

Universidade Estadual de Campinas
Instituto de Química
Departamento de Química Orgânica



**Estudos Visando à Síntese Estereosseletiva
do Alcalóide 275A**

Dissertação de Mestrado

José Roberto Riston

Orientador: Prof. Dr. Ronaldo Aloise Pilli

Campinas, 2006

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE
QUÍMICA DA UNICAMP**

R499e Riston, José Roberto.
Estudos visando à síntese estereosseletiva do
alcalóide 275A / José Roberto Riston. -- Campinas, SP:
[s.n], 2006.

Orientador: Ronaldo Aloise Pilli.

Dissertação - Universidade Estadual de Campinas,
Instituto de Química.

1. α -Amidoalquilação. 2. RCM (Metátese de
fechamento de anel). 3. 1 – Azabiciclo [5. 3. 0] decano.
I. Pilli, Ronaldo Aloise. II. Universidade Estadual de
Campinas. Instituto de Química. III. Título.

Título em inglês: Studies toward stereoselective synthesis of alkaloid 275A

Palavras-chaves em inglês: α – Amidoalkylation, RCM (Ring close metathesis), 1 – Azabicyclo[5.3.0] decane

Área de concentração: Química Orgânica

Titulação: Mestre em Química na área de Química Orgânica

Banca examinadora: Ronaldo Aloise Pilli (orientador), Silvio do Desterro Cunha, Fernando Coelho. Suplentes: Paulo Moran, Vera Lucia Rehder

Data de defesa: 11/12/2006

“Quando o sol ainda não havia cessado o brilho, quando a tarde engolia aos poucos as cores do dia e despejava sobre a Terra os primeiros retalhos de sombra, eu vi que Deus veio sentar-se perto do fogão de lenha da minha casa.

Chegou sem alarde, retirou o chapéu da cabeça e buscou um copo de água num pote de barro que ficava num lugar de sombra constante. Ele tinha feições de homem feliz, realizado. Parecia imerso na alegria que é própria de quem cumpriu a sina do dia e que agora recolhe a felicidade cotidiana que lhe cabe.

Eu olhava e pensava: como é bom ter Deus dentro de casa, como é bom viver essa hora da vida em que tenho direito de ter um Deus só pra mim. Cair nos seus braços, bagunçar-lhe os cabelos, puxar a caneta de seu bolso e pedir que ele desenhasse um relógio bem bonito em meu braço.

Mas aquele homem não era Deus. Aquele homem era o meu pai. E foi assim que descobri que o meu pai, com seu jeito FINITO de ser Deus, revelava-me Deus com seu jeito INFINITO de ser homem.”

*Dedico esta dissertação:
a Deus, a minha família: Roberto Riston,
Maria de Fátima Rodrigues Riston,
Marcus Vinícius Riston e
Natália Mashiba Pio.
E aos meus amigos e professores.
Todos tornaram possível esse sonho.*

Agradecimentos

- A Deus, em primeiro lugar, por ter me concedido a graça de chegar até aqui com saúde e dignidade.
- A minha família que, literalmente, doaram suas vidas para que eu pudesse crescer como pessoa e profissionalmente. Sem eles, realmente, nada disso seria possível. Mesmo longe fisicamente suas presenças em meu coração me davam força para vencer todas as dificuldades. Só eles sabem o quanto foi dura, mas feliz, essa caminhada.
- Ao Prof. Pilli pela confiança e ensinamentos transferidos a mim desde minha iniciação científica. Nunca esquecerei suas aulas, nossas reuniões de grupo, nossas mini-reuniões, etc. Sou eternamente grato.
- Aos amigos. Um dia posso esquecer toda química que aprendi, mas as amizades que fiz durarão para sempre. Muitos foram os ensinamentos, as brincadeiras, as músicas no rádio, as filas no CG, as partidas de futebolzinho, as discussões acirradas de teoria, os mútuos desabafos no cansaço, etc. Todos são especiais e únicos para mim, mas não podia deixar de citar: Leilita, Gustavito, Niltão, Ângelo, Fernando, Mary, Luiz Galáctico, Mayra, Liliane, Adão, Andréia, Ilton, Manoel, Ivan, Giovanni (que me acolheu inicialmente no laboratório), Lapis, Roberta, Diogo, Cilene, Ingrid, Chicão, Rinaldo, Luciano, etc.
- Aos amigos da graduação. Esses eu levarei para toda vida também. Destaco: Bio, Jean, Marquinhos, Carlão, Dione, Ju, Fer, etc, etc.
- À Unicamp pela estrutura e hospitalidade desde meu primeiro dia de graduação. Ao SAE pelas bolsas trabalho que me mantiveram durante minha graduação. À Fapesp pelo apoio financeiro.

Súmula Curricular

José Roberto Riston

Experiência Profissional

Set/2006 – presente: Servidor da Agência Nacional do Petróleo, Gás Natural e Biocombustível no cargo de Especialista de Regulação de Petróleo e Derivados, Álcool Combustível e Gás Natural.

Fev/2006 – Abr/2006: Funcionário do Instituto de Tecnologia do Paraná – Tecpar como Técnico Químico de Nível Superior.

Fev/2000 – Nov/2003: Professor de alunos do ensino fundamental e médio no Clube Antares de Pesquisa Juvenil. Responsável pelas aulas e experimentos de física e química.

Fev/2003 – Mar/2003: Desenvolvimento de um trabalho de pesquisa sobre monoacilgliceróis junto à Empresa Júnior do Instituto de Química da Unicamp (All Química).

Mar/2000 – Jun/2002: Atendimento ao público e redação de provas no Supletivo da Unicamp (bolsa trabalho oferecida pelo SAE - Serviço de Apoio ao Estudante).

Formação Acadêmica

Mar/2004 – Presente: Mestrando do Instituto de Química da Unicamp, Departamento de Química Orgânica com o projeto: Estudos Visando à Síntese Estereosseletiva do Alcalóide **275A**. Orientado pelo professor Dr. Ronaldo Aloise Pilli.

Ago/2005 – Dez/2005: Participação no programa: Estágio Docente na Atividade Supervisora de Apoio à Docência do Instituto de Química da Unicamp.

Jan/2005: Participação no curso prático-teórico de 40 horas sobre Ressonância Magnética Nuclear em 3 Dimensões coordenado pela profa. Dra. Anita J. Marsaioli realizado na Unicamp.

19 – 23 Jul/2004: Participação no curso de Interpretação de Espectros de RMN 1D e 2D ministrado pelo prof. Dr. Daniel Traficante realizado na Unicamp.

Mar/2000 – Dez/2003: Graduado como Bacharel em Química pelo Instituto de Química da Universidade Estadual de Campinas – Unicamp.

Jun/2002 – Dez/2003: Iniciação Científica desenvolvida no laboratório de Química Orgânica do prof. Dr. Ronaldo Aloise Pilli, IQ – Unicamp.

Mar/1995 – Dez/1998: Formação no Ensino Médio pela EEPSG João Arruda Brasil, cidade de Guararapes, SP.

Premiações

Jan/2004: Prêmio de melhor aluno de Bacharelado em Química da Unicamp no período de 2000 a 2003 conferido pelo Conselho Regional de Química da IV Região.

Trabalhos em Congressos

Jul/2004: Participação no XXVI Congresso Latino-americano de Química / 27^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química com o trabalho: Síntese do núcleo pirrolo[1,2 α]azepínico *via* reação de adição nucleofílica a íon *N*-acilimínio e reação de metátese de olefinas.

“Estudos Visando à Síntese Estereosseletiva do Alcalóide 275A”

Orientador: Prof. Dr. Ronaldo Aloise Pilli

Autor: José Roberto Riston

Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas

C.P. 6154 – 13084-971 – Campinas, SP – Brasil

Palavras-chave: α -amidoalquilação, RCM, 1-azabicyclo[5.3.0]decano

Resumo

Este trabalho trata de estudos visando à síntese estereosseletiva do alcalóide **275A (18, Figura 1)**. Esse alcalóide foi isolado por Daly e colaboradores da pele de pequenas rãs venenosas neotropicais da família Dendrobatidae em 1986.

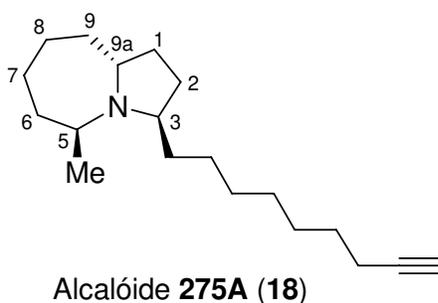
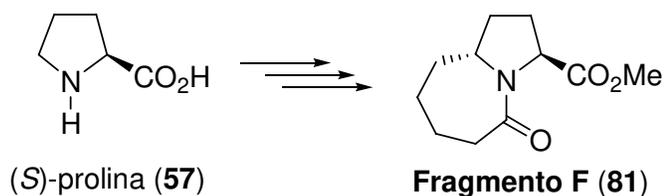


Figura 1: Alcalóide **275A (18)** proposto para estudo sintético.

Sua estrutura possui um núcleo 1-azabicyclo[5.3.0]decano de grande importância sintética. Para construção desse núcleo utilizamos, principalmente, as reações de α -amidoalquilação e de metátese de olefinas de fechamento de anel (RCM), tendo como reagente inicial a (*S*) prolina (**57**) **Esquema 1**.



Esquema 1: Síntese de **81** em 40% de rendimento global (total de 6 etapas).

“Studies Toward the Stereoselective Synthesis of Alkaloid 275A”

Supervisor: Prof. Dr. Ronaldo Aloise Pilli

Author: José Roberto Riston

Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas

C.P. 6154 – 13084-971 – Campinas, SP – Brazil

Keywords: α -amidoalkylation, RCM, 1-azabicyclo[5.3.0]decane

Abstract

This work consists in studies toward the stereoselective synthesis of alkaloid **275A** (**18**, **Figure 1**). This alkaloid was isolated by Daly and co-workers from the skin of neotropical poison little frogs of Dendrobatidae family in 1986.

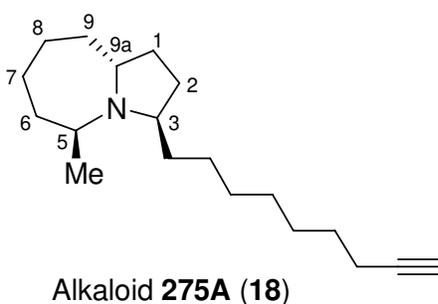
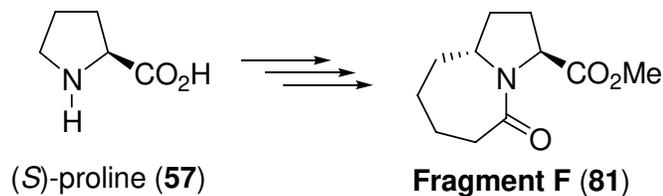


Figure 1: Alkaloid **275A** (**18**) proposed to our synthetic study.

His structure has an 1-azabicyclo[5.3.0]decane nucleus of great synthetic importance. To construct this nucleus we used, mainly, α -amidoalkylation reactions and ring close metathesis (RCM), starting with (*S*) proline (**57**, **Scheme 1**).



Scheme 1: Synthesis of **81** in 40% global yield (total of 6 steps).

Lista de Tabelas

Tabela 3.1: Síntese anódica de α -metoxicarbamatos.....	38
Tabela 3.2: Exemplos de adições a íons <i>N</i> -acilimínios pirrolidínicos 5-substituídos.....	43
Tabela 3.3: Exemplos da literatura de adição de nucleófilos provenientes de organocupratos a íons <i>N</i> -acilimínios pirrolidínicos 5-substituídos.....	44
Tabela 3.4: Testes de acoplamentos com acetiletos em várias condições.....	89

Lista de Figuras

Figura 1.1: Exemplos representativos de alcalóides verdadeiros (1 e 2), protoalcalóides (3 e 4) e pseudoalcalóides (5 e 6).....	02
Figura 1.2. Exemplos de rãs da família Dendrobatidae.....	05
Figura 1.3. Alcalóide 275A (18) proposto para estudo sintético.....	06
Figura 1.4: Primeira estrutura proposta por Daly para o alcalóide 275A (18) . ..	07
Figura 1.5: Estereoisômeros (\pm) 19 a (\pm) 22 do derivado hidrogenado do alcalóide 275A . Dados de (\pm) 21 conferem com o derivado hidrogenado do alcalóide 275A	08
Figura 1.6: Exemplos de moléculas bioativas extraídas da pele de anfíbios. ..	10
Figura 1.7: Estruturas de alcalóides izidínicos bicíclicos representativos: pirrolizidinas 3,5-dissubstituídas 223H (34) e 251K (35) ; indolizidina 3,5-	

dissubstituídas 195B (36) ; indolizidina 5,8-dissubstituídas 207A (37) ; quinolizidinas 1,4-dissubstituídas 217A (38) e 4,6-dissubstituídas 195C (39)	11
Figura 1.8: Esqueleto estrutural dos cinco grupos dos alcalóides da classe <i>Stemona</i>	12
Figura 1.9: Peptídeo cíclico 40 sintetizado por Young e colaboradores.....	13
Figura 1.10: Sistema bicíclico 41 com atividade biológica destacada.....	13
Figura 3.1: Estruturas propostas para o cloreto de tionila.....	29
Figura 3.2: Esquema de uma cuba eletrolítica utilizada no experimento.....	37
Figura 3.3: Modelo de ataque nucleofílico do organocobre.....	48
Figura 3.4: Evolução dos catalisadores de metátese de olefinas.....	51
Figura 3.5: Exemplos de alguns catalisadores desenvolvidos por Grubbs e colaboradores.....	52
Figura 3.6: Estrutura ativa do catalisado e interação orbitalar entre o ligante e o centro metálico.....	56
Figura 3.7: Estrutura do biciclo 93 destacando alguns hidrogênios.....	57
Figura 3.8: Estudos de NOE no biciclo 93	60
Figura 3.9: Modelo de retrodoação de Chatt-Dewar-Duncanson.....	62
Figura 3.10: Possível efeito eletrônico que dificultaria as reações de substituição.....	92
Figura 6.1: Espectro de IV do éster 52	141
Figura 6.2: Espectro de RMN de ¹ H do éster 52	142

Figura 6.3: Espectro de RMN de ^{13}C do éster 52	142
Figura 6.4: Espectro de Dept do éster 52	143
Figura 6.5: Espectro de IV do álcool 53	143
Figura 6.6: Espectro de RMN de ^1H do álcool 53	144
Figura 6.7: Espectro de RMN de ^{13}C do álcool 53	144
Figura 6.8: Espectro de IV do éter de silício 54	145
Figura 6.9: Espectro de RMN de ^1H do éter de silício 54	145
Figura 6.10: Espectro de IV do carbamato 55	146
Figura 6.11: Espectro de RMN de ^1H do carbamato 55	146
Figura 6.12: Espectro de RMN de ^{13}C do carbamato 55	147
Figura 6.13: Espectro de IV do prolinato de metila 58	147
Figura 6.14: Espectro de IV do carbamato 59	148
Figura 6.15: Espectro de RMN de ^1H do carbamato 59	148
Figura 6.16: Espectro de IV do álcool 60	149
Figura 6.17: Espectro de RMN de ^1H do álcool 60	149
Figura 6.18: Espectro de RMN de ^{13}C do álcool 60	151
Figura 6.19: Espectro de RMN de ^1H do éter de silício 61	150
Figura 6.20: Espectro de RMN de ^{13}C do éter de silício 61	151
Figura 6.21: Espectro de RMN de ^1H da cetona 65	151
Figura 6.22: Espectro de RMN de ^{13}C da cetona 65	152
Figura 6.23: Espectro de IV do éster 68	152

Figura 6.24: Espectro de RMN de ^1H do éster 68	153
Figura 6.25: Espectro de RMN de ^{13}C do éster 68	153
Figura 6.26: Espectro de IV do carbamato 71	154
Figura 6.27: Espectro de IV do alceno 75	154
Figura 6.28: Espectro de RMN de ^1H do alceno 75	155
Figura 6.29: Espectro de RMN de ^{13}C do alceno 75	155
Figura 6.30: Espectro de RMN de ^1H do alceno 78	156
Figura 6.31: Espectro de RMN de ^{13}C do alceno 78	156
Figura 6.32: Espectro de IV do alceno 82	157
Figura 6.33: Espectro de RMN de ^1H do alceno 82	157
Figura 6.34: Espectro de RMN de ^{13}C do alceno 82	158
Figura 6.35: Espectro de Massas de Alta Resolução do alceno 82	158
Figura 6.36: Espectro de IV do dialceno 80	159
Figura 6.37: Espectro de RMN de ^1H do alceno 80	159
Figura 6.38: Espectro de RMN de ^{13}C do alceno 80	160
Figura 6.39: Espectro de Massas de Alta Resolução do alceno 80	160
Figura 6.40: Espectro de IV do biciclo 93	161
Figura 6.41: Espectro de RMN de ^1H do biciclo 93	161
Figura 6.42: Espectro de RMN de ^{13}C do biciclo 93	162
Figura 6.43: Espectro de Massas de Alta Resolução do biciclo 93	162
Figura 6.44: Espectro de gCOSY do biciclo 93	163

Figura 6.45: Espectro de HSQC do biciclo 93	163
Figura 6.46: Espectro de IV do biciclo 81	164
Figura 6.47: Espectro de RMN de ^1H do biciclo 81	164
Figura 6.48: Espectro de RMN de ^{13}C do biciclo 81	165
Figura 6.49: Espectro de Dept do biciclo 81	165
Figura 6.50: Espectro de Massas de Alta Resolução do biciclo 81	166
Figura 6.51: Espectro de IV do álcool 97	166
Figura 6.52: Espectro de RMN de ^1H do álcool 97	167
Figura 6.53: Espectro de RMN de ^{13}C do álcool 97	167
Figura 6.54: Espectro de Massas de Alta Resolução do álcool 97	168
Figura 6.55: Espectro de IV do biciclo 98	168
Figura 6.56: Espectro de RMN de ^1H do biciclo 98	169
Figura 6.57: Espectro de RMN de ^{13}C do biciclo 98	169
Figura 6.58: Espectro de Dept do biciclo 98	170
Figura 6.59: Espectro de Massas de Alta Resolução do biciclo 98	170
Figura 6.60: Espectro de IV do álcool 100	171
Figura 6.61: Espectro de RMN de ^1H do álcool 100	171
Figura 6.62: Espectro de RMN de ^{13}C do álcool 100	172
Figura 6.63: Espectro de IV do tosilato 102	172
Figura 6.64: Espectro de RMN de ^1H do tosilato 102	173
Figura 6.65: Espectro de RMN de ^{13}C do tosilato 102	173

Figura 6.66: Espectro de IV do haleto 105	174
Figura 6.67: Espectro de RMN de ^1H do haleto 105	174
Figura 6.68: Espectro de IV do diol 107	175
Figura 6.69: Espectro de RMN de ^1H do diol 107	175
Figura 6.70: Espectro de IV do éter de silício 108	176
Figura 6.71: Espectro de RMN de ^1H do éter de silício 108	176
Figura 6.72: Espectro de RMN de ^{13}C do éter de silício 108	177
Figura 6.73: Espectro de RMN de ^1H do haleto 109	177
Figura 6.74: Espectro de RMN de ^{13}C do haleto 109	178
Figura 6.75: Espectro de IV do álcool 110	178
Figura 6.76: Espectro de RMN de ^1H do álcool 110	179
Figura 6.77: Espectro de RMN de ^{13}C do álcool 110	179
Figura 6.78: Espectro de IV do haleto 111	180
Figura 6.79: Espectro de RMN de ^1H do haleto 111	180
Figura 6.80: Espectro de RMN de ^{13}C do haleto 111	181
Figura 6.81: Espectro de IV da amida 122	181
Figura 6.82: Espectro de RMN de ^1H da amida 122	182
Figura 6.83: Espectro de RMN de ^{13}C da amida 122	182

Lista de Esquemas

Esquema 1.1: Biossíntese da morfina (17) – um alcalóide <i>verdadeiro</i> – a partir da L-tirosina. As setas pontilhadas significam mais de uma etapa enzimática.....	03
Esquema 1.2: Síntese dos oito diastereoisômeros da forma hidrogenada do alcalóide 275A (18).....	08
Esquema 1.3: Estratégias sintéticas utilizadas por Daly e colaboradores na síntese de alcalóides indolizidínicos.....	14
Esquema 3.1: Análise retrossintética inicial do alcalóide 275A (18).....	17
Esquema 3.2: Síntese do carbamato 55.....	18
Esquema 3.3: Testes de reduções da lactama 55 ao precursor do imínio 56....	20
Esquema 3.4: Síntese do éter de silício 61.....	21
Esquema 3.5: Teste de adição de silil enol éter ao íon <i>N</i> -acilimínio 63.....	22
Esquema 3.6: Síntese do precursor do imínio 69.....	23
Esquema 3.7: Síntese do alceno 75.....	24
Esquema 3.8: Síntese do alceno 78.....	25
Esquema 3.9: Análise retrossintética atual proposta para o alcalóide 275A (18).....	26
Esquema 3.10: Primeira etapa possível do mecanismo de esterificação da (<i>S</i>)- prolina (57) <i>via</i> cloreto de tionila.....	28
Esquema 3.11: Esterificação da (<i>S</i>)-prolina (57).....	30

Esquema 3.12: Reação de amidação do (<i>S</i>)-prolinato de metila (58).....	33
Esquema 3.13: Síntese da bulgecinina por Barrett e Pilipauskas.....	39
Esquema 3.14: Mecanismo proposto para a formação do precursor de imínio 79	40
Esquema 3.15: Adição de vinil cobre na formação do dialceno 80	46
Esquema 3.16: Síntese do catalisador de Grubbs I	52
Esquema 3.17: Exemplo de RCM de α -aminoéster.....	53
Esquema 3.18: Exemplo de RCM formando lactama bicíclica com anéis de 5 e 7 membros.....	53
Esquema 3.19: Mecanismo proposto para a reação de metátese de olefinas....	54
Esquema 3.20: Exemplo da literatura de reação de metátese de olefinas seguida de hidrogenação catalítica utilizando PtO ₂ como catalisador.....	63
Esquema 3.21: Hidrogenação catalítica do biciclo 93	64
Esquema 3.22: Fragmentações propostas para o biciclo 81	65
Esquema 3.23: Síntese do Fragmento F (81)	66
Esquema 3.24: Síntese do Fragmento G e redução para o álcool 97	67
Esquema 3.25: Síntese do álcool 98 (derivado do Fragmento F).....	69
Esquema 3.26: Fragmentação proposta para o íon molecular de m/z = 150....	70
Esquema 3.27: Proteção do (<i>S</i>)-prolinato de metila (58).....	72
Esquema 3.28: Síntese dos álcoois 60 e 100	74
Esquema 3.29: Síntese dos tosilatos 101 e 102	76
Esquema 3.30: Formação do subproduto cíclico 104 em meio básico.....	77

Esquema 3.31: Síntese do haleto 105 <i>via</i> reação com CBr ₄ e PPh ₃	79
Esquema 3.32: Síntese das cadeias carbônicas 109 e 111	81
Esquema 3.33: Teste do acoplamento <i>via</i> S _N 2.....	84
Esquema 3.34: Tentativa de acoplamento <i>via</i> S _N 2 entre os substratos invertidos.....	85
Esquema 3.35: Exemplo da literatura de S _N 2 utilizando cuprato de alta ordem.....	86
Esquema 3.36: Teste de acoplamento <i>via</i> ciano cuprato.....	86
Esquema 3.37: Tentativa de acoplamento <i>via</i> S _N 2 com cuprato 118	88
Esquema 3.38: Substituição do tosil pela nitrila em DMSO a 90°C.....	93
Esquema 3.39: Teste de hidrólise da nitrila 122	96
Esquema 3.40: Tentativa de redução da nitrila com DIBAL-H e LAH.....	95
Esquema 4.1: Síntese do núcleo peridroazepínico 81 do alcalóide 275A (18)	97
Esquema 5.1: Fragmentação proposta confirmando a formação da amida 68 ..	115

Abreviações e Símbolos

Ác.: ácido

Ac: acetila

Bn: benzila

Boc: terc-butilcarboxilato

Bu: butila

CCD: cromatografia em camada delgada

CG: cromatografia gasosa

CG-EM: cromatografia gasosa acoplada a espectrômetro de massas

CM ou XMET: metátese cruzada

Cy: cicloexila

CYP80B1: (S)-N-metilcoclaurina-3-hidroxilase

DCC: dicitcloexilcarbodiimida

DCM: diclorometano

DIBAL-H: hidreto de diisobutilalumínio

DMAP: dimetilaminopiridina

DMF: dimetilformamida

DMPA: dimetilaminopiridina

DMPU: 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetraidropirimidin-2(1H)ona

DMS: dimetilsulfeto

DMSO: dimetilsulfóxido

ECA: enzima conversora de angiotensina

ed: excesso diastereoisomérico

EDA: etilenodiamina

EDC: 1-[3-(diamino)propil]-3-etilcarbodiimida

EMAR: espectrometria de massas de alta resolução
Ent.: entrada
Fmol⁻¹: Faraday por mol
gCOSY: *gradient correleted spectroscopy*
HAc: ácido acético
HOBT: 1-hidroxibenzotriazol
HOObT: 3-hidroxi-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona
HOSu: *N*-hidroxisuccinimida
HSQC: *heteronuclear single quantum correlation*
Hz: Hertz
IV: espectroscopia de infravermelho
J: constante de acoplamento
KAPA: 1,3-propanodiamideto de potássio
LAH: hidreto de lítio alumínio
LDA: diisopropilamideto de lítio
m/z: relação entre massa e carga
Mes: mesila
Ms: metilsulfonila
MsCl: cloreto de mesila
N, N, 3N: equivalentes em mL
NADP⁺: *Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*
NOE: efeito nuclear Overhause
P450: citocromo P450
PF: ponto de fusão
Ph: fenila
PMB: *p*-metoxibenzila

PTSA: ácido *p*-toluenosulfônico
Py: piridina
RCM: metátese de fechamento de anel
Ref.: referência
Rend.: rendimento reacional
Rf: fator de retenção
RMN de ¹³C: espectroscopia de ressonância magnética nuclear de carbono 13
RMN de ¹H: espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio
ROMP: polimerização por metátese de abertura de anel
S_N1: substituição nucleofílica unimolecular
S_N2: substituição nucleofílica bimolecular
ta: temperatura ambiente
TBAB: brometo de tetrabutil amônio
TBAF: fluoreto de tetrabutil amônio
TBDPS: *tert*-butildimetilsilila
TBDPSCl: cloreto de *tert*-butildifenilsilano
TBS: *tert*-butildimetilsilano
TBSCl: cloreto de *tert*-butildimetilsilano
TEOC: 2-(trimetilsilil)-etoxicarbonila
TFA: ácido trifluoroacético
THF: tetraidrofurano
TIPSTf: triflato de triisopropilsilano
TMS: trimetilsilano ou tetrametilsilano
TMSCl: cloreto de trimetilsilano
Ts: *p*-toluenosulfonila
u: unidade de massa atômica δ: deslocamento químico em ppm

Índice

1. Introdução.....	01
1.1. Aspectos gerais e biossíntese de alcalóides.....	01
1.2. Isolamento e estrutura do alcalóide 275A	04
1.3. Atividade biológica de alcalóides e núcleo peridroazepínico.....	10
2. Objetivos.....	16
3. Resultados e Discussão.....	17
PARTE 1: Testes que culminaram na análise retrossintética proposta.....	17
PARTE 2: Síntese do Fragmento F e álcool derivado.....	26
3.1. Síntese do núcleo peridroazepínico – Fragmento F (81)	27
a) Esterificação da (<i>S</i>)-prolina (57).....	27
b) Reação de amidação do (<i>S</i>)-prolinato de metila (58).....	31
c) Oxidação eletroquímica da amida 82	36
d) Síntese do Fragmento G (80)	42
e) Metátese de olefinas do dialceno 80	50
f) Síntese do Fragmento F (81)	61
g) Resumo esquemático da síntese do Fragmento F	66
3.2. Síntese do álcool 98	67
a) Síntese do álcool 97	67
PARTE 3: Estudos de acoplamento da cadeia carbônica lateral a substratos modelos.....	71

3.3. Síntese dos substratos modelos para estudos de acoplamento.....	71
a) Proteção do (<i>S</i>)-prolinato de metila (58).....	71
b) Síntese dos álcoois modelos 60 e 100	73
c) Síntese dos tosilatos 101 e 102	76
d) Síntese do haleto 105	78
3.4. Síntese da cadeia carbônica lateral para estudos de acoplamento.....	81
3.5. Estudos de acoplamento.....	83
a) Testes de acoplamento tipo S _N 2 <i>via</i> cupratos.....	83
b) Testes de acoplamentos através de substituição <i>via</i> acetiletos.....	89
c) Substituição nucleofílica do tosilato 102 por cianeto.....	93
4. Conclusões.....	97
4.1. PARTE 1 dos Resultados e Discussão.....	97
4.2. PARTE 2 dos Resultados e Discussão.....	97
4.3. PARTE 3 dos Resultados e Discussão.....	98
5. Parte Experimental.....	100
5.1. Instrumentação.....	100
5.2. Procedimentos experimentais.....	102
5.2.1. (<i>S</i>)-5-Oxoprolinato de etila (52).....	102
5.2.2. (<i>S</i>)-5-(hidroximetil)-pirrolidin-2-ona (53).....	103
5.2.3. (<i>S</i>)-5-(difeníl- <i>terc</i> -butilsililoximetil) pirrolidin-2-ona (54).....	104
5.2.4. (<i>S</i>)- <i>N</i> -carboeto- <i>terc</i> -butoxi-2-oxo-5-(difeníl- <i>terc</i> -	

butilsililoximetil) pirrolidina (55).....	105
5.2.5. (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)- e (2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)- <i>N</i> -carbo- <i>terc</i> -butoxi-2-hidroxi-5-(difenil- <i>terc</i> -butilsili- loximetil) pirrolidina (56).....	106
5.2.6. (<i>S</i>)-2-Prolinato de metila (58).....	107
5.2.7. (<i>S</i>)- <i>N</i> -carbo- <i>terc</i> -butoxi-2-prolinato de metila (59).....	107
5.2.8. 2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de <i>terc</i> -butila (60).....	108
5.2.9. (<i>S</i>)- <i>N</i> -carbo- <i>terc</i> -butoxi-5-(triiisopropilsililoximetil)pirrolidina (61).....	109
5.2.10. (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>) e (2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2-Metoxi- <i>N</i> -carboeto- <i>terc</i> -butoxi-5-prolinato de metila (62).....	110
5.2.11. 4-(2-metil-1,3-dicarboxilan-2-il)butan-2-ona (65).....	111
5.2.12. trimetil(4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)but-1-en-2-iloxi)silano (66).....	112
5.2.13. (<i>S</i>)-1-(4-oxopentanoil)pirrolidina-2-carboxilato de metila (68).....	113
5.2.14. (2 <i>S</i>)-5-metoxi-1-(4-oxopentanoil)pirrolidina-2-carboxilato de metila (69).....	115
5.2.15. Pirrolidina-1-carboxilato de etila (71).....	116
5.2.16. Metoxipirrolidina-1-carboxilato de etila (72).....	116
5.2.17. (2 <i>R</i>) e (2 <i>S</i>)-(But-3-en-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de etila (75)..	117
5.2.18. (2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-5-vinilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1- <i>terc</i> -butila-2-metila (78).....	119
5.2.19. (2 <i>S</i>)-1-pent-4-enoilpirrolidina-2-carboxilato de metila (82).....	121

5.2.20. (2 <i>S</i>)-5-metoxi-1-pent-4-enoilpirrolidina-2-carboxilato de metila (79).....	122
5.2.21. (2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-1-pent-4-enoil-5-vinilpirrolidina-2-carboxilato de metila (80).....	123
5.2.22. (3 <i>S</i> ,9 <i>aS</i>)-5-oxo-2,3,5,6,7,9 <i>a</i> -hexaidro-1 <i>H</i> -pirrolo[1,2- <i>a</i>]azepino- 3-carboxilato de metila (93).....	125
5.2.23. (3 <i>S</i> ,9 <i>aR</i>)-5-oxooctaidro-1 <i>H</i> -pirrolo[1,2- <i>a</i>]azepino-3-carboxilato de metila (81).....	126
5.2.24. (<i>S</i>)-1-(2-hidroximetil-5-vinil-1-azolanyl)-4-pent-1-ona (97).....	127
5.2.25. (3 <i>S</i> ,9 <i>aS</i> , <i>Z</i>)-3-(hidroximetil)-2,3,6,7-tetraidro-1 <i>H</i> -pirrolo[1,2- <i>a</i>]azepin-5(9 <i>aH</i>) -ona (98).....	128
5.2.26. (1-hexa-5-enoilpirrolidin-2-il)metanol (100).....	129
5.2.27. (<i>S</i>)-2-(tolueno-4-sulfoniloximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butila (101).....	130
5.2.28. (<i>S</i>)-1-[2-(4-metilfenoximetil)-1-azolanyl]-4-penten-1-ona (102)...	131
5.2.29. (2 <i>S</i>)-2-(bromometil)pirrolidina-1-carboxilato de <i>terc</i> -butila (105).....	132
5.2.30. 1,6-hexanodiol (107).....	132
5.2.31. 6-{[<i>terc</i> -butil(dimetil)- λ -silil]oxi}hexan-1-ol (108).....	134
5.2.32. 1-bromo-6-{[<i>terc</i> -butil(dimetil)- λ^4 -silil]oxi}hexano (109).....	135
5.2.33. 6-(benziloxi)hexan-1-ol (110).....	136
5.2.34. {[6-bromoexil]oxi}metil}benzeno (111).....	137

5.2.35. Metanosulfonato de 6- {[<i>terc</i> -butil(dimetil)- λ^4 -silil]oxi} hexila (114)	138
5.2.36. Cuprato 118 e teste de S _N 2.....	139
5.2.37. (<i>S</i>)- cianeto de 1-(4-pentenoil)-2-azolanilmetila (122).....	140
6. Espectros Seleccionados.....	141
7. Referências Bibliográficas.....	183

1. Introdução.

1.1. Aspectos gerais e biossíntese de alcalóides.

A definição de alcalóides é ainda motivo de discussão na literatura em função da enorme variedade de compostos que ela abrange. Já em 1818, Meisner definiu o termo alcalóide como sendo um composto similar a um álcali (do grego aparência) referindo-se a sua propriedade básica. Em 1896, Meyer definiu alcalóide como sendo compostos isolados de plantas com notável atividade fisiológica e que continham em sua estrutura átomos de carbono, nitrogênio, hidrogênio e, na maioria das vezes, oxigênio.

Embora Trier, em 1931, tenha defendido a idéia de que os termos coletivos (como alcalóides) deveriam ser abolidos, o termo alcalóide continuou sendo considerado na década de 80 como representativo de compostos contendo nitrogênio, geralmente heterocíclico,¹ proveniente de plantas e animais.²

Hoje, os alcalóides são definidos, de maneira geral, como metabólitos secundários provenientes de aminoácidos contendo pelo menos um nitrogênio básico em um anel heterocíclico. Muitos deles com atividade farmacológica destacada sendo empregados há mais de 4000 anos na medicina popular sob a forma de poções, chás, ervas medicinais e venenos.³ Sem dúvida, a maioria deles são encontrados em plantas. Aproximadamente 20% das espécies vegetais possuem

¹ McKillop, A.; *An Introduction to the Chemistry of Alkaloids*, Butterworth, London, **1970**.

² Hesse, M.; *Alkaloid Chemistry*, Wiley-Interscience, John Wiley & Sons, NY, **1978**.

³ [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. and Harborne, J. B., *Natural Products. Their Chemistry and Biological Significance*, Addison Wesley Longman, Ld. Harlow, Essex, **1994**.

alcalóides, sendo que, dos cerca de 12000 descritos, a maioria atua como protetor das mesmas.⁴

Os alcalóides podem ser subdivididos em três classes: alcalóides *verdadeiros* (origem biossintética de aminoácidos contendo um nitrogênio heterocíclico, geralmente básico, de baixo peso molecular) como a homopumiliotoxina **223G** (**1**) e indolizidina **223AB** (**2**), *protoalcalóides* (aminas simples com origem biossintética de aminoácidos cujo nitrogênio não está, necessariamente, no anel heterocíclico) como a mescalina (**3**) e a triptamina (**4**) e *pseudoalcalóides* (não derivam de aminoácidos, são geralmente básicos) que podem ser divididos em: esteroidais (**5**) e purínicos (**6**) (**Figura 1.1**).

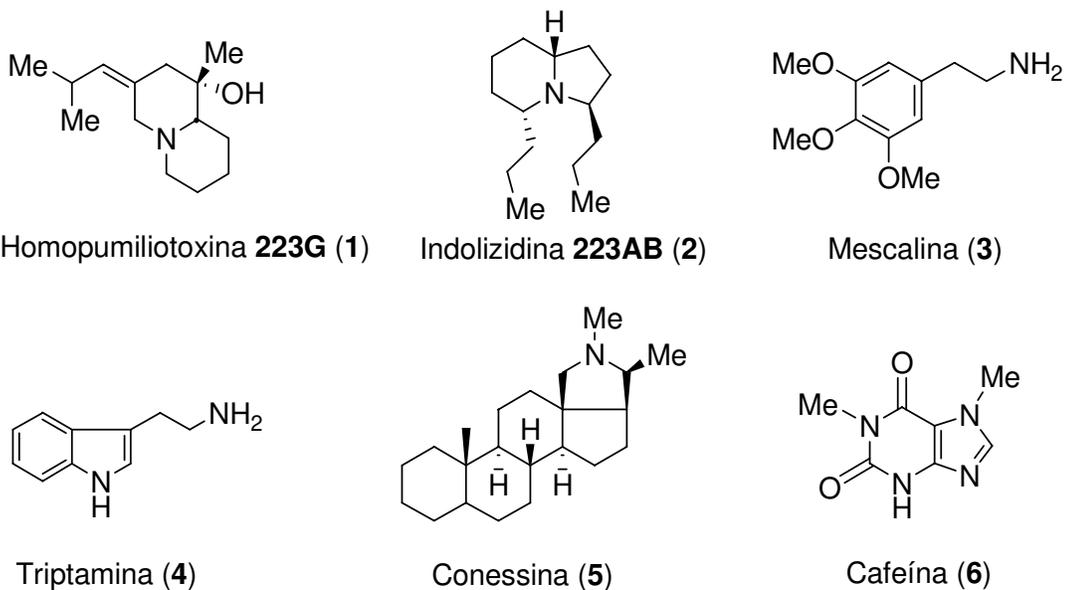
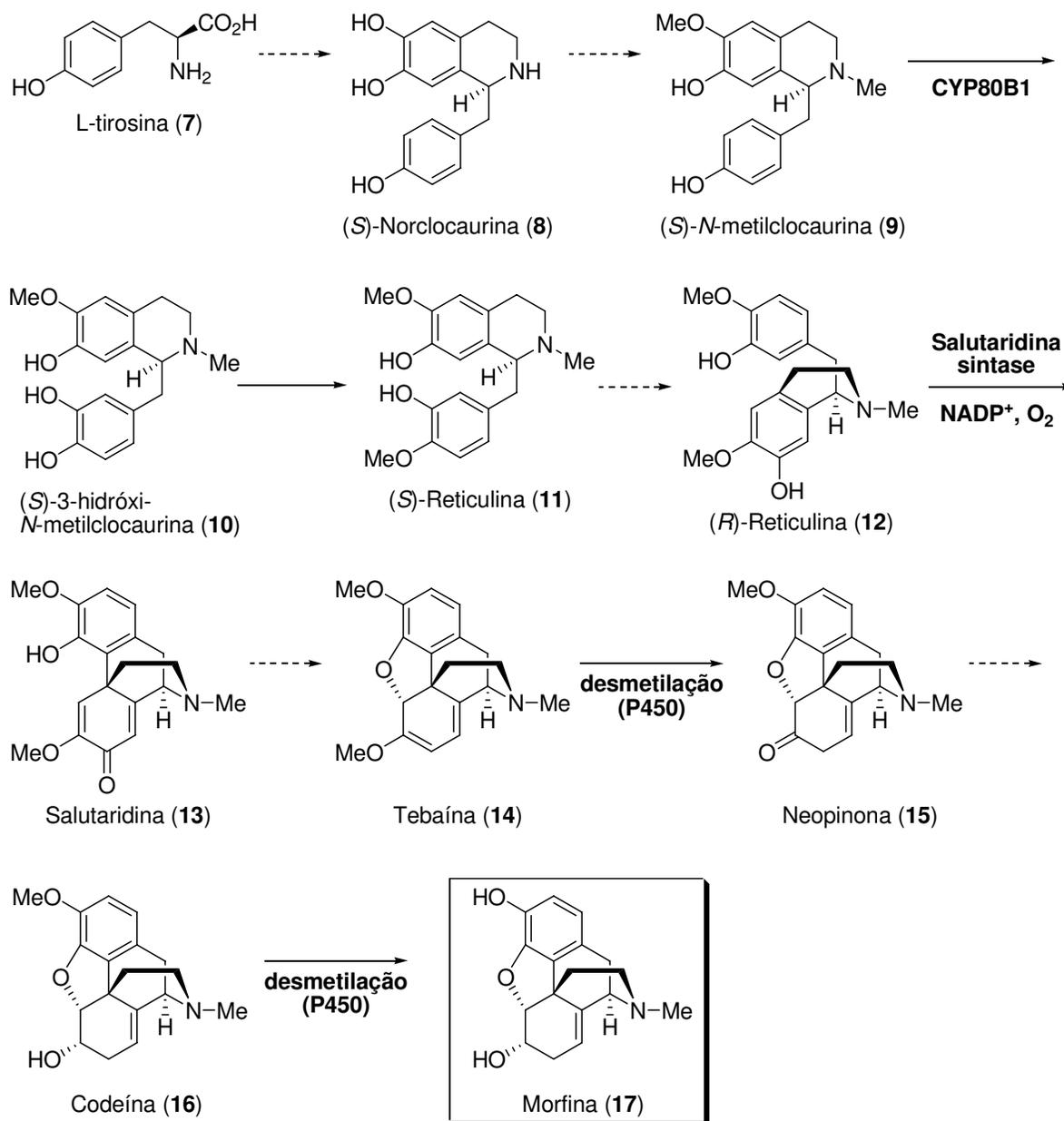


Figura 1.1: Exemplos representativos de alcalóides verdadeiros (**1** e **2**), protoalcalóides (**3** e **4**) e pseudoalcalóides (**5** e **6**).

A rota biossintética de alcalóides envolve, em geral, várias e complicadas etapas enzimáticas. A síntese da morfina – um alcalóide *verdadeiro* conhecido e utilizado até hoje na medicina por sua atividade analgésica – a partir da L-tirosina

⁴ Facchini P. J. *Annu. Rev. Plant. Physiol. Plant. Mol. Biol.* **2001**, 52, 29.

na planta *P. somniferum* é um bom exemplo desse processo enzimático (cujas enzimas oxidativas desenvolvem papel fundamental, sendo algumas destacadas no **Esquema 1.1**).⁵



Esquema 1.1: Biossíntese da morfina (17) – um alcalóide *verdadeiro* – a partir da L-tirosina. As setas pontilhadas significam mais de uma etapa enzimática.

⁵ Chou W-M.; Kutchan T. M. *The Plant Journal*, **1998**, *15*, 289.

1.2. Isolamento e estrutura do alcalóide 275A.

Aproximadamente 500 alcalóides com atividade biológica, provenientes de pele de anfíbios (de 20 classes estruturais), foram identificados sendo 200 deles isolados de pequenas rãs venenosas neotropicais da família Dendrobatidae,⁶ freqüentemente divididas em cinco gêneros:⁷ *Colostethus*, *Dendrobates*, *Epipedobates*, *Miyobates* e *Phyllobates*. As principais espécies da família das rãs *Dendrobates* são: *D. pumilio*, *D. Speciosus*,⁴ *D. histrionicus*⁸ e *D. lehmanni*⁹ apresentando como habitat natural a América Central⁴ e Colômbia.⁵ Até 1987 haviam sido identificadas mais de 40 espécies de rãs desta família,¹⁰ algumas delas podem ser vistas na **Figura 1.2**.

É válido ressaltar que em nosso laboratório, já efetuamos a síntese de alcalóides quinolizidínicos como a (±)-homopumiliotoxina **223G (1)**¹¹ e indolizidínicos como a (-)-indolizidina **223AB (2)**,¹² isolados de rãs da família Dendrobatidae,¹³ além de alcalóides quinolizidínicos (±)-mirtina e (±)-lasubina¹⁴ isolados de outras fontes.

⁶ Daly, J. W.; Spande, T. F.; Whittaker, N.; Highet, R. J.; Feigl, D.; Tokuyama, T.; Nishimori, N.; Myers, C. W. *J. Nat. Prod.* **1986**, *49*, 265.

⁷ Daly, J. W.; Edwards, M. W. *J. Nat. Prod.* **1988**, *51*, 1188.

⁸ Daly, J. W.; Edwards, M. W.; Karle, I. L.; Nishimori, N.; Tokuyama, T. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3453.

⁹ Garrafo, H. M.; Jain, P.; Spande, T. F.; Daly, J. W.; Jones, T. H.; Smith, L. J.; Zottig, V. E. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 421.

¹⁰ Daly, J. W. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 162.

¹¹ Pilli, R. A.; Santos, L. S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6999.

¹² Pilli, R. A.; Dias, L. C.; Maldaner, A. O. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 717.

¹³ Pilli, R. A.; Maldaner, A. O. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7843.

¹⁴ Pilli, R. A.; Dias, L. C.; Maldaner, A. O. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2729.



Rã colombiana: *Phyllobates terribilis*
(Dendrobatidae)



Rã peruana: *Epipedobates trivittatus*
(Dendrobatidae)



Rã peruana: *Dendrobates tinctorius*
(Dendrobatidae)

Figura 1.2. Exemplos de rãs da família Dendrobatidae.

É dessa família de rãs que provém o alcalóide **275A (18)** proposto para nosso estudo de síntese. Sua estrutura possui um núcleo 1-azabicyclo[5.3.0]decano (também conhecido como pirrolo[1,2-*a*]azepínico,¹⁵ peridroazaazulênico e peridroazepínico)¹⁶ que ainda não havia sido detectado nas espécies de rãs citadas anteriormente (**Figura 1.3**).

¹⁵ Sakata, K.; Chang, C. F.; Sakurai, A.; Tamura, S.; Murakoshi, S. Aoki, K. *Agric. Biol. Chem.* **1978**, *42*, 457.

¹⁶ [a] Lin, W. H.; Ye, Y.; Xu, R. S. *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 571. [b] Ye, Y.; Xu, R. S.; Qin, G. W. *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 665.

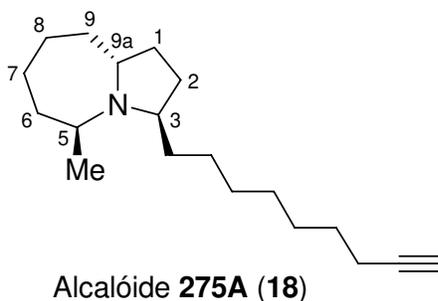


Figura 1.3. Alcalóide **275A** (**18**) proposto para estudo sintético.

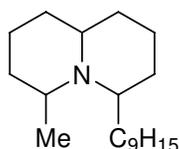
Devido ao grande número de alcalóides desta classe isolados na natureza eles são identificados pela sua massa molar com o intuito de simplificar suas nomenclaturas. Porém, se houver mais de um alcalóide com a mesma massa molar, acrescentam-se letras em ordem alfabética para indicar qual foi descoberto primeiro.

O alcalóide alvo nesse estudo foi isolado por Daly e colaboradores da pele de pequenas rãs venenosas vermelhas com listras pretas (como a representada na **Figura 1.2**) da espécie *Dendrobates lehmanni* que vivem em florestas montanhosas próximo de Cali, Colômbia.^{6,7,8}

É interessante salientar que muitos dos alcalóides isolados da pele destes anfíbios não são sintetizados em seus organismos. No caso do alcalóide **275A**, por exemplo, o composto é proveniente de formigas constituintes de sua alimentação. Esse fato explica porque somente as rãs da espécie *Dendrobates lehmanni* daquela região apresentavam tal alcalóide, uma vez que essas formigas também são características da citada localidade.

A primeira estrutura proposta por Daly (**Figura 1.4**) se baseou em análise de espectros de massas e de infravermelho.

Para confirmarem sua proposição, os mesmos sintetizaram os quatros pares de diastereoisômeros possíveis para a molécula e perceberam que os dados dos espectros de massas e infravermelho eram coerentes. Contudo, o tempo de retenção em cromatografia gasosa era bem diferente do produto natural (experimentos posteriores de massa/massa e de RMN de ^1H também mostraram diferenças apreciáveis).



Primeira proposta para
o alcalóide **275A**

Figura 1.4: Primeira estrutura proposta por Daly para o alcalóide **275A** (**18**).

Posteriores estudos levaram os autores a propor a estrutura **18** para o alcalóide **275A** que foi confirmada através da comparação de dados de CG-EM, IV e RMN de ^1H do análogo hidrogenado do produto natural com os dados espectroscópicos dos oito estereoisômeros (\pm) **19** a (\pm) **22**, sintetizados de forma não-estereosseletiva (**Figura 1.5**). Como o par de enantiômeros (\pm) **21** apresentou dados espectroscópicos e cromatográficos idênticos ao derivado hidrogenado do produto natural, foi estabelecida, dessa forma, sua configuração relativa. No entanto, a configuração absoluta do produto natural permanece desconhecida.

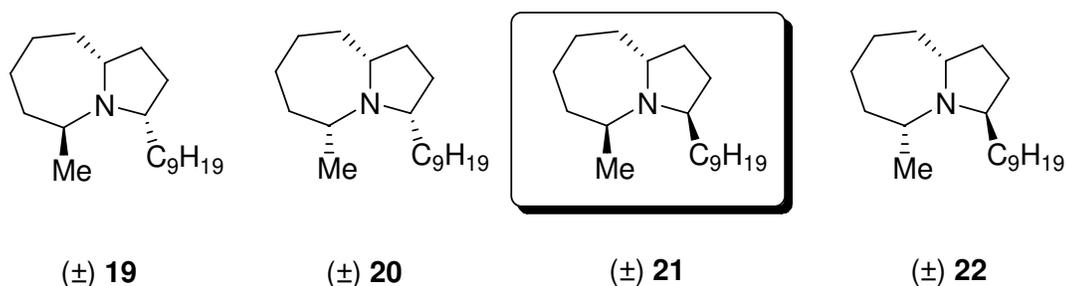
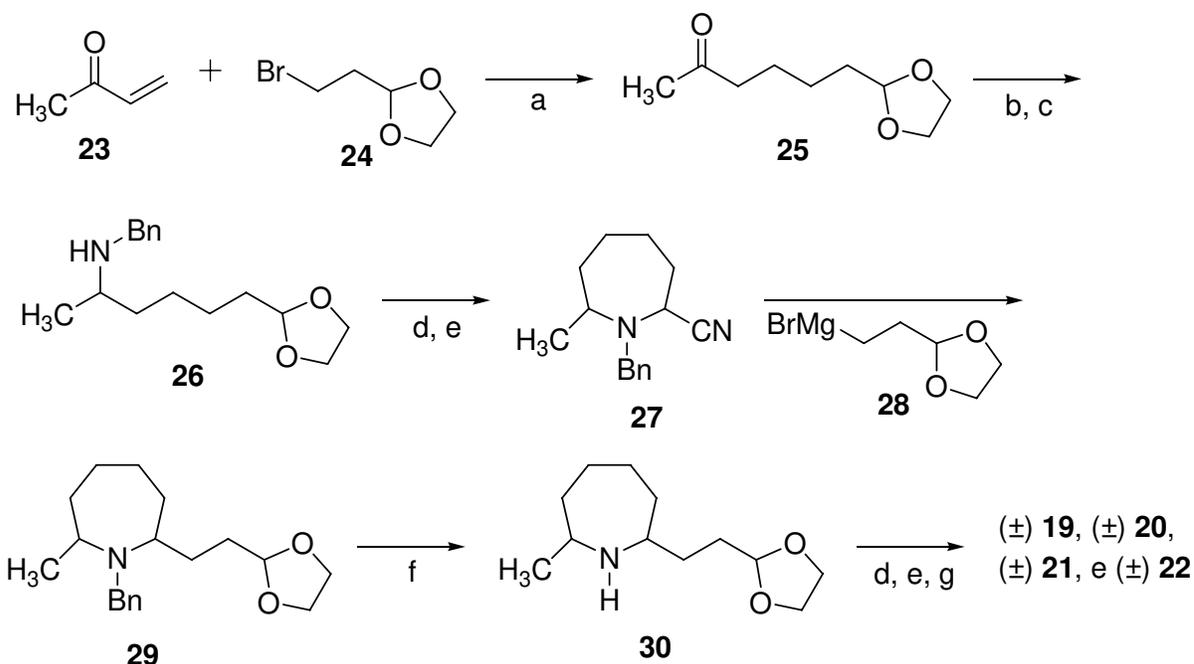


Figura 1.5: Estereoisômeros (±) **19** a (±) **22** do derivado hydrogenado do alcalóide **275A**. Dados de (±) **21** conferem com o derivado hydrogenado do alcalóide **275A**.

No **Esquema 1.2** pode ser visto, de forma resumida, uma das duas formas pela qual os autores sintetizaram os oito diastereoisômeros. Nela, Daly e colaboradores partiram da metilvinilcetona (**23**) e promoveram uma adição de Michael mediado por Ni(0) com o brometo **24** gerando a cetona **25**. Essa cetona foi transformada na benzilamina **26** que, após tratamento ácido e reação com KCN, originou o precursor do imínio **27**. Esse, por sua vez, reagiu com o reagente de Grignard **28** resultando na amina cíclica benzilada **29** que foi desprotegida por hidrogenólise fornecendo **30**. Finalmente, o término da síntese se deu com o tratamento ácido de **30** com posterior interceptação do íon imínio intermediário pelo reagente de Grignard **31**.



Condições resumidas: [a] Ni(0), Py; [b] Ti(OPr)₄/BnNH₂; [c] NaCNBH₃; [d] H⁺; [e] KCN; [f] NH₄CO₂H/Pd/C; [g] BrMgⁿC₉H₁₉ (**31**).

Esquema 1.2: Síntese dos oito diastereoisômeros da forma hidrogenada do alcalóide **275A** (**18**).

Recentemente, Daly¹⁷ e colaboradores realizaram um resumo de seus trabalhos envolvendo isolamento de produtos naturais (mais de 500 compostos de 20 classes estruturais diferentes durante 40 anos de trabalho no National Institutes of Health) sendo a estrutura proposta do alcalóide **275A** reafirmada nesta oportunidade.

¹⁷ Daly, J. W. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 445.

1.3. Atividade biológica de alcalóides e núcleo peridroazepínico.

Historicamente, os alcalóides isolados da pele de anfíbios possuem atividades farmacológicas interessantes (**Figura 1.6**), como: vasoativos, analgésicos, antibióticos (caso da caerulina, sauvagina, dermorfina, etc),¹⁸ cardioativas (caso das tetrodotoxinas, fadienólídeos, etc),¹⁹ bloqueadores não competitivos de canais nicotínicos (exemplo da histrionicotoxina),²⁰ entre outros.

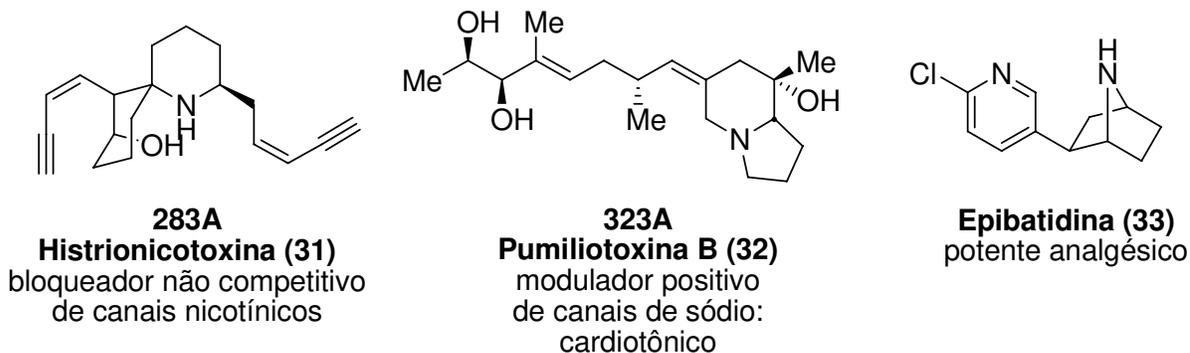


Figura 1.6: Exemplos de moléculas bioativas extraídas da pele de anfíbios.

Muitas outras estruturas bicíclicas com atividade biológica destacada já foram isoladas da pele destas rãs como, por exemplo, os alcalóides izidínicos (**Figura 1.7**).

¹⁸ Berkowitz, B. A.; Bevins, C. L.; Zasloff, M. A. *Biochem. Pharmacol.* **1990**, *39*, 625.

¹⁹ Kim, Y. W.; Brown, G. H.; Mosher, H. S.; Fuhrman, F. A. *Science*, **1975**, *189*, 151.

²⁰ Aronstam, R. S.; Eldefrawi, A.T.; Pessah, I. N.; Daly, J. W.; Albuquerque, E. X.; Eldefrawi, M. E. *J. Biol. Chem.* **1981**, *256*, 2843.

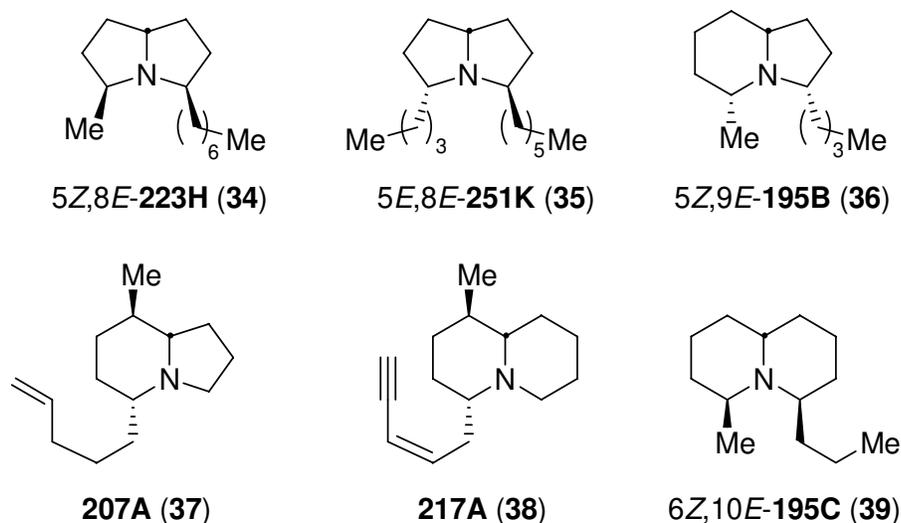


Figura 1.7: Estruturas de alcalóides izidínicos bicíclicos representativos: pirrolizidinas 3,5-dissubstituídas **223H** (**34**) e **251K** (**35**); indolizidina 3,5-dissubstituídas **195B** (**36**); indolizidina 5,8-dissubstituídas **207A** (**37**); quinolizidinas 1,4-dissubstituídas **217A** (**38**) e 4,6-dissubstituídas **195C** (**39**).

Outra constatação importante acerca do alcalóide **275A** (**18**) é que sua unidade estrutural bicíclica (sistema 1-azabicyclo[5.3.0]decano) também se encontra presente nos alcalóides da classe *Stemona* que foram classificados em cinco grupos (todos contendo esta unidade estrutural bicíclica):²¹ Estenina **I**, Estemoamida **II**, Tuberoestemospironina **III**, Estemonamina **IV**, Tuberoestemoamida **V** (**Figura 1.8**).

²¹ [a] Pilli, R. A.; de Oliveira, M. D. C. F. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 117. [b] Rosso, G. B. Orientador: Pilli, R. A. Tese de Doutorado: *Estudos Visando à Elucidação Estrutural do Alcalóide Parviestemoamida: Síntese (+/-)-10-Epi-Parviestemoamida*, **2005**, Unicamp, Campinas, SP.

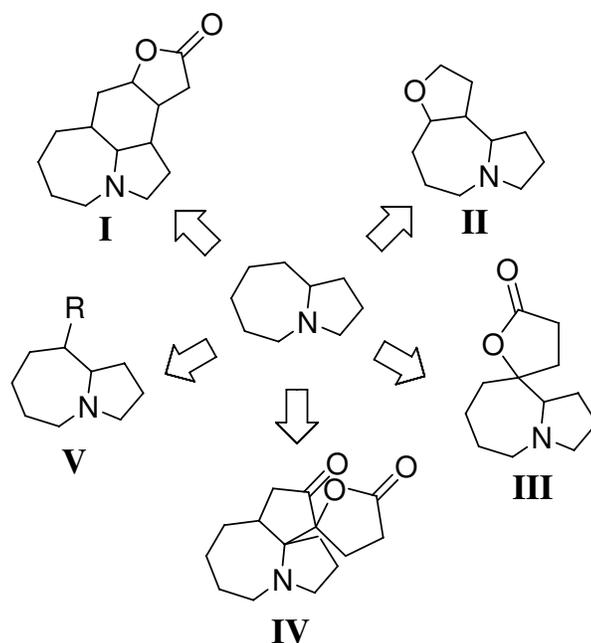


Figura 1.8: Esqueleto estrutural dos cinco grupos dos alcalóides da classe *Stemona*.

Os alcalóides da classe *Stemona*, em sua maioria, também apresentam importantes atividades biológicas sendo utilizados na medicina popular asiática no tratamento de bronquite, tuberculose, doença parasitária de intestino e também como inseticidas, regulador de apetite. Ainda apresentam atividades neuromusculares, entre outras.²²

Em recente revisão da literatura encontramos outras aplicações do referido anel fundido de 5 e 7 membros. Young e colaboradores publicaram em 2003 a

²² [a] Williams, D. R.; Brown, D. L.; Benbow, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1923. [b] Williams, D. R.; Shamim, K.; Reddy, J. P.; Amato, G. S.; Shaw, S. M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3361. [c] Sibi, M. P.; Subramanian, T. *Synlett* **2004**, *7*, 1211.

síntese de um peptídeo cíclico **40** que possui atividade nas proteínas adesivas das células²³ (**Figura 1.9**).

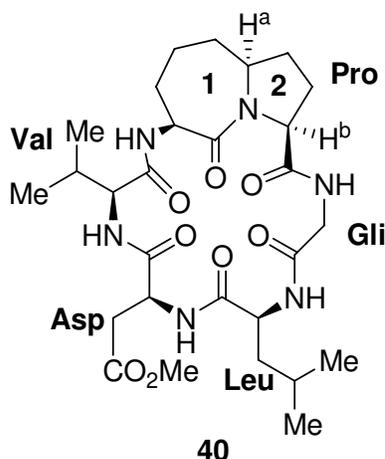
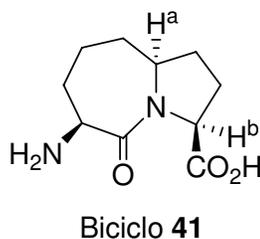


Figura 1.9: Peptídeo cíclico **40** sintetizado por Young e colaboradores.

Nesta estrutura destacamos o sistema bicíclico (anéis 1 e 2) que apresenta a relação *cis* entre os hidrogênios *a* e *b*. É importante ressaltar, ainda, que o núcleo peridroazepínico α aminado **41** (**Figura 1.10**), por si mesmo, possui atividade biológica como imitador do peptídeo inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA), além de outras atividades.

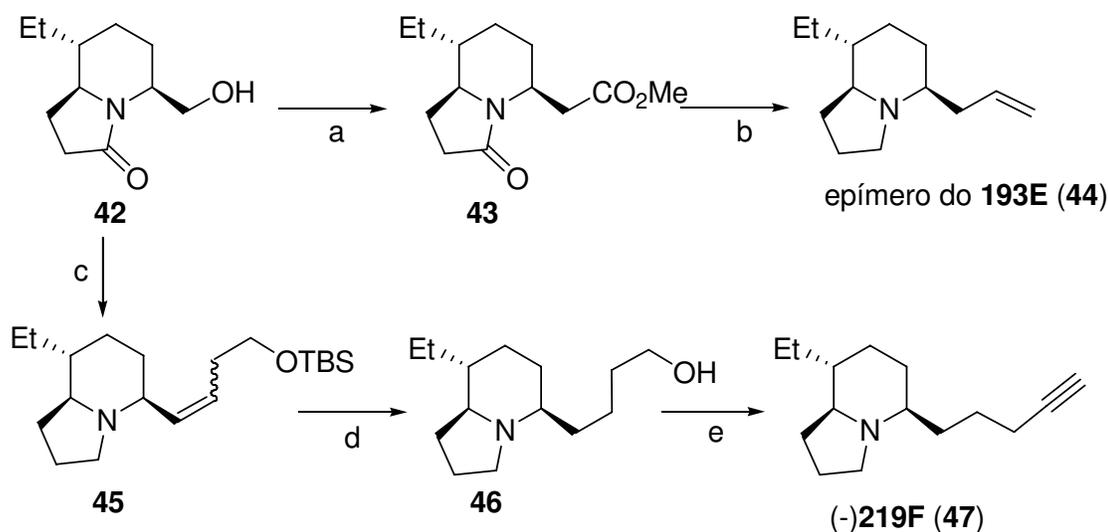


Biciclo **41**

Figura 1.10: Sistema bicíclico **41** com atividade biológica destacada.

²³ [a] Davies, D. E.; Doyle, P. M.; Farrant, R. D.; Hill, R. D.; Hitchcock, P. B.; Sanderson, P. N.; Young, D. W. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8887. [b] Davies, D. E.; Doyle, P. M.; Hill, R. D.; Young, D. W. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 301.

Recentemente, Daly e colaboradores sintetizaram vários alcalóides extraídos da pele de rãs venenosas. Apesar de todos esses alcalóides possuírem um núcleo heterocíclico de 5 e 6 membros, as estratégias sintéticas nos chamaram atenção (**Esquema 1.3**).²⁴



Condições: [a] 1) Oxidação de Swern; 2) NaClO₂, NaH₂PO₄, ^tBuOH/H₂O, 0°C a ta; 3) ClCO₂Et, Et₃N, THF, 0°C; 4) CH₂N₂, Et₂O, ta; 5) PhCO₂Ag, Et₃N, MeOH, ta, 81%. [b] 1) LiAlH₄, THF, refluxo; 2) Oxidação de Swern; 3) MePPh₃I, ⁿBuLi, THF, 0°C a ta, 63%. [c] 1) LiAlH₄, THF, refluxo; 2) Oxidação de Swern; 3) TBSO(CH₃)₃PPhBr, ⁿBuLi, 0°C a ta, (72%). [d] 1) 10% Pd/C, H₂, EtOAc, 1 atm; 2) TBAF, THF, ta, 81%. [e] 1) Oxidação de Swern; 2) (MeO)₂P(O)CHN₂, ^tBuOK, THF, - 78°C a ta, 64%.

Esquema 1.3: Estratégias sintéticas utilizadas por Daly e colaboradores na síntese de alcalóides indolizidínicos.

²⁴ Toyooka, N.; Dejun, Z.; Nemeto, H.; Garrafo, H. M.; Spande, T. F.; Daly, J. W. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 581.

Podemos observar nestas sínteses que o grupo de Daly optou pela reação de Wittig para acoplamento da cadeia carbônica lateral em ambos os casos. Em outros alcalóides semelhantes – como o (-)**209B** – a mesma metodologia foi utilizada por Daly para acoplar a cadeia carbônica lateral.²⁵

Nesse contexto, em função de sua fascinante atividade biológica, a química de alcalóides continua atraindo a atenção de especialistas, visando ao desenvolvimento de rotas sintéticas que garantam fácil acesso àqueles cuja atividade farmacológica já foi comprovada e também como alternativas para novas metodologias.²⁶

Em uma análise superficial, são promissoras as chances de o nosso alcalóide alvo possuir uma bioatividade interessante. Contudo, para que este estudo de atividade seja feito é preciso que se desenvolva uma rota sintética eficiente para o mesmo, uma vez que as quantidades isoladas da fonte natural são muito pequenas.

Portanto, estabelecida uma rota sintética para o alcalóide **275A (18)**, ela não só poderá viabilizar um estudo de atividade biológica, como sua metodologia poderá ser também estendida para a síntese de alcalóides *Stemona*. Possibilidades que realçam a importância de um trabalho de síntese total assimétrica.

²⁵ Toyooka, N.; Dejun, Z.; Nemeto, H.; Garrafo, H. M.; Spande, T. F.; Daly, J. W. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 577.

²⁶ [a] Holmes, A. B.; Smith, A. L.; Williams, S. F.; Hughes, L. R.; Lidert, Z.; Swithenbank, C. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1393; [b] Polniaszek, R. P.; Belmont, S. E. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4868; [c] Kim, G.; Jung, S. D.; Kim, W. *J. Organic Lett.* **2001**, *3*, 2985; [d] Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 520. [e] Martin, S. F.; Bur, S. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8905.

2. Objetivos.

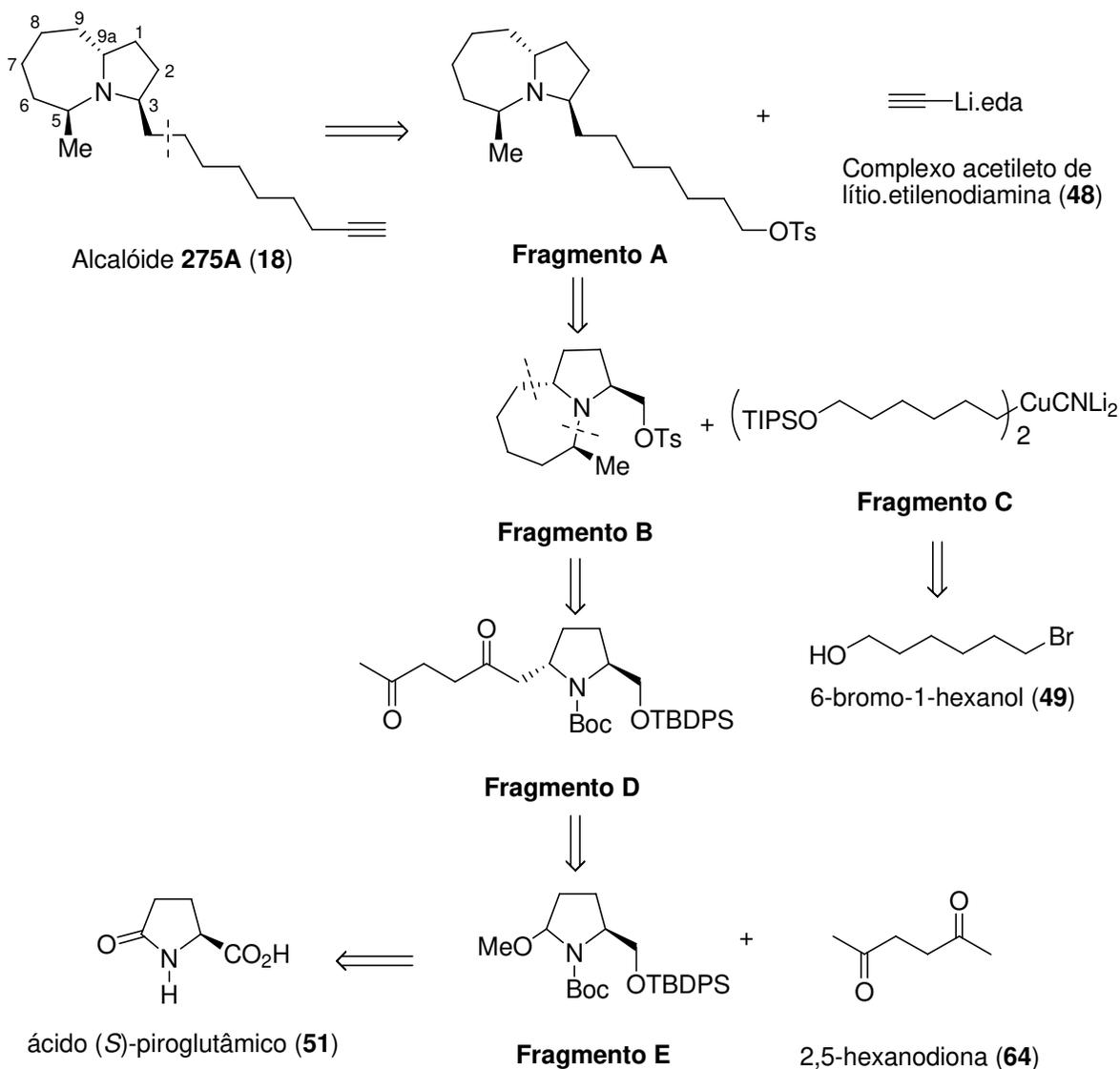
- ✓ Síntese total estereosseletiva do alcalóide **275A (18)** empregando-se a metodologia de α -amidoalquilação utilizada em nosso laboratório.

- ✓ Comprovação da estereoquímica do referido alcalóide através de estudos de RMN de ^1H e de cromatografia consequentemente.

3. Resultados e Discussão.

PARTE 1: Testes que culminaram na análise retrossintética proposta.

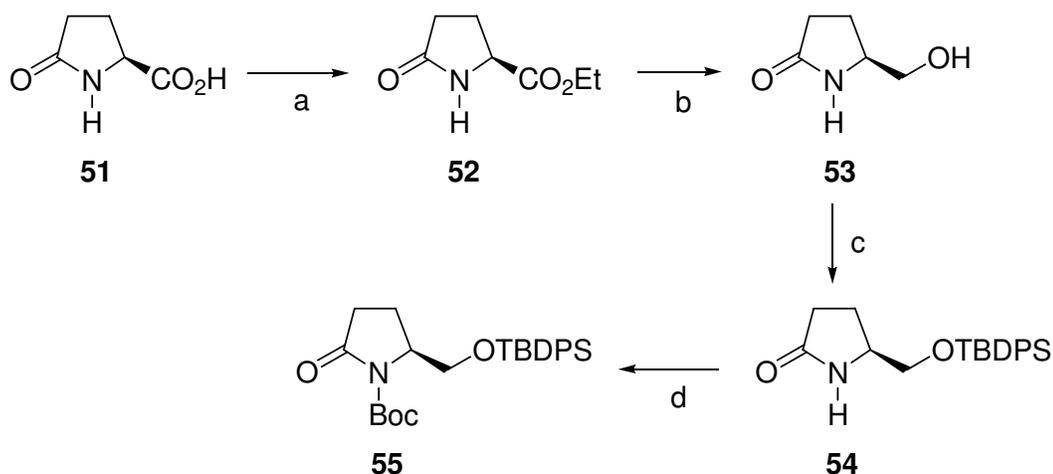
Nosso objetivo nesta primeira parte é mostrar o início do trabalho e fundamentar nossa última análise retrossintética proposta para a síntese do alcalóide **275A (18)**. A primeira pode ser vista no **Esquema 3.1**.



Esquema 3.1: Análise retrossintética inicial do alcalóide **275A (18)**.

Assim, em nossa primeira análise retrossintética estava previsto o uso do ácido piroglutâmico (**51**) como reagente inicial. A construção do sistema bicíclico viria da reação do imínio, provindo desse ácido, com um silil enol éter cinético. Posteriormente, retirariamos o grupo protetor Boc do nitrogênio em meio ácido. Nessas condições ácidas esperaríamos a ciclização da aminocetona formando, finalmente, após tratamento redutivo o núcleo peridroazepínico. Por fim, após devida manipulação de grupos funcionais acoplaríamos a cadeia carbônica lateral finalizando a síntese.

Dessa forma, sintetizamos o álcool **53**, o éter de silício **54** e o carbamato **55** de acordo com o **Esquema 3.2**.



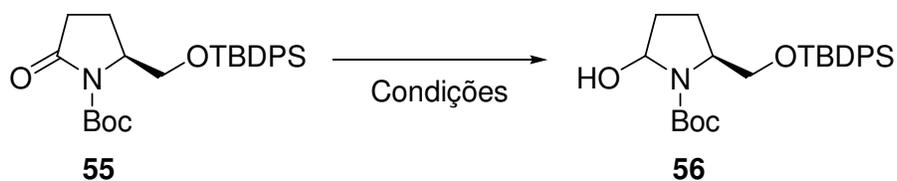
Condições: [a] SOCl_2 , EtOH, -15°C a ta, 5 h, 86%; [b] NaBH_4 , EtOH, 0°C a ta, 24 h, 74%; [c] TBDPSCl, imidazol, CH_3CN , ta, 16 h, 93%; [d] Boc_2O , LDA, THF, -78°C a 0°C , 4 h, 60%.

Esquema 3.2: Síntese do carbamato **55**.

Destas etapas ressaltamos o mecanismo de redução do éster etílico. Nele, o primeiro equivalente do boroidreto reage com o hidrogênio relativamente ácido da amida. Essa acidez se deve à ressonância do par de elétrons do nitrogênio com a carbonila atribuindo-lhe um caráter sp^2 e, conseqüentemente, aumentando sua eletronegatividade. Assim, forma-se um complexo onde o nitrogênio está ligado ao boro antes da transferência do hidreto para a carbonila.

Na etapa de proteção do álcool vale ressaltarmos o uso do imidazol, um heterociclo relativamente nucleofílico usado para promover a substituição do cloreto e tornar o aduto mais susceptível à reação com a hidroxila. Na proteção da amida com Boc utilizamos LDA para se gerar o ânion da amida, aumentando sua nucleofilicidade.

Uma vez preparada a lactama **55**, passamos a estudar a sua redução com o intuito de prepararmos o precursor do imínio **56**. Nesta etapa do trabalho começaram nossos primeiros problemas. Quando achávamos obter o produto, sua caracterização era complexa e a reação não reprodutiva (**Esquema 3.3**).



Condições: [a] NaBH₄, MeOH, - 42°C a ta, 18 h.²⁷ [b] NaBH₄, MeOH, pH de 3 a 4, 0°C, 5 h.²⁸ [c] DIBAL-H, THF, - 78°C, 30 min, 80%.²⁹ [d] LiEt₃BH, THF, - 78°C, 30 min.³⁰ [e] LiEt₃BH, THF, - 78°C, 5 h, 70%.³¹

Esquema 3.3: Testes de reduções da lactama **55** ao precursor do imínio **56**.

Como dito, esses resultados não nos animaram porque não conseguíamos reproduzi-los em escalas maiores que nos permitissem avançar em nossos estudos. A diferença entre as condições [d] e [e] consiste no seu tratamento. O primeiro visa à obtenção do produto metoxilado e o segundo do produto hidroxilado.

Em função disso começamos a estudar as reações de oxidação eletroquímica, a primeira mudança de estratégia que iríamos utilizar para a construção do sistema bicíclico mais à frente. Para isso, sintetizamos o éter de silício **61** partindo agora da (*S*)-prolina (**57**) *via* as metodologias descritas no **Esquema 3.4**.

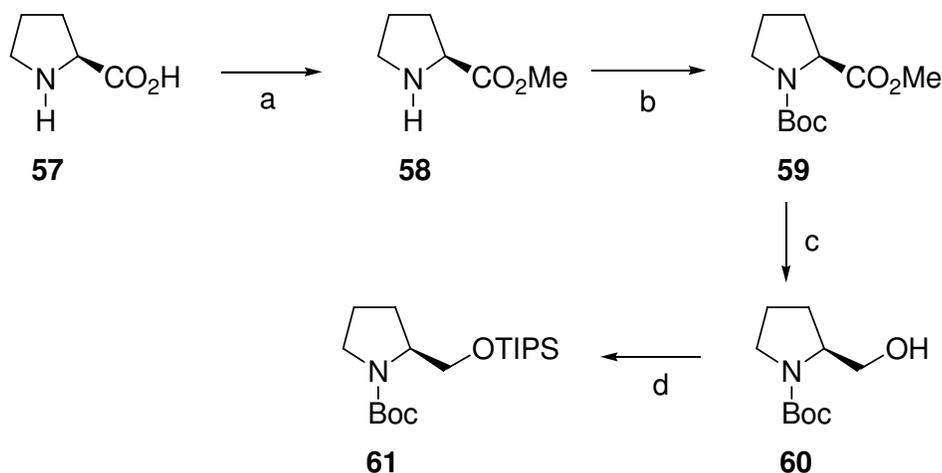
²⁷ [a] Altmann, K-H; *Tetrahedron Lett.* **1993**, 48, 7721. [b] Chamberlin, A. R.; Miller, S. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 8100.

²⁸ Speckamp, W. N.; Hubert, J. C.; Wijnberg, J. B. P. A.; *Tetrahedron* **1975**, 31, 1437.

²⁹ Langois, N.; Rojas, A.; *Tetrahedron* **1993**, 49, 77.

³⁰ Pedregal, C.; Esquerra, J.; Collado, I. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5011.

³¹ Casiraghi, G.; Gaetani, E.; Battistini, L.; Zanardi, F.; Rassa, G.; *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 168.

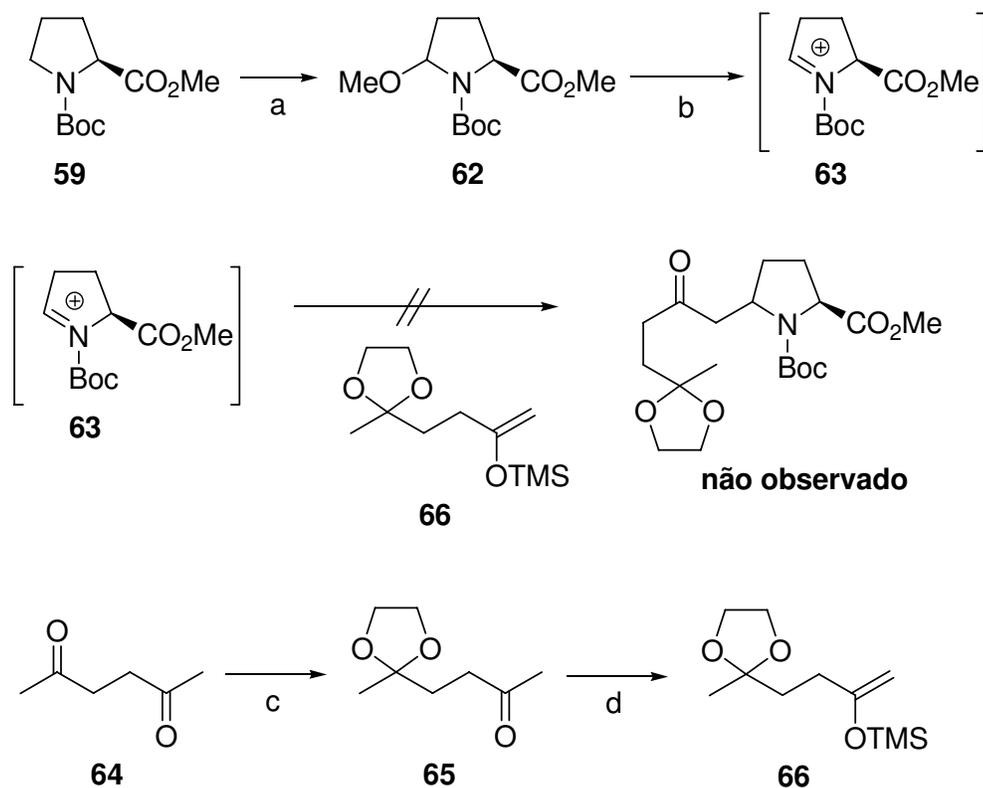


Condições: [a] SOCl₂, MeOH, 0°C, 12 h, 95%; [b] Boc₂O, DMAP (cat.), Et₃N, DCM, ta, 18 h, 90%; [c] LAH, THF, - 78°C, 3 h, 85% (média) ou NaBH₄, EtOH, 65°C, 12 h, 75% (média); [d] TIPSTf, Et₃N, DCM, ta, 1,2 h, 100%.

Esquema 3.4: Síntese do éter de silício **61**.

A partir deste ponto em diante, até o final dos nossos estudos, começamos a trabalhar com a *(S)*-prolina (**57**) como reagente comercial inicial da síntese estereosseletiva proposta para o alcalóide **275A** (**18**). Entretanto, ainda mantínhamos a idéia da adição de silil enóis éteres cinéticos a íons imínios.

Partimos para os estudos de oxidação eletroquímica do éter de silício **61**. Percebemos que o rendimento da reação era muito baixo (aproximadamente 30%). Concomitantemente, estudamos a mesma oxidação no carbamato **59** obtendo bons resultados. Naturalmente decidimos estudar a adição do silil enol éter **66** no íon imínio **63** (Esquema 3.5).



Condições: [a] $-2e^-$, Et₄NOTs, MeOH, ta, 12 h, 80%; [b] BF₃OEt₂, **66**, THF, -78°C a ta, 6 h; [c] HOCH₂CH₂OH, PTSA, benzeno, refluxo, 6 h, 40%; [d] LDA, TMSCl, THF, -78°C , 4 h.

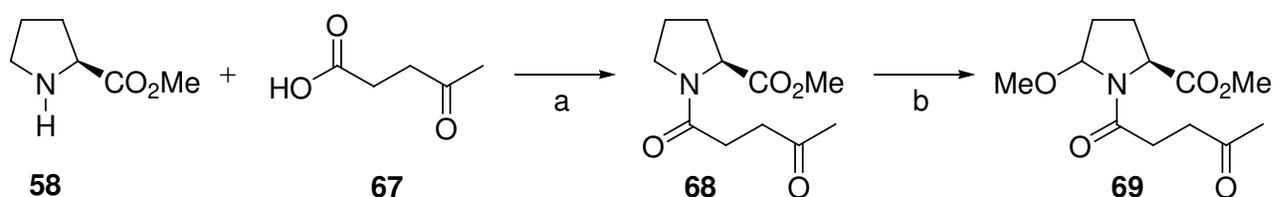
Esquema 3.5: Teste de adição de silil enol éter ao íon *N*-acilimínio **63**.

Como visto, monoprotegemos a 2,5-hexanodiona (**64**)³² e em seguida geramos o silil enol éter cinético **65**.³³ O baixo rendimento da monoproteção é devido aos subprodutos diprotegido e a própria diona que não reagiu. Por sua vez, o silil **65** foi utilizado logo após ser preparado a fim de minimizarmos sua perda. Apesar de nossos esforços não obtivemos sucesso nesta etapa.

³² Hajos, Z. G.; Parrish, D. A.; *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3244.

³³ [a] Evans, A. D.; Urpi, F.; Somers, T. C.; Clark, J. S.; Bilodeau, M. T.; *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8215. [b] Bach, T.; Jödicke, K.; Kather, K.; Fröhlich, R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2437.

Nesta linha de raciocínio testamos, também, a adição desse silil **66** no íon imínio derivado do carbamato **61** novamente sem sucesso. Acreditamos que a dificuldade de viabilizar esta etapa reside na formação do silil enol éter cinético. Na intenção de solucionarmos esse problema testamos uma versão intramolecular dessa reação. Assim, sintetizamos a amida **68** através da reação de amidação *via* SOCl₂ da amina **58** com o ácido levulínico (**67**). Posteriormente oxidamos **68** obtendo o precursor do imínio **69** de interesse (**Esquema 3.6**).



Condições: [a] Et₃N, SOCl₂, ta, 5 h, 30%; [b] - 2e⁻, Et₄NOTs, MeOH, ta, 12 h, 80%.

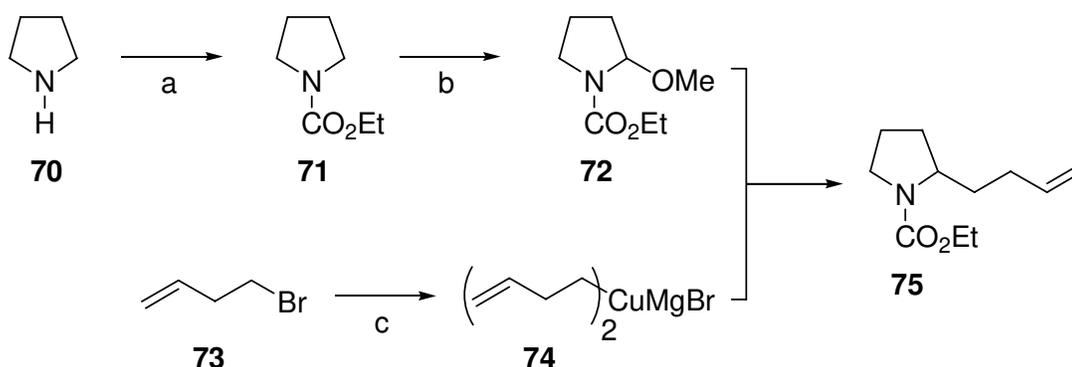
Esquema 3.6: Síntese do precursor do imínio **69**.

Antes de utilizarmos esta metodologia mais drástica (em que cloreto de tionila era o solvente) para obtermos **68**, testamos outras mais brandas, mas sem êxito.

Prosseguimos com os testes de fechamento do anel através da geração do silil enol éter cinético *via* adição de LDA e TMSCl. Primeiro tentamos isolar o silil cinético e em seguida adicionar o ácido de Lewis. Depois, adicionamos o ácido de Lewis *in situ* na tentativa do imínio interceptar o silil intramolecularmente (“*one pot*”). Não obtivemos sucesso em ambos os casos.

Realizamos, ainda, mais um teste nesse sentido. Adicionamos TiCl_4 diretamente ao precursor de imínio **69**,³⁴ um ácido de Lewis mais forte que o BF_3OEt_2 utilizado anteriormente. A idéia era gerar o enolato de titânio e o imínio ao mesmo tempo a fim de obtermos o produto desejado. Novamente não observamos a formação do sistema bicíclico de interesse.

Com os resultados obtidos até o momento, resolvemos estudar o acoplamento entre íons imínios e cupratos porque, além de bem fundamentado na literatura, esse era um estudo inédito em nosso laboratório. Para isso, preparamos o carbamato modelo **71** a partir da pirrolidina (**70**). Em seguida o oxidamos e testamos a adição do cuprato **74** preparado do brometo de homoalila **73**, cujas etapas serão discutidas em detalhes à frente (**Esquema 3.7**).

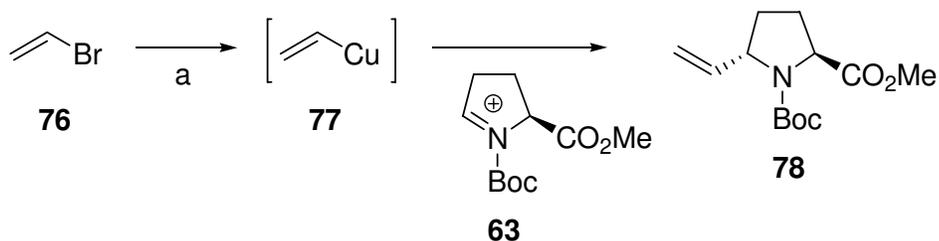


Condições: [a] Cloroformiato de etila, NaHCO_3 , DCM, 0°C a ta, 18 h, 100%; [b] $-2e^-$, Et_4NOTs , MeOH, ta, 12 h, 83%; [c] 1) $\text{Mg}(0)$, Et_2O , ta, 2 h; 2) $\text{CuBr}\cdot\text{DMS}$, BF_3OEt_2 , Et_2O , -42°C a ta, 2,5 h, 70% de **75**.

Esquema 3.7: Síntese do alceno **75**.

³⁴ [a] Blum, Z.; Ekstrom, M.; Wistrand, L-G. *Acta Chem. Scand. B* **1984**, 38, 297. [b] Luke, G. P.; Morris, J. J. *Org. Chem.* **1995**, 60, 3013.

Com o sucesso desta reação no primeiro teste, resolvemos investir nossos esforços na síntese do sistema peridroazepínico do alcalóide **275A (18)** através desta metodologia. Antes, contudo, de partirmos para os estudos descritos na **PARTE 2**, realizamos um último teste com esta metodologia. A adição do vinil cuprato **77** no *N*-acilimínio **63** (**Esquema 3.8**).



Condições: [a] 1) Mg(0), THF, 0 °C a ta, 2 h; 2) CuBr.DMS, THF, - 42°C, 2,5 h, então, BF₃OEt₂, **62**, 33% de **78**.

Esquema 3.8: Síntese do alceno **78**.

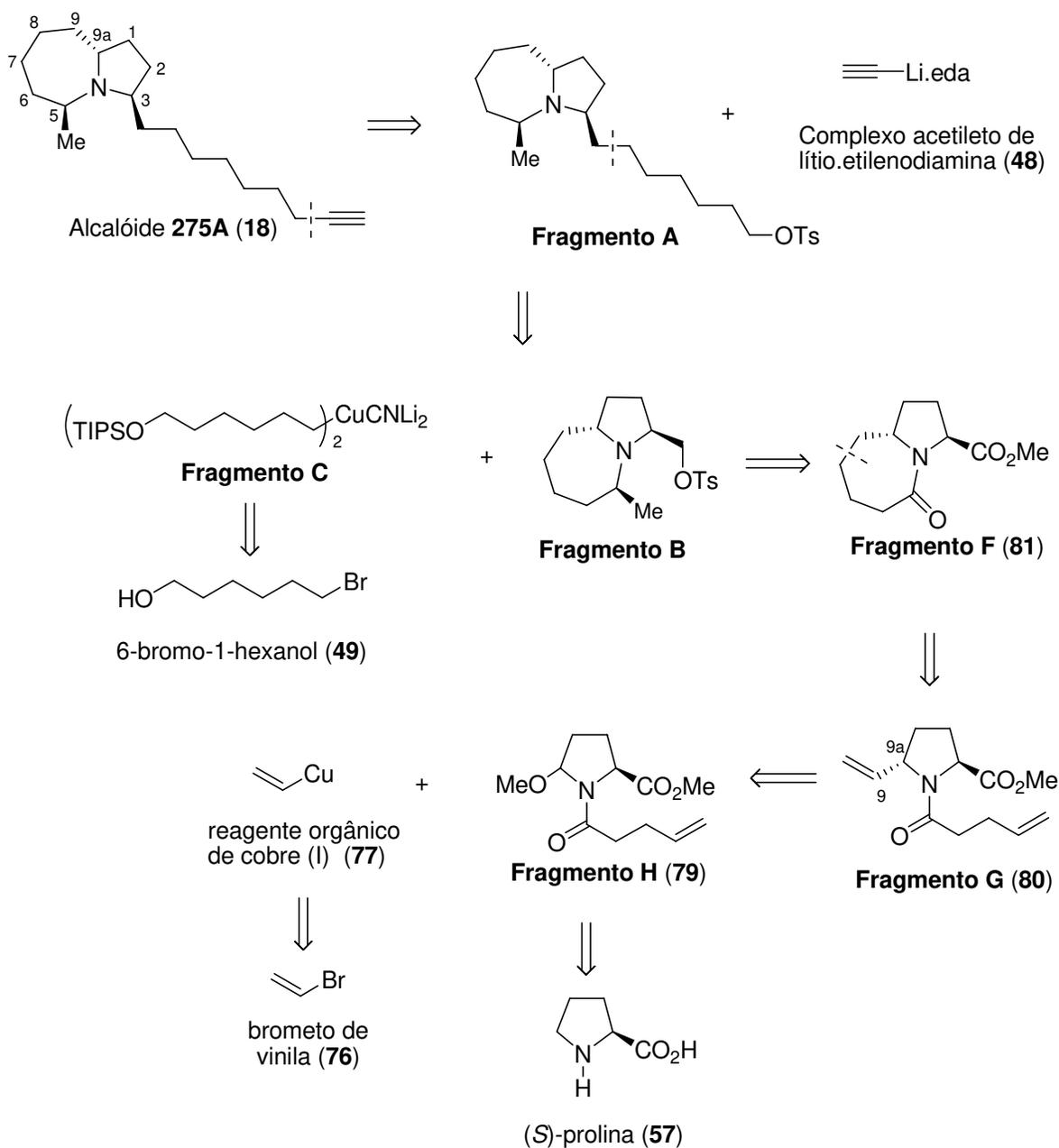
A intenção, no princípio, era utilizarmos **78** na continuação da síntese. Porém, tínhamos em nosso laboratório o ácido 4-pentenóico em quantidades razoáveis que nos permitiu introduzir pequenas mudanças na rota sintética que será abordada a seguir.

Em comparação com a literatura³⁵ e pelos cromatogramas observamos que o isômero *trans* se formou quase exclusivamente.

³⁵ Eustache, J.; Weghe, P. V.; Nouen, D. L.; Uyehara, H.; Kabuto, C.; Yamamoto Y.; *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 4043.

PARTE 2: Síntese do Fragmento F e álcool derivado.

Para início de discussão apresentamos nossa análise retrossintética atual para o alcalóide **275A (18)**, fundamentada anteriormente, que pode ser apreciada no **Esquema 3.9**.



Esquema 3.9: Análise retrossintética atual proposta para o alcalóide **275A (18)**.

Em resumo, após manipulação da (*S*)-prolina (**57**), a síntese do núcleo bicíclico viria da α -amidoalquilação do *N*-acilimínio proveniente de **79** com o reagente orgânico de cobre **77** originando o **Fragmento G (80)**, que, por sua vez, daria origem ao **Fragmento F (81)** através de uma reação de metátese de olefinas de fechamento de anel seguida de hidrogenação catalítica. Por fim, o término da síntese se daria com a adição da cadeia carbônica lateral (**fragmento C**) e metilação α ao nitrogênio (utilizando metodologia de organocério) seguido da devida manipulação dos respectivos grupos funcionais.

3.1. Síntese do núcleo peridroazepínico – Fragmento F (81).

a) Esterificação da (*S*)-prolina (**57**).

I – Breve introdução.

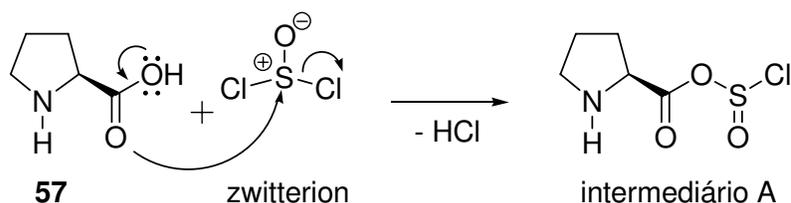
Uma das aplicações mais antigas do cloreto de tionila é como reagente de baterias (principalmente como baterias de lítio – cloreto de tionila). Contudo, em síntese orgânica esse reagente foi, e ainda é, muito utilizado como agente de halogenação, principalmente de álcoois.

Por outro lado, seu uso na formação de cloreto de acila a partir de ácidos carboxílicos também tem importância fundamental na síntese orgânica. É justamente nesse último caso que se encaixa a primeira etapa do nosso estudo sintético.

Discute-se que na estrutura do cloreto de tionila não haja uma dupla ligação característica entre o oxigênio e o enxofre. Isso porque os orbitais *p* do enxofre são mais difusos que os orbitais *p* do oxigênio, dessa forma não há uma sobreposição eficiente dos orbitais que favoreça a formação da ligação π . Nessa perspectiva, a

molécula seria um zwitterion, cuja densidade de carga positiva se encontraria no enxofre (elemento menos eletronegativo que o oxigênio) e a negativa no oxigênio.

Essa consideração pode ter uma implicação direta no mecanismo da reação. Assim, deveríamos imaginar um mecanismo tipo S_N2 ³⁶ para esta etapa (**Esquema 3.10**). Contudo, como esses estudos ainda são insipientes na literatura, preferimos apresentar o mecanismo de adição-eliminação³⁷ (**Esquema 3.11**).



Esquema 3.10: Primeira etapa possível do mecanismo de esterificação da (*S*)-prolina (**57**) *via* cloreto de tionila.

Há na literatura, também, uma discussão de qual seria a conformação do cloreto de tionila em solução, qual seria a interação desse com o solvente, etc. Park e Kim em 1995³⁸ mostraram em seus trabalhos envolvendo voltametria cíclica e absorção molecular do cloreto de tionila que sua estrutura mais estável, a uma concentração relativamente alta, é a conformação dimérica cíclica – independente da polaridade do solvente (**Figura 3.1**). A concentrações um pouco maiores (da ordem de 20 mM) ele se apresenta até na forma de pentâmeros.

³⁶ Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Organic Chemistry*, Oxford University Press, **2001**, 295.

³⁷ Solomons, T. W. G.; Fryhle, C. B. *Organic Chemistry*, 8ª Ed., John Wiley & Sons, **2004**, 829.

³⁸ Park, S-M.; Kim, B-S. *J. Phys. Chem.* **1995**, 99, 9918.

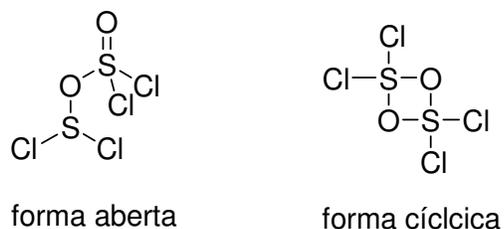
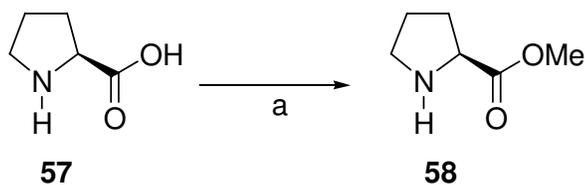


Figura 3.1: Estruturas propostas para o cloreto de tionila.

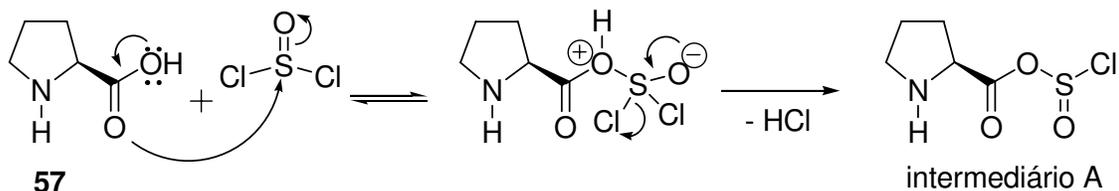
Essa constatação de Park e Kim vem corroborar a idéia do cloreto de tionila ser um zwitterion, já que dificilmente se observa a dupla ligação S=O em solução.

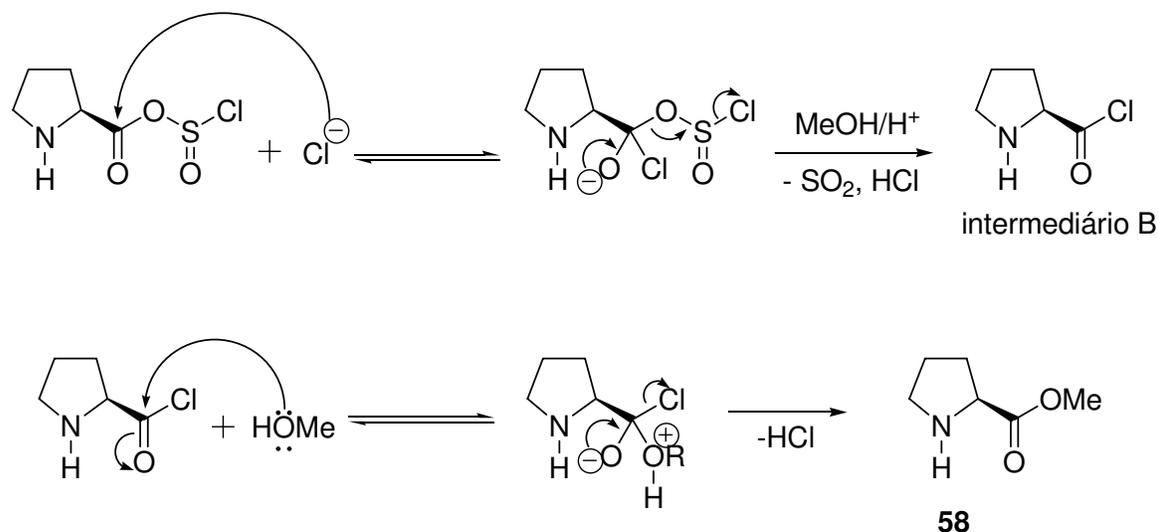
II – Reação e mecanismo proposto.



Condições: [a] SOCl₂, MeOH, 0°C, 12 h, 100%.

Mecanismo de adição-eliminação proposto:





Esquema 3.11: Esterificação da (*S*)-prolina (**57**).

III – Comentários e caracterização do produto.

Para a esterificação da prolina utilizamos cloreto de tionila, um reagente capaz de formar intermediários mais reativos do que a reação direta com o ácido carboxílico (que são os cloretos de ácido – intermediário B do **Esquema 3.11**).

Os cloretos de ácido são mais reativos frente a nucleófilos em função da menor conjugação dos pares de elétrons do cloro com a carbonila comparado à hidroxila. Além disso, a esterificação é dificultada na prolina porque ela forma um sal interno em metanol por ter um nitrogênio básico na molécula que desprotona a carboxila tornando-a menos eletrofílica.

A vantagem do uso do cloreto de tionila se deve também a um fator termodinâmico de deslocamento de equilíbrio, que é justamente a saída dos gases HCl e SO₂ da reação (princípio de Le Chatelier). Uma desvantagem é a liberação de HCl, um gás altamente corrosivo.

Essa reação não exige grandes cuidados experimentais. Devemos apenas abaixar a temperatura do balão reacional a 0°C para a adição do cloreto de tionila (que quando usado sem prévio tratamento não observamos perda significativa de rendimento). Além disso, a solução de incolor passa a levemente esverdeada após a retirada do solvente ao término da reação.

Como o éster **58** é comercial, o caracterizamos somente por IV, no qual observamos o desaparecimento da banda larga característica de ácido carboxílico na região de 2900 a 3400 cm^{-1} com respectivo aparecimento da banda do nitrogênio (que antes estava encoberta pela banda da carboxila) em 3350 cm^{-1} bem como o aumento da energia vibracional da banda da carbonila para 1737 cm^{-1} (agora correspondente ao grupamento éster).

Observamos nesta reação que poderíamos tanto proceder ao tratamento aquoso da mesma (que provoca uma diminuição do rendimento) como utilizar o bruto na etapa seguinte sem prejuízo algum à continuidade do estudo.

b) Reação de amidação do (S)-prolinato de metila (58).³⁹

I – Breve introdução.

A preparação de amidas a partir do ácido carboxílico correspondente é uma reação clássica da síntese orgânica, sendo particularmente interessante na

³⁹ [a] Xue, J.; Shao, N.; Guo, Z. W. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4020. [b] Gaucher, A.; Zuliani, Y.; Cabaret, D.; Wakselman, M.; Mazaleyrat, J. P. *Tetrahedron Asym.* **2001**, *12*, 2571 [c] Gaucher, A.; Wakselman, M.; Mazaleyrat, J. P.; Crisma, M.; Formaggio, F.; Toniolo, C. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1715.

construção de aminoácidos (e, posteriormente, em moléculas maiores como peptídeos, etc).⁴⁰

Um reagente comumente usado para esta finalidade são as carbodiimidias como a dicicloexilcarbodiimida (DCC). Sua função é justamente formar intermediários mais reativos (semelhante à formação de um cloreto de ácido *via* SOCl₂ discutida anteriormente). Uma característica importante desse processo é a condição branda da reação tendo como subprodutos derivados de uréia (que são estáveis termodinamicamente e são facilmente retirados do meio reacional na fase de tratamento da mesma).

Um problema corrente desta metodologia é o uso de aminoácidos protegidos passíveis de racemização no seu centro estereogênico. Para evitar, ou pelo menos minimizar este processo, são utilizados aditivos como *N*-hidroxisuccinimida (HOSu), 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) e 3-hidroxi-1,2,3-benzotriazin-4(3*H*)-ona (HOOBT) principalmente.⁴¹

Hoje, este tipo de reação possui uma ampla aplicação na literatura. Para exemplificar citamos a reação de amidação suportada em polímero por Nájera e colaboradores.⁴²

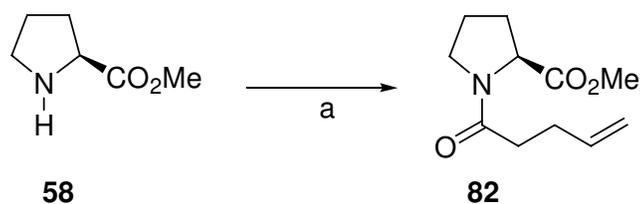
Sua utilização em síntese orgânica é também bastante comum, não sendo mais restrita sua utilização apenas para construção de peptídeos.⁴³

⁴⁰ [a] March, J. *Advanced Organic Chemistry* John Wiley & Sons: New York, **1992**; 416; (b) Trost, B. M. *Comprehensive Organic Synthesis* Ed.; Pergamon Press: Oxford, **1991**, 6, 381.

⁴¹ Para uma revisão ver: Albericio, F.; Chinchilla, R.; Dodsworth, D. J.; Nájera, C. *Org. Prep. Proc. Int.* **2001**, 33, 203.

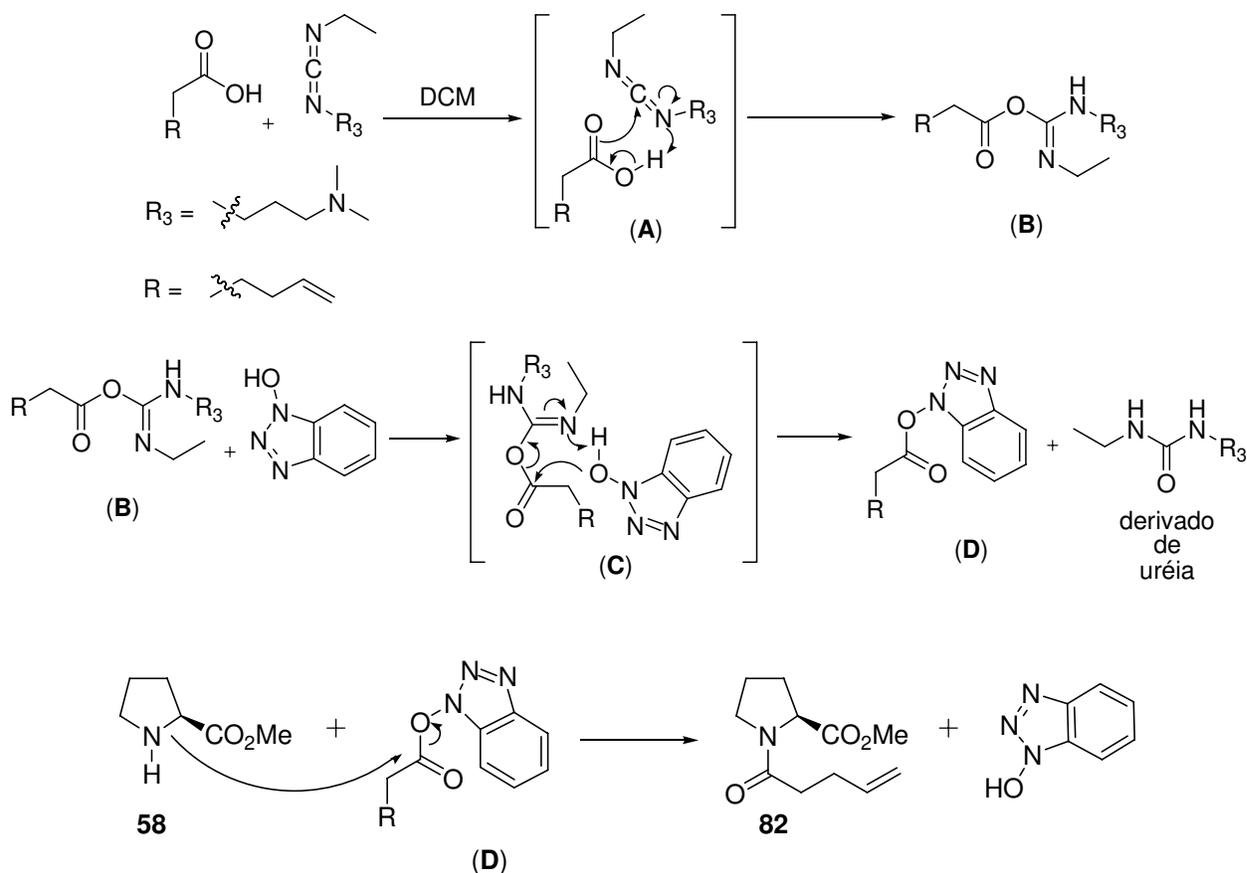
⁴² Chinchilla, R.; Dodsworth, D. J.; Nájera, C.; Soriano, J. M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 463.

⁴³ [a] Xu, Y.; Miller, M. J. *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 4314. [b] Chen, Z.; Ye, T. *New J. Chem.*, **2006**, 30, 518. [c] Sharp, L. A.; Zard, S. Z. *Org. Lett.*, **2006**, 8, 831.

II – Reação e mecanismo proposto.

Condições: [a] Ácido 4-pentenóico (**83**), EDC.HCl, HOBT, DCM, 0°C, 2,5 h, 83% ou ácido 4-pentenóico (**83**), SOCl₂, DCM, Et₃N, ta, 11 h, 95%.

Mecanismo geral proposto:



Esquema 3.12: Reação de amidação do (*S*)-prolinato de metila (**58**).

III – Comentários e caracterização do produto.

Nessa proposta mecanística há a formação de dois estados de transição de 6 membros (**A** e **C**), o primeiro vindo da interação do ácido com EDC formando o intermediário **B** e o segundo com a interação desse intermediário **B** com HOBT formando o intermediário **D**.

Uma das etapas que desloca o equilíbrio da reação é a formação do derivado de uréia, um composto de relativa estabilidade que pode ainda sofrer degradação. Neste mecanismo é viável se pensar que haja uma competição entre o HOBT e a amina **58** (visto que ambos estão presentes no balão reacional) pelo intermediário **A**. Contudo, ambas as propostas levam ao mesmo produto.

Experimentalmente tomamos cuidado com a atmosfera da reação, que deve ser seca e inerte para evitar, principalmente, a decomposição do EDC. Outro cuidado é com a temperatura da reação que deve ser mantida a 0°C pelo menos nas primeiras horas. Um ponto negativo desse procedimento foi o alto custo dos reagentes, por outro lado os rendimentos obtidos foram excelentes.

Na tentativa de minimizar custos e otimizar o procedimento experimental introduzimos a mudança de metodologia para reação de amidação *via* cloreto de tionila (reação discutida no item anterior). Esta mudança nos poupou tempo no tratamento da reação de esterificação da (*S*)-prolina (**57**) bem como aumentou consideravelmente o rendimento obtido.

Uma desvantagem do segundo método foi o elevado tempo reacional, 11 horas. Esse foi um parâmetro que não conseguimos melhorar.

A caracterização por IV da amida **82** nos mostrou o desaparecimento da banda larga referente à ligação N–H com surgimento da banda da carbonila da

amida em aproximadamente 1650 cm^{-1} . Observamos também a manutenção da banda da carbonila do éster em 1745 cm^{-1} e o surgimento de uma banda pouco intensa na região de 3077 cm^{-1} característica de estiramento de ligações C–H de carbonos sp^2 .

Por RMN de ^1H observamos os sinais dos hidrogênios olefínicos em δ 4,94 – 5,13 e 5,76 – 5,95 na forma de multipletos, bem como um singlete intenso integrando para 3H referente à metila do éster em δ 3,72. Um sinal que nos chamou atenção foi o de δ 4,47 integrando para 1H referente ao hidrogênio α ao nitrogênio. Nesse sinal apareceram dois duplos dubletos, um mais intenso que o outro cerca de 10 vezes. Este padrão de acoplamento era esperado uma vez que este hidrogênio possui somente dois hidrogênios diastereotópicos a 3 ligações. Contudo, este desdobramento nos mostra que há rotâmeros desse composto em solução, comumente observado para compostos nitrogenados semelhantes ao nosso.

No espectro de RMN de ^{13}C também observamos o desdobramento de alguns sinais (de menores intensidades) devido à presença de rotâmeros. Os sinais mais importantes para caracterização da molécula são os em δ : 171,0 e 172,5 referentes aos carbonos sp^2 das carbonilas; 137,0 e 115,0 referentes aos carbonos do alceno; 58,5 referente ao CH_3 da metoxila do éster e 52,0 referente ao CH do carbono α ao nitrogênio.

Outro dado importante que obtivemos foi o espectro de massas de alta resolução. O valor calculado para o composto foi de 211, 1208 u e o valor observado no experimento de 211, 1155 u. Com estes resultados pudemos afirmar que sintetizamos, com sucesso, a amida **82**.

c) Oxidação eletroquímica da amida 82.

I – Breve introdução.

Um dos grandes pesquisadores da reação de oxidação anódica, principalmente de carbamatos, é Tatsuya Shono.⁴⁴ O número de publicações e aplicações dessa reação, embora antiga, vem se mantendo constante.

Um dos atrativos desse procedimento é sua simplicidade experimental. Em uma cuba eletrolítica sem separação se adiciona o solvente, o eletrólito suporte, o material a ser oxidado e os eletrodos sob agitação magnética (**Figura 3.2**).

Passa-se, então, uma quantidade de corrente contínua de acordo com a quantidade do material a ser oxidado. No caso da formação de α metoxicarbamatos em metanol é necessário se adaptar uma saída ao sistema em função da liberação de hidrogênio do meio reacional.

⁴⁴ [a] Shono, T.; Hamaguchi, H.; Matsumura, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 97, 4264. [b] Para uma série de revisões sobre oxidação anódica ver: Lund, H.; Hemmerich, O. *Organic Electrochemistry*, 4^a Ed., **2001**, Marcel Dekker, Inc., New York.

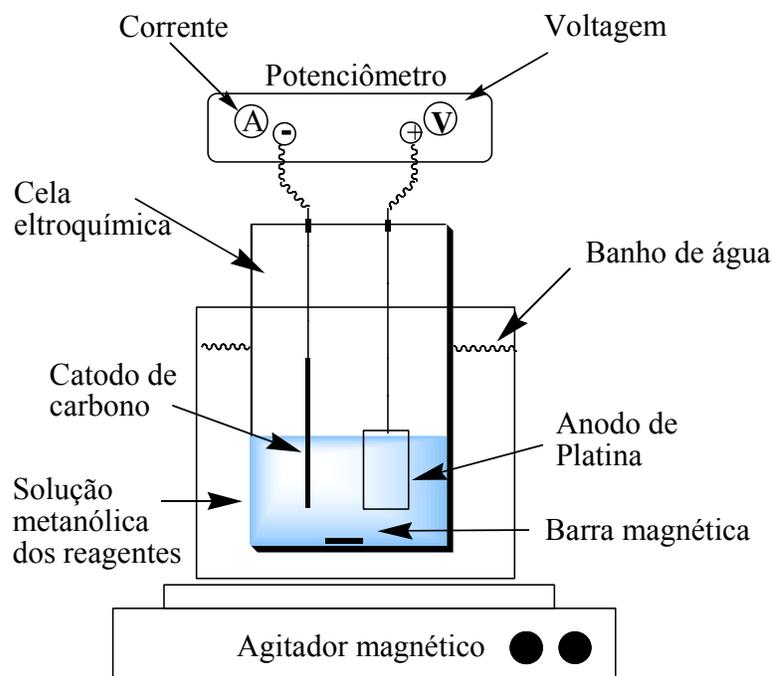


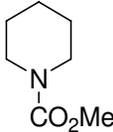
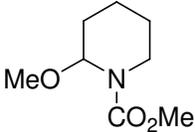
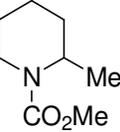
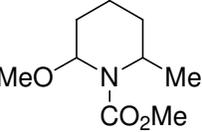
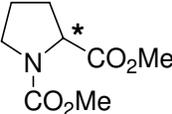
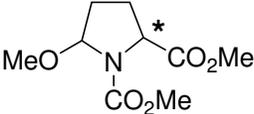
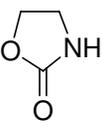
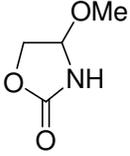
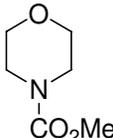
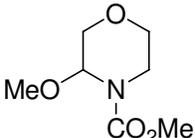
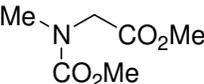
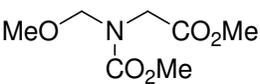
Figura 3.2: Esquema de uma cuba eletrolítica utilizada no experimento.

Esta reação, quando aplicada a carbamatos, fornece um intermediário bastante reativo e amplamente utilizado em química orgânica sintética: os precursores de íons *N*-acilimínios, que se formam no meio reacional em presença de ácidos tanto de Brønsted como de Lewis.

Em um de seus trabalhos, Shono mostrou que a oxidação destes carbamatos, dependendo das condições, se dá preferencialmente nas posições menos impedidas (**Tabela 3.1**).⁴⁵

⁴⁵ Shono, T.; Matsumura, Y.; Tsubata, K. *Organic Syntheses, Coll.*, **1990**, 7, 307 e **1985**, 63, 206.

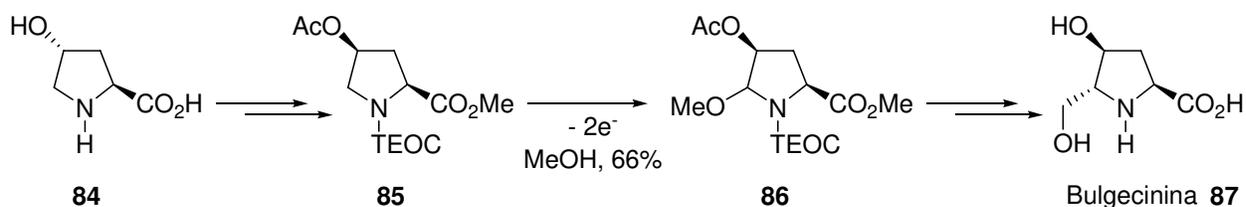
Tabela 3.1: Síntese anódica de α -metoxicarbamatos.

Entrada	Carbamato	Eletricidade / Fmol ⁻¹	Produto	Rend. / %
1		2,7		86
2		2,6		69
3		2,5		87
4		3,0		89
5		2,7		55
6		3,2		94

A informação mais importante que aproveitamos desta tabela em nosso trabalho está na **entrada 3**. Nela percebemos que a oxidação ocorre, quase exclusivamente, no carbono menos impedido α ao nitrogênio. Além disso, o centro estereogênico do derivado da prolina permanece intacto.

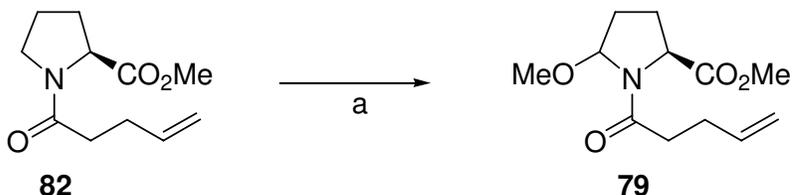
Um exemplo muito semelhante ao nosso que difere apenas no grupo ligado ao nitrogênio. Porém, como temos uma insaturação terminal na molécula, foi necessário alterar o catodo utilizado por Shono nestas reações (de tungstênio para carbono)

A síntese total da bulgecinina por Barrett e Pilipauskas⁴⁶ é uma aplicação direta da oxidação eletroquímica (**Esquema 3.13**). Nesta síntese fica evidente a manutenção do centro estereogênico residente do derivado da (*S*)-prolina. Esses dados conjuntos da literatura nos deram segurança quanto à aplicação desta reação em nosso estudo.



Esquema 3.13: Síntese da bulgecinina por Barrett e Pilipauskas.

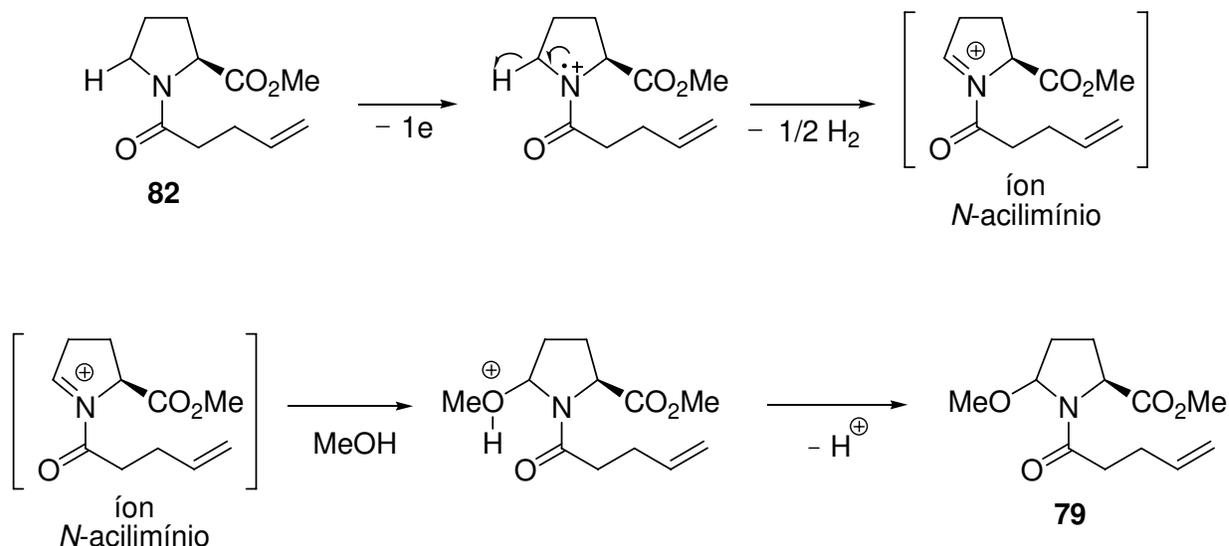
II – Reação e mecanismo proposto.



Condições: [a] - $2e^-$, Et_4NOTs , MeOH, ta, 12 h.

⁴⁶ Barrett, A. G. M.; Pilipauskas, D. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2787.

Mecanismo proposto:



Esquema 3.14: Mecanismo proposto para a formação do precursor de imínio **79**.

III – Comentários e caracterização do produto.

Nesta reação, a voltagem aplicada retira um elétron de um orbital de mais alta energia da molécula (ou seja, mais facilmente ionizável). Neste caso é o elétron de um orbital não ligante do nitrogênio (como representado no **Esquema 3.14**). Uma vez ionizado, ocorre liberação de gás hidrogênio da reação que desloca o equilíbrio no sentido da formação do íon *N*-acilimínio. Este tipo de íon é extremamente reativo e, em meio metanólico, sofre uma rápida interceptação por esse solvente gerando o precursor do imínio **79**.

Em geral, o rendimento destas reações é alto, sendo os subprodutos de dupla oxidação e β -eliminação os mais comumente encontrados.

Comumente submetemos o bruto reacional a uma coluna filtrante em sílica gel dopada com trietilamina (depois de retirado o solvente à baixa pressão) apenas para eliminar eventual interferente e o eletrólito suporte do meio.

O tempo de reação pode ser calculado sabendo-se a quantidade de corrente por mol e o número de moles de substrato de acordo com a fórmula a seguir:

$$t = \frac{(60^2 \times A)}{96500 \times M \times 1 F/mol}$$

Onde t = tempo (h), A = corrente (A), M = n° de moles.

A caracterização da amida oxidada **79** por RMN de ^1H se mostrou complicada em função da presença de rotâmeros e de interferentes. Contudo, observamos claramente o aparecimento de um singlete integrando para 3H em δ 3,38 correspondente ao grupo OMe incorporado à molécula. Observamos, também, a manutenção dos outros sinais importantes do restante da molécula como os hidrogênios olefínicos e a metoxila do éster discutidos anteriormente.

No espectro de RMN de ^{13}C verificamos o aparecimento de mais um sinal de CH_3 em δ 52,1 referente à metoxila incorporada no produto, bem como o desaparecimento do sinal de um CH_2 com surgimento de um sinal de CH em δ 89,1 referente ao carbono α ao oxigênio e ao nitrogênio. O espectro de IV não apresenta modificações importantes nos sinais que possam contribuir efetivamente para a caracterização do composto.

Em função da baixa estabilidade desses precursores em meio levemente ácido, nós os utilizamos logo após sua síntese para evitar perda de material e prejuízos nas etapas posteriores.

d) Síntese do Fragmento G (80).

I – Breve introdução.

Na química orgânica sintética as reações de formação de ligação carbono-carbono são de fundamental importância para a construção das moléculas de interesse. Hoje, após as pesquisas e descobertas iniciais de Pasteur sobre a estereoquímica das moléculas, não só as reações de formação de ligação carbono-carbono são importantes, mas também o controle estereoquímico (diferenciação dos possíveis estereoisômeros).

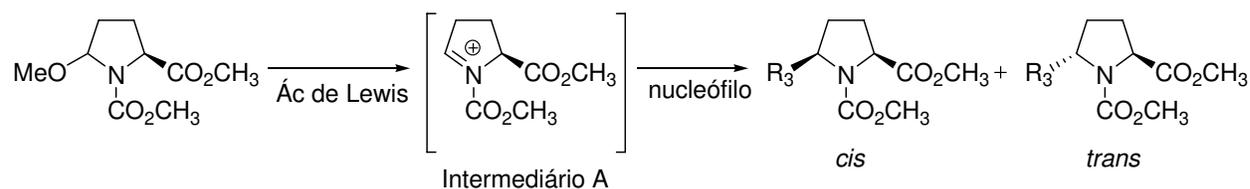
Várias são as reações conhecidas que proporcionam um produto quiral como, por exemplo, as reações aldólicas,⁴⁷ as reações de Diels-Alder,⁴⁸ entre outras. Com a evolução dos catalisadores quirais esse número de reações vem aumentando cada vez mais.

Em nosso grupo estudamos as reações de íons imínios⁴⁹ (em especial íons *N*-acilimínios), as quais se objetivam construir ligações carbono-carbono assimetricamente. Na literatura são vários os exemplos de reações que exploram a química dos íons imínios na síntese quiral (**Tabela 3.2**).

⁴⁷ Mukaiyama, T.; Banno, K.; Narasaka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *27*, 7503.

⁴⁸ Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *10*, 1669.

⁴⁹ [a] Pilli, R. A.; Zanotto, P. R.; Böckelmann, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7003. [b] Referência 14. [c] Pilli, R. A.; Rosso, G. B. In *Science of Synthesis. Houben-Wiley. Methods of Molecular Transformations*. Vol. 27, Padwa, A.; Ed., Thieme Stuttgart, **2004**.

Tabela 3.2: Exemplos de adições a íons *N*-acilimínios pirrolidínicos 5-substituídos.

Ent.	Ác. Lewis	Nucleófilo	R ₃	cis/trans	Rend./%	Ref.
1	BF ₃ .OEt ₂	CH ₂ =C(CH ₃)OAc	CH ₃ C(O)CH ₂ -	70/30	80	50
2	TiCl ₄	alil-TMS	C ₃ H ₆ -	77/23	70	51
3	BF ₃ .OEt ₂	ⁿ BuCu	C ₄ H ₉ -	4/96	84	52
4	BF ₃ .OEt ₂	ⁿ HeptCu	C ₇ H ₁₅ -	3/97	75	52

É interessante notar que dependendo da espécie nucleofílica obtêm-se ou o isômero *cis* (**entradas 1 e 2 da Tabela 3.2**) ou o isômero *trans* (**entradas 3 e 4 da Tabela 3.2**) majoritariamente, sendo maior a seletividade relativa dos nucleófilos provenientes de reagentes orgânicos de cobre (I) (**entradas 3 e 4 da Tabela 3.2**).

Pedregal e colaboradores⁵³ realizaram um estudo mais detalhado destas reações utilizando diversos tipos de reagentes de Grignard em sais de cobre (I) obtendo boas a excelentes diastereosseletividades. Alguns de seus resultados estão resumidos na **Tabela 3.3**.

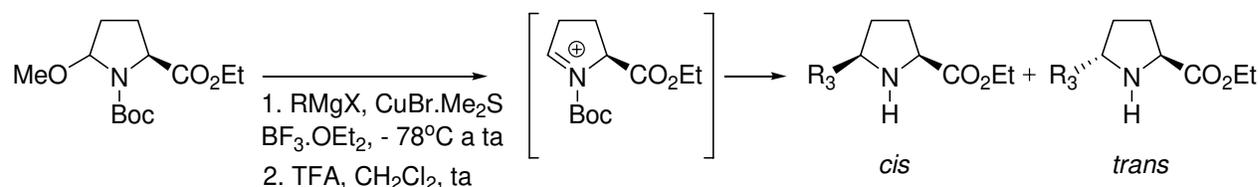
⁵⁰ Shono, T.; Matsumura, Y.; Tsubata, K.; Uchida, K. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2590.

⁵¹ [a] Asada, S.; Kato, M.; Asai, K.; Ineyama, T.; Nishi, S.; Izawa, K.; Shono, T. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 486. [b] Shono, T.; Fujita, T.; Matsumura, Y. *Chemistry Lett.* **1991**, 81.

⁵² Wistrand, L-G.; Skrinjar, M. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 573.

⁵³ Referência 30: Pedregal, C.; Esquerra, J.; Collado, I. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5011.

Tabela 3.3: Exemplos da literatura de adição de nucleófilos provenientes de organocupratos a íons *N*-acilimínios pirrolidínicos 5-substituídos.



Entrada	RMgX	R ₃	trans / cis	Rend. / %
1	PhMgBr	Ph-	> 98,5 / < 1,5	87
2	ⁿ BuMgCl	ⁿ Bu-	95/5	78
3	^c C ₆ H ₁₁ MgCl	^c C ₆ H ₁₁ -	93/7	79
4	CH ₂ =CHMgBr	CH ₂ =CH-	94/6	80
5	MeMgBr	Me-	89/11	73
6	PhCH ₂ MgCl	PhCH ₂ -	95,5/4,5	78

Muitos outros estudos de ataques nucleofílicos provenientes de organocupratos (e nucleófilos em geral) a íons *N*-acilimínios são encontrados na literatura tanto para sistemas cíclicos de cinco⁵⁴ como de seis membros,⁵⁵ além de sistemas bicíclicos.⁵⁶

A adição de reagentes orgânicos de cobre a íons imínios despertou nosso interesse em função da estereosseletividade dos produtos das reações descritas na literatura (**Tabela 3.3**) e por ser um estudo relativamente novo em nosso grupo de pesquisa.

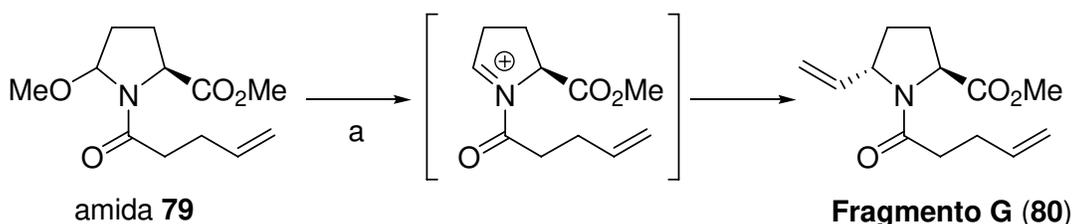
⁵⁴ Celimène, C.; Dhimane, H.; Lhommet, G.; *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10457.

⁵⁵ Leclercq, S.; Thirionet, I.; Broeders, F.; Daloz, D.; Meer, V., R.; Braekman, J., C.; *Tetrahedron* **1994**, *50*, 8465.

⁵⁶ Dhimane, H.; Corinne, V.; Lhommet, G.; *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1415.

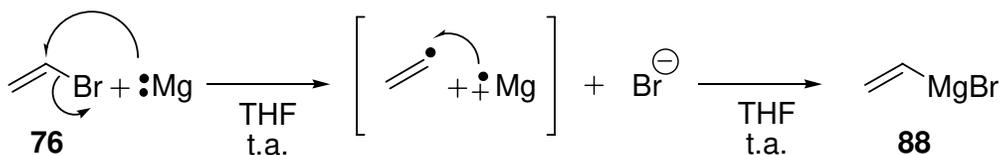
Em suma, encontram-se na literatura vários exemplos de síntese de alcalóides, dentre eles, algumas sínteses de alcalóides semelhantes ao nosso, que se utilizam da metodologia de íons imínios,⁵⁷ bem como de outras metodologias.⁵⁸

II – Reação e mecanismo proposto.

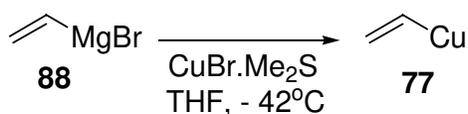


Condições: [a] $\text{CH}_2=\text{CHCu}$ (**77**), BF_3OEt_2 , THF, -78°C a ta, 6 h, 66% (2 etapas).

Mecanismo proposto:



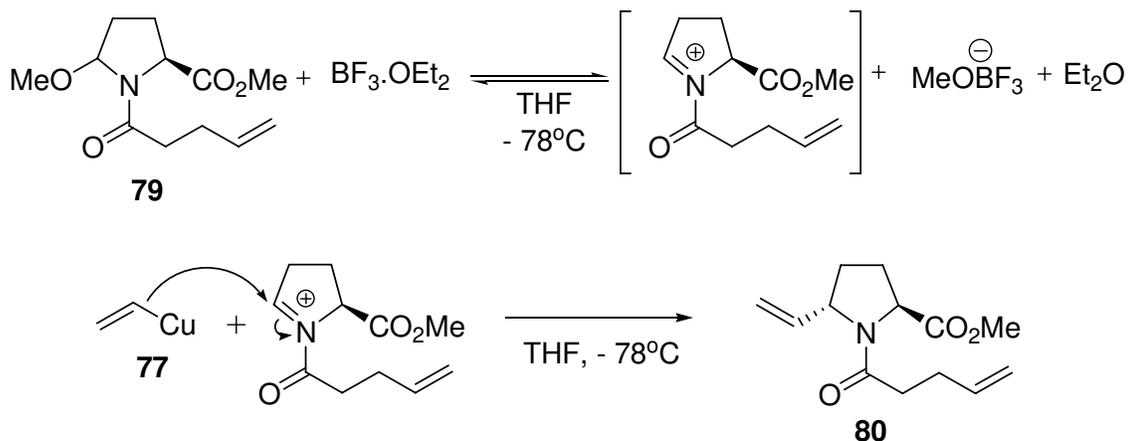
Formação do reagente de Grignard.



⁵⁷ [a] Martin, S. F.; Bur, S. K. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 8905. [b] Célimène C.; Dhimane H.; Bail, M. L.; Lhommet, G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6105.

⁵⁸ [a] Stevens, R. V.; Lee, A. W. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 102. [b] Comins, D. L.; Zheng, X.; Goehring, R. R. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1611. [c] Davies, S. B.; McKerverve, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1229. [d] Michel, P.; Rassat, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8908. [e] Hinman, M. M.; Heatchcock, C. H. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7751. [f] Martin, S.; Barr, K. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3299. [g] Martin, S.; Barr, K. J.; Smith, D. W.; Bur, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6990.

Formação do reagente orgânico de cobre (I).



Acoplamento do organocobre ao imínio.

Esquema 3.15: Adição de vinil cobre na formação do dialceno **80**.

III – Comentários e caracterização do produto.

No mecanismo reacional proposto anteriormente, a etapa lenta da reação é a formação do íon *N*-acilimínio. Para garantir sua geração utilizamos 4 vezes mais ácido de Lewis com relação ao precursor do imínio. Num primeiro momento há a complexação do ácido de Lewis à metoxila da amida **79** retirando densidade eletrônica do oxigênio e diminuindo a energia do orbital σ antiligante da ligação C–O. Dessa forma, torna-se viável a migração do par de elétrons do nitrogênio para este orbital, assistindo, assim, a saída do grupamento metoxila.

Com isso, forma-se o íon *N*-acilimínio no meio que é rapidamente interceptado pelo organocobre (que também está em grande excesso no meio reacional). Podemos dizer que a força motriz dessa reação consiste justamente no excesso dos reagentes que levam a formação do produto (que também é muito estável termodinamicamente).

Experimentalmente, a primeira etapa desta reação é a formação do reagente de Grignard a partir do brometo de vinila (**76**). Então, tomamos os cuidados pertinentes às reações de Grignard que são, principalmente, o meio inerte e anidro. Adicionamos o brometo de vinila a uma mistura de THF e magnésio a 0°C e deixamos o sistema ir a refluxo posteriormente observando total consumo do magnésio (que era o reagente limitante da reação).

Este reagente de Grignard não se forma utilizando éter etílico (mas sim com THF) como solvente porque esse deve influenciar no complexo em solução que geralmente os organometálicos apresentam. Isso não foi novidade para nós porque é sabido que o solvente desempenha papel fundamental, tanto na formação do reagente como no acoplamento deste a um eletrófilo.⁵⁹

Posteriormente submetemos o reagente de Grignard (**88**) ao complexo de cobre(I) – dimetilsulfeto também em THF e à baixa temperatura para a formação do reagente orgânico de cobre (**77**). Ao se misturar estes reagentes a solução tornou-se marrom escura ficando nesta tonalidade até o final do processo. Em seguida adicionamos o ácido de Lewis e o precursor do imínio que resultou no produto esperado em bons rendimentos, da ordem de 66% para as etapas de formação do precursor e de acoplamento do vinil ao anel pirrolidínico.

Este acoplamento definiu o segundo centro estereogênico da molécula, cujo ataque nucleofílico do organocobre ao íon *N*-acilimínio é esperado ocorrer pela face contrária a do éster metílico devido a uma complexação de um cobre(I) remanescente (ou seja, que não foi consumido na formação do cuprato) causador de um grande impedimento estéreo. Proposta de acordo com Wistrand e Pedregal (**Figura 3.3**).

⁵⁹ Sassian, M.; Tuulmets, A. *Helvetica Chimica Acta* **2003**, 86, 82.

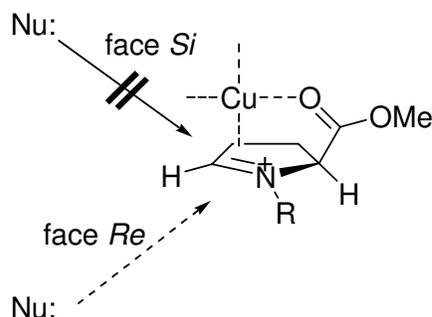


Figura 3.3: Modelo de ataque nucleofílico do organocobre.

É interessante salientar que nas metodologias apresentadas anteriormente (item *I – Breve introdução* desta etapa reacional), as reações envolvendo cupratos fornecem quase exclusivamente o isômero *trans* (que é de nosso interesse).

Uma boa indicação da formação do cuprato é a mudança de coloração da reação, que em nosso caso foi concordante com o descrito na literatura. No entanto, quando se utilizam outros nucleófilos, como a adição direta do reagente de Grignard, observou-se a formação majoritária do isômero *cis*. Isso se deve, talvez, à complexação do magnésio do reagente de Grignard (que ainda é levemente oxofílico) ao éster metílico do íon imínio (Intermediário A) da **Tabela 3.2**, fazendo com que a aproximação do nucleófilo venha por esta mesma face.

A caracterização da amida **80** por IV não é conclusiva, serve apenas para verificar a manutenção dos principais sinais da estrutura, que de fato ocorreram: a banda da carbonila da amida e do éster em 1665 e 1754 cm^{-1} respectivamente; e a banda pouco intensa em 3083 cm^{-1} característico de duplas ligações.

No espectro de RMN de ^1H foram caracterizados em δ 4,92 – 5,25 (um multipletto integrando para 4 hidrogênios) e 5,70 – 5,93 (outro multipletto integrando para 2 hidrogênios) os hidrogênios olefínicos das duas insaturações

presentes na molécula. Observamos, ainda, o surgimento de um multiplete em δ 4,50 – 4,61 (integrando para 2 hidrogênios referentes aos hidrogênios α ao nitrogênio) e de um singleto em δ 3,71 (integrando para 3 hidrogênios referente à metila do éster metílico. Os dados mais importantes observados foram o desaparecimento do multiplete em δ 3,46 – 3,56 integrando para 2 hidrogênios e o surgimento do multiplete em δ 4,50 – 4,61. Essa mudança evidencia a adição do vinil em função da presença de apenas 1 hidrogênio α ao nitrogênio de cada lado do anel pirrolidínico.

A caracterização por RMN de ^{13}C mostrou todos os carbonos em suas respectivas regiões. Contudo, constatamos a presença de rotâmeros devido ao desdobramento de alguns sinais nesse espectro. Destacamos a manutenção dos sinais em δ 59,0; 60,0; 115,1; 137,6; 171,8 e 172,4 referentes aos carbonos: (CH) α ao nitrogênio e ao éster, (CH₃) da metila do éster, (CH₂ e CH) do alceno terminal, (C₀) da amida e (C₀) do éster respectivamente. Salientamos também o surgimento dos sinais em δ 52,1; 114,9; 137,3 referentes aos carbonos: (CH) α ao nitrogênio, (CH₂ e CH) do outro alceno terminal.

O espectro de massas de alta resolução também corroborou para afirmarmos o sucesso desta etapa reacional com massa exata calculada de 237,1365 u e massa exata observada de 237,1363 u.

Com relação à diastereosseletividade da reação podemos afirmar que um dos diastereoisômeros se formou majoritariamente em função de não observarmos desdobramentos nos sinais dos espectros de RMN de ^1H e de RMN de ^{13}C e no cromatograma de CG que caracterizassem a presença de diastereoisômeros. Contudo, só pudemos estimar o valor da razão diastereoisomérica com segurança

após sintetizarmos o biciclo (etapa seguinte) em função da grande resolução dos espectros e dos cromatogramas de CG-EM .

Infelizmente não pudemos realizar os experimentos de NOE neste composto porque os hidrogênios α ao nitrogênio apareceram na mesma região do espectro. Dessa forma, realizamos esses estudos em substratos subseqüentes.

e) Metátese de olefinas do dialceno 80.

I – Breve introdução.

Em 2005 Richard R. Schrock, Robert H. Grubbs e Yves Chauvin foram laureados com o prêmio Nobel de Química pelo desenvolvimento da reação de metátese de olefinas em síntese orgânica. As aplicações dessa reação são inúmeras, sendo principalmente utilizadas, na síntese orgânica, em fechamento de anéis.

Shriver, em seu livro, define metátese (do grego intertroca) como troca de parceiros.⁶⁰ Na verdade o termo metátese foi introduzido em 1967⁶¹ quando se entendeu que era principalmente o metal que catalisava a redistribuição das duplas ligações C–C.

As reações mais freqüentes utilizando metátese são: a polimerização por metátese de abertura de anel (ROMP), metátese de fechamento de anel (RCM) e metátese cruzada (CM ou XMET).

De acordo com o desenvolvimento, podemos traçar uma linha cronológica esquemática para esta classe de reação que enfatiza a evolução dos catalisadores de rutênio (**Figura 3.4**).

⁶⁰ Shriver, D. F.; Atkins, P. W.; Langford, C. H. *Inorganic Chemistry*, Oxford University Press, **1991**, 172.

⁶¹ [a] Calderon, N, *Acc. Chem. Res.* **1972**, *5*, 127. [b] Calderon N; Chen HY; Scott KW *Tetrahedron Lett.* **1967**, *34*, 3327.

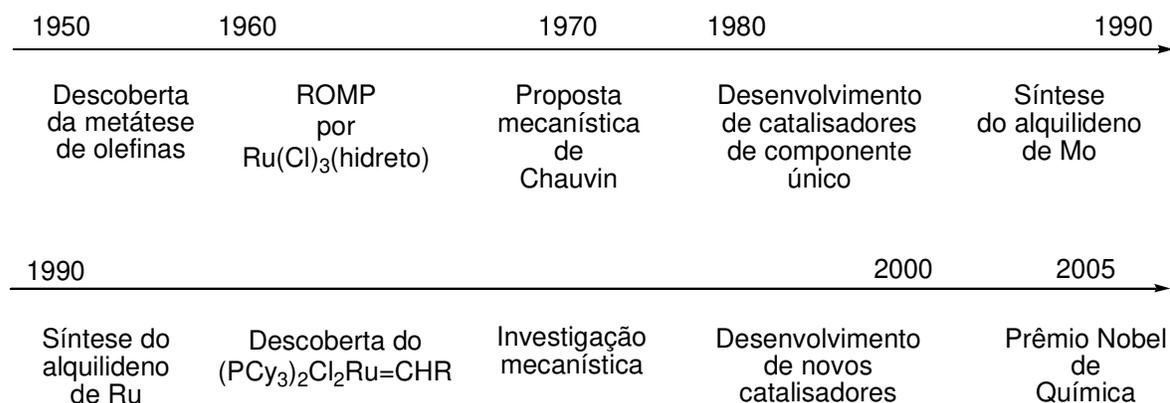


Figura 3.4: Evolução dos catalisadores de metátese de olefinas.

Os alquilidenos de molibdênio e tungstênio foram os primeiros a serem utilizados em larga escala principalmente em CM e ROMP. Contudo, estes reagentes exigiam atmosferas inertes de reação e de solventes rigorosamente secos e puros.⁶²

Em função destes problemas e da preferência reacional do rutênio por olefinas (preferência esta que é observada indo da esquerda para a direita e de baixo para cima na tabela periódica na região dos metais de transição)⁶³ Grubbs desenvolveu os catalisadores a base desse metal (**Figura 3.5**).

⁶² Bazan, G.C.; Oskam, J.H.; Cho, H.N.; Park, L.Y.; Schrock, R.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6899. [b] Schrock, R.R. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8141.

⁶³ Grubbs, R.H. *J. Macromol. Sci. – Pure Appl. Chem.* **1994**, *A31*, 1829.

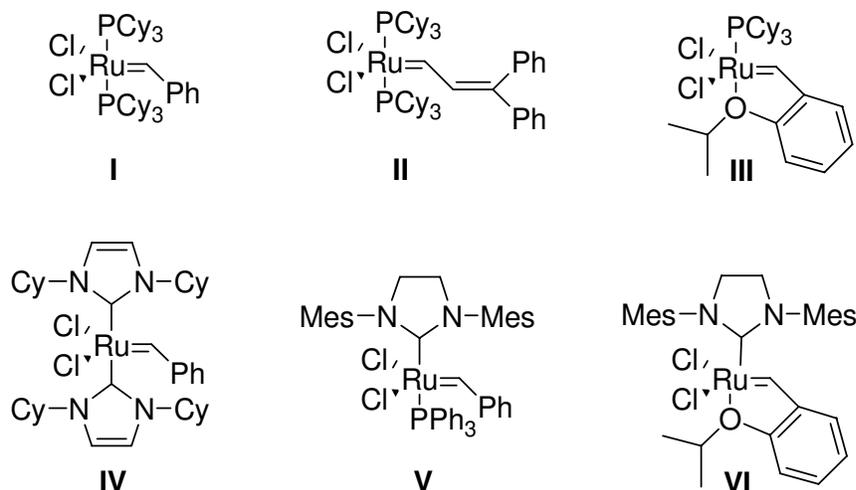
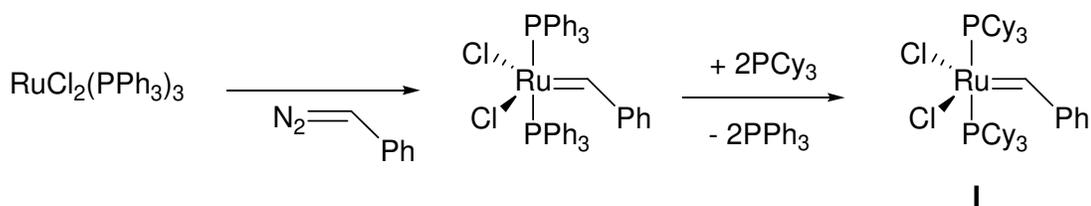


Figura 3.5: Exemplos de alguns catalisadores desenvolvidos por Grubbs e colaboradores.⁶⁴

Uma das formas bem estabelecidas de se produzir o catalisador de Grubbs **I** é promover a reação de cloreto de trifenilrutenato(II) $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ com um diazocomposto (**Esquema 3.16**).⁶⁵

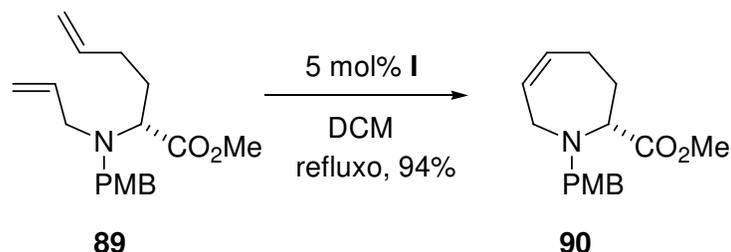


Esquema 3.16: Síntese do catalisador de Grubbs **I**.

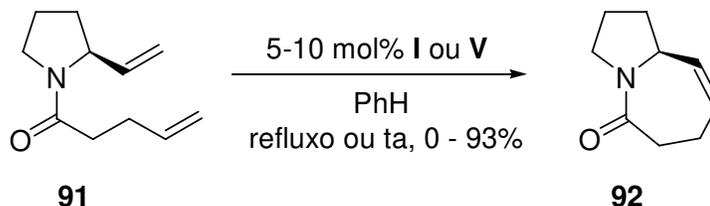
⁶⁴ Grubbs, R.H.; Trnka, T.M. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18.

⁶⁵ Nguyen, S.T.; Johnson, L.K.; Grubbs, R.H.; Ziller, J.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3974.

Muitos são os exemplos de reações de metátese de olefinas encontrados na literatura,⁶⁶ podemos citar dois exemplos interessantes que estão diretamente relacionados com o alcalóide **275A** (**18**) de nosso interesse (**Esquema 3.17** e **3.18**).⁶⁷



Esquema 3.17: Exemplo de RCM de α -aminoéster.⁶⁸



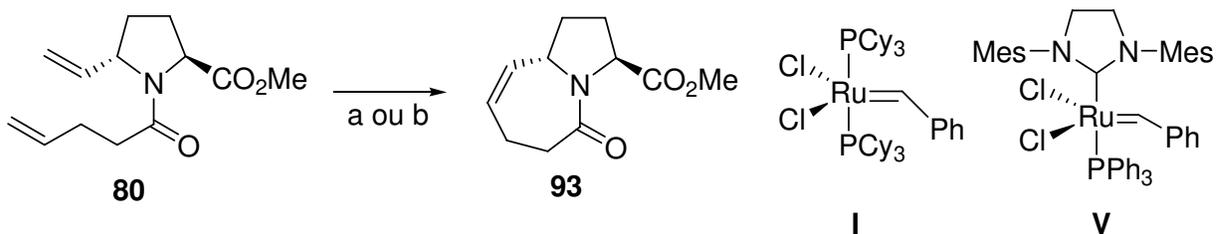
Esquema 3.18: Exemplo de RCM formando lactama bicíclica com anéis de 5 e 7 membros.⁶⁹

⁶⁶ [a] Martin, S. F.; Chen, H.-J.; Courtney, A. K.; Liao, Y.; Pätzelt, M.; Ramser, M. N.; Wagman, A. S.; *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7251. [b] Fu, G. C.; Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9856. [c] Dias, E. L.; Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3887. [d] Bieräugel, H.; Jansen, T. P.; Schoemaker, H. E.; Hiemstra, H.; Maarseveen, J. H.; *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2673.

⁶⁷ Para uma revisão de RCM de compostos nitrogenados ver: Phillips, A. J.; Abdell, A. D. *Aldrichimica Acta* **1999**, *32*, 75. [b] Deiters, A.; Martin, S. F. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2199.

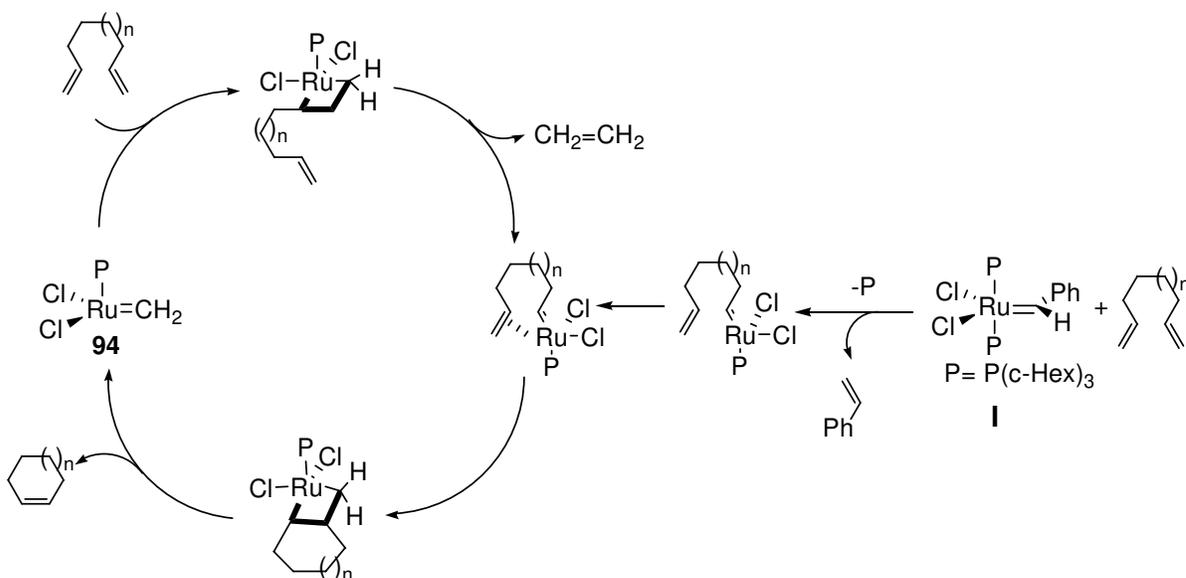
⁶⁸ Rutjes, F.P.J.T.; Schoemaker, H.E. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 677.

⁶⁹ [a] Arisawa, M.; Takesawa, E.; Nishida, A.; Mori, M.; Nakagawa, M. *Synlett* **1997**, *10*, 1179. [b] Lim, S. H.; Ma, S.; Beak, P. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 9056.

II – Reação e mecanismo proposto.

Condições: [a] DCM, catalisador de Grubbs 1^a (I), refluxo, 12 h, 30%. [b] DCM, catalisador de Grubbs 2^a (V), refluxo, 6 h, 73%.

Mecanismo dissociativo proposto para a reação de metátese de olefinas:



Esquema 3.19: Mecanismo proposto para a reação de metátese de olefinas.

III – Comentários e caracterização do produto.

A primeira etapa do mecanismo desta reação envolve a perda de um ligante fosfino deixando vago um orbital vazio no centro metálico (rutênio) capaz, agora,

de se coordenar a outros compostos ricos em elétrons. Assim, uma das duas duplas ligações do dialceno se complexa a este centro metálico promovendo a primeira etapa cíclica de quatro membros do mecanismo reacional (cicloadição [2 + 2]), que tem o estireno como subproduto.

Uma vez realizada esta etapa, é o dialceno que se encontra ligado ao metal. Por uma questão entálpica e principalmente entrópica, o outro alceno da molécula se complexa ao centro metálico realizando o segundo ciclo de quatro membros (onde ocorrerá um rearranjo semelhante ao da reação de Wittig), que terá, dessa vez, o produto desejado eliminado do ciclo catalítico.

O catalisador de Grubbs é, na verdade, a espécie **94** gerada após a primeira formação do produto. A partir deste ponto o ciclo se repete sempre liberando eteno, um gás que ao sair da reação contribui para a termodinâmica de deslocamento de equilíbrio do processo.

Experimentalmente, cuidamos para que a reação fosse realizada em meio anidro para minimizar a perda do catalisador, embora Grubbs garanta que seus catalisadores são estáveis ao ambiente, citando casos de reações feitas com solventes diretos da garrafa (exceto catalisadores de 2^a geração). Contudo, percebemos que a ordem de adição dos reagentes, bem como a temperatura da solução na adição dos mesmos, não influencia no bom andamento reacional.

Em nosso caso, o catalisador de Grubbs de 1^a geração mostrou um rendimento inferior (30%) ao catalisador de 2^a (73%). É descrito na literatura que os catalisadores de 2^a geração são mais reativos que os de 1^a. Assim, seu desempenho é, de maneira geral, melhor.

Em um trabalho publicado na revista *Angewandte Chemie*,⁷⁰ Straub explica que essa maior reatividade é devida a uma interação orbitalar entre o carbeno (ligante) e o alquilideno. Ocorre, explica ele, uma retrodoação do alquilideno para a ligação σ antiligante carbeno-metal que estabiliza a estrutura ativa do catalisador. Lembrando que essa estrutura ativa possui alinhamento adequado para ocorrer a cicloadição [2 + 2]. Essa interação não ocorre quando o ligante é a fosfina (catalisador de 1ª geração) sendo, portanto, o catalisador de 2ª geração mais reativo (**Figura 3.6**).

Grubbs também levantou outros aspectos que seriam responsáveis pelo aumento da reatividade como o efeito doador de densidade eletrônica do ligante para o metal. Como o ligante carbeno é melhor doador σ que o fosfino, a reatividade do primeiro será maior. Em suma, são estudos teóricos que nos ajudam a entender um dado empírico.

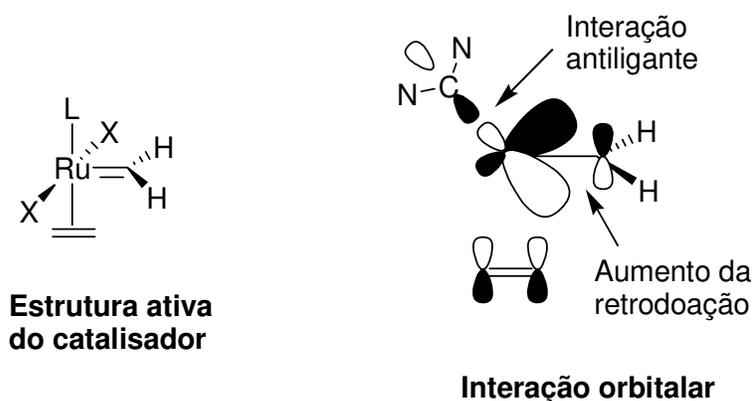


Figura 3.6: Estrutura ativa do catalisado e interação orbitalar entre o ligante e o centro metálico.

⁷⁰ Straub, B. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2.

É válido ressaltar que nestas reações há a possibilidade de migração da dupla ligação devido a hidretos metálicos presentes em solução.⁷¹

Voltando ao biciclo **93**, por ser um intermediário importante, se faz necessário uma discussão mais detalhada de sua caracterização. Para isso destacamos alguns hidrogênios na **Figura 3.7**.

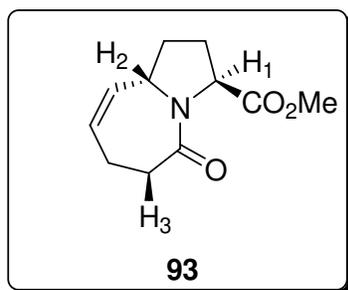


Figura 3.7: Estrutura do biciclo **93** destacando alguns hidrogênios.

Ao obtermos **93**, houve uma melhora sensível na resolução do espectro de RMN de ¹H devido à restrição de conformação imposta pelo sistema bicíclico.

Os dois hidrogênios do alceno endocíclico apareceram em δ 5,50 e 5,66 – 5,73 na forma de dd e um multipletto respectivamente, ambos integrando para 1H no espectro de RMN de ¹H. Região esta que já havíamos observado anteriormente nas primeiras reações de adição do organocobre insaturado ao íon *N*-acilímínio proveniente de **79**.

Outro sinal importante observado nesse espectro foi o do H₂ em δ 4,81 aparecendo como um singletto largo integrando para 1H. Realizamos a comprovação da atribuição deste hidrogênio através do experimento de HSQC,

⁷¹ Sobre migração de duplas ligações em metátese de olefinas ver: [a] Schmidt, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1865. [b] Schmidt, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 816.

onde constatamos que H₂ se ligava a um carbono com deslocamento químico típico quando vizinho a heteroátomo.

Em deslocamento químico um pouco menor (δ 4,56) observamos um duplo dubleto integrando para 1H correspondente a H₁ que, pela análise do espectro de HSQC também se mostrou pertencer a um carbono α ao nitrogênio. Este sinal foi confirmado pelo experimento de gCOSY sendo observado durante todas as etapas reacionais, com leves alterações de deslocamento, após a esterificação da (S)-prolina (**57**).

O sinal dos hidrogênios da metila do éster é bem característico no espectro, um singleto em δ 3,72 integrando para 3H. Este sinal também foi constante ao longo da rota sintética.

Um sinal que despertou nosso interesse foi o do multipletto referente à H₃ em δ 2,96 – 3,05. Sua caracterização ainda não está concluída, é provável que ele esteja ligado a um carbono α à carbonila e que sinta um efeito anisotrópico da mesma devido à conformação estrutural do bicíclico. Já observamos fato parecido em nosso grupo em que um hidrogênio se desprotegia no espectro a princípio inesperadamente.⁷²

A análise dos hidrogênios provenientes dos CH₂ em δ 1,6 – 2,6 foi muito interessante. A grande definição do espectro nos possibilitou observar a diferença de ambiente químico sofrida por estes hidrogênios em função dos centros estereogênicos do biciclo **93**, que os tornaram diastereotópicos. Este fato, evidenciado no espectro de HSQC, mostrou claramente que cada hidrogênio de 3 grupos metilênicos presente na molécula apareciam em regiões diferentes do espectro.

⁷² Santos, L. S.; Orientador: Pilli, R. A. Tese de Doutorado: *Síntese da Homopumiliotoxina 223G, Arborescidinas A-C, Levobupivacaína e Mepivacaína. Estratégia de Síntese da Pleiocarpamina e Akagerina. Estudo Mecânico de Reações Utilizando ESI-MS/MS*, **2003**, Unicamp, Campinas, SP.

Na análise de RMN de ^{13}C observamos dois sinais (δ 172,5 e 172,8) correspondentes aos carbonos sp^2 provenientes das carbonilas, dois sinais (δ 130,2 e 130,8) também provenientes de carbonos sp^2 do sistema insaturado, três sinais (δ 52,2, 55,5 e 59,7) provenientes de carbonos ligados a heteroátomos e mais 4 sinais (δ 24,7 a 34,2) correspondente aos 4 CH_2 presentes em **93**. Esta análise foi de grande importância para a caracterização deste biciclo, onde observamos todos os sinais esperados.

No espectro de massas de alta resolução, a massa calculada para o produto foi de 209,1052 u e a massa observada de 209,1056 u; resultado plenamente satisfatório.

Todos estes dados analisados conjuntamente nos asseguraram afirmar que o biciclo **93** foi obtido com sucesso.

Com relação à diastereosseletividade da reação, observamos no cromatograma de CG-EM dois sinais, um referente a cada diastereoisômero (constatado pelo espectro de massas). A proporção calculada foi de 98,2% do majoritário para 1,8% do minoritário, ou seja, 96,4% de excesso diastereoisomérico.

Na tentativa de confirmar a estereoquímica relativa do produto formado foram feitas algumas irradiações na molécula (estudos de NOE, **Figura 3.8**).

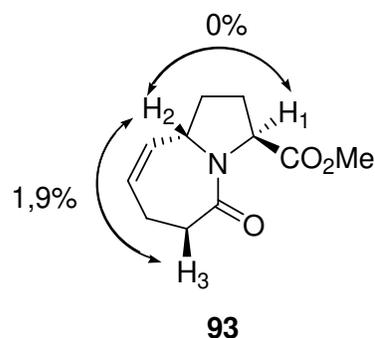


Figura 3.8: Estudos de NOE no bicyclo **93**.

Irradiamos, então, H₁ em δ 4,56 onde não observamos incremento no sinal de H₂ e vice-versa. Resultado que era esperado por nós devido à conformação e restrição estrutural do sistema bicíclico. Sabemos, porém, que não observar NOE não implica, necessariamente, que os hidrogênios estejam *trans*. Por isso outros estudos de NOE foram realizados em substratos mais avançados e serão comentados a seguir.

Irradiamos, também, H₃ em δ 2,96 – 3,05 onde observamos um incremento de 1,9% no sinal de H₂, 5,3% no CH₂ vizinho e não houve incremento no sinal de H₁. O que nos sugere a posição relativa *cis* entre H₂ e H₃, como representado na **Figura 3.8**.

O ideal para se determinar a estereoquímica de maneira definitiva, seria realizar um experimento de difração de Raios – X ou sintetizar o outro diastereoisômero realizando experimentos de NOE comparativos. Entretanto, isso não foi possível em nosso caso.

f) Síntese do Fragmento F (81).

I – Breve introdução.

Outra classe de reação muito utilizada em síntese orgânica, e que foi empregado por nós, é a hidrogenação catalítica. Estas reações, ou melhor, as reações envolvendo catalisadores, podem ser separadas em dois grandes grupos: a catálise heterogênea e a homogênea. A função do catalisador é reduzir a energia de ativação (E^a) do processo reacional, sendo recuperado ao final do ciclo catalítico.

Muitas podem ser as vantagens e desvantagens destes dois processos catalíticos. A catálise heterogênea, em especial, possui uma vantagem no isolamento do produto onde uma simples filtração é suficiente para separar o catalisar do produto.

Estas reações são de crescente interesse para os químicos orgânicos sintéticos por suas características e suas inúmeras aplicações.

Geralmente os catalisadores utilizados em hidrogenação catalítica heterogênea são compostos de paládio e platina que possuem a propriedade de adsorver moléculas de H_2 e alceno para promover a redução. O mecanismo mais antigo proposto para estas reações orgânicas foi o de Horiuti e Polanyi.⁷³

Platina e paládio são átomos grandes que possuem orbitais d preenchidos, o que possibilita uma maior interação entre a molécula de H_2 e do alceno com o metal em função da existência de uma retrodoação do metal para estes ligantes (modelo de Chatt-Dewar-Duncanson,⁷⁴ **Figura 3.9**).

⁷³ Horiuti, I.; Polanyi, M. *Trans. Faraday Soc.* **1934**, 30, 1164.

⁷⁴ Chatt, J.; Duncanson, L.A. *J. Chem. Soc.* **1953**, 2939.

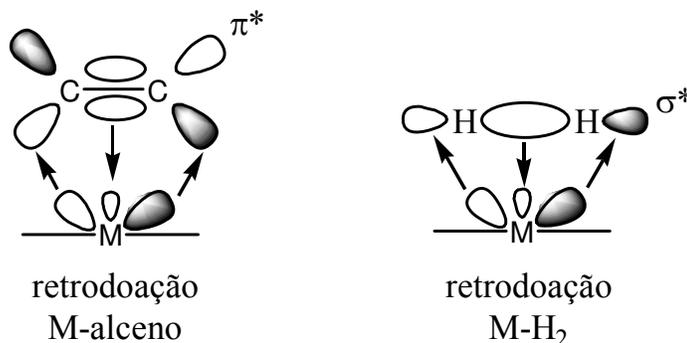


Figura 3.9: Modelo de retrodoação de Chatt-Dewar-Duncanson.

Esta retrodoação enfraquece as respectivas ligações π do alceno e σ do H_2 por ter densidade eletrônica ocupando os orbitais π^* e σ^* correspondentes. Um fato importante é que estas adsorções não podem ser nem fortes nem fracas demais porque interromperiam o ciclo catalítico.⁷⁵

Um dos reagentes de hidrogenação catalítica usados em nosso trabalho foi o PtO_2 (catalisador de Adam) que pode ser preparado pela fusão de ácido cloroplátinico (H_2PtCl_6) com nitrato de sódio ($NaNO_3$).⁷⁶

Este catalisador de PtO_2 é reduzido no meio reacional para originar a platina “black” – $Pt(0)$ – que será a espécie cataliticamente ativa. Contudo, seu uso é menos freqüente em função do seu alto custo.

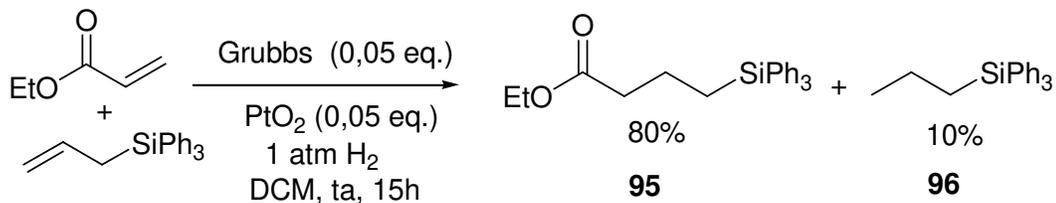
Há vários casos relatados na literatura⁷⁷ de uso do PtO_2 em reduções catalíticas. Entre eles, um exemplo interessante é o do grupo de Janine Cossy em

⁷⁵ Augustine, R.L., “*Heterogeneous Catalysis for the Synthetic Chemist*”, Marcel Dekker Inc., NY, **1996**.

⁷⁶ Adam, R.; Voorhees, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *44*, 1683.

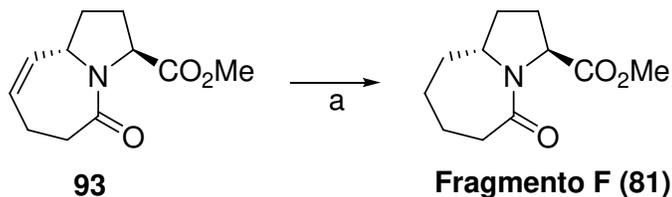
⁷⁷ [a] Cossy, J.; Bargiggia, F.C.; BouzBouz, S. *Org. Lett.* **2003**, *20*, 459. [b] Enders, D.; Voith, M. *Synlett* **2002**, *1*, 29. [c] David, O.; Blot, J.; Bellec, C.; Lhommet, G.; Fargeau-Bellassoued, M.C.; Haviari, G.; Celerier, J.P.; Gramain, J.C.; Gardette, D. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3122.

que eles realizaram uma metátese de olefinas seguido de hidrogenação no mesmo balão reacional (“one pot”, **Esquema 3.20**).⁷⁸



Esquema 3.20: Exemplo da literatura de reação de metátese de olefinas seguida de hidrogenação catalítica utilizando PtO₂ como catalisador.

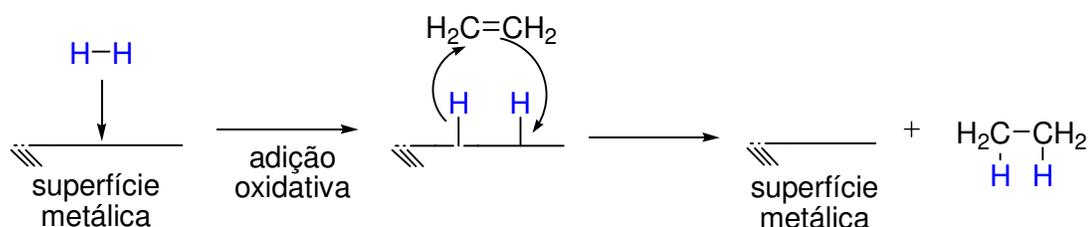
II – Reação e mecanismo proposto.



Condições: [a] H₂ (1 atm), PtO₂, MeOH, AcOH, ta, 12 h, 99%.

⁷⁸ Cossy, J.; Bargiggia, F.C.; BouzBouz, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6715.

Mecanismo geral proposto:



Esquema 3.21: Hidrogenação catalítica do biciclo **93**.

III – Comentários e caracterização do produto.

O mecanismo reacional proposto sugere uma série de interações orbitales entre o metal e os ligantes (alceno e hidrogênio). O que vale ressaltar é que esta redução fornece uma adição *sin* dos hidrogênios. Entretanto, para nosso composto, esse fato não foi importante, pois nesta etapa não houve criação de centros assimétricos na molécula.

Experimentalmente foi uma reação extremamente limpa e com rendimento quase quantitativo. Cuidamos somente para que o meio estivesse inerte e seco.

A caracterização do biciclo **81** por IV mostrou o desaparecimento da banda de pequena intensidade em 3077 cm^{-1} com respectiva manutenção dos sinais das carbonilas como era esperado.

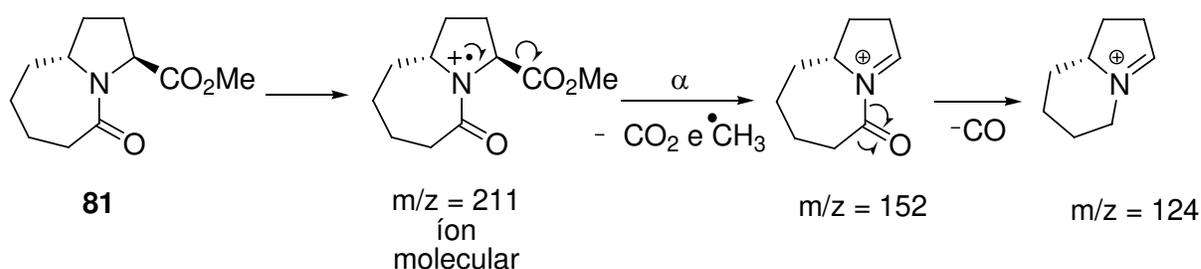
O espectro de RMN de 1H mostrou a manutenção do singlete referente aos hidrogênios da metila do éster em $\delta\ 3,72$; o desaparecimento dos hidrogênios olefínicos em $\delta\ 5,50$ e $5,66 - 5,73$; bem como a proteção do hidrogênio em $\delta\ 2,96 - 3,05$ – sugerindo que a dupla ligação é importante para que este hidrogênio sinta o efeito anisotrópico discutido anteriormente.

Houve também a manutenção do duplo dubleto referente ao hidrogênio α à carbonila e ao nitrogênio em δ 4,54 bem como a proteção do outro hidrogênio α ao nitrogênio de δ 4,81 para δ 3,94 – 4,05, mudando sua multiplicidade de um singlete largo para um multiplete – que era esperado pela transformação ocorrida.

O espectro de RMN de ^{13}C nos mostrou todos os sinais esperados. Contudo, a principal constatação foi a ausência dos dois carbonos sp^2 do alceno em δ 130,2 e 130,8.

Os estudos de NOE corroboraram os resultados obtidos anteriormente. Quando irradiamos o hidrogênio (α ao nitrogênio) em δ 4,81 não observamos incremento no outro hidrogênio (também α ao nitrogênio) em δ 3,94 – 4,05. Esse resultado apenas nos sugere a relação *trans* como já discutido.

Obtivemos, ainda, os espectros de massas de alta resolução e de CG-EM. A massa calculada para o biciclo **81** foi de 211,1208 u e a observada de 211,1201 u. No espectro de CG-EM observamos, além do íon molecular de m/z 211, os íons de m/z 152 e 124, que podem ser explicados pelas fragmentações propostas no **Esquema 3.22**.

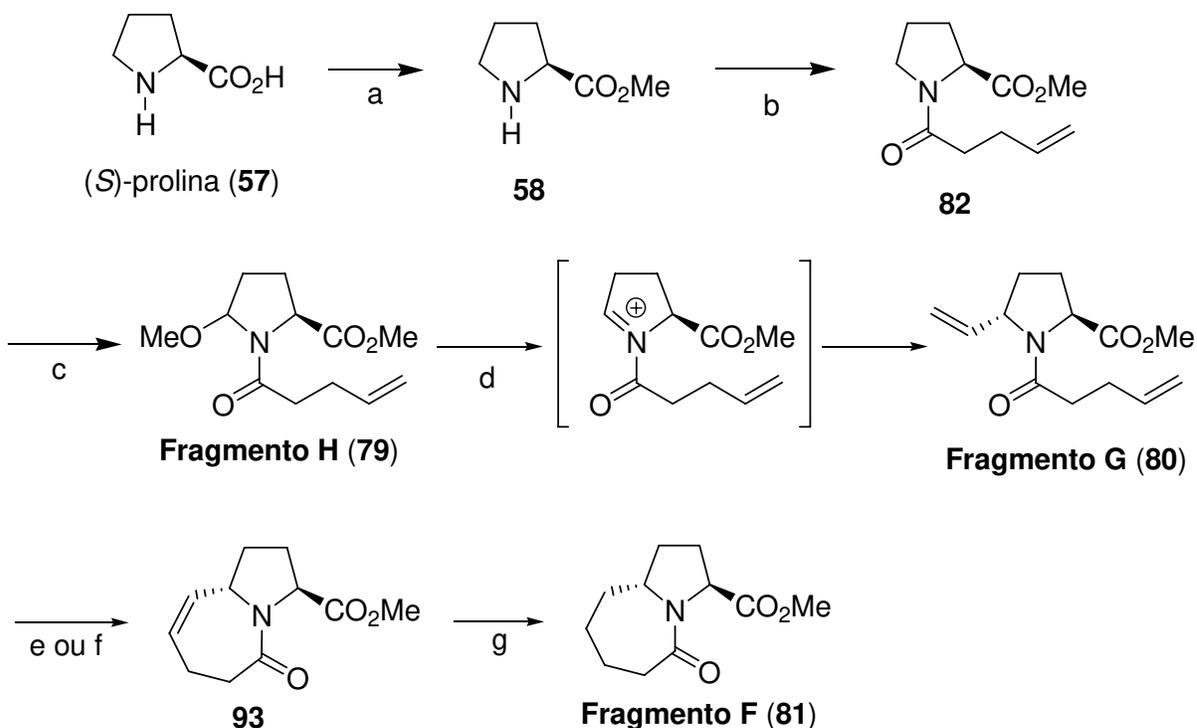


Esquema 3.22: Fragmentações propostas para o biciclo **81**.

Com estes resultados pudemos concluir que o biciclo **81** (**Fragmento F**) foi sintetizado com sucesso. Dessa forma, sintetizamos de maneira eficiente o núcleo 1-azabicyclo[5.3.0]decano do alcalóide **275A** (**18**).

g) Resumo esquemático da síntese do **Fragmento F**.

No **Esquema 3.23** encontra-se as etapas de preparação do **Fragmento F** para melhor visualização do trabalho desenvolvido na síntese do biciclo **81**, um intermediário importante do nosso estudo.



Condições: [a] SOCl_2 , MeOH, 0°C a ta, 10 h, 100%; [b] Ácido 4-pentenóico (**83**), EDC, HOBT, DCM, 0°C a ta, 2,5 h, 83%; [c] MeOH, Et_4NOTs , anodo de platina, catodo de carbono, 100 mA, ta, 12h; [d] $\text{CH}_2=\text{CHCuBr}$, BF_3OEt_2 , THF, -78°C a ta, 6 h, 66% (2 etapas); [e] DCM, catalisador de Grubbs 1^a, refluxo, 12 h, 30% ou [f] DCM, catalisador de Grubbs 2^a, refluxo, 6 h, 73%; [g] H_2 (1 atm), PtO_2 , MeOH, AcOH, ta, 12 h, 99%.

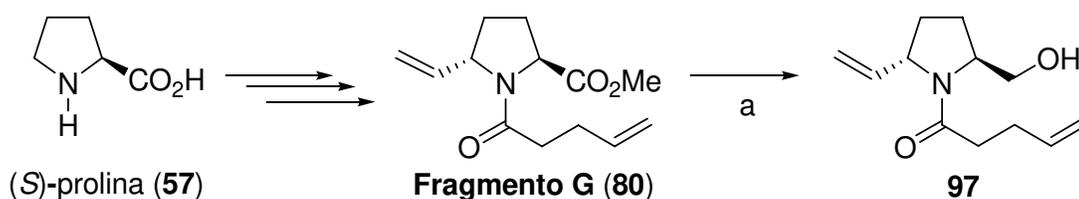
Esquema 3.23: Síntese do **Fragmento F** (**81**).

3.2. Síntese do álcool 98.

a) Síntese do álcool 97.

Uma vez sintetizado o **Fragmento F**, partimos para os estudos de redução do éster ao álcool com o propósito de instalarmos um bom grupo de saída naquela posição. Dessa forma, poderíamos estudar as reações de acoplamento da cadeia carbônica lateral com o objetivo de avançarmos na síntese do alcalóide **275A (18)**. Porém, como os primeiros testes de redução direta do éster do **Fragmento F** não foram bem sucedidos e como tínhamos uma pequena quantidade em mãos do mesmo, resolvemos alterar as etapas reacionais anteriormente propostas. Esta mudança nos possibilitou, também, estudar a reação de metátese de olefinas em substratos diferentes.

Para tal, sintetizamos mais dialceno **80 (Fragmento G)** de acordo com as metodologias já otimizadas por nós para posteriormente reduzi-lo ao respectivo álcool (**Esquema 3.24**).



Condições: [a] NaBH₄, EtOH, 60°C, 8 h, 60%.

Esquema 3.24: Síntese do **Fragmento G** e redução para o álcool **97**.

Nesta etapa do trabalho enfrentamos dois problemas principais. O primeiro foi o menor rendimento observado, de maneira geral, com o aumento da escala reacional. O segundo foi a perda de material na tentativa de redução do **Fragmento G** utilizando-se hidreto de lítio alumínio (LAH).

Foi descrito na literatura que o LAH tem força suficiente para reduzir amidas a amins, tendo, provavelmente, o íon imínio correspondente como intermediário. Contudo, como havíamos aplicado esta metodologia para outros compostos modelos correlatos, – que serão discutidos adiante – achávamos que o mesmo procedimento seria aplicável também ao **Fragmento G**.

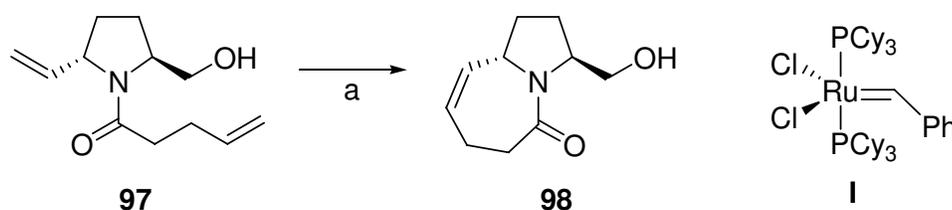
Como não obtivemos sucesso, voltamos a utilizar condições mais drásticas de temperatura com boroidreto de sódio. Dessa maneira conseguimos obter o álcool **97** de interesse em rendimentos razoáveis.

Através de espectroscopia de IV observamos, principalmente, o desaparecimento da absorção correspondente ao éster em 1754 cm^{-1} bem como a presença da função álcool em 3403 cm^{-1} .

Na análise do espectro de RMN de ^1H , observamos o desaparecimento do singlete (que integrava para 3H) correspondente à metoxila em $\delta\ 3,71$ com respectivo surgimento de um multiplete em $\delta\ 4,30 - 4,48$ com integração relativa a dois hidrogênios.

No espectro de RMN de ^{13}C observamos, principalmente, o desaparecimento do sinal do C_0 do éster em $\delta\ 172,4$ e o surgimento do sinal de um CH_2 α ao OH em $\delta\ 67,5$, além da manutenção dos outros sinais do respectivo composto. No espectro de massas de alta resolução, o valor da massa calculada do álcool **97** foi de 209,1416 u e a massa observada de 209,1415 u. Em suma, podemos concluir que o álcool foi preparado com sucesso.

Com o álcool **97** em mãos procedemos à reação de metátese de olefinas (utilizando o catalisador de Grubbs de primeira geração, **Esquema 3.25**).



Condições: [a] Catalisador de Grubbs de 1^a geração (**I**), DCM, refluxo, 10 h, 45%.

Esquema 3.25: Síntese do álcool **98** (derivado do **Fragmento F**).

Esta mesma condição havia sido aplicada no **Fragmento G**, porém havíamos obtido um rendimento de apenas 30%. Comparativamente ao álcool **98** obtivemos um rendimento levemente maior (45%).

Nesta passagem pudemos notar que a presença da hidroxila livre não afeta o andamento reacional do nosso sistema (ou melhor, até aumentou o rendimento anteriormente observado), como já relatado na literatura.⁷⁹ Dessa forma, pudemos avançar na síntese postergando o uso do catalisador de Grubbs que é caro e de difícil importação.

No espectro de IV observamos apenas a manutenção da banda da carbonila em 1642 cm⁻¹ e do álcool em 3468 cm⁻¹.

Observamos mais uma vez o sinal deslocado em δ 3,04 no espectro de RMN de ¹H, semelhante ao biciclo **93**, mostrando novamente a importância da dupla ligação nesse fenômeno.

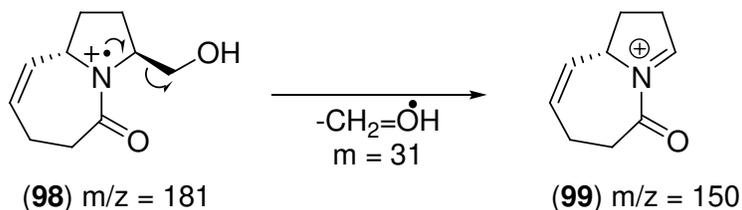
Constatamos, também, a presença dos hidrogênios olefínicos integrando para 1H cada em δ 5,47 e 5,60 – 5,80. Observamos, ainda, o sinal do hidrogênio da

⁷⁹ Huwe, C. M.; Blechert, S. *Synthesis* **1997**, 61.

hidroxila integrando para 1H em δ 5,00 como um singlete largo. Além disso, observamos a manutenção dos sinais dos hidrogênios ligados a carbonos α ao nitrogênio.

Juntamente com a análise do espectro de Dept pudemos atribuir os sinais observados no espectro de RMN de ^{13}C . Neste último percebemos todos os sinais esperados em suas respectivas regiões.

No cromatograma obtido por CG – EM pudemos ver que a amostra se encontra bastante pura. Pelo espectro de massas observamos o pico do íon molecular ($m/z = 181$) e sua principal fragmentação ($m/z = 150$ correspondente ao íon *N*-acilimínio **99**) cuja perda de massa (31 u) se refere à saída de formaldeído radicalar pelo mecanismo de clivagem α (**Esquema 3.26**). No espectro de massas de alta resolução, o valor calculado da massa do álcool **98** foi de 181,1103 u e o observado foi de 181,1109 u.



Esquema 3.26: Fragmentação proposta para o íon molecular de $m/z = 150$.

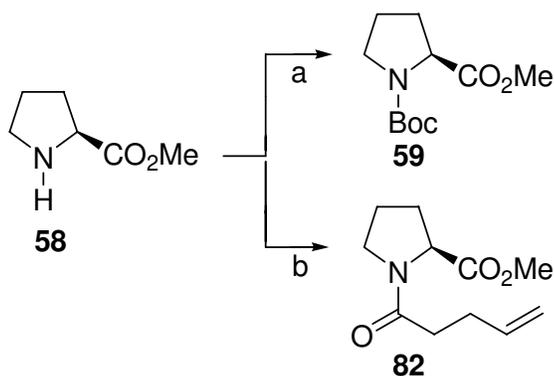
Em suma, com estes dados podemos afirmar que o álcool **98** foi obtido com êxito, embora o rendimento da reação não tenha sido excelente. Este é outro intermediário chave de nossa síntese. Com esta metodologia otimizada pudemos iniciar os estudos de acoplamento, assunto da **PARTE 3**.

PARTE 3: Estudos de acoplamento da cadeia carbônica lateral a substratos modelos.

3.3. Síntese dos substratos modelos para estudos de acoplamento.

a) Proteção do (S)-prolinato de metila (58).

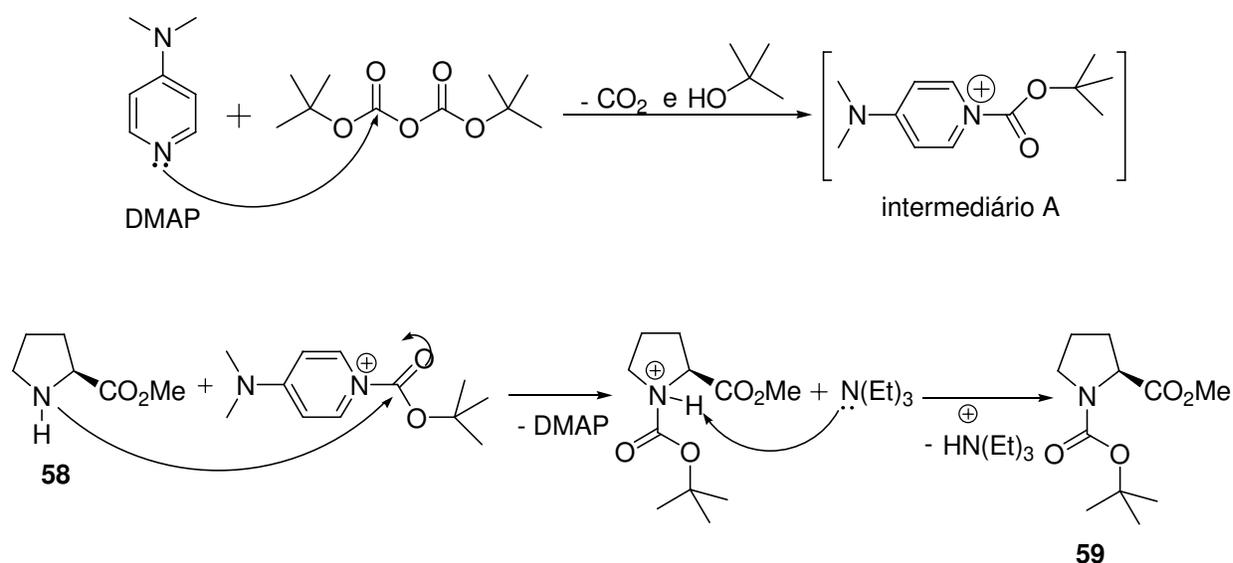
Com o sistema peridroazepínico do alcalóide **275A (18)** sintetizado, preparamos os substratos modelos para os estudos de acoplamento. A primeira etapa foi proteger o (S)-prolinato de metila, obtido anteriormente como descrito na **PARTE 2**, na forma de carbamato e de amida⁸⁰ (**Esquema 3.27**).



Condições: [a] Boc₂O, DMAP (cat.), Et₃N, DCM, ta, 18 h, 90%; [b] ácido 4-pentenóico (**83**), SOCl₂, Et₃N, DCM, ta, 11 h, 95%.

⁸⁰ Para metodologia utilizando SOCl₂ ver: Kent, R. E.; McElvain, S. M. *Org. Syn. Coll. III* **1995**, 490.

Mecanismo geral proposto para proteção com Boc:



Esquema 3.27: Proteção do (*S*)-prolinato de metila (**58**).

Na síntese de **59** utilizamos N,N-4-dimetilaminopiridina (DMAP), que possui um nitrogênio nucleofílico (nitrogênio heterocíclico do anel aromático). Este nitrogênio possui um par de elétrons em um orbital não ligante disponível para reagir. Este par de elétrons não participa da ressonância do anel por estar perpendicular ao plano dos orbitais *p* do mesmo. Na reação do DMAP com o anidrido Boc forma-se um intermediário reativo, (intermediário A) por ter um ótimo grupo de saída que está carregado positivamente.

Com este intermediário na reação, a amina que estiver no meio pode fazer um ataque nucleofílico e deslocar o DMAP. Após esse deslocamento, a trietilamina desprotona o cátion formado para resultar no carbamato **59**. Mais uma vez a força motriz da reação é a saída de gás carbônico e *terc*-butanol, resultando em ótimos rendimentos.

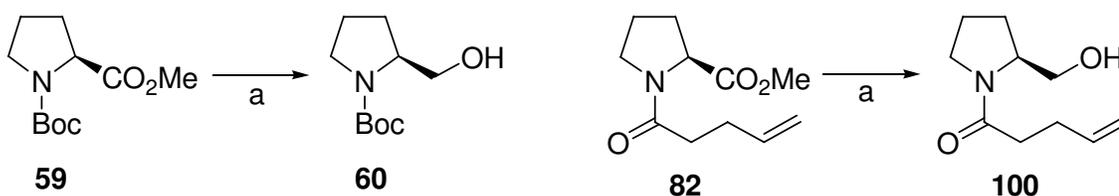
Entretanto, é possível que a amina **58** reaja diretamente com o anidrido de *tert*-butila originando, após desprotonação pela trietilamina, o referido produto também.

Por **59** ser conhecido na literatura, sendo até comercial, fizemos apenas os espectros de IV e RMN de ^1H para caracterizá-lo. Assim, sua caracterização por IV nos mostrou, principalmente, o desaparecimento da banda característica de amina em 3350 cm^{-1} e o surgimento de absorções na região da carbonila proveniente do Boc em 1704 cm^{-1} .

O espectro de RMN de ^1H apresentou um singlete em δ 1,40 integrando para 9 hidrogênios caracterizando as três metilas do Boc, um singlete em δ 3,70 integrando para 3 hidrogênios caracterizando a metila do éster.

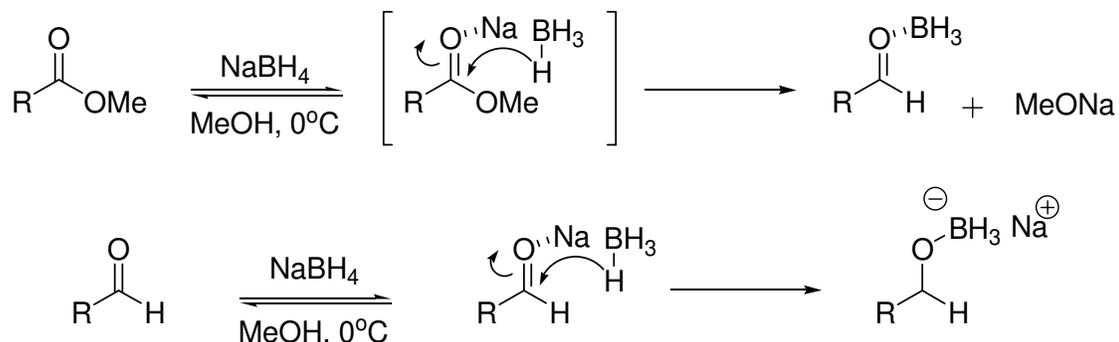
b) Síntese dos álcoois modelos **60** e **100**.

Prosseguimos com a redução os ésteres **59** e **82** como visto no **Esquema 3.28**. Vários redutores foram empregados, a saber: DIBAL-H, hidreto de lítio alumínio, $\text{NaBH}_4/\text{LiCl}$ e NaBH_4 . As melhores condições foram alcançadas com NaBH_4 em metanol a 50°C e com hidreto de lítio e alumínio em THF de -78°C a temperatura ambiente.

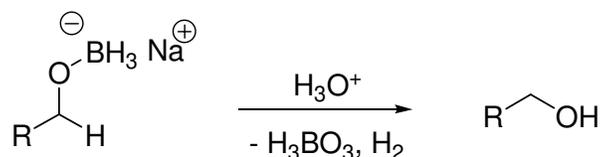


Condições: [a] LAH, THF, -78°C , 3 h, 85% (média) ou NaBH_4 , MeOH, 50°C , 12 h, 75% (média).

Mecanismo geral da reação utilizando NaBH₄ como redutor:⁸¹



No tratamento aquoso em meio ácido:



Esquema 3.28: Síntese dos álcoois **60** e **100**.

No mecanismo apresentado a carbonila passa por uma ativação complexando-se com o sódio. Esta ativação pode ser proporcionada também pelo solvente. Uma vez ativada, a carbonila torna-se mais susceptível a ataque nucleofílico. No meio de reação existem dois possíveis nucleófilos, o metanol e o hidreto. Se o metanol reagir o processo entrará em um equilíbrio que não levaria ao produto. Porém se a reação se processar com o hidreto um novo produto será

⁸¹ Pilli, R. A.; Costa, P. R. R.; Pinheiro, S.; Vasconcelos, M. L. A. A. *Substâncias Carboniladas*, Artmed Editora AS, **2003**.

formado, cuja estabilidade termodinâmica é responsável pelo deslocamento do equilíbrio do processo.

Experimentalmente, essas reações se processam sem maiores problemas. Entretanto, as dificuldades iniciais se deram no isolamento do produto (no caso do uso de LiAlH_4) e no tempo de reação (uso do NaBH_4). Resolvemos estes contratempos precipitando hidróxido de alumínio no tratamento reacional⁸² e aumentando a temperatura no decorrer da reação respectivamente.

Caracterizamos os álcoois **60** e **100** por IV, onde observamos o desaparecimento da banda da carbonila na região de 1750 cm^{-1} referente ao grupo éster (com manutenção das outras carbonilas observadas em regiões diferentes: do Boc em 1698 cm^{-1} e da amida em 1621 cm^{-1}) com conseqüente aparecimento da banda larga característica de álcool na região de aproximadamente 3400 cm^{-1} .

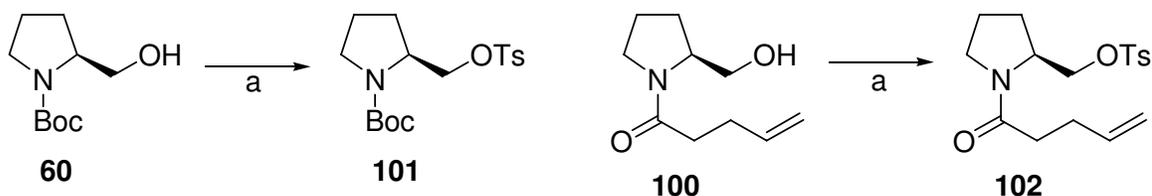
Na análise de RMN de ^1H , observamos, de modo geral, o desaparecimento dos singletos que integravam para 3 hidrogênios correspondentes aos ésteres na região de δ 3,7 e o aparecimento dos sinais dos hidrogênios carbinólicos em δ 3,2 a 3,5.

Nos espectros de RMN de ^{13}C observamos, principalmente, o desaparecimento do sinal na região de δ 58 referente à metila do éster com conseqüente aparecimento do sinal característico de carbonos carbinólicos na região de δ 66 a 68.

⁸² Sabino, A. A. Orientador: Pilli, R. A. Tese de Doutorado *Estudos sobre a síntese de lactonas de 10-membros : pinolidoxina, herbarumina I e herbarumina II*, **2002**, Unicamp, Campinas, SP.

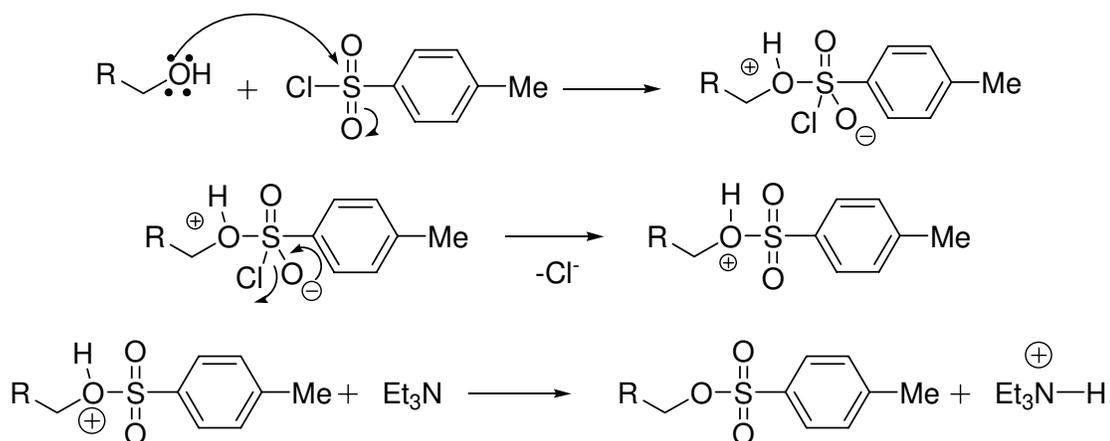
c) Síntese dos tosilatos **101** e **102**.

Dando prosseguimento, preparamos os tosilatos **101** e **102**. Para tal, utilizamos procedimentos padrões da literatura,⁸³ ou seja, solvente organoclorado, trietilamina e cloreto de tosilato (**Esquema 3.29**).



Condições: [a] TsCl, Et₃N, DCM, ta, 18 h, 70% (média).

Mecanismo geral proposto:



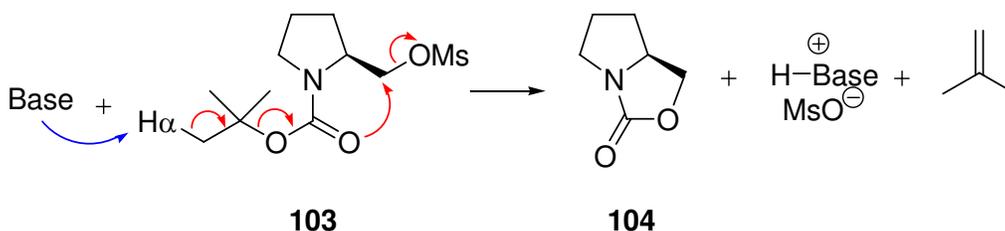
Esquema 3.29: Síntese dos tosilatos **101** e **102**.

⁸³ [a] Chu, W.; Zhang, J.; Zeng, C.; Rothfuss, J.; Tu, Z.; Chu, Y.; Reichert, D. E.; Welch, M. J.; Mach, R. *H. J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 7637. [b] Dahlin, N.; Bøgevig, A.; Adolfsson, H. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1101. [c] Malpass, J. R.; Patel, A. B.; Davies, J. W.; Fulford, S. Y. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9348.

A função da trietilamina, nesse mecanismo, é a retirada do próton hidroxílico, após sua reação com o cloreto de tosila, formando um sal estável que desloca o equilíbrio do processo. Os tosilatos são relativamente estáveis. Contudo, deve-se tomar cuidado com sua hidrólise no tratamento e purificação da reação.

A escolha pelos tosilatos, em detrimento dos mesilatos, se deve pela possibilidade desses últimos formarem um subproduto bicíclico (**Esquema 3.30**) em meio básico, diferentemente dos primeiros, já descrito na literatura.⁸⁴

Isso ocorre pela maior reatividade relativa dos mesilatos para reação tipo S_N2 com relação aos tosilatos. Dessa forma, há um alinhamento estereoeletrônico para retirada do H_α devido a uma maior interação eletrônica entre o par de elétrons não ligante do oxigênio com o orbital sigma antiligante da ligação C–OMs. Além disso, outro fator determinante para escolha dos tosilatos é a sua grande disponibilidade em nosso laboratório. Essa discussão será retomada à frente.



Esquema 3.30: Formação do subproduto cíclico **104** em meio básico.

Apesar dos longos tempos reacionais e dos excessos de reagentes, o rendimento da reação é limitado, porém aceitável. Uma melhora poderia ser obtida

⁸⁴ Lapis, A. A. M. Orientador: Pilli, R. A. Tese de Doutorado: *Ligantes Quirais Nitrogenados em Reações de Hidrogenação Catalítica Assimétrica e Redução Enantiosseletiva com Oxazaborolidinas*, 2005, Unicamp, Campinas, SP.

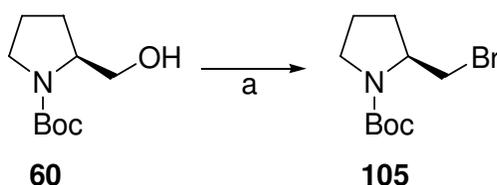
utilizando DMAP catalítico, por outro lado, o aumento no rendimento reacional não justifica o custo adicional nesta etapa do processo.

Testamos outro procedimento experimental, no qual a base trietilamina foi trocada por carbonato de cálcio, na tentativa de uma reação em fase heterogênea. Tentamos, assim, melhorar o rendimento da reação simplificando o processo de tratamento e purificação. Contudo, não observamos sinal de formação de produto, recuperando todo reagente.

Caracterizamos os produtos destas reações por IV, principalmente, observando o desaparecimento das bandas na região de 3450 cm^{-1} referentes às hidroxilas com subsequente surgimento de bandas referentes aos anéis aromáticos (região de $3068, 1900$ e 900 a 600 cm^{-1}). Nos espectros de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C observamos os aparecimentos dos sinais referentes aos anéis aromáticos na região de $\delta 7,3$ e $7,7$ e $\delta 129$ e 136 respectivamente.

d) Síntese do haleto **105**.

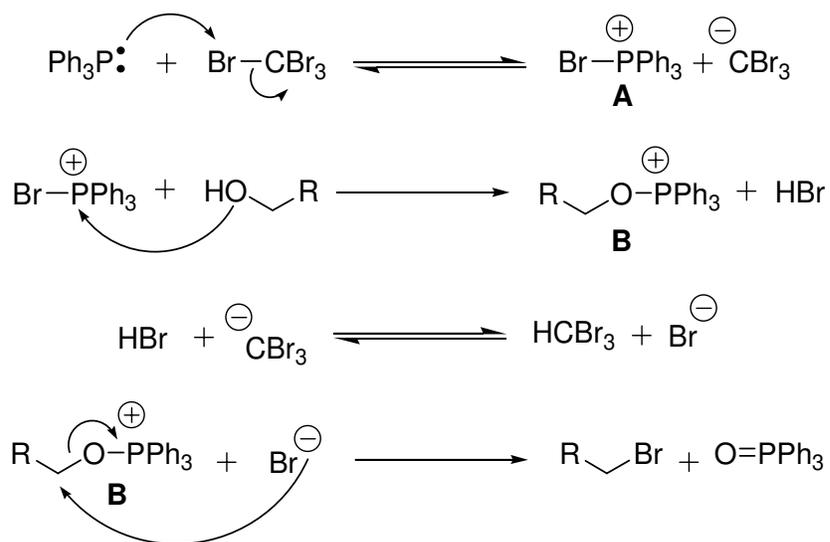
Continuamos o trabalho sintetizando o haleto **105**, um importante substrato utilizado em vários testes de acoplamento que serão discutidos à frente. Para tal, tratamos o álcool **60** com CBr_4 e PPh_3 em acetonitrila de acordo com metodologia da literatura⁸⁵ (Esquema 3.31).



Condições: [a] CBr_4 , PPh_3 , 2,6-lutidina, CH_3CN , 0°C , 30 min., 80%.

⁸⁵ Einhorn, J.; Einhorn, C.; Luche, J-L. *Synth. Commun.* **1990**, 20, 1105.

Mecanismo geral proposto:



Esquema 3.31: Síntese do haleto **105** via reação com CBr_4 e PPh_3 .

A reação de halogenação de **60** é extremamente rápida e ocorre em altos rendimentos. De acordo com a literatura,⁸⁶ há a formação da espécie de fósforo **A** (neste caso o carbono está blindado pelos bromos. Assim, o par de elétrons da trifenilfosfina ataca o orbital sigma antiligante da ligação bromo – carbono através do bromo e não do carbono) que irá reagir com o álcool formando o intermediário **B**.

Nesta etapa, acredita-se que a base (2,6-lutidina, no exemplo) neutralize o ácido bromídrico. Porém, há uma disputa do próton entre a base e o bromoformiato gerado na primeira etapa do processo (é possível que até haja a formação de um sal no equilíbrio).

Neste processo, o íon brometo liberado no meio promove a reação de substituição nucleofílica originando o haleto e o óxido de trifenilfosfina.

⁸⁶ [a] Mukaiyama, T.; Banno, K.; Narasaka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 27, 7503. [b] Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 36, 3769.

Uma característica marcante nestas reações, além da mudança de coloração da mesma de incolor para amarela ao se adicionar o reagente CBr_4 , é o aumento expressivo do Rf do haleto com relação ao respectivo álcool ao se fazer uma CCD tendo como eluente uma mistura de hexanos / acetato 30%. Em seguida o solvente da reação é evaporado à baixa pressão e o bruto reacional é filtrado em coluna de sílica gel obtendo-se o haleto puro.

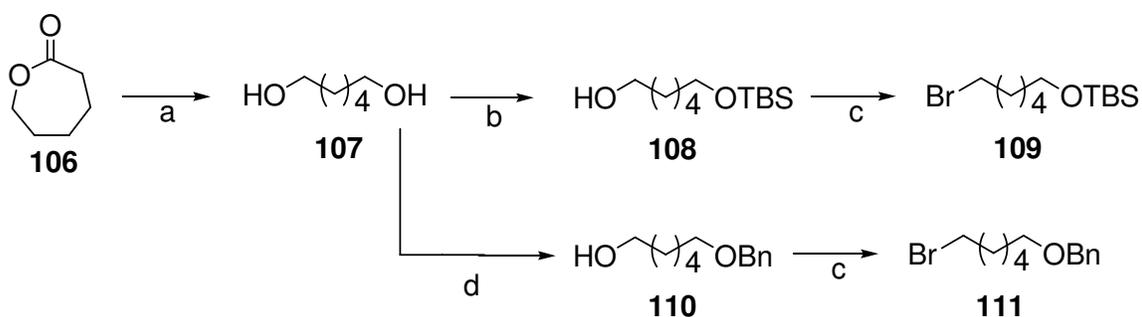
Em todos os substratos que realizamos esta reação nós observamos este aumento de Rf. Esse fato deve-se à diminuição de polaridade ao se converter o álcool ao haleto. Assim, haverá uma menor interação do produto com a fase estacionária (sílica, que é polar, adsorvida na placa de alumínio) e uma maior interação do mesmo com a fase móvel (relativamente apolar devido à maior proporção de hexanos na mistura).

O rendimento obtido nesta etapa também foi excelente, na mesma faixa em que observávamos para outros substratos que estudamos.

Como este composto é conhecido na literatura, o mesmo foi caracterizado apenas por IV e RMN de ^1H . No primeiro observamos, principalmente, o desaparecimento da banda em 3431 cm^{-1} referente à hidroxila e o surgimento de uma banda relativamente intensa em 664 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação C–Br. No segundo constatamos, de maneira geral, uma desproteção do hidrogênio α ao nitrogênio em δ 3,92 no álcool **60** para δ 4,10 no haleto **105**, bem como o desaparecimento do singlete largo que integrava para 1 hidrogênio em δ 4,79 referente ao hidrogênio da hidroxila. Notamos, também, a manutenção dos outros sinais, como o singlete integrando para 9 hidrogênios referente às metilas do Boc em δ 1,47.

3.4. Síntese da cadeia carbônica lateral para estudos de acoplamento.

Otimizadas as metodologias de construção dos eletrófilos modelos, iniciamos os estudos de síntese da cadeia carbônica lateral (**Fragmento C**). Para tal, utilizamos como material de partida a ϵ -caprolactona (**106**), um reagente que tínhamos disponível em grande quantidade, cuja seqüência reacional está descrita no **Esquema 3.32**.



Condições: [a] NaBH₄, EtOH, refluxo, 2 dias, 80% ou LiAlH₄, THF, 0°C a ta, 5 h, 93%; [b] NaH, TBSCl, THF, ta, 15 h, 70%; [c] CBr₄, PPh₃, 2,6-lutidina, CH₃CN, 0°C, 10 min., 100%; [d] NaH, BnBr, DMF, ta, 12 h, 45% ou NaH, BnBr, TBAB, NaOH (50%), DCM, ta, 12h, 38%.

Esquema 3.32: Síntese das cadeias carbônicas **109** e **111**.

O mecanismo de redução de lactonas é semelhante ao de redução de ésteres (já discutido anteriormente). O mecanismo de halogenação de álcoois também já foi explorado. Um detalhe importante na reação de monoproteção⁸⁷ do diol **107** é a utilização de apenas um equivalente de NaH para um equivalente do diol gerando, assim, um monoalcóxido no equilíbrio – reação cuja força motriz é o

⁸⁷ McDougal, P. G.; Rico, J. P.; Oh, Y. I.; Condon, B. D. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3388.

desprendimento de $H_2(g)$. Esse monoalcóxido reagirá, preferencialmente, com o cloreto de silício e com o brometo de benzila formando os álcoois monoprotetidos.

O menor rendimento da monoproteção com brometo de benzila com relação ao cloreto de silício reflete a menor reatividade do primeiro. Para minimizar este efeito utilizamos um solvente altamente polar, dimetilformamida,⁸⁸ e até metodologia de transferência de fase,⁸⁹ para favorecer a reação através da maior contribuição de um mecanismo tipo S_N1 .

A reação de halogenação de **108** e **110** ocorreu rapidamente, como tínhamos notado anteriormente, e em rendimentos quantitativos. Essa é uma reação que reuniu, raramente em nosso trabalho, diversas qualidades que se deseja de um procedimento: rápida, fácil tratamento e manipulação e excelentes rendimentos.

Caracterizamos o diol comercial **107** através dos espectros de IV e RMN de 1H .

Na análise de IV dos compostos monoprotetidos **108** e **110** observamos, de mais importante, uma pequena diminuição na intensidade da banda referente às hidroxilas na região de 3360 cm^{-1} . No caso de **110** observamos, no mesmo espectro, o surgimento de pequenas bandas referentes aos *overtones* característicos de anéis aromáticos, bem como bandas na região de 3060 cm^{-1} referente à ligação $Csp^2 - H$ aromático.

Na análise dos mesmos compostos por RMN de 1H observamos a perda da simetria do diol **107** como esperado. Constatamos, para o álcool **108**, dois singletos em δ 0,00 e 0,85 integrando para 6 e 9 hidrogênios respectivamente, referentes aos hidrogênios do TBS. Para o álcool **110** constatamos a presença do grupo benzila devido ao singlete em δ 4,49 integrando para 2 hidrogênios e ao multipletto em δ

⁸⁸ de Fátima, A.; Pilli, R. A. *Arkivoc* **2003**, 10, 118.

⁸⁹ White, B. H.; Snapper, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 14901.

7,24 – 7,36 integrando para 5 hidrogênios. Os espectros de RMN de ^{13}C corroboraram a caracterização mostrando, de forma clara, os sinais referentes ao TBS e ao Bn dos seus respectivos compostos.

Nas análises dos haletos **109** e **111** observamos, por IV, o desaparecimento da banda referente ao álcool na região de 3350 cm^{-1} com o surgimento de uma banda de intensidade média na região de 670 cm^{-1} . Na análise dos mesmos haletos por RMN de ^1H constatamos a proteção dos hidrogênios carbinólicos, tripletos por volta de δ 3,6 para tripletos em aproximadamente δ 3,4. Fato que também era esperado uma vez que o bromo é menos eletronegativo que o oxigênio.

No espectro de RMN de ^{13}C do haleto **111**, constatamos uma proteção do carbono em δ 62,7 para δ 33,9. Já para o haleto **109** não observamos tal proteção tão acentuada, mas ambas as reações foram bem sucedidas.⁹⁰

3.5. Estudos de acoplamento.

Uma vez preparados os substratos modelos, bem como a cadeia carbônica lateral, de acordo com a análise retrossintética apresentada, com metodologias otimizadas e reprodutivas, iniciamos os testes de acoplamento propriamente ditos.

a) Testes de acoplamento tipo $\text{S}_{\text{N}}2$ via cupratos.

Seguindo a análise retrossintética, pensamos em acoplar a cadeia carbônica lateral ao sistema bicíclico através de uma reação $\text{S}_{\text{N}}2$ via cupratos. Para tanto,

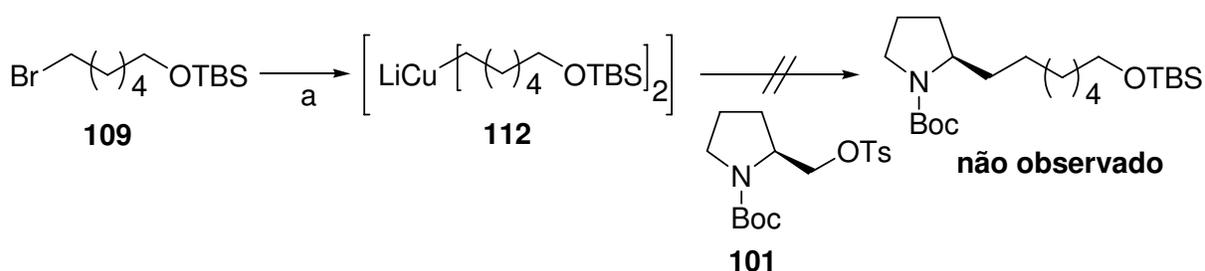
⁹⁰ Dados da literature para: álcool **108** ver Kaiser, F.; Schwink, L.; Velder, J.; Schmalz, H. G. *J. Org. Chem* **2002**; *67*, 9248; álcool **109** ver Spielmann, H. P.; Micali, E.; Chehade, K. A. H.; Isaacs, R. J.; Andres, D. A *Biochemistry*, **2001**, *40*, 12254; haleto **111** ver Jew, S-s.; Kim, H.; Jeong, B. *Tetrahedron Asym.* **1997**, *8*, 1187.

pensamos testar primeiramente a formação do reagente de Grignard correspondente aos haletos **109** e **111** que tínhamos em mãos.

Assim, com o brometo **109** em mãos testamos à geração do reagente de Grignard correspondente para acoplamento com o tosilato modelo **101**, mas não obtivemos sucesso. À temperatura ambiente não observamos o consumo do magnésio e, ao se aquecer a mistura, observamos a degradação do respectivo brometo tanto nas reações realizadas em éter etílico como em THF.

Para tentar sanar este problema resolvemos gerar o reagente orgânico de lítio a partir do mesmo brometo **109** *via* adição de *tert*-butil lítio. A solução preparada foi adicionada ao complexo CuBr.DMS para geração do correspondente reagente orgânico de cobre (tipo cuprato de Gilman), desenvolvido para reações tipo S_N2.⁹¹

De experiências anteriores, observamos que a coloração característica da formação do reagente orgânico de cobre ocorreu como previsto (ou seja, o sal branco de CuBr tornou-se marrom ao se adicionar o suposto alquil lítio). Entretanto, o acoplamento esperado entre este reagente **112** e o tosilato **101** não foi observado (**Esquema 3.33**).



Condições: [a] 1) ^tBuLi, THF, - 78°C, 0,83 h. 2) CuBr.DMS, THF, tosilato **101**, - 78°C a ta, 12 h.

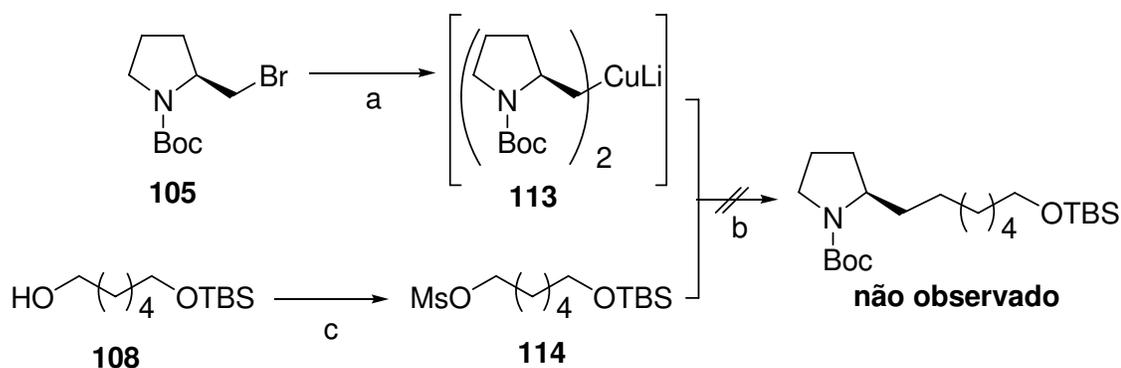
Esquema 3.33: Teste do acoplamento *via* S_N2.

⁹¹ [a] Sanner, C.; Larcheveque, M. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 6407. [b] Viallefont, P.; Pigiere, C.; Jacquier, R.; Hallaoui, A. E.; Bajgrowicz, J. A. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 1833. [c] Negishi, E.; Swanson, D. R.; Rousset, C. J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5406. [d] Mori, K.; Nakayama, T. *Liebigs Ann. Recueil* **1997**, 839.

Além de não observarmos a formação do produto desejado, recuperamos pequena parte do tosilato **101**. Pensamos em duas hipóteses: no meio fortemente básico o nitrogênio teria se desprotegido e teríamos perdido o reagente no tratamento aquoso, ou o próprio tratamento da reação tivesse hidrolisado o grupo tosilato e também teríamos perdido o reagente na fase aquosa. O haleto **109** também não foi recuperado, mostrando-nos que algum tipo de reação estava ocorrendo.

Neste ponto suspeitávamos principalmente de dois fatores: que o impedimento estérico do C α no anel pirrolidínico impossibilitasse a reação de substituição ou que não estivesse ocorrendo a formação do cuprato desejado.

Para estudarmos a primeira hipótese resolvemos inverter a formação dos reagentes, ou seja, formar o reagente orgânico de cobre a partir do haleto **105** e reagi-lo com o mesilato **114**, sintetizado do álcool **108**, segundo os mesmos protocolos anteriores (**Esquema 3.34**).

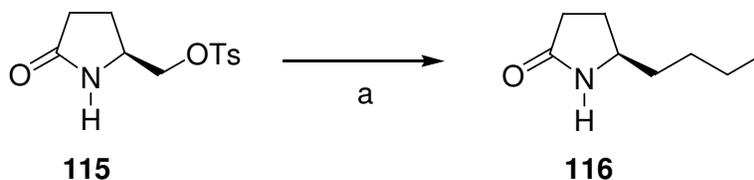


Condições: [a] 1) t BuLi, THF, - 78°C, 50 min. 2) CuBr.DMS, THF, - 78°C a - 42°C; [b] Então, solução do mesilato **114**, - 42°C a t_a , 12 h; [c] MsCl, Et $_3$ N, DCM, 0°C a t_a , 14 h, 81%.

Esquema 3.34: Tentativa de acoplamento *via* S $_N$ 2 entre os substratos invertidos.

Para nossa surpresa, isolamos o haleto **109** proveniente da reação de substituição do mesilato **114** por brometo, provavelmente proveniente do sal CuBr. Por outro lado, não recuperamos nenhum derivado do carbamato **105**.

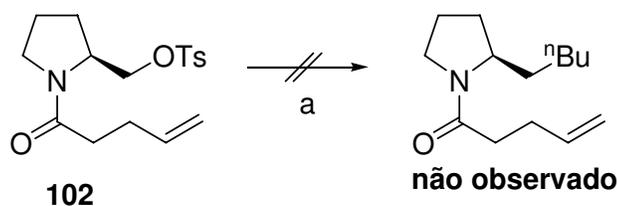
De fato o problema estava na formação da espécie nucleofílica de cobre. Resolvemos, portanto, estudar o acoplamento da cadeia carbônica lateral utilizando cupratos de alta ordem vindos de sais de Cu(I) do CuCN.⁹² Para tal, nos baseamos em um trabalho realizado em nosso laboratório que utilizava um tosilato derivado do ácido piroglutâmico semelhante ao nosso (**Esquema 3.35**).



Condições: [a] *n*-propil lítio, CuCN, THF, - 40°C a ta, 12 h, 93%.

Esquema 3.35: Exemplo da literatura de S_N2 utilizando cuprato de alta ordem.

Assim, promovemos a reação entre o tosilato **102** e ⁿBu₂CuCNLi₂ para verificarmos a viabilidade desta reação de acoplamento (**Esquema 3.36**).



Condições: [a] *n*-butil lítio, CuCN, THF, - 40°C a ta, 14 h.

Esquema 3.36: Teste de acoplamento *via* ciano cuprato.

⁹² Lipshutz, B. H.; Wilhelm, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7672.

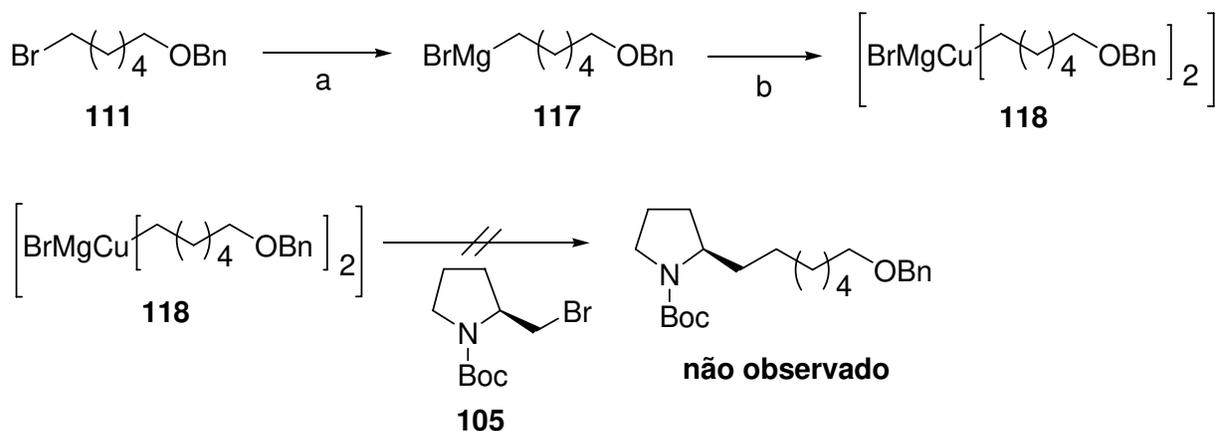
O acompanhamento reacional por CCD e CG foi dificultado em função da presença de muitos interferentes. Por isso, após certo tempo reacional, baseado na literatura, efetuamos o tratamento da mesma. Ao se gerar o cuprato com *n*-butil lítio, observamos que a coloração da reação era amarela clara e – após a mistura de todos os componentes – ao subirmos a temperatura constatamos que a coloração da reação mudou para marrom escura e, posteriormente, verde.

Como nos outros testes de acoplamento não obtivemos sucesso. Isolamos, em grande massa, um composto cujo espectro de RMN de ^1H mostrou sinais característicos de anéis aromáticos que não pudemos caracterizar (possivelmente seja algum derivado do grupamento tosila).

Nesta etapa do trabalho encontramos na literatura um método de geração do reagente de Grignard do brometo **111** descrito por Fürstner e colaboradores.⁹³ Decidimos aplicar esta metodologia para a formação do cuprato e estudar novamente a viabilidade do acoplamento através da reação de substituição. Submetemos, então, **111** às condições de formação do cuprato *via* reagente de Grignard e promovemos o teste de substituição com o haleto **105**, segundo protocolo da literatura⁹⁴ (**Esquema 3.37**).

⁹³ Scheiper, B.; Glorius, F.; Leitner, A.; Fürstner, A. *Proc. Nat. Acad. Sci.* **2004**, *101*, 11960.

⁹⁴ Whitesides, G. M.; Fisher Jr, W. F.; Filippo, J. S.; Bashe, R. W.; House, H. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 4871.



Condições: [a] Mg, I₂ (cat.), THF, refluxo; [b] CuBr·DMS, THF, 0°C, 0,7 h. Então, **105**, ta, 12 h.

Esquema 3.37: Tentativa de acoplamento *via* S_N2 com cuprato **118**.

Na etapa de formação do reagente de Grignard **117** observamos o consumo parcial do magnésio da reação, como era esperado porque o brometo era o reagente limitante. Contudo, recuperamos metade do haleto **111** ao final do procedimento, o que poderia ter sido um fator determinante para a correta formação do cuprato e bom andamento reacional. Outra observação foi o escurecimento da solução com o refluxo. Após resfriarmos o sistema à temperatura ambiente transferimos o reagente de Grignard **117**, *via* cânula, para o balão contendo o brometo de cobre.

Após algum tempo de reação observamos que o sal havia se dissolvido por completo na solução. Em seguida tratamos a mesma, que teve seu procedimento um pouco prejudicado por não conseguirmos distinguir as cores das fases orgânica e aquosa. Novamente não obtivemos sucesso.

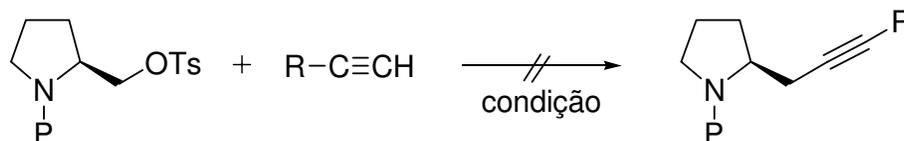
Porém, isolamos um composto em quantidades razoáveis cuja análise de IV mostrou todas as bandas características que deveríamos observar, ou seja, mostrou as bandas referentes ao anel aromático do grupo benzila e a carbonila do

carbamato. Em contrapartida, através dos espectros de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C constatamos a não formação do produto desejado.

b) Testes de acoplamentos através de substituição *via* acetiletos.

Em função dos problemas encontrados até o momento com as reações de substituição *via* cupratos, resolvemos estudar essas reações de acoplamento *via* acetiletos (**Tabela 3.4**).

Tabela 3.4: Testes de acoplamentos com acetiletos em várias condições.



Entrada	P	R	Cond.*	Composto	Ref.
1	Boc (101)	Ph	a	119	95
2	CH ₂ CH(CH ₂) ₂ CO- (102)	Ph	a	120	95
3	CH ₂ CH(CH ₂) ₂ CO- (102)	CH ₃ (CH ₂) ₄ -	b	121	95
4	CH ₂ CH(CH ₂) ₂ CO- (102)	CH ₃ (CH ₂) ₄ -	c	121	96
5	CH ₂ CH(CH ₂) ₂ CO- (102)	CH ₃ (CH ₂) ₄ -	d	121	97
6	CH ₂ CH(CH ₂) ₂ CO- (102)	Ph	e	120	97

*Condições: [a] PhC≡CH, ⁿBuLi, THF, DMPU, - 42°C a ta, 6 h; [b] CH₃(CH₂)₄C≡CH, ⁿBuLi, THF, DMPU, - 42°C a ta, 5 h; [c] CH₃(CH₂)₄C≡CH, ⁿBuLi, CuI, THF, - 78°C a ta, 5 h; [d] CH₃(CH₂)₄C≡CH, NaH, DMSO, ta, 4 h; [e] PhC≡CH, NaH, DMSO, 60°C, 4 h.

⁹⁵ Cryle, M. J.; Matovic, N. J.; De Voss, J. J. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3341.

⁹⁶ Whitesides, G. M.; Fischer, W. F.; Filippo, J. S.; Bashe, R. W.; House, H. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 4871.

⁹⁷ Gool, M. V.; Zhao, X.; Sabbe, K.; Vandewalle, M. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2241.

Infelizmente, em nenhum dos testes obtivemos sucesso, embora a literatura reporte vastamente esse tipo de reação. Todas as metodologias consistem na formação e reação de um nucleófilo vindo de acetileto com o tosilato correspondente.

Nas **entradas 1 e 2** testamos a substituição com fenilacetileto de lítio utilizando DMPU como co-solvente na intenção de aumentar a polaridade do meio para facilitar a reação de substituição. Nesta altura começamos a desconfiar que o problema fosse nosso eletrófilo (pois havíamos variado o grupo acilante e não obtivemos sucesso em nenhum caso). Vale comentar que não recuperamos os respectivos tosilatos (nem os álcoois provenientes de uma possível hidrólise no tratamento ou na purificação por coluna cromatográfica).

Na **entrada 3** variamos o nucleófilo, mantendo a metodologia, para avaliarmos um possível problema na geração do fenilacetileto. Esta reação nos chamou atenção porque vislumbramos uma diminuição nas etapas reacionais finais. A idéia era promover a migração da tripla ligação para posição terminal após o acoplamento utilizando a reação com KAPA descrita na literatura.⁹⁸

Na **entrada 4** testamos esta reação de acoplamento *via* cuprato, afim de verificar se o problema residia na basicidade dos acetiletos. Contudo, não conseguimos isolar o produto desejado. Essa, talvez, tenha sido uma má escolha porque sabemos que alcinos formam ligações relativamente fortes com cobre.

⁹⁸ Costa, I. M.; Orientador: Stefani, H. A. Tese de Doutorado: *Síntese dos ácidos montipóricos A e B, virol C e ácido pinélico* **2004**, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, USP, SP.

Por fim, nas **entradas 5 e 6** resolvemos estudar o efeito da polaridade do solvente. Pensamos que, aumentando a polaridade do solvente, aumentaríamos a contribuição da reação de substituição unimolecular S_N1 (além de solvatar melhor os cátions liberando a espécie nucleofílica para reação) facilitando, dessa forma, a etapa de acoplamento. Nessa fase trocamos de acetilato de lítio para acetilato de sódio de acordo com procedimento da literatura.

Observamos a formação de um sal branco e evolução de H₂ ao reagirmos o NaH com DMSO. Em seguida, ao decorrer da reação, observamos o escurecimento da mesma após adicionarmos todos os reagentes. Ao final notamos, ainda, ao tratarmos a reação com solução aquosa, um leve borbulhamento mostrando que havia reagentes ativos no meio.

A etapa de extração da fase orgânica foi dificultada em função da polaridade elevada do DMSO. resolvemos, então, destilar o mesmo à baixa pressão. Isso pode ter causado degradação de um possível produto ou até mesmo ele ter sido arrastado junto com o DMSO. Em suma, novamente não obtivemos êxito, mesmo deixando o sistema à alta temperatura (como na **entrada 6**).

Com estes resultados pudemos concluir, definitivamente, que nosso sistema apresenta sérias dificuldades de sofrer os tipos de substituições apresentadas. O mais provável é que o efeito estérico do anel pirrolidínico α ao centro reacional seja o fator predominante na inviabilidade desse tipo de reação – como de fato observamos nos livros textos.

Contudo, não descartamos um possível efeito eletrônico entre o par de elétrons não ligante do oxigênio da carbonila (mais disponíveis em função da conjugação com o nitrogênio) e o orbital sigma antiligante da ligação carbono – oxigênio tosilado ($\sigma^*_{C - OTs}$), visto na **Figura 3.10**. Tal efeito diminuiria a

eletrofilicidade de C_a , aumentaria a energia da ligação σ^*_{C-OTs} , diminuindo, conseqüentemente, sua reatividade frente a nucleófilos.

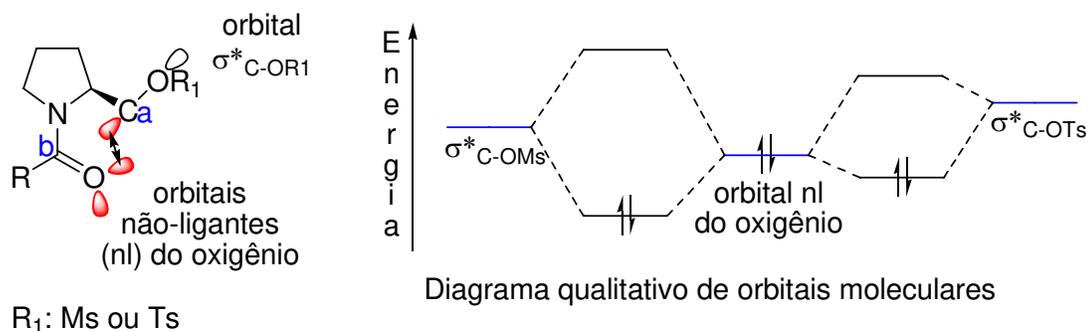


Figura 3.10: Possível efeito eletrônico que dificultaria as reações de substituição.

Um indício deste efeito poderia ser constatado por difração de raios – X observando se o comprimento da ligação $C-OR_1$ em compostos carbonilados é maior que em compostos não carbonilados (por exemplo, metilados) em C_b .

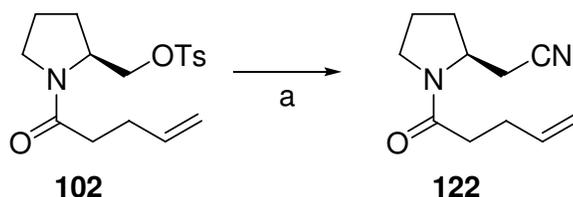
A própria reação de ciclização do **Esquema 3.30** pode servir de indício para este tipo de interação orbitalar. Os mesilatos são mais reativos que os tosilatos para reações tipo S_N2 . Isso significa que a energia do orbital σ^*_{C-OMs} é menor que a energia do orbital σ^*_{C-OTs} (**Figura 3.10**).

Portanto, a interação eletrônica com o par de elétrons não ligante do oxigênio é mais favorecida com os mesilatos, permitindo um melhor alinhamento estereoeletrônico do H_α com a carbonila (aumentando sua acidez por conseqüência) gerando o produto ciclizado (**Esquema 3.30**, pág 77). Fato esse que não ocorre com os tosilatos.

c) Substituição nucleofílica do tosilato **102** por cianeto.

Em nossa pesquisa percebemos que a literatura não reporta exemplos de substituições, nestes sistemas heterocíclicos, em condições brandas. Por outro lado, a reação de substituição de tosilatos por nitrilas, em condições drásticas, já foi reportada e até mesmo realizada por nosso grupo.⁹⁹

De posse desta metodologia, resolvemos aplicá-la com o objetivo de homologar um carbono ao nosso sistema na tentativa de minimizar o efeito estereo proveniente do anel pirrolidínico nas reações de substituição (**Esquema 3.38**).



Condições: [a] NaCN, DMSO, 90°C, 4 h, 60%.

Esquema 3.38: Substituição do tosil pela nitrila em DMSO a 90°C.

Como pudemos observar, estas reações ocorrem em condições drásticas por um tempo considerável. Experimentalmente, a execução da reação é relativamente simples, não importando nem a ordem de adição dos reagentes. Por outro lado, os rendimentos observados foram pequenos, mostrando, mais uma vez, a dificuldade

⁹⁹ [a] Cardillo, G.; Gentilucci, L.; Qasem, A. R.; Sgarzi, F.; Spampinato, S. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2571. [b] Harrowven, D. C.; Pascoe, D. D.; Demurtas, D.; Bourne, H. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *4*, 1221. [c] Zhang, J.; Labaree, D. C.; Hochberg, R. B. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 1428. [d] Fuwa, H.; Okamura, Y.; Natsugari, H. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5341. [e] Referência 83: Lapis, A. A. M. Orientador: Pilli, R. A. Tese de Doutorado: *Ligantes Quirais Nitrogenados em Reações de Hidrogenação Catalítica Assimétrica e Redução Enantiosseletiva com Oxazaborolidinas*, **2005**, Unicamp, Campinas, SP.

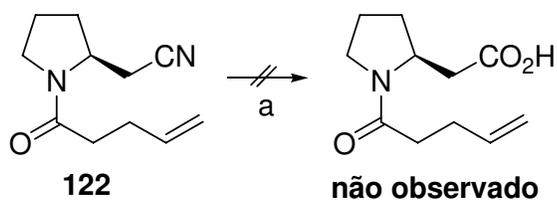
de se proceder à reação de substituição nestes sistemas. Com o aquecimento, observamos também que a coloração da reação passa de levemente amarelado para marrom escuro.

No tratamento reacional tomamos um cuidado especial no intuito de evitar que o meio se tornasse ácido para não haver liberação de ácido cianídrico. Por isso que lavamos abundantemente a fase orgânica com água (também para retirar o excesso de DMSO) e, posteriormente, descartamos a fase aquosa em frasco próprio de tratamento.

A informação mais importante desta reação é que a substituição do tosilato ocorre. Contudo, as condições drásticas exigidas para tal podem, dependendo do substrato e do nucleófilo, produzir muitos subprodutos ou até mesmo degradar os reagentes.

A caracterização do composto **122** por IV nos mostrou, principalmente, o desaparecimento das bandas características do anel aromático em 3068 cm^{-1} com respectivo aparecimento da banda de absorção própria de nitrilas em 2247 cm^{-1} . Pelo espectro de RMN de ^1H pudemos observar o desaparecimento dos sinais entre δ 7,0 e 8,0 relativos ao anel aromático do tosil e proteção dos antigos hidrogênios carbinólicos pelo menor efeito retirador da nitrila se comparada ao oxigênio (de δ 4,07 – 4,27 para 3,44 – 3,64). O espectro de RMN de ^{13}C nos mostrou, também, o desaparecimento dos sinais relativos ao anel aromático, mas não mostrou o aparecimento de um sinal correspondente à nitrila. Para constatar este sinal é necessário mudança de parâmetros no aparelho de RMN, o que achamos desnecessário fazer.

De posse da nitrila **122**, prosseguimos o trabalho realizando o teste de hidrólise, segundo metodologia utilizada em nosso grupo para substrato semelhante (**Esquema 3.39**).



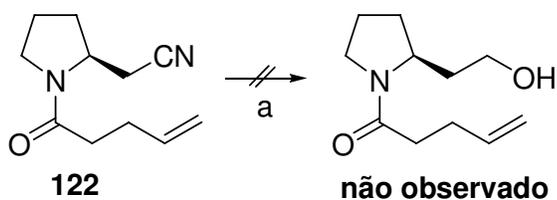
Condições: [a] HCl 12N, HAc glacial, 2 dias, refluxo.

Esquema 3.39: Teste de hidrólise da nitrila **122**.

Nesta reação analisamos tanto a fase orgânica quanto a fase aquosa. Se a amida fosse hidrolisada esperaríamos recuperar o produto na fase aquosa e se não fosse esperaríamos obter o produto da fase orgânica.

Todas as substâncias isoladas no tratamento e purificação da reação não correspondiam a nenhum dos produtos esperados. Como a reação foi realizada em pequena escala, o produto pode ter sido perdido na fase de purificação ou ter se degradado a outros subprodutos. O próximo passo nesta sequência seria a esterificação seguida de redução para o álcool.

Resolvemos, então, aplicar a metodologia de redução de nitrila descrita por Hoye e colaboradores¹⁰⁰ diretamente ao álcool de interesse (**Esquema 3.40**).



Condições: [a] DIBAL-H, DCM, - 78°C, 3h; então, LAH, THF, - 78°C, 4 h.

Esquema 3.40: Tentativa de redução da nitrila com DIBAL-H e LAH.

¹⁰⁰ Hoye, T. R.; Ye, Z.; Yao, L. J.; North, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12074.

Neste procedimento, primeiro reduziríamos a nitrila para o respectivo aldeído tratando-a com hidreto de diisopropilalumínio em DCM a baixa temperatura. Seguimos com o tratamento aquoso que nos forneceria o aldeído. Supondo ter formado o referido aldeído, seu tratamento com hidreto de lítio alumínio forneceria o álcool desejado. Contudo, não isolamos o produto.

Achamos que o LAH deve ter reduzido o grupo amida da molécula, mesmo sabendo que em outros substratos semelhantes isso não acontecia. Outro fator importante de não isolamento do produto desejado pode ter sido o tratamento da reação (N, N, 3N), uma vez que utilizamos pequena quantidade de reagente que pode ter ficado retido no alumínio.

Em suma, realizamos várias tentativas, sem sucesso, com o objetivo de solucionarmos o problema do acoplamento da cadeia carbônica lateral para término da síntese do alcalóide **275A (18)**. Contudo, sabemos que nosso trabalho poderá orientar futuros estudos nesse projeto.

Algumas alternativas, cujos estudos já foram iniciados por nós, poderiam ser as reações de Wittig,¹⁰¹ os acoplamentos catalisados por metais como paládio,¹⁰² níquel,¹⁰³ entre outros.

Além disso, realizamos alguns estudos preliminares de metilação de lactamas modelos com o intuito de formarmos uma amina heterocíclica no biciclo **98**. Nossa esperança era de que essa amina formasse um íon aziridínio nas reações de acoplamento da cadeia carbônica lateral e dessa forma auxiliasse na formação do produto desejado.

¹⁰¹ Para metodologias de reação de Wittig e derivados ver: Williams, J. M. J. *Preparation of Alkenes: A Practical Approach*, Oxford University Press, **1996**, 19.

¹⁰² Para uma minirevisão sobre reações de acoplamento ver: Frisch, A. C.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 674.

¹⁰³ Terao, J.; Watanabe, H.; Ikumi, A.; Kuniyasu, H.; Kambe, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4222.

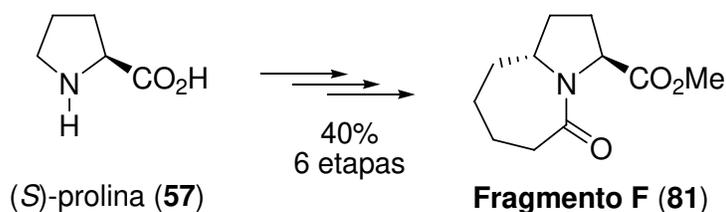
4. Conclusões.

4.1. PARTE 1 dos Resultados e Discussão.

- Com os estudos preliminares de redução das lactamas, observamos, primeiramente, que a melhor metodologia para se gerar precursores de íons imínios era a oxidação eletroquímica. Posteriormente, observamos que a *via* de adição de cupratos a íons imínios era melhor que a *via* de adição de silis enóis éteres nas reações de α -amidoalquilação.
- Com isso, pudemos bem direcionar e fundamentar os estudos descritos na **PARTE 2 dos Resultados e Discussão.**

4.2. PARTE 2 dos Resultados e Discussão.

- Podemos concluir que a síntese do núcleo peridroazepínico (**81**) do alcalóide **275A (18)** foi efetuada com sucesso a partir da (*S*)-prolina (**57**) em 40% de rendimento global em um total de 6 etapas (**Esquema 4.1**).



Esquema 4.1: Síntese do núcleo peridroazepínico **81** do alcalóide **275A (18)**.

- Com relação à diastereosseletividade da reação, somente pudemos afirmar com segurança seu valor nos sistemas bicíclicos, cujo razão diastereoisomérica foi de 55:1 ou 98,2% / 1,8%, ou seja, um *ed* de 96,4%.
- Ainda sobre a diastereosseletividade, os estudos de NOE nos sugerem que o isômero obtido majoritariamente é o *trans*, como mostram as irradiações dos hidrogênios H₁ e H₂ no biciclo (**93**) resumidas na **Figura 3.8**. Por outro lado, outros estudos são necessários para definitiva confirmação da estereoquímica.
- Avançamos ainda, com sucesso, na síntese do álcool **97** e do biciclo **98**. O primeiro apresentou alguns problemas em sua redução que foram resolvidos com a mudança de metodologia de LiAlH₄ para NaBH₄. O álcool **97** apresentou, ainda, um rendimento na reação de metátese de olefinas superior ao dialceno **80** (45% contra 30% utilizando-se catalisador de Grubbs de 1^a geração **I**).
- Dessa **PARTE 2**, portanto, concluímos que sintetizamos com sucesso e em altos rendimentos os sistemas biciclos **81** e **98**. Além das reações se apresentarem reprodutivas.

4.3. **PARTE 3 dos Resultados e Discussão.**

- Para estudarmos o acoplamento proposto, sintetizamos, com êxito, os tosilatos derivados da (*S*)-prolina (**57**) e os haletos derivados do 1,6-hexanodiol (**107**). Na continuação, estudamos exaustivamente as referidas

reações de acoplamento, todas sem êxito. Dentre as mais importantes podemos citar:

- a) Testes de acoplamento tipo S_N2 *via* cupratos;
 - b) Testes de acoplamento através de substituição *via* acetiletos;
- Observamos que a reação de substituição do tosilato **102** por cianeto ocorreu em condições drásticas e em rendimentos moderados de 60%, evidenciando a dificuldade desse tipo de reação nesse sistema.
 - Em suma, da **PORTE 3** podemos concluir que nosso sistema eletrofílico sofre séria restrição reacional nesses tipos de acoplamentos, uma vez que acreditamos ser pouco provável a não formação das espécies nucleofílicas. Acreditamos que a catálise metálica seja uma saída para o referido problema.

Como conclusão geral, ficamos surpresos com os resultados negativos obtidos na etapa de acoplamento da cadeia carbônica lateral. Por outro lado, sabemos que avançamos no objetivo da síntese estereosseletiva do alcalóide **275A (18)** construindo sua porção mais importante: o núcleo peridroazepínico. Estamos certos, ainda, que contribuímos para futuros avanços na referida etapa de acoplamento.

5. Parte Experimental.

5.1. Instrumentação.

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

Os solventes comerciais utilizados foram previamente tratados e destilados. O tetraidrofurano (THF) e o éter etílico foram inicialmente destilados sob hidreto de cálcio e redistilados sob sódio/benzofenona imediatamente antes do uso. A trietilamina (Et_3N) e o diclorometano (CH_2Cl_2) foram destilados sob hidreto de cálcio imediatamente antes do uso. O borotrifluoreterato ($\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$) foi destilado em sistema flambado sob atmosfera de argônio imediatamente antes do uso. Os sais inorgânicos empregados em reações sensíveis à umidade foram secos sob vácuo e aquecimento.

As separações cromatográficas foram efetuadas com sílica gel fornecida pela Aldrich (70-230 mesh).

Os espectros de RMN de ^1H e de RMN de ^{13}C foram adquiridos em aparelho Varian Gemini operando a 300 MHz para ^1H e 75 MHz para ^{13}C e em aparelho Inova operando a 500 MHz para ^1H e 125 MHz para ^{13}C . Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em ppm, tendo padrão interno tetrametilsilano (TMS) ou clorofórmio deuterado (CDCl_3), a multiplicidade (s, singlete; d, dubleto; dd, duplo dubleto; dq, duplo quarteto; ddd, duplo duplo dubleto; dddq, duplo duplo duplo quarteto; t, tripleto; q, quarteto; quint, quinteto; sext, sexteto; sept, septeto; m, multipletto; sl, sinal largo; m, multipletto) e a constante de acoplamento (J) em Hertz.

Os espectros de infravermelho (IV) foram obtidos 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 foram obtidos em um aparelho de CG-EM Shimadzu Class 5000. Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos em um Fisions VG autoespec.

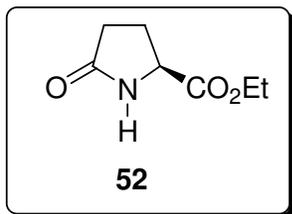
Os valores de rotação ótica específica foram medidos em um polarímetro Polamat LEP A2 Carl Zeiss a 589 nm (raia D do sódio) ou em um Perkin Elmer 241 a 589 nm.

A interpretação das análises de infravermelho (IV) e ressonância magnética nuclear (RMN) foram baseadas no livro texto do professor Silverstein.¹⁰⁴

¹⁰⁴ Silverstein, R., M.; Bassler, G., C.; Morrill, T., C. *Identificação Espectrofotométrica de Compostos Orgânicos* Ed. Guanabara Koogan S.A., RJ, **1994**.

5.2. Procedimentos experimentais.

5.2.1. (S)-5-Oxoprolinato de etila (**52**).



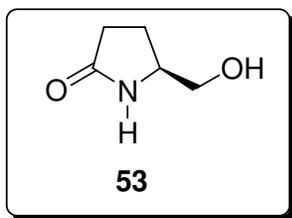
Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética, adicionou-se 0,2581 g (2,001 mmol) de (S)-ácido piroglutâmico (**51**) e 4,0 mL (2,5 mmol) de etanol seco abaixando-se a temperatura para -15°C . Adicionou-se, lentamente, 0,11 mL (1,5 mmol) de cloreto de tionila (SOCl_2) deixando-se sob agitação a -15°C durante 1 h. Elevou-se a temperatura do sistema à temperatura ambiente e agitou-se por 3 h. Após consumo total dos reagentes foi retirado o solvente à baixa pressão e o bruto reacional foi destilado em KugelRohr (200°C e 4mmHg), a mistura resultante foi colunada empregando-se como eluente acetato puro. Obteve-se um óleo incolor que cristalizou no freezer (0,2703 g) em 86% de rendimento correspondente ao éster **52**.¹⁰⁵

IV (filme, cm^{-1}): 712, 1040, 1203, 1380, 1445, 1464, 1711, 1741, 2906, 2939, 2982, 3241.

RMN de ^1H : (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm), J (Hz): 1,25 (3H, t, $J = 7,20$); 2,14 – 2,54 (4H, m); 4,18 – 4,29 (3H, m); 6,87 (1H, s).

RMN de ^{13}C : (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 16,1(CH_3); 24,5(CH_2); 28,9(CH_2); 54,9(CH); 60,9(CH_2); 172,0(C_0); 178,0(C_0).

¹⁰⁵ Kown, T. W.; Keusenkothen, P. F.; Smith, M. B. *J. Org. Chem* **1992**, 57, 6170.

5.2.2. (S)-5-(hidroximetil)-pirrolidin-2-ona (**53**).

Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética e a 0°C adicionou-se 0,3398 g (1,999 mmol) do éster **52**, 3,0 mL (1,9 mmol) de etanol e, lentamente (durante 30 min), 0,0897 g (1,993 mmol) de boroidreto de sódio. Após 1 h de agitação elevou-se a temperatura à temperatura ambiente e agitou-se por 7 h. Adicionou-se mais 0,0887 g (1,97 mmol) de boroidreto de sódio e agitou-se a solução por 17 h.

Após consumo dos reagentes adicionou-se 7 mL de solução de HCl 10% à reação e agitou-se por 15 min. Extraíu-se a solução 3 vezes com 10 mL de diclorometano, sendo a fase aquosa lavada 3 vezes com 10 mL de acetato de etila. As fases orgânicas foram combinadas e secas com MgSO₄ anidro. Solvente foi removido à baixa pressão. Obteve-se um sólido branco (0,2501 g; PF = 67 – 69°C, na literatura¹⁰⁶ PF = 66 – 68°C) em 74% de rendimento correspondente ao álcool **53**.

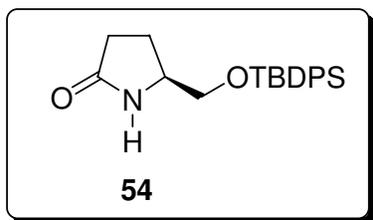
IV (filme, cm⁻¹): 795, 1057, 1091, 1283, 1423, 1678, 2875, 2931, 3272.

RMN de ¹H: (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm), J (Hz): 1,72 – 1,86 (2H, m); 2,30 – 2,42 (2H, m); 3,46 – 3,68 (2H, dd, J = 10,45); 3,74 – 3,85 (1H, m); 4,38 (1H, s).

RMN de ¹³C: (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 20,2(CH₂); 30,0(CH₂); 50,6(CH); 60,6(CH₂); 179,0(C₀).

¹⁰⁶ Dias, L. C.; Orientador: Pilli, R. A. Tese de Doutorado: *Diastereosseletividade 1,3 na Redução de β-Aminocetonas Acíclicas. Aplicação de Íons N-Acilimínio na Síntese de Alcalóides Piperidínicos, Quinolizidínicos e Indolizidínicos* **1994**, Unicamp, Campinas, SP.

5.2.3. (S)-5-(difenil-*terc*-butilsililoximetil) pirrolidin-2-ona (**54**).

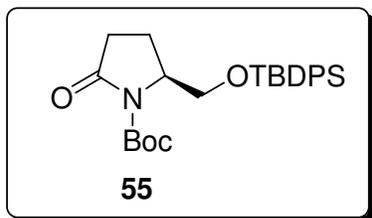


Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética à temperatura ambiente adicionou-se 0,1129 g (0,9853 mmol) do álcool **53**, 25 mL de diclorometano, 0,1907 g (1,927 mmol) de trietilamina e 0,4021 g (1,478 mmol) de *t*butildifenilclorosilano. Agitou-se por 16 h. Após consumo dos reagentes adicionou-se água à reação agitando-se por 15 min. Adicionou-se 5 mL de brine (solução saturada de cloreto de sódio) e extraiu-se a solução resultante 3 vezes com 10 mL de acetato de etila. Retirou-se o solvente da fase orgânica à baixa pressão obtendo-se um óleo laranja (0,3307 g) em 96% de rendimento correspondente ao éter de silício **54**. O produto foi usado na etapa seguinte sem posterior purificação.

IV (filme, cm^{-1}): 1112, 1427, 1466, 1697, 1825, 1896, 1963, 2859, 2932, 2956, 3071, 3210.

RMN de ^1H : (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm), J (Hz): 1,15 (9H, s); 2,28 – 2,38 (2H, m); 3,52 (2H, dd, $J = 7,70$ e $10,3$); 3,62 (2H, dd, $J = 4,10$ e $10,3$); 3,74 – 3,86 (1H, m); 5,40 (1H, s); 7,42 – 7,64 (10H, m).

5.2.4. (S)-N-carboeto-*terc*-butoxi-2-oxo-5-(difenil-*terc*-butilsililoximetil) pirrolidina (55**).**



Em um balão de fundo redondo (1), previamente flambado, provido de agitação magnética e sob atmosfera de argônio adicionou-se 0,1537 g (1,609 mmol) de diisopropilamina, 1,5 mL de tetraidrofurano (THF). Abaixou-se a temperatura para -78°C e adicionou-se durante 20 min 1,73 mL (1,73 mmol) de solução 1M de ⁿbutillítio em hexanos. Agitou-se a solução por 15 min.

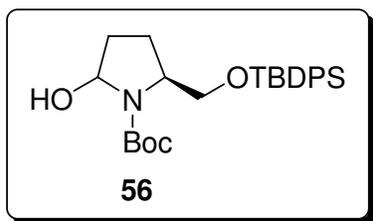
Em balão de fundo redondo (2), previamente flambado, sob atmosfera de argônio adicionou-se 0,6031 g (1,317 mmol) da lactama **54** e 0,7 mL de THF. Adicionou-se a solução do balão (2), *via* cânula, lentamente, ao balão (1) agitando-se a solução por 30 min a -78°C . Em seguida, ao balão (1) adicionou-se anidrido de ^tbutila em excesso agitando-se por 3 h. Após consumo dos reagentes, adicionou-se pequena quantidade de solução saturada de bicarbonato de sódio a 0°C e extraiu-se 3 vezes com 15 mL de éter. Retirou-se o solvente da fase orgânica à baixa pressão. O bruto foi colunado utilizando-se como eluente uma mistura de hexanos / acetato de etila 20%. Obteve-se um óleo (0,2607 g) em 60% de rendimento do correspondente carbamato **55**.

IV (filme, cm^{-1}): 1310, 1366, 1711, 1748, 1785, 1956, 2861, 2888, 2935, 2960, 3015, 3068.

RMN de ¹H: (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm), *J* (Hz): 1,04 (9H, s); 1,45 (9H, s); 2,00 – 2,22 (2H, m); 2,36 – 2,50 (1H, dois dd, *J* = 3,0 e 17,4; *J* = 2,7 e 17,7); 2,70 – 2,88 (1H, dt, *J* = 10,4 e 17,4); 3,70 (1H, dd, *J* = 2,0 e 10,4); 3,85 (1H, dd, *J* = 4,1 e 10,4); 4,10 – 4,30 (1H, m); 7,34 – 7,46 (4H, m); 7,58 – 7,68 (6H, m).

RMN de ^{13}C : (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 19,0(C_0); 20,8(CH_2); 26,6(3 CH_3); 27,8(3 CH_3); 32,1(CH_2); 58,6(CH); 64,8(C_0); 82,5(CH_2); 127,7(4 CH); 129,7(2 CH); 132,5(C_0); 132,9(C_0); 135,4(4 CH); 149,6(C_0); 174,8(C_0).

5.2.5. (2*R*,5*S*)- e (2*S*,5*S*)-*N*-carbo-*tert*-butoxi-2-hidroxi-5-(difenil-*tert*-butilsililoximetil) pirrolidina (**56**).



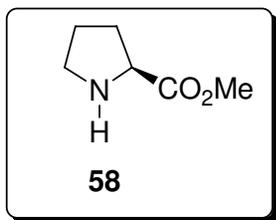
Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética e sob atmosfera de argônio adicionou-se 0,1617 g (0,4042 mmol) do carbamato **55** e 6 mL de tetraidrofurano (THF) abaixando-se a temperatura para -78°C . Adicionou-se lentamente 0,2 mL (0,2 mmol) de uma solução 1M de trietilboroidreto de lítio em hexanos. Agitou-se a solução a -78°C por 5 h e adicionou-se mais 0,2 mL (0,2 mmol) de uma solução 1M de trietilboroidreto de lítio em hexanos, totalizando 0,4 mmol, agitando-se a solução por mais 2 h.

Após consumo dos reagentes, adicionou-se metanol (10 mL) e água (5 mL) agitando-se a solução até a temperatura ambiente. Extraíu-se a mistura 3 vezes com 10 mL de diclorometano e secou-se a fase orgânica com MgSO_4 anidro. Retirou-se o solvente da fase orgânica a baixa pressão.

Obteve-se um óleo incolor (0,1406 g) em 75% de rendimento correspondente ao amina **56** que foi utilizado na etapa seguinte sem necessidade de purificação.

RMN de ^1H : (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm), J (Hz): 1,08 (9H, s); 1,46 (9H, s); 1,62 – 2,21 (5H, m); 3,48 – 3,96 (3H, m); 5,25 – 5,59 (1H, m); 7,20 – 7,75 (10H, m).

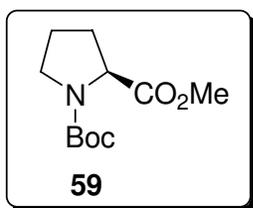
5.2.6. (S)-2-Prolinato de metila (**58**).



Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética e atmosfera de argônio, adicionou-se 2,3008 g (20,01 mmol) de (S)-prolina (**57**), 30,0 mL de metanol seco e abaixou-se a temperatura para -15°C . Adicionou-se lentamente 1,8 mL (24 mmol) de cloreto de tionila (SOCl_2) deixando-se sob agitação a -15°C durante 2 h. Elevou-se, então, a temperatura do sistema à temperatura ambiente agitando-o por 1,5 h. Após consumo total dos reagentes, retirou-se o solvente (metanol) à baixa pressão e ao bruto reacional foi adicionado bicarbonato de sódio sólido e solução 1 M de hidróxido de sódio até pH 9. Extraiu-se a mistura com diclorometano (3×20 mL). Retirou-se o solvente à baixa pressão colunando-se o bruto utilizando-se, como eluente, uma mistura de hexano/acetato 1:1. Obteve-se um óleo incolor (2,2298 g) em 100% de rendimento correspondente ao éster **58**.

IV (filme, cm^{-1}): 758, 1008, 1118, 1175, 1213, 1343, 1436, 1672, 1737, 2873, 2952, 3350.

5.2.7. (S)-N-carbo-terc-butoxi-2-prolinato de metila (**59**).



Em um balão de fundo redondo sob atmosfera inerte e agitação magnética dilui-se 0,8923 g (6,982 mmol) do (S)-prolinato de metila bruto (**58**), 21 mL de diclorometano, 1,07 mL (7,67 mmol) de trietilamina e 0,0875 g (0,744 mmol) de dimetil amino piridina (DMAP). Agitou-se a solução por 15 min e abaixou-se a temperatura a 0°C . Em seguida adicionou-se, gota a gota, 1,76 mL (7,67 mmol) de

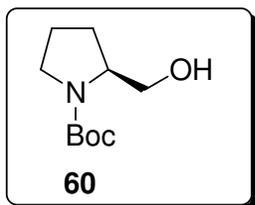
anidrido de *terc*-butila. Deixou-se o sistema atingir a temperatura ambiente. Após 18 h de reação diluiu-se o sistema com CH₂Cl₂ e lavou-se com água destilada. Extraíu-se a fase orgânica com diclorometano, sendo posteriormente seca sob sulfato de magnésio e o solvente retirado à baixa pressão. O bruto foi purificado em coluna cromatográfica em sistema de eluente Hex/Act 20 e 30%.

Obteve-se 1,4043 g de um óleo incolor correspondente ao carbamato **59** em 90% de rendimento (2 etapas).¹⁰⁷

IV (filme, cm⁻¹): 1088, 1121, 1162, 1366, 1402, 1479, 1704, 1748, 2880, 2933, 2955, 2976.

RMN de ¹H: (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm), *J* (Hz): 1,40 (9H, s); 1,75 – 2,02 (4H, m); 3,28 – 3,60 (2H, m); 3,70 (3H, s); 4,22 (1H, dd, *J* = 3,87 e 8,24).

5.2.8. 2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila (**60**).



Em um balão de fundo redondo seco provido de agitação magnética e sob atmosfera de argônio adicionou-se 0,7048 g (18,49 mmol) de hidreto de lítio alumínio seguida da adição de 35,8 mL de THF anidro. Abaixou-se a temperatura para – 78 °C adicionando-se, lentamente, uma solução do éster **59** (2,0063 g, 8,728 mmol) em 35,8 mL de THF anidro *via* cânula. Deixou-se a temperatura subir lentamente.

Após 4 h de reação abaixou-se a temperatura para 0 °C, diluiu-se o sistema com 25 mL de éter etílico, adicionou-se 0,7 mL de H₂O e de solução de hidróxido de sódio 15% deixando-se por toda a noite. No dia seguinte adicionou-se mais 2,1

¹⁰⁷ Koh, D. W.; Coyle, D. L.; Mehta, N.; Ramsinghani, S.; Kim, H.; Slama, J. T.; Jacobson, M. K. *J. Med. Chem* **2003**, *46*, 4322.

mL de H₂O (tratamento N, N, 3N) obtendo-se um sólido branco que foi filtrado em celite utilizando-se éter como solvente.

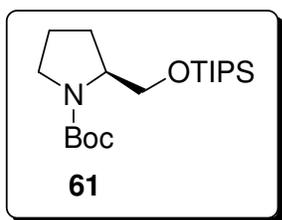
A fase orgânica foi seca sob MgSO₄, concentrada e o bruto purificado em coluna cromatográfica de sílica gel (utilizando-se como eluente uma mistura de hexanos / acetato 50%) obtendo-se 1,4002 g de um óleo incolor em 80% de rendimento correspondente a **60**.¹⁰⁸

IV (filme, cm⁻¹): 1051, 1109, 1169, 1366, 1409, 1455, 1672, 1698, 2877, 2932, 2974, 3431.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm), *J* (Hz): 1,44 (9H, s); 1,68 – 1,88 (2H, m); 1,90 – 2,06 (2H, m); 3,22 – 3,35 (1H, m) 3,36 – 3,48 (1H, m); 3,58 (2H, sl); 3,92 (1H, sl); 4,79 (1H, sl).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 24,0(CH₂); 28,3(CH₂); 28,4(3CH₃); 47,4(CH₂); 60,0(CH); 67,3(CH₂); 80,0(C₀); 156,9(C₀).

5.2.9. (*S*)-*N*-carbo-*tert*-butoxi-5-(triisopropilsililoximetil)pirrolidina (**61**).



Em um balão de fundo redondo, sob atmosfera inerte, pesou-se 0,3736 g (1,858 mmol) do álcool **60**. Em seguida adicionou-se 3,7 mL de diclorometano e 0,52 mL (3,7 mmol) de trietilamina. Posteriormente, adicionou-se lentamente 0,65 mL (2,4 mmol) triflato de triisopropil silano (TIPSTf) à solução. Agitou-se a mistura à temperatura ambiente por 1,2 h.

Após consumo dos reagentes dilui-se a solução com 32 mL de diclorometano, adicionou-se 1 mL de Et₃N e lavou-se a mistura com solução saturada de NaHCO₃. Extraiu-se a fase aquosa (2 × 18 mL). A fase orgânica foi

¹⁰⁸ Molander, G. A.; Romero, J. A. C. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2631.

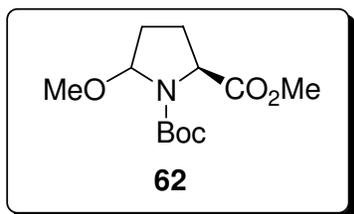
seca sob sulfato de magnésio e o solvente foi retirado à baixa pressão. O bruto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel neutralizada com Et₃N com sistema eluente de Hex/Act 10%. Obteve-se um óleo incolor em rendimento quantitativo correspondente ao éter de silício **61**.

IV (filme, cm⁻¹): 681, 883, 911, 1001, 1101, 1173, 1252, 1342, 1395, 1467, 1698, 2866, 2943.

RMN de ¹H: (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm), *J* (Hz): 1,13 (18H, s); 1,18 (9H, s); 1,22 – 1,40 (3H, m); 1,68 – 2,14 (4H, m); 3,26 – 3,48 (2H, m); 3,50 – 3,66 (1H, m); 3,68 – 3,98 (2H, m).

RMN de ¹³C: (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 12,1(3CH); 18,0(6CH₃); 23,2(CH₂); 24,2(CH₂); 28,6(3CH₃); 47,0(C₀); 47,8(CH₂); 59,1(CH); 63,7(CH₂); 153,2(C₀).

5.2.10. (2*R*,5*S*) e (2*S*,5*S*)-2-Metoxi-*N*-carboeto-*terc*-butoxi-5-prolinato de metila (**62**).

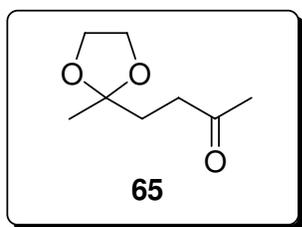


Em uma cela eletroquímica não dividida previamente flambada e sob atmosfera de argônio adicionou-se 0,7962 g (3,473 mmol) de carbamato **59**, 20 mL de metanol seco e 0,8401 g (2,800 mmol) de *p*-toluenosulfonato de tetraetilamônio (Et₄NOTs). Utilizou-se um ânodo de platina (área de 4 cm²) e um cátodo de tungstênio (um fio). Passou-se uma corrente constante pela solução numa escala de 100 mA durante 24 h (corrente de aproximadamente 2,5 F mol⁻¹). Após consumo dos reagentes, retirou-se o solvente à baixa pressão e o bruto foi filtrado em uma coluna de sílica gel, dopada com trietilamina utilizando-se como eluente uma mistura de hexanos / acetato de etila 20% sob pressão de ar.

Obteve-se um óleo alaranjado (0,8105 g) em 90% de rendimento do correspondente precursor do íon *N*-acilimínio **62**.

RMN de ^1H : (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm), *J* (Hz): 1,40 (9H, s); 1,60 – 2,45 (4H, m); 3,38 (3H, s); 3,70 (3H, s); 4,18 – 4,40 (1H, m); 5,10 – 5,32 (1H, m).

5.2.11. 4-(2-metil-1,3-dicarboxilan-2-il)butan-2-ona (**65**).



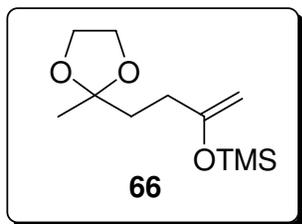
Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética, um Dean-Stark e um condensador de refluxo adicionou-se 6,4 mL (55 mmol) de 2,5-hexanodiona (**64**), 1,67 mL (30,0 mmol) de etilenoglicol, 10 mL de benzeno e 0,0741 g de ácido *p*-toluenosulfônico aquecendo-se a solução até o refluxo. A solução reacional ficou preta.

Após consumo dos reagentes, adicionou-se solução de hidróxido de sódio até pH básico agitando-se por 20 min. Solução foi extraída com éter (3 × 20 mL), o bruto foi colunado empregando-se como eluente uma mistura de hexanos / acetato 20%. Obteve-se um óleo laranja escuro que somente foi enriquecido da correspondente diona monoprottegida **65**.¹⁰⁹

RMN de ^1H : (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm), *J* (Hz): 1,32 (3H, s); 1,98 (2H, t, *J* = 7,50); 2,16 (3H, s); 2,52 (2H, t, *J* = 7,40); 3,89 – 3,96 (4H, m).

RMN de ^{13}C : (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 23,9(CH_3); 30,0(CH_3); 34,8(CH_2); 38,5(CH_2); 64,8(2 CH_2); 109,5(C_0); 208,0(C_0).

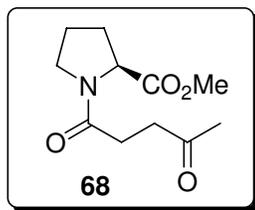
¹⁰⁹ Mosca, R.; Fagnoni, M.; Mella, M.; Albini, A. *Tetrahedron* **2001**, 57, 10319.

5.2.12. trimetil(4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)but-1-en-2-iloxi)silano (66).

Em um balão de fundo redondo previamente flambado e sob atmosfera inerte adicionou-se 0,1 mL (0,7 mmol) de diisopropil amina e 1,54 mL de tetraidrofurano (THF). Abaixou-se a temperatura a -78°C e adicionou-se 0,51 mL de solução 1,5M de ⁿbutillítio lentamente à solução agitando-se por 20 min gerando-se o LDA (diisopropil amideto de lítio).

Em outro balão de fundo redondo previamente flambado e sob atmosfera inerte adicionou-se o monocetal **65** em 1,1 mL de THF abaixando a temperatura para -78°C . Ao balão com LDA adicionou-se 0,64 mL (5,0 mmol) de cloro trimetil silano, *via* cânula, e em seguida adicionou-se a solução do monocetal em THF a este mesmo balão reacional também *via* cânula. Agitou-se a solução a -78°C por 25 min.

O tratamento da reação foi feito adicionando-se 1 mL de Et_3N e 3 mL de solução saturada de NaHCO_3 gelada. Extraíu-se a mistura em diclorometano sendo a fase orgânica seca em sulfato de magnésio. O Bruto reacional foi utilizado na etapa posterior.

5.2.13. (S)-1-(4-oxopentanoil)pirrolidina-2-carboxilato de metila (68).**Método A:**

A um balão de duas bocas, previamente seco, acoplado a um condensador de refluxo e provido de agitação magnética adicionou-se 0,1 mL (1,2 mmol) de cloreto de tionila abaixando-se a temperatura para 0°C. A este balão foi adicionado 0,1 mL (1,0 mmol) de ácido levulínico, gota a gota. Em seguida elevou-se a temperatura a 70°C por 30 min. Posteriormente destilou-se o cloreto de tionila retirando-se o refluxo a uma temperatura de 85°C. Ao produto que restou no balão de duas bocas adicionou-se 0,1319 g (1,015 mmol) de amino éster **58** dissolvido em 5 mL de DCM seguido da adição de 0,2 mL (1,3 mmol) de Et₃N, gota a gota, agitando-se por 23 h. No tratamento da reação adicionou-se mais 4,0 mL de DCM e 2,0 mL solução saturada de bicarbonato de sódio.

Extraiu-se com DCM sendo o solvente retirado à baixa pressão. O bruto foi colunado utilizando-se acetato de etila como eluente obtendo-se um óleo laranja (0,0710g) em 30% de rendimento correspondente à amida **68**.

Método B:

Em um balão de fundo redondo previamente flambado, contendo uma barra magnética para agitação e sob atmosfera inerte adicionou-se 0,4995 g (2,597 mmol) de 1-[3-(diamino)propil]-3-etilcarbodiimida.hidroclorado (EDC.HCl) abaixando-se

a temperatura para 0°C. Posteriormente, adicionou-se 0,3869 g (2,515 mmol) de 5-hidroxibenzotriazol (HOBT) e uma solução de amino éster **58** (0,3013 g; 2,310 mmol) e ácido levulínico (0,3 mL; 2,3 mmol) em 23,3 mL de DCM. Deixou-se a mistura subir à temperatura ambiente agitando-se por 10 h.

No tratamento lavou-se a mistura reacional com HCl 5% (3 × 15 mL), NaHCO₃ 5% (20 mL) e brine (20 mL). A fase orgânica foi seca sob sulfato de sódio e o solvente retirado à baixa pressão sendo o bruto purificado sob coluna utilizando-se acetato de etila como eluente. Obteve-se um óleo laranja (0,4611 g) em 87% de rendimento correspondente a amida **68**.

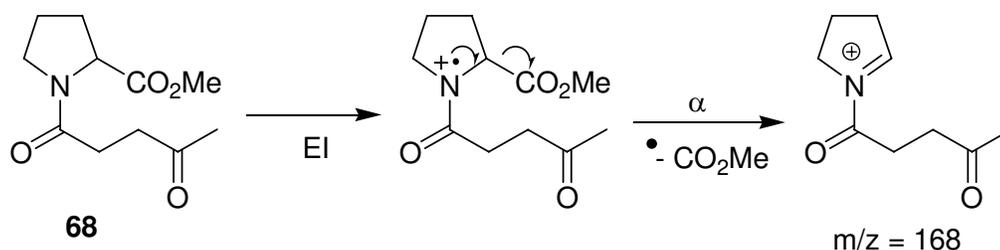
IV (filme, cm⁻¹): 903, 1080, 1169, 1198, 1296, 1321, 1440, 1646, 1710, 1746, 2880, 2955.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm), *J* (Hz): 1,86 – 2,32 (2H, m); 2,20 (3H, s); 2,42 – 2,56 (2H, m); 2,60 – 2,76 (2H, m); 2,86 – 3,20 (2H, m); 3,52 – 3,68 (2H, m); 3,71 (3H, s); 4,47 (1H, dd, *J* = 3,5 e 8,6).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 22,6(CH₂); 24,8(CH₂); 28,2(CH₂); 29,3(CH₂); 37,8(CH₃); 46,9(CH₂); 52,2(CH); 58,7(CH₃); 170,2(C₀); 172,6(C₀); 207,3(C₀).

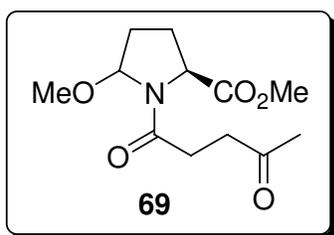
Rf (AcOEt) = 0,24.

CG-EM: sem o sinal do íon molecular, mas com sinal em *m/z* = 168 que caracteriza a reação (**Esquema 5.1**).



Esquema 5.1: Fragmentação proposta confirmando a formação da amida **68**.

5.2.14. (2*S*)-5-metoxi-1-(4-oxopentanoil)pirrolidina-2-carboxilato de metila (**69**).

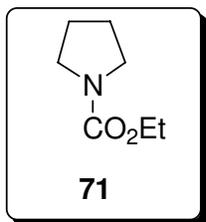


Em uma cela eletroquímica, não dividida e previamente flambada, contendo uma barra de agitação magnética e sob atmosfera de argônio adicionou-se 0,6021 g (2,710 mmol) de amida **68**, 19 mL de metanol seco e 0,4113 g (1,440 mmol) de *p*-toluenosulfonato de tetraetilamonio (Et₄NOTs). Utilizou-se um ânodo de platina (área de 4 cm²) e um cátodo de tungstênio (fio fino). Passou-se uma corrente constante pela solução numa escala de 100 mA durante 10,5 h (corrente de aproximadamente 1,1 F mol⁻¹). Após consumo dos reagentes retirou-se o solvente à baixa pressão e o bruto foi filtrado em uma coluna de sílica gel, dopada com trietilamina utilizando-se como eluente acetato de etila sob pressão de ar.

Obteve-se um óleo alaranjado (0,6023 g) em 80% de rendimento do correspondente precursor do íon *N*-acilimínio **69**.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm), *J* (Hz): 1,72 – 2,00 (4H, m); 2,20 (3H, s); 2,28 – 2,90 (4H, m); 3,25 (3H, s); 3,67 (3H, s); 4,20 – 4,52 (1H, m); 5,00 – 5,18 (1H, m).

5.2.15. Pirrolidina-1-carboxilato de etila (**71**).

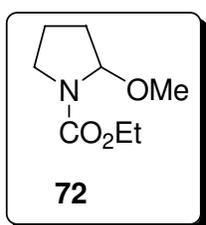


Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética adicionou-se 2,1314 g (30,02 mmol) de pirrolidina (**70**), 18 mL de diclorometano seco e 7,8006 g (76,61 mmol) de bicarbonato de sódio abaixando-se a temperatura para 0°C, sob agitação. Em seguida adicionou-se 4,0 mL (42 mmol) de cloroformiato de etila, lentamente, agitando-se a reação por 19 h.

Após consumo dos reagentes a reação foi filtrada para a retirada do excesso de carbonato. Adicionou-se água e diclorometano ao filtrado e extraiu-se a mistura 3 vezes com 15 mL de diclorometano. Retirou-se o solvente da fase orgânica à baixa pressão obtendo-se um bruto que foi colunado utilizando-se como eluente uma mistura de hexanos / acetato de etila 20%. Obteve-se um óleo incolor (4,3006 g) em rendimento quantitativo do correspondente carbamato (**71**).

IV (filme, cm^{-1}): 770, 1035, 1106, 1128, 1179, 1344, 1382, 1423, 1464, 1694, 1714, 2875, 2977.

5.2.16. Metoxipirrolidina-1-carboxilato de etila (**72**).



Em uma cela eletroquímica não dividida previamente flambada e sob atmosfera de argônio adicionou-se 0,3111 g (2,148 mmol) de carbamato **71**, 15 mL de metanol seco e 0,3201 g (1,070 mmol) de *p*-toluenosulfonato de tetraetilamonio (Et_4NOTs). Utilizou-se um ânodo de platina (área de 4 cm^2) e um cátodo de tungstênio (um fio). Passou-se uma corrente constante pela solução numa escala de 100 mA durante 8 h (corrente de aproximadamente 2,5 F mol^{-1}). Após consumo dos

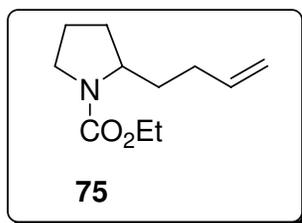
reagentes, retirou-se o solvente à baixa pressão e o bruto foi filtrado em uma coluna de sílica gel dopada com trietilamina utilizando-se como eluente uma mistura de hexanos / acetato de etila 20% sob pressão de ar.

Obteve-se um óleo marrom escuro (0,3104 g) em 83% de rendimento do correspondente precursor do íon *N*-acilimínio **72**.

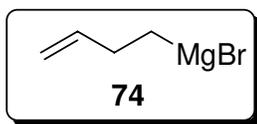
IV (filme, cm^{-1}): 774, 933, 1084, 1117, 1181, 1327, 1410, 1704, 2832, 2896, 2942, 2981.

RMN de ^1H : (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm), J (Hz): 1,28 (3H, t, $J = 5,5$); 1,73 – 2,04 (4H, m); 3,26 – 3,44 (2H, m); 3,48 (3H, s); 4,20 (2H, q, $J = 7,26$); 5,08 – 5,24 (1H, m).

5.2.17. (*2R*) e (*2S*)-(But-3-en-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de etila (**75**).



5.2.37.1. Brometo de 3-butenil magnésio (**74**).



Em um balão de fundo redondo de duas bocas provido de agitação magnética e sob atmosfera de argônio foi acoplado um condensador de refluxo. Adicionou-se

0,0898 g (3,492 mmol) de magnésio seco tratado com HCl 10% e 5 mL de éter etílico. Adicionou-se, *via* canula, 0,5710 g (4,207 mmol) de brometo de homo-alila (**73**) em 2 mL de éter etílico. Agitou-se a solução até total consumo do magnésio.

O bruto reacional foi usado na etapa posterior.

5.2.37.2. Adição do reagente orgânico de cobre (I).

Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética e sob atmosfera de argônio adicionou-se 0,7102 g (3,501 mmol) de um sal de $\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$ e 7,0 mL de éter etílico abaixando-se a temperatura para -42°C . Adicionou-se lentamente 5,0 mL (3,5 mmol) do reagente de Grignard **74** em éter etílico gerado anteriormente. Agitou-se a solução a -42°C por 45 min.

Abaixou-se a temperatura do sistema a -78°C , sendo adicionado 0,5006 g (3,504 mmol) de trifluoroboro.eterato ($\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$) *via* seringa lentamente, agitando-se por 30 min.

Em seguida adicionou-se 0,1520 g (0,8798 mmol) do precursor do imínio **72** em 1,3 mL de éter etílico. Agitou-se a solução a -78°C por 1,5 h e a reação foi deixada ir a temperatura ambiente sendo agitado por mais 25 min.

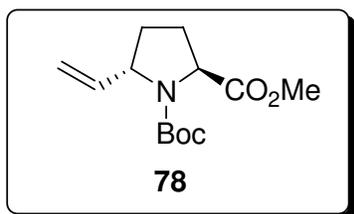
Após consumo dos reagentes adicionou-se 10 mL de solução saturada de cloreto de amônio e solução de amônia 1:1 agitando-se por 20 min. A solução foi extraída com éter (3×10 mL), o bruto foi colunado empregando-se como eluente uma mistura de hexanos / acetato 30%. Obteve-se um óleo alaranjado (0,4803 g) em 70% de rendimento correspondente ao carbamato **75**.

IV (filme, cm^{-1}): 772, 911, 1111, 1338, 1381, 1416, 1641, 1704, 2875, 2932, 2954, 2976, 3077.

RMN de ^1H : (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm), J (Hz): 1,26 (3H, t, $J = 7,2$); 1,68 (2H, sl); 1,78 – 1,98 (4H, m); 2,02 – 2,12 (2H, m); 3,32 – 3,46 (2H, m); 3,84 (1H, s); 4,08 – 4,18 (2H, m); 4,95 (1H, d, $J = 10,1$); 5,03 (1H, dq, $J = 1,8$ e $17,1$); 5,78 – 5,87 (1H, m).

RMN de ^{13}C : (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 16,5(CH_3); 22,5(CH_2); 22,8(CH_2); 30,6(CH_2); 46,4(CH_2); 56,4(CH); 56,8(CH_2); 60,5(CH_2); 114,6(CH_2); 138,2(CH), 155,6(C_0).

5.2.18. (2*S*,5*S*)-5-vinilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butila-2-metila (**78**).



Em um balão de fundo redondo de duas bocas provido de agitação magnética e sob atmosfera de argônio foi acoplado um condensador de refluxo. Adicionou-se 0,2299 g (9,496 mmol) de magnésio seco tratado com HCl 10% (flambado junto ao sistema) e 10,0 mL de THF. Adicionou-se, *via* canula, 0,8 mL (11 mmol) de brometo de vinila (**76**) previamente condensado em tubo volumétrico. Agitou-se a solução a temperatura ambiente até total consumo do magnésio.

O bruto reacional foi usado na etapa posterior.

5.2.38.1. Adição do reagente orgânico de cobre (I).

Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética e sob atmosfera de argônio adicionou-se 1,9002 g (9,501 mmol) de $\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$ e 12,0 mL de THF abaixando-se a temperatura para -42°C . Adicionou-se lentamente 10,0

mL (9,50 mmol) da solução do Grignard do brometo de vinila (**76**) em THF gerado anteriormente. Agitou-se a solução a -42°C por 40 min.

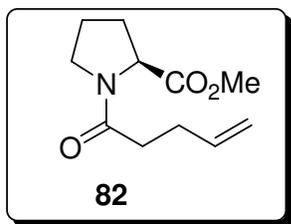
Abaixou-se a temperatura do sistema a -78°C , sendo lentamente adicionado 1,8 mL (14 mmol) de trifluoroboro.eterato ($\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$) *via* seringa, agitando-se por 30 min.

Em seguida, adicionou-se 0,6023 g (2,410 mmol) do precursor do imínio **62** em 7,0 mL de THF. Agitou-se a solução a -78°C por 2 h e a reação foi deixada ir a temperatura ambiente sendo agitado por mais 4 h.

Após consumo dos reagentes, adicionou-se 10,0 mL de solução saturada de cloreto de amônio e solução de amônia 1:1 agitando-se por 15 min. Solução foi extraída com Et_2O (3×10 mL), o bruto foi colunado empregando como eluente uma mistura de hexanos / acetato 30% e 50%. Obteve-se um óleo levemente marrom (0,2003 g) em 33% de rendimento correspondente ao carbamato **78**.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm), J (Hz): 1,41 (9H, s); 1,61 – 1,74 (1H, m); 1,86 – 1,96 (1H, m); 2,08 – 2,28 (2H, m); 3,74 (3H, s); 4,27 – 4,62 (2H, m); 5,00 – 5,15 (2H, m); 5,67 – 5,85 (1H, m).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 27,3(CH_2); 28,3(3CH_3); 29,2(CH_2); 51,9(CH_3); 59,1(CH); 59,4(CH); 79,9(C_0); 113,9(CH_2); 137,6(CH); 153,2(C_0); 173,3(C_0).

5.2.19. (2S)-1-pent-4-enoilpirrolidina-2-carboxilato de metila (82).

Em um balão de fundo redondo previamente flambado, contendo uma barra magnética para agitação e sob atmosfera inerte adicionou-se 1,2029 g (6,316 mmol) de 1-[3-(diamino)propil]-3-etilcarbodiimida.hidroclorado (EDC.HCl) abaixando-se, em seguida, a temperatura para 0°C. Posteriormente, adicionou-se 0,9012 g (6,308 mmol) de 5-hidroxibenzotriazol (HOBT) a uma solução de amino éster **58** (0,7005 g; 5,704 mmol) e ácido 4-pentenóico (0,6 mL; 5,7 mmol) em 57 mL de DCM. Deixou-se a misturar ir a temperatura ambiente agitando-se por 2,5h.

No tratamento, lavou-se a mistura reacional com HCl 5% (15 mL), NaHCO₃ 5% (15 mL) e brine (10 mL). Secou-se a fase orgânica sob sulfato de sódio e retirou-se o solvente à baixa pressão, cujo bruto foi purificado em coluna cromatográfica utilizando-se acetato de etila como eluente. Obteve-se um óleo incolor (1,0029 g) em 83% de rendimento correspondente a amida **82**.

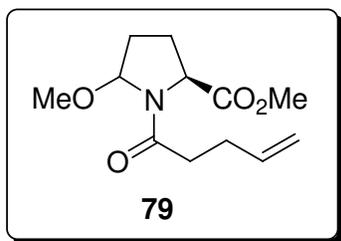
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm), *J* (Hz): 1,86 – 2,32 (4H, m); 2,34 – 2,54 (4H, m); 3,46 – 3,56 (2H, m); 3,72 (3H, s); 4,47 (1H, dd, *J* = 4,0 e 8,4); 4,94 – 5,13 (2H, m); 5,76 – 5,95 (1H, m).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 22,5(CH₂); 28,5(CH₂); 29,0(CH₂); 33,0(CH₂); 46,5(CH₂); 52,0(CH); 58,5(CH₃); 115,0(CH₂); 137,0(CH); 171,0(C₀); 172,5(C₀).

Rf (AcOEt) = 0,4.

EMAR: massa calculada de 211,1208 u, massa observada de 211,1255 u.

$[a]_D^{20}$ (CH₂Cl₂ / c1,5) = -86°

5.2.20. (2S)-5-metoxi-1-pent-4-enoilpirrolidina-2-carboxilato de metila (79).

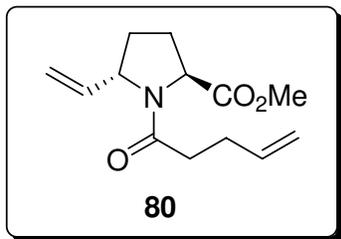
Em uma cela eletroquímica, não dividida e previamente flambada, contendo uma barra de agitação magnética e sob atmosfera de argônio adicionou-se 0,5984 g (2,992 mmol) de amida **82**, 6,0 mL de metanol seco e 0,0607 g (0,202 mmol) de tetraetilamonio *p*-toluenosulfonato (Et₄NOTs). Utilizou-se um ânodo de platina (área de 4 cm²) e um cátodo de carbono (fio com aproximadamente 3 mm de diâmetro). Passou-se uma corrente constante pela solução numa escala de 100 mA durante 12 h (corrente de aproximadamente 1,3 F mol⁻¹). Após consumo dos reagentes, retirou-se o solvente à baixa pressão e filtrou-se o bruto em uma coluna de sílica gel dopada com trietilamina utilizando-se, como eluente, acetato de etila.

Obteve-se um óleo alaranjado (0,6992 g) em 90% de rendimento do correspondente precursor do íon *N*-acilimínio **79**.

IV (filme, cm⁻¹): 1068, 1087, 1198, 1416, 1440, 1659, 1743, 2834, 2857, 2930, 2951, 3076.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm), *J* (Hz): 1,80 – 2,70 (8H, m); 3,38 (3H, s); 3,71 (3H, s); 4,54 (1H, dd, *J* = 8,6 e 37,9); 4,94 – 5,20 (3H, m); 5,76 – 5,96 (1H, m).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 25,8(CH₂); 28,5(CH₂); 29,2(CH₂); 32,9(CH₂); 52,1(CH₃); 54,2(CH₃); 58,6(CH); 89,1(CH); 115,0(CH₂); 137,4(CH); 172,5(C₀); 172,6(C₀).

5.2.21. (2S,5S)-1-pent-4-enoil-5-vinilpirrolidina-2-carboxilato de metila (80).

Em um balão de fundo redondo de duas bocas provido de agitação magnética e sob atmosfera de argônio acoplou-se um condensador de refluxo. Adicionou-se 0,1504 g (6,317 mmol) de magnésio seco tratado com HCl 10% (flambado junto ao sistema) e 6,3 mL de THF. Adicionou-se, *via* canula, 0,6 mL (8,9 mmol) de brometo de vinila (**76**) previamente condensado em tubo volumétrico. Agitou-se a solução à temperatura ambiente até total consumo do magnésio.

Utilizou-se a solução reacional na etapa posterior.

5.2.4.1. Adição do reagente orgânico de cobre (I).

Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética e sob atmosfera de argônio adicionou-se 1,3018 g (6,309 mmol) de CuBr.SMe₂, 8,6 mL de THF abaixando-se a temperatura para – 42°C. Adicionou-se, lentamente, cerca de 6,3 mL (6,3 mmol) da solução do Grignard do brometo de vinila (**76**) em THF gerado anteriormente. Agitou-se a solução a – 42°C por 40 min.

Abaixou-se, então, a temperatura do sistema para – 78°C, sendo lentamente adicionado 0,8 mL (6,3 mmol) de trifluoroboro.eterato (BF₃.OEt₂), *via* seringa, agitando-se por 30 min.

Em seguida, adicionou-se 0,4033 g (1,611 mmol) do precursor do imínio **79** em 4,0 mL de THF. Agitou-se a solução a – 78°C por 2 h e deixou-se subir a temperatura da reação até a temperatura ambiente agitando-se por mais 4 h.

Após consumo dos reagentes, adicionou-se 10,0 mL de solução saturada de cloreto de amônio e solução de amônia 1:1 agitando-se por 15 min. Extraíu-se a

solução com Et₂O (3×10 mL), filtrou-se o bruto com uma mistura de hexanos / acetato 50%. Obteve-se um óleo amarelado (0,1882 g) em 66% de rendimento (etapas de oxidação e adição, o que representa 73% de rendimento na adição considerando-se o rendimento de 90% na oxidação eletroquímica obtida anteriormente) correspondente ao dialceno **80**.

IV (filme, cm⁻¹): 754, 853, 919, 1013, 1087, 1176, 1200, 1441, 1665, 1754, 2872, 2952, 3083.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm), *J* (Hz): 1,68 – 2,02 (4H, m); 2,08 – 2,48 (4H, m); 3,71 (3H, s); 4,50 – 4,61 (2H, m); 4,92 – 5,25 (4H, m); 5,70 – 5,93 (2H, m).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 26,3(CH₂); 28,8(CH₂); 30,8(CH₂); 33,3(CH₂); 52,1(CH); 59,0(CH₃); 60,0(CH); 114,9(CH₂); 115,1(CH₂); 137,3(CH); 137,6(CH); 171,8(C₀); 172,4(C₀).

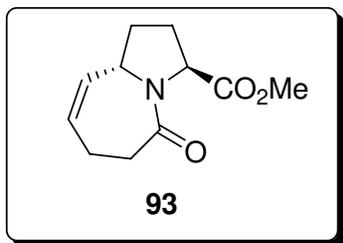
CG-EM: *m/z* = 237,3 (íon molecular).

R_f (AcOEt) = 0,6.

EMAR: massa calculada de 237,1365 u, massa observada de 237,1363 u.

$[\alpha]_D^{25}(\text{CHCl}_3 / c0,47) = -43,3^\circ$

5.2.22. (3*S*,9*aS*)-5-oxo-2,3,5,6,7,9*a*-hexaidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]azepino-3-carboxilato de metila (**93**).



A um balão de fundo redondo de duas bocas, previamente seco e provido de uma barra de agitação magnética adicionou-se, sob atmosfera inerte, 0,0202 g (10 mol%) de catalisador de Grubbs I e 6,8 mL de DCM. A este balão acoplou-se um condensador de refluxo também. Em outro balão diluiu-se 0,0609 g (0,274 mmol) da diolefina **80** em 27,0 mL de DCM. Transferiu-se a solução da diolefina, *via* cânula, ao balão contendo o catalisador de Grubbs e aqueceu-se o sistema até o refluxo. Após 12 h de reação, retirou-se o solvente à baixa pressão e colunou-se o bruto utilizando-se uma mistura de hexanos / acetato 50% como eluente. Obteve-se um óleo laranja (0,0213 g) em 30% de rendimento correspondente ao biciclo **93**.

Repetiu-se o mesmo procedimento utilizando-se o catalisador de Grubbs V obtendo-se 73% de rendimento.

IV (filme, cm^{-1}): 916, 1070, 1086, 1173, 1199, 1416, 1440, 1660, 1748, 1939, 2871, 2952, 3077.

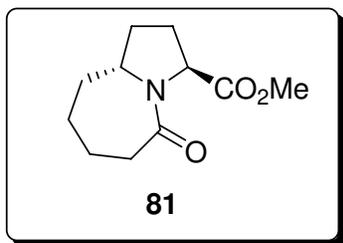
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm), J (Hz): 1,74 – 1,86 (1H, m); 1,88 – 1,98 (1H, m); 2,10 – 2,23 (1H, m); 2,24 – 2,50 (4H, m); 2,96 – 3,05 (1H, m); 3,72 (3H, s); 4,56 (1H, dd, $J = 3,8$ e $8,4$); 4,81 (1H, sl); 5,50 (1H, dd, $J = 1,8$ e $11,6$); 5,66 – 5,73 (1H, m).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 24,7(CH_2); 27,6(CH_2); 33,0(CH_2); 34,2(CH_2); 52,2(CH); 55,5(CH_3); 59,7(CH); 130,2(CH); 130,8(CH); 172,5(C_0); 172,8(C_0). **Rf** (AcOEt) = 0,40.

EMAR: massa calculada de 209,1052 u, massa observada de 209,1056 u.

$[\alpha]_D^{25}(\text{CHCl}_3 / c 0,03) = -77,8^\circ$

5.2.23. (3*S*,9*aR*)-5-oxooctaidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]azepino-3-carboxilato de metila (**81**).



Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética adicionou-se 0,0095 g (0,042 mmol, 20 mol%) de óxido de platina, 1,5 mL de metanol, 0,0347 g (0,191 mmol) do biciclo **93**, 1 gota de ácido acético e 1atm de H₂. Após 12 h de reação, retirou-se o solvente à baixa pressão obtendo-se um óleo levemente alaranjado (0,0390 g) em 99% de rendimento correspondente ao biciclo **81**.

IV (filme, cm⁻¹): 1176, 1197, 1366, 1449, 1619, 1640, 1744, 2855, 2925.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm), *J* (Hz): 1,40 – 2,45 (12H, m); 3,72 (3H, s); 3,94 – 4,05 (1H, m); 4,54 (1H, dd, *J* = 3,1 e 8,2).

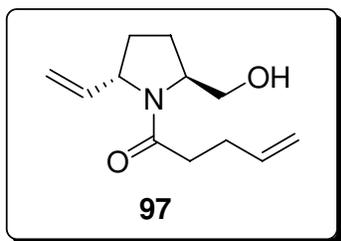
RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 23,4(CH₂); 27,5(CH₂); 29,7(CH₂); 32,9(CH₂); 35,8(CH₂); 38,0(CH₂); 52,1(CH₃); 59,2(CH); 60,1(CH), 172,5(C₀); 174,0(C₀).

CG-EM: m/z = 211 (íon molecular), 152 (100%), 124.

Rf (AcOEt) = 0,22.

EMAR: massa calculada de 211,1208 u, massa observada de 211,1201 u.

$[\alpha]_D^{25}$ (CHCl₃ / c0,17) = -53,3°

5.2.24. (S)-1-(2-hidroximetil-5-vinil-1-azolanil)-4-pent-1-ona (97).

Em um balão de fundo redondo seco provido de agitação magnética e acoplado a um condensador de refluxo adicionou-se 0,5611 g (2,400 mmol) do éster **80** (**Fragmento G**) seguido de 9,6 mL de EtOH anidro. Abaixou-se a temperatura para 0°C adicionando-se lentamente 0,3580 g (9,549 mmol) de NaBH₄. Em seguida, elevou-se a temperatura para 60°C deixando-se a reação por 8 h.

No tratamento da reação, abaixou-se a temperatura da solução à temperatura ambiente adicionando-se 20 mL de solução de HCl 10%. Agitou-se a mistura por 20 minutos, evaporou-se o etanol à baixa pressão e extraiu-se a mistura com DCM. A fase orgânica foi, então, seca sob MgSO₄, concentrada a baixa pressão e o bruto purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (utilizando-se como eluente uma mistura de hexanos / acetato 50%), obtendo-se 0,3064 g de um óleo incolor em 60% de rendimento correspondente a **97**.

IV (filme, cm⁻¹): 644, 916, 994, 1054, 1187, 1316, 1434, 1621, 2878, 2949, 2975, 3078, 3403.

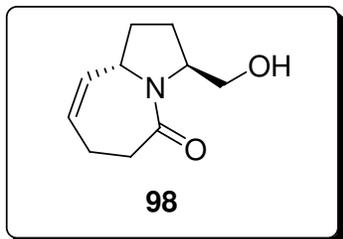
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm), *J* (Hz): 1,60 – 1,80 (2H, m); 1,98 – 2,26 (2H, m); 2,30 – 2,50 (4H, m); 3,56 – 3,78 (2H, m); 4,30 – 4,48 (2H, m); 4,68 (1H, sl); 4,95 – 5,20 (4H, m); 5,70 – 5,90 (2H, m).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 25,6(CH₂); 29,1(CH₂); 30,8(CH₂); 34,2(CH₂); 61,1(2CH); 67,5(CH₂); 115,2(2CH₂); 137,2(CH); 137,8(CH); 174,6(C₀).

EMAR: massa calculada de 209,1416 u, massa observada de 209,1415 u.

$[a]_D^{20}(\text{CH}_2\text{Cl}_2 / c0,8) = -44^\circ$

5.2.25. (3*S*,9*aS*,*Z*)-3-(hidroximetil)-2,3,6,7-tetraidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]azepin-5(9*aH*)-ona (**98**).



A um balão de fundo redondo de duas bocas, previamente seco e provido de uma barra de agitação magnética adicionou-se sob atmosfera inerte 0,0228 g (10 mol%) de catalisador de Grubbs **I** e 6,8 mL de DCM. A este balão acoplou-se um condensador de refluxo.

Em outro balão diluiu-se 0,0631 g (0,290 mmol) do álcool **97** em 27,0 mL de DCM. Transferiu-se a solução do álcool, *via* cânula, ao balão contendo o catalisador de Grubbs e aqueceu-se o sistema até o refluxo. Após 10 h de reação retirou-se o solvente à baixa pressão e o bruto foi colunado utilizando-se uma mistura de hexanos / acetato 50% como eluente. Obteve-se um óleo laranja (0,0214 g) em 45% de rendimento correspondente ao biciclo **98**.

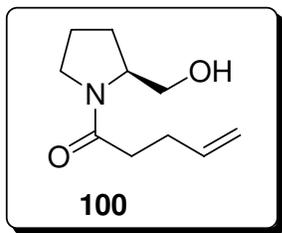
IV (filme, cm^{-1}): 765, 856, 1045, 1161, 1248, 1642, 2877, 2945, 3468.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm), J (Hz): 1,54 – 1,66 (1H, m); 1,68 – 1,82 (1H, m); 1,92 – 2,10 (1H, m); 2,12 – 2,28 (1H, m); 2,30 – 2,52 (3H, m); 3,04 (1H, dt, $J = 5,3$ e $12,8$); 3,64 (2H, d, $J = 6,6$); 4,24 – 4,34 (1H, m); 4,70 – 4,82 (1H, m); 5,00 (1H, sl); 5,47 (1H, dq, $J = 2,2$ e $11,3$); 5,60 – 5,80 (1H, m).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 24,4(CH_2); 26,6(CH_2); 32,5(CH_2); 34,6(CH_2); 56,2(CH); 62,0(CH); 66,8(CH_2); 130,8(CH); 131,1(CH); 175,1(C_0).

EMAR: massa calculada de 181,1103 u, massa observada de 181,1109 u.

$[\alpha]_D^{20}(\text{CH}_2\text{Cl}_2 / c1,5) = -41^\circ$

5.2.26. (1-hexa-5-enoilpirrolidin-2-il)metanol (**100**).

Em um balão de fundo redondo seco provido de agitação magnética e sob atmosfera de argônio adicionou-se 0,0112 g (0,407 mmol) de hidreto de lítio alumínio seguida da adição de 1,35 mL de THF anidro. Abaixou-se a temperatura para -78°C adicionando-se, lentamente, uma solução do éster **82** (0,0726 g, 0,343 mmol) em 1,35 mL de THF anidro *via* cânula. Deixou-se a temperatura subir lentamente.

Após 3 h de reação abaixou-se a temperatura para 0°C , diluiu-se o sistema com 5,0 mL de éter etílico, adicionou-se 0,01 mL de H_2O e de solução de hidróxido de sódio 15% deixando-se por toda a noite. No dia seguinte adicionou-se mais 0,04 mL de H_2O (tratamento N, N, 3N) obtendo-se um sólido branco que foi filtrado em celite utilizando-se éter como solvente.

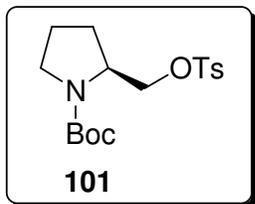
A fase orgânica foi seca sob MgSO_4 , concentrada e o bruto purificado em coluna cromatográfica de sílica gel (utilizando-se como eluente uma mistura de hexanos / acetato 50%) obtendo-se 0,0508 g de um óleo incolor em 82% de rendimento correspondente a **100**.

IV (filme, cm^{-1}): 644, 918, 1054, 1191, 1245, 1343, 1445, 1621, 2876, 2940, 3086, 3394.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm), J (Hz): 1,76 – 2,08 (4H, m); 2,36 (4H, s); 3,38 – 3,70 (4H, m); 4,13 – 4,23 (1H, m); 4,90 – 5,15 (3H, m); 5,74 – 5,92 (1H, m).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 24,2(CH_2); 28,1(CH_2); 28,7(CH_2); 34,2(CH_2); 48,0(CH_2); 60,9(CH), 66,7(CH_2); 115,2(CH_2); 137,1(CH); 173,5(C_0).

5.2.27. (S)-2(-tolueno-4-sulfoniloximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butila (101).



Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética adicionou-se 1,0076 g (5,038 mmol) do álcool **60**, 26,0 mL de DCM anidro e 1,0 mL (7,2 mmol) de Et₃N sob atmosfera de argônio e à temperatura ambiente. Em seguida adicionou-se, lentamente, 1,2403 g (6,501 mmol) de cloreto de tosilato sob vigorosa agitação da solução. Deixou-se a reação por toda noite.

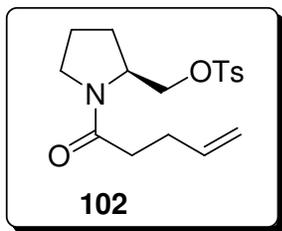
A reação foi diluída com 10,0 mL de DCM e o tratamento foi feito adicionando-se 12,0 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio. Posteriormente, extraiu-se a mistura com DCM sendo a fase orgânica seca sob MgSO₄, concentrada à baixa pressão e o bruto purificado por cromatografia em coluna (sílica dopada com gotas de Et₃N e utilizando-se uma mistura de hexanos / acetato 50% como eluente).

Isolou-se 1,4830 g de um óleo levemente amarelado referente ao tosilato **101** em 83% de rendimento.¹¹⁰

IV (filme, cm⁻¹): 967, 1096, 1173, 1362, 1390, 1598, 1689, 2879, 2973.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm), *J* (Hz): 1,38 (9H, d, *J* = 13,4); 2,00 (4H, m); 2,44 (3H, s); 3,90 (1H, m); 4,10 (2H, m); 7,34 (2H, d, *J* = 6,6); 7,78 (2H, d, *J* = 8,4).

¹¹⁰ Chu, W.; Zhang, J.; Zeng, C.; Rothfuss, J.; Tu, Z.; Chu, Y.; Reichert, D. E.; Welch, M. J.; Mach, R. H. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 7637.

5.2.28. (S)-1-[2-(4-metilfenoximetil)-1-azolanil]-4-penten-1-ona (102).

Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética adicionou-se 2,6870 g (14,63 mmol) do álcool **100**, 70,0 mL de DCM anidro, 3,0 mL (22 mmol) de Et₃N e 0,8896 g (6,915 mmol) de DMAP sob atmosfera de argônio e à temperatura ambiente. Em seguida adicionou-se, lentamente, 3,4094 g (17,65 mmol) de cloreto de tosilato sob vigorosa agitação da solução. Deixou-se a reação por 10 h.

A reação foi diluída com 20,0 mL de DCM e o tratamento foi feito adicionando-se 22,0 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio. Posteriormente extraiu-se a mistura com DCM sendo a fase orgânica seca sob MgSO₄, concentrada à baixa pressão e o bruto purificado por cromatografia em coluna (sílica dopada com gotas de Et₃N e utilizando-se uma mistura de hexano / acetato 50% como eluente).

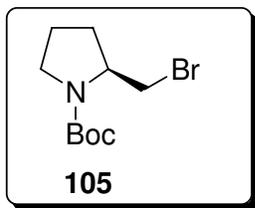
Isolou-se 3,0129 g de um óleo incolor referente ao tosilato **102** em 60% de rendimento.

IV (filme, cm⁻¹): 655, 814, 1174, 1348, 1377, 1434, 1594, 1651, 1929, 2876, 2927, 2976, 3068.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm), *J* (Hz): 1,40 – 2,00 (8H, m); 2,41 (3H, s); 3,10 – 3,26 (1H, m); 3,38 – 3,52 (1H, m); 3,82 – 3,94 (1H, m); 4,07 – 4,27 (2H, m); 4,96 – 5,12 (2H, m); 5,74 – 5,92 (1H, m); 7,32 (2H, d, *J* = 8,1); 7,73 (2H, d, *J* = 6,6).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 21,6(CH₃); 24,0(CH₂); 28,8(2CH₂); 33,4(CH₂); 49,2(CH₂); 57,9(CH); 66,1(CH₂); 115,4(CH₂); 127,4(2CH); 129,6(2CH); 136,4(CH); 138,2(C₀); 143,4(C₀); 172,4(C₀).

5.2.29. (2S)-2-(bromometil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila (**105**).



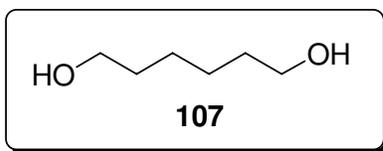
Em um balão de fundo redondo provido de agitação adicionou-se 0,7501 g (3,730 mmol) do álcool **60**, 21,3 mL de acetonitrila e 1,9610 g (7,584 mmol) de trifenilfosfina à temperatura ambiente e atmosfera de argônio. Agitou-se a mistura até total dissolução da trifenilfosfina. Posteriormente, abaixou-se a temperatura para 0°C adicionando-se 0,14 mL (1,2 mmol) de 2,6 lutidina e 2,9706 g (8,950 mmol) de tetrabrometo de carbono.

Após 30 min de reação, concentrou-se a mistura à baixa pressão e o bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (utilizando-se como eluente uma mistura de hexanos / acetato 30%) obtendo-se 0,7916 g de um sólido incolor em 80% de rendimento correspondente ao haleto **105**.¹¹¹

IV (filme, cm^{-1}): 664, 772, 1115, 1168, 1366, 1392, 1687, 2875, 2928, 2974.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm), J (Hz): 1,47 (9H, s); 1,77 – 2,10 (4H, m); 3,23 – 3,49 (2H, m); 3,60 (2H, dd, $J = 8,6$ e $27,6$); 4,10 (1H, sl).

5.2.30. 1,6-hexanodiol (**107**).



Método A:

Em um balão de fundo redondo seco provido de agitação magnética e acoplado a um condensador de refluxo adicionou-se 2,0031 g da lactona **106** (17,55

¹¹¹ De Luca, L.; Giacomelli, G.; Porcheddu, A. *Org. Lett.* **2002**, 4, 553.

mmol) seguido de 70,0 mL de EtOH anidro. Abaixou-se a temperatura para 0°C adicionando-se, lentamente, 2,6039 g (70,10 mmol) de NaBH₄. Em seguida elevou-se a temperatura para 65°C deixando-se a reação por dois dias.

No tratamento da reação abaixou-se a solução a 0°C adicionando-se 20,0 mL de solução de HCl 10% e 10,0 mL de água destilada. Agitou-se a mistura por 20 minutos, evaporou-se o etanol a baixa pressão e extraiu-se a mistura com DCM. A fase orgânica foi então seca sob MgSO₄, concentrada a baixa pressão e o bruto purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (utilizando-se como eluente uma mistura de hexanos / acetato 30% e 50%), obtendo-se 1,6674 g de um óleo levemente alaranjado (que solidificou no freezer) em 80% de rendimento correspondente a **107**.

Método B:

Em um balão de fundo redondo seco provido de agitação magnética e sob atmosfera de argônio adicionou-se 0,1088 g (26,49 mmol) de hidreto de lítio alumínio seguida da adição de 36,0 mL de THF anidro. Abaixou-se a temperatura para 0°C adicionando-se, lentamente, uma solução da lactona **106** (1,0089 g, 8,838 mmol) em 36,0 mL de THF anidro *via* canula. Deixou-se a temperatura subir à temperatura ambiente lentamente.

Após 5 h de reação, abaixou-se a temperatura para 0°C, diluiu-se o sistema com 15,0 mL de éter etílico, adicionou-se 1,0 mL de H₂O e de solução de hidróxido de sódio 15% deixando por toda a noite. No dia seguinte adicionou-se mais 3,0 mL de H₂O (tratamento N, N, 3N) obtendo-se um sólido branco [Al(OH)₃] que foi filtrado em celite utilizando-se éter como solvente.

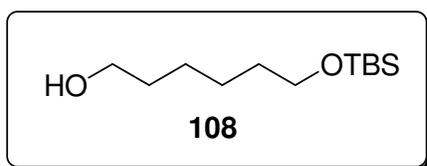
A fase orgânica foi seca sob MgSO₄, concentrada e o bruto purificado em coluna cromatográfica de sílica gel (utilizando-se como eluente uma mistura de

hexanos / acetato 50% e acetato puro) obtendo-se 0,9602 g de um óleo incolor em 93% de rendimento correspondente a **107**.

IV (filme, cm^{-1}): 771, 918, 1057, 1367, 1462, 1478, 2862, 2934, 3364.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm), J (Hz): 1,34 – 1,46 (4H, m); 1,52 – 1,70 (4H, m); 1,85 (2H, sl); 3,64 (4H, q, $J = 6,6$).

5.2.31. 6- $\{[terc\text{-butil}(\text{dimetil})\text{-}\lambda\text{-silil}]\text{oxi}\}$ hexan-1-ol (**108**).



Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética e atmosfera de argônio adicionou-se 0,5403 g (11,19 mmol) de NaH (mistura em óleo mineral 50%) e 21,4 mL de THF anidro. Em seguida, *via* cânula, adicionou-se uma solução do diol **107** (1,2026 g, 10,19 mmol) em THF (3,0 mL), à temperatura ambiente, sob vigorosa agitação.

Após 20 min de cessar o desprendimento de gás da reação adicionou-se 1,6806 g (11,18 mmol) de cloreto de *terc*-butil dimetil silano (TBSCl), deixando-se a mistura agitar por 15 h. Em seguida diluiu-se a solução em éter, adicionou-se 6,0 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio e 6,0 mL de salmoura.

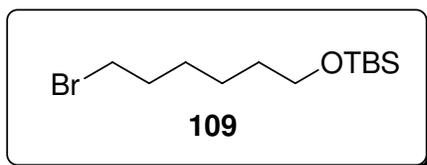
A mistura foi extraída em éter sendo a fase orgânica seca sob MgSO_4 e concentrada a baixa pressão. O bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (dopada com gotas de Et_3N) utilizando-se acetato como eluente. Obteve-se 1,6507 g de um óleo alaranjado em 70% de rendimento correspondente a **108**.

IV (filme, cm^{-1}): 836, 1055, 1099, 1255, 1361, 1388, 1465, 1472, 2857, 2896, 2930, 2954, 3354.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm), J (Hz): 0,00 (6H, s); 0,85 (9H, s); 1,27 – 1,37 (4H, m); 1,43 – 1,56 (4H, m); 2,45 (1H, s); 3,56 (4H, t, $J = 6,6$).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): -5,4(2 CH_3); 18,2(C_0); 25,5(CH_2); 25,7(CH_2); 25,86(3 CH_3); 32,6(CH_2); 32,7(CH_2); 62,5(CH_2); 63,1(CH_2).

5.2.32. 1-bromo-6- $\{[terc\text{-butil(dimetil)-}\lambda^4\text{-silil}]\text{oxi}\}$ hexano (**109**).

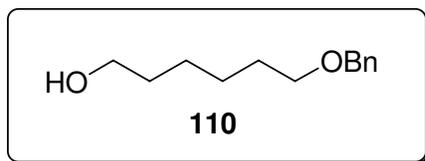


Em um balão de fundo redondo provido de agitação adicionou-se 0,1551 g (0,6824 mmol) do álcool **108**, 3,8 mL de acetonitrila e 0,3499 g (1,329 mmol) de trifenilfosfina à temperatura ambiente e atmosfera de argônio. Agitou-se a mistura até total dissolução da trifenilfosfina. Posteriormente, abaixou-se a temperatura para 0°C adicionando-se 0,03 mL (0,2 mmol) de 2,6 lutidina e 0,5311 g (1,583 mmol) de tetrabrometo de carbono.

Após 10 min de reação concentrou-se a mistura à baixa pressão e o bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel dopada com trietilamina (utilizando-se como eluente uma mistura de hexanos / acetato 30%) obtendo-se 0,1997 g de um óleo levemente amarelado em 100% de rendimento correspondente a **109**.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm), J (Hz): 0,05 (6H, s); 0,89 (9H, s); 1,29 – 1,60 (6H, m); 1,87 (2H, quint, $J = 7,0$); 3,40 (2H, t, $J = 6,8$); 3,60 (2H, t, $J = 6,4$).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): -5,3(2 CH_3); 18,4(C_0); 25,0(CH_2); 26,0(3 CH_3); 28,0(CH_2); 32,6(CH_2); 32,8(CH_2); 33,8(CH_2); 63,0(CH_2).

5.2.33. 6-(benziloxi)hexan-1-ol (110).**Método A:**

Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética e atmosfera de argônio adicionou-se 0,6310 g (13,22 mmol) de NaH (mistura em óleo mineral 50%) e 12,0 mL de DMF anidro. Em seguida, *via* cânula, adicionou-se uma solução do diol **107** (1,5007 g, 11,28 mmol) em DMF (5,0 mL), à temperatura ambiente, sob vigorosa agitação.

Após 30 min de cessar o desprendimento de gás da reação adicionou-se 0,4206 g (2,534 mmol) de iodeto de potássio e 1,57 mL (13,2 mmol) de brometo de benzila (BnBr), deixando-se a mistura agitar por toda noite. Em seguida adicionou-se 10 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio e 10,0 mL de salmoura. A mistura foi extraída em éter sendo a fase orgânica lavada em água (2 × 10,0 mL), seca sob MgSO₄ e concentrada à baixa pressão. O bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando-se uma mistura de hexanos / acetato 30, 50% e acetato puro como eluente. Obteve-se 1,0609 g de um óleo levemente amarelado em 45% de rendimento correspondente a **110**.

Método B:

Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética adicionou-se 1,9016 g (16,11 mmol) do diol **107**, 48,0 mL de DCM, 2,50 mL (20,9 mmol) de brometo

de benzila, 1,3008 g (4,032 mmol) de brometo de tetrabutil amônio (TBAB) e 10,5 mL de solução NaOH 50% à temperatura ambiente.

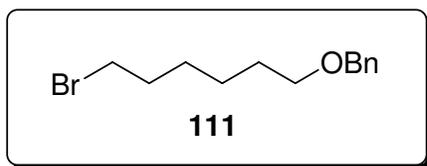
Deixou-se a mistura agitar por toda noite. Diluiu-se a mistura com 10,0 mL de água e extraiu-se com DCM (3 de 15,0 mL). A fase orgânica foi seca sob MgSO₄, concentrada à baixa pressão e o bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando-se uma mistura de hexanos / acetato 30, 50% e acetato puro como eluente. Obteve-se 0,8892 g de um óleo levemente amarelado em 38% de rendimento correspondente a **110**.

IV (filme, cm⁻¹): 698, 736, 1097, 1454, 1807, 1879, 1972, 2858, 2933, 3029, 3067, 3091, 3382.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm), *J* (Hz): 1,30 – 1,45 (4H, m); 1,48 – 1,67 (4H, m); 1,84 (1H, sl); 3,46 (2H, t, *J* = 6,6); 3,59 (2H, t, *J* = 6,6); 4,49 (2H, s); 7,24 – 7,36 (5H, m).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 25,5(CH₂); 25,9(CH₂); 29,6(CH₂); 32,6(CH₂); 62,7(CH₂); 70,2(CH₂); 72,8(CH₂); 126,9(CH); 127,4(2CH); 128,3(2CH); 138,5(C₀).

5.2.34. {[6-bromoexil)oxi]metil}benzeno (**111**).



Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética adicionou-se 0,7923 g (3,801 mmol) do álcool **110**, 21,6 mL de acetonitrila e 1,9897 g (7,579 mmol) de trifetilfosfina à temperatura ambiente e atmosfera de argônio. Agitou-se a mistura até total dissolução da trifetilfosfina. Posteriormente, abaixou-se a temperatura para 0°C adicionando-se 0,15 mL (1,2 mmol) de 2,6-lutidina e 3,0284 g (9,125 mmol) de tetrabrometo de carbono.

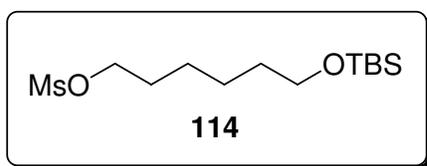
Após 20 min de reação concentrou-se a mistura à baixa pressão e o bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (utilizando-se como eluente uma mistura de hexanos / acetato 30%) obtendo-se 1,0295 g de um óleo levemente amarelado em 100% de rendimento correspondente a **111**.

IV (filme, cm^{-1}): 669, 735, 1101, 1258, 1362, 1453, 1731, 2791, 2856, 2934, 3028, 3062, 3086.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm), J (Hz): 1,38 – 1,50 (4H, m); 1,63 (2H, quint, $J = 6,6$); 1,86 (2H, quint, $J = 6,7$); 3,39 (2H, t, $J = 6,8$); 3,47 (2H, t, $J = 6,4$); 4,49 (2H, s); 7,32 (5H, sl).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 25,4(CH_2); 28,0(CH_2); 29,6(CH_2); 32,7(CH_2); 33,9(CH_2); 70,2(CH_2); 72,9(CH_2); 127,6(2CH); 128,3(2CH); 128,5(CH); 138,6(C_0).

5.2.35. Metanosulfonato de 6- $\{[terc\text{-butil}(\text{dimetil})\text{-}\lambda^4\text{-silil}]\text{oxi}\}$ hexila (**114**).



Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética adicionou-se 1,0027 g (4,312 mmol) do álcool **108**, 22,0 mL de DCM anidro e 0,86 mL (6,2 mmol) de Et_3N sob atmosfera de argônio e 0°C . Em seguida adicionou-se, lentamente, 0,35 mL (4,5 mmol) de cloreto de mesila sob vigorosa agitação da solução. Deixou-se a reação por toda à noite.

A reação foi diluída com 15,0 mL de DCM e o tratamento foi feito adicionando-se 20,0 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio e 10,0 mL de salmoura. Posteriormente extraiu-se a mistura com DCM sendo a fase orgânica seca sob MgSO_4 , concentrada à baixa pressão e o bruto purificado por

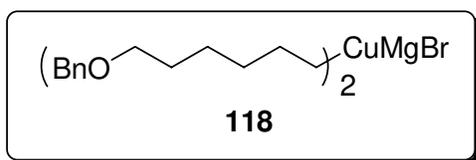
cromatografia em coluna (sílica dopada com gotas de Et₃N e utilizando-se uma mistura de hexanos / acetato 30% como eluente).

Isolou-se 1,0835 g de um óleo levemente amarelado referente ao mesilato **114** em 81% de rendimento.

IV (filme, cm⁻¹): 836, 950, 1097, 1176, 1255, 1359, 1472, 2593, 2745, 2857, 2897, 2930, 2953.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm), *J* (Hz): 0,04 (6H, s); 0,88 (9H, s); 1,30 – 1,46 (4H, m); 1,51 (2H, quint, *J* = 6,6); 1,75 (2H, quint, *J* = 6,6); 2,99 (3H, s); 3,60 (2H, t, *J* = 6,2); 4,21 (2H, t, *J* = 6,4).

5.2.36. Cuprato **118** e teste de S_N2.



Em um balão de fundo redondo acoplado a um condensador de refluxo, provido de agitação magnética e sob atmosfera de argônio adicionou-se 0,1112 g (4,619 mmol) de magnésio, uma pedra de iodo ressublimado, 13,6 mL de THF e 1,0293 g (3,787 mmol) do haleto **111** refluxando-se o sistema até não se observar mais consumo de magnésio.

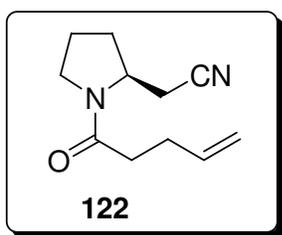
Em seguida, transferiu-se, *via* canula, esta solução para um balão contendo uma solução de 0,3709 g (1,824 mmol) de CuBr.DMS em 4,7 mL de THF à 0°C agitando-se a mistura por 40 min. Posteriormente, adicionou-se a este balão uma solução de 0,1443 g (0,5669 mmol) do haleto **105** em 3,3 mL de THF *via* canula.

Deixou-se a temperatura subir lentamente à t. a. agitando-se a solução por toda noite. O tratamento da reação foi feito adicionando-se 10,0 mL de solução saturada de cloreto de amônio e 2,0 mL de NaOH concentrado.

O sistema foi extraído com éter, a fase orgânica foi seca sob MgSO_4 , concentrada à baixa pressão e o bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (utilizando-se uma mistura de hexanos / acetato 30% como eluente).

Como discutido anteriormente, foi isolado um composto suspeito cujos dados foram apresentados no item **3. Resultados e Discussão**. Recuperou-se, ainda, 0,5200 g de haleto benzilado **111** que não reagiu.

5.2.37. (S)- cianeto de 1-(4-pentenoil)-2-azolanilmetila (**122**).



À solução do tosilato **102** (0,8815 g; 2,604 mmol) em DMSO (12,5 mL) adicionou-se NaCN (0,1916 g; 3,93 mmol) sendo a mistura agitada a 90°C por 4 h. Posteriormente, adicionou-se acetato de etila (70,0 mL) e a fase orgânica foi lavada com água (3×15 mL), seca com sulfato de sódio e o solvente evaporado. O bruto reacional foi purificado em coluna de sílica gel, eluída com acetato de etila, obtendo-se o composto **122** (0,2983 g) em 60% de rendimento.

IV (filme, cm^{-1}): 644, 917, 999, 1193, 1330, 1427, 1651, 2247, 2878, 2932, 2975, 3076.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm), J (Hz): 1,90 – 2,10 (2H, m); 2,13 – 2,25 (2H, m); 2,40 (4H, sl); 2,71 (1H, dd, $J = 3,1$ e $16,7$); 2,97 (1H, dd, $J = 6,8$ e $16,7$); 3,44 – 3,64 (2H, m); 4,20 – 4,29 (1H, m); 4,97 – 5,11 (2H, m); 5,76 – 5,94 (1H, m).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 24,0(CH_2); 27,8(CH_2); 28,8(CH_2); 34,2(CH_2); 44,9(CH_2); 47,4(CH_2); 57,7(CH); 115,2(CH_2); 137,4(CH); 171,4(C_0).

6. Espectros Seleccionados.

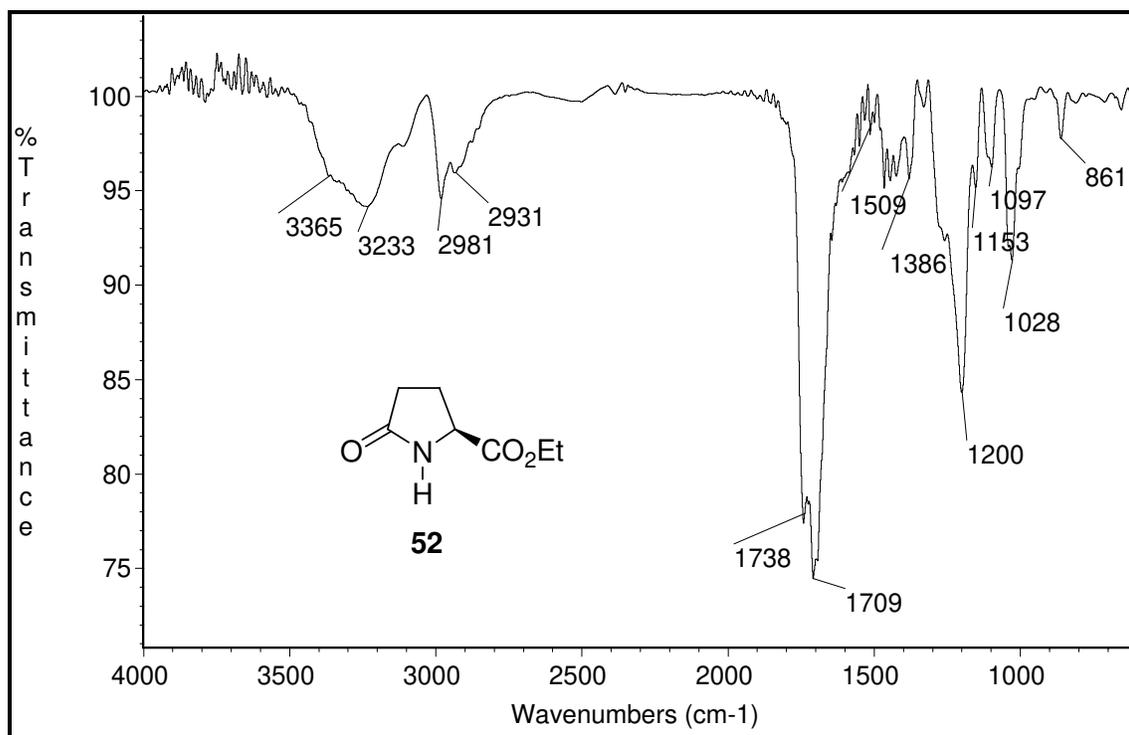


Figura 6.1: Espectro de IV do éster 52.

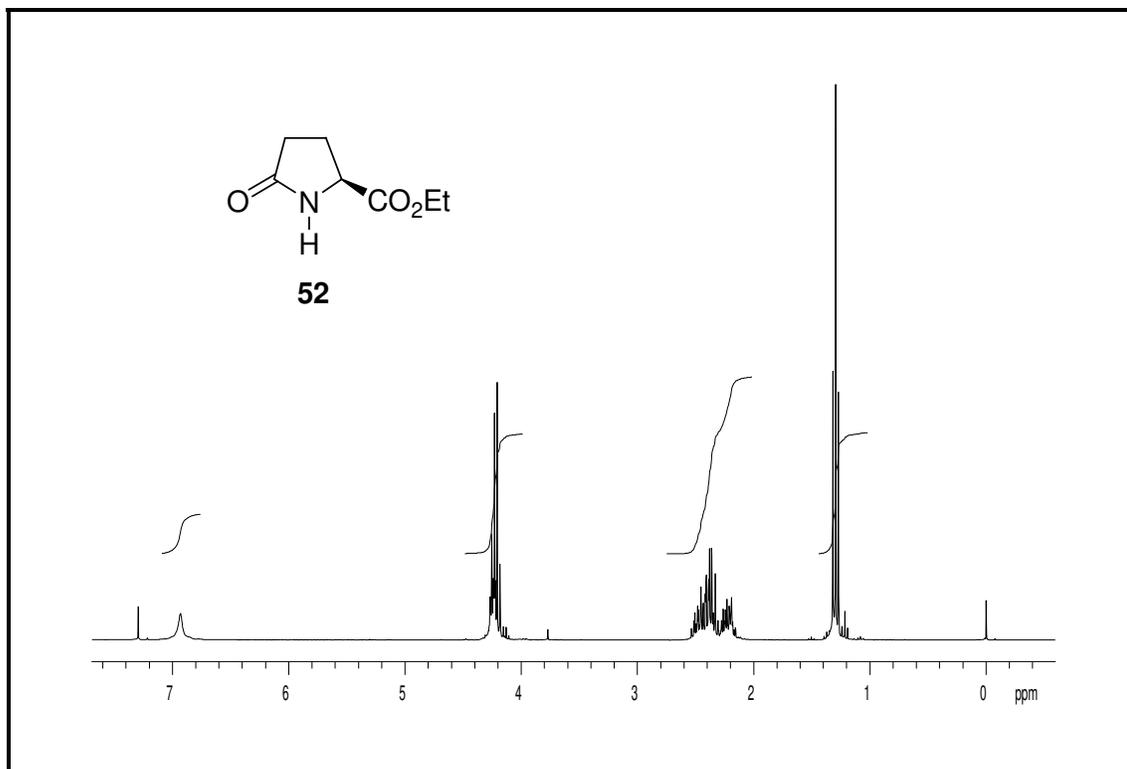


Figura 6.2: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do éster **52**.

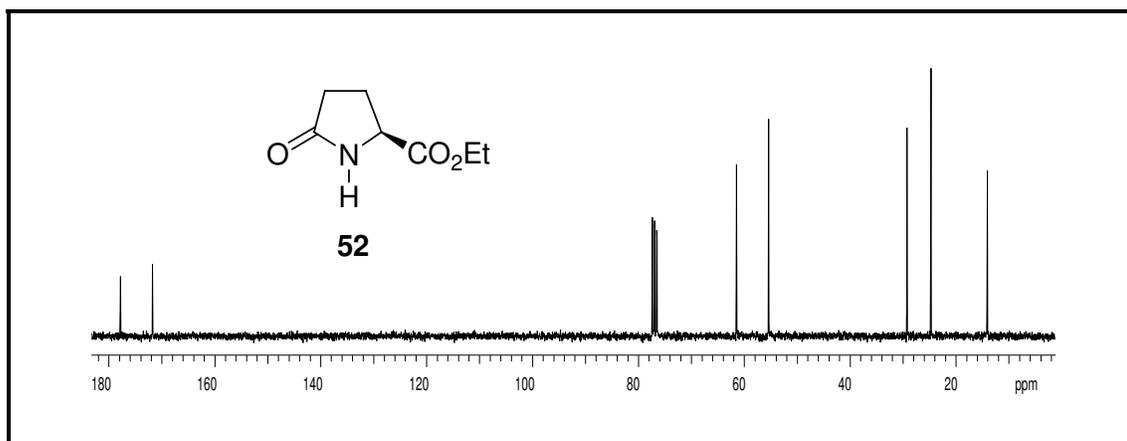


Figura 6.3: Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do éster **52**.

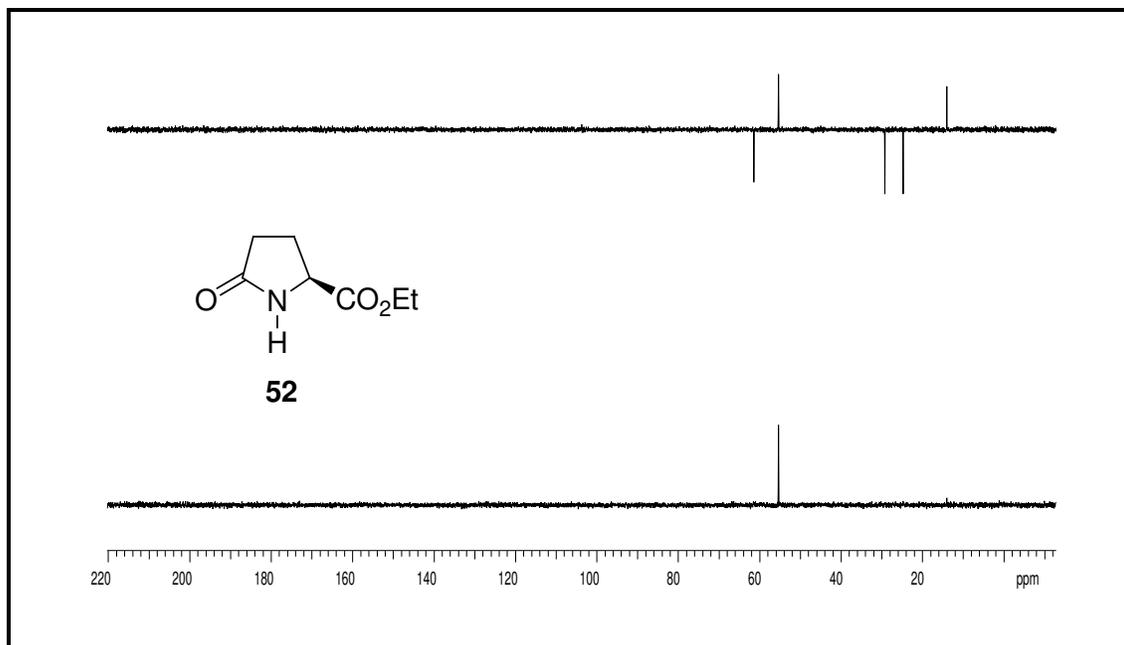


Figura 6.4: Espectro de Dept do éster **52**.

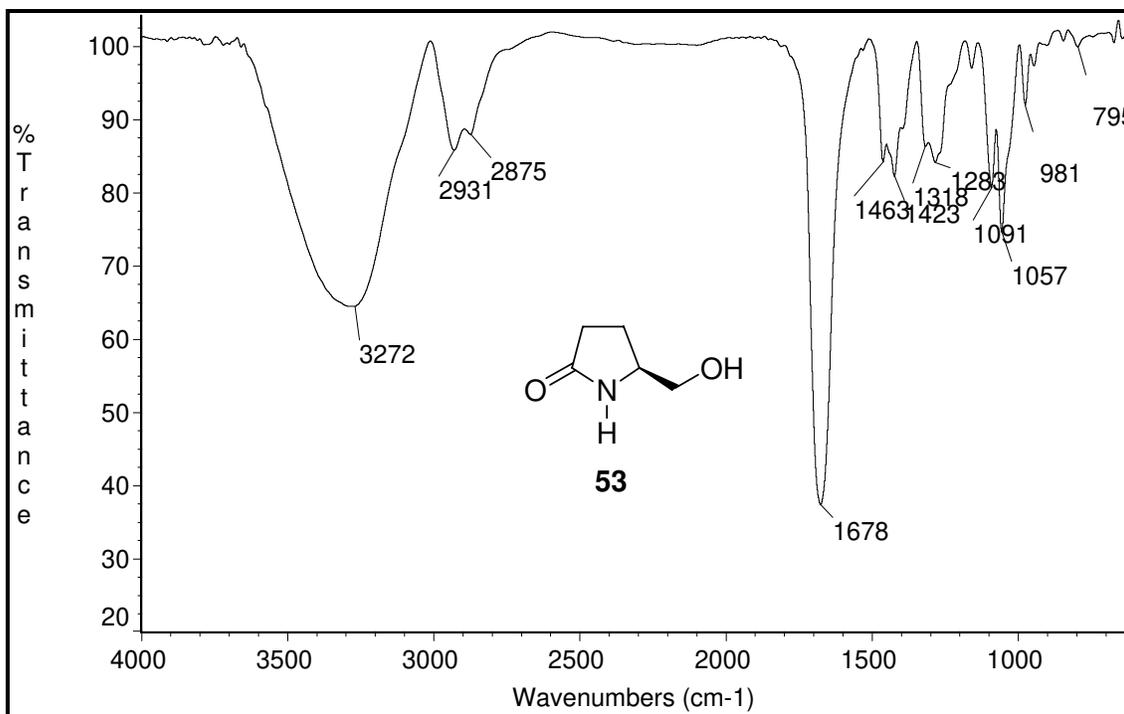


Figura 6.5: Espectro de IV do álcool **53**.

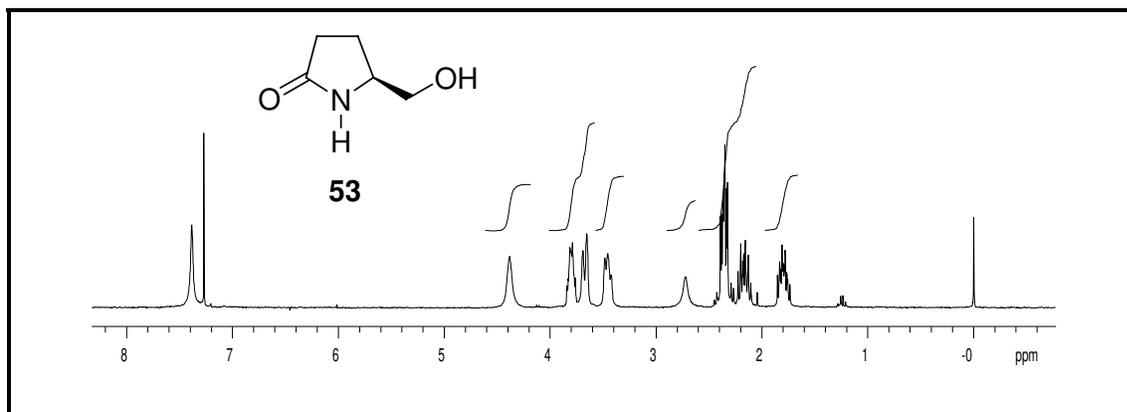


Figura 6.6: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do álcool **53**.

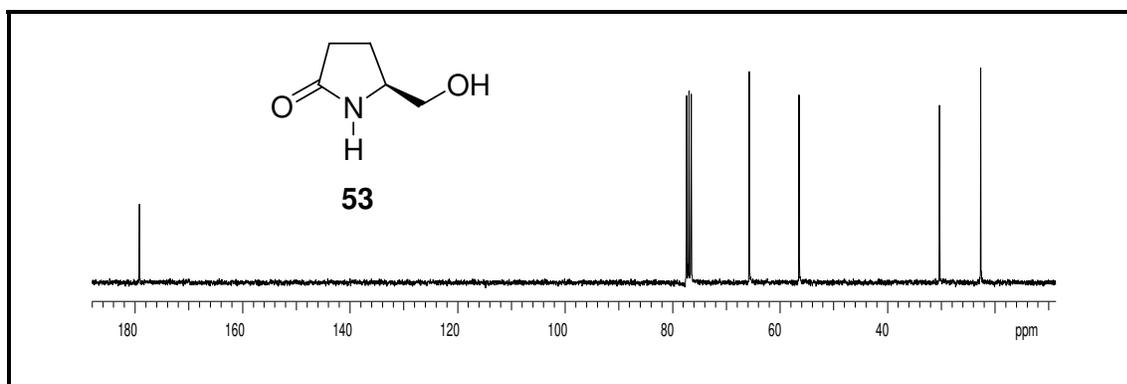


Figura 6.7: Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do álcool **53**.

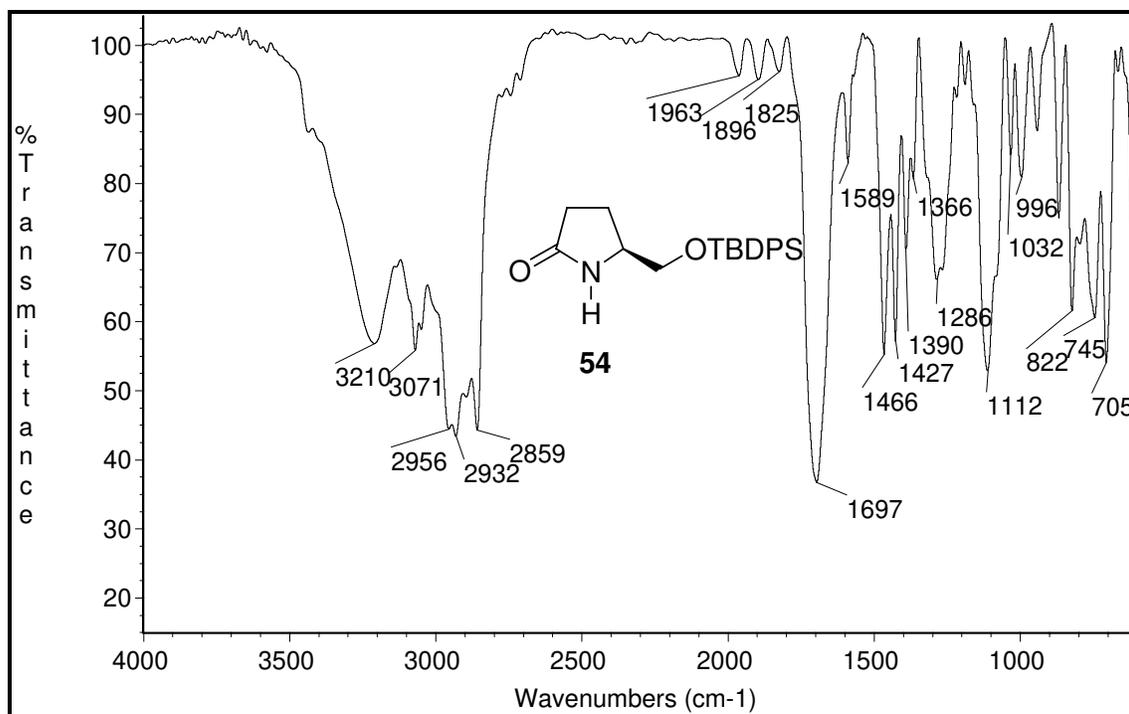


Figura 6.8: Espectro de IV do éter de silício **54**.

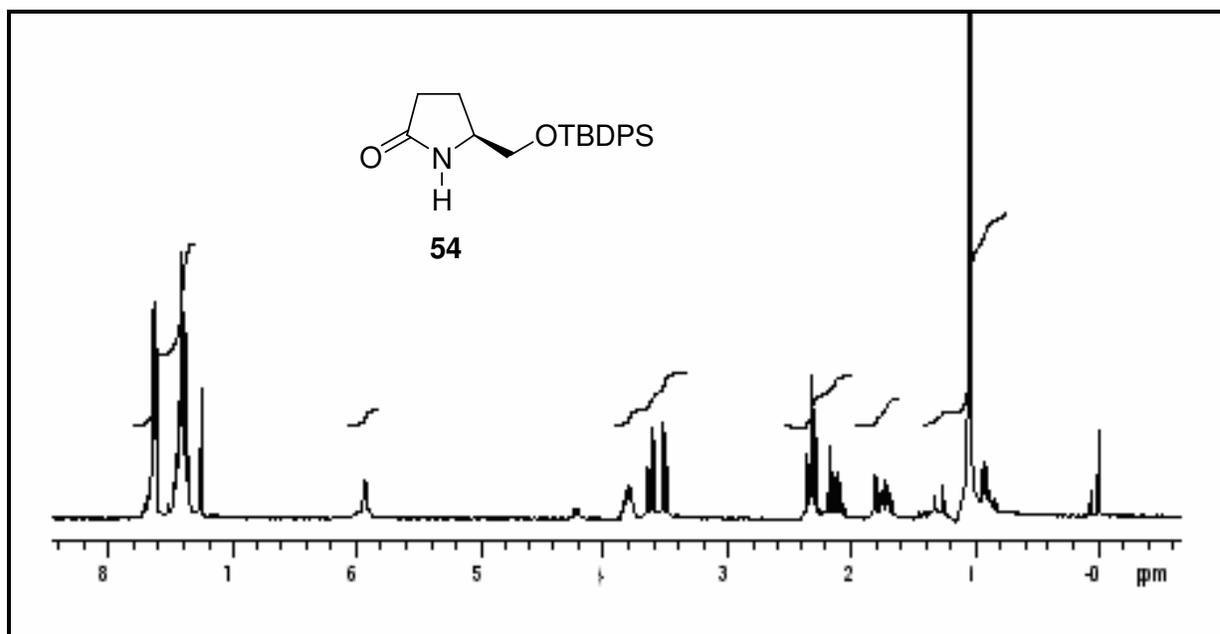


Figura 6.9: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do éter de silício **54**.

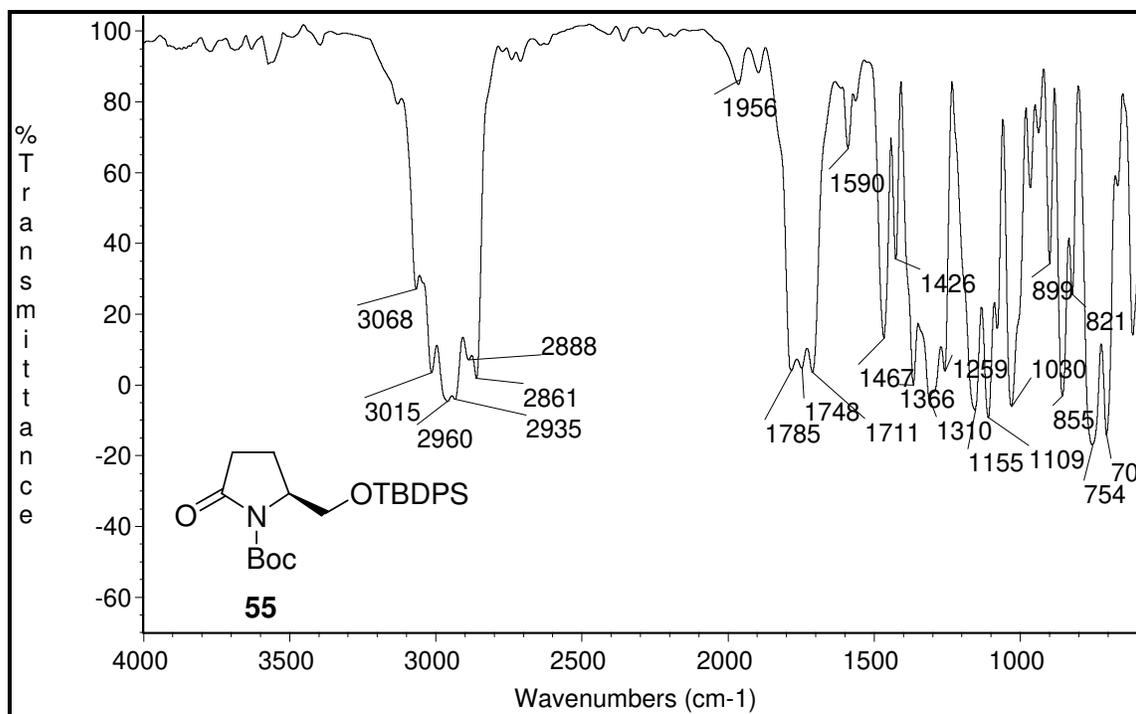


Figura 6.10: Espectro de IV do carbamato **55**.

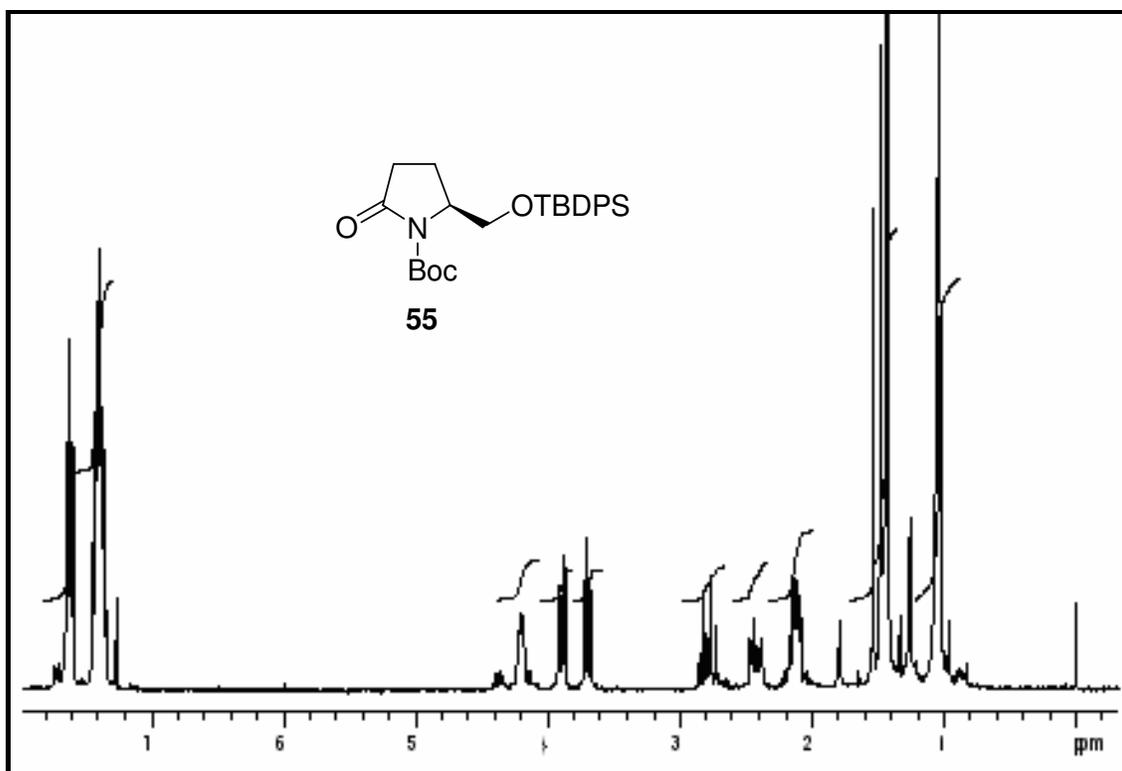


Figura 6.11: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do carbamato **55**.

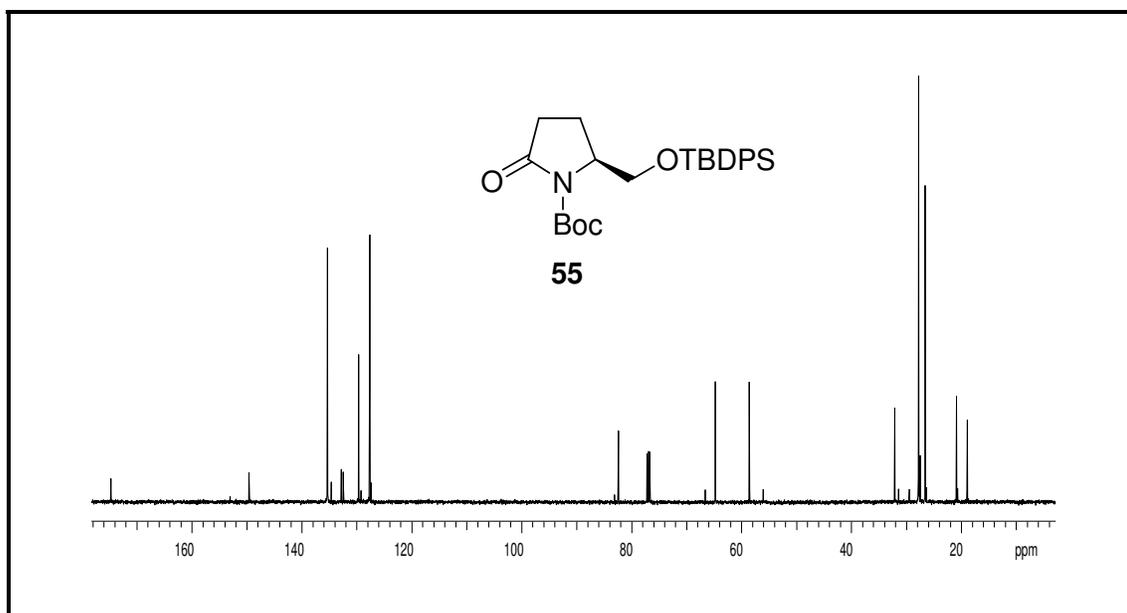


Figura 6.12: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do carbamato **55**.

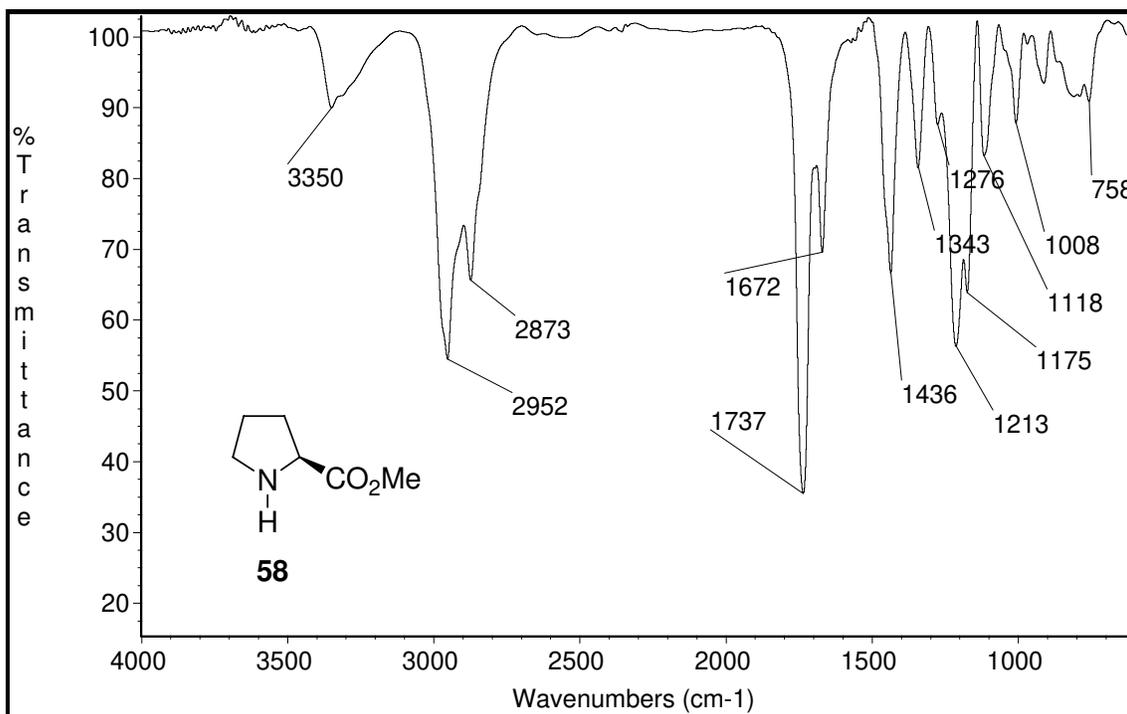


Figura 6.13: Espectro de IV do prolinato de metila **58**.

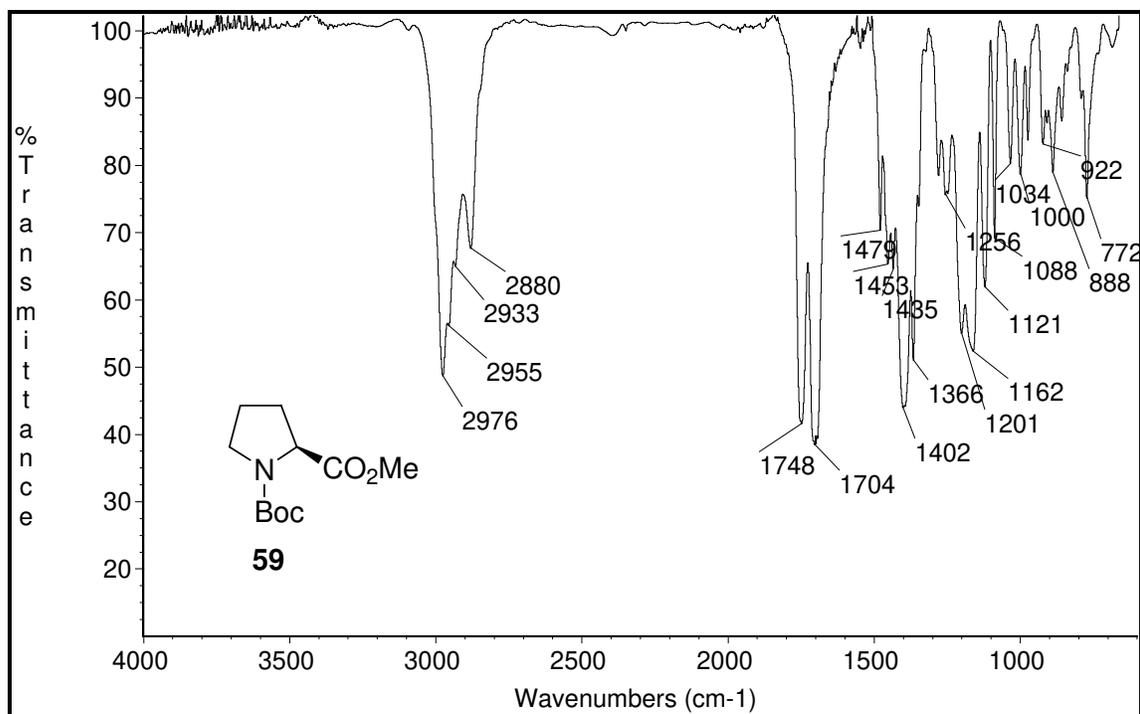


Figura 6.14: Espectro de IV do carbamato **59**.

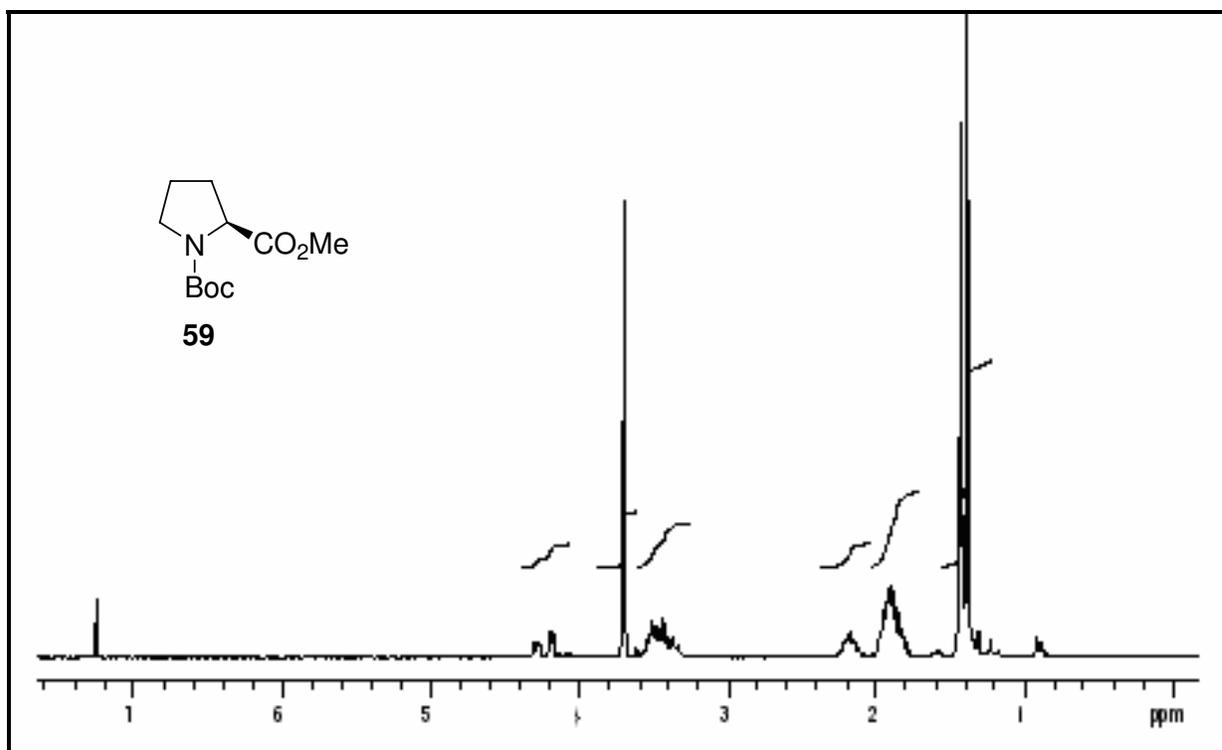


Figura 6.15: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do carbamato **59**.

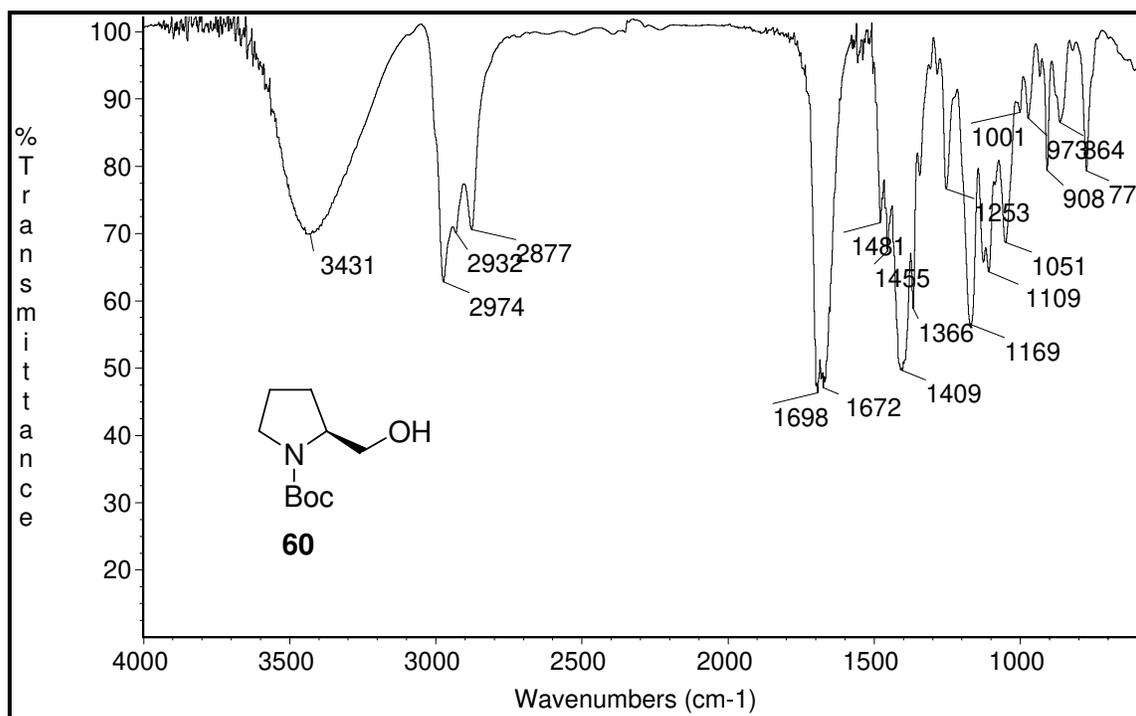


Figura 6.16: Espectro de IV do álcool **60**.

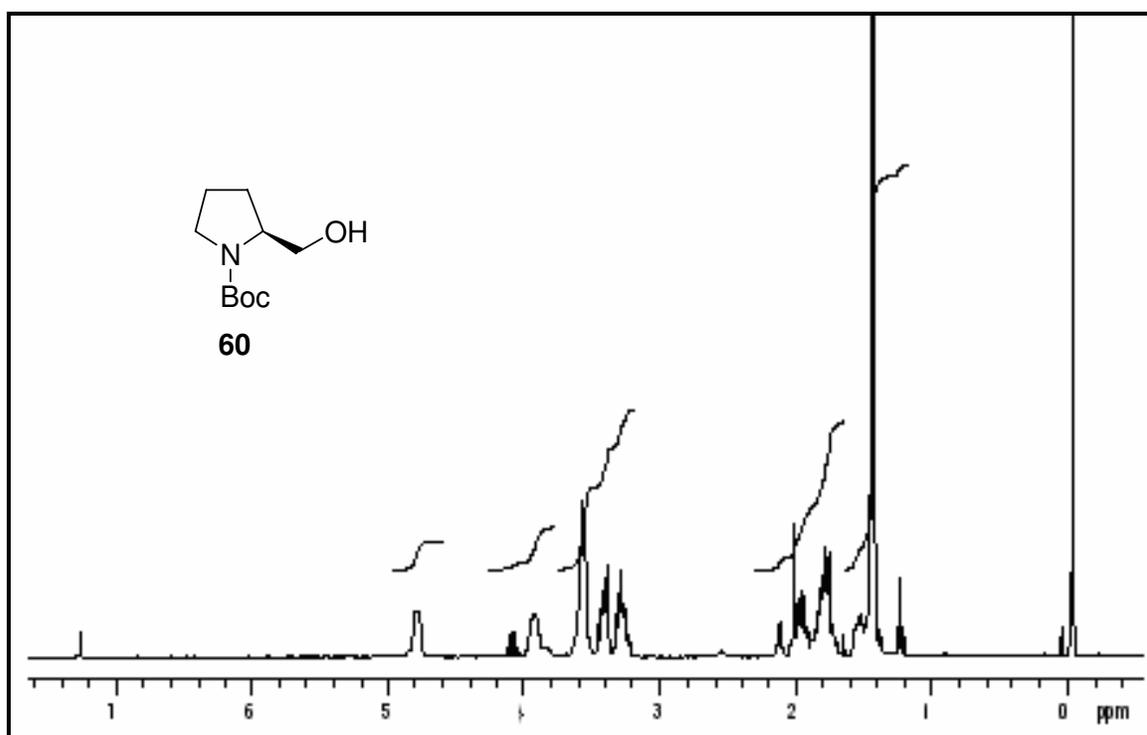


Figura 6.17: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do álcool **60**.

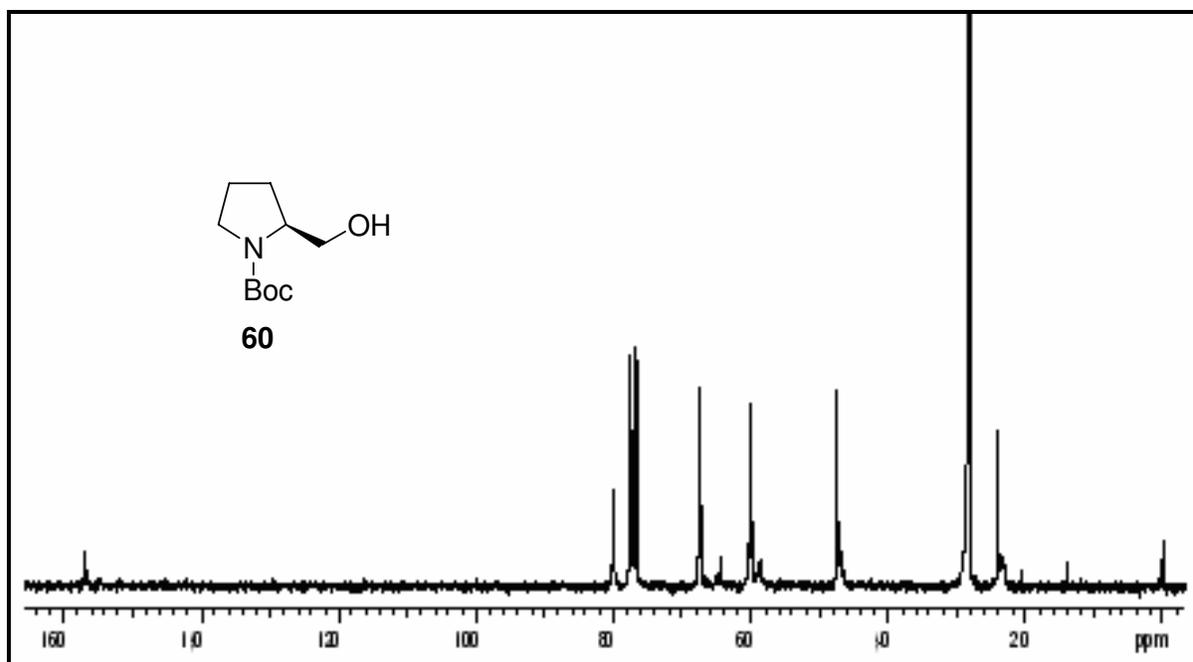


Figura 6.18: Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do álcool **60**.

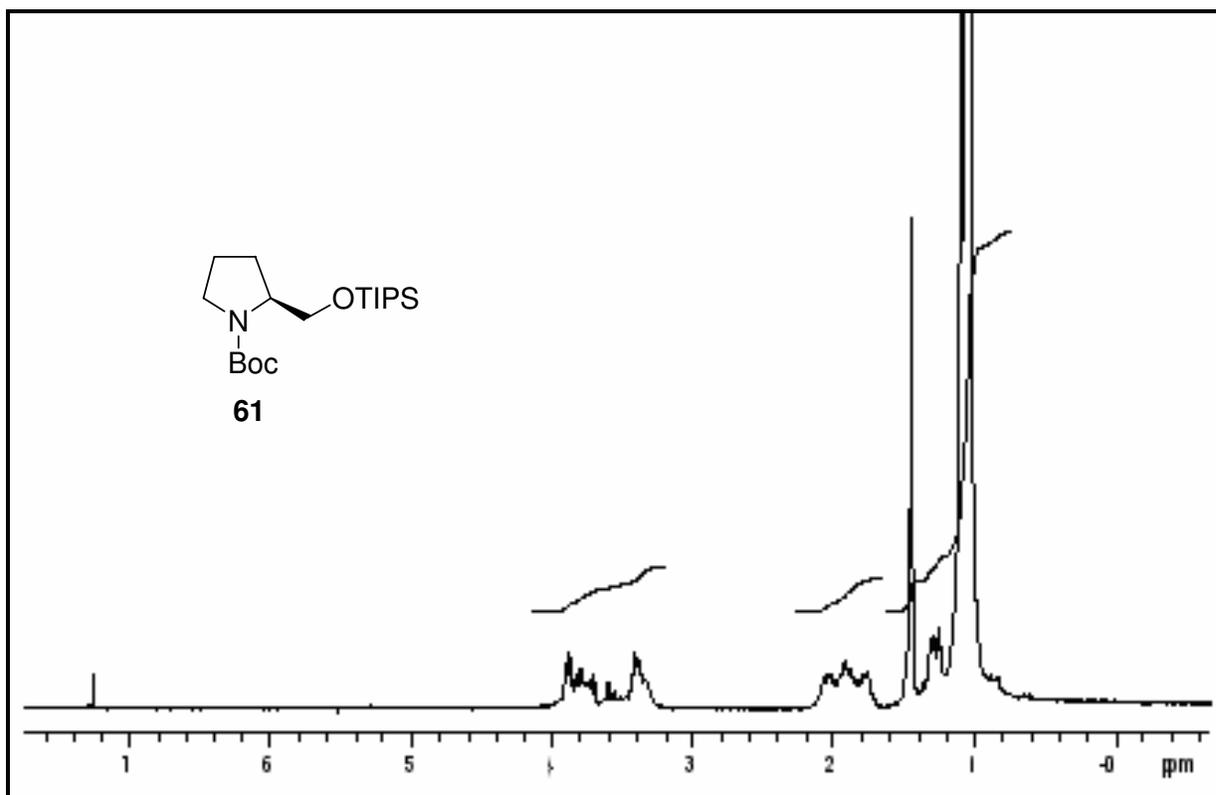


Figura 6.19: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do éter de silício **61**.

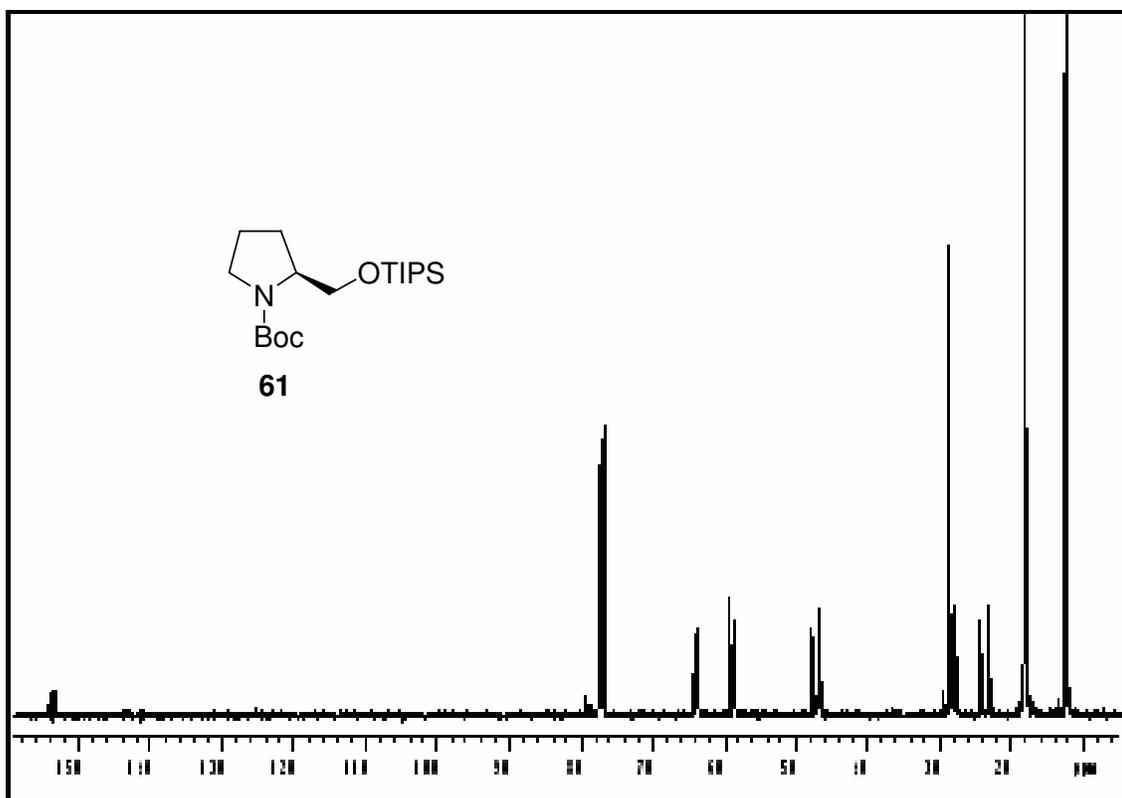


Figura 6.20: Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do éter de silício **61**.

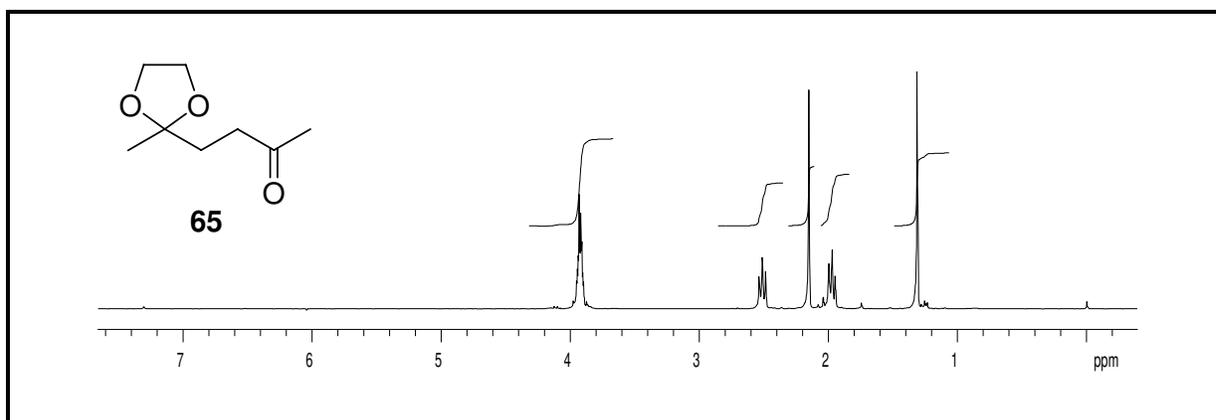


Figura 6.21: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) da cetona **65**.

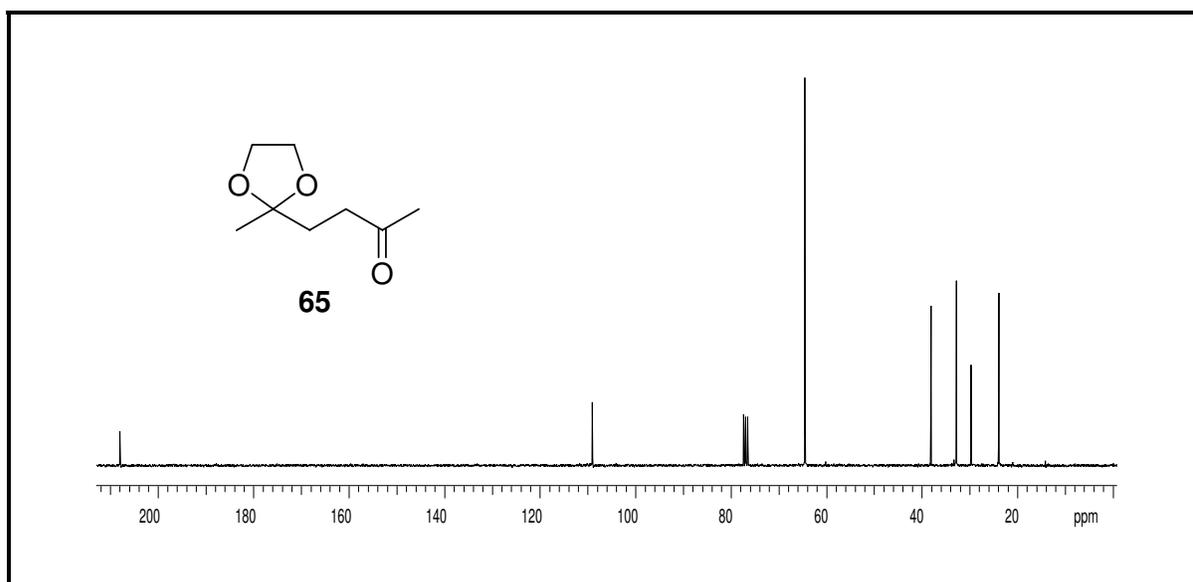


Figura 6.22: Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) da cetona **65**.

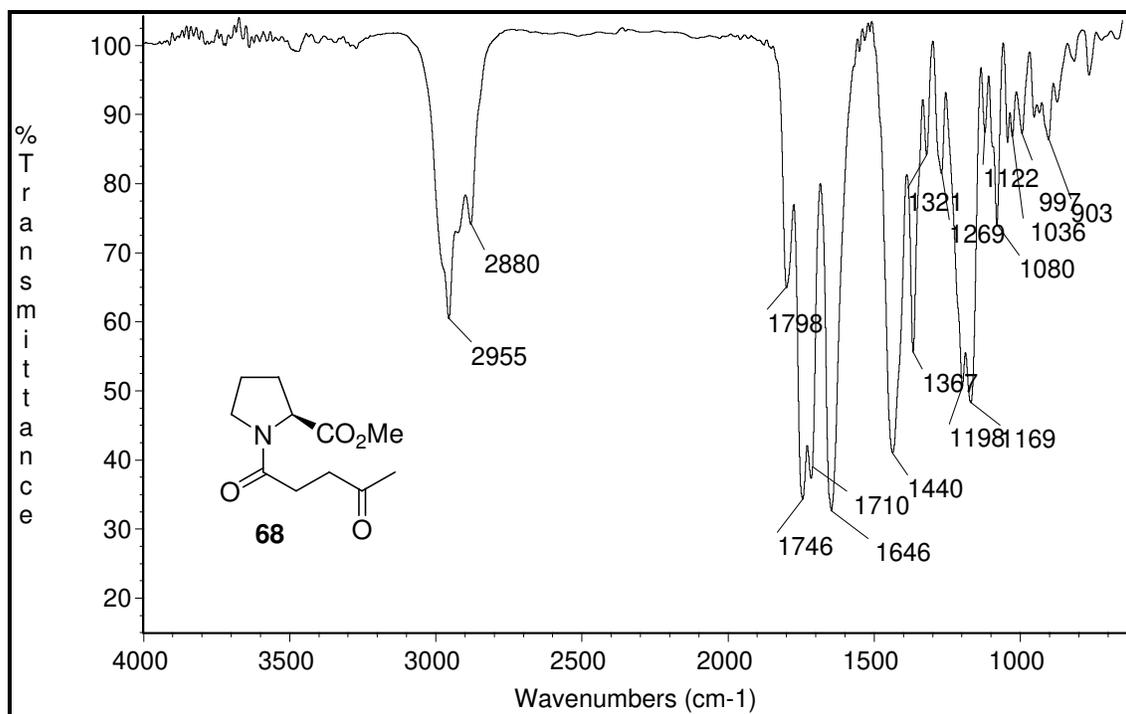


Figura 6.23: Espectro de IV do éster **68**.

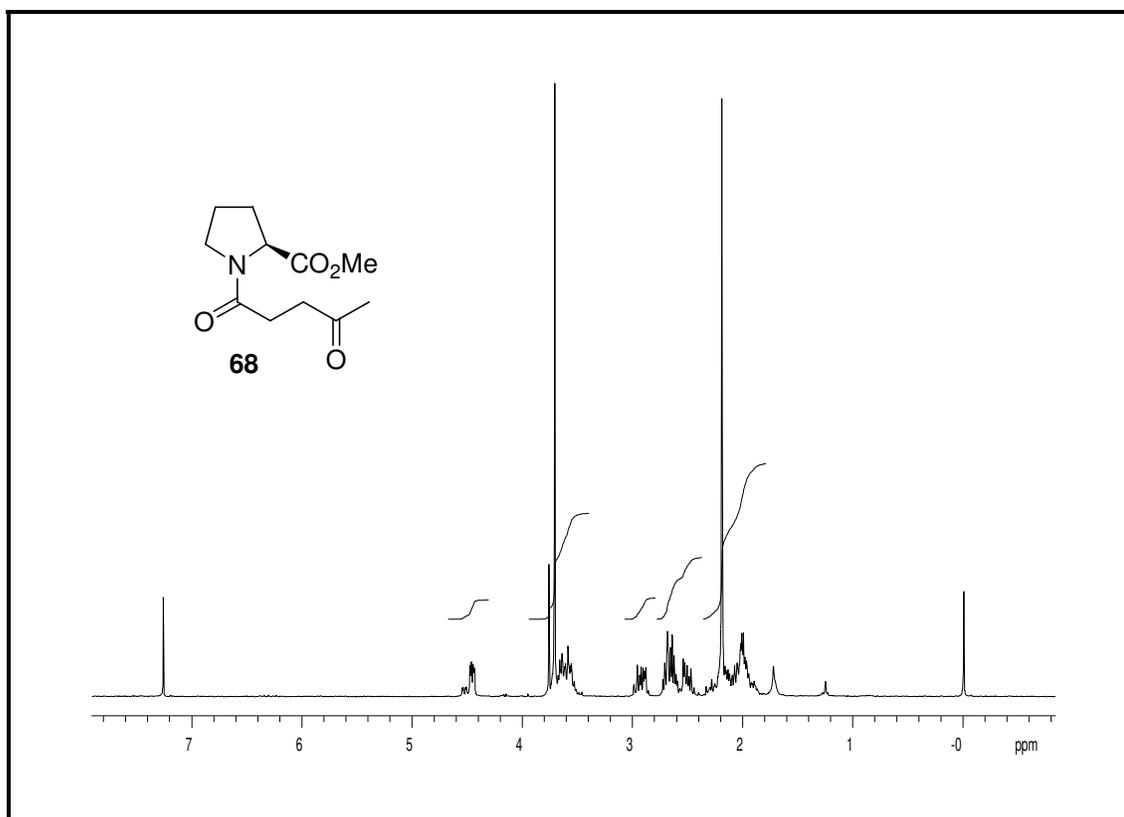


Figura 6.24: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do éster **68**.

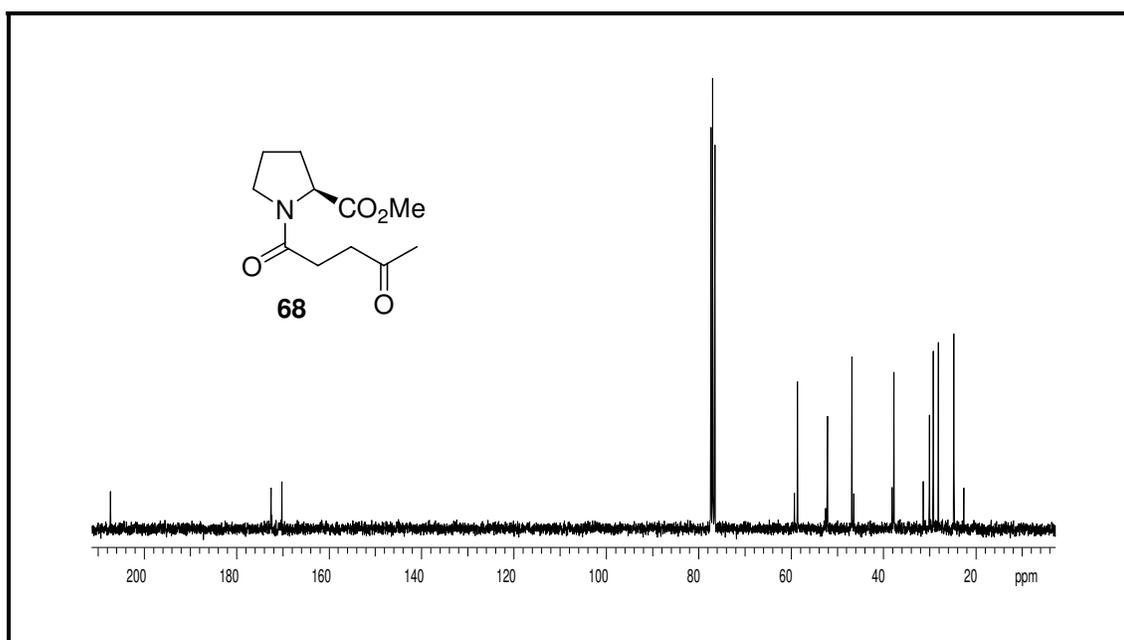


Figura 6.25: Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do éster **68**.

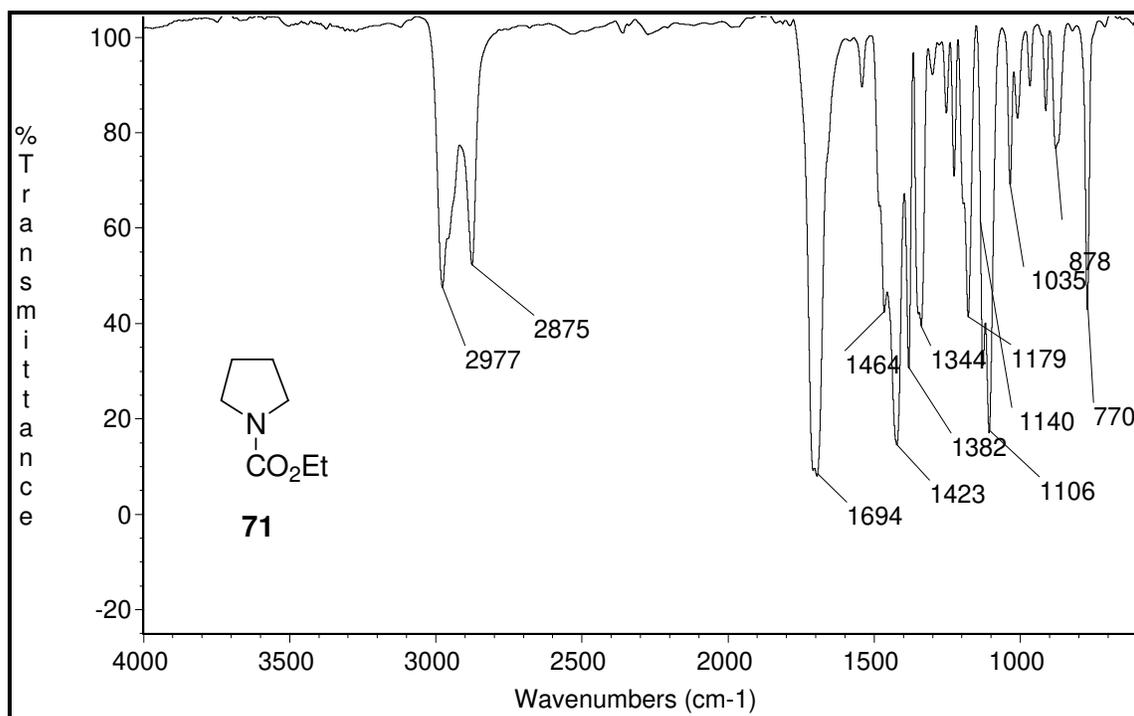


Figura 6.26: Espectro de IV do carbamato **71**.

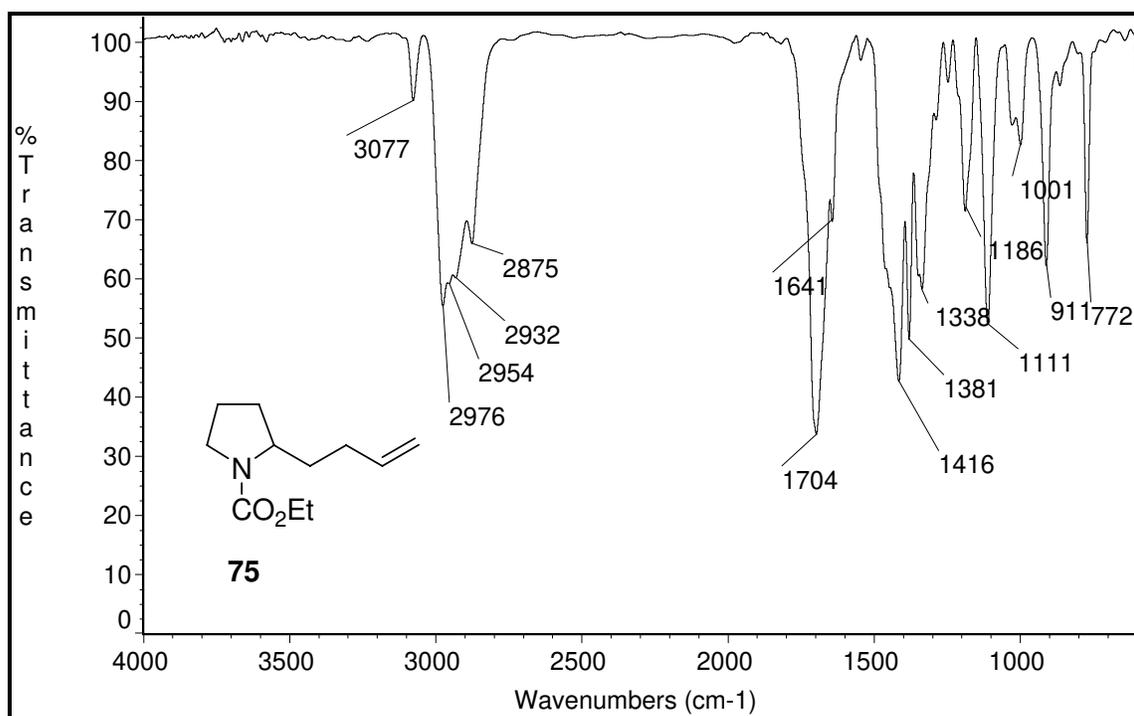


Figura 6.27: Espectro de IV do alceno **75**.

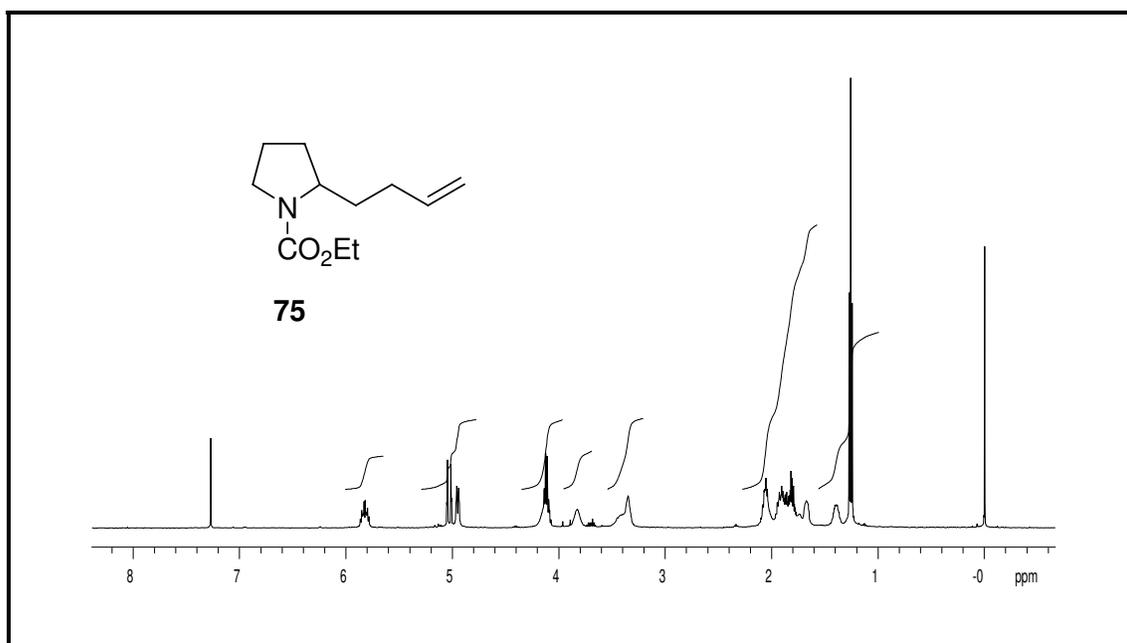


Figura 6.28: Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) do alceno **75**.

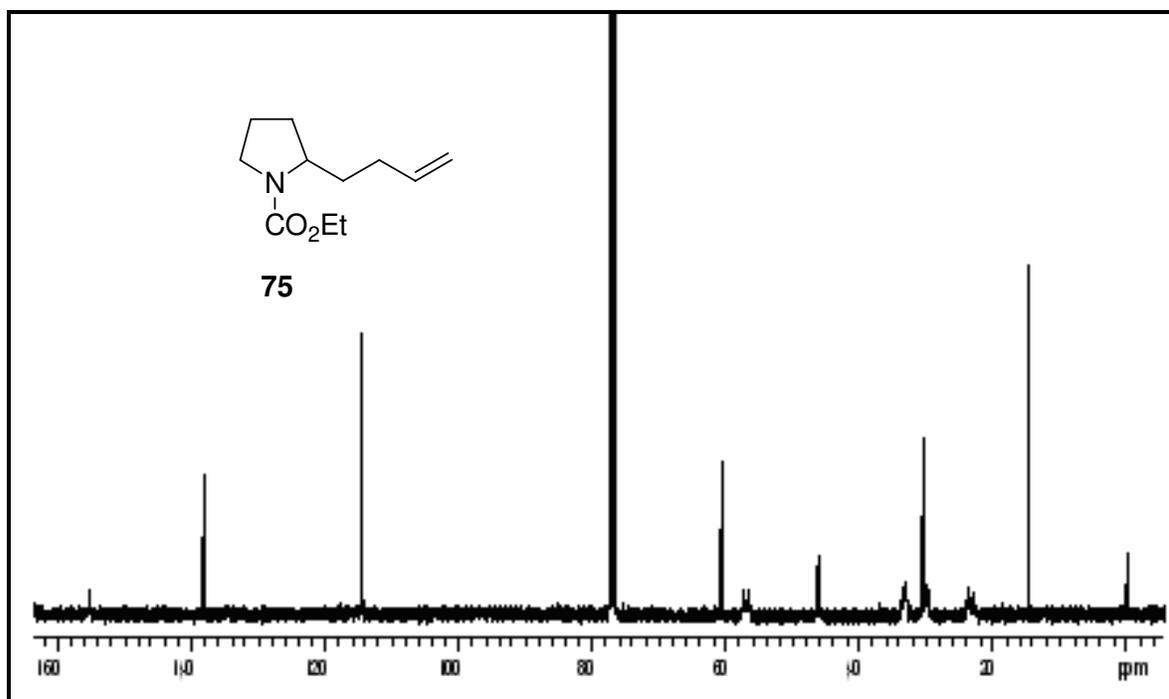


Figura 6.29: Espectro de RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) do alceno **75**.

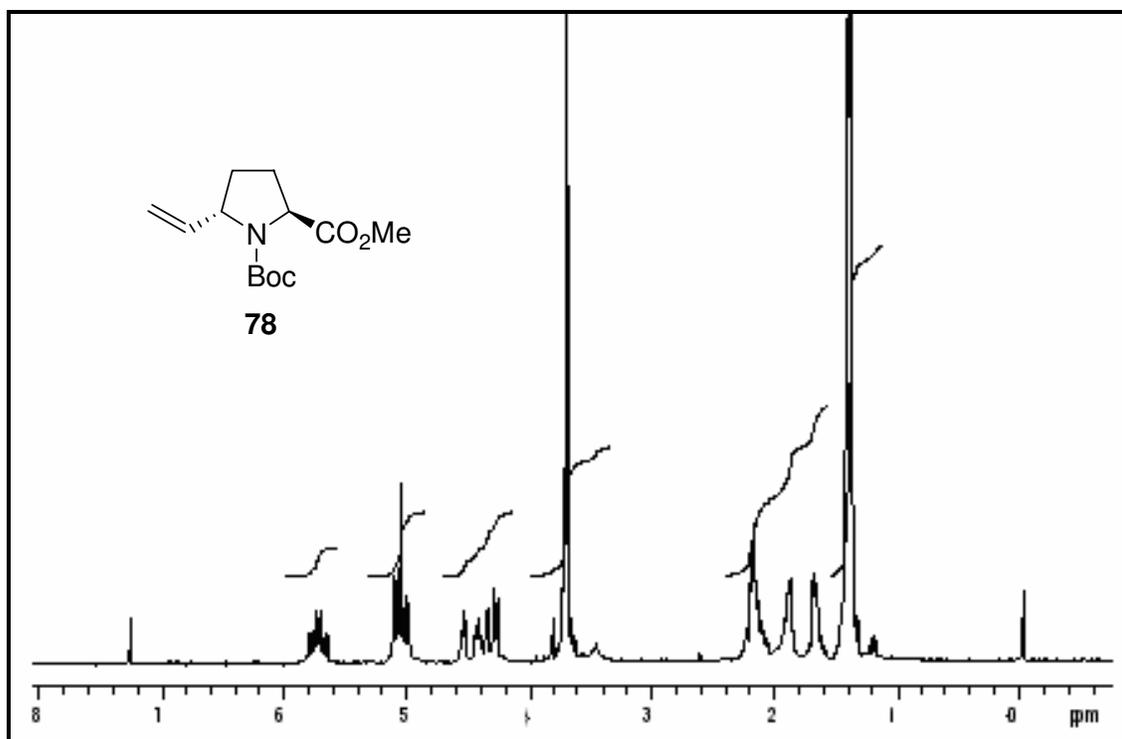


Figura 6.30: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do alceno **78**.

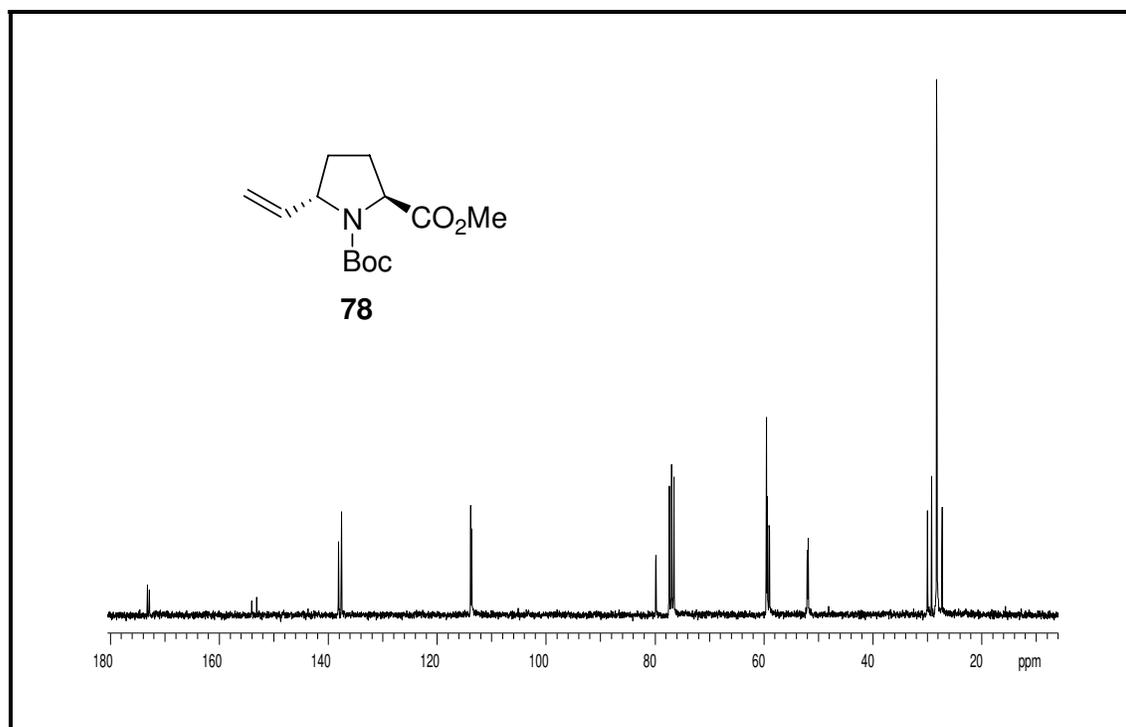


Figura 6.31: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do alceno **78**.

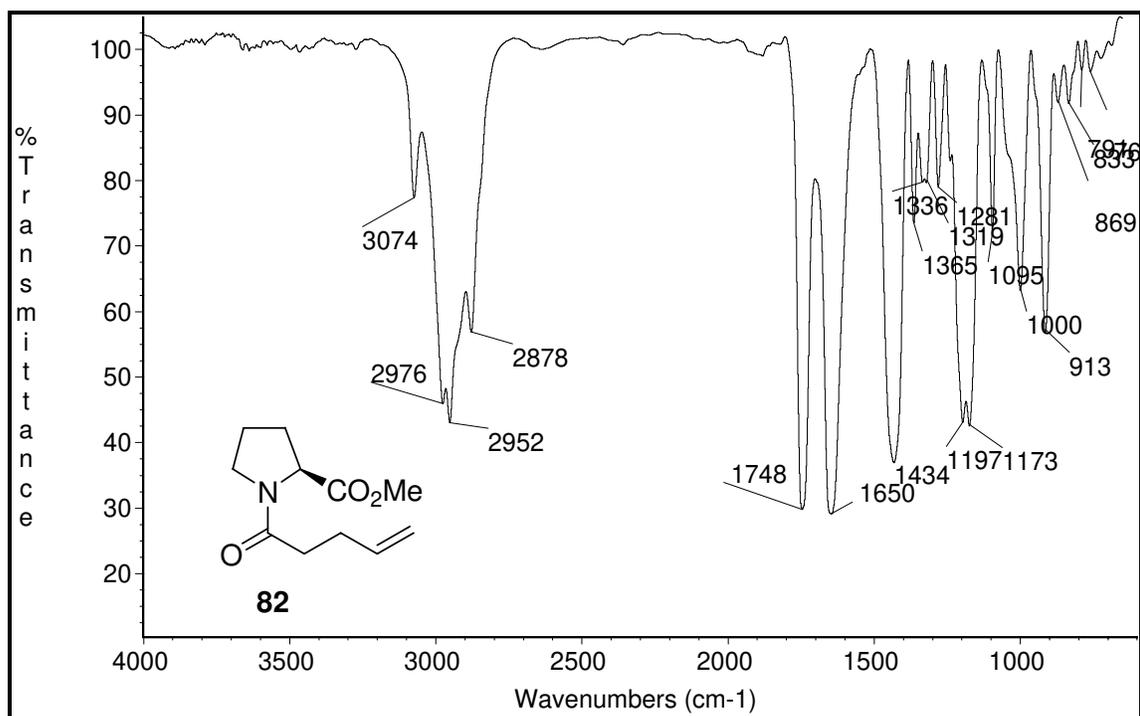


Figura 6.32: Espectro de IV do alceno **82**.

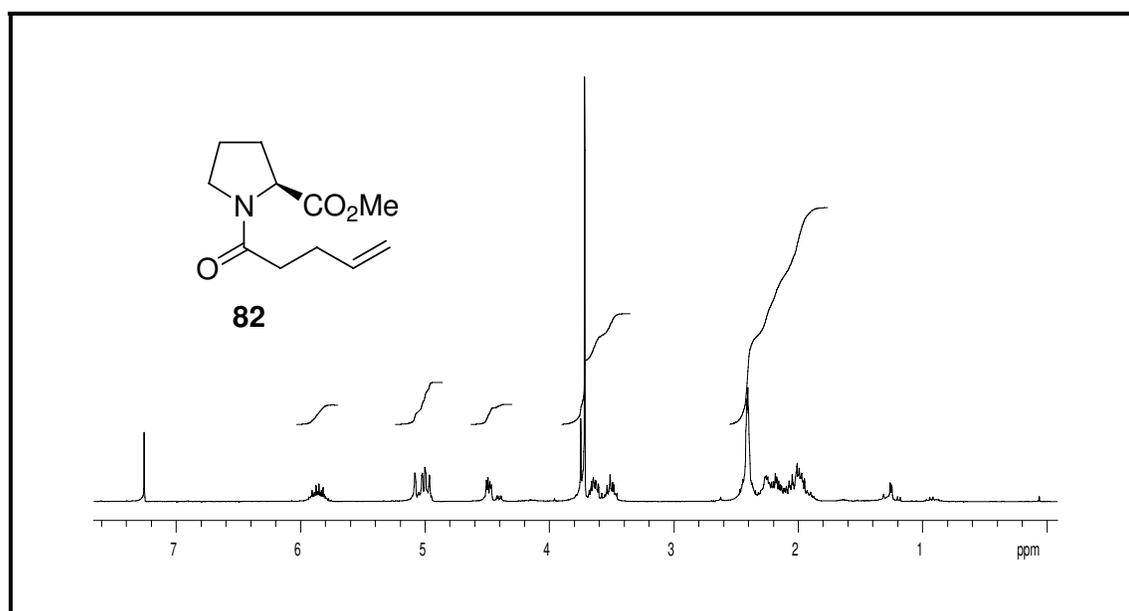


Figura 6.33: Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) do alceno **82**.

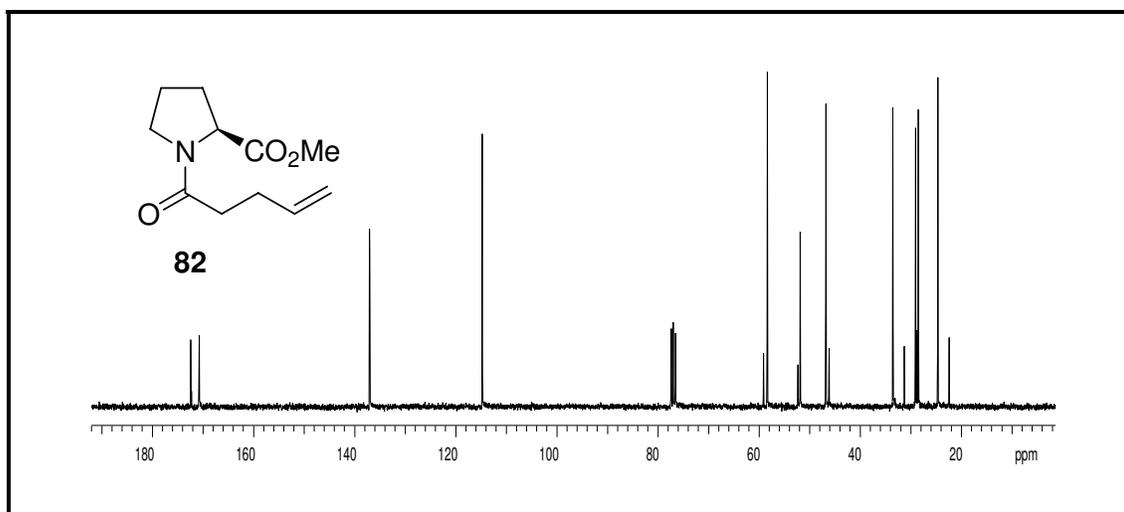


Figura 6.34: Espectro de RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) do alceno **82**.

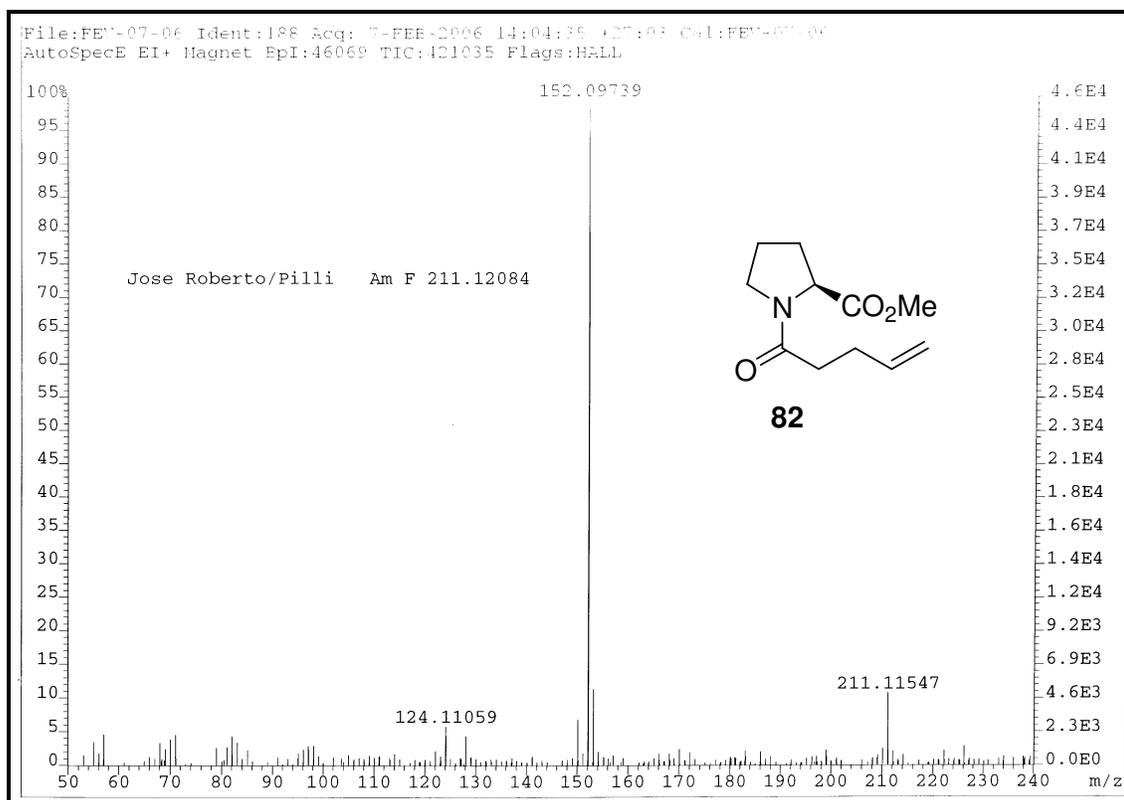


Figura 6.35: Espectro de Massas de Alta Resolução do alceno **82**.

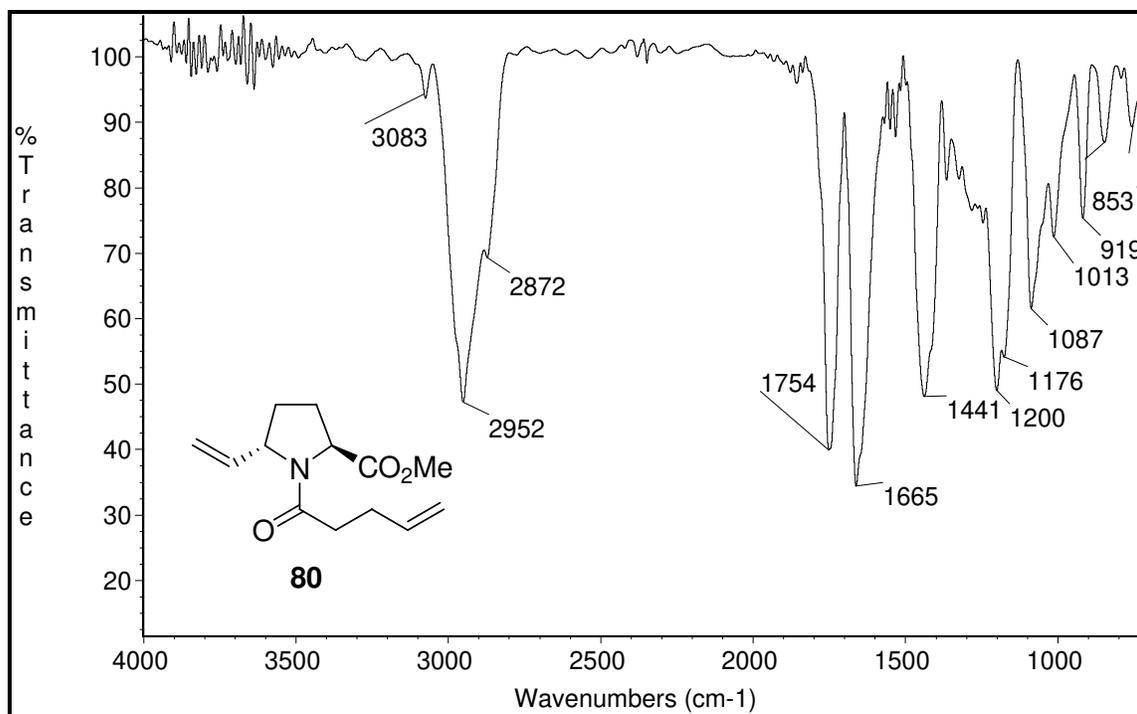


Figura 6.36: Espectro de IV do dialceno **80**.

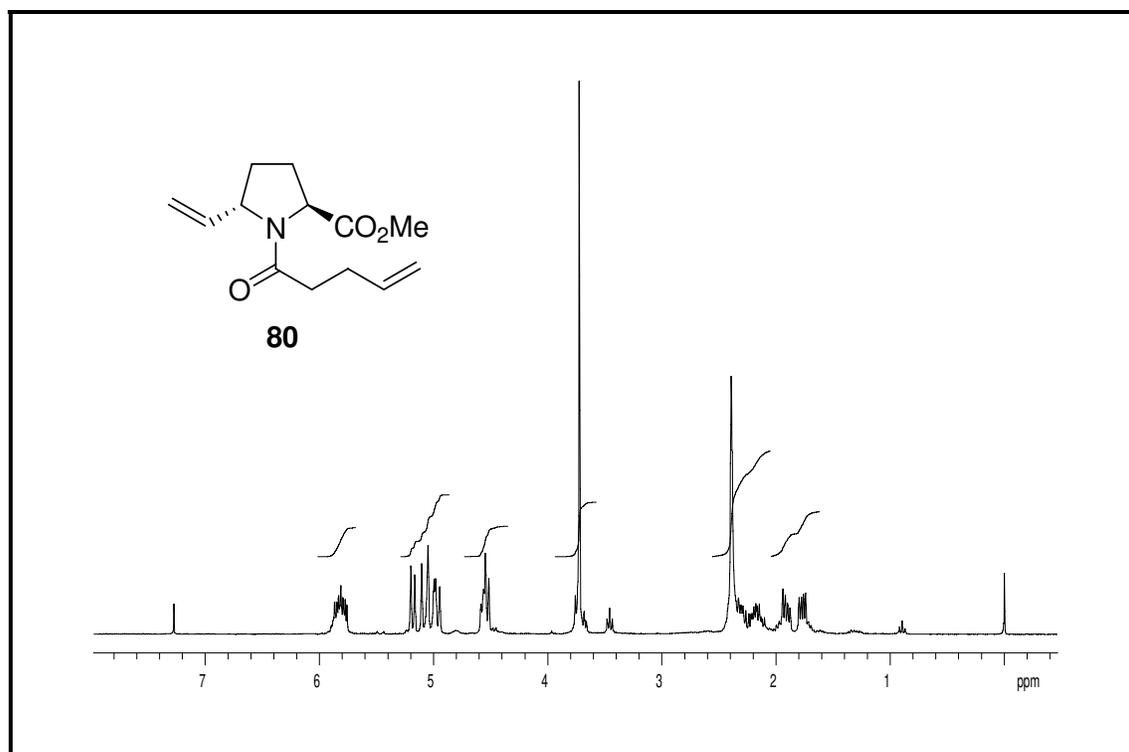


Figura 6.37: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do alceno **80**.

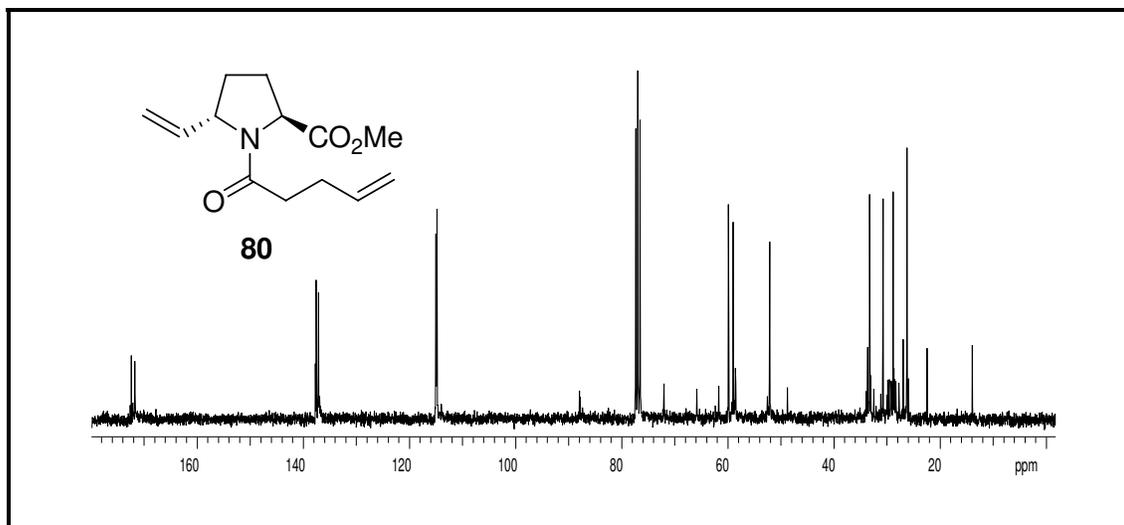


Figura 6.38: Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do alceno **80**.

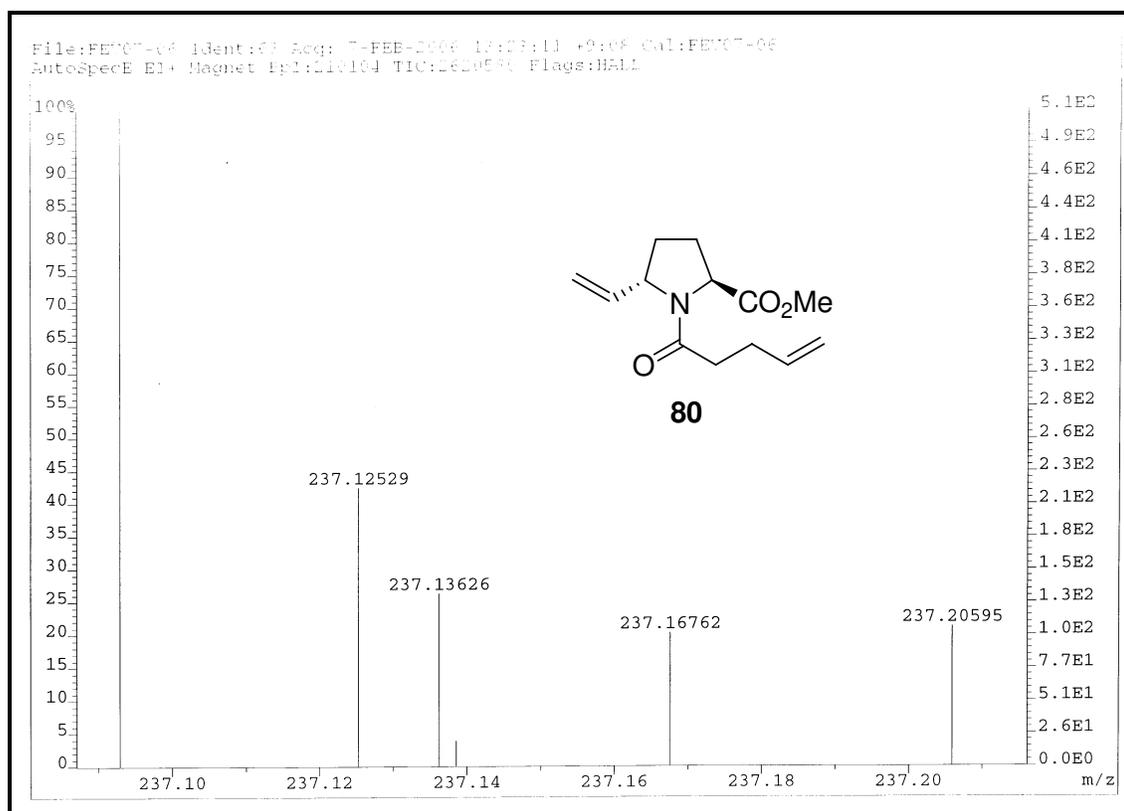


Figura 6.39: Espectro de Massas de Alta Resolução do alceno **80**.

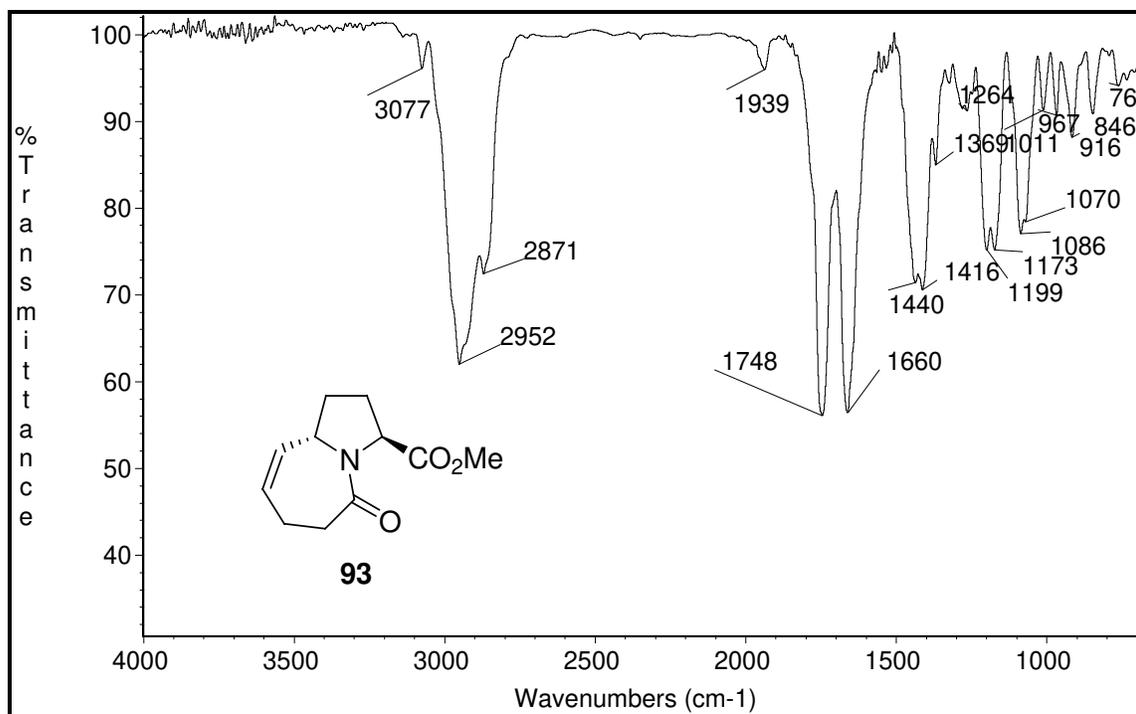


Figura 6.40: Espectro de IV do biciclo **93**.

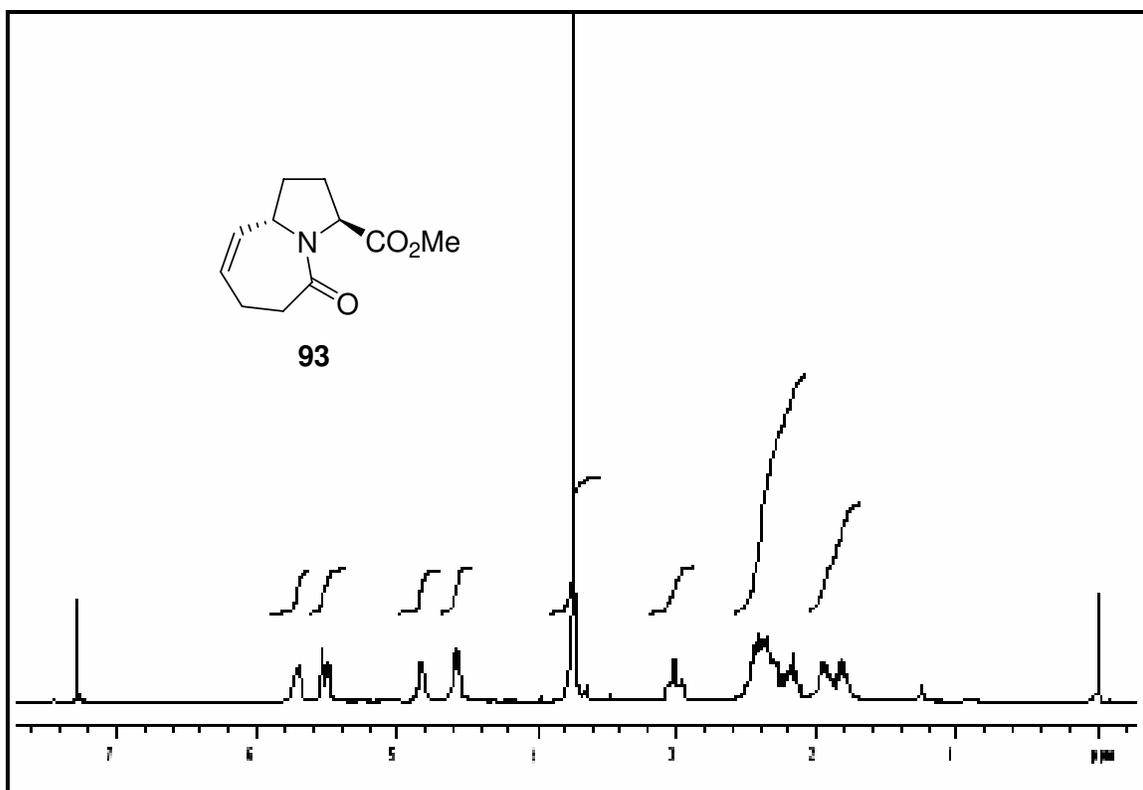


Figura 6.41: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do biciclo **93**.

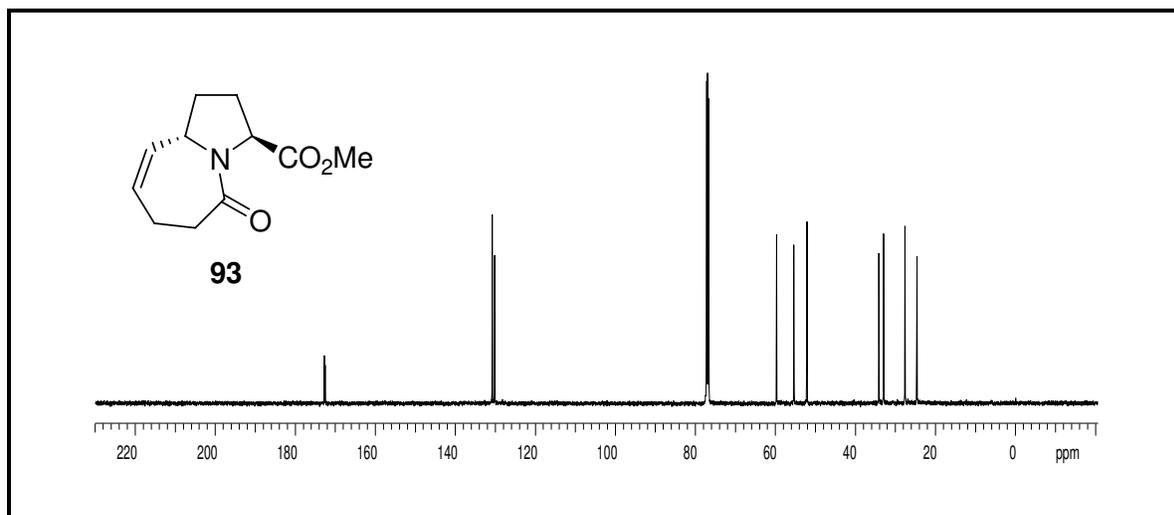


Figura 6.42: Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do biciclo 93.

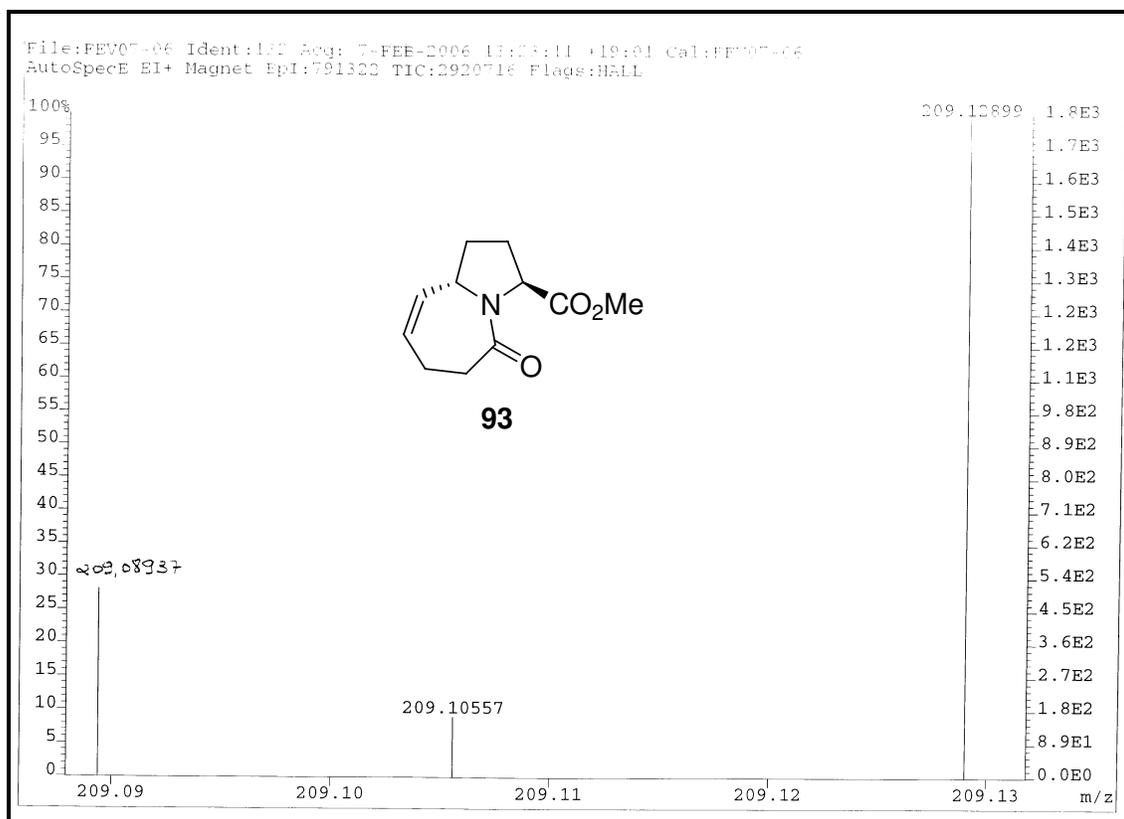


Figura 6.43: Espectro de Massas de Alta Resolução do biciclo 93.

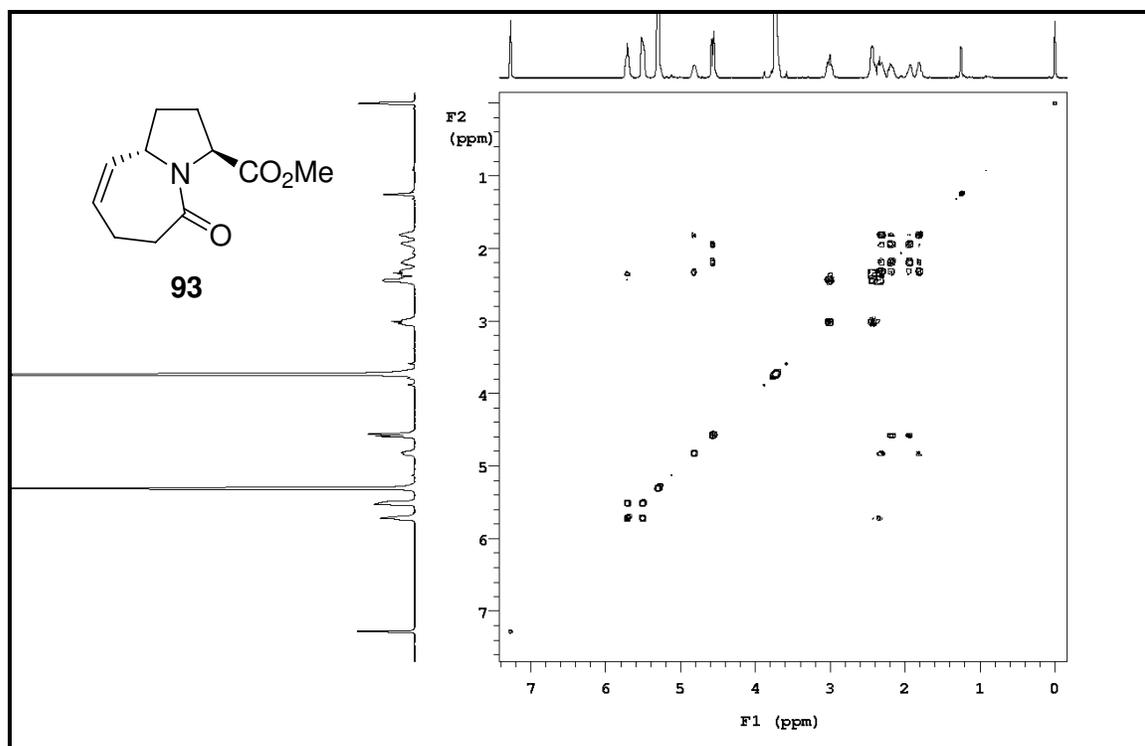


Figura 6.44: Espectro de gCOSY do bicyclo **93**.

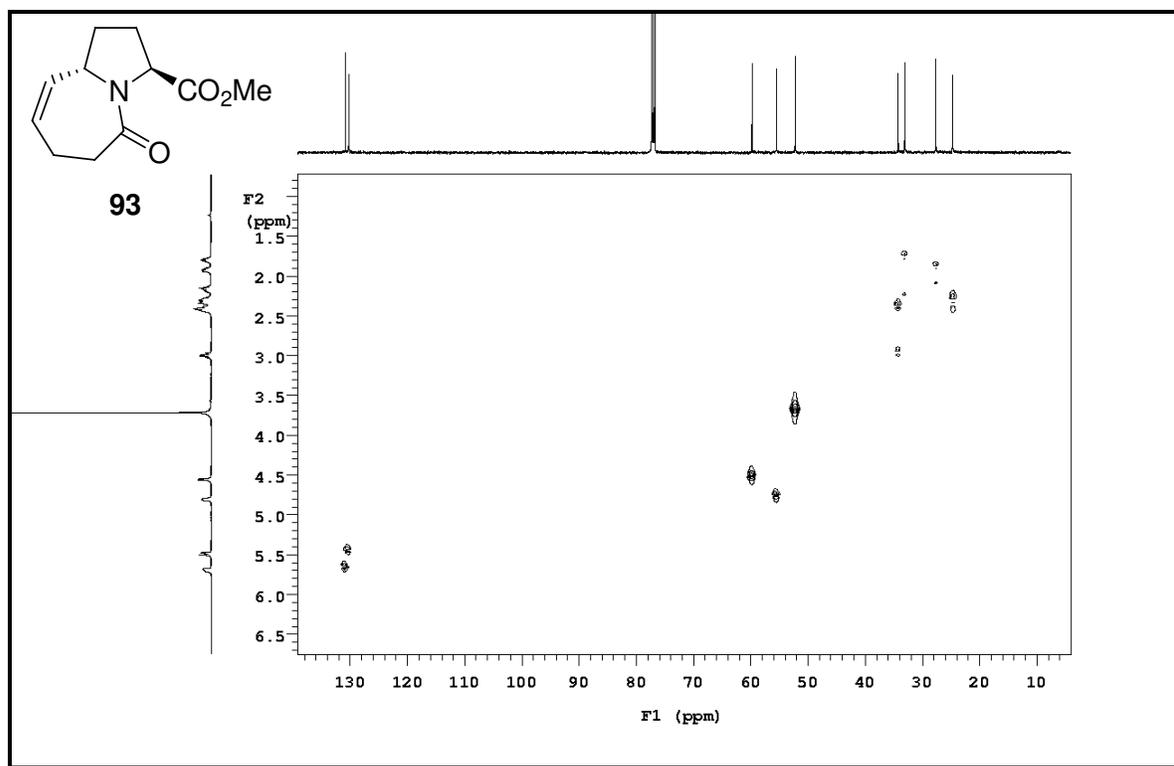


Figura 6.45: Espectro de HSQC do bicyclo **93**.

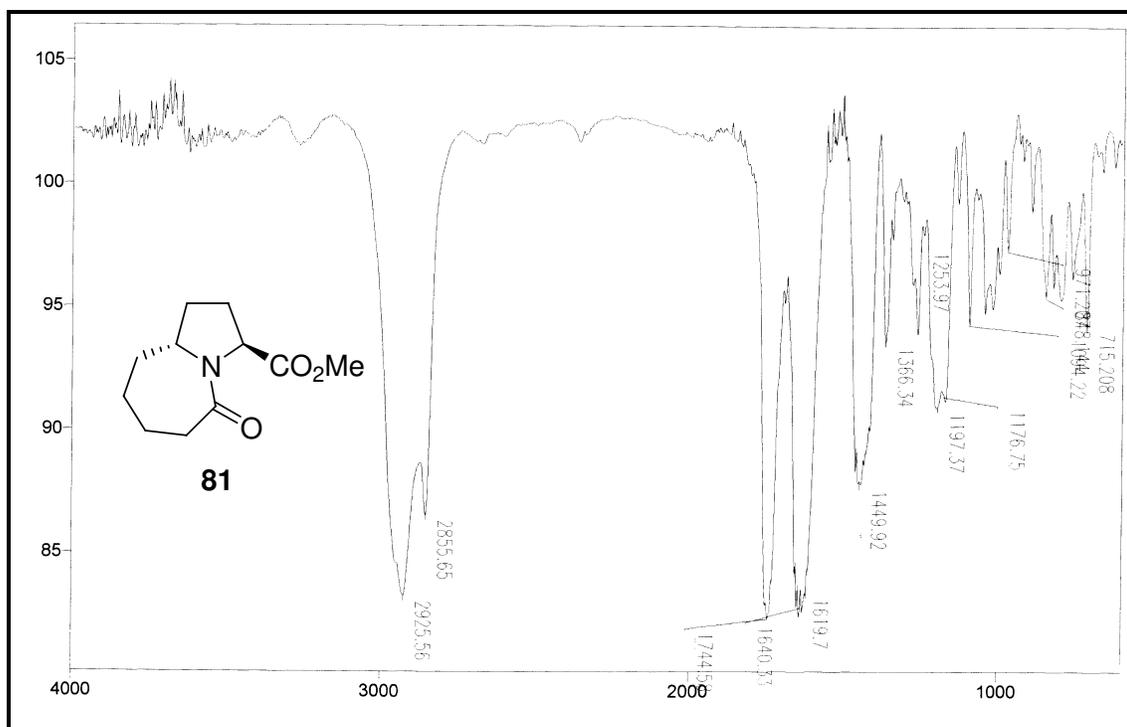


Figura 6.46: Espectro de IV do biciclo **81**.

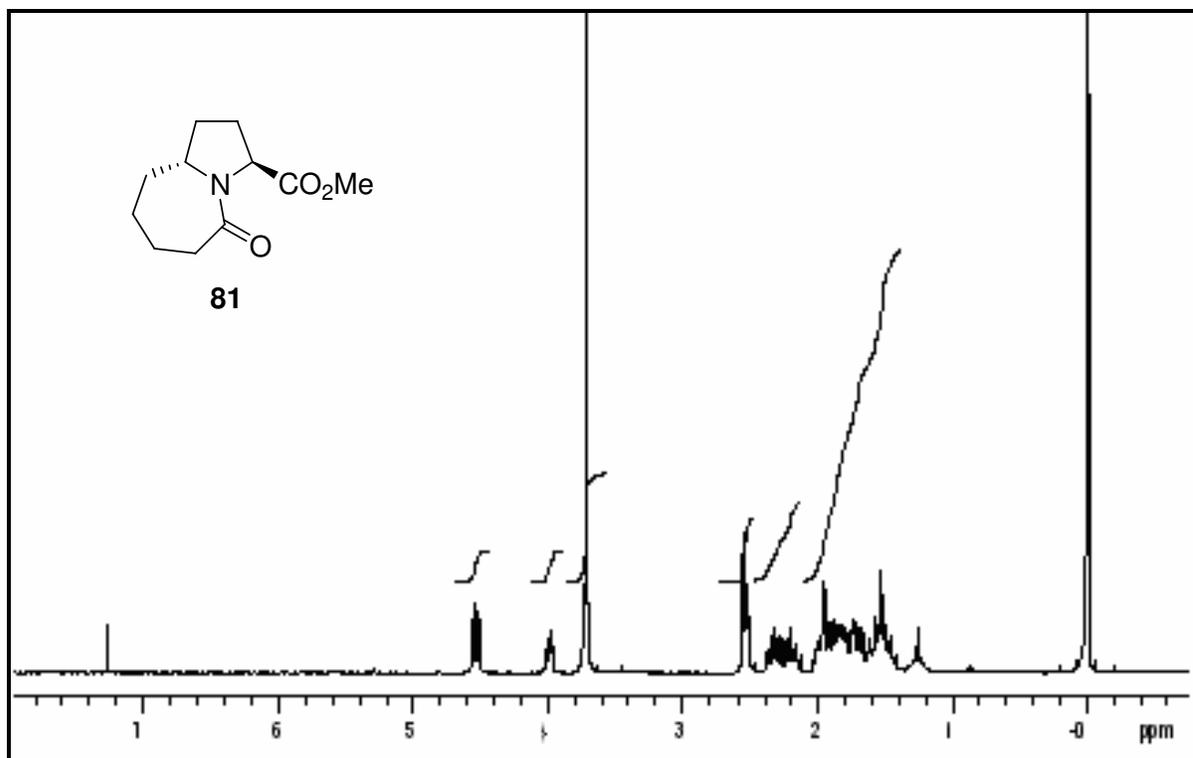


Figura 6.47: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do biciclo **81**.

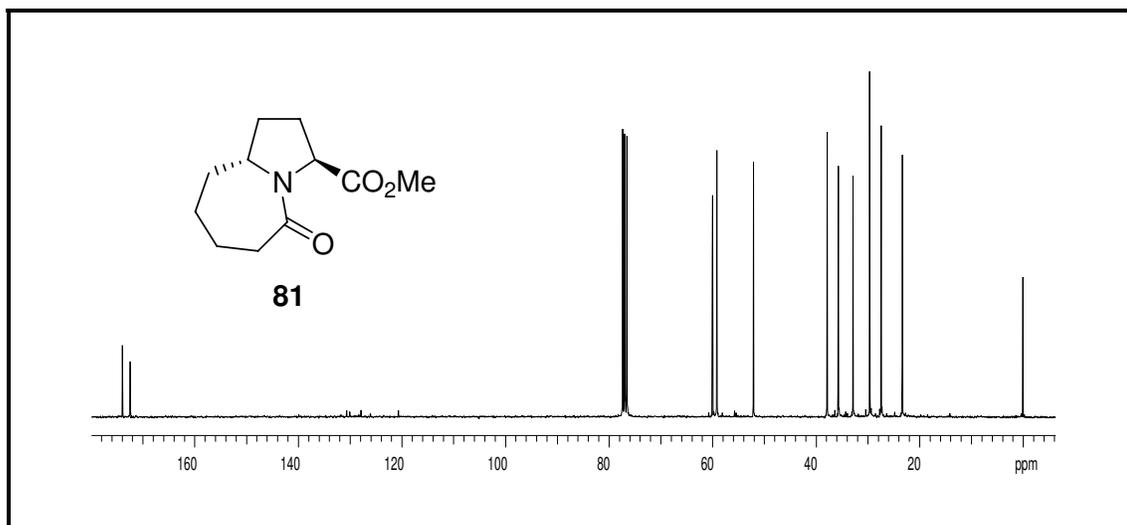


Figura 6.48: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do bicyclo **81**.

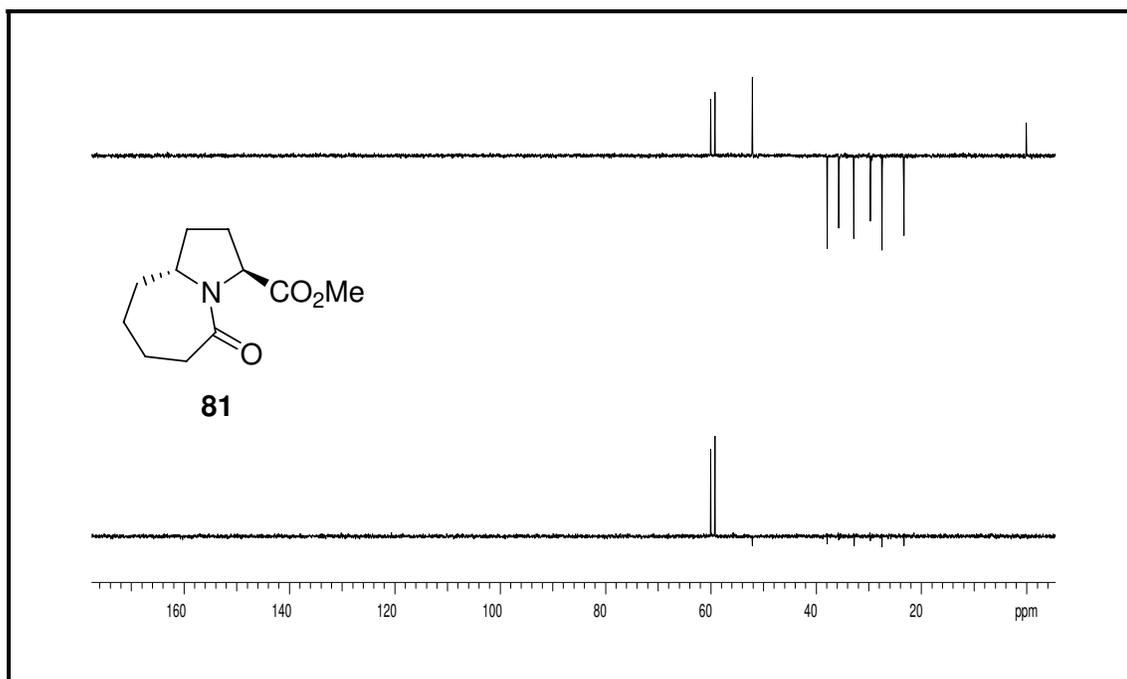


Figura 6.49: Espectro de Dept do bicyclo **81**.

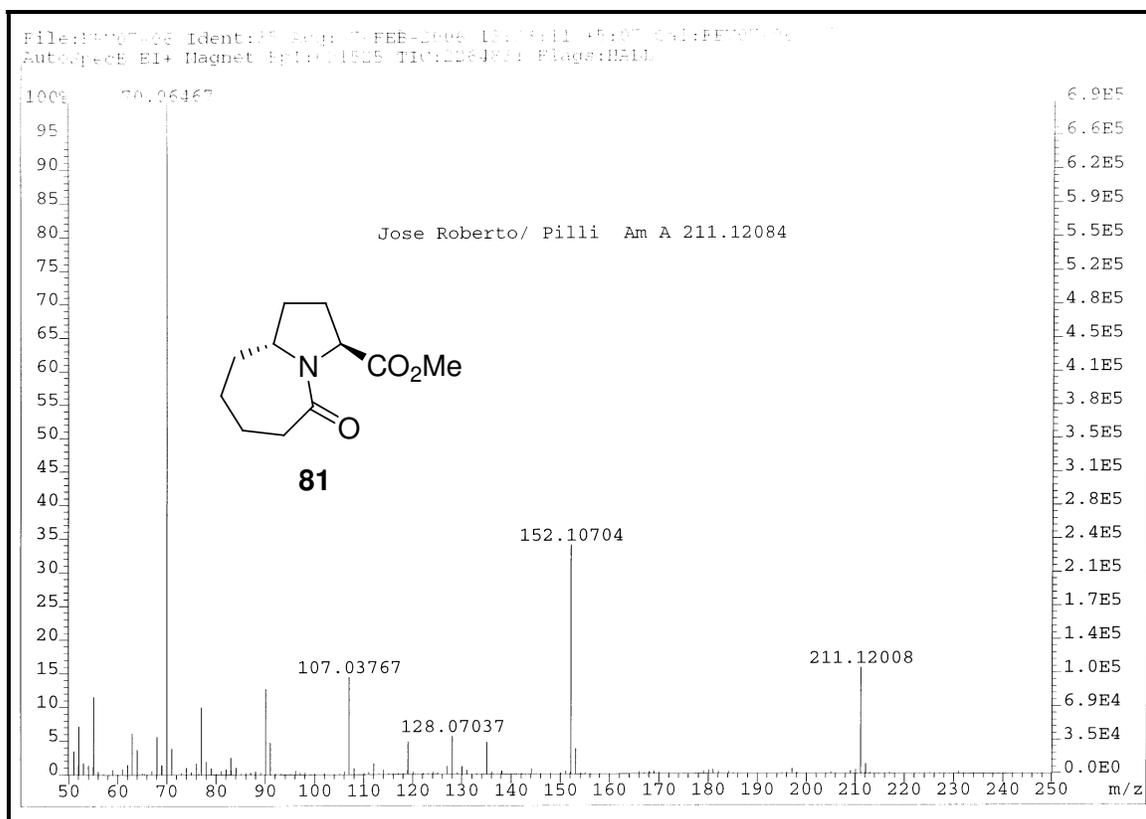


Figura 6.50: Espectro de Massas de Alta Resolução do biciclo **81**.

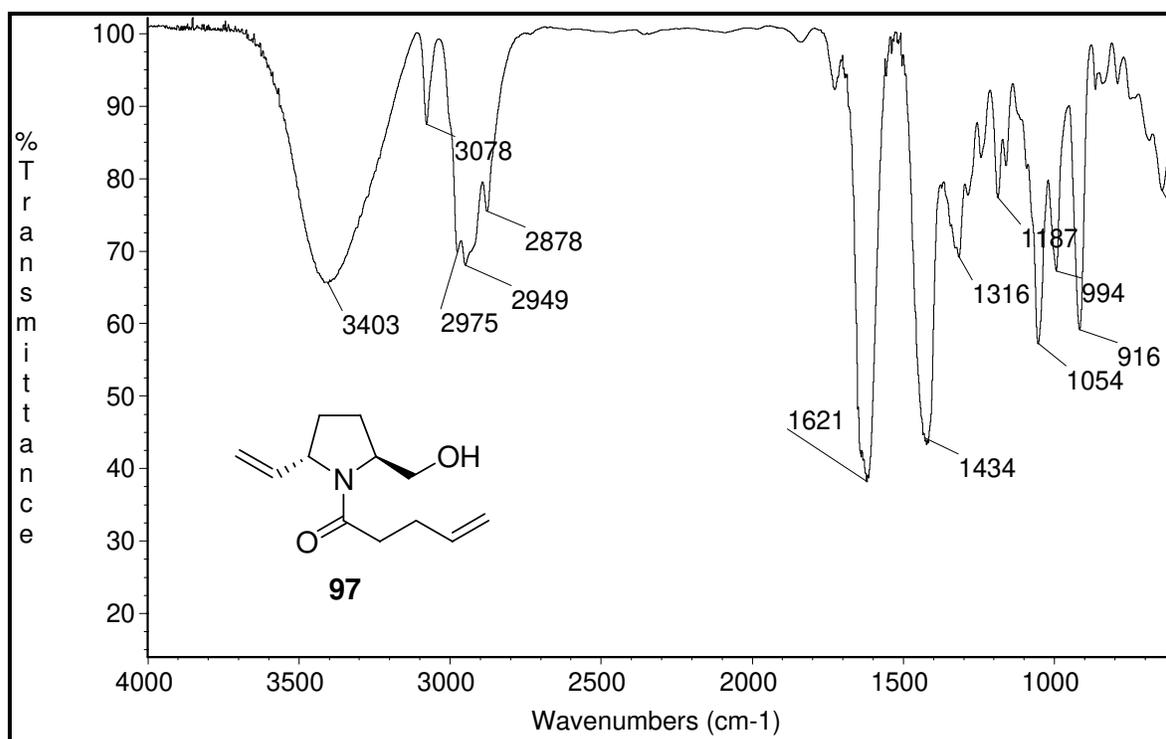


Figura 6.51: Espectro de IV do álcool **97**.

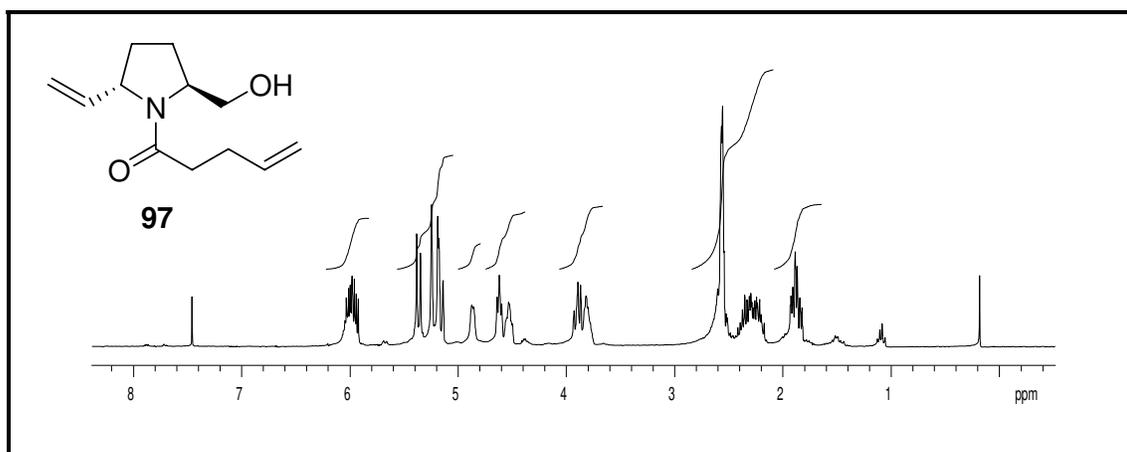


Figura 6.52: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do álcool **97**.

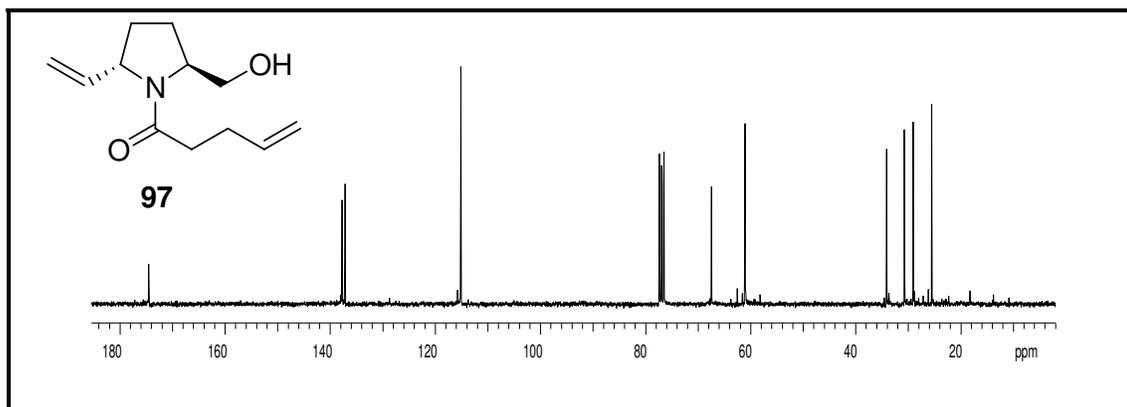


Figura 6.53: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do álcool **97**.

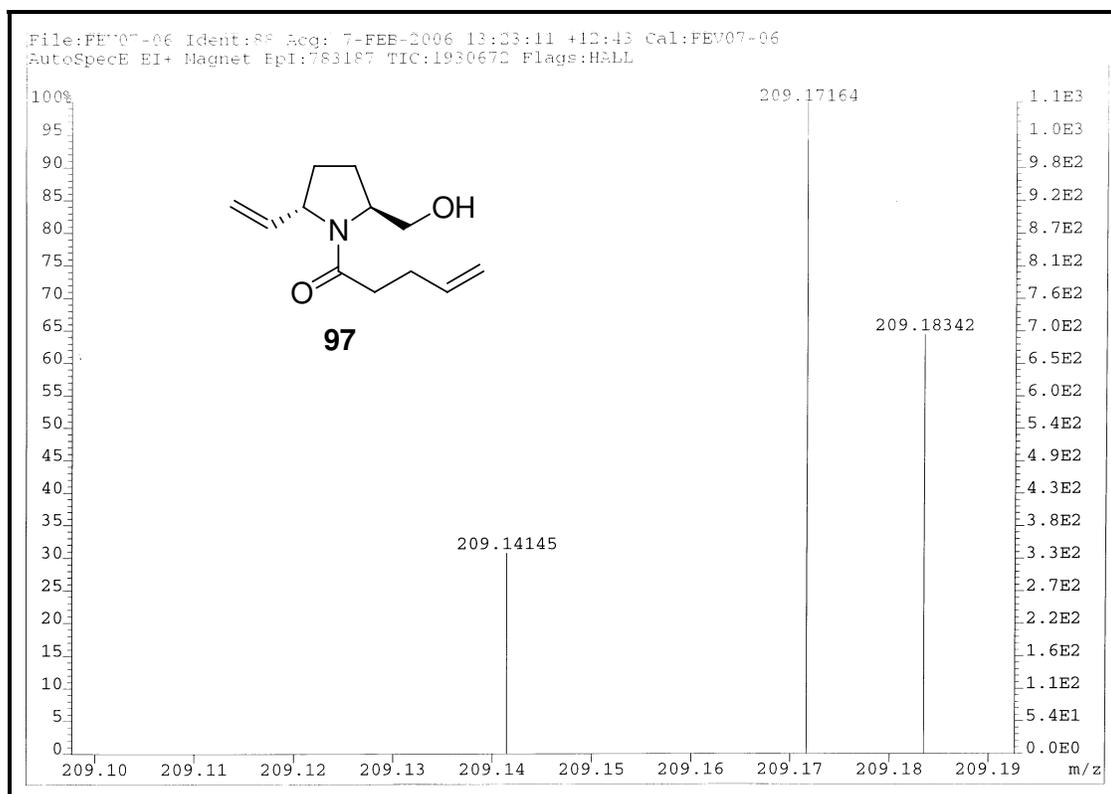


Figura 6.54: Espectro de Massas de Alta Resolução do álcool **97**.

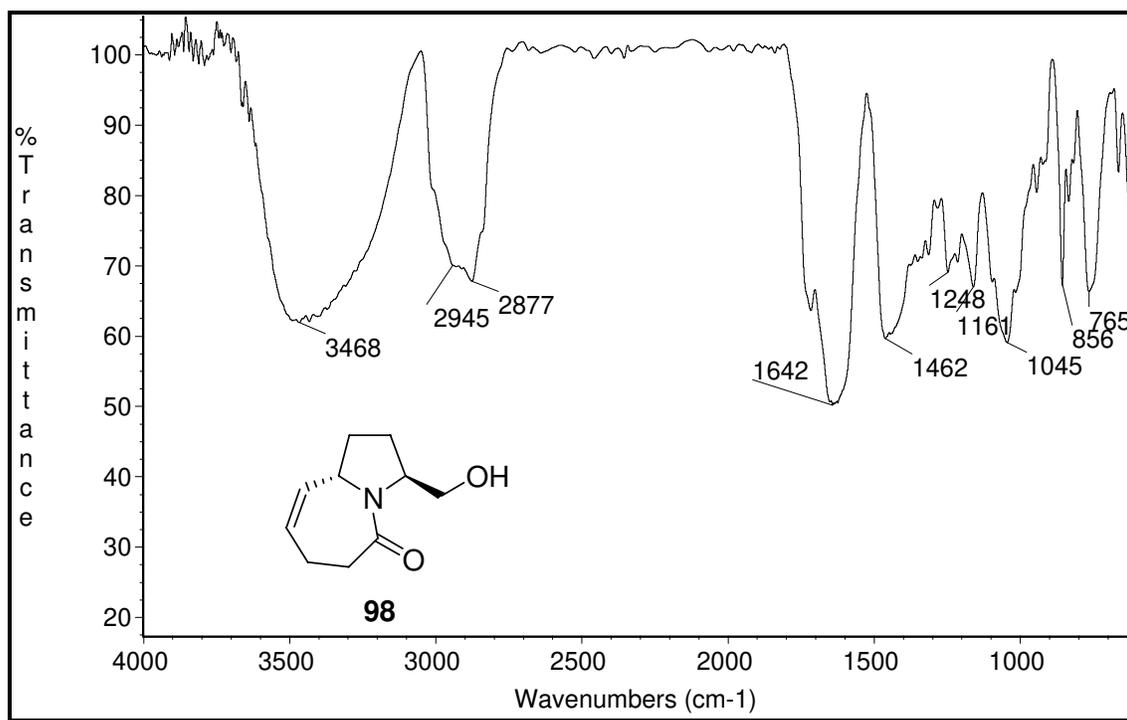


Figura 6.55: Espectro de IV do bicyclo **98**.

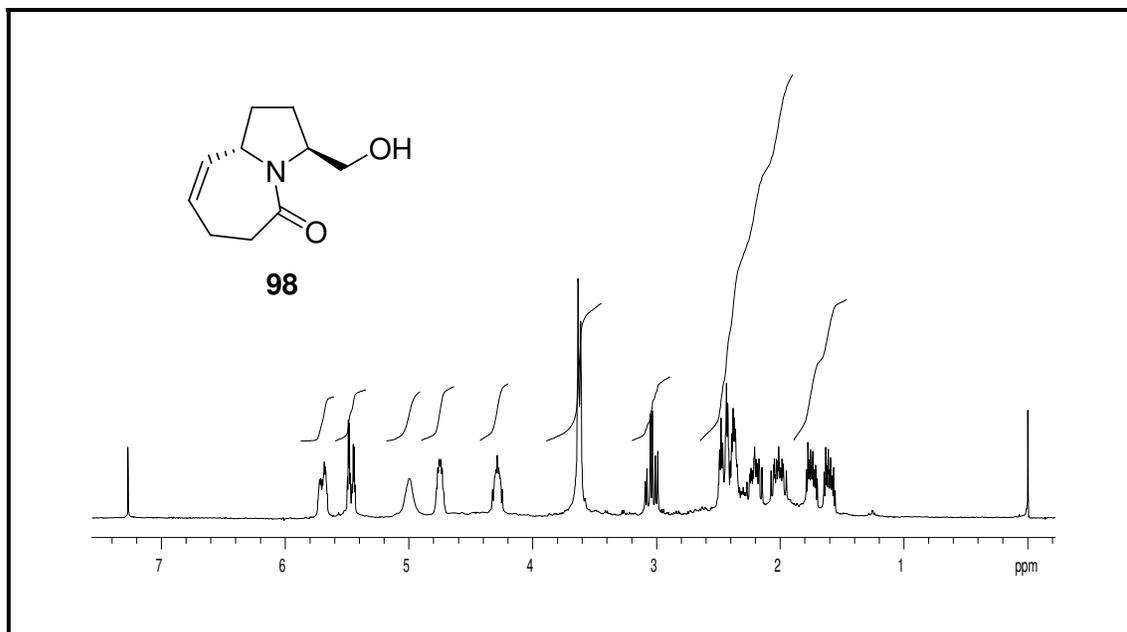


Figura 6.56: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do bicyclo **98**.

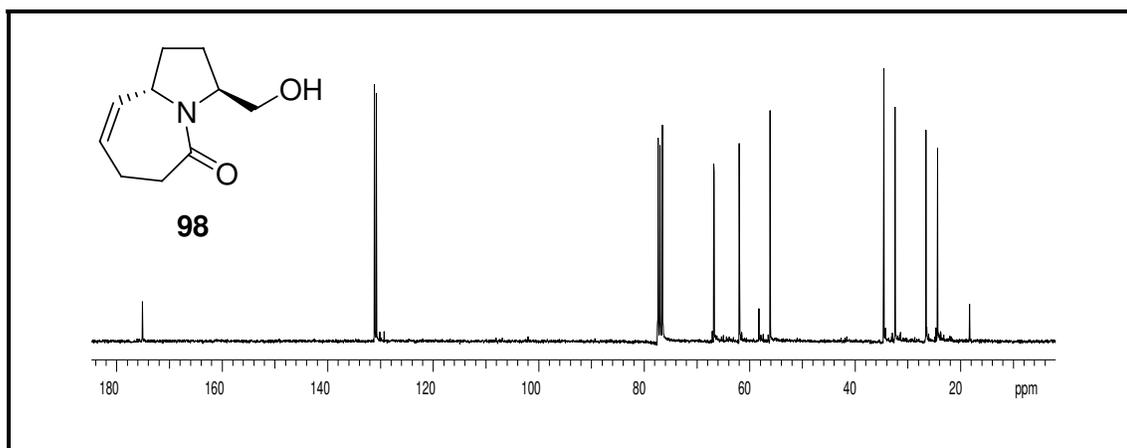


Figura 6.57: Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do bicyclo **98**.

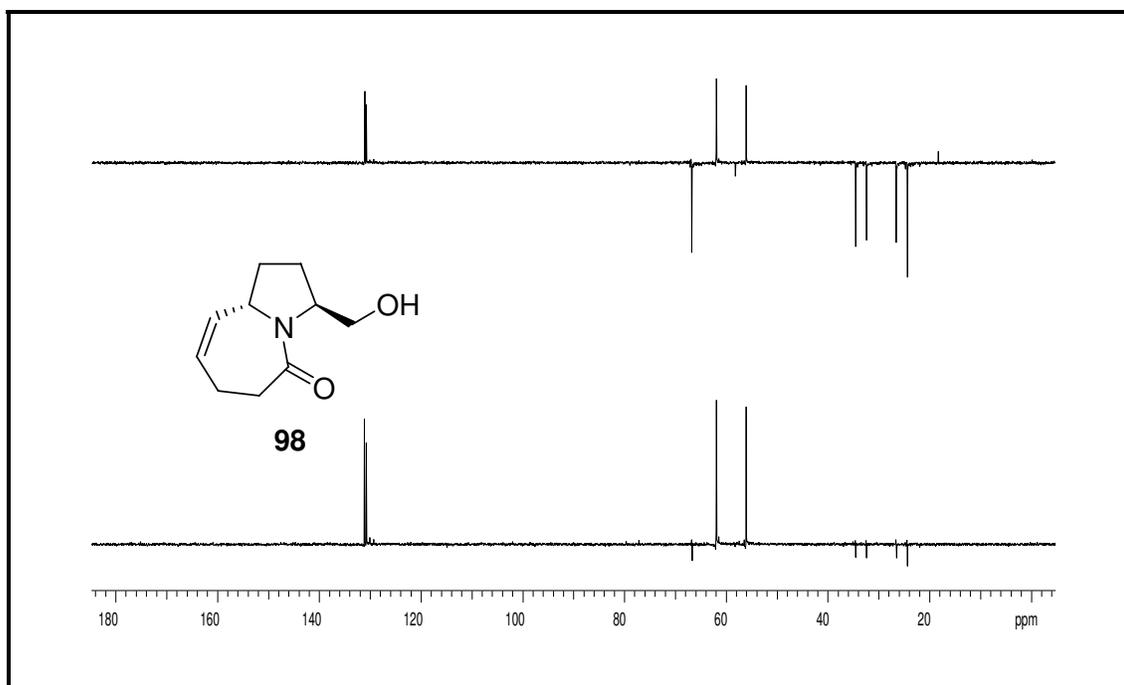


Figura 6.58: Espectro de Dept do biciclo 98.

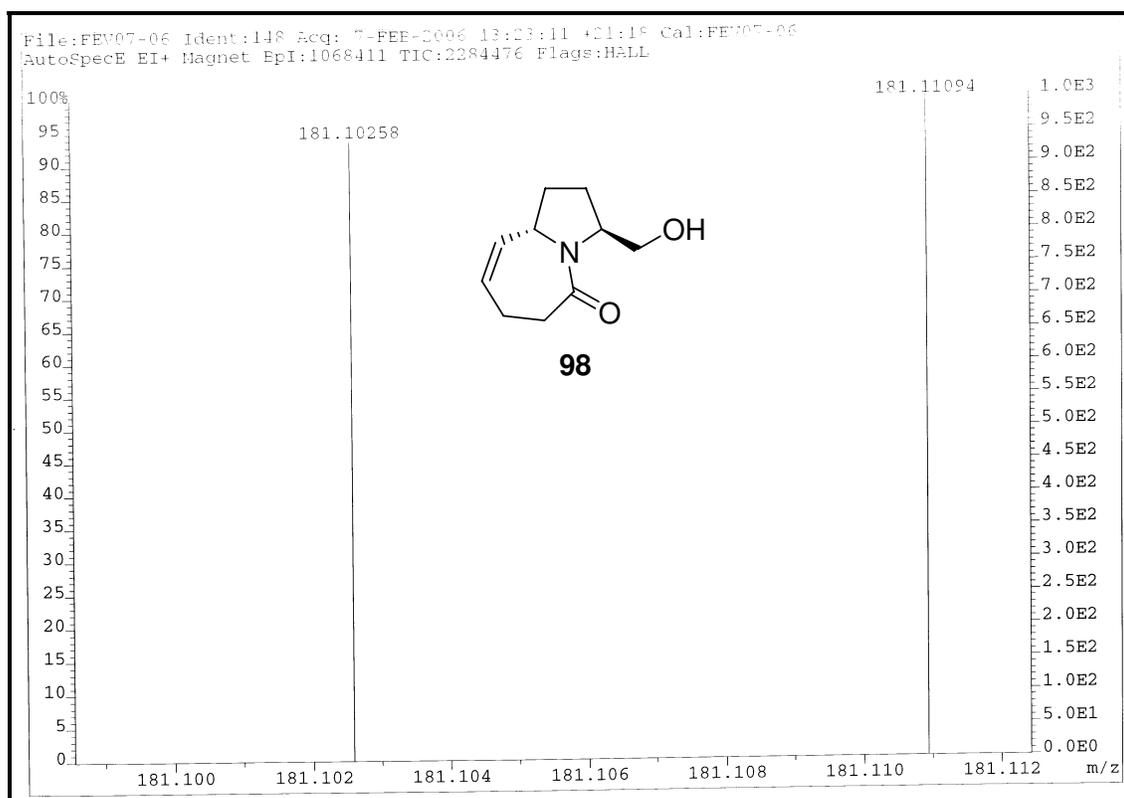


Figura 6.59: Espectro de Massas de Alta Resolução do biciclo 98.

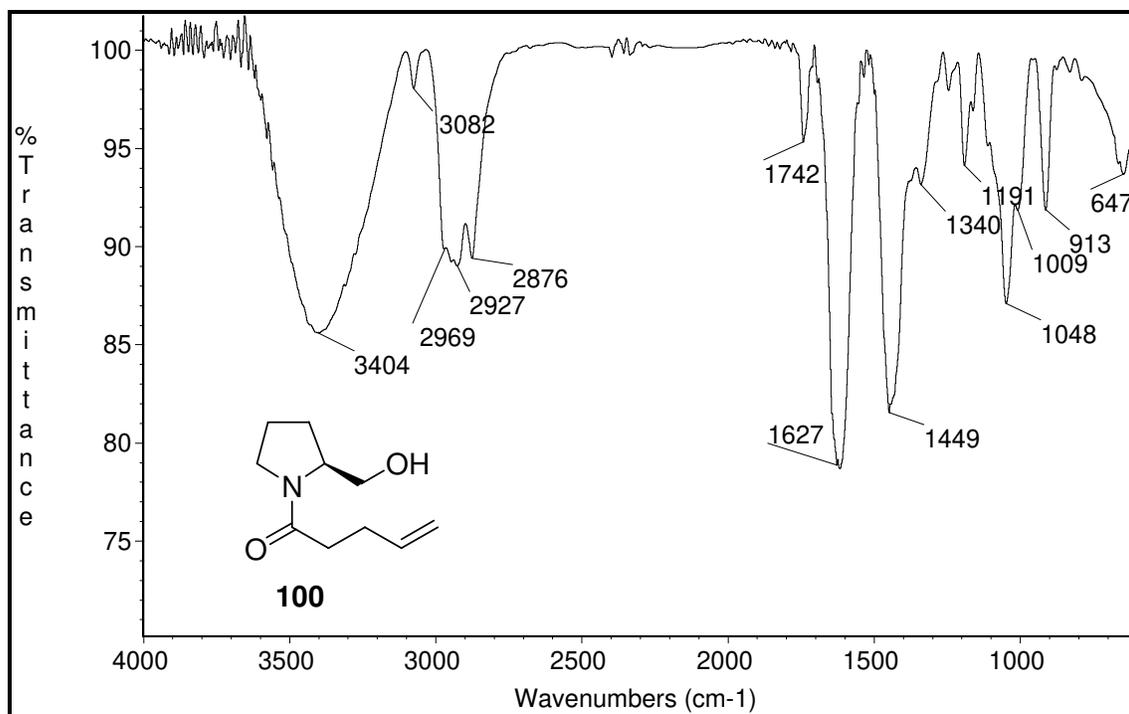


Figura 6.60: Espectro de IV do álcool **100**.

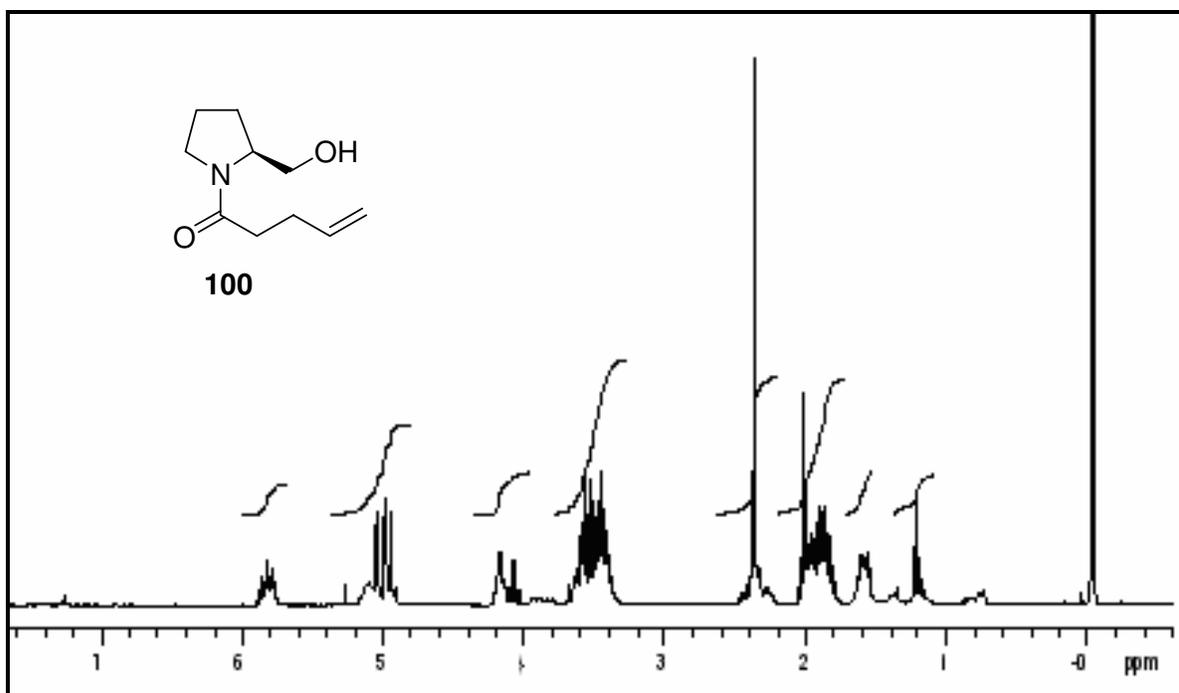


Figura 6.61: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do álcool **100**.

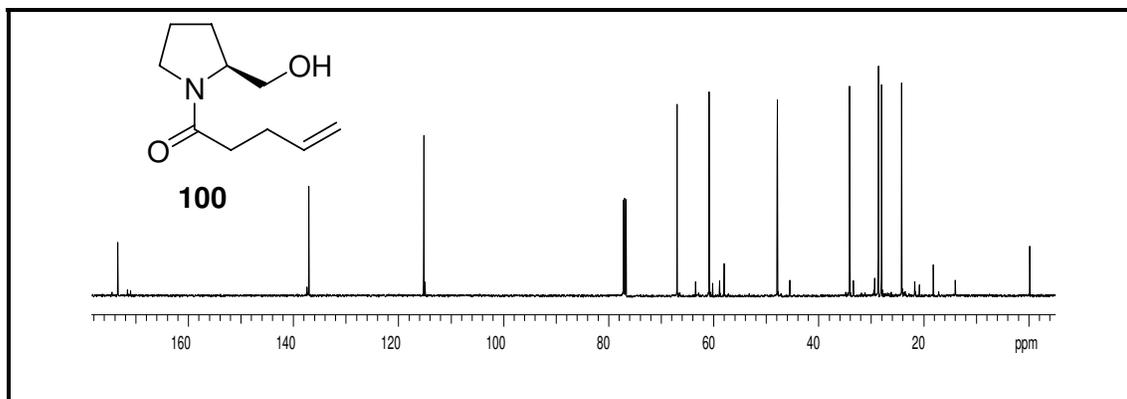


Figura 6.62: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do álcool **100**.

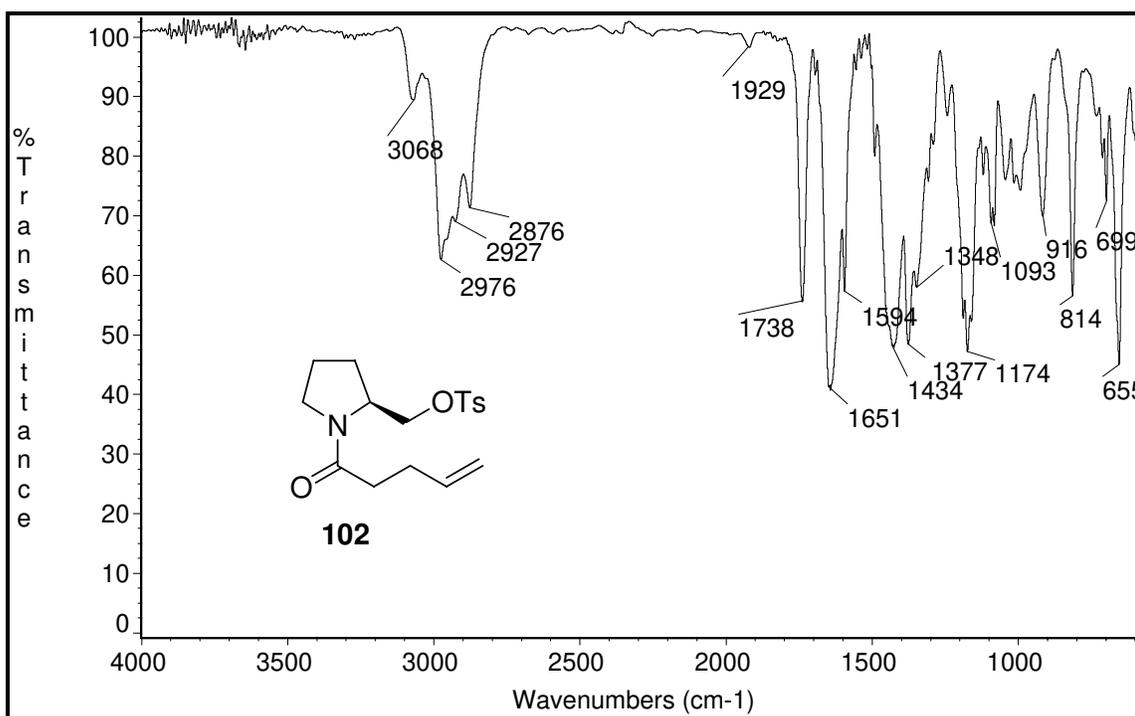


Figura 6.63: Espectro de IV do tosilato **102**.

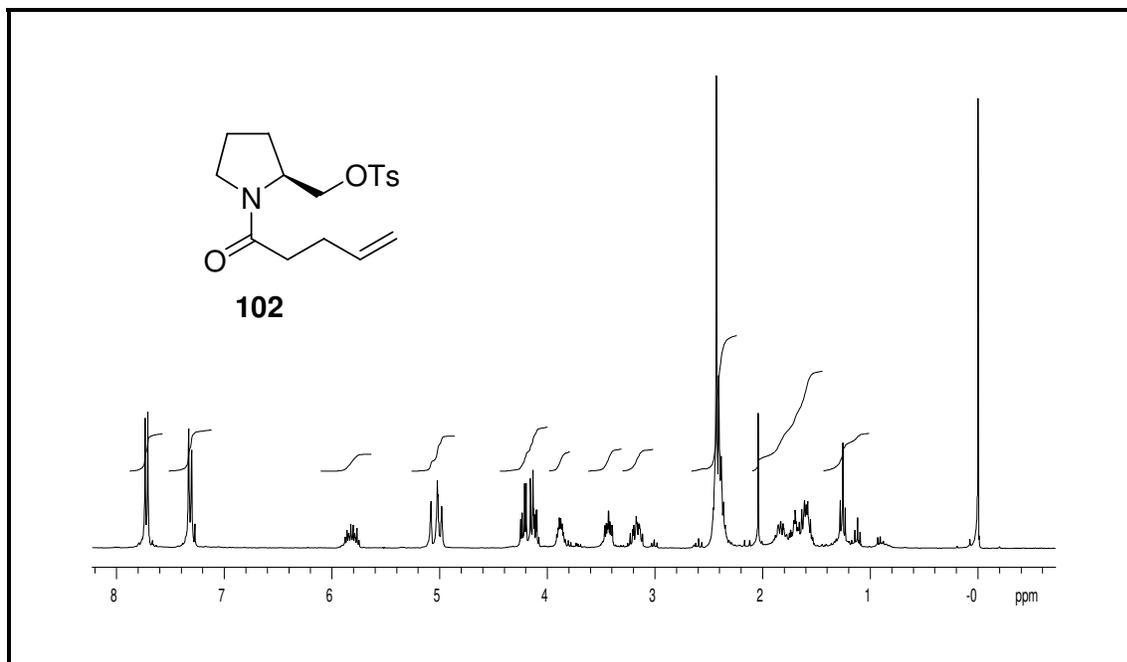


Figura 6.64: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do tosilato **102**.

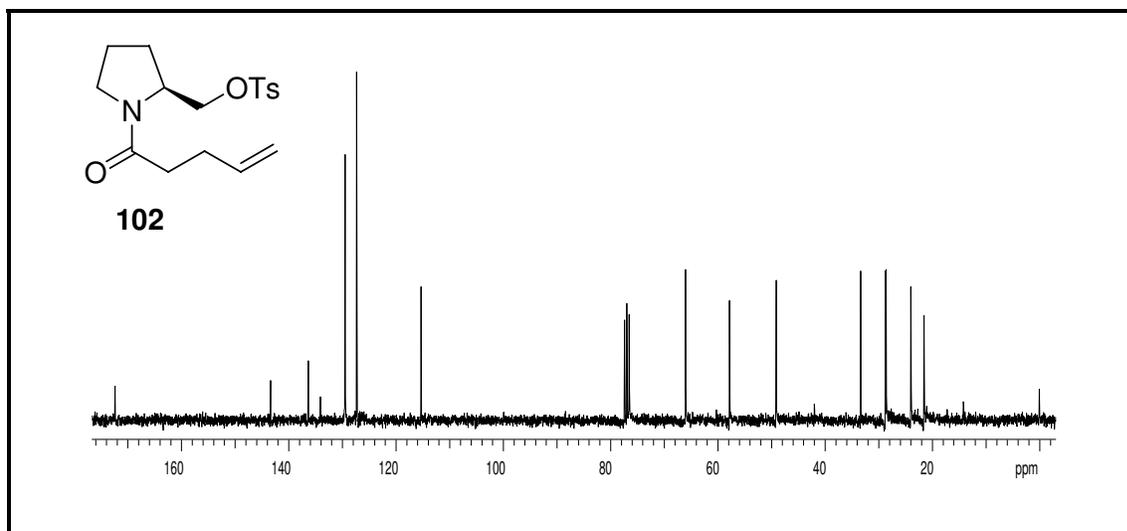


Figura 6.65: Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do tosilato **102**.

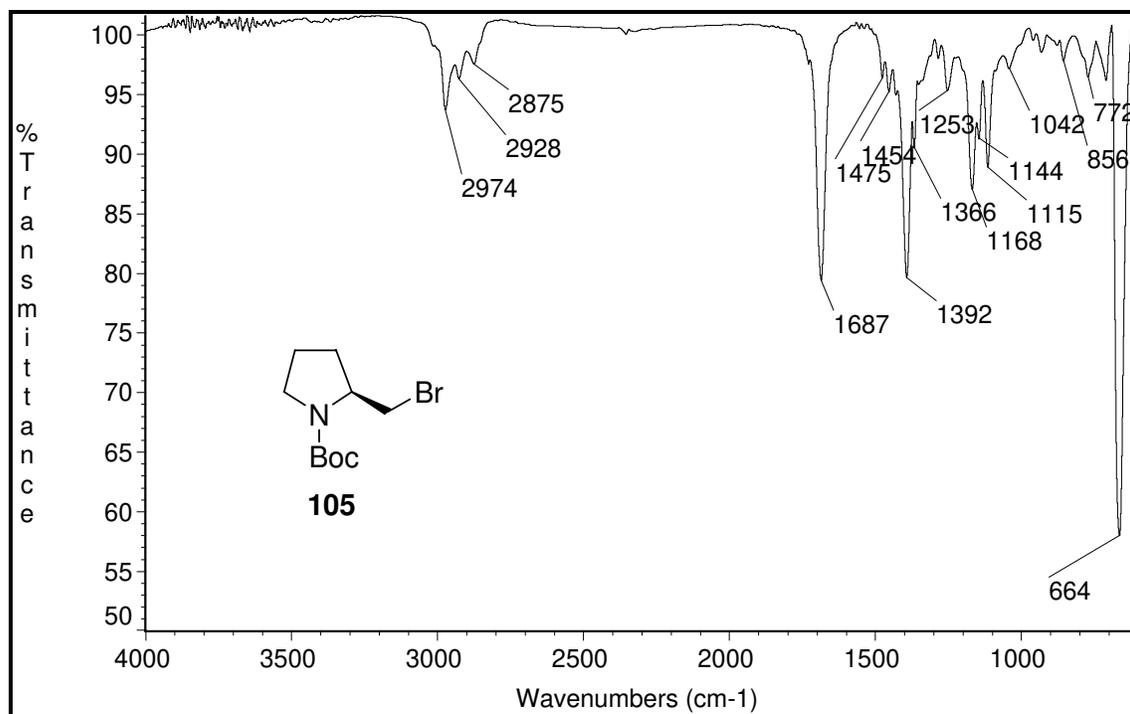


Figura 6.66: Espectro de IV do haleto **105**.

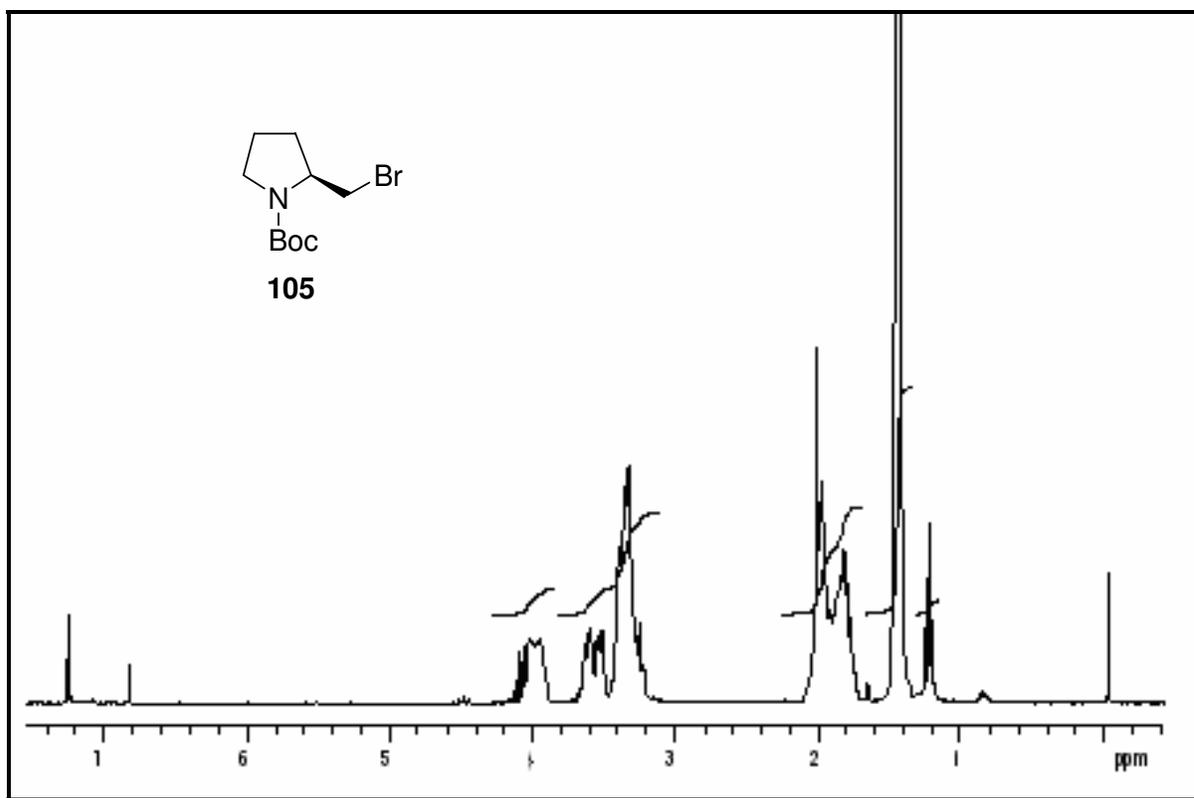


Figura 6.67: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do haleto **105**.

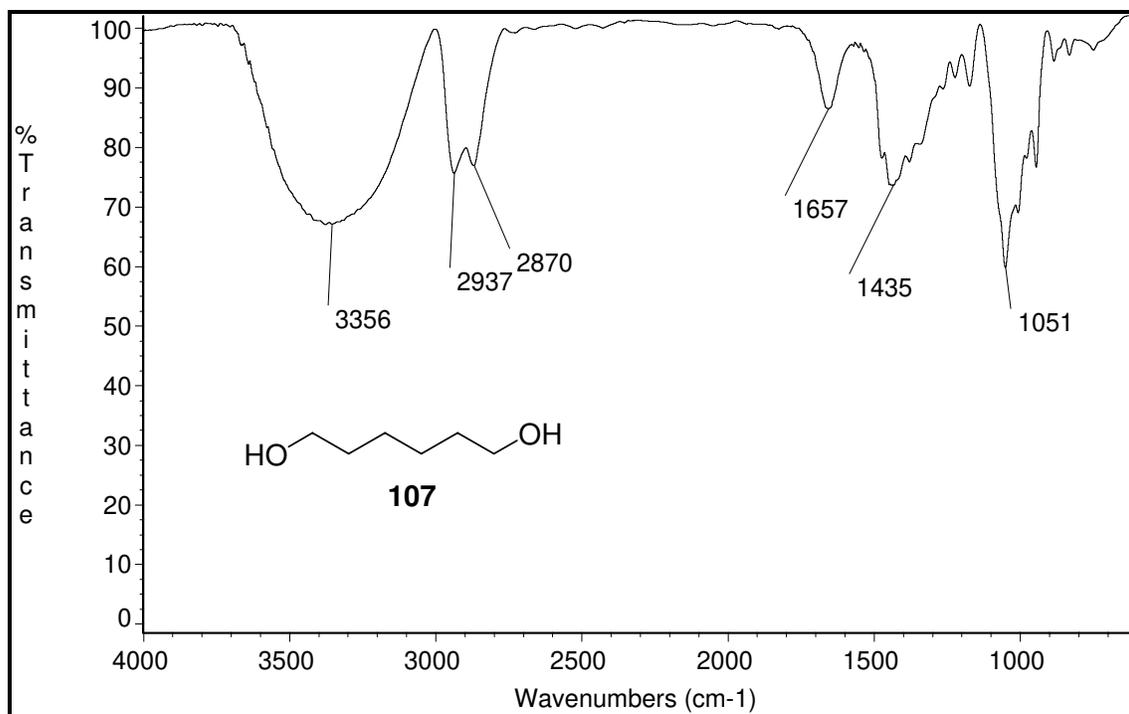


Figura 6.68: Espectro de IV do diol 107.

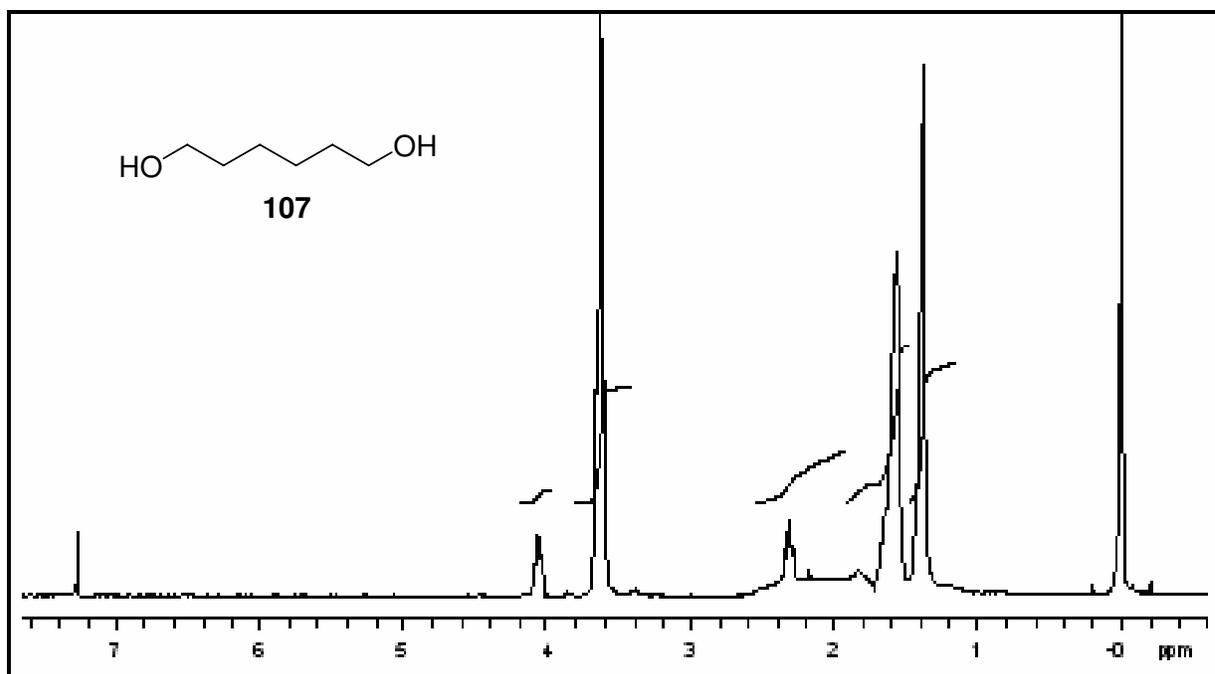


Figura 6.69: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do diol 107.

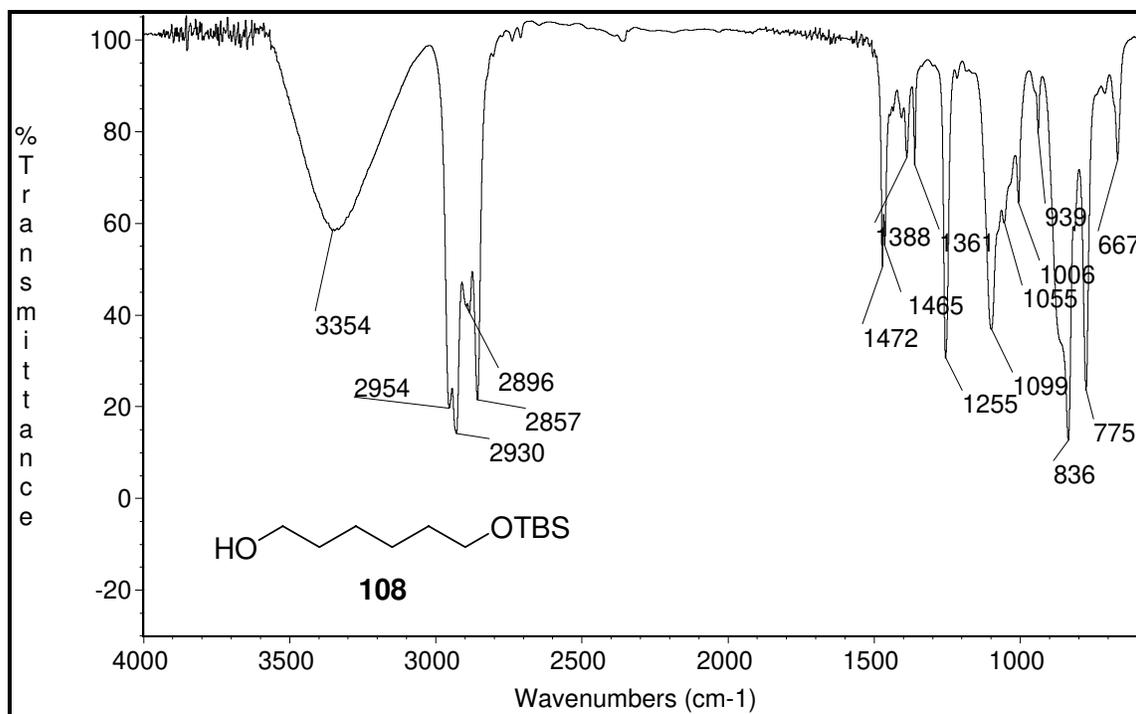


Figura 6.70: Espectro de IV do éter de silício **108**.

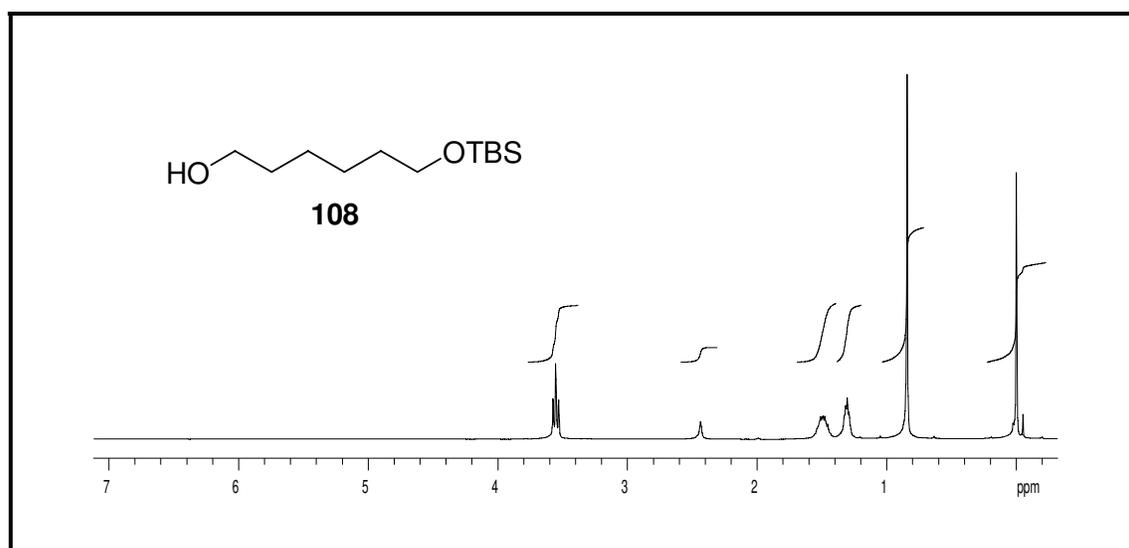


Figura 6.71: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do éter de silício **108**.

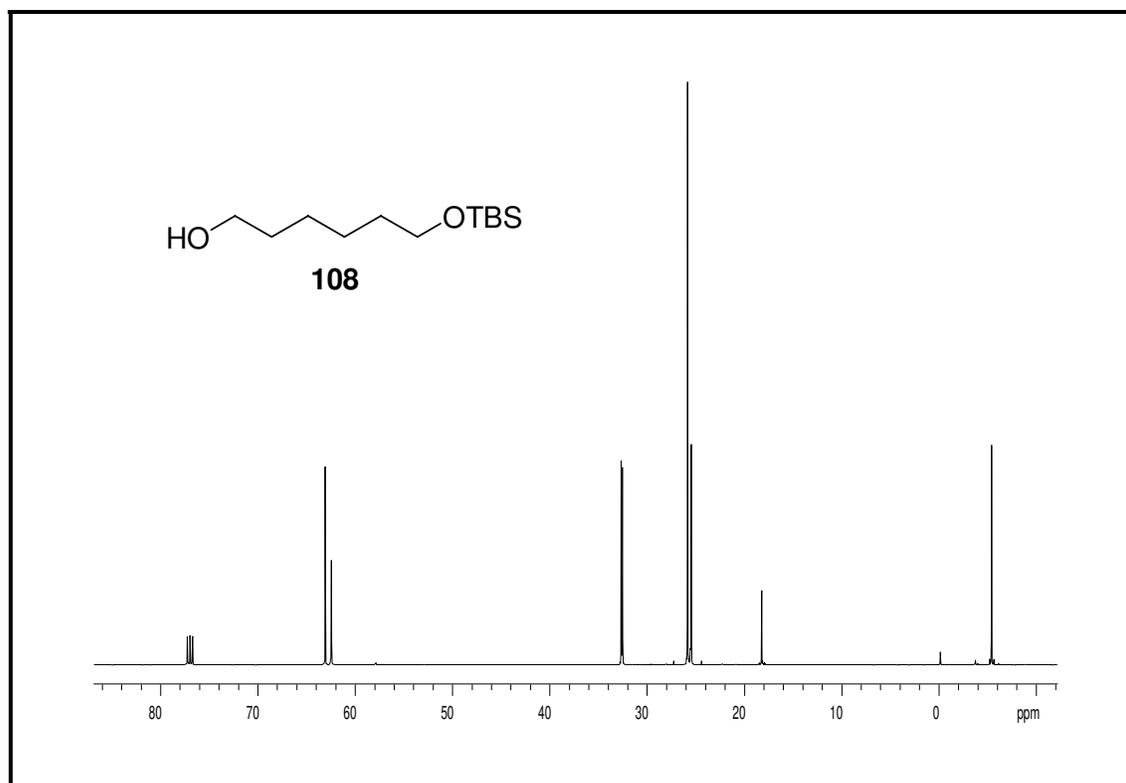


Figura 6.72: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do éter de silício **108**.

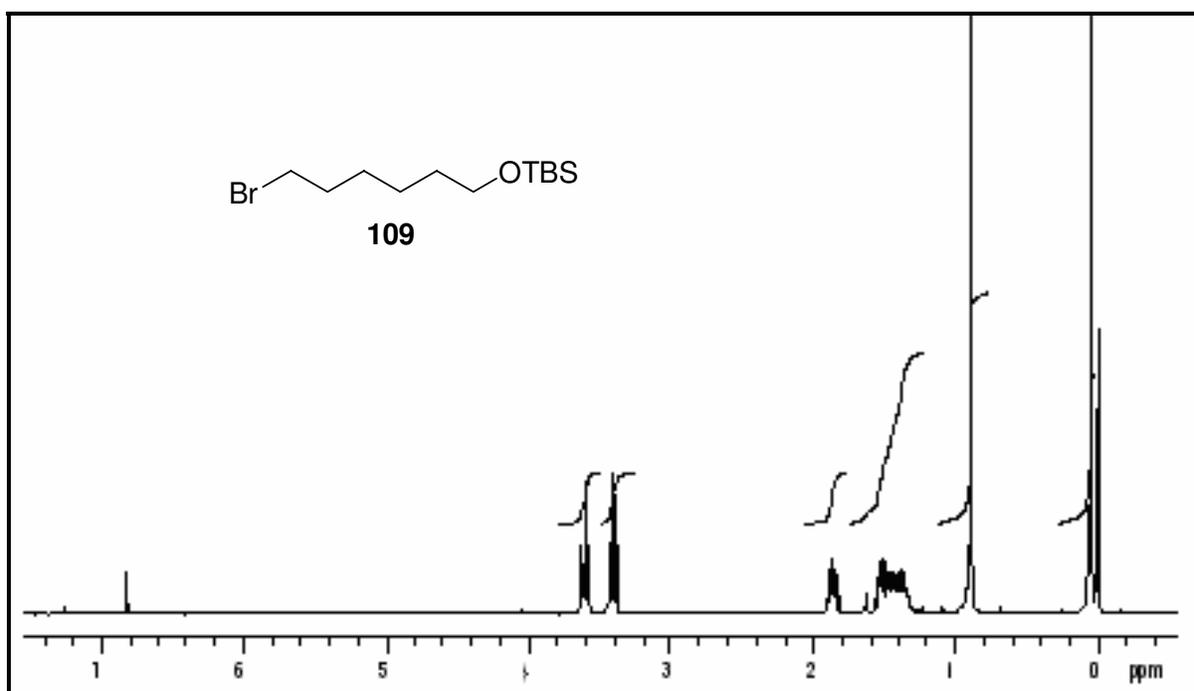


Figura 6.73: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do haleto **109**.

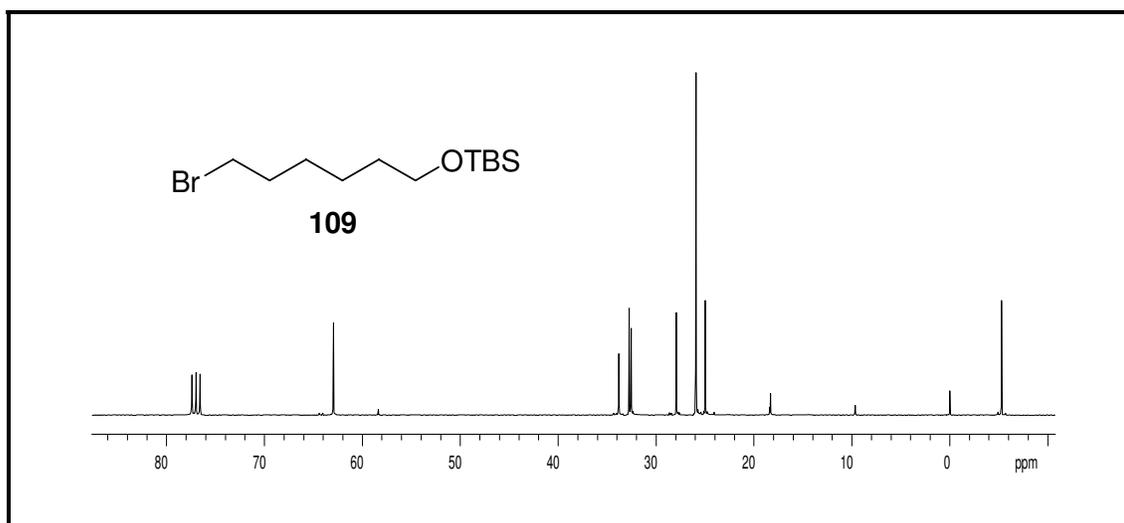


Figura 6.74: Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do haleto **109**.

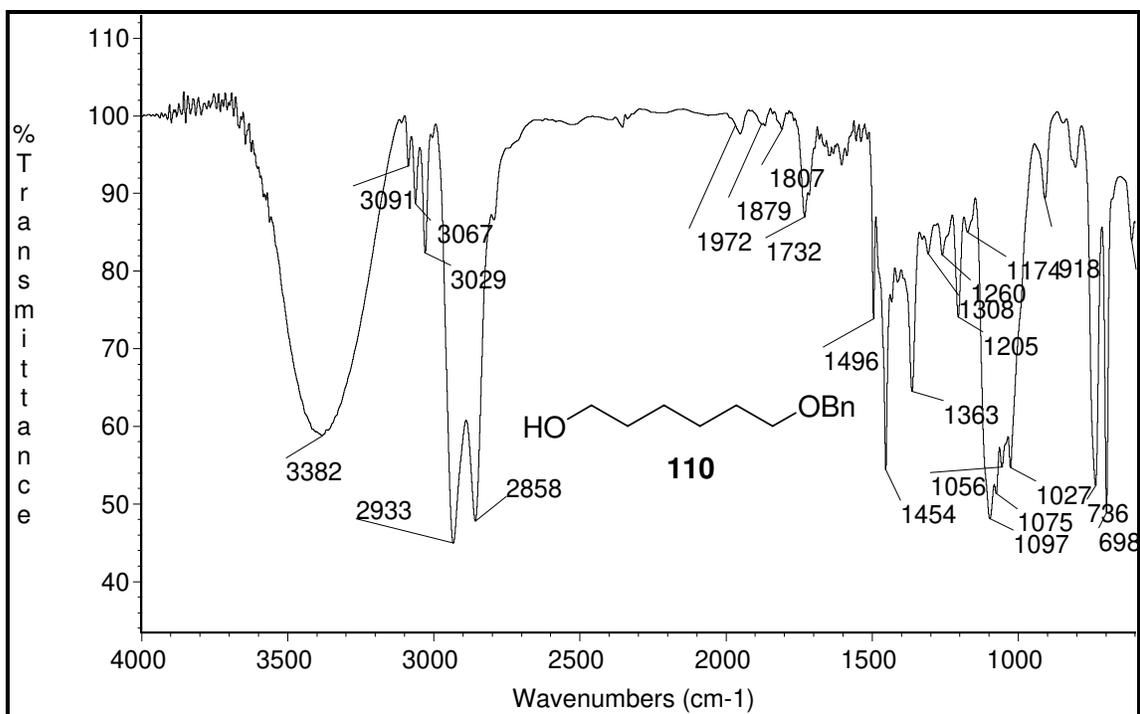


Figura 6.75: Espectro de IV do álcool **110**.

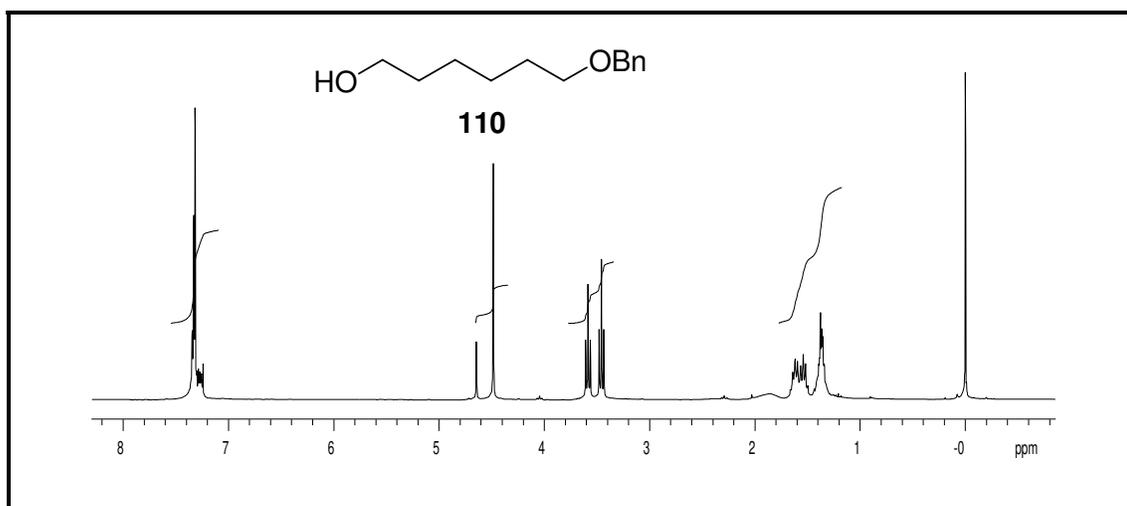


Figura 6.76: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do álcool **110**.

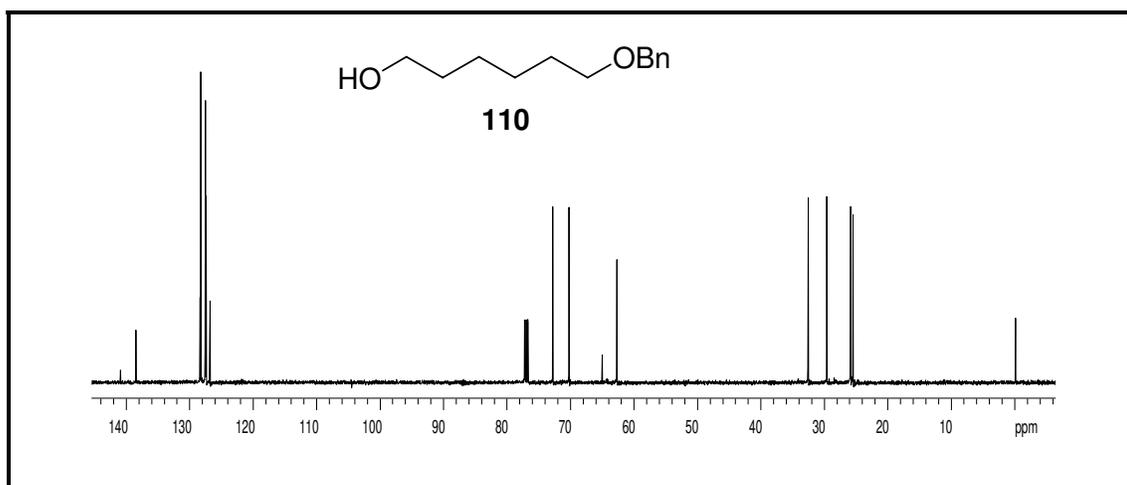


Figura 6.77: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do álcool **110**.

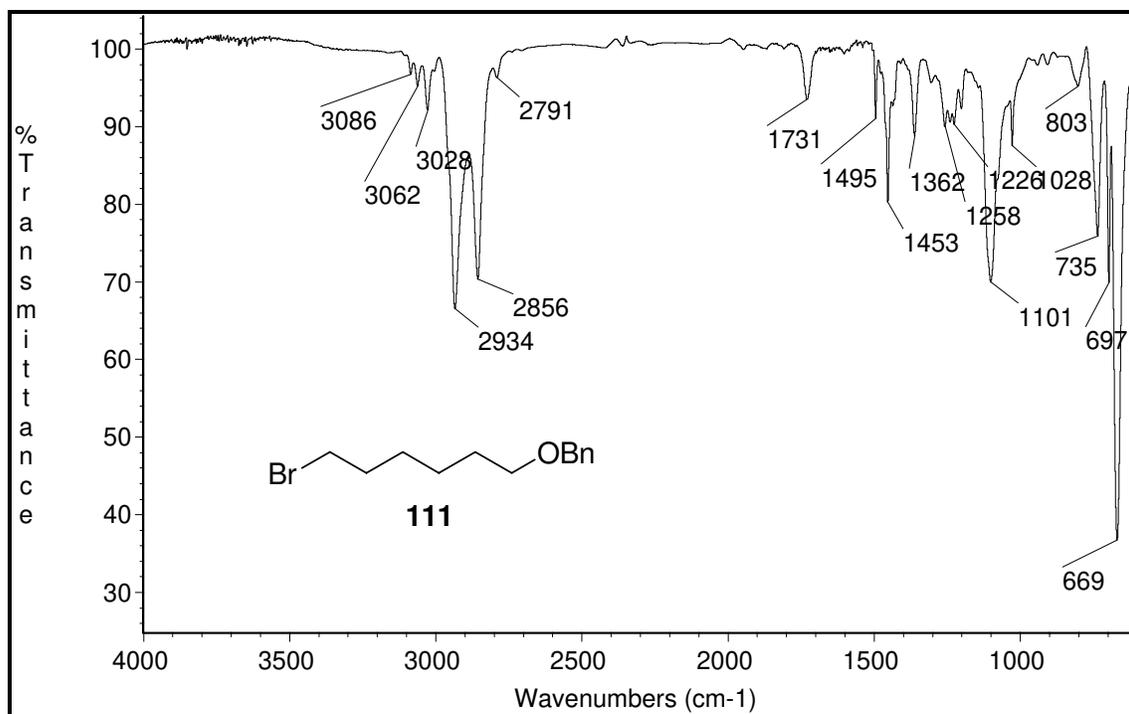


Figura 6.78: Espectro de IV do haleto **111**.

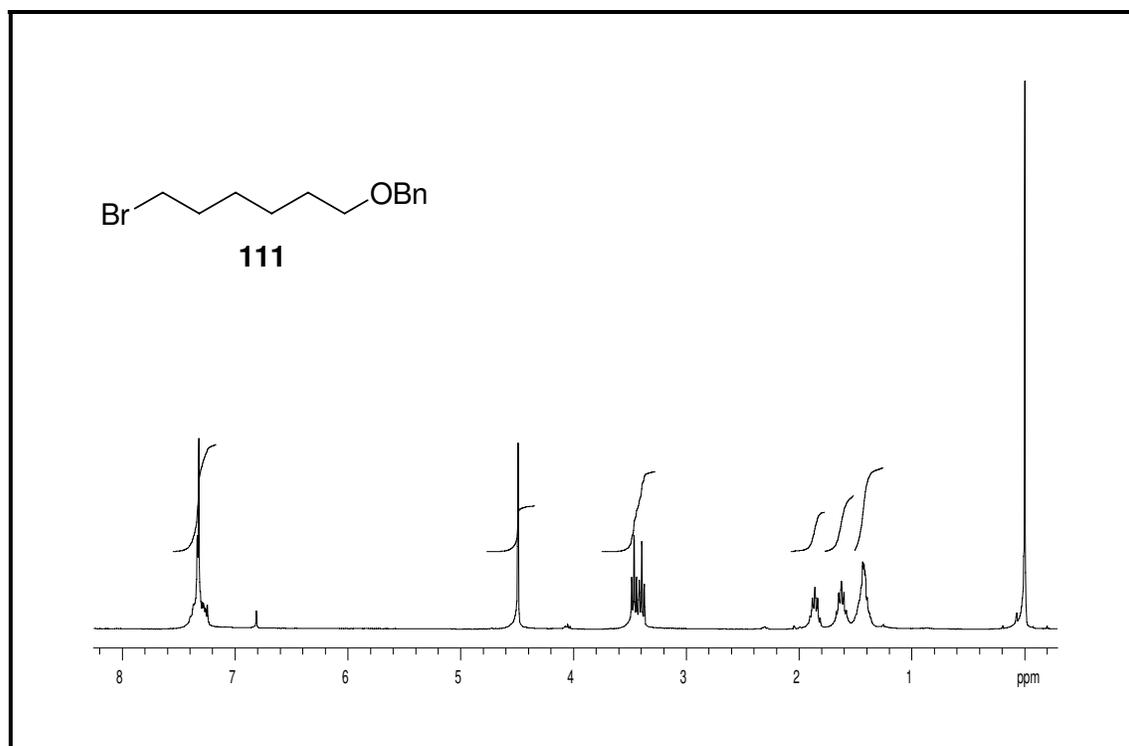


Figura 6.79: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do haleto **111**.

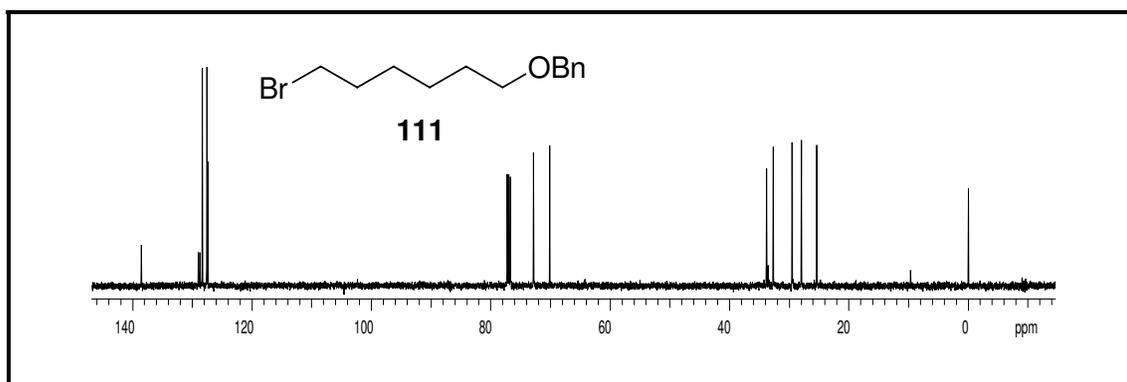


Figura 6.80: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do haleto **111**.

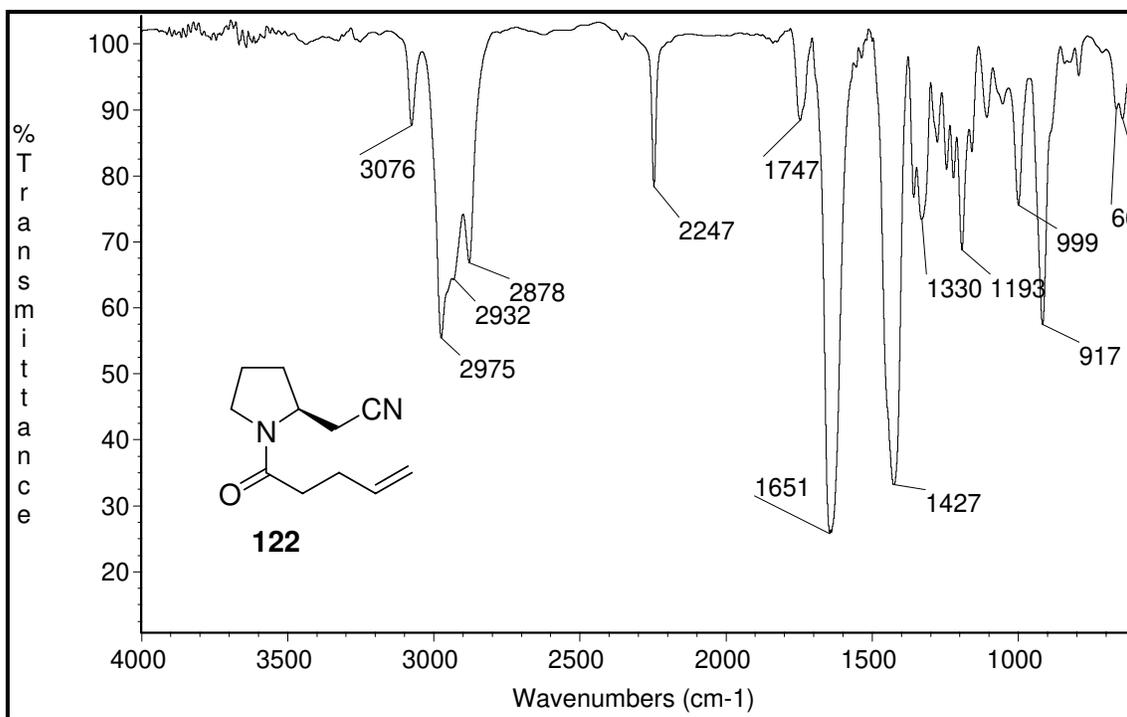


Figura 6.81: Espectro de IV da amida **122**.

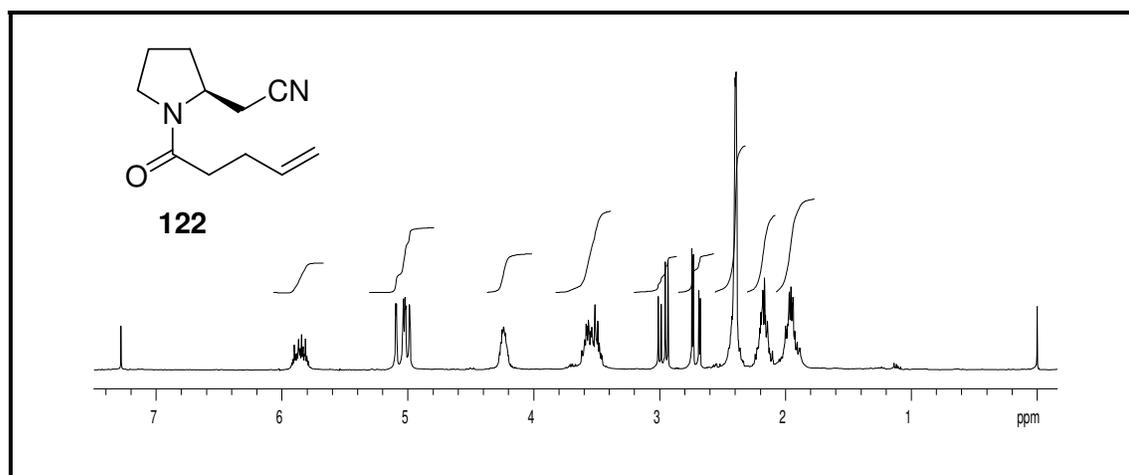


Figura 6.82: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da amida **122**.

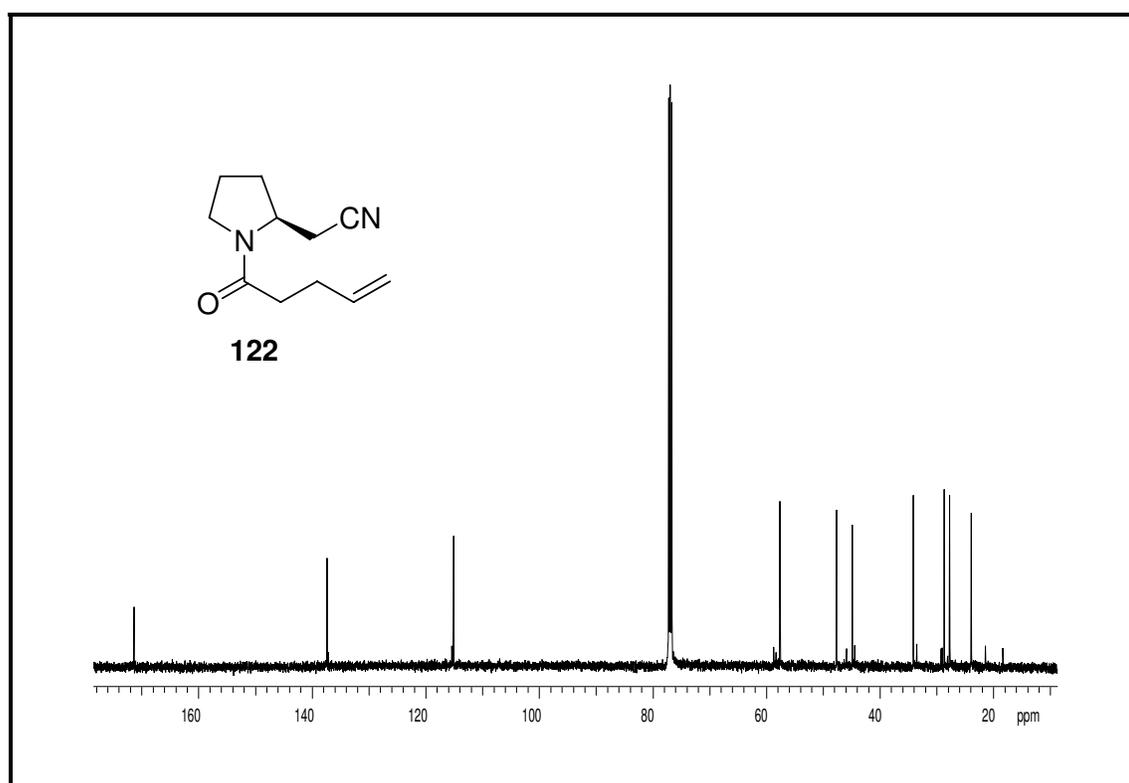


Figura 6.83: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da amida **122**.

7. Referências Bibliográficas.

- 1) McKillop, A.; *An Introduction to the Chemistry of Alkaloids*, Butterworth, London, **1970**.
- 2) Hesse, M.; *Alkaloid Chemistry*, Wiley-Interscience, John Wiley & Sons, NY, **1978**.
- 3) [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. and Harborne, J. B., *Natural Products. Their Chemistry and Biological Significance*, Addison Wesley Longman, Ld. Harlow, Essex, **1994**.
- 4) Facchini P. J. *Annu. Rev. Plant. Physiol. Plant. Mol. Biol.* **2001**, 52, 29.
- 5) Chou W-M.; Kutchan T. M. *The Plant Journal*, **1998**, 15, 289.
- 6) Daly, J. W.; Spande, T. F.; Whittaker, N.; Highet, R. J.; Feigl, D.; Tokuyama, T.; Nishimori, N.; Myers, C. W. *J. Nat. Prod.* **1986**, 49, 265.
- 7) Daly, J. W.; Edwards, M. W. *J. Nat. Prod.* **1988**, 51, 1188.
- 8) Daly, J. W.; Edwards, M. W.; Karle, I. L.; Nishimori, N.; Tokuyama, T. *Tetrahedron* **1986**, 42, 3453.
- 9) Garrafo, H. M.; Jain, P.; Spande, T. F.; Daly, J. W.; Jones, T. H.; Smith, L. J.; Zottig, V. E. *J. Nat. Prod.* **2001**, 64, 421.
- 10) Daly, J. W. *J. Nat. Prod.* **1998**, 61, 162.
- 11) Pilli, R. A.; Santos, L. S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6999.
- 12) Pilli, R. A.; Dias, L. C.; Maldaner, A. O. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 717.
- 13) Pilli, R. A.; Maldaner, A. O. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 7843.
- 14) Pilli, R. A.; Dias, L. C.; Maldaner, A. O. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2729.
- 15) Sakata, K.; Chang, C. F.; Sakurai, A.; Tamura, S.; Murakoshi, S. Aoki, K. *Agric. Biol. Chem.* **1978**, 42, 457.

- 16) [a] Lin, W. H.; Ye, Y.; Xu, R. S. *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 571. [b] Ye, Y.; Xu, R. S.; Qin, G. W. *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 665.
- 17) Daly, J. W. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 445.
- 18) Berkowitz, B. A.; Bevins, C. L.; Zasloff, M. A. *Biochem. Pharmacol.* **1990**, *39*, 625.
- 19) Kim, Y. W.; Brown, G. H.; Mosher, H. S.; Fuhrman, F. A. *Science*, **1975**, *189*, 151.
- 20) Aronstam, R. S.; Eldefrawi, A.T.; Pessah, I. N.; Daly, J. W.; Albuquerque, E. X.; Eldefrawi, M. E. *J. Biol. Chem.* **1981**, *256*, 2843.
- 21) [a] Pilli, R. A.; de Oliveira, M. D. C. F. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 117. [b] Rosso, G. B. Orientador: Pilli, R. A. Tese de Doutorado: *Estudos Visando à Elucidação Estrutural do Alcalóide Parviestemoamida: Síntese (+/-)-10-Epi-Parviestemoamida*, **2005**, Unicamp, Campinas, SP.
- 22) [a] Willlliams, D. R.; Brown, D. L.; Benbow, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1923. [b] Williams, D. R.; Shamim, K.; Reddy, J. P.; Amato, G. S.; Shaw, S. M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3361. [c] Sibi, M. P.; Subramanian, T. *Synlett* **2004**, *7*, 1211.
- 23) [a] Davies, D. E.; Doyle, P. M.; Farrant, R. D.; Hill, R. D.; Hitchcock. P. B.; Sanderson, P. N.; Young, D. W. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8887. [b] Davies, D. E.; Doyle, P. M.; Hill, R. D.; Young, D. W. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 301.
- 24) Toyooka, N.; Dejun, Z.; Nemeto, H.; Garrafo, H. M.; Spande, T. F.; Daly, J. W. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 581.
- 25) Toyooka, N.; Dejun, Z.; Nemeto, H.; Garrafo, H. M.; Spande, T. F.; Daly, J. W. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 577.
- 26) [a] Holmes, A. B.; Smith, A. L., Williams, S. F.; Hughes, L. R.; Lidert, Z.; Swithenbank, C. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1393; [b] Polniaszek, R. P.; Belmont, S. E. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4868; [c] Kim, G.; Jung, S. D. ; Kim, W. J. *Organic*

- Lett.* **2001**, *3*, 2985; [d] Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 520. [e] Martin, S. F.; Bur, S. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8905.
- 27) [a] Altmann, K-H; *Tetrahedron Lett.* **1993**, *48*, 7721. [b] Chamberlin, A. R.; Miller, S. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8100.
- 28) Speckamp, W. N.; Hubert, J. C.; Wijnberg, J. B. P. A.; *Tetrahedron* **1975**, *31*, 1437.
- 29) Langois, N.; Rojas, A.; *Tetrahedron* **1993**, *49*, 77.
- 30) Pedregal, C.; Esquerria, J.; Collado, I. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5011.
- 31) Casiraghi, G.; Gaetani, E.; Battistini, L.; Zanardi, F.; Rassa, G.; *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 168.
- 32) Hajos, Z. G.; Parrish, D. A.; *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3244.
- 33) [a] Evans, A. D.; Urpi, F.; Somers, T. C.; Clark, J. S.; Bilodeau, M. T.; *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8215. [b] Bach, T.; Jödicke, K.; Kather, K.; Fröhlich, R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2437.
- 34) [a] Blum, Z.; Ekstrom, M.; Wistrand, L-G. *Acta Chem. Scand. B* **1984**, *38*, 297. [b] Luke, G. P.; Morris, J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3013.
- 35) Eustache, J.; Weghe, P. V.; Nouen, D. L.; Uyehara, H.; Kabuto, C.; Yamamoto Y.; *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4043.
- 36) Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Organic Chemistry*, Oxford University Press, **2001**, 295.
- 37) Solomons, T. W. G.; Fryhle, C. B. *Organic Chemistry*, 8^a Ed., John Wiley & Sons, **2004**, 829.
- 38) Park, S-M.; Kim, B-S. *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*, 9918.
- 39) [a] Xue, J.; Shao, N.; Guo, Z. W. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4020. [b] Gaucher, A.; Zuliani, Y.; Cabaret, D.; Wakselman, M.; Mazaleyrat, J. P. *Tetrahedron Asym.* **2001**, *12*, 2571 [c] Gaucher, A.; Wakselman, M.; Mazaleyrat, J. P.; Crisma, M.; Formaggio, F.; Toniolo, C. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1715.

- 40) [a] March, J. *Advanced Organic Chemistry* John Wiley & Sons: New York, **1992**; 416; (b) Trost, B. M *Comprehensive Organic Synthesis* Ed.; Pergamon Press: Oxford, **1991**, 6, 381.
- 41) Para uma revisão ver: Albericio, F.; Chinchilla, R.; Dodsworth, D. J.; Nájera, C. *Org. Prep. Proc. Int.* **2001**, 33, 203.
- 42) Chinchilla, R.; Dodsworth, D. J.; Nájera, C.; Soriano, J. M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 463.
- 43) [a] Xu, Y.; Miller, M. J. *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 4314. [b] Chen, Z.; Ye, T. *New J. Chem*, **2006**, 30, 518. [c] Sharp, L. A.; Zard, S. Z. *Org. Lett.*, **2006**, 8, 831.
- 44) [a] Shono, T.; Hamaguchi, H.; Matsumura, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 97, 4264. [b] Para uma série de revisões sobre oxidação anódica ver: Lund, H.; Hemmerich, O. *Organic Electrochemistry*, 4^a Ed., **2001**, Marcel Dekker, Inc., New York.
- 45) Shono, T.; Matsumura, Y.; Tsubata, K. *Organic Syntheses, Coll.*, **1990**, 7, 307 e **1985**, 63, 206.
- 46) Barrett, A. G. M.; Pilipauskas, D. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2787.
- 47) Mukaiyama, T.; Banno, K.; Narasaka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 27, 7503.
- 48) Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 10, 1669.
- 49) [a] Pilli, R. A.; Zanotto, P. R.; Böckelmann, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 7003. [b] Referência 14. [c] Pilli, R. A.; Rosso, G. B. In *Science of Synthesis. Houben-Wiley. Methods of Molecular Transformations*. Vol. 27, Padwa, A.; Ed., Thieme Stuttgart, **2004**.
- 50) Shono, T.; Matsumura, Y.; Tsubata, K.; Uchida, K. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 2590.

- 51) [a] Asada, S.; Kato, M; Asai, K; Ineyama, T.; Nishi, S.; Izawa, K.; Shono, T. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 486. [b] Shono, T.; Fujita, T.; Matsumura, Y. *Chemistry Lett.* **1991**, 81.
- 52) Wistrand, L-G.; Skrinjar, M. *Tetrahedron* **1991**, 47, 573.
- 53) Referência 30: Pedregal, C.; Esquerra, J.; Collado, I. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5011.
- 54) Celimène, C.; Dhimane, H.; Lhommet, G.; *Tetrahedron* **1998**, 54, 10457.
- 55) Leclercq, S.; Thirionet, I.; Broeders, F.; Daloz, D.; Meer, V., R.; Braekman, J., C.; *Tetrahedron* **1994**, 50, 8465.
- 56) Dhimane, H.; Corinne, V.; Lhommet, G.; *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1415.
- 57) [a] Martin, S. F.; Bur, S. K. *Tetrahedron*, **1999**, 55, 8905. [b] Célimène C.; Dhimane H.; Bail, M. L.; Lhommet, G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6105.
- 58) [a] Stevens, R. V.; Lee, A. W. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 102. [b] Comins, D. L.; Zheng, X.; Goehring, R. R. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1611. [c] Davies, S. B.; McKervey, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1229. [d] Michel, P.; Rassat, A. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 8908. [e] Hinman, M. M.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7751. [f] Martin, S.; Barr, K. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 3299. [g] Martin, S.; Barr, K. J.; Smith, D. W.; Bur, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 6990.
- 59) Sassian, M.; Tuulmets, A. *Helvetica Chimica Acta* **2003**, 86, 82.
- 60) Shriver, D. F.; Atkins, P. W.; Langford, C. H. *Inorganic Chemistry*, Oxford University Press, **1991**, 172.
- 61) [a] Calderon, N, *Acc. Chem. Res.* **1972**, 5, 127. [b] Calderon N; Chen HY; Scott KW *Tetrahedron Lett.* **1967**, 34, 3327.
- 62) Bazan, G.C.; Oskam, J.H.; Cho, H.N.; Park, L.Y.; Schrock, R.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 6899. [b] Schrock, R.R. *Tetrahedron* **1999**, 55, 8141.
- 63) Grubbs, R.H. *J. Macromol. Sci. – Pure Appl. Chem.* **1994**, A31, 1829.

- 64) Grubbs, R.H.; Trnka, T.M. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18.
- 65) Nguyen, S.T.; Johnson, L.K.; Grubbs, R.H.; Ziller, J.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3974.
- 66) [a] Martin, S. F.; Chen, H-J.; Courtney, A. K.; Liao, Y.; Pätzelt, M.; Ramser, M. N.; Wagman, A. S.; *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7251. [b] Fu, G. C.; Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9856. [c] Dias, E. L.; Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3887. [d] Bieräugel, H.; Jansen, T. P.; Schoemaker, H. E.; Hiemstra, H.; Maarseveen, J. H.; *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2673.
- 67) Para uma revisão de RCM de compostos nitrogenados ver: Phillips, A. J.; Abdell, A. D. *Aldrichimica Acta* **1999**, *32*, 75. [b] Deiters, A.; Martin, S. F. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2199.
- 68) Rutjes, F.P.J.T.; Schoemaker, H.E. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 677.
- 69) [a] Arisawa, M.; Takesawa, E.; Nishida, A.; Mori, M.; Nakagawa, M. *Synlett* **1997**, 1179. [b] Lim, S. H.; Ma, S.; Beak, P. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 9056.
- 70) Straub, B. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2.
- 71) Sobre migração de duplas ligações em metátese de olefinas ver: [a] Schmidt, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1865. [b] Schmidt, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 816.
- 72) Santos, L. S.; Orientador: Pilli, R. A. Tese de Doutorado: *Síntese da Homopumiliotoxina 223G, Arborescoidinas A-C, Levobupivacaína e Mepivacaína. Estratégia de Síntese da Pleiocarpamina e Akagerina. Estudo Mecânico de Reações Utilizando ESI-MS/MS*, **2003**, Unicamp, Campinas, SP.
- 73) Horiuti, I.; Polanyi, M. *Trans. Faraday Soc.* **1934**, *30*, 1164.
- 74) Chatt, J.; Duncanson, L.A. *J. Chem. Soc.* **1953**, 2939.
- 75) Augustine, R.L., “*Heterogeneous Catalysis for the Synthetic Chemist*”, Marcel Dekker Inc., NY, **1996**.
- 76) Adam, R.; Voorhees, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *44*, 1683.

- 77) [a] Cossy, J.; Bargiggia, F.C.; BouzBouz, S. *Org. Lett.* **2003**, *20*, 459. [b] Enders, D.; Voith, M. *Synlett* **2002**, *1*, 29. [c] David, O.; Blot, J.; Bellec, C.; Lhommet, G.; Fargeau-Bellassoued, M.C.; Haviari, G.; Celerier, J.P.; Gramain, J.C.; Gardette, D. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3122.
- 78) Cossy, J.; Bargiggia, F.C.; BouzBouz, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6715.
- 79) Huwe, C. M.; Blechert, S. *Synthesis* **1997**, 61.
- 80) Para metodologia utilizando SOCl₂ ver: Kent, R. E.; McElvain, S. M. *Org. Syn. Coll. III* **1995**, 490.
- 81) Pilli, R. A.; Costa, P. R. R.; Pinheiro, S.; Vasconcelos, M. L. A. A. *Substâncias Carboniladas*, Artmed Editora AS, **2003**.
- 82) Sabino, A. A. Orientador: Pilli, R. A. Tese de Doutorado *Estudos sobre a síntese de lactonas de 10-membros : pinolidoxina, herbarumina I e herbarumina II*, **2002**, Unicamp, Campinas, SP.
- 83) [a] Chu, W.; Zhang, J.; Zeng, C.; Rothfuss, J.; Tu, Z.; Chu, Y.; Reichert, D. E.; Welch, M. J.; Mach, R. H. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 7637. [b] Dahlin, N.; Bogevig, A.; Adolfsson, H. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1101. [c] Malpass, J. R.; Patel, A. B.; Davies, J. W.; Fulford, S. Y. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9348.
- 84) Lapis, A. A. M. Orientador: Pilli, R. A. Tese de Doutorado: *Ligantes Quirais Nitrogenados em Reações de Hidrogenação Catalítica Assimétrica e Redução Enantiosseletiva com Oxazaborolidinas*, **2005**, Unicamp, Campinas, SP.
- 85) Einhorn, J.; Einhorn, C.; Luche, J-L. *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 1105.
- 86) [a] Mukaiyama, T.; Banno, K.; Narasaka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *27*, 7503. [b] Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *36*, 3769.
- 87) McDougal, P. G.; Rico, J. P.; Oh, Y. I.; Condon, B. D. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3388.
- 88) de Fátima, A.; Pilli, R. A. *Arkivoc* **2003**, *10*, 118.
- 89) White, B. H.; Snapper, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14901.

- 90) Dados da literature para: álcool **109** ver Kaiser, F.; Schwink, L.; Velder, J.; Schmalz, H. G. *J. Org. Chem* **2002**, *67*, 9248; álcool **111** ver Spielmann, H. P.; Micali, E.; Chehade, K. A. H.; Isaacs, R. J.; Andres, D. A *Biochemistry*, **2001**, *40*, 12254; haleto **112** ver Jew, S-s.; Kim, H.; Jeong, B. *Tetrahedron Asym.* **1997**, *8*, 1187.
- 91) [a] Sanner, C.; Larcheveque, M. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 6407. [b] Viallefont, P.; Pigiere, C.; Jacquier, R.; Hallaoui, A. E.; Bajgrowicz, J. A. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 1833. [c] Negishi, E.; Swanson, D. R.; Rousset, C. J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5406. [d] Mori, K.; Nakayama, T. *Liebigs Ann. Recueil* **1997**, 839.
- 92) Lipshutz, B. H.; Wilhelm, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7672.
- 93) Scheiper, B.; Glorius, F.; Leitner, A.; Fürstner, A. *Proc. Nat. Acad. Sci.* **2004**, *101*, 11960.
- 94) Whitesides, G. M.; Fisher Jr, W. F.; Filippo, J. S.; Bashe, R. W.; House, H. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 4871.
- 95) Cryle, M. J.; Matovic, N. J.; De Voss, J. J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3341.
- 96) Whitesides, G. M.; Fischer, W. F.; Filippo, J. S.; Bashe, R. W.; House, H. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 4871.
- 97) Gool, M. V.; Zhao, X.; Sabbe, K.; Vandewalle, M. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2241.
- 98) Costa, I. M.; Orientador: Stefani, H. A. Tese de Doutorado: *Síntese dos ácidos montipóricos A e B, virol C e ácido pinélico* **2004**, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, USP, SP.
- 99) [a] Cardillo, G.; Gentilucci, L.; Qasem, A. R.; Sgarzi, F.; Spampinato, S. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2571. [b] Harrowven, D. C.; Pascoe, D. D.; Demurtas, D.; Bourne, H. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *4*, 1221. [c] Zhang, J.; Labaree, D. C.; Hochberg, R. B. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 1428. [d] Fuwa, H.; Okamura, Y.; Natsugari, H. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5341. [e] Referência 83: Lapis, A. A. M.

Orientador: Pilli, R. A. Tese de Doutorado: *Ligantes Quirais Nitrogenados em Reações de Hidrogenação Catalítica Assimétrica e Redução Enantiosseletiva com Oxazaborolidinas*, **2005**, Unicamp, Campinas, SP.

100) Hoye, T. R.; Ye, Z.; Yao, L. J.; North, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12074.

101) Para metodologias de reação de Wittig e derivados ver: Williams, J. M. J. *Preparation of Alkenes: A Practical Approach*, Oxford University Press, **1996**, 19.

102) Para uma minirevisão sobre reações de acoplamento ver: Frisch, A. C.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 674.

103) Terao, J.; Watanabe, H.; Ikumi, A.; Kuniyasu, H.; Kambe, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4222.

104) Silverstein, R., M.; Bassler, G., C.; Morrill, T., C. *Identificação Espectrofotométrica de Compostos Orgânicos* Ed. Guanabara Koogan S.A., RJ, **1994**.

105) Kown, T. W.; Keusenkothen, P. F.; Smith, M. B. *J. Org. Chem* **1992**, *57*, 6170.

106) Dias, L. C.; Orientador: Pilli, R. A. Tese de Doutorado: *Diastereosseletividade 1,3 na Redução de b-Aminocetonas Acíclicas. Aplicação de Íons N-Acilmínio na Síntese de Alcalóides Piperidínicos, Quinolizidínicos e Indolizidínicos* **1994**, Unicamp, Campinas, SP.

107) Koh, D. W.; Coyle, D. L.; Mehta, N.; Ramsinghani, S.; Kim, H.; Slama, J. T.; Jacobson, M. K. *J. Med. Chem* **2003**, *46*, 4322.

108) Molander, G. A.; Romero, J. A. C. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2631.

109) Mosca, R.; Fagnoni, M.; Mella, M.; Albini, A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 10319.

110) Chu, W.; Zhang, J.; Zeng, C.; Rothfuss, J.; Tu, Z.; Chu, Y.; Reichert, D. E.; Welch, M. J.; Mach, R. H. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 7637.

111) De Luca, L.; Giacomelli, G.; Porcheddu, A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 553.