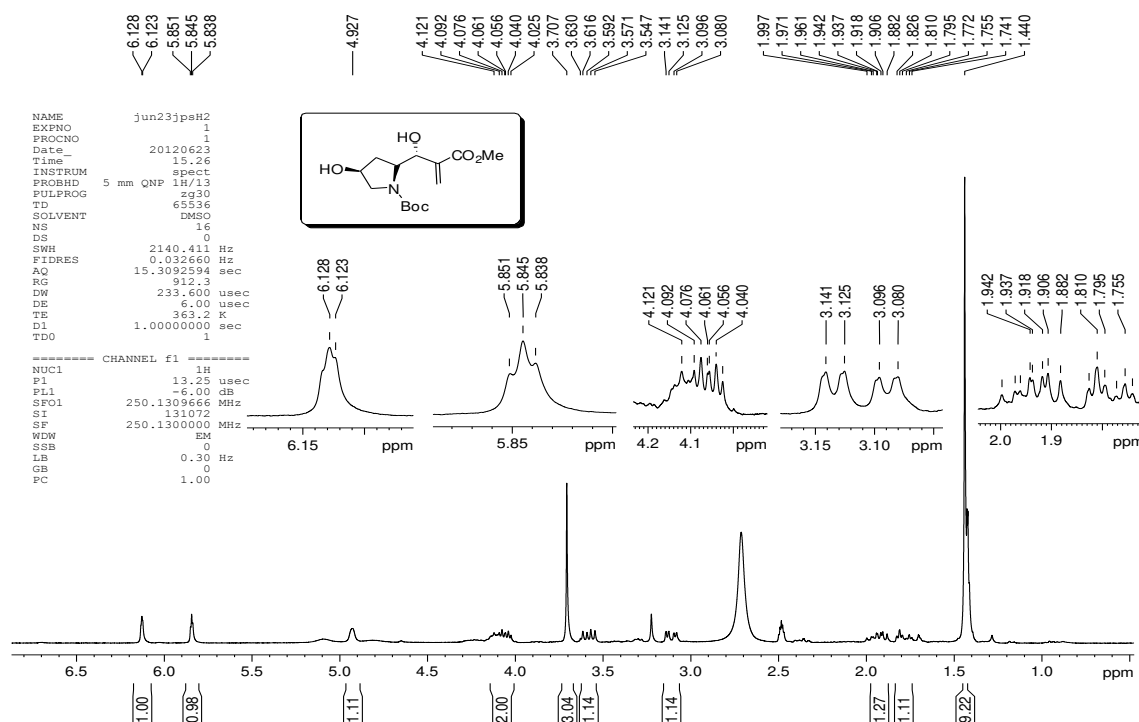


Figura 38. Espectro de ^1H RMN (250 MHz, DMSO-d_6 , 90 $^\circ\text{C}$) do aduto de MBH 34.

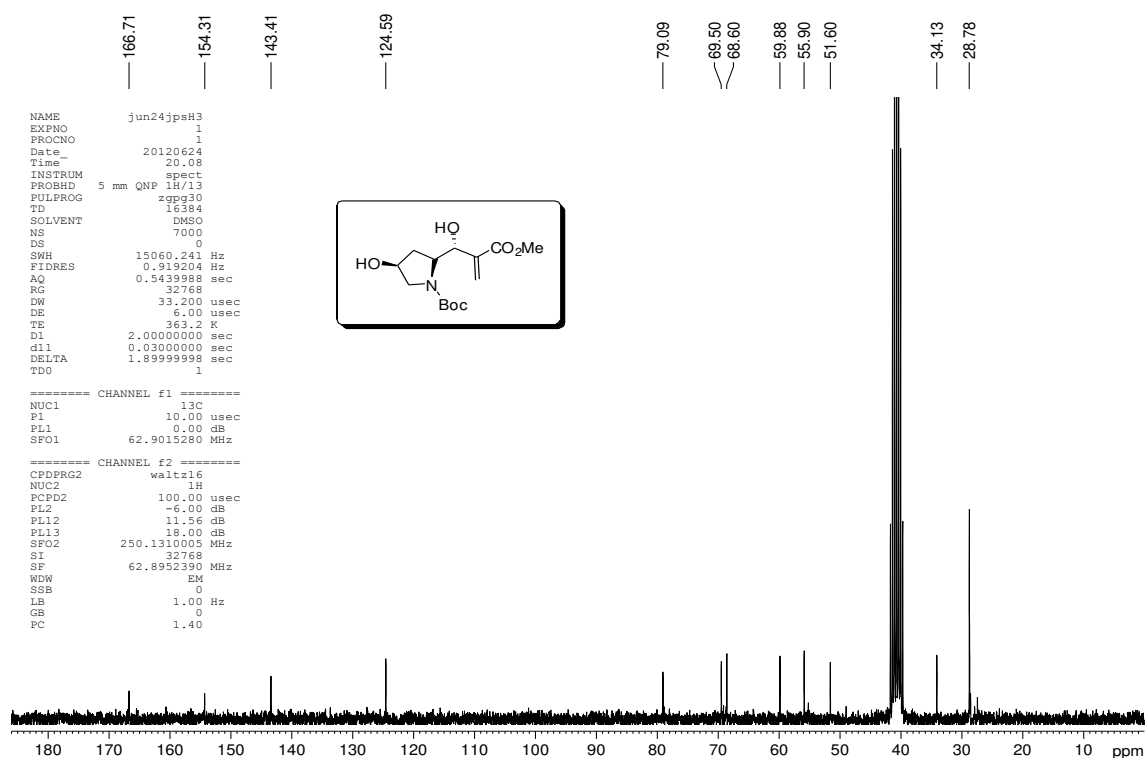
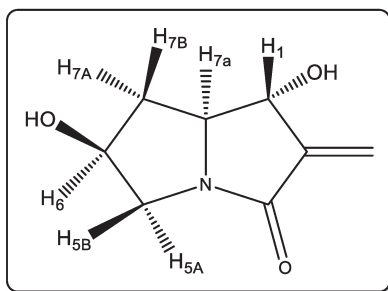


Figura 39: Espectro de ^{13}C RMN (250 MHz, DMSO-d_6 , 90 $^\circ\text{C}$) do aduto de MBH 34.

4.2.4. Preparação do (1*R*,6*S*,7*aS*)-1,6-dihidroxi-2-metilenotetrahidro-1*H*-pirrolizin-3(2*H*)-ona, **35**.



A uma solução do aduto de Morita-Baylis-Hillman **34** (0,40 g, 1,35 mmol) em 6 mL de tolueno, foi adicionado, sob agitação, HCl concentrado (37 %) (0,56 mL, 6,75 mmol, 5 equiv.), a 0 °C. A solução resultante foi agitada por 5-7 min. Em seguida, foi adicionado uma solução de NaOH (35 %) (0,92 mL, 8,1 mmol, 6 equiv.) e a mistura resultante foi deixada sob agitação por mais 30 min, a temperatura ambiente. Durante a agitação o pH da reação foi corrigido para 7 com solução diluída de HCl (10 %). Após esse tempo, a mistura reacional final foi concentrada em um rotaevaporador. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica flash (230-400 mesh), utilizando como eluente CH₂Cl₂:MeOH (95:05) para fornecer a pirrolizidinona **35** (0,096 g, 0,567 mmol) na forma de um sólido branco, com um rendimento de 47 %.

$[\alpha]_D^{20} +4,2^\circ$ (c 2; EtOH);

¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ 1,64 (m, $J = 12,4; 6,0$ Hz, 1H, H-7B); 2,35 (ddd, $J = 13,2, 6,8$ Hz, 1H, H-7A); 3,20 (dd, $J = 12,4; 5,2$ Hz, 1H, H-5A); 3,52 (dd, $J = 12,4, 2,8$ Hz, 1H, H-5B); 3,63 (dd, $J = 7,2$ Hz, 1H, H-7a); 4,49 (m, $J = 5,2$ Hz, 1H, H-6); 4,59 (m, $J = 5,2; 2,4$ Hz, 1, H-1); 5,51 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H, CH₂); 5,87 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H, CH₂).

¹³C RMN (400 MHz, CD₃CN) δ 36,31; 49,59; 64,14; 70,35; 73,68; 114,41; 145,00; 167,04.

IV (KBr, $\nu_{\max}$): 3396, 3205, 2985, 2946, 2883, 1654, 1442 cm⁻¹.

EMAR (ESI-TOF, m/z): Calc. para C₈H₁₂NO₃ [M + H]⁺: 170,0817; observado 170,0842.

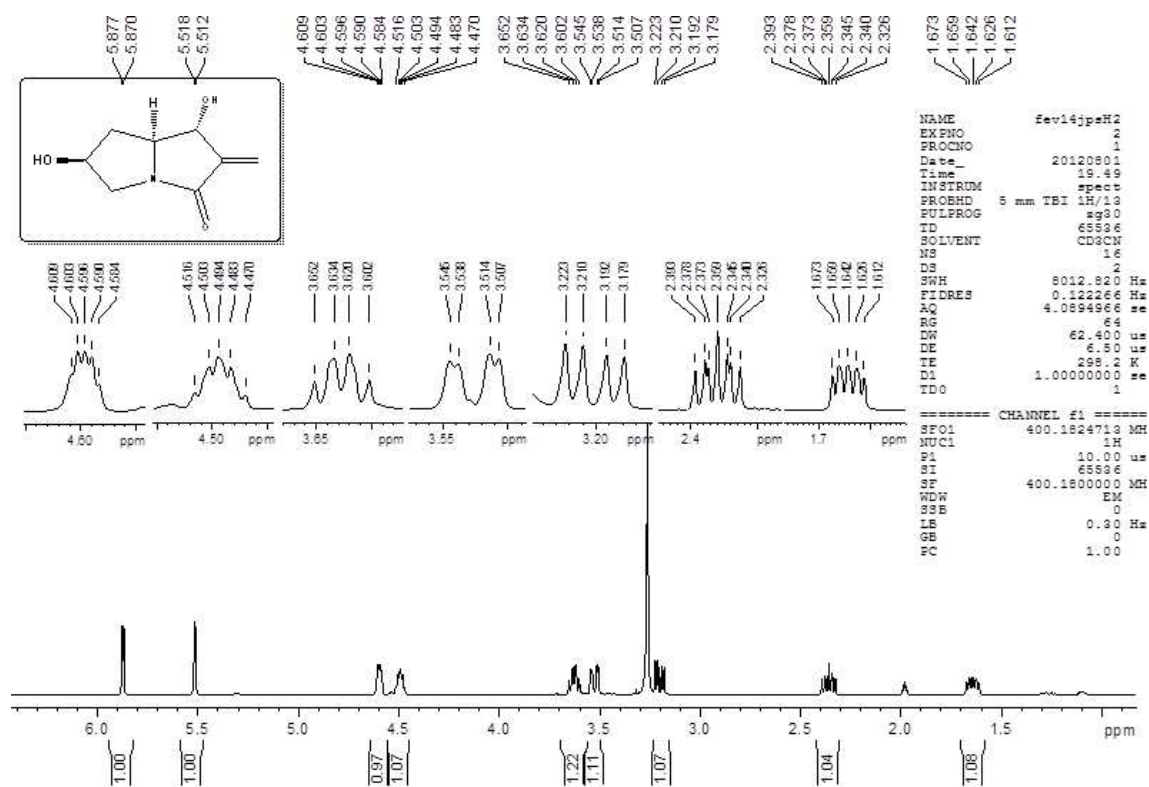


Figura 40: Espectro de ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) da pirrolizidinona **35**.

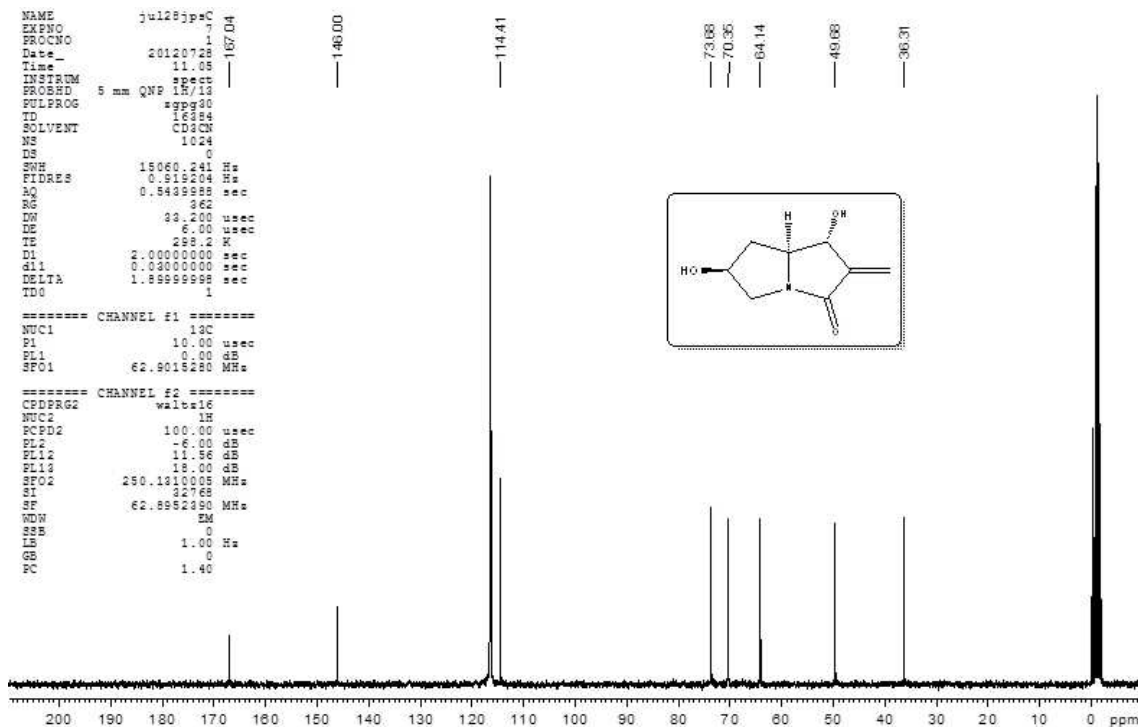


Figura 41: Espectro de ¹³C RMN (400 MHz, CD₃CN) da pirrolizidinona **35**.

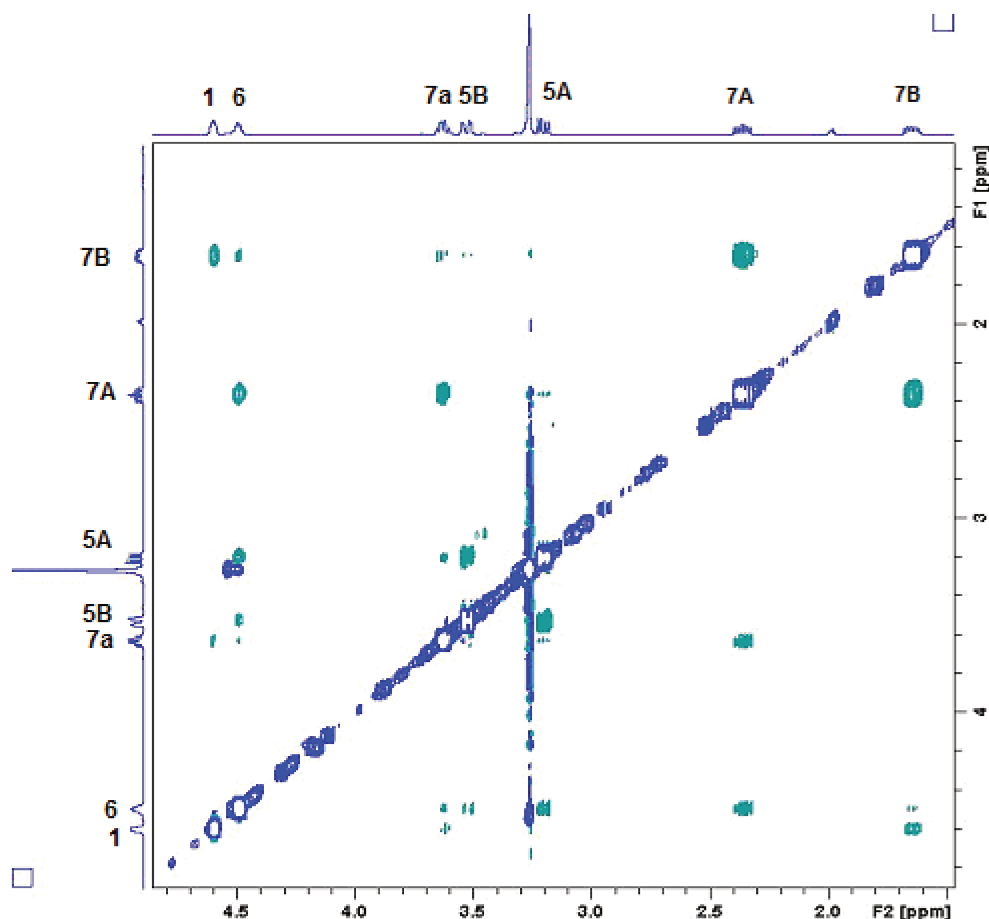
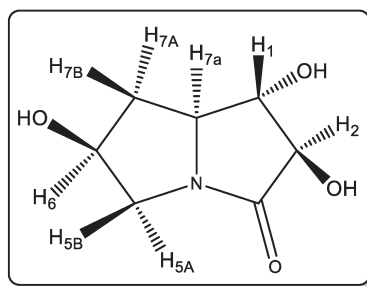


Figura 42: Espectro de RMN 2D-COSY (400 MHz, CD_3CN) da pirrolizidinona **35**.

4.2.5. Preparação do (1*S*,2*R*,6*S*,7*aS*)-1,2,6-trihidroxitetrahydro-1*H*-pirrolizin-3(2*H*)-ona **38**.



Uma solução da pirrolizidinona **35** (0,080 g, 0,47 mmol) em $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3:7, 15 mL) foi resfriada em banho de gelo seco com etanol (-72°C). Uma corrente de oxigênio/ozônio foi borbulhada por essa solução, até não se observar o material de partida por CCDA (8-10 min). Então, NaBH_4 (0,089 g, 2,36 mmol, 5 equiv.) foi adicionado a essa solução, a -72°C , e a mistura resultante foi deixada sob agitação, a temperatura ambiente, por 6 h. Em seguida, uma solução de HCl em MeOH foi adicionada no meio reacional até $\text{pH} = 2-3$ e, então, o pH foi novamente ajustado para 6-7 com Na_2CO_3 sólido. O meio reacional foi filtrado sobre Celite®, utilizando um funil de placa porosa nº

4, que foi lavado com MeOH. O solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica flash (230-400 mesh), utilizando como eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 95:05, para fornecer a pirrolizidinona **38** (0,06 g, 0,376 mmol), na forma de um sólido branco, correspondendo a um rendimento de 80 %.

$[\alpha]_D^{20}$ -3,8° (c 1; MeOH);

^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 1,96 (m, $J = 12,4; 3,2, 1,2$ Hz, 1H, H-7B); 2,50 (ddd, $J = 13,6, 6,4, 3,2$ Hz, 1H, H-7A); 3,25 (ddd, $J = 11,6; 4,4, 1,2$ Hz, 1H, H-5A); 3,76 (td, $J_{1,7a} = 7,6, J = 4,8$ Hz, 1H, H-7a); 3,84 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H, H-5B); 4,12 (dd, $J_{1,2} = 8,4, J_{1,7a} = 7,6$ Hz, 1H, H-1); 4,50 (dd, $J_{1,2} = 8,4; J = 1,2$ Hz, 1, H-2); 4,62 (m, 1H, H-6);

^{13}C RMN (250 MHz, MeOD) δ 35,70; 49,54; 59,59; 69,41; 75,78; 80,80; 172,70.

IV (KBr, ν_{max}): 3411, 2916, 2849, 1685, 1442, 1206 cm^{-1} .

EMAR (ESI-TOF, m/z): Calc. para $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_4\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 196,0586; encontrado 196,0572.

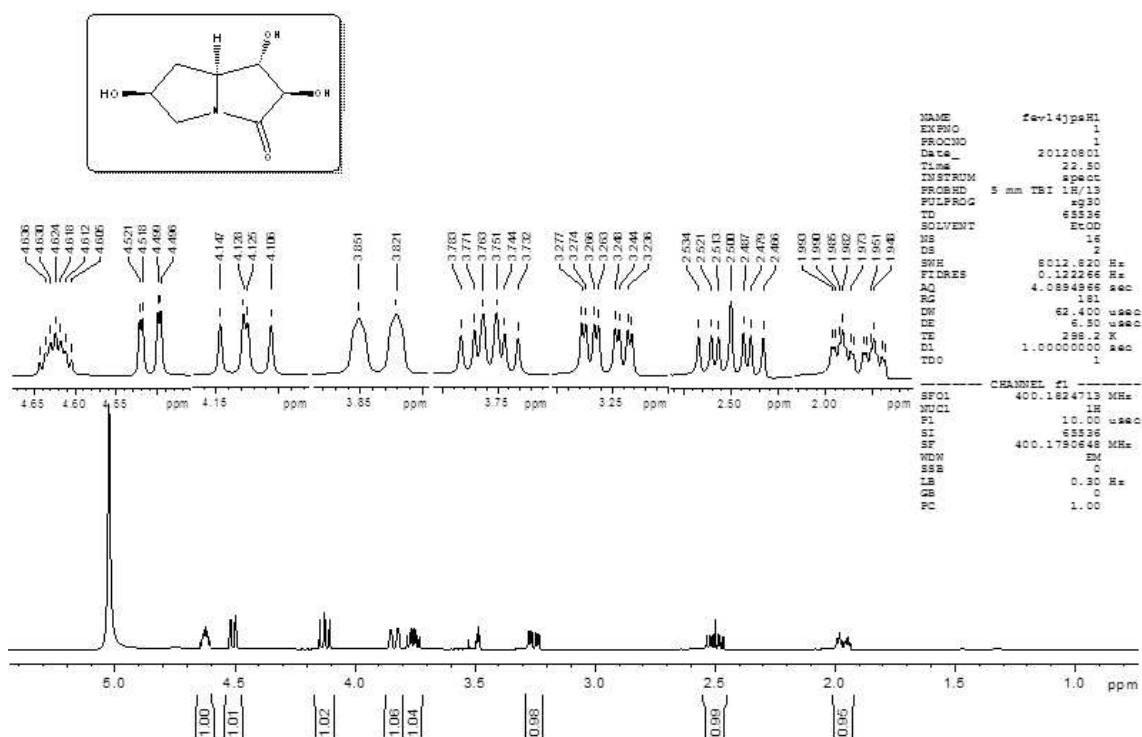


Figura 43: Espectro de ^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) da pirrolizidinona **38**.

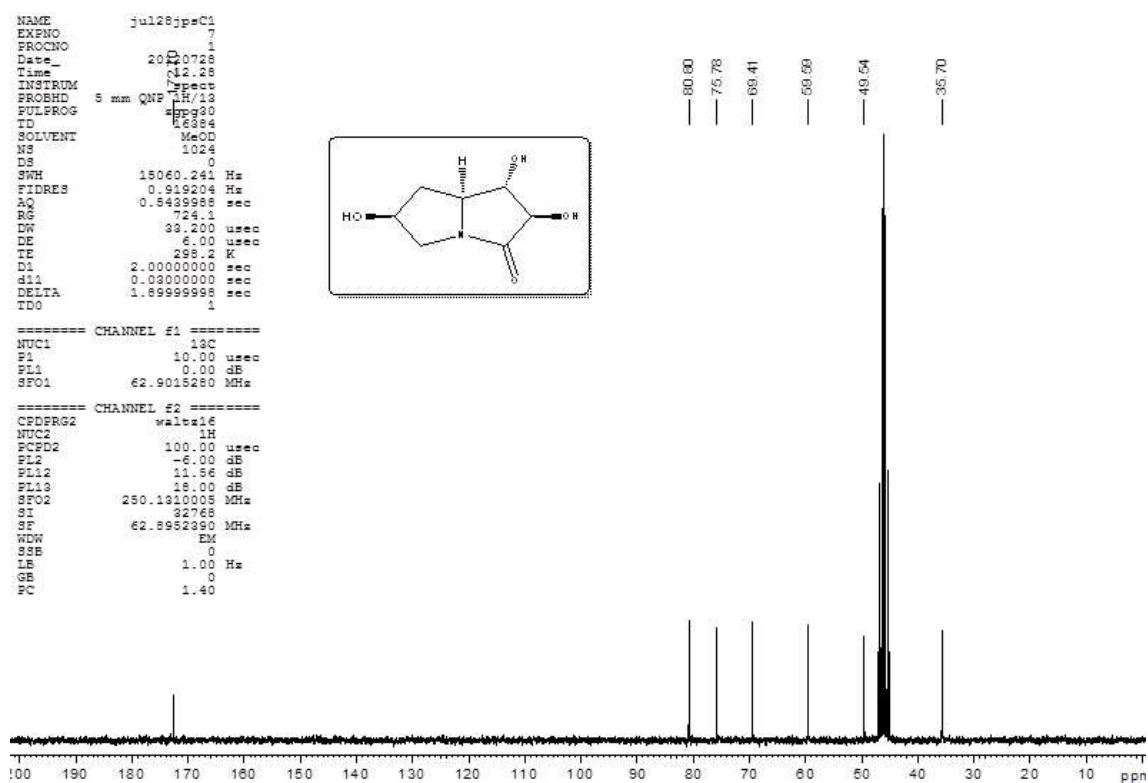


Figura 44: Espectro de ^{13}C RMN (250MHz, MeOD) da pirrolizidina **38**.

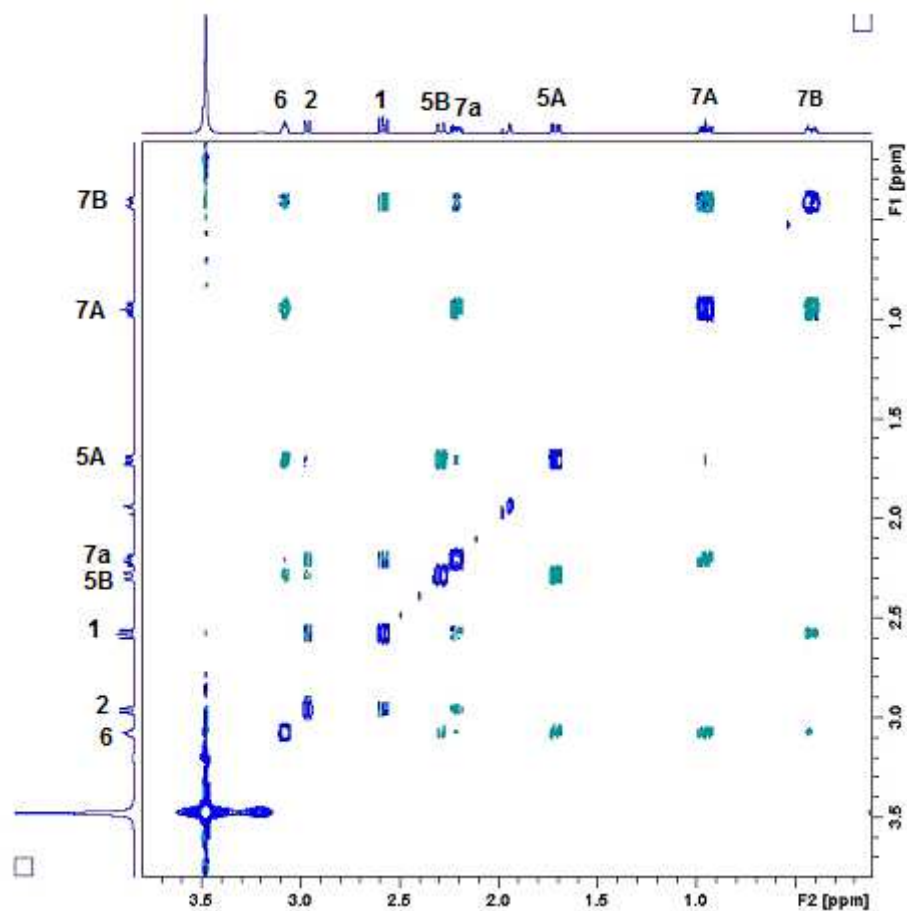
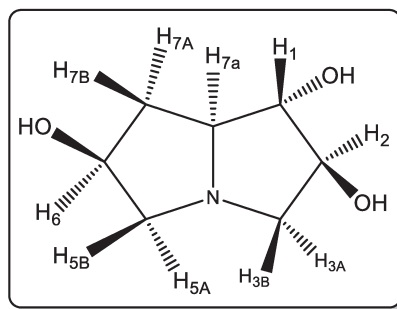


Figura 45: Espectro de RMN 2D-COSY (400 MHz, CD_3CN) da pirrolizidina **38**.

4.2.6. Preparação do (1*S*,2*S*,6*S*,7*aS*)-hexahidro-1*H*-pirrolizina-1,2,6-triol **36**.



A uma solução da pirrolizidinona **38** (0,49 mmol, 0,08 g) em THF seco (5 mL) foi adicionada uma solução de AlH_3 (4,9 mmol, 4,9 mL, 1 mol/L, 10 equiv.), recém preparada, a partir de uma mistura de LiAlH_4 (9 mmol) com AlCl_3 (1 mmol) em THF seco. Após a adição de AlH_3 , a reação foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 3 horas. Em seguida, uma solução saturada de Na_2SO_4 foi adicionada ao meio reacional e filtrado em Celite®, utilizando um funil de placa porosa nº 4. Em seguida, o solvente foi evaporado. O resíduo foi dissolvido em H_2O e adicionado a uma coluna contendo resina de troca iônica Dowex® (50WX8, 200-400 mesh), pré-lavada com H_2O deionizada. Inicialmente a coluna foi eluída com H_2O deionizada, seguido de uma solução de NH_4Cl (30 %), para fornecer a pirrolizidina **36** (0,06 g, 0,392 mmol), na forma de um óleo incolor, em um rendimento de 80 %.

$[\alpha]_D^{20}$ - 9° (c 0,82, MeOH).

^1H RMN (600 MHz, D_2O) δ 2,18 (m, 1H, H-7B); 2,43 (ddd, J = 12.7, 5.0, 3.7 Hz, 1H, H-7A); 3,28 (dd, J = 10.4, 3.6, 1.2 Hz, 1H, H-5A); 3,35 (dd, J = 10.6, 5.5 Hz, 1H, H-3B); 3,64 (dd, J = 11.6, 5.0 Hz, 1H, H-5B); 3,84 (dd, J = 10.2, 5.3 Hz, 1H, H-3A); 4,0 (m, J = 8.1, 6.3 Hz, 1H, H-7a); 4,27 (t, J = 6,0 Hz, 1H, H-1); 4,30 (ddd, J = 7.8, 6.4, 5.3 Hz, 1H, H-2); 4,55 (m, J = 5.2, 4.8, 4.9 Hz, 1H, H-6).

^{13}C RMN (600 MHz, D_2O) δ 35,7; 58,0; 60,7; 70,5; 70,7; 75,0; 78,6.

IV (Filme, ν_{max}): 3349, 2931, 1650, 1607, 1568, 1443, 1401, 1119 cm^{-1} .

EMAR (ESI-TOF, m/z): Calc. para $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{NO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 160,0974; encontrado 160,0958.

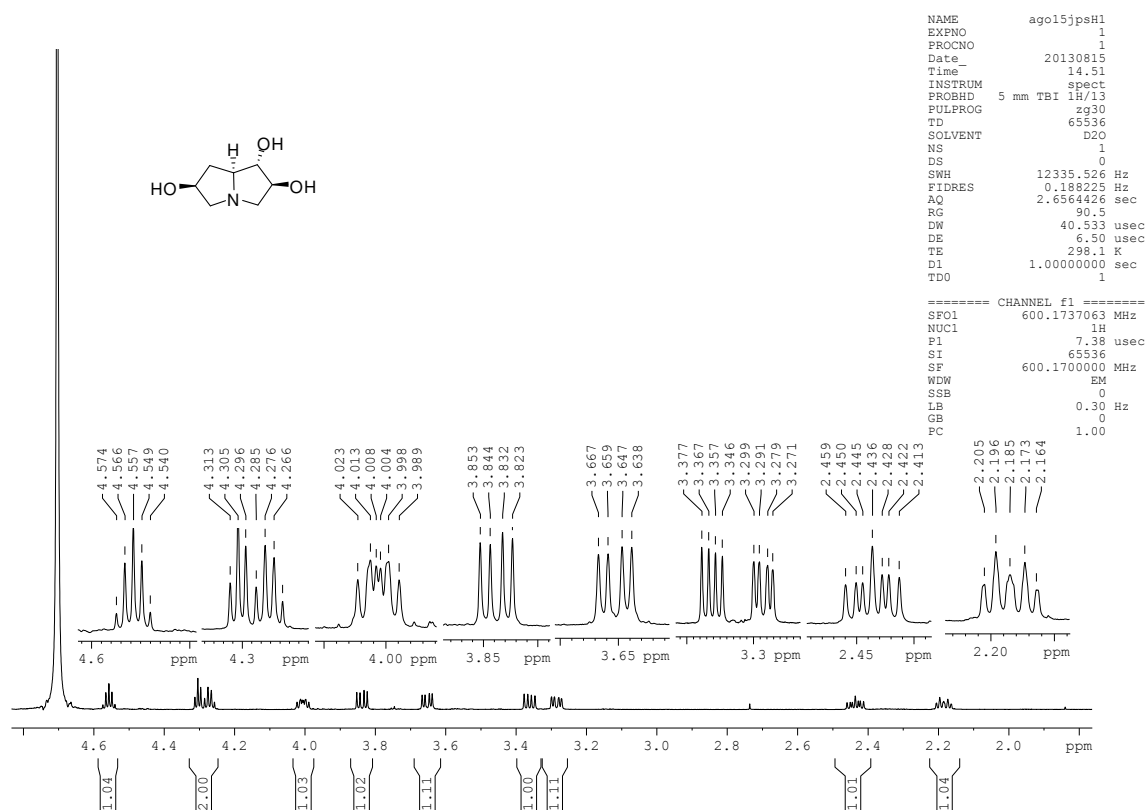


Figura 46: Espectro de ¹H RMN (600 MHz, D₂O) da pirrolizidina poli-hidroxilada 36.

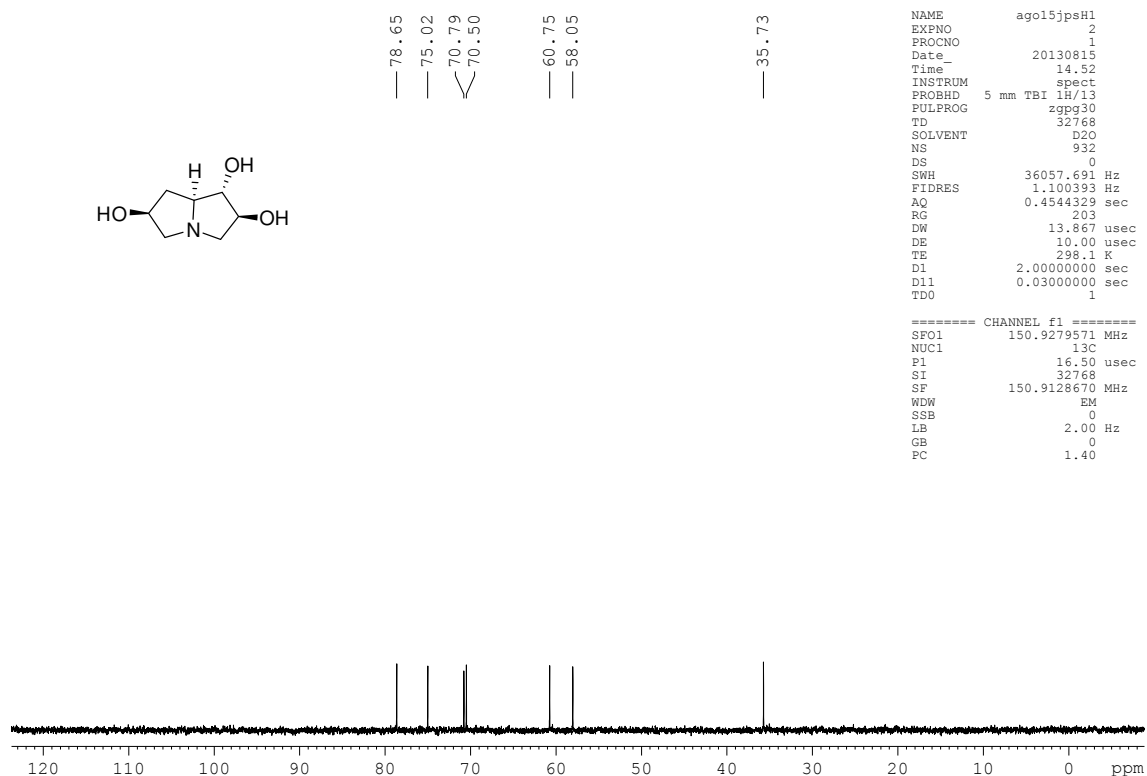
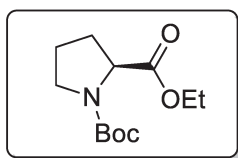


Figura 47: Espectro de ¹³C RMN (600 MHz, D₂O) da pirrolizidina poli-hidroxilada 36.

4.3. PARTE EXPERIMENTAL DO CAPÍTULO 3.2

Os ésteres e os aldeídos utilizados nessa parte do trabalho foram preparados utilizando o mesmo procedimento do capítulo anterior, como descrito no item **4.2.1** (ésteres) e **4.2.2** (aldeídos).

4.3.1. (*R*)-1-*terc*-butil 2-etil pirrolidina-1,2-dicarboxilato **39**.



Rendimento: 89%, óleo amarelado.

$[\alpha]_D^{20}$ -11.2° (c 1; MeOH);

¹H NMR (250 MHz, DMSO) δ 4.16 (ddd, J = 17.0, 8.8, 4.0 Hz, 3H), 3.38 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.38 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.30 – 2.09 (m, 1H), 1.99 – 1.76 (m, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (63 MHz, DMSO) δ 172.70 (s), 153.69 (s), 79.15 (s), 60.44 (s), 59.32 (s), 46.59 (s), 31.53 (s), 30.28 (s), 28.42 (s), 23.70 (s), 14.16 (s).

IV (Filme, $\nu_{\max}$): 1745, 1710 cm^{-1}

EMAR (ESI-TOF, m/z): Calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 266,1363; encontrado 266,1366.

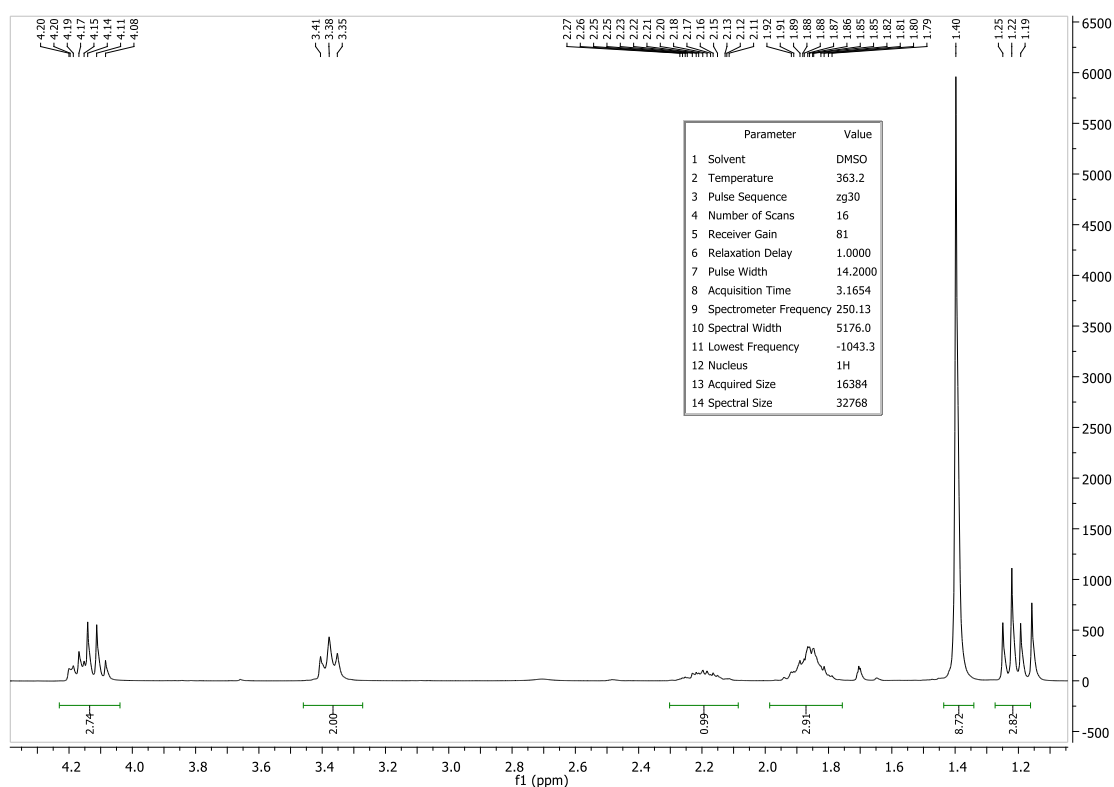


Figura 48: Espectro de ¹H RMN (250 MHz, DMSO-d₆, 90° C) do éster **39**.

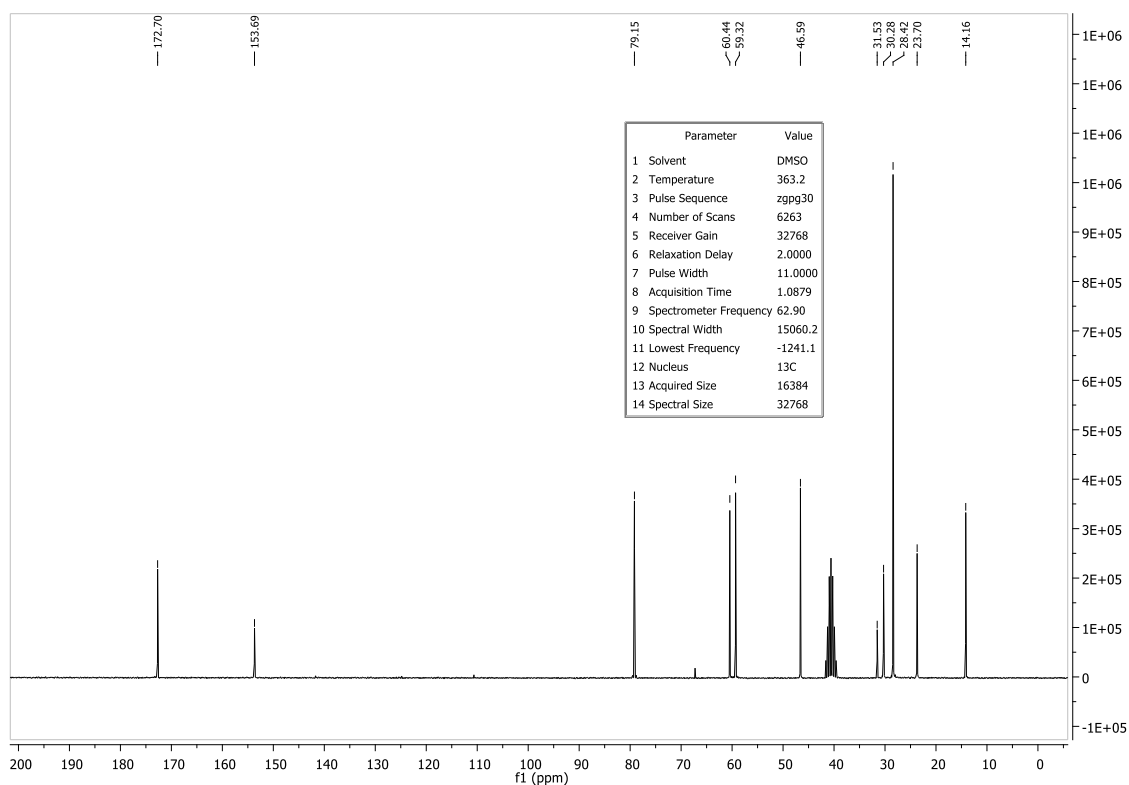
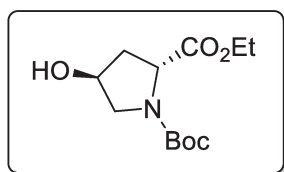


Figura 49: Espectro de ¹³C RMN (250 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) do éster **39**.

4.3.2. (2*R*,4*S*)-1-*terc*-butil 2-etil 4-hidroxipirrolidina-1,2-dicarboxilato **42**



Esse éster foi preparado utilizando o mesmo protocolo experimental descrito para **37** (ver item **4.2.1**)

Rendimento: 87%, óleo incolor.

$[\alpha]_D^{20}$ -52,1° (c 2; EtOH);

^1H NMR (250 MHz, DMSO) δ 4.29 (dt, J = 11.2, 5.8 Hz, 2H), 4.13 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.45 (dd, J = 11.1, 4.8 Hz, 1H), 3.31 (ddd, J = 11.1, 2.8, 1.3 Hz, 1H), 2.15 (dddd, J = 12.1, 8.1, 3.9, 1.4 Hz, 1H), 1.97 (ddd, J = 13.0, 7.0, 5.2 Hz, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO) δ 172.79 (s), 153.96 (s), 79.39 (s), 68.68 (s), 60.57 (s), 58.40 (s), 54.96 (s), 28.47 (s), 14.20 (s).

IV (filme, ν_{max}): 3436, 2976, 2933, 1744, 1703, 1679, 1401, 1192, 1155 cm^{-1} .

EMAR (ESI-TOF, m/z): Calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{NO}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 260,1498; encontrado 260,1509.

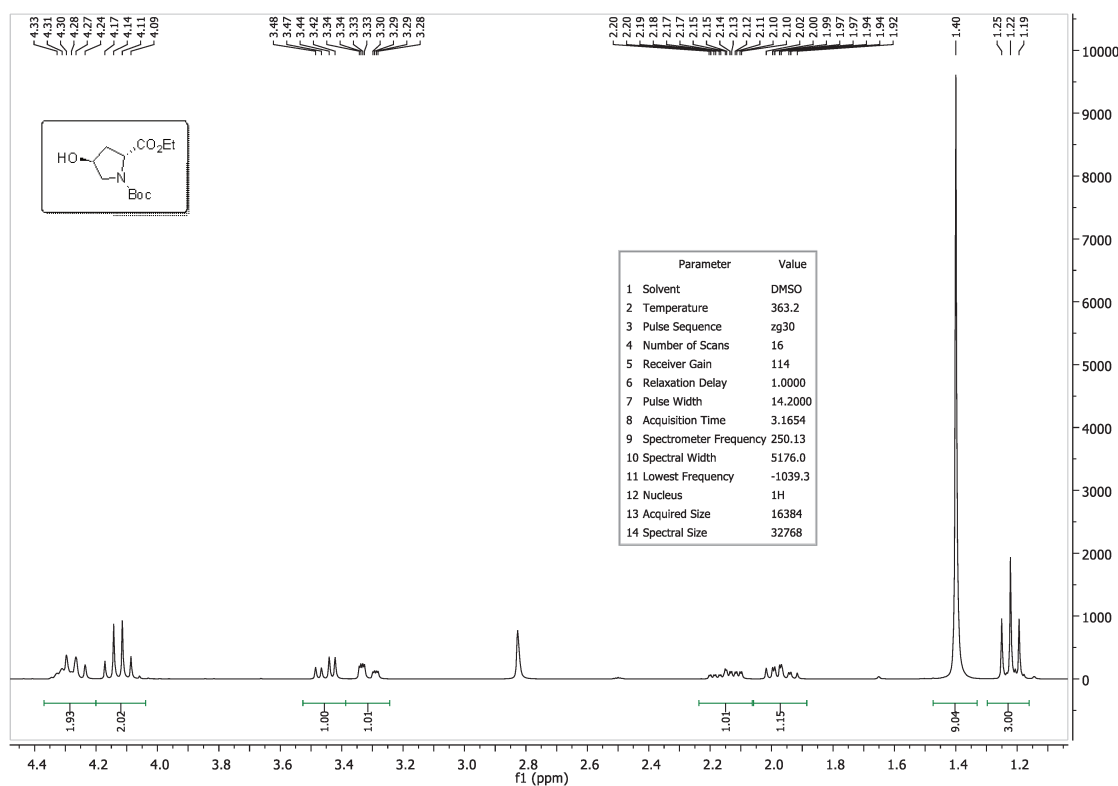


Figura 50: Espectro de ^1H RMN (250 MHz, DMSO- d_6 , 90° C) do éster **42**.

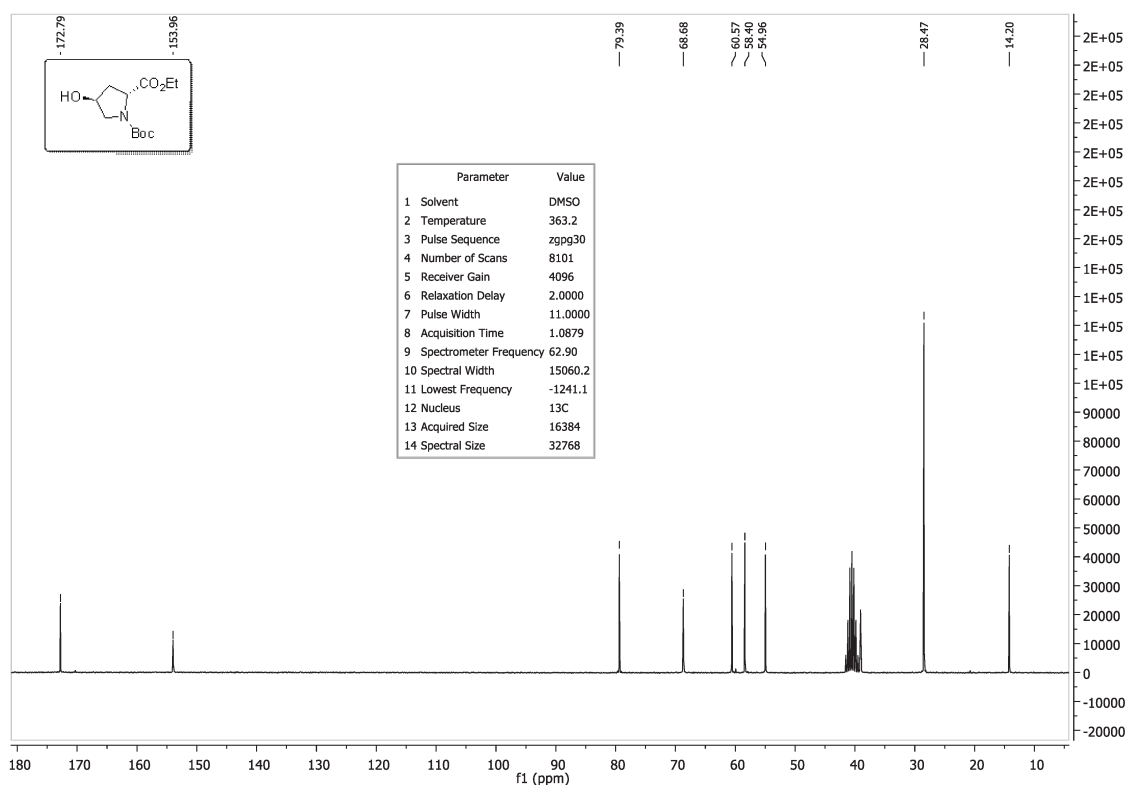
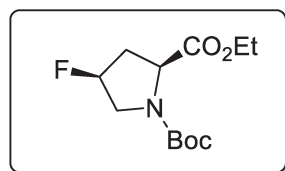


Figura 51: Espectro de ^{13}C RMN (250 MHz, DMSO- d_6 , 90 $^{\circ}\text{C}$) do éster **42**.

4.3.3. (2S,4S)-1-*tert*-butil 2-etil 4-fluoropirrolidina-1,2-dicarboxilato **40**.



Esse éster foi preparado utilizando o mesmo protocolo experimental descrito para **37** (ver item **4.2.1**)

Rendimento: 92%, óleo incolor.

$[\alpha]_D^{20}$ -48 $^{\circ}$ (c 1; MeOH);

^1H NMR (500 MHz, dmso) δ 5.29 (dd, J = 6.0, 2.8 Hz, 1H), 5.19 (dd, J = 6.0, 2.8 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 4.11 (q, J = 6.9 Hz, 4H), 3.70 – 3.47 (m, 4H), 2.51 (dddd, J = 17.8, 14.8, 10.0, 4.3 Hz, 2H), 2.27 – 2.17 (m, 2H), 1.39 (s, 18H), 1.19 (td, J = 7.1, 2.1 Hz, 6H).

^{13}C NMR (126 MHz, dmso) δ 171.60 (s), 153.55 (s), 79.64 (s), 60.76 (s), 57.88 (s), 53.42 (s), 53.23 (s), 36.87 (s), 28.44 (s), 14.29 (s).

IV (filme, ν_{max}): 2978, 1753, 1701, 1398, 1366, 1162, 1119, 1053 cm^{-1} .

EMAR (ESI-TOF, m/z): Calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{FNO}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 261,1376; encontrado 261,1385.

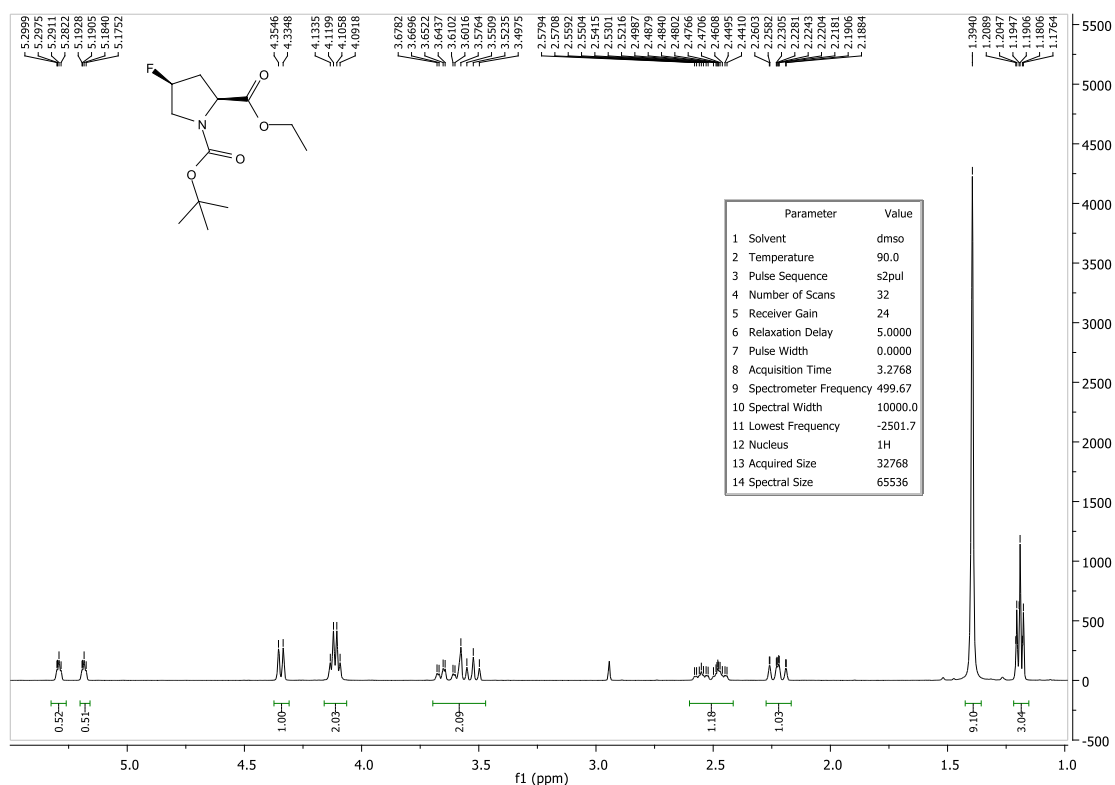


Figura 52: Espectro de ¹H RMN (250 MHz, DMSO-d₆, 90° C) do éster **40**.

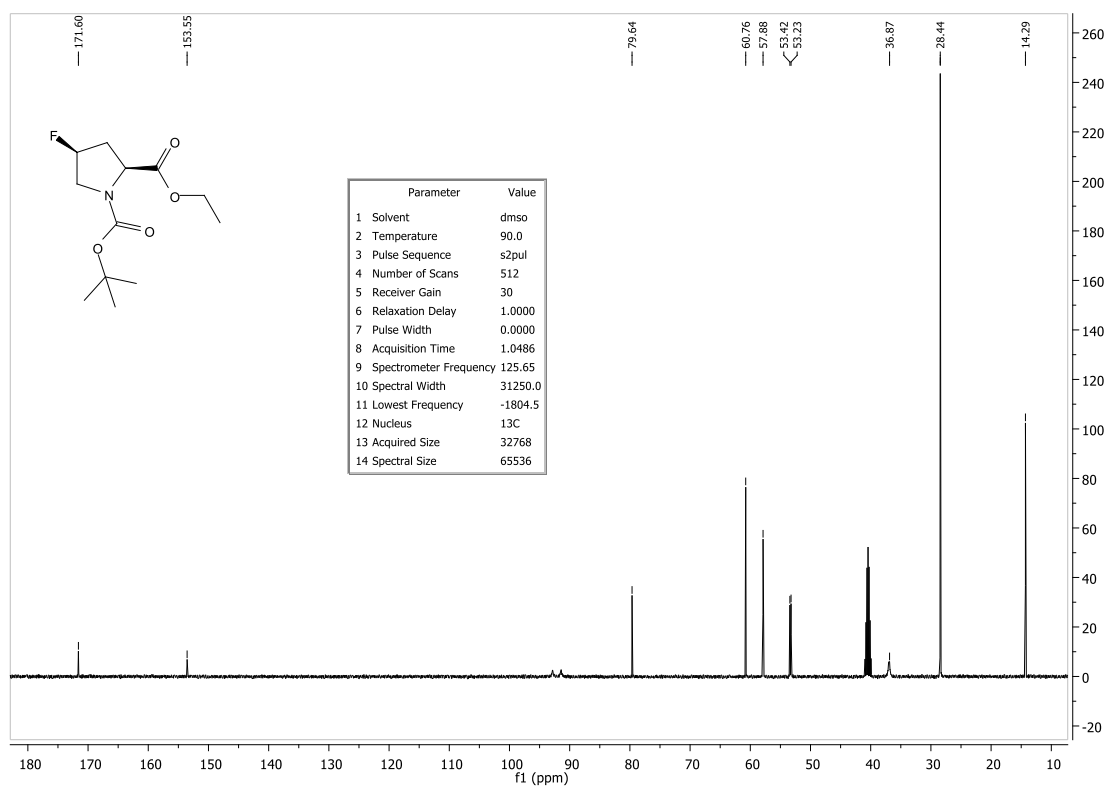
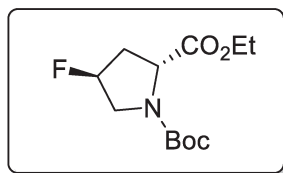


Figura 53: Espectro de ¹³C RMN (250 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) do éster **40**.

4.3.4. (2*R*,4*S*)-1-*tert*-butil 2-etil 4-fluoropirrolidina-1,2-dicarboxilato 41.



Esse éster foi preparado utilizando o mesmo protocolo experimental descrito para **37** (ver item **4.2.1**)

Rendimento: 91%, óleo incolor.

[α]_D²⁰ -74° (c 1; MeOH);

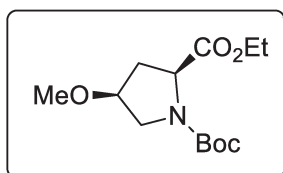
¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 5.33 (s, 3H), 5.22 (s, 3H), 4.28 (t, *J* = 8.2 Hz, 6H), 4.13 (q, *J* = 7.0 Hz, 12H), 3.68 (dd, *J* = 22.1, 13.1 Hz, 6H), 3.51 (ddd, *J* = 35.9, 12.9, 3.1 Hz, 6H), 2.58 – 2.44 (m, 7H), 2.20 – 2.03 (m, 6H), 1.38 (s, 53H), 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 18H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 172.20 (s), 153.62 (s), 79.97 (s), 60.97 (s), 57.83 (s), 53.30 (d, *J* = 22.8 Hz), 37.03 (s), 28.38 (s), 14.30 (s).

IV (filme, ν_{max}): 2978, 1753, 1701, 1398, 1366, 1162, 1119, 1053 cm⁻¹.

EMAR (ESI-TOF, *m/z*): Calc. para C₁₂H₂₀FNO₄ [M + H]⁺ 261,1376; encontrado 261,1385.

4.3.5. Preparação do (2*S*,4*S*)-1-*tert*-butil 2-etil 4-metoxipirrolidina-1,2-dicarboxilato 43.



A uma solução do hidróxi-éster **37** (0,50 g, 1,94 mmol) em acetonitrila (10 ml) foi adicionado iodeto de metila (1,2 mL, 19,4 mmol) e Ag₂O (0,50 g, 2,13 mmol). A mistura foi mantida sob agitação, a temperatura ambiente, por 20 hs. O meio reacional foi evaporado e o resíduo foi purificado utilizando uma mistura de MeOH (0,5 %) em CH₂Cl₂, em coluna cromatográfica de gel de sílica flash (230-400 mesh), para fornecer a pirrolizidinona **43** (0,45 g, 1,649 mmol) na forma de um óleo incolor, correspondendo a um rendimento de 76 %.

[α]_D²⁰ -45° (c 1; MeOH).

¹H RMN (250 MHz, DMSO) δ 4.24 (dd, *J* = 9.1, 4.2 Hz, 2H), 4.12 (q, *J* = 7.1 Hz, 3H), 3.97 (tt, *J* = 5.8, 3.9 Hz, 2H), 3.65 – 3.57 (m, 2H), 3.30 – 3.23 (m, 2H), 3.22 (s, 6H), 2.47 – 2.31 (m, 2H), 2.02 (dt, *J* = 13.4, 4.1 Hz, 2H), 1.41 (s, 18H), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 5H).

¹³C RMN (63 MHz, DMSO) δ 172.59 (s), 153.86 (s), 79.65 (s), 78.36 (s), 60.75 (s), 58.29 (s), 56.28 (s), 51.75 (s), 35.76 (s), 28.50 (s), 14.27 (s).

IV (Filme, $\nu_{\max}$): 3450, 2979, 2935, 1748, 1702, 1681, 1406, 1368, 1194, 1161 cm^{-1} .

EMAR (ESI-TOF, m/z): Calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{NO}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 274,1654; encontrado 274,1632.

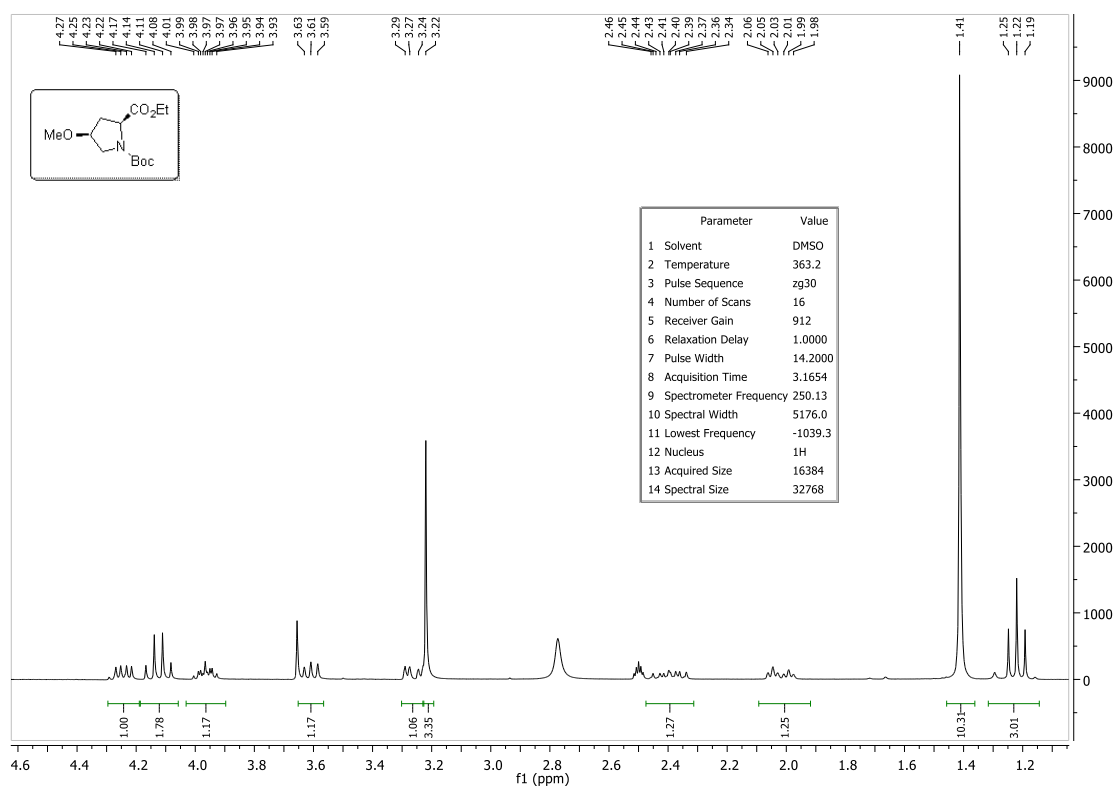


Figura 54: Espectro de ^1H RMN (250 MHz, DMSO-d_6 , 90°C) do éster **43**.

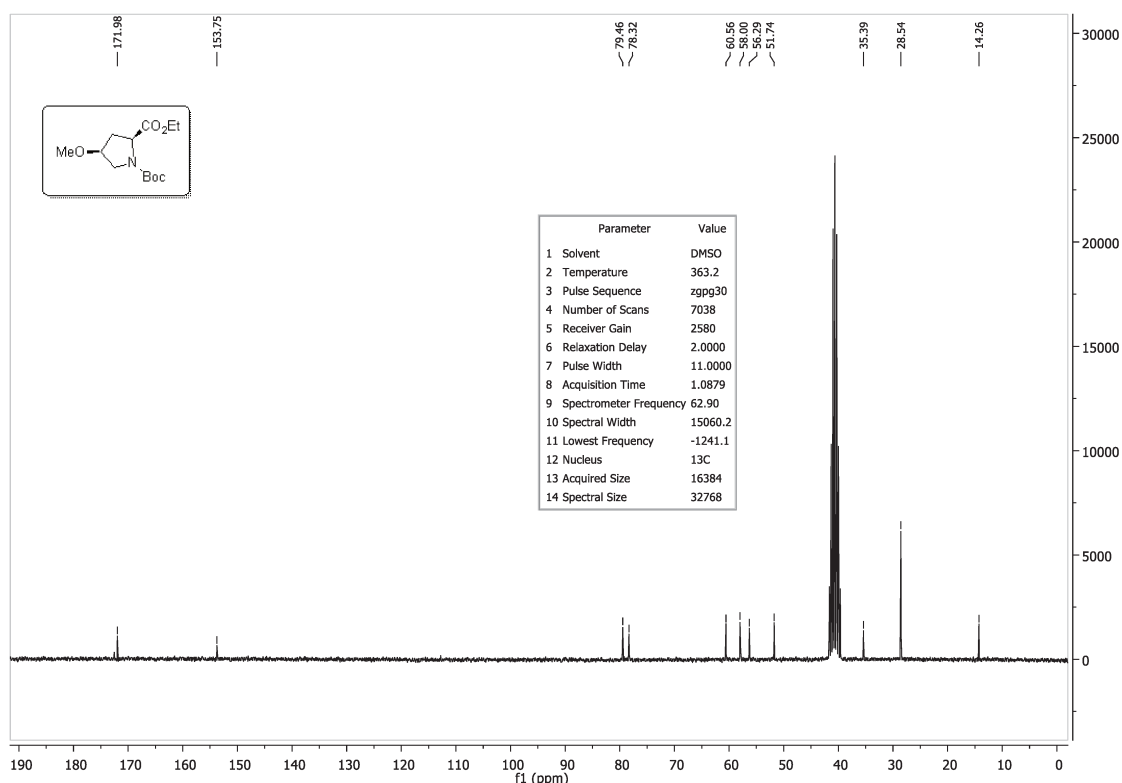
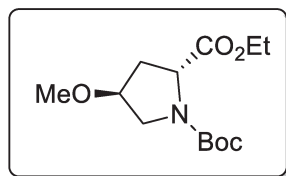


Figura 55: Espectro de ^{13}C RMN (250 MHz, DMSO-d_6 , 90 $^{\circ}\text{C}$) do éster **43**.

4.3.6. (2*R*,4*S*)-1-*tert*-butil 2-etil 4-metoxipirrolidina-1,2-dicarboxilato **44**.



Esse éster foi preparado utilizando o mesmo protocolo experimental descrito para **43** (ver item **4.3.5**)

Rendimento: 76%, óleo incolor.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -31 $^{\circ}$ (c 1; MeOH).

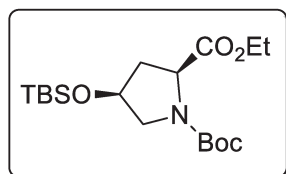
^1H NMR (250 MHz, DMSO) δ 4.30 – 4.19 (m, 1H), 4.15 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 4.00 (dt, J = 8.1, 3.9 Hz, 1H), 3.47 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.35 – 2.21 (m, 1H), 2.03 (ddd, J = 7.7, 6.5, 5.5 Hz, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 2H).

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO) δ 172.59 (s), 153.86 (s), 79.65 (s), 78.36 (s), 60.75 (s), 58.29 (s), 56.28 (s), 51.75 (s), 35.76 (s), 28.50 (s), 14.27 (s).

IV (Filme, ν_{max}): 3450, 2979, 2935, 1748, 1702, 1681, 1406, 1368, 1194, 1161 cm^{-1} .

EMAR (ESI-TOF, m/z): Calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{NO}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 274,1654; encontrado 274,1632.

4.3.7. Preparação do (2*S*,4*S*)-1-*terc*-butil 2-etil 4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi) pirrolidina-1,2-dicarboxilato **47**.



Em um balão de 100 mL previamente seco em estufa anidra foi adicionado o éster **37** (3.205 mmol, 0,831g), e sob atmosfera de argônio, diclorometano seco (10 mL). A solução resultante foi resfriada a 0 °C com a ajuda de um banho de gelo, então foi adicionado 2,6-lutidina (0,44mL, 4,16 mmol, 1.2 equiv.) e *t*-butildimetilsilano tetrafluorometanosulfonato (TBSOTf, 0,88mL, 3,84 mmol, 1.2 equiv.). Após a reação, o banho de gelo foi retirado e a reação foi mantida sob agitação magnética, a temperatura ambiente, por 2h. Após o consumo total do substrato, o meio reacional foi diluído com éter etílico (20 mL), as fases foram separadas e a orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (3 x 20 mL), seca sob Na₂SO₄ anidro, filtrada e o solvente evaporado sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel com gradiente de eluição utilizando soluções de acetato de etila:hexano 10:90 (V:V), para fornecer o éter sililado **47** (1,065 g, 2,85 mmol) na forma de um óleo incolor, correspondendo a um rendimento de 79%.

[α]_D²⁰ +47° (c 1; MeOH).

¹H NMR (250 MHz, DMSO) δ 4.41 (tt, *J* = 5.7, 4.2 Hz, 1H), 4.24 (dd, *J* = 9.0, 4.5 Hz, 1H), 4.19 – 4.01 (m, 2H), 3.62 (dd, *J* = 11.0, 5.8 Hz, 1H), 3.15 (dd, *J* = 11.0, 4.1 Hz, 1H), 2.41 (ddd, *J* = 13.3, 9.0, 5.7 Hz, 1H), 1.90 (dt, *J* = 13.0, 4.4 Hz, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.86 (d, *J* = 2.8 Hz, 9H), 0.06 (d, *J* = 1.7 Hz, 6H).

¹³C NMR (63 MHz, DMSO) δ 171.86 (s), 153.65 (s), 79.32 (s), 70.38 (s), 60.45 (s), 58.02 (s), 54.75 (s), 28.49 (s), 25.92 (s), 17.90 (s), 14.20 (s), -4.68 (s).

EMAR (ESI-TOF, *m/z*): Calc. para C₁₈H₃₅NO₅Si [M + H]⁺ 373,2284; encontrado 373,2271.

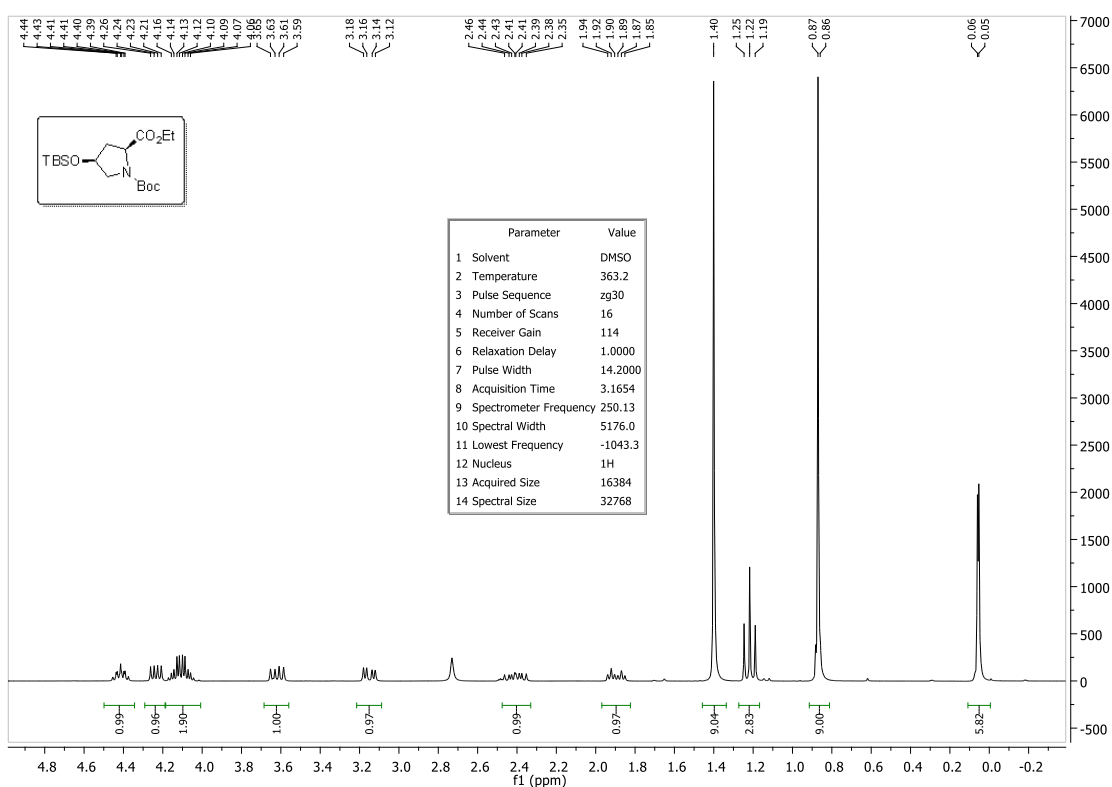


Figura 56: Espectro de ^1H RMN (250 MHz, DMSO- d_6 , 90° C) do éter sililado **47**.

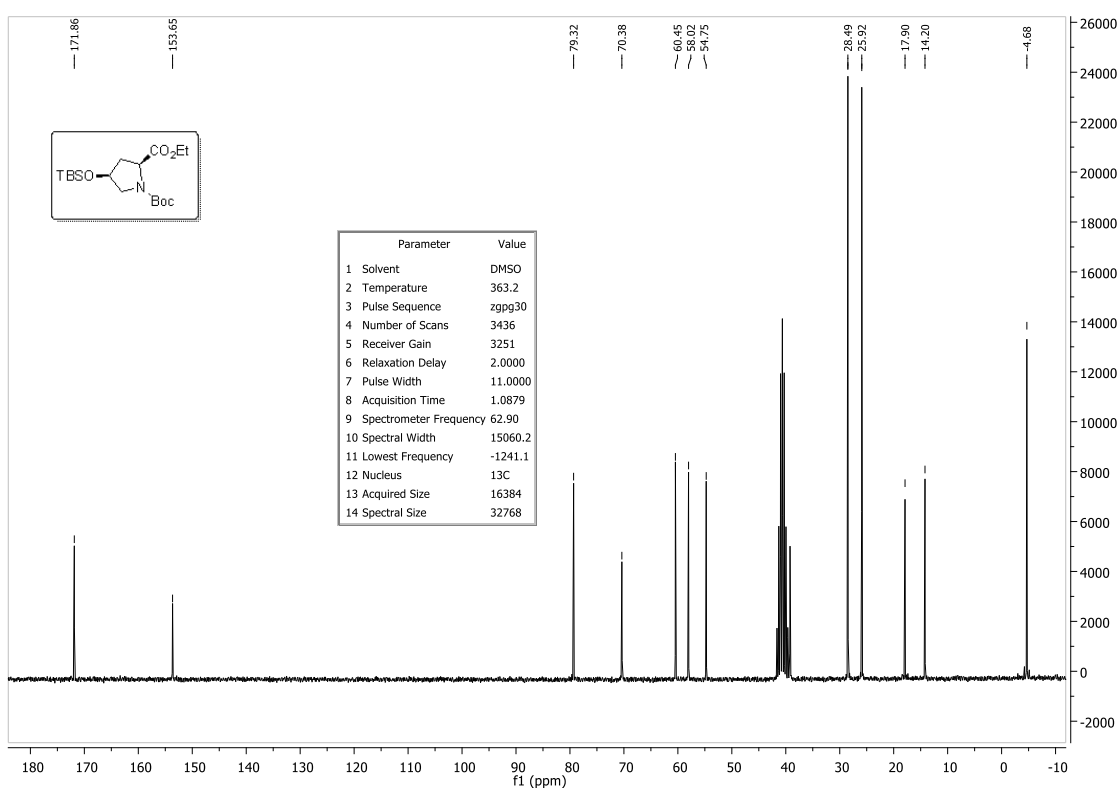
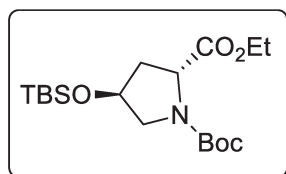


Figura 57: Espectro de ^{13}C RMN (250 MHz, DMSO- d_6 , 90 °C) do éter sililado **47**.

4.3.8. (2*R*,4*S*)-1-*tert*-butil 2-etil 4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi) pirrolidina-1,2-dicarboxilato 48.



Esse éster foi preparado utilizando o mesmo protocolo experimental descrito para **47** (ver item **4.3.7**).

Rendimento: 79%; óleo incolor.

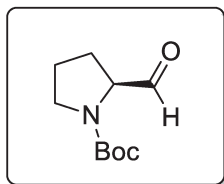
[α]_D²⁰ -31° (c 1; MeOH).

¹H NMR (250 MHz, DMSO) δ 4.54 – 4.38 (m, 1H), 4.25 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.12 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.47 (dd, *J* = 11.1, 4.7 Hz, 1H), 3.30 (ddd, *J* = 11.1, 2.9, 1.3 Hz, 1H), 2.24 – 1.90 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.06 (d, *J* = 1.1 Hz, 6H).

¹³C NMR (63 MHz, DMSO) δ 172.58 (s), 153.99 (s), 79.56 (s), 70.42 (s), 60.69 (s), 58.30 (s), 55.01 (s), 28.46 (s), 25.96 (s), 17.93 (s), 14.22 (s), -4.58 (d, *J* = 5.5 Hz).

EMAR (ESI-TOF, *m/z*): Calc. para C₁₈H₃₅NO₅Si [M + H]⁺ 373,2284; encontrado 373,2271.

4.3.9. (*R*)-*tert*-Butil 2-formil-pirrolidina-1-carboxilato 51.



Esse aldeído foi preparado utilizando o mesmo protocolo experimental descrito para **33** (ver item **4.2.2**).

Rendimento: 81%, óleo amarelado.

[α]_D²⁰ -21° (c 1; MeOH).

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.44 (s, 1H), 4.06 (ddd, *J* = 8.2, 5.5, 2.5 Hz, 1H), 3.42 – 3.31 (m, 2H), 2.11 – 2.00 (m, 1H), 1.93 – 1.84 (m, 1H), 1.84 – 1.74 (m, 2H), 1.39 (s, 8H).

¹³C NMR (126 MHz, dmso) δ 200.83 (s), 153.97 (s), 79.65 (s), 65.10 (s), 46.98 (s), 28.65 (s), 28.48 (s), 27.18 (s), 24.00 (s).

EMAR (ESI-TOF, *m/z*): Calc. para C₁₀H₁₇NaNO₃ [M + Na]⁺ 222,1106; encontrado 222,1142.

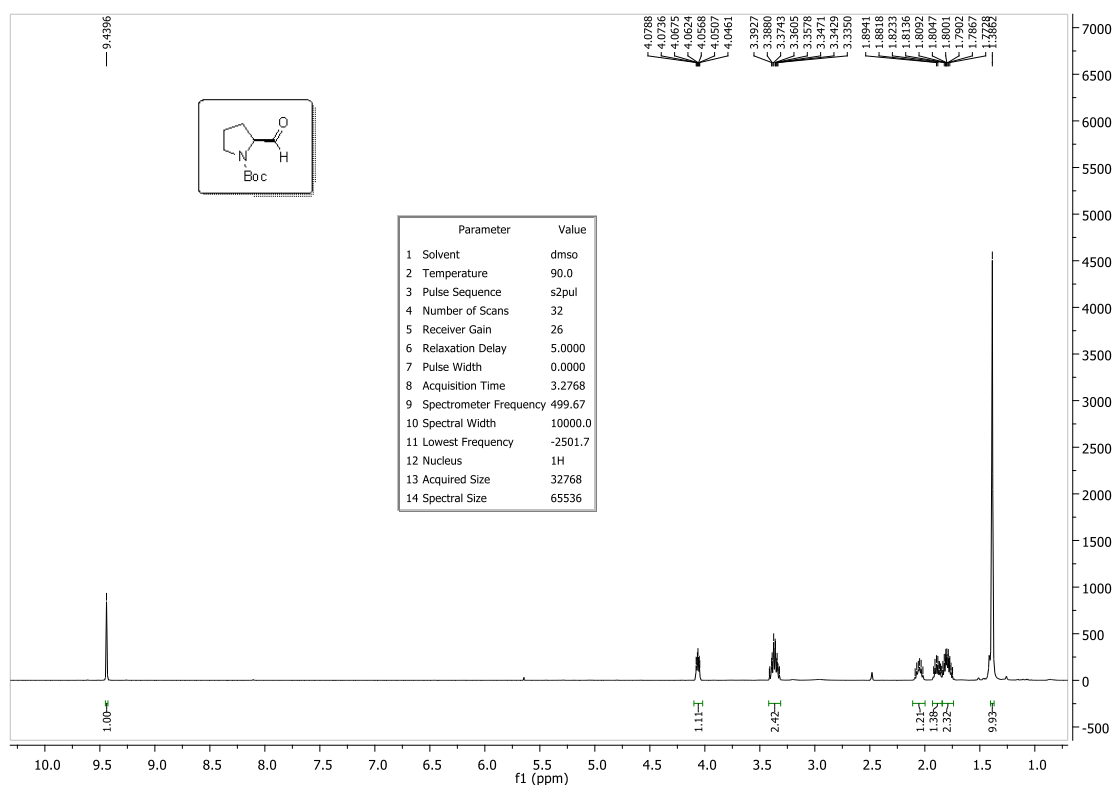


Figura 58: Espectro de ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , 90 °C) do L-prolinal **51**.

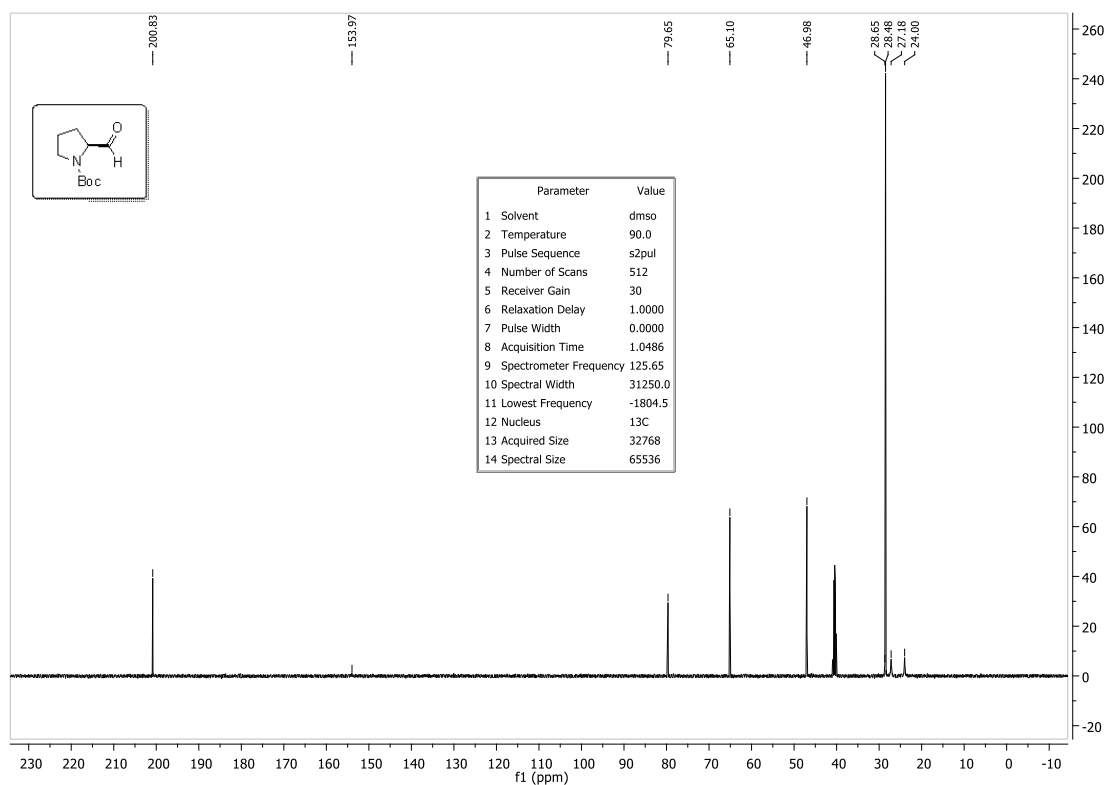
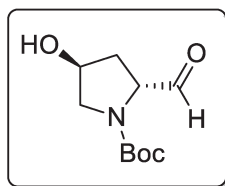


Figura 59: Espectro de ^{13}C RMN (126 MHz, DMSO- d_6 , 90 °C) do L-prolinal **51**.

4.3.10. (2*R*,4*S*)-*tert*-butil 2-formil-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato **52**



Esse aldeído foi preparado utilizando o mesmo protocolo experimental descrito para **33** (ver item **4.2.2**).

Rendimento: 89%; óleo incolor.

$[\alpha]_D^{20} +59^\circ$ (c 1,5; MeOH).

^1H NMR (500 MHz, dmso) δ 9.47 (s, 1H), 4.32 – 4.16 (m, 1H), 4.02 (dd, $J = 9.6, 2.3$ Hz, 1H), 3.39 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 3.34 – 3.28 (m, 1H), 2.26 – 2.17 (m, 1H), 1.87 (dd, $J = 13.2, 1.5$ Hz, 1H), 1.40 (s, 10H).

^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6 , 90 $^\circ\text{C}$) δ 200,35, 154,46, 79,92, 68,74, 64,00, 55,46, 35,85, 28,54.

IV (Filme, ν_{max}): 3395, 2978, 2933, 1736, 1669, 1409, 1365, 1160, 1123 cm^{-1} .

EMAR (ESI-TOF, m/z): Calc. para $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{NO}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 216,1236; encontrado 216,1249.

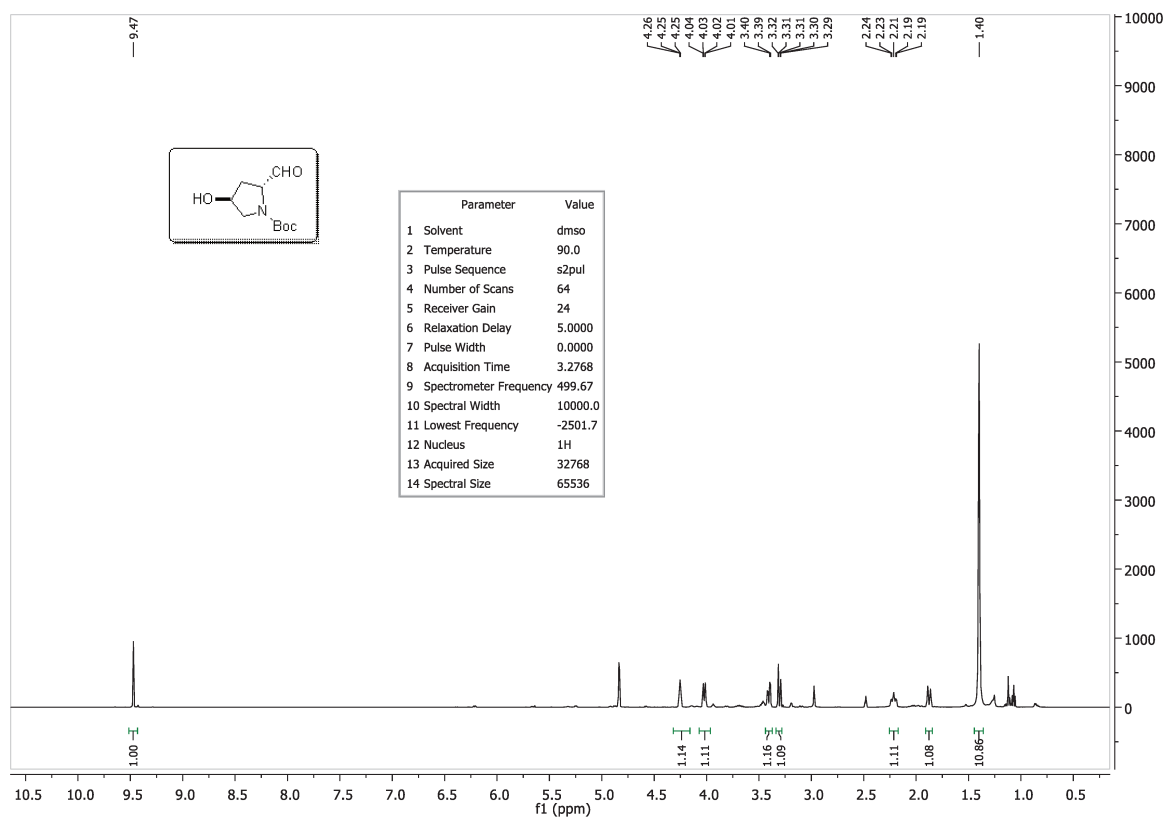


Figura 60: Espectro de ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , 90 $^\circ\text{C}$) do 4-*trans*-hidroxi- *L*-prolinal **52**.

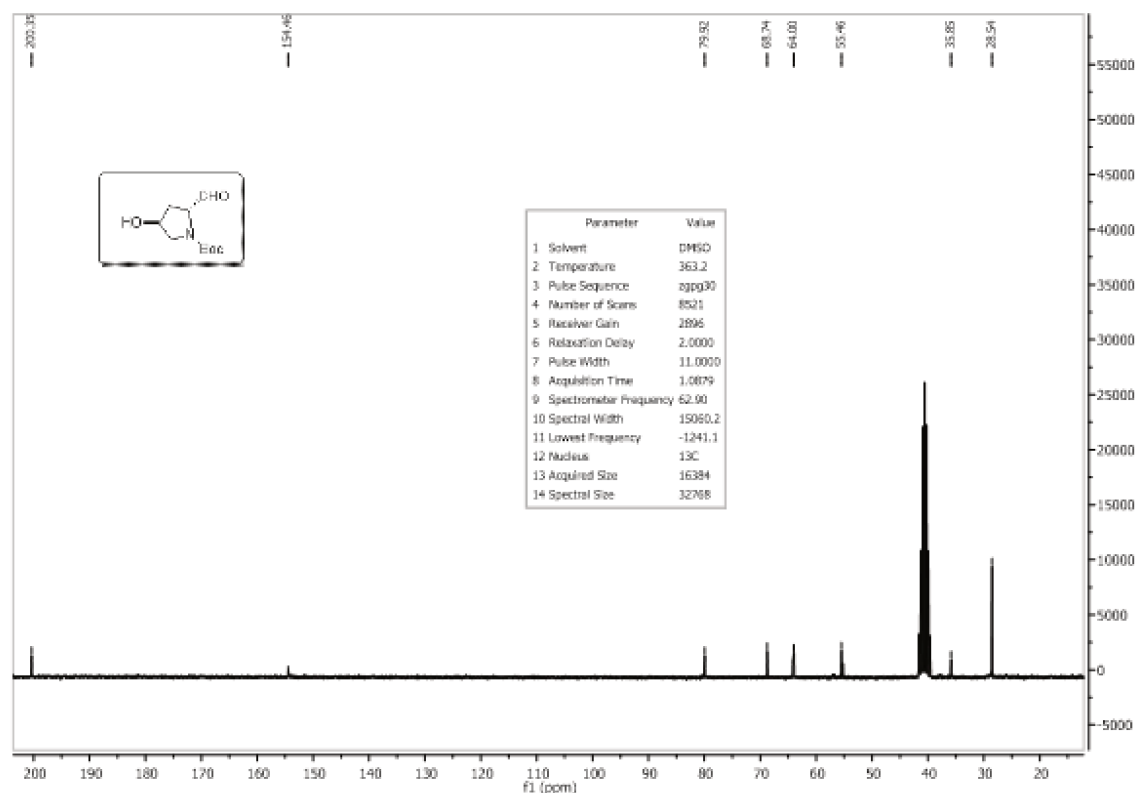
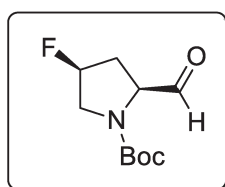


Figura 61: Espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6 , 90 $^{\circ}\text{C}$) do 4-*trans*-hidroxi- L-prolinal 52.

4.3.11. (2*S*,4*S*)-*tert*-butil 2-formil-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato 53



Esse aldeído foi preparado utilizando o mesmo protocolo experimental descrito para **33** (ver item **4.2.2**).

Rendimento: 93%; óleo incolor.

$[\alpha]_D^{20}$ -70 $^{\circ}$ (c 1; MeOH).

^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.49 (t, J = 1.9 Hz, 2H), 5.34 – 5.31 (m, 1H), 5.23 (dd, J = 4.6, 3.5 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 3.64 – 3.51 (m, 4H), 2.52 – 2.35 (m, 3H), 2.25 (dd, J = 17.8, 16.0 Hz, 2H), 1.41 (s, 19H).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 201.50 (s), 80.20 (s), 63.89 (s), 53.65 (s), 53.47 (s), 35.01 (s), 28.46 (s).

IV (Filme, ν_{max}): 1734, 1693, 1394, 1367, 1250, 1222, 1118, 980 cm^{-1} .

EMAR (ESI-TOF, m/z): Calc. para $C_{10}H_{16}FNO_3$ $[M + H]^+$ 218,1192; encontrado 218,1181.

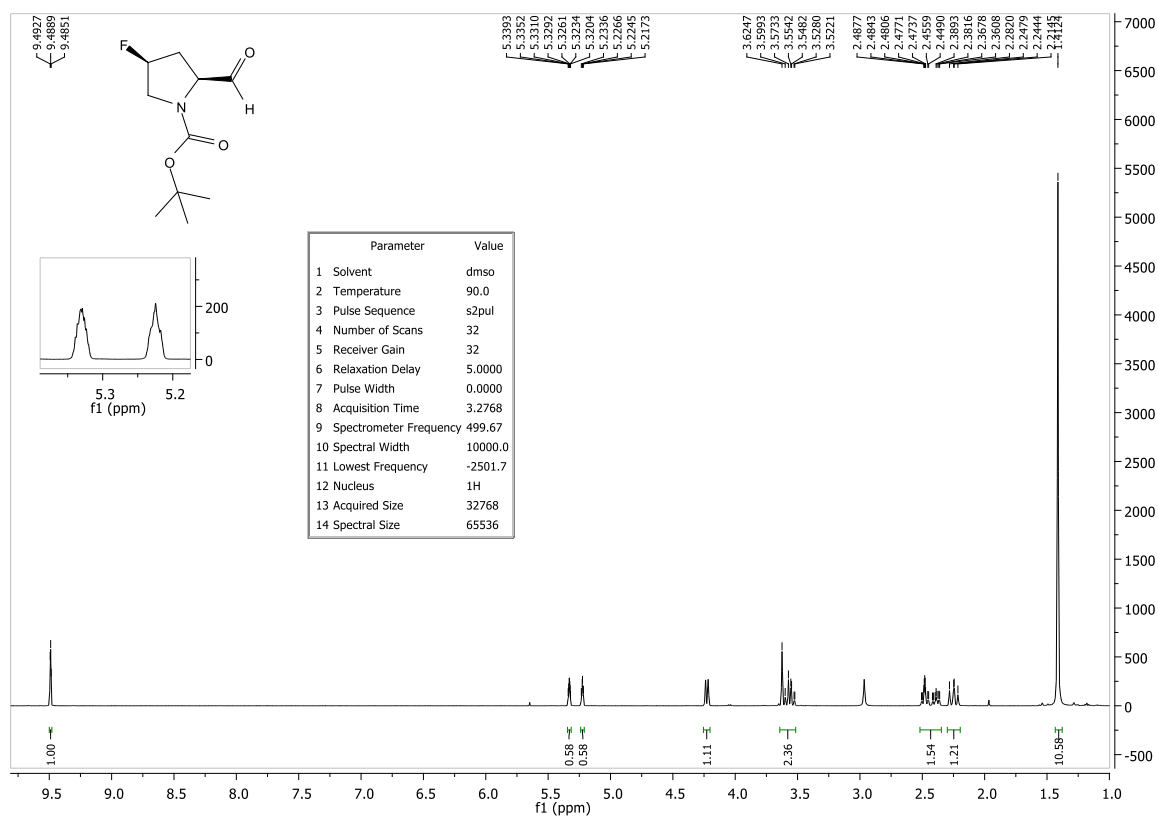


Figura 62: Espectro de 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , 90 °C) do 4-*cis*-fluoro- *L*-prolinal

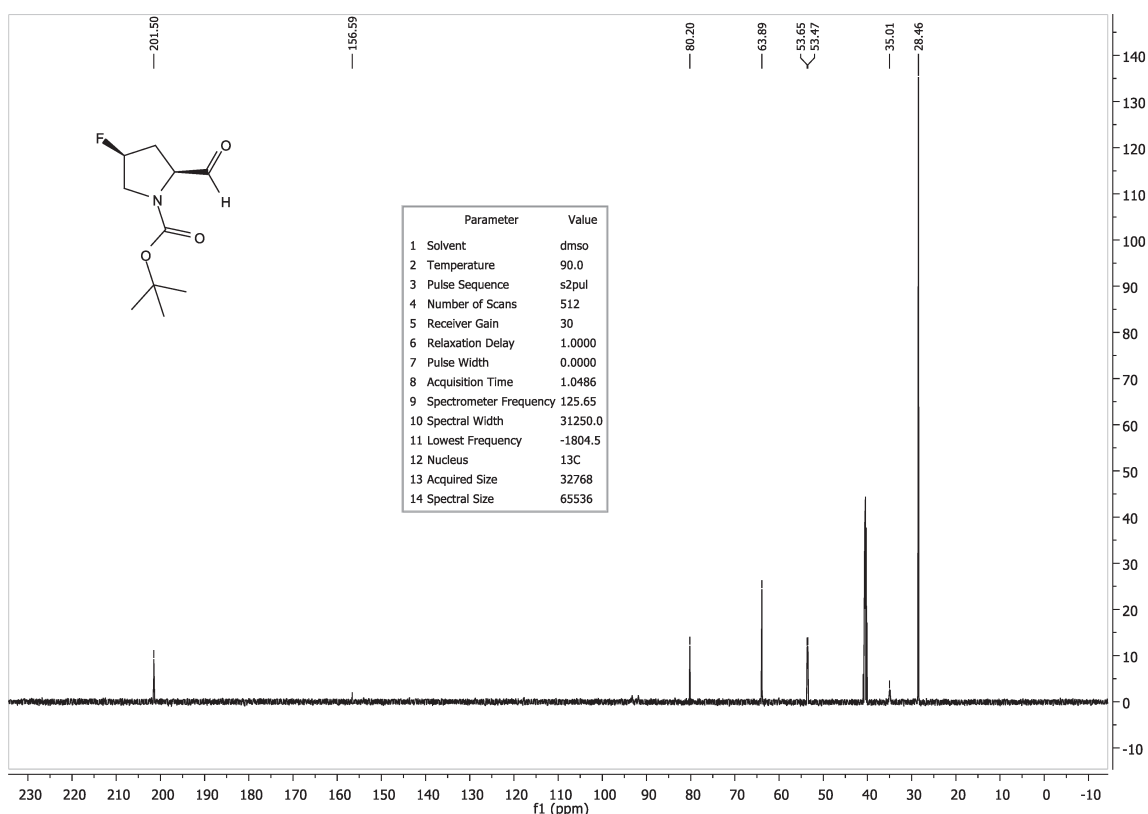
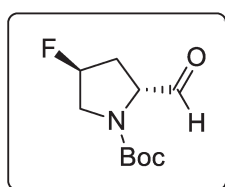


Figura 63: Espectro de ^{13}C RMN (126 MHz, DMSO- d_6 , 90 $^{\circ}\text{C}$) do 4-*cis*-fluoro- *L*-prolinal **53**.

4.3.12. (2*R*,4*S*)-*tert*-Butil 2-formil-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato **54**.



Esse aldeído foi preparado utilizando o mesmo protocolo experimental descrito para **33** (ver item **4.2.2**).

Rendimento: 93%; óleo incolor.

$[\alpha]_D^{20}$ +76 $^{\circ}$ (c 1; MeOH).

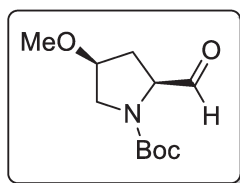
^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.44 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 5.33 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 5.22 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 4.22 – 4.15 (m, 2H), 3.69 (dd, J = 23.3, 13.1 Hz, 2H), 3.54 (ddd, J = 37.1, 13.0, 2.6 Hz, 2H), 2.39 – 2.27 (m, 2H), 2.22 – 2.05 (m, 2H), 1.40 (s, 15H).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 199.74 (s), 80.47 (s), 63.29 (s), 53.75 (s), 53.57 (s), 33.82 (s), 28.41 (s).

IV (Filme, ν_{max}): 1734, 1693, 1394, 1367, 1250, 1222, 1118, 980 cm^{-1} .

EMAR (ESI-TOF, m/z): Calc. para $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{FNO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 218,1192; encontrado 218,1181.

4.3.13. (2S,4S)-*tert*-butil 2-formil-4-metoxipirrolidina-1-carboxilato 45.



Esse aldeído foi preparado utilizando o mesmo protocolo experimental descrito para **33** (ver item **4.2.2**).

Rendimento: 79%; óleo incolor.

$[\alpha]_D^{20}$ -56° (c 1; CHCl₃).

¹H NMR (250 MHz, DMSO) δ 9.44 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.12 – 4.04 (m, 1H), 4.01 – 3.92 (m, 1H), 3.50 – 3.44 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.26 (ddd, J = 13.7, 9.4, 4.4 Hz, 1H), 2.09 (dtd, J = 13.7, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 1.44 (s, 10H).

¹³C NMR (63 MHz, DMSO) δ 201.80 (s), 154.29 (s), 79.97 (s), 78.55 (s), 63.96 (s), 55.94 (s), 52.19 (s), 34.00 (s), 28.53 (s).

IV (Filme, $\nu_{\max}$): 2978, 2932, 2827, 1732, 1696, 1399, 1367, 1244, 1118, 1098 cm⁻¹.

EMAR (ESI-TOF, m/z): Calc. para C₁₁H₂₀NO₄ [M + H]⁺ 230,1392; encontrado 230,1354.

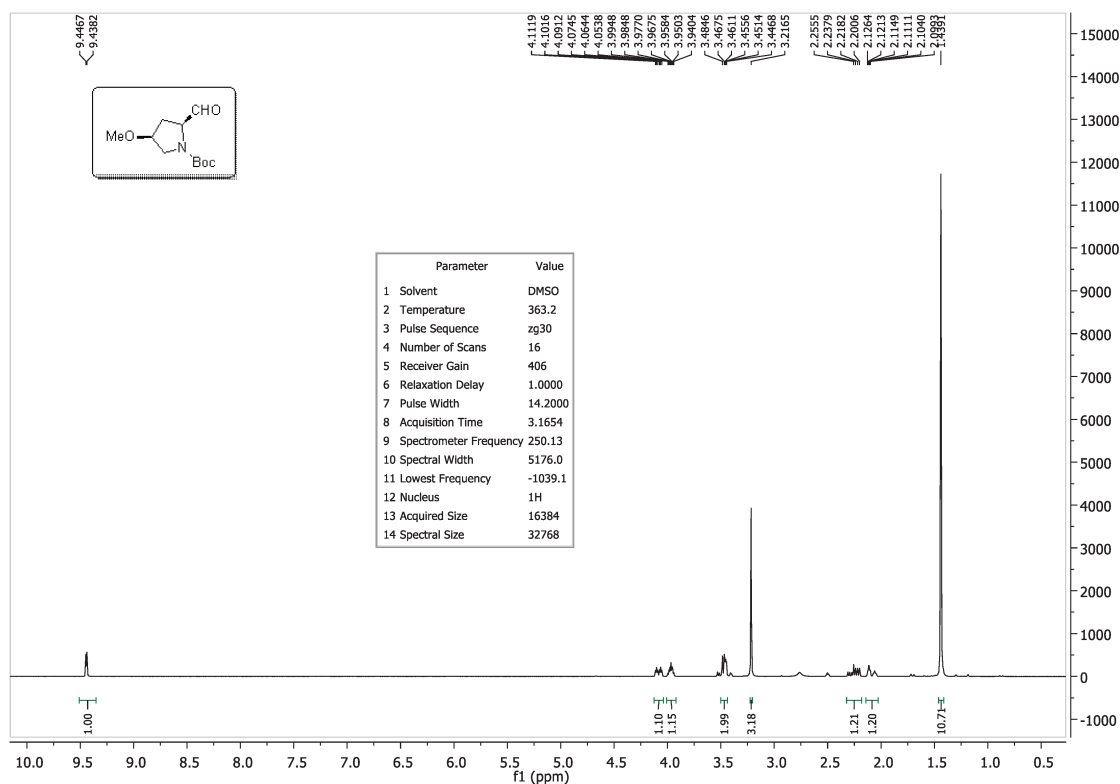


Figura 64: Espectro de ¹H RMN (250 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) do 4-*cis*-metoxi- *L*-prolinal **45**.

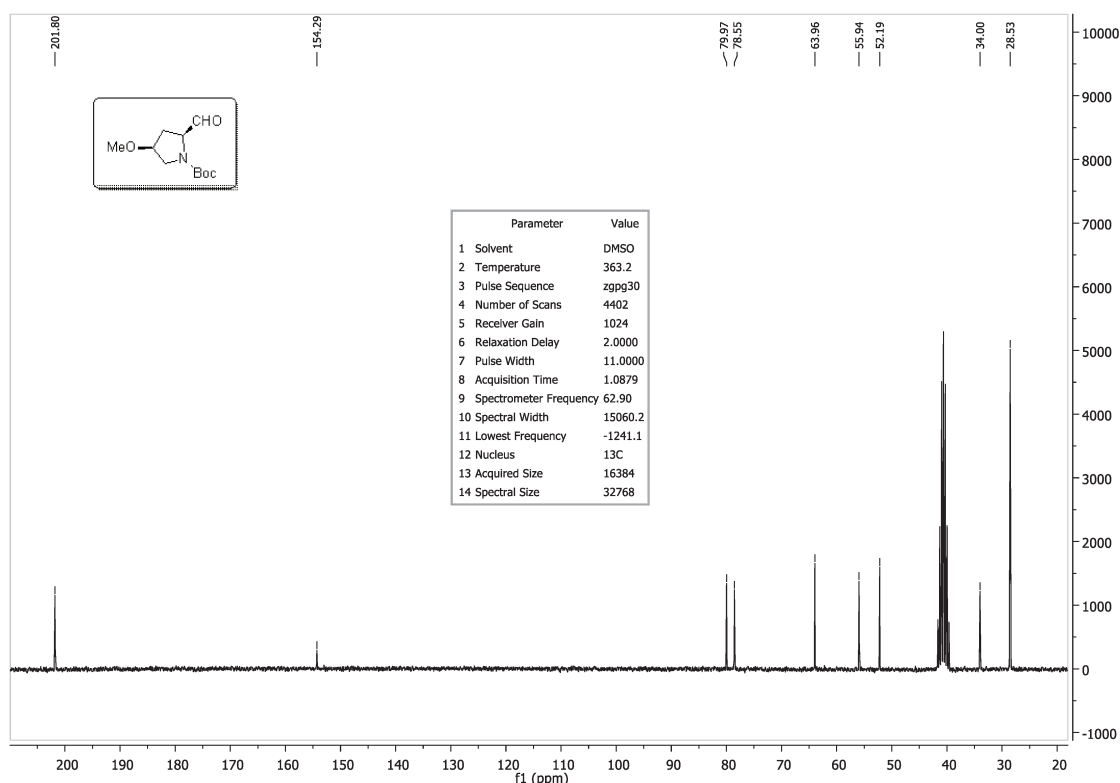
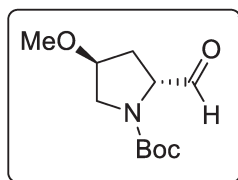


Figura 65: Espectro de ^{13}C RMN (63 MHz, DMSO- d_6 , 90 $^{\circ}\text{C}$) do 4-*cis*-metoxi- *L*-prolinal 45.

4.3.14. (2*S*,4*S*)-*tert*-butil 2-formil-4-metoxipirrolidina-1-carboxilato 46.



Esse aldeído foi preparado utilizando o mesmo protocolo experimental descrito para **33** (ver item **4.2.2**).

Rendimento: 80%; óleo incolor.

$[\alpha]_D^{20}$ -23 $^{\circ}$ (c 1; CHCl_3).

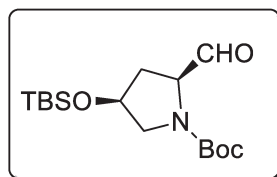
^1H NMR (250 MHz, DMSO) δ 9.46 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.14 (td, J = 8.1, 2.7 Hz, 1H), 4.01 – 3.93 (m, 1H), 3.49 (dd, J = 4.1, 2.7 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.15 (dddd, J = 11.3, 8.0, 3.2, 1.1 Hz, 1H), 2.01 (ddd, J = 13.4, 8.2, 5.0 Hz, 1H), 1.43 (s, 9H).

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO) δ 199.93 (s), 154.28 (s), 80.08 (s), 78.43 (s), 63.80 (s), 56.17 (s), 52.15 (s), 32.46 (s), 28.44 (s).

IV (Filme, ν_{max}): 2978, 2932, 2827, 1732, 1696, 1399, 1367, 1244, 1166, 1118, 1098 cm^{-1} .

EMAR (ESI-TOF, m/z): Calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{NO}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 230,1392; encontrado 230,1354.

4.3.15. (2*S*,4*S*)-*tert*-butil 4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2-formilpirrolidina-1-carboxilato 49.



Esse aldeído foi preparado utilizando o mesmo protocolo experimental descrito para **33** (ver item **4.2.2**).

Rendimento: 81%; óleo incolor.

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.51 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.52 – 4.40 (m, 1H), 4.10 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.51 (dd, *J* = 11.3, 4.1 Hz, 1H), 3.38 – 3.27 (m, 1H), 2.32 (ddd, *J* = 13.3, 9.6, 3.9 Hz, 1H), 1.92 (dt, *J* = 9.2, 4.6 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H), 0.87 (s, 10H), 0.08 (d, *J* = 11.3 Hz, 6H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 200.51 (s), 80.01 (s), 70.49 (s), 63.93 (s), 55.57 (s), 28.47 (s), 26.02, 17.99 (s), -4.49.

EMAR (ESI-TOF, *m/z*): Calc. para C₁₆H₃₁NNaO₄Si [M + Na]⁺ 352,1920; encontrado 352,1941.

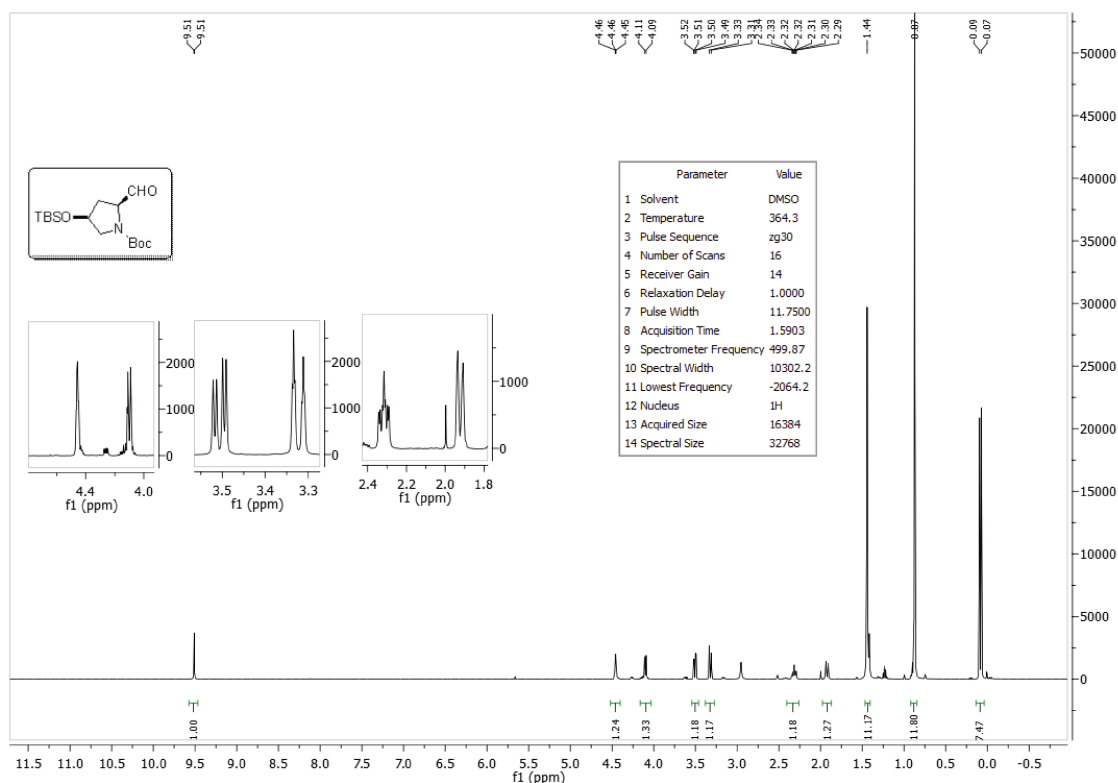


Figura 66: Espectro de ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) do 4-*cis*-OTBS- *L*-prolinal **49**.

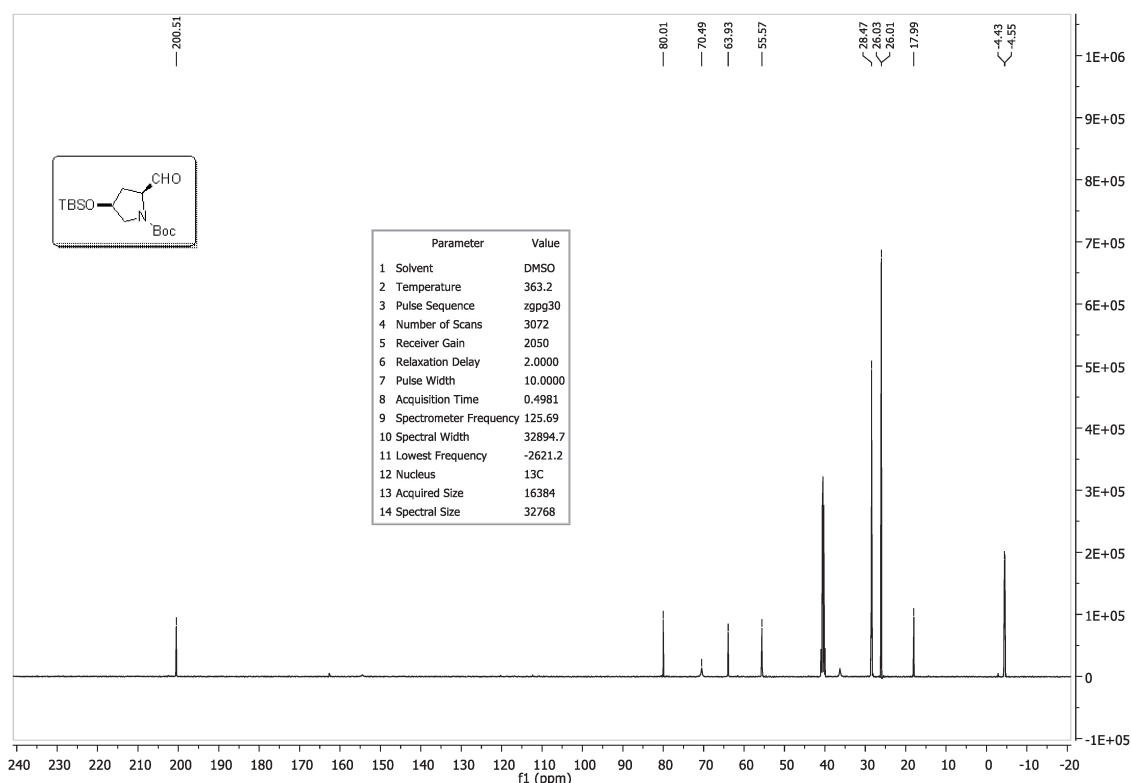
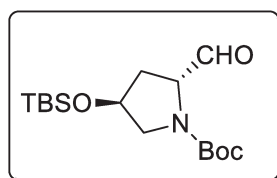


Figura 67: Espectro de ^{13}C RMN (126 MHz, DMSO- d_6 , 90 $^{\circ}\text{C}$) do 4-*cis*-OTBS- L-prolinal 49.

4.3.16. (2*R*,4*S*)-*tert*-butil 4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2-formilpirrolidina-1-carboxilato 50.



Esse aldeído foi preparado utilizando o mesmo protocolo experimental descrito para **33** (ver item **4.2.2**).

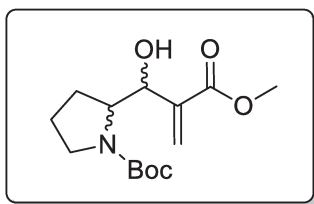
Rendimento: 82%; óleo incolor.

^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.47 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.45 (qd, J = 4.1, 3.3 Hz, 1H), 4.18 (td, J = 8.2, 2.9 Hz, 1H), 3.50 (dd, J = 11.2, 4.3 Hz, 1H), 3.36 (dd, J = 7.4, 5.6 Hz, 1H), 2.11 – 1.92 (m, 2H), 1.42 (s, 7H), 0.89 (s, 8H), 0.10 (d, J = 3.2 Hz, 5H).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 202.38 (s), 79.84 (s), 70.45 (s), 64.00 (s), 55.59 (s), 28.50 (s), 25.95 (d, J = 2.5 Hz), 17.90 (s), -4.64 (d, J = 2.6 Hz).

EMAR (ESI-TOF, m/z): Calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{NNaO}_4\text{Si}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 352,1920; encontrado 352,1945.

4.3.17. Preparação do *tert*-butil 2-(1-hidroxi-2-(metoxycarbonil)alil)pirrolidina-1-carboxilato **55 e **56**.**



Uma solução de *L*-prolinal **51** (1.4 mmol, 0,315g), acrilato de metila (3.43 mmol, 0,295g, 2,5 equiv), quinuclidina (0,345 mmol, 0,038g, 0,25 equiv.) e metanol (1,03 mmol, 0,033g, 0,75 equiv.) foram agitados por 40 horas a temperatura ambiente. Após consumo total do reagente, o solvente foi removido e o bruto reacional foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando sistema de eluição hexano:AcOEt (1:1), obtendo-se (0,323 g, 1,134 mmol) dos adutos **55** e **56**, na forma de uma mistura diastereoisomérica (óleo incolor), correspondendo a um rendimento de 81 %.

¹H NMR (500 MHz, dmso) δ 6.14 (d, J = 0.4 Hz, 5H), 6.05 (s, 1H), 5.89 (t, J = 1.7 Hz, 5H), 5.81 (s, 1H), 4.93 (d, J = 5.2 Hz, 6H), 4.78 (td, J = 4.0, 1.4 Hz, 5H), 4.68 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 3.95 – 3.86 (m, 5H), 3.68 (d, J = 9.6 Hz, 18H), 3.45 – 3.35 (m, 5H), 3.18 (dt, J = 10.4, 7.1 Hz, 5H), 1.92 – 1.79 (m, 13H), 1.69 – 1.54 (m, 11H), 1.42 (s, 44H), 1.40 (s, 9H).

IV (Filme, ν_{max}): 3318, 2992, 2810, 2782, 1768, 1620, 1582, 1498, 1465, 1412, 1352, 1268, 1127, 1125, 1089 cm^{-1} .

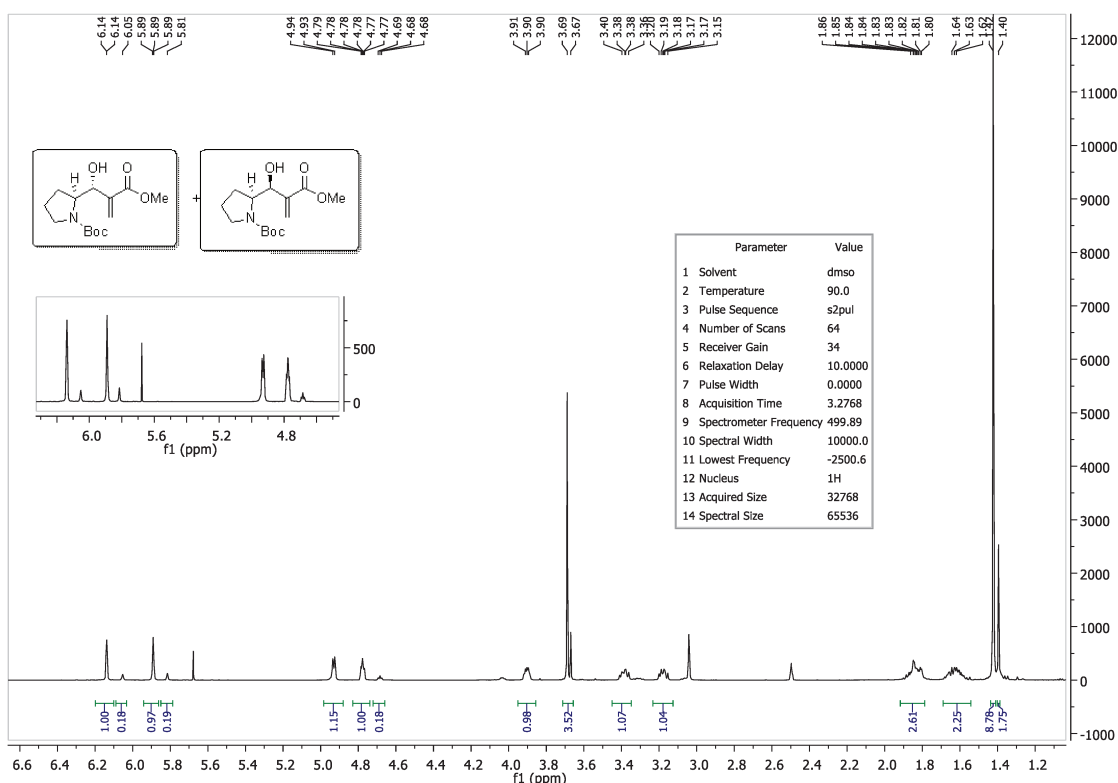
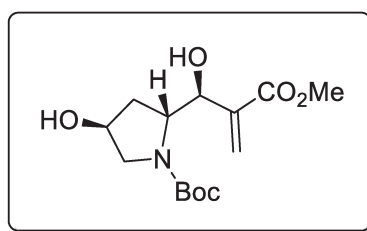


Figura 68: Espectro de ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , 90 $^\circ\text{C}$) dos adutos de MBH **55** e **56**.

4.3.18. Preparação do (2*R*,4*S*)-*tert*-butil 4-hidroxi-2-((*S*)-1-hidroxi-2-(metoxicarbonil)alil)pirrolidina-1-carboxilato **57**.



Esse aduto foi preparado utilizando o mesmo protocolo experimental descrito para **55** e **56** (ver item 4.3.17)

$[\alpha]_D^{20} +11^\circ$ (c 1,5; MeOH); óleo amarelado.

^1H NMR (250 MHz, DMSO) δ 6.09 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.84 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.24 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 4.13 – 4.02 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.40 – 3.24 (m, 2H), 2.08 – 1.93 (m, 1H), 1.63 – 1.48 (m, 1H), 1.44 (s, 9H).

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO) δ 166.72 (s), 154.58 (s), 143.11 (s), 124.42 (s), 78.75 (s), 69.31 (s), 68.88 (s), 59.54 (s), 55.95 (s), 51.64 (s), 34.33 (s), 28.81 (s).

IV (Filme, ν_{max}): 3326, 2978, 2858, 2879, 1721, 1692, 1671, 1477, 1438, 1408, 1341, 1269, 1169, 1125, 1099 cm^{-1} .

EMAR (ESI-TOF m/z) Calc. para $C_{14}H_{24}NO_6$ $[M + H]^+$: 302,1604. observado 302,1638.

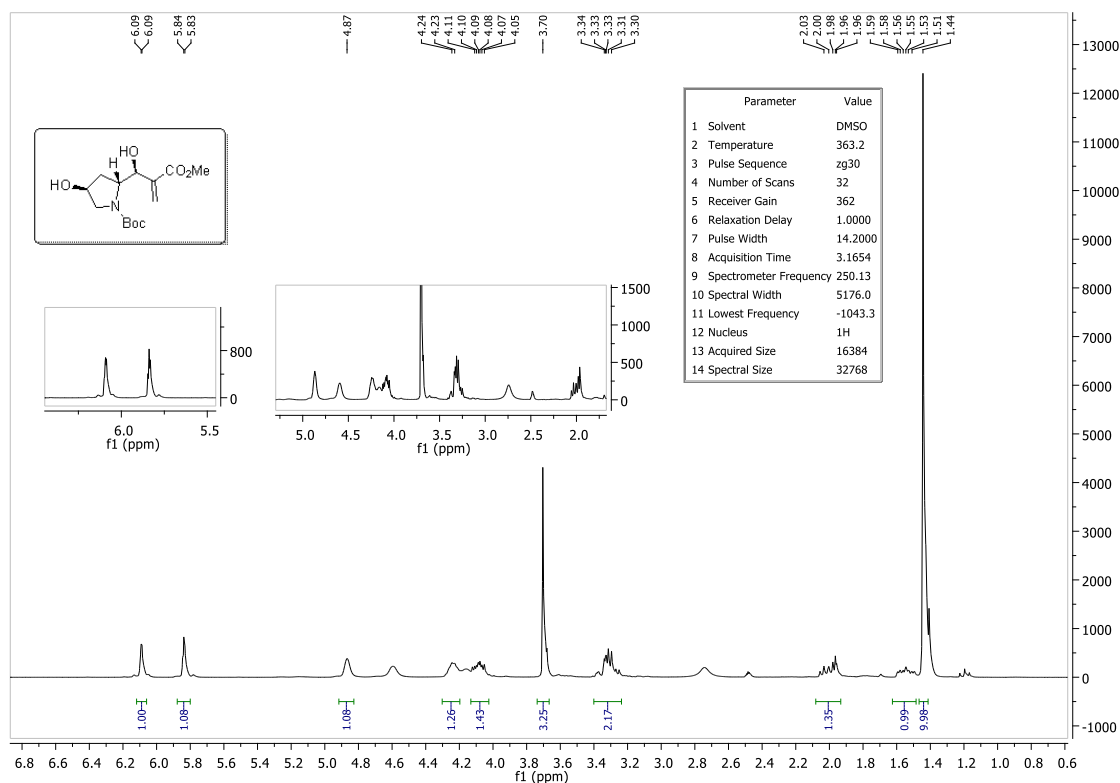


Figura 69: Espectro de 1H RMN (250 MHz, DMSO- d_6 , 90 °C) do aduto de MBH 57.

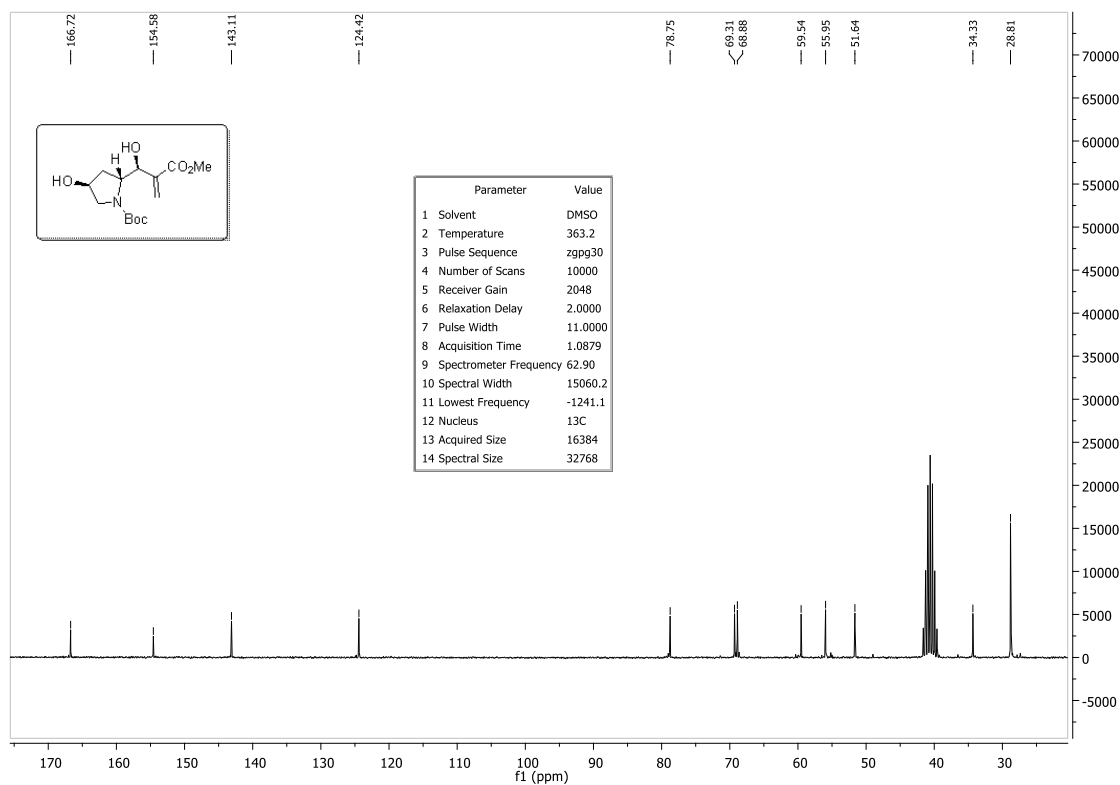
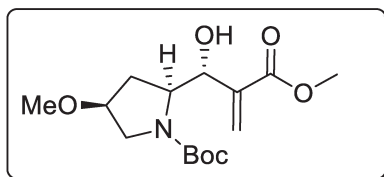


Figura 70: Espectro de ^{13}C RMN (63 MHz, DMSO- d_6 , 90 °C) do aduto de MBH 57.

4.3.19. Preparação do (2*S*,4*S*)-*tert*-butil 2-(®-1-hidroxi-2-(metoxicarbonil)alil)-4-metoxipirrolidina-1-carboxilato **59.**



A uma solução dos adutos **34** ou **57** (0,332 mmol, 0,10 g) em acetonitrila (5 mL) foi adicionado iodeto de metila (0,5 mL, 8,3 mmol, 25 equiv.) e Ag₂O (0,09 g, 0,365 mmol, 1,1 equiv.). A mistura foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 24 hs. O meio reacional foi evaporado e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica flash (230-400 mesh), utilizando 1 % de MeOH em CH₂Cl₂, para fornecer (0,09 g, 0,255 mmol) do aduto **58**, na forma um óleo incolor, em um rendimento de 77 %, e (0,08 g, 0,242 mmol) do aduto **59**, na forma de um óleo incolor, em um rendimento de 73 %.

[α]_D²⁰ -8° (c 1; CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.15 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.85 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 4.00 (td, *J* = 7.9, 6.0 Hz, 1H), 3.84 (dd, *J* = 12.5, 6.3 Hz, 1H), 3.76 (dd, *J* = 11.0, 6.6 Hz, 1H), 3.70 (d, *J* = 4.2 Hz, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.08 – 3.01 (m, 2H), 1.90 (dd, *J* = 12.3, 6.4 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 166.56 (s), 153.98 (s), 143.08 (s), 125.00 (s), 79.09 (s), 78.23 (s), 69.22 (s), 59.45 (s), 56.75 (s), 51.79 (d, *J* = 4.3 Hz), 30.88 (s), 28.69 (s).

IV (Filme, ν_{max}): 3397, 2978, 2933, 1721, 1694, 1403, 1367, 1270, 1165, 1102, 1022 cm⁻¹.

EMAR (ESI-TOF, *m/z*) Calc. Para C₁₅H₂₆NO₆ [M + H]⁺: 316,1760. Observado.: 316,1714.

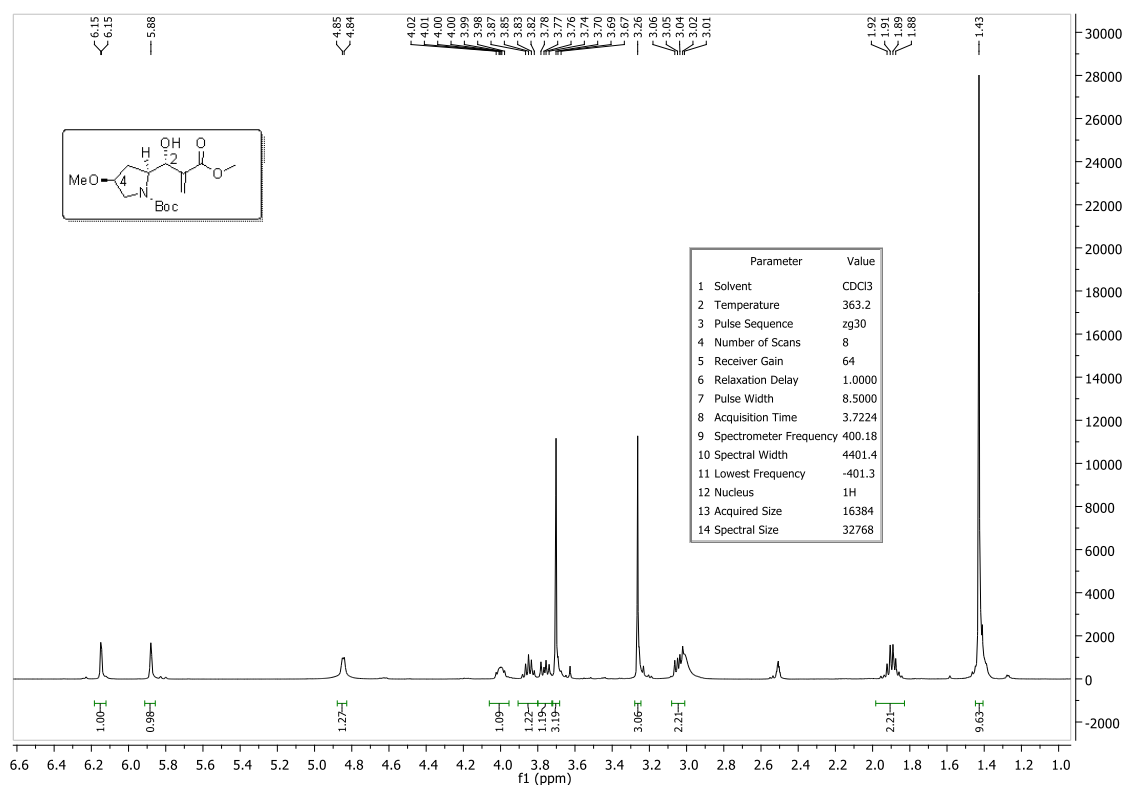


Figura 71: Espectro de ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , 90 °C) do aduto de MBH **59**.

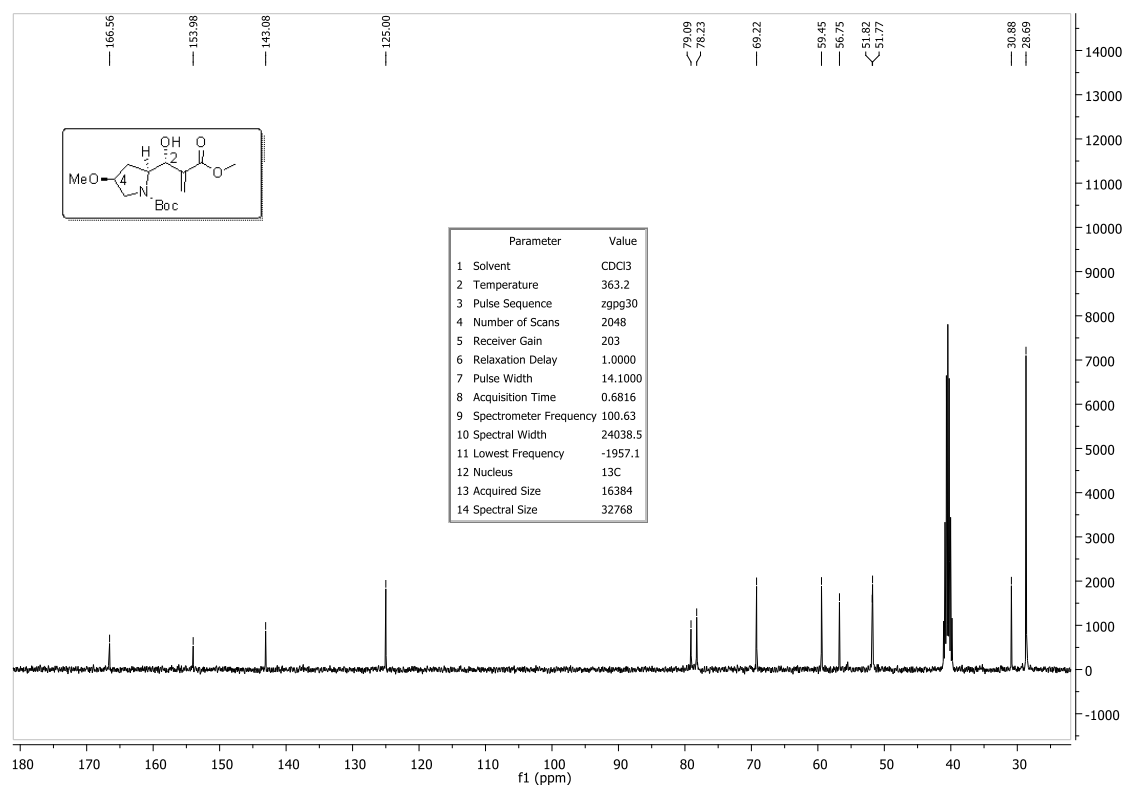


Figura 72: Espectro de ^{13}C RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , 90 °C) do aduto de MBH **59**.

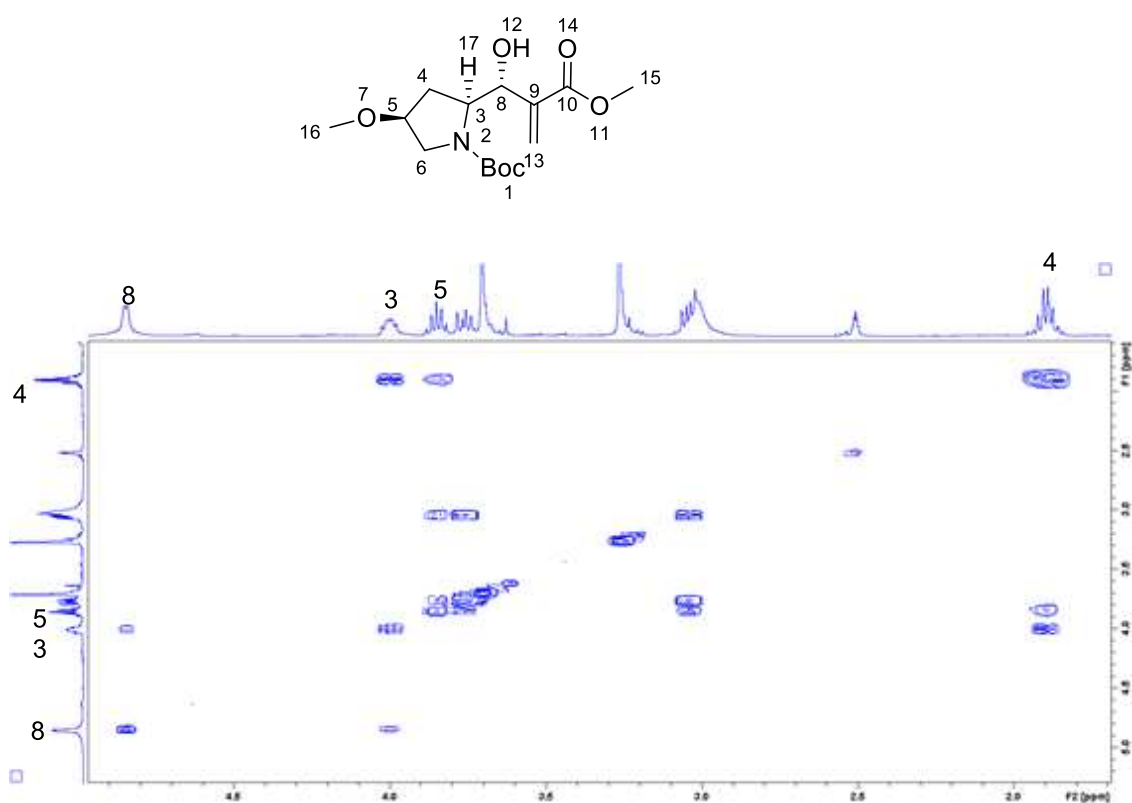


Figura 73: Espectro 2D-COSY do aduto de MBH **59**.

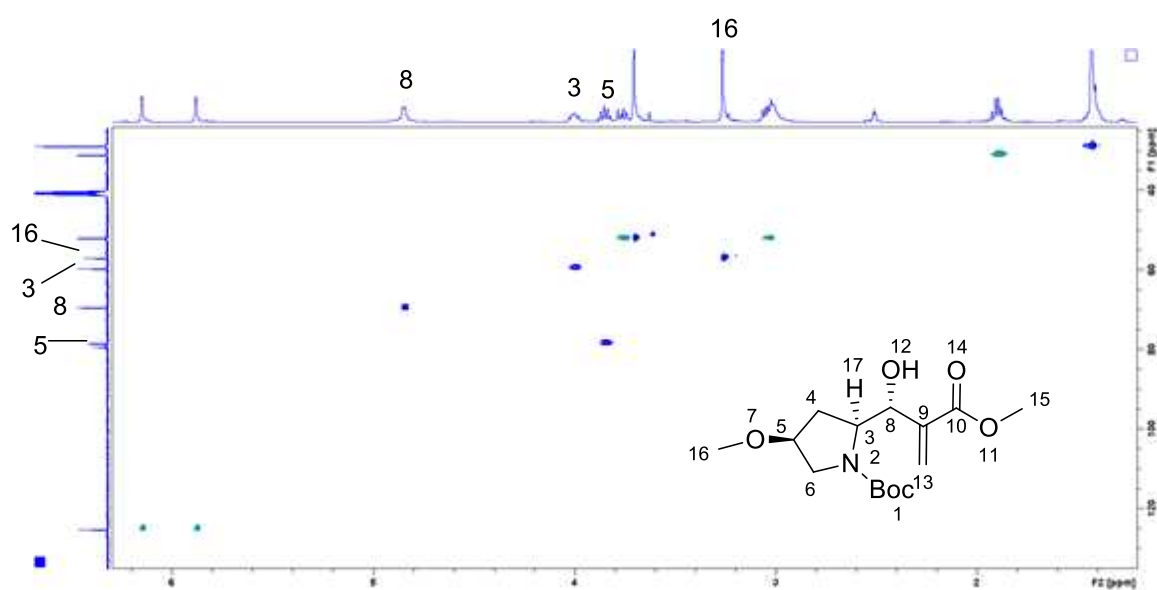


Figura 74: Espectro 2D-HSQC do aduto de MBH **59**.

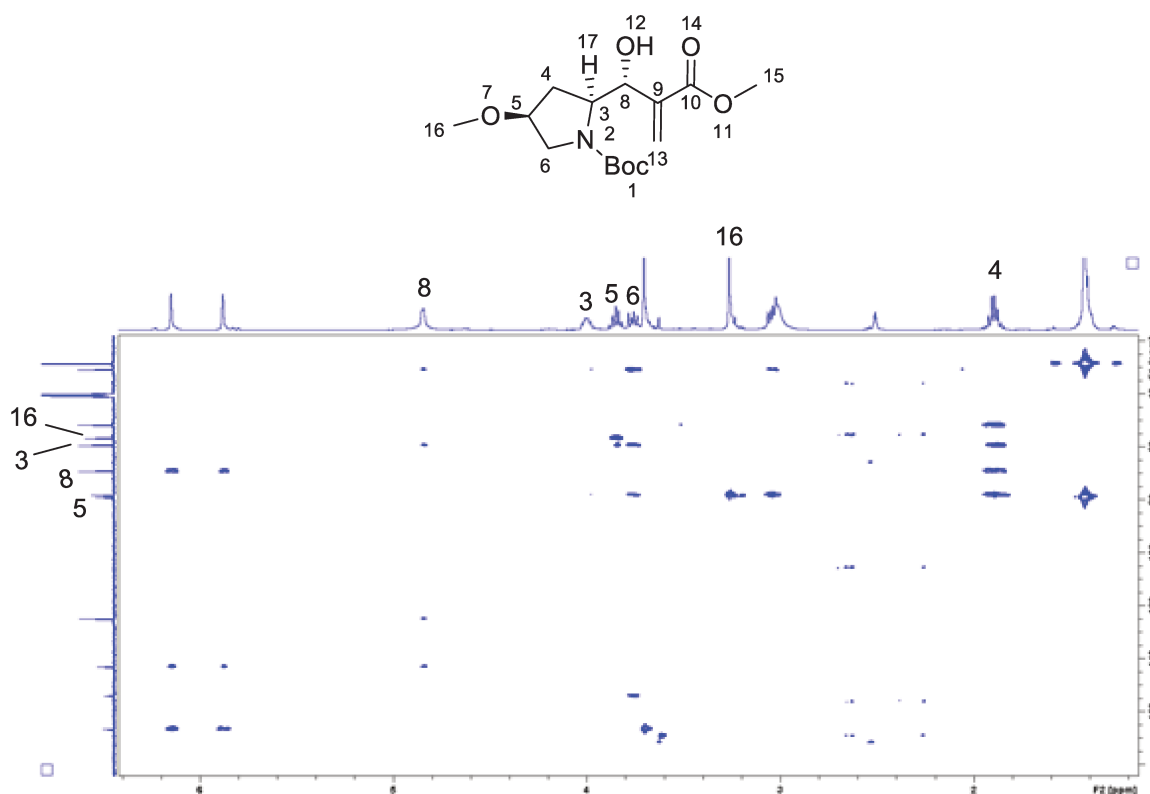
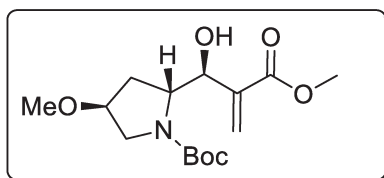


Figura 75: Espectro 2D-HMBC do aduto de MBH **59**.

4.3.20. (2*R*,4*S*)-*tert*-butil 2-((*S*)-1-hidroxi-2-(metoxicarbonil)alil)-4-metoxipirrolidina-1-carboxilato **58.**



Esse aduto foi preparado utilizando o mesmo protocolo experimental descrito para **59** (ver item **4.3.19**)

Rendimento: 77%, óleo incolor.

[α]_D²⁰ -26° (c 1; CHCl₃).

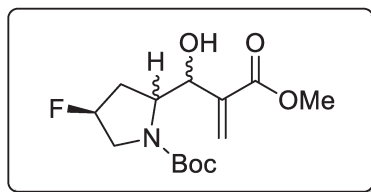
¹H NMR (250 MHz, DMSO) δ 6.11 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 5.86 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.12 – 3.98 (m, 1H), 3.98 – 3.85 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.60 – 3.45 (m, 1H), 3.34 – 3.23 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.09 – 1.93 (m, 1H), 1.72 – 1.56 (m, 1H), 1.44 (s, 9H).

¹³C NMR (63 MHz, DMSO) δ 154.69 (s), 142.96 (s), 124.62 (s), 78.55 (s), 69.41 (s), 55.73 (s), 52.07 (s), 51.58 (s), 49.00 (s), 36.84 (s), 28.66 (s).

IV (Filme, ν_{max}): 3397, 2978, 2933, 1721, 1694, 1403, 1367, 1270, 1165, 1102, 1022 cm⁻¹.

EMAR (ESI-TOF, m/z) Calc. para $C_{15}H_{26}NO_6$ $[M + H]^+$: 316,1760. observado.: 316,1728.

4.3.21. (4S)-terc-butil 4-fluoro-2-(1-hidroxi-2-(metoxicarbonil)alil)pirrolidina-1-carboxilato (60,61,62 e 63)



Esse aduto foi preparado utilizando o mesmo protocolo experimental descrito para **55** e **56** (ver item **4.3.17**)

1H NMR (500 MHz, dmso) δ 6.16 (s, 24H), 6.15 (d, $J = 0.7$ Hz, 5H), 6.14 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.89 (d, $J = 5.3$ Hz, 29H), 5.82 – 5.80 (m, 3H), 5.24 (d, $J = 3.4$ Hz, 16H), 5.13 (dd, $J = 10.3, 5.2$ Hz, 42H), 5.02 (d, $J = 4.8$ Hz, 4H), 4.92 (s, 27H), 4.67 (s, 4H), 4.61 (s, 3H), 4.30 (s, 3H), 4.26 – 4.16 (m, 5H), 4.15 (t, $J = 6.6$ Hz, 25H), 4.07 – 4.02 (m, 2H), 4.01 – 3.94 (m, 5H), 3.87 – 3.82 (m, 3H), 3.78 – 3.72 (m, 20H), 3.70 (s, 82H), 3.67 (d, $J = 0.8$ Hz, 23H), 3.38 (dd, $J = 12.9, 2.9$ Hz, 13H), 3.31 (dd, $J = 12.9, 3.1$ Hz, 15H), 3.26 (d, $J = 12.7$ Hz, 4H), 2.18 – 2.10 (m, 18H), 2.11 – 2.03 (m, 22H), 1.87 – 1.75 (m, 27H), 1.45 (s, 225H), 1.40 (s, 12H), 1.38 (s, 36H), 1.37 (s, 21H).

IV (Filme, ν_{max}): 1719, 1693, 1671, 1404, 1366.75, 1279, 1158, 1117, 1091, 991 cm^{-1} .

EMAR (ESI-TOF, m/z) Calc. para $C_{14}H_{22}FNO_5$ $[M + H]^+$: 304,1560. obs.: 304,1510.

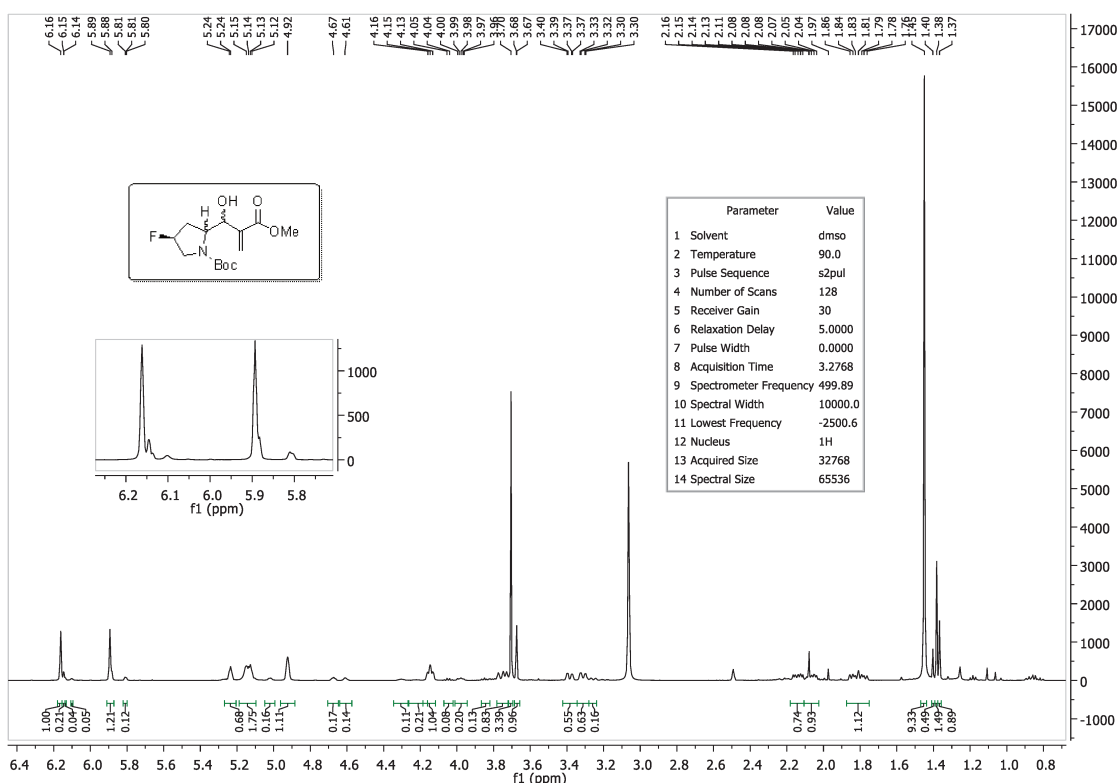
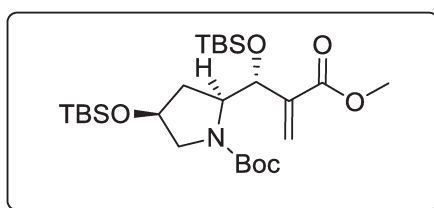


Figura 76: Espectro de ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , 90 $^\circ\text{C}$) da mistura de adutos de MBH **60,61,62 e 63**.

4.3.22. (2R,4S)-terc-butil 4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-((R)-1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(metoxicarbonil)alil)pirrolidina-1-carboxilato **65**.



Em um balão de 100 mL previamente seco em estufa anidra foi adicionado o aduto **34** (0,224g, 7,43 mmol, 1,0 equiv.), e sob atmosfera de argônio, diclorometano seco (7 mL). A solução resultante foi resfriada a 0 $^\circ\text{C}$ com a ajuda de um banho de gelo, então foi adicionado 2,6-lutidina (2,16 mL, 18,59 mmol, 2.5 equiv.) e *t*-butildimetilsilano tetrafluorometanosulfonato TBSOTf, (3,76 mL, 16,36 mmol, 2.2 equiv.). Após a adição, o banho de gelo foi retirado e a reação foi mantida sob agitação magnética, a temperatura ambiente, por 2h. Após o consumo total do substrato, o meio reacional foi diluído com éter etílico (10 mL), as fases foram separadas e a orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (3 x 15 mL), seca sob Na_2SO_4 anidro, filtrada e o solvente evaporado sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel com

gradiente de eluição utilizando soluções de acetato de etila:hexano 07:93 (V:V), para fornecer o aduto sililado **65** (0,359g, 6,612 mmol) na forma de um óleo incolor, correspondendo a um rendimento de 89%.

$[\alpha]_D^{20}$ -42° (c 1; MeOH).

¹H NMR (500 MHz, dmso) δ 6.20 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.30 – 4.17 (m, 1H), 3.97 – 3.88 (m, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.71 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 2.83 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 1.84 (dd, J = 14.9, 7.5 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H), 0.89 (dd, J = 23.2, 0.7 Hz, 20H), 0.02 (dd, J = 22.3, 15.7 Hz, 13H).

¹³C NMR (126 MHz, dmso) δ 166.01 (s), 153.75 (s), 142.15 (s), 125.69 (s), 69.54 (s), 59.13 (s), 52.03 (s), 28.74 (s), 26.15, 18.07, -4.24 – -4.52 (m), -4.67 (s).

IV (filme, $\nu_{\max}$): 1720, 1700, 1410, 1374, 1262, 1160, 1005, 830, 776 cm^{-1} .

EMAR (ESI-TOF, m/z) Calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{52}\text{NO}_6\text{Si}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 530,3333. Observado 530,3368.

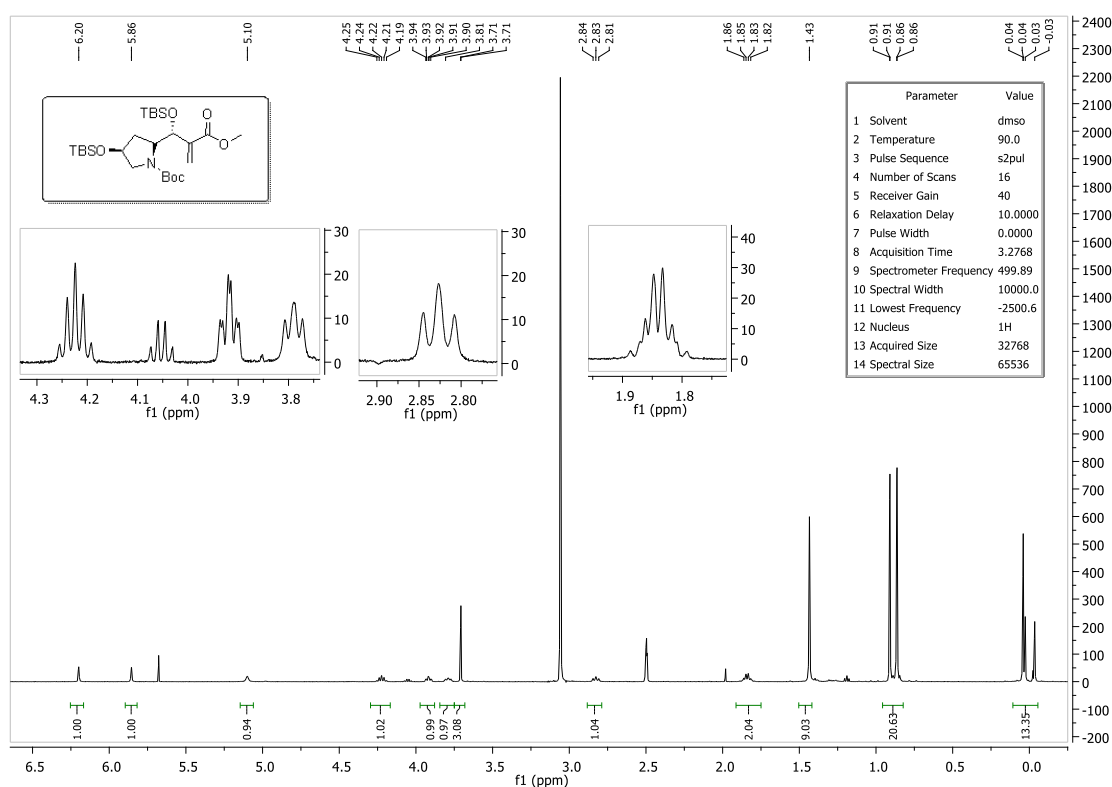


Figura 77: Espectro de ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) do aduto de MBH **65**.

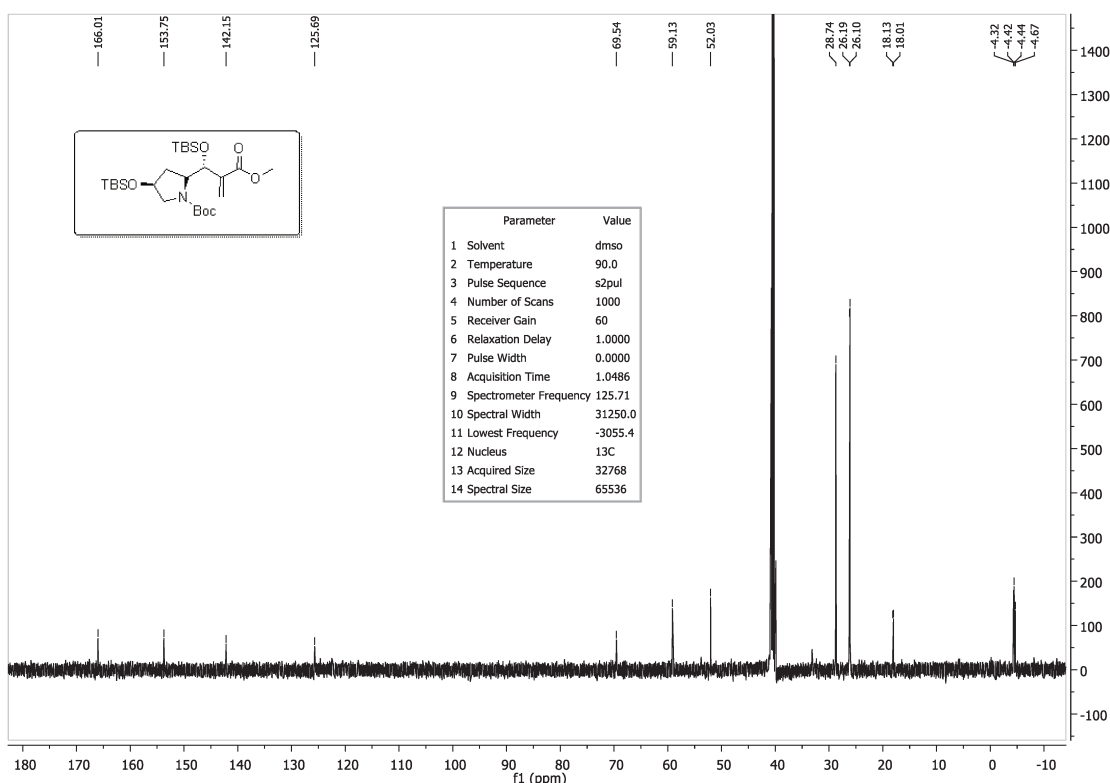
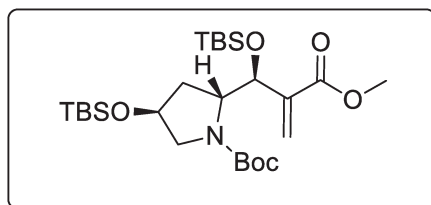


Figura 78: Espectro de ^{13}C RMN (500 MHz, DMSO-d_6 , 90 $^\circ\text{C}$) do aduto de MBH **65**.

4.3.23. (2R,4S)-terc-butil 4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-((R)-1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(metoxycarbonil)alil)pirrolidina-1-carboxilato **64**.



Esse aduto foi preparado utilizando o mesmo protocolo experimental descrito para **65** (ver item **4.3.22**)

Rendimento: 89%, óleo incolor.

$[\alpha]_D^{20}$ +46,2 $^\circ$ (c 1; MeOH);

^1H NMR (250 MHz, DMSO) δ 6.18 (s, 6H), 5.83 (s, 6H), 5.11 (s, 6H), 4.48 – 4.31 (m, 11H), 4.04 (ddd, J = 8.3, 5.9, 2.5 Hz, 8H), 3.72 (s, 21H), 3.32 (dd, J = 12.3, 4.2 Hz, 16H), 2.06 (dt, J = 15.0, 5.8 Hz, 12H), 1.45 (s, 51H), 0.91 – 0.85 (m, 215H), 0.04 (s, 17H), -0.01 (s, 51H).

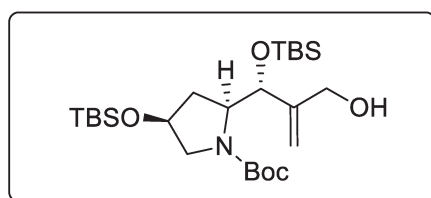
^{13}C NMR (126 MHz, dmso) δ 166.16 (s), 154.02 (s), 142.75 (s), 126.01 (s), 67.12 (s), 59.82 (s), 52.07 (s), 28.79 (s), 26.11, 18.12, -4.24 – -4.52 (m), -4.67 (s).

IV (filme, ν_{max}): 1720, 1700, 1410, 1374, 1262, 1160, 1005, 830, 776 cm^{-1} .

EMAR (ESI-TOF, m/z) Calc. para $C_{26}H_{52}NO_6Si_2$ $[M + H]^+$: 530,3333. Observado 530,3368.

4.4. PARTE EXPERIMENTAL DO CAPÍTULO 3.3

4.4.1. Preparação do (2S,4S)-terc-butil 4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-((R)-1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(hidroximetil)alil)pirrolidina-1-carboxilato **68**



A uma solução do aduto **65** (0,198 g, 3,73 mmol, 1,0 equiv.), em diclorometano seco (5 mL), sob atmosfera de argônio e resfriado a $-84\text{ }^{\circ}\text{C}$ (CO_2 , acetato de etila), adicionou-se lentamente, sob agitação, durante 5 minutos, uma solução de DIBAL-H 1,0 mol/L em (1,3 mL, 1,307 mmol, 3,5 equiv.). Após a adição, o banho de resfriamento foi retirado e a reação foi mantida sob agitação magnética, a temperatura ambiente, por 60h, sempre acompanhando a reação por CCDA até o consumo total do aduto e em seguida adicionou-se 5 ml de uma solução saturada de acetato de sódio. Então, verteu-se o conteúdo do balão em uma mistura de 40 mL de éter etílico com 10 mL de uma solução saturada de cloreto de amônio. Após aproximadamente duas horas ocorre à formação de um gel, que foi filtrado em Celite®. A fase aquosa do filtrato foi extraída com éter etílico. As fases orgânicas foram combinadas, secas sob Na_2SO_4 anidro, filtrada e a mistura do solvente foi evaporada. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica com sílica flash (230-400 mesh), utilizando como eluente hexano:AcOEt de 80:20, para fornecer o produto **68** (0,116 g, 2,31 mmol) na forma de um óleo incolor, com um rendimento de 62 %.

$[\alpha]_D^{20} +27^{\circ}$ (c 1; MeOH);

^1H NMR (250 MHz, DMSO) δ 5.11 (d, $J = 7.1$ Hz, 10H), 4.70 (s, 5H), 4.34 – 4.13 (m, 9H), 3.89 – 3.71 (m, 12H), 2.93 – 2.79 (m, 11H), 2.13 – 1.86 (m, 12H), 1.43 (s, 50H), 0.90 (d, $J = 10.2$ Hz, 112H), 0.01 (dd, $J = 10.1, 5.8$ Hz, 70H).

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO) δ 153.93 (s), 150.88 (s), 110.04 (s), 79.16 (s), 72.86 (s), 69.86 (s), 62.21 (s), 59.97 (s), 53.82 (s), 32.95 (s), 28.72 (s), 26.12 (d, $J = 11.1$ Hz), 18.06 (d, $J = 13.2$ Hz).

IV (Filme, ν_{max}): 3365, 3311, 2992, 2845, 1721, 1690, 1425, 1370, 1320, 776

EMAR (ESI-TOF, m/z): Calc. para $C_{25}H_{51}NO_5Si_2$ $[M + H]^+$ 502,3384; encontrado 502,3376.

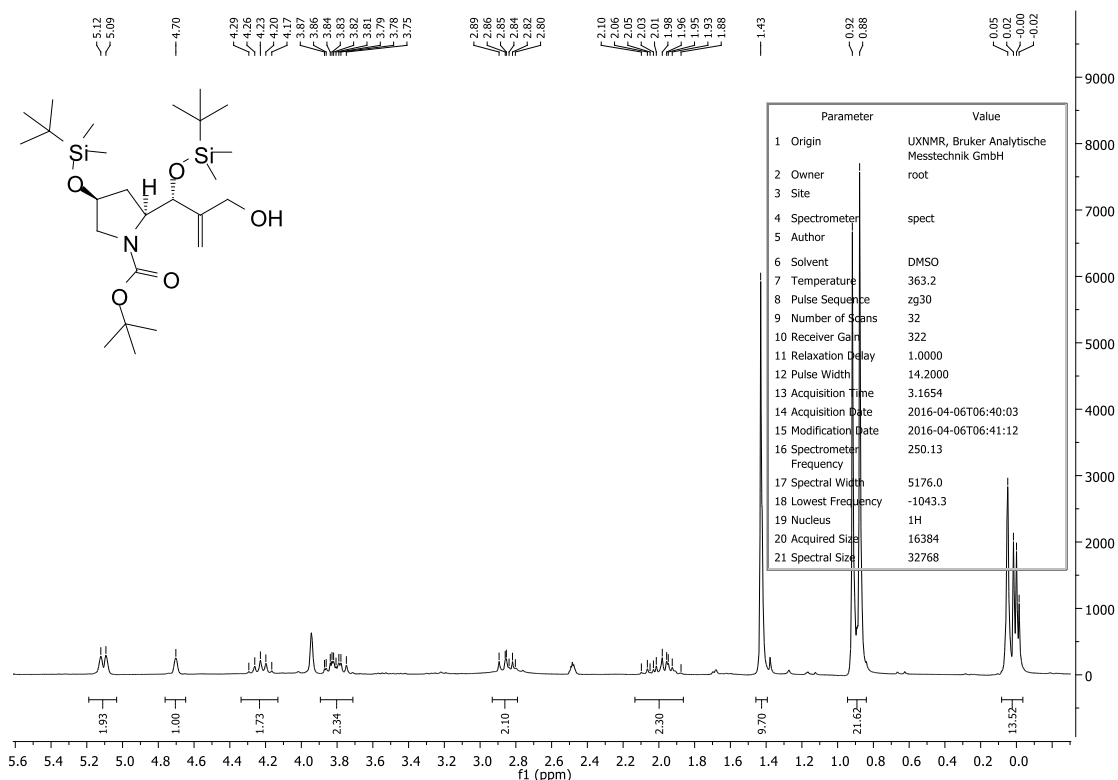


Figura 79: Espectro de ¹H RMN (250 MHz-DMSO) do aduto de **68**.

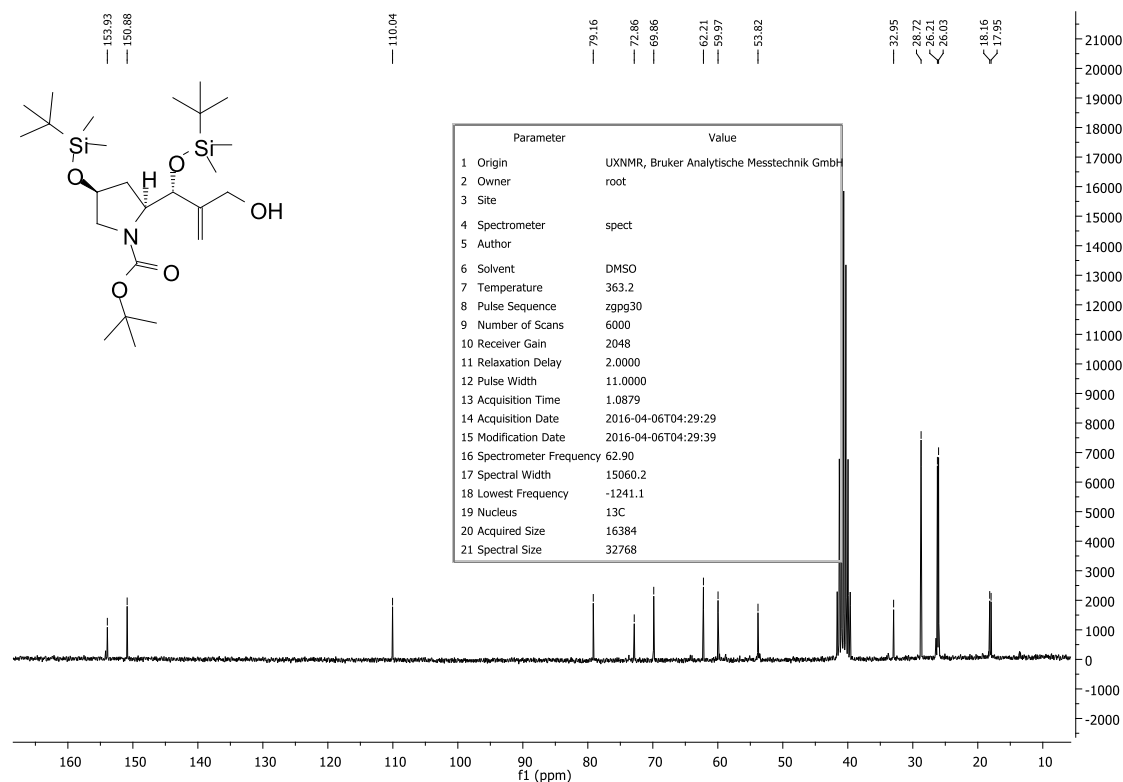
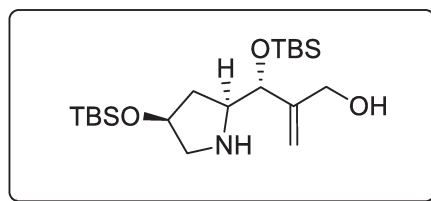


Figura 80: Espectro de ¹³C RMN (250 MHz-DMSO) do aduto de **68**.

4.4.2. Preparação do 2-((R)-((terc-butildimetilsilil)oxi)((2S,4S)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)pirrolidin-2-il)metil)prop-2-en-1-ol **69**



A uma solução do aduto **68** (0,633g, 1,26 mmol, 1,0 equiv.) em dicloroetano (15 mL), foi adicionado ZnBr_2 (1,421g, 6,313 mmol, 5,0 equiv). A mistura reacional foi aquecida para 70 °C usando banho de óleo e chapa de aquecimento, e mantida sob agitação por 1 hora. Em seguida o banho de óleo foi removido e adicionou-se à solução 20 mL de uma solução saturada de bicarbonato de sódio. A mistura foi agitada por 30 minutos a temperatura ambiente e em seguida as fases foram separadas utilizando funil de separação. A fase orgânica foi seca sob Na_2SO_4 anidro, filtrada e o solvente evaporado sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando como eluente diclorometano:metanol:triethylamina (94:05:01) para fornecer o produto **71** (0,362g, 0,901 mmol) na forma de um sólido branco, com um rendimento de 72%.

$[\alpha]_D^{20} +41^\circ$ (c 1; MeOH);

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.26 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.42 – 4.33 (m, 1H), 4.26 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.38 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 3.08 (dd, J = 11.5, 5.5 Hz, 1H), 2.88 (dd, J = 11.5, 4.1 Hz, 1H), 2.21 – 2.08 (m, 1H), 1.70 (ddd, J = 12.7, 7.1, 5.2 Hz, 1H), 0.87 (s, 18H), 0.09 – 0.03 (m, 9H), -0.01 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 151.33 (s), 109.20 (s), 79.01 (s), 62.28 (s), 59.60 (s), 33.55 (s), 28.71 (s), 26.14 (d, J = 2.9 Hz), 18.08 (s), -4.45 (s).

IV (Filme, ν_{max}): 3372, 3324, 2982, 2845, 1744, 1650, 1620, 1432, 1408, 1320, 1274 1100, 1010 cm^{-1} .

EMAR (ESI-TOF, m/z): Calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{43}\text{NO}_3\text{Si}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 401,2781; encontrado 401,2727.

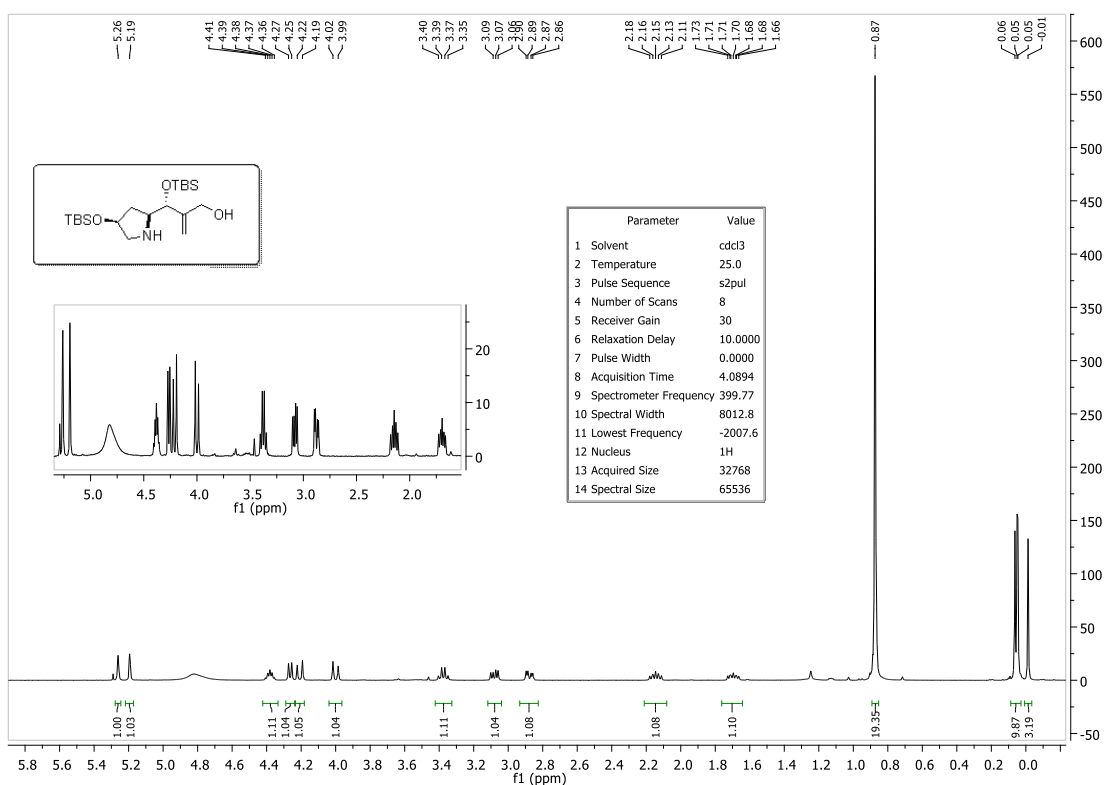


Figura 81: Espectro de ^1H RMN (400 MHz- CDCl_3) do aduto de **69**.

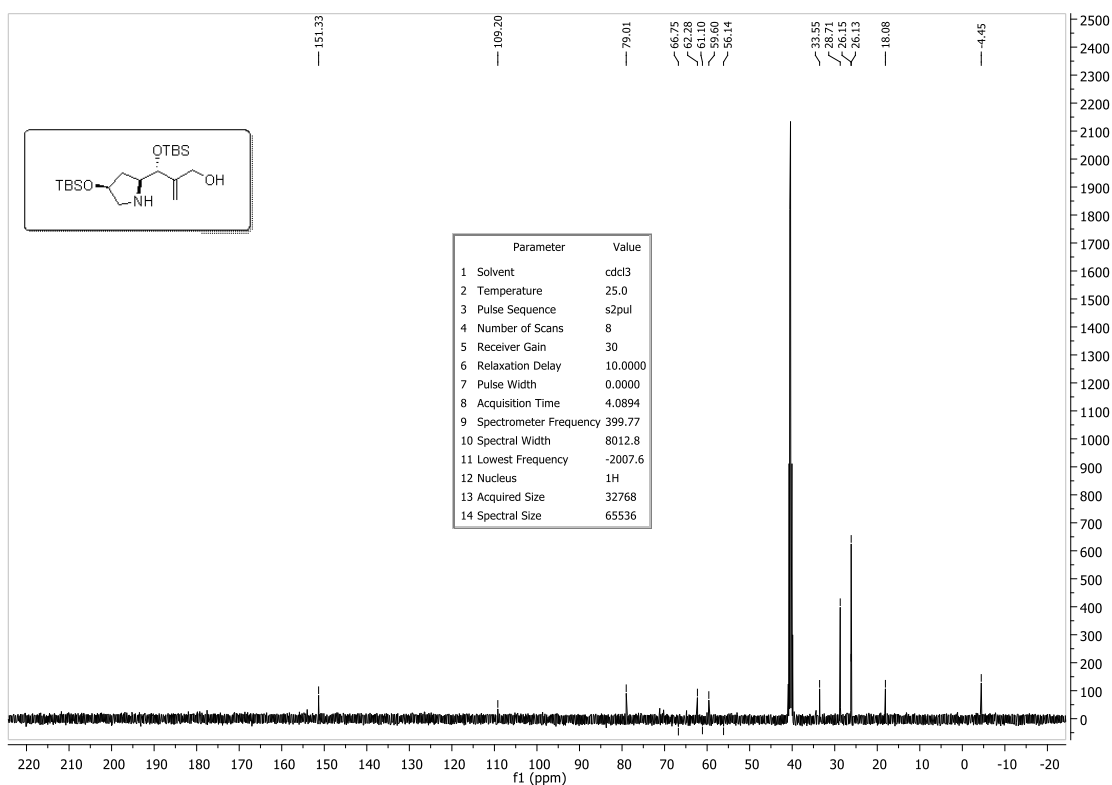
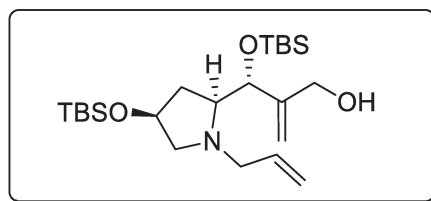


Figura 82: Espectro de ^{13}C RMN (400 MHz- CDCl_3) do aduto de **69**.

4.4.3. Preparação do 2-((R)-((2S,4S)-1-aliil-4-((terc-butildimetilsilil) oxi)pirrolidin-2-il)((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)prop-2-en-1-ol **70**



A uma solução de **69** (0,042g, 0,105 mmol, 1,0 equiv) em diclorometano seco (3 mL), foi adicionado trietilamina (0,016 mL, 0,126 mmol, 1.1 equiv) e brometo de alila (0,011 mL, 0,126 mmol, 1,1 equiv.). A mistura foi agitada por 20 horas a temperatura ambiente e então foi adicionado água destilada (2 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (3 x 5 mL). A fase orgânica foi seca sob Na₂SO₄ anidro, filtrada e o solvente evaporado sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando como eluente diclorometano:metanol:triethylamina (96:03:01) para fornecer o produto alquilado **70** (0,022g, 0,049 mmol) na forma de um óleo incolor, com um rendimento de 45%.

$[\alpha]_D^{20} +32^\circ$ (c 1; MeOH);

¹H NMR (400 MHz, cdcl₃) δ 5.85 (ddd, J = 10.2, 5.9, 2.2 Hz, 2H), 5.29 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 5.15 (s, 1H), 5.10 (d, J = 9.3 Hz, 5H), 4.28 (d, J = 5.9 Hz, 4H), 4.17 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 3.96 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.65 (dd, J = 13.5, 5.3 Hz, 2H), 2.94 (dd, J = 13.5, 8.0 Hz, 2H), 2.85 (dd, J = 11.1, 4.0 Hz, 2H), 2.79 (dd, J = 14.1, 6.6 Hz, 2H), 2.57 (dd, J = 11.1, 5.7 Hz, 2H), 2.12 – 2.00 (m, 2H), 1.79 – 1.69 (m, 2H), 0.87 (d, J = 1.3 Hz, 38H), 0.03 (d, J = 7.4 Hz, 18H), -0.03 (s, 6H).

IV (Filme, $\nu_{\max}$): 3342, 2972, 2837, 1757, 1578, 1498, 1454, 1407, 1307, 1210 cm⁻¹.

EMAR (ESI-TOF, m/z): Calc. para C₂₃H₄₈NO₃Si₂ [M + H]⁺ 442,3173; encontrado 442,3108.

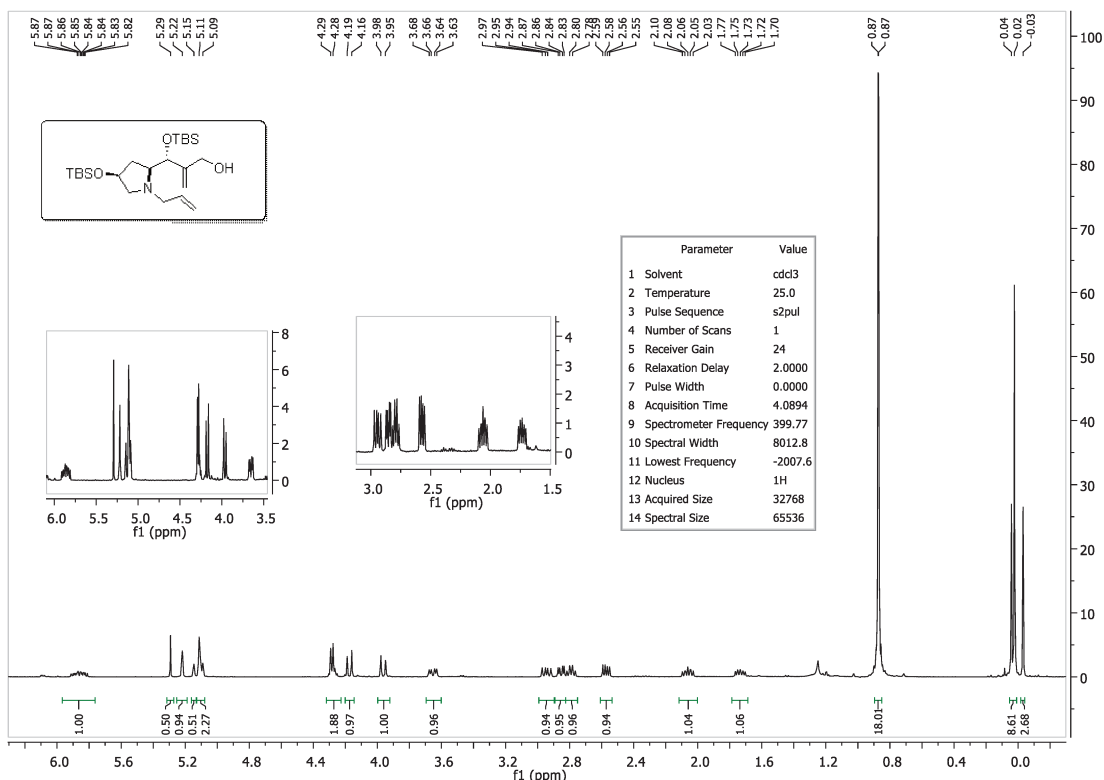
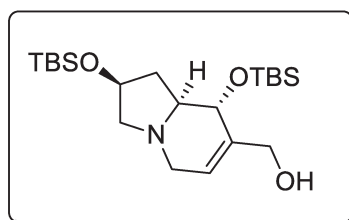


Figura 83: Espectro de ^1H RMN (400 MHz- CDCl_3) do aduto alquilado **70**.

4.4.4. Preparação do ((2S,8R,8aS)-2,8-bis((terc-butildimetilsilil)oxi)-1,2,3,5,8,8a-hexahidroindolizin-7-il) metanol 71



A uma solução de **70** (0,055g, 0,1244 mmol, 1,0 equiv) em diclorometano seco (5 mL), foi adicionado o catalisador de Grubbs (seg. geração) (1,05 mg, 0,0012 mmol, 0,01 equiv). A solução resultante foi aquecida em refluxo sob atmosfera de argônio por 26 horas. Depois disso, uma nova porção do catalisador foi adicionada (3,17 mg, 0,0037 mmol, 0,03 equiv.) e a reação foi mantida em refluxo por mais 6 horas. Após esse tempo o solvente foi evaporado sob vácuo e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando como eluente hexano:acetato de etila (60:40) para fornecer a indolizidina **71** (0,038g, 0,092 mmol) na forma de um óleo incolor, com um rendimento de 75%.

$$[\alpha]_D^{20} -79^{\circ} \text{ (c 1; MeOH);}$$

¹H NMR (400 MHz, cdcl₃) δ 5.77 (d, *J* = 4.5 Hz, 3H), 4.89 – 4.23 (m, 10H), 4.10 (dd, *J* = 28.4, 12.6 Hz, 7H), 3.41 (dd, *J* = 16.5, 3.6 Hz, 5H), 3.04 (d, *J* = 10.0 Hz, 3H), 2.72 (d, *J* = 16.6 Hz, 4H), 2.65 – 2.30 (m, 8H), 2.21 – 2.09 (m, 4H), 1.56 (ddd, *J* = 12.7, 10.3, 4.6 Hz, 5H), 0.89 (d, *J* = 9.2 Hz, 49H), 0.15 (d, *J* = 11.6 Hz, 16H), 0.05 (s, 17H).

¹³C NMR (101 MHz, cdCl₃) δ 139.75 (s), 124.15 (s), 77.55 (s), 77.23 (s), 76.91 (s), 74.40 (s), 70.24 (s), 66.46 (s), 64.07 (d, *J* = 17.3 Hz), 52.20 (s), 42.64 (s), 26.15 (d, *J* = 1.2 Hz), 18.41 (d, *J* = 4.8 Hz), -3.63 (s), -4.04 (s), -4.46 (d, *J* = 11.5 Hz).

IV (Filme, $v_{\max}$): 3492, 3369, 2982, 2934, 1675, 1442, 1310, 1301, 1261, 1165, 1101, 1017 cm^{-1} .

EMAR (ESI-TOF, m/z): Calc. para $C_{21}H_{43}NO_3Si_2$ $[M + H]^+$ 413,2781; encontrado 4413.2762.

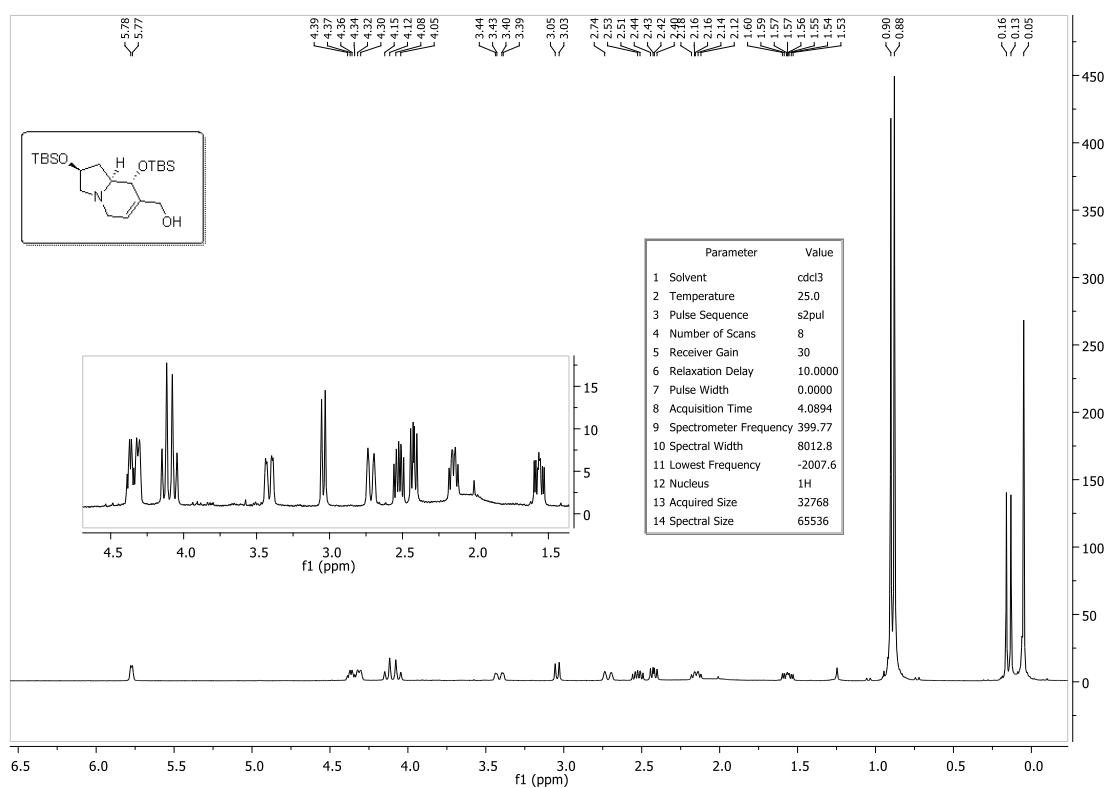


Figura 84: Espectro de ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) da indolizidina **71**.

2D COSY NMR spectrum of compound 1. The x-axis is f_2 (ppm) from 6.4 to 1.6, and the y-axis is f_1 (ppm) from 20 to 130. A 1D ^1H NMR spectrum is shown at the top with peaks labeled 3, 8, 5, 1b, 9b, 1a, 7a, 9a, 6, and 7b. A table of acquisition parameters is in the top left. A chemical structure of compound 1 is in the bottom right.

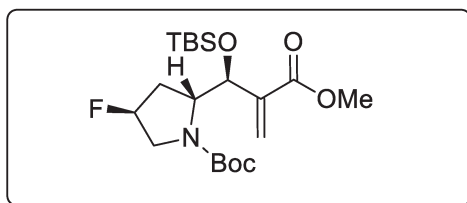
Parameter	Value (f_2 , f_1)
1 Solvent	cdcl ₃
2 Temperature	25.0
3 Pulse Sequence	gcp2happsi
4 Number of Scans	2
5 Receiver Gain	30
6 Relaxation Delay	1.0000
7 Pulse Width	0.0000
8 Acquisition Time	0.2556
9 Spectrometer Frequency (399.77, 100.53)	
10 Spectral Width	(8012.8, 18095.5)
11 Lowest Frequency	(-2007.5, -1006.0)
12 Nucleus	(^1H , ^{13}C)
13 Acquired Size	(2048, 256)
14 Spectral Size	(2048, 2048)

Chemical structure of compound 1:

CC1(C)C(C(C1)C(C(C(C2C(C(C2)O)C(C(C3C(C(C3)C(C(C4C(C(C4)C(C(C5C(C(C5)C(C(C6C(C(C6)C(C(C7C(C(C7)C(C(C8C(C(C8)C(C(C9C(C(C9)C(C(C10C(C(C10)C(C(C11C(C(C11)C(C(C12C(C(C12)C(C(C13C(C(C13)C(C(C14C(C(C14)C(C(C15C(C(C15)C(C(C16C(C(C16)C(C(C17C(C(C17)C(C(C18C(C(C18)C(C(C19C(C(C19)C(C(C20C(C(C20)C(C(C21C(C(C21)C(C(C22C(C(C22)C(C(C23C(C(C23)C(C(C24C(C(C24)C(C(C25C(C(C25)C(C(C26C(C(C26)C(C(C27C(C(C27)C(C(C28C(C(C28)C(C(C29C(C(C29)C(C(C30C(C(C30)C(C(C31C(C(C31)C(C(C32C(C(C32)C(C(C33C(C(C33)C(C(C34C(C(C34)C(C(C35C(C(C35)C(C(C36C(C(C36)C(C(C37C(C(C37)C(C(C38C(C(C38)C(C(C39C(C(C39)C(C(C40C(C(C40)C(C(C41C(C(C41)C(C(C42C(C(C42)C(C(C43C(C(C43)C(C(C44C(C(C44)C(C(C45C(C(C45)C(C(C46C(C(C46)C(C(C47C(C(C47)C(C(C48C(C(C48)C(C(C49C(C(C49)C(C(C50C(C(C50)C(C(C51C(C(C51)C(C(C52C(C(C52)C(C(C53C(C(C53)C(C(C54C(C(C54)C(C(C55C(C(C55)C(C(C56C(C(C56)C(C(C57C(C(C57)C(C(C58C(C(C58)C(C(C59C(C(C59)C(C(C60C(C(C60)C(C(C61C(C(C61)C(C(C62C(C(C62)C(C(C63C(C(C63)C(C(C64C(C(C64)C(C(C65C(C(C65)C(C(C66C(C(C66)C(C(C67C(C(C67)C(C(C68C(C(C68)C(C(C69C(C(C69)C(C(C70C(C(C70)C(C(C71C(C(C71)C(C(C72C(C(C72)C(C(C73C(C(C73)C(C(C74C(C(C74)C(C(C75C(C(C75)C(C(C76C(C(C76)C(C(C77C(C(C77)C(C(C78C(C(C78)C(C(C79C(C(C79)C(C(C80C(C(C80)C(C(C81C(C(C81)C(C(C82C(C(C82)C(C(C83C(C(C83)C(C(C84C(C(C84)C(C(C85C(C(C85)C(C(C86C(C(C86)C(C(C87C(C(C87)C(C(C88C(C(C88)C(C(C89C(C(C89)C(C(C90C(C(C90)C(C(C91C(C(C91)C(C(C92C(C(C92)C(C(C93C(C(C93)C(C(C94C(C(C94)C(C(C95C(C(C95)C(C(C96C(C(C96)C(C(C97C(C(C97)C(C(C98C(C(C98)C(C(C99C(C(C99)C(C(C100C(C(C100)C(C(C101C(C(C101)C(C(C102C(C(C102)C(C(C103C(C(C103)C(C(C104C(C(C104)C(C(C105C(C(C105)C(C(C106C(C(C106)C(C(C107C(C(C107)C(C(C108C(C(C108)C(C(C109C(C(C109)C(C(C110C(C(C110)C(C(C111C(C(C111)C(C(C112C(C(C112)C(C(C113C(C(C113)C(C(C114C(C(C114)C(C(C115C(C(C115)C(C(C116C(C(C116)C(C(C117C(C(C117)C(C(C118C(C(C118)C(C(C119C(C(C119)C(C(C120C(C(C120)C(C(C121C(C(C121)C(C(C122C(C(C122)C(C(C123C(C(C123)C(C(C124C(C(C124)C(C(C125C(C(C125)C(C(C126C(C(C126)C(C(C127C(C(C127)C(C(C128C(C(C128)C(C(C129C(C(C129)C(C(C130C(C(C130)C(C(C131C(C(C131)C(C(C132C(C(C132)C(C(C133C(C(C133)C(C(C134C(C(C134)C(C(C135C(C(C135)C(C(C136C(C(C136)C(C(C137C(C(C137)C(C(C138C(C(C138)C(C(C139C(C(C139)C(C(C140C(C(C140)C(C(C141C(C(C141)C(C(C142C(C(C142)C(C(C143C(C(C143)C(C(C144C(C(C144)C(C(C145C(C(C145)C(C(C146C(C(C146)C(C(C147C(C(C147)C(C(C148C(C(C148)C(C(C149C(C(C149)C(C(C150C(C(C150)C(C(C151C(C(C151)C(C(C152C(C(C152)C(C(C153C(C(C153)C(C(C154C(C(C154)C(C(C155C(C(C155)C(C(C156C(C(C156)C(C(C157C(C(C157)C(C(C158C(C(C158)C(C(C159C(C(C159)C(C(C160C(C(C160)C(C(C161C(C(C161)C(C(C162C(C(C162)C(C(C163C(C(C163)C(C(C164C(C(C164)C(C(C165C(C(C165)C(C(C166C(C(C166)C(C(C167C(C(C167)C(C(C168C(C(C168)C(C(C169C(C(C169)C(C(C170C(C(C170)C(C(C171C(C(C171)C(C(C172C(C(C172)C(C(C173C(C(C173)C(C(C174C(C(C174)C(C(C175C(C(C175)C(C(C176C(C(C176)C(C(C177C(C(C177)C(C(C178C(C(C178)C(C(C179C(C(C179)C(C(C180C(C(C180)C(C(C181C(C(C181)C(C(C182C(C(C182)C(C(C183C(C(C183)C(C(C184C(C(C184)C(C(C185C(C(C185)C(C(C186C(C(C186)C(C(C187C(C(C187)C(C(C188C(C(C188)C(C(C189C(C(C189)C(C(C190C(C(C190)C(C(C191C(C(C191)C(C(C192C(C(C192)C(C(C193C(C(C193)C(C(C194C(C(C194)C(C(C195C(C(C195)C(C(C196C(C(C196)C(C(C197C(C(C197)C(C(C198C(C(C198)C(C(C199C(C(C199)C(C(C200C(C(C200)C(C(C201C(C(C201)C(C(C202C(C(C202)C(C(C203C(C(C203)C(C(C204C(C(C204)C(C(C205C(C(C205)C(C(C206C(C(C206)C(C(C207C(C(C207)C(C(C208C(C(C208)C(C(C209C(C(C209)C(C(C210C(C(C210)C(C(C211C(C(C211)C(C(C212C(C(C212)C(C(C213C(C(C213)C(C(C214C(C(C214)C(C(C215C(C(C215)C(C(C216C(C(C216)C(C(C217C(C(C217)C(C(C218C(C(C218)C(C(C219C(C(C219)C(C(C220C(C(C220)C(C(C221C(C(C221)C(C(C222C(C(C222)C(C(C223C(C(C223)C(C(C224C(C(C224)C(C(C225C(C(C225)C(C(C226C(C(C226)C(C(C227C(C(C227)C(C(C228C(C(C228)C(C(C229C(C(C229)C(C(C230C(C(C230)C(C(C231C(C(C231)C(C(C232C(C(C232)C(C(C233C(C(C233)C(C(C234C(C(C234)C(C(C235C(C(C235)C(C(C236C(C(C236)C(C(C237C(C(C237)C(C(C238C(C(C238)C(C(C239C(C(C239)C(C(C240C(C(C240)C(C(C241C(C(C241)C(C(C242C(C(C242)C(C(C243C(C(C243)C(C(C244C(C(C244)C(C(C245C(C(C245)C(C(C246C(C(C246)C(C(C247C(C(C247)C(C(C248C(C(C248)C(C(C249C(C(C249)C(C(C250C(C(C250)C(C(C251C(C(C251)C(C(C252C(C(C252)C(C(C253C(C(C253)C(C(C254C(C(C254)C(C(C255C(C(C255)C(C(C256C(C(C256)C(C(C257C(C(C257)C(C(C258C(C(C258)C(C(C259C(C(C259)C(C(C260C(C(C260)C(C(C261C(C(C261)C(C(C262C(C(C262)C(C(C263C(C(C263)C(C(C264C(C(C264)C(C(C265C(C(C265)C(C(C266C(C(C266)C(C(C267C(C(C267)C(C(C268C(C(C268)C(C(C269C(C(C269)C(C(C270C(C(C270)C(C(C271C(C(C271)C(C(C272C(C(C272)C(C(C273C(C(C273)C(C(C274C(C(C274)C(C(C275C(C(C275)C

Figura 86: Espectro de 2D-HSQC (400 MHz, CDCl₃) da indolizidina **71**.

4.4.5. Preparação do (2R,4S)-terc-butil 2-((S)-1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(metóxicarbonil)alil)-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato 77



Esse aduto foi preparado utilizando o mesmo protocolo experimental descrito para **65** (ver item **4.3.22**)

Rendimento: 78%, óleo incolor.

[α]_D²⁰ -79° (c 1; MeOH);

¹H NMR (500 MHz, dmso) δ 6.22 (s, 13H), 5.86 (s, 14H), 5.24 (s, 8H), 5.14 (d, J = 7.3 Hz, 19H), 4.09 (t, J = 7.8 Hz, 14H), 3.78 (dd, J = 21.7, 13.1 Hz, 15H), 3.72 (d, J = 1.6 Hz, 36H), 3.26 (dd, J = 35.7, 12.9 Hz, 16H), 2.22 – 2.06 (m, 25H), 1.83 (ddd, J = 22.4, 14.6, 7.9 Hz, 15H), 1.45 (s, 106H), 0.87 (s, 111H), -0.02 (d, J = 21.1 Hz, 73H).

IV (filme, $\nu_{\max}$): 1724, 1698, 1399, 1365, 1254, 1162, 1100, 1005, cm^{-1} .

EMAR (ESI-TOF, m/z): Calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{FNO}_5\text{Si}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 417,2347; encontrado 417,2362.

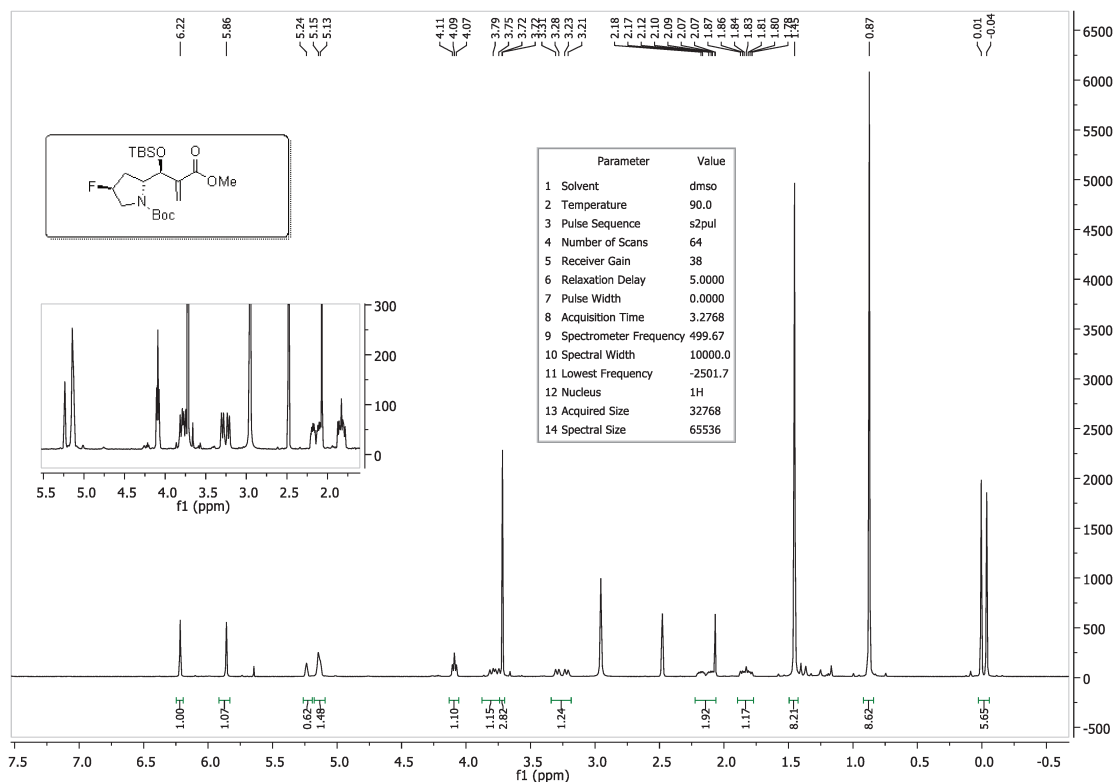
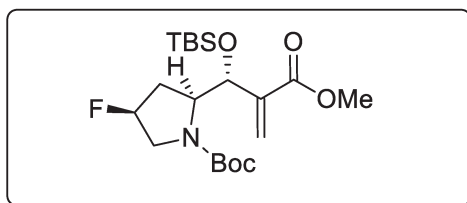


Figura 87: Espectro de ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) do aduto de MBH **77**.

4.4.6. Preparação do (2S,4S)-terc-butil 2-((R)-1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(metóxicarbonil)alil)-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato 76



Esse aduto foi preparado utilizando o mesmo protocolo experimental descrito para **65** (ver item **4.3.22**)

Rendimento: 78%, óleo incolor.

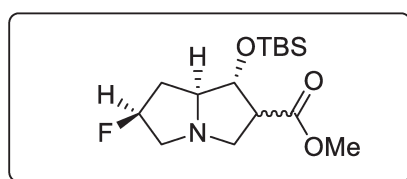
[α]_D²⁰ -45° (c 1; MeOH);

¹H NMR (500 MHz, dmso) δ 6.24 (d, J = 0.7 Hz, 2H), 5.89 (s, 2H), 5.23 (ddd, J = 10.4, 6.4, 4.0 Hz, 1H), 5.12 (ddd, J = 10.4, 6.4, 4.0 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 4.00 (dt, J = 9.0, 4.6 Hz, 2H), 3.95 – 3.79 (m, 2H), 3.71 (t, J = 0.7 Hz, 5H), 3.25 (ddd, J = 23.6, 12.4, 3.7 Hz, 2H), 2.17 – 2.03 (m, 5H), 1.42 (s, 14H), 0.90 (d, J = 0.7 Hz, 14H), -0.00 (d, J = 34.8 Hz, 9H).

IV (filme, $\nu_{\max}$): 1724, 1698, 1399, 1365, 1254, 1162, 1100, 1005, cm^{-1} .

EMAR (ESI-TOF, m/z): Calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{FNO}_5\text{Si}$ [$\text{M} + \text{H}$]⁺ 417,2347; encontrado 417,2362.

4.4.7. Preparação do (1R,6S,7aS)-metil 1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-6-fluorohexahidro-1H-pirrolizina-2-carboxilato 79



Esse produto foi preparado utilizando o mesmo protocolo experimental descrito para **69** (ver item **4.4.2**)

Rendimento: 38%, óleo incolor.

[α]_D²⁰ -58° (c 1; MeOH);

¹H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.26 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.41 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.71 (s, 6H), 3.50 – 3.44 (m, 2H), 3.42 – 3.36 (m, 2H), 3.17 – 2.97 (m, 8H), 2.27 – 2.01 (m, 5H), 0.89 (s, 20H), 0.10 (s, 6H), 0.05 (s, 6H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 173.06 (s), 96.94 (s), 95.54 (s), 80.33 (d, $J = 1.8$ Hz), 70.54 (s), 60.81 (s), 60.65 (s), 56.37 (s), 53.43 (s), 51.74 (s), 36.42 (s), 36.26 (s), 25.66 (s), 17.87 (s), -4.64 (d, $J = 19.4$ Hz).

IV (filme, ν_{max}): 2954, 2930, 2857, 1738, 1252, 1199, 1108, 1065, 836, 777. cm^{-1} .

EMAR (ESI-TOF, m/z): Calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{FNO}_3\text{Si}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 318,1901; encontrado 318,1952.

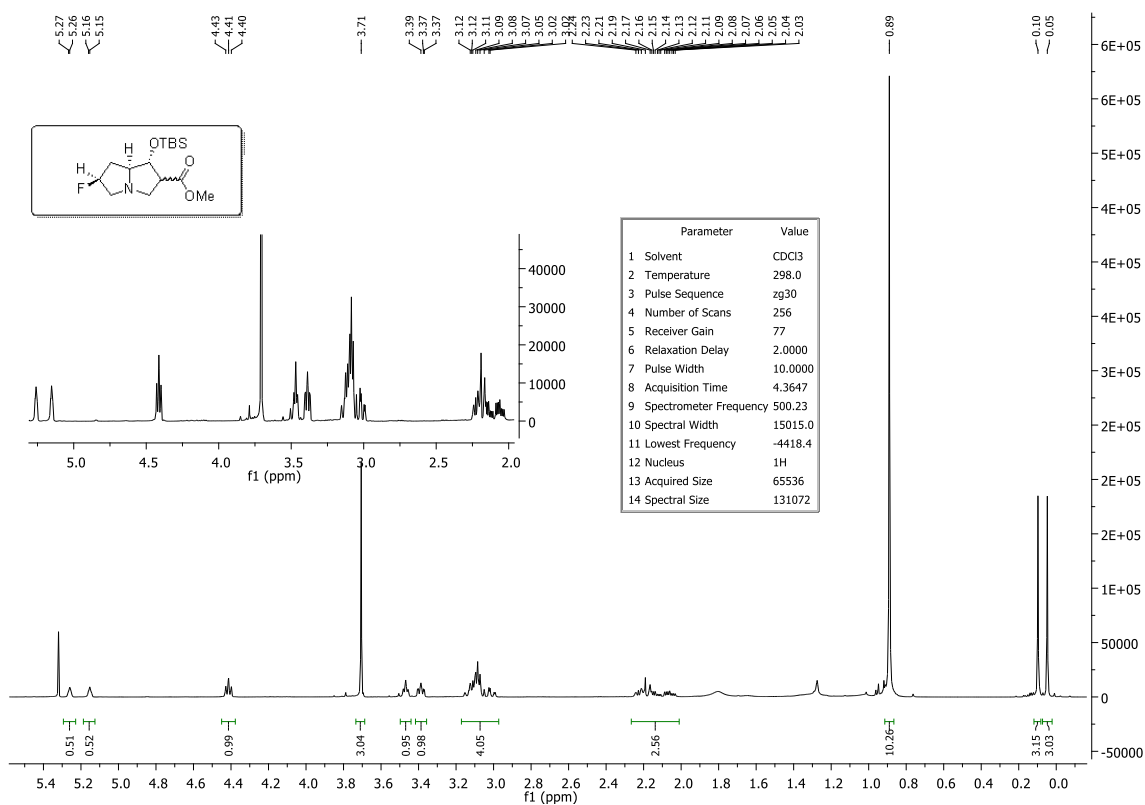


Figura 88: Espectro de ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) da pirrolizidina **79**.

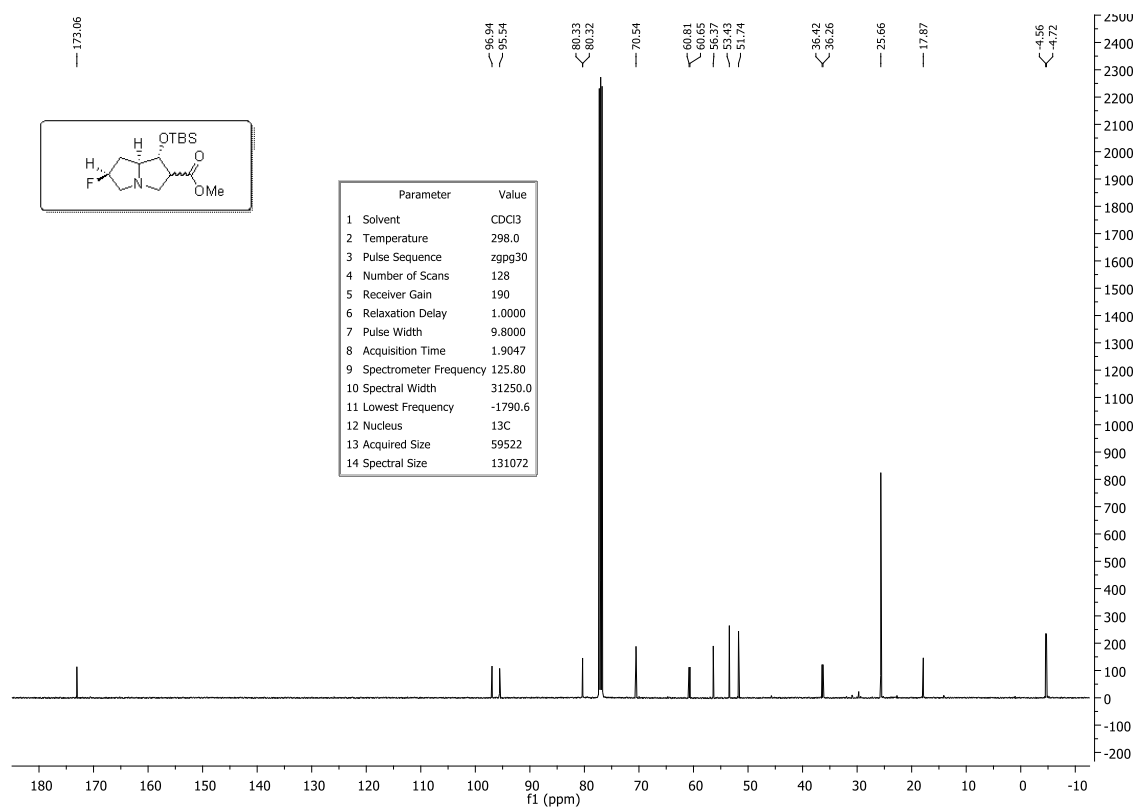


Figura 89: Espectro de ¹³C RMN (500 MHz, cdcl₃) da pirrolizidina **79**.

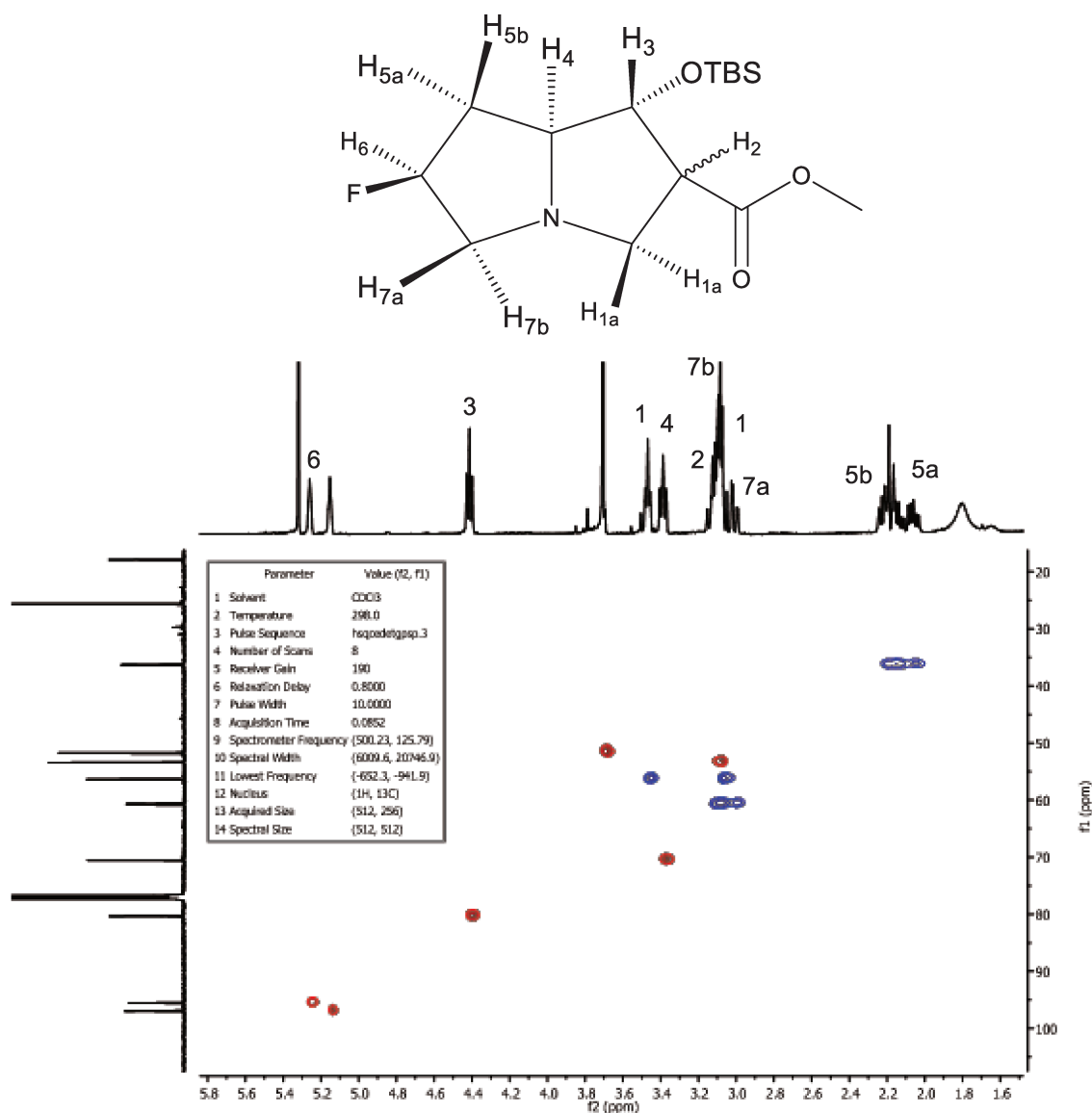
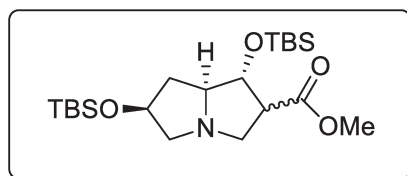


Figura 90: Espectro de 2D-HSQC (500 MHz, CDCl₃) da pirrolizidina **79**.

4.4.8. Preparação do (1R,6S,7aS)-metil 1,6-bis((terc-butildimetilsilil)oxi) hexahidro-1H-pirrolizina-2-carboxilato **81**.



Esse produto foi preparado utilizando o mesmo protocolo experimental descrito para **69** (ver item **4.4.2**)

Rendimento: 42%, óleo amarelado.

[α]_D²⁰ +35° (c 1; MeOH);

¹H NMR (400 MHz,) δ 4.50 (dd, *J* = 10.5, 5.2 Hz, 1H), 4.42 – 4.29 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.44 – 3.37 (m, 1H), 3.30 (td, *J* = 7.8, 3.9 Hz, 1H), 3.14 – 3.03 (m, 2H), 2.97 (dd, *J* = 11.4, 4.2 Hz, 1H), 2.66 (ddd, *J* = 11.5, 3.1, 1.4 Hz, 1H), 2.00 (ddd, *J* = 13.4, 8.3, 5.2 Hz, 1H), 1.83 – 1.74 (m, 1H), 0.88 (s, 8H), 0.84 (s, 8H), 0.06 – 0.03 (m, 8H), -0.01 (s, 3H).

IV (filme, $\nu_{\max}$): 2972, 2920, 1680, 1440, 1290, 1250, 1168, 1141, 1017, 975, 776 cm^{-1} .

EMAR (ESI-TOF, m/z): Calc. para $C_{21}H_{44}NO_4Si_2$ $[M + H]^+$ 430,2809; encontrado 430,2857.

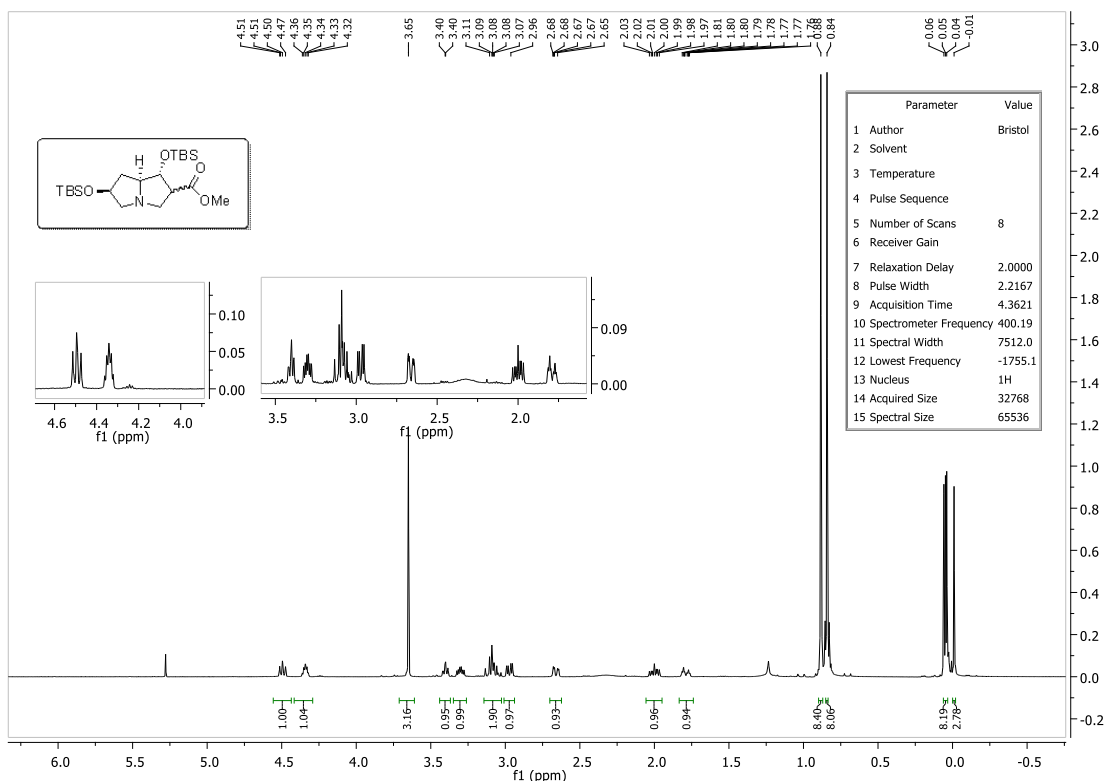


Figura 91: Espectro de ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) da pirrolizidina **81**.